Augusto Sola

TOMO I

CUIDADOS NEONATALES

Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo



Edimed

CUIDADOS NEONATALES

Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo



AUGUSTO SOLA

Profesor de Neurociencia en Pediatría, UMDNJ.

Ex-Presidente de SIBEN (Sociedad Ibero-Americana de Neonatología)

Edimed

Sola, Augusto
Cuidados neonatales : descubriendo la vida de un recién nacido enfermo . - 1a ed. - Buenos Aires : Edimed-Ediciones Médicas, 2011.
v. OC, 1642 p. : il. ; 28x20 cm.

ISBN 978-987-25303-4-1

1. Neonatología.

CDD 618.920 1

© CUIDADOS NEONATALES.
Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo.
2.000 ejemplares.

© 2011 Edimed-Ediciones Médicas SRL
Paraguay 2019 1° "B" (C1121ABD), C.A.B.A.
República Argentina
Telefax: (54-11) 4962-2416
e-mail: info@edimed.com.ar

Coordinación editorial:
Fernanda Gallego

Impresión:
CyS Offset, Enero 2011

ISBN 978-987-25303-4-1. Obra completa
ISBN 978-987-25303-5-8. TOMO I
ISBN 978-987-25303-6-5. TOMO II

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723

Todos los derechos reservados
All rigths reserved

Impreso en Argentina
Printed in Argentina

AGRADECIMIENTO

Agradezco al personal de EDIMED, y en especial a Fernanda Gallego, por su apoyo incondicional y por su esfuerzo. A ella, a Carlos, a Guadalupe y a sus mellizas gracias también por compartir, gracias por su ejemplo. ¡Gracias!

Escribo estos párrafos que siguen como hijo, como hermano, como padre, como amigo, como pareja, como médico, como pediatra, como neonatólogo, como clínico, como investigador, como suegro, como abuelo, como lector, como soñador, ... en fin, los escribo como soy.

Doy gracias en un período bien representativo de mi existir y de mi ser. Uno de los más importantes, transitando adversidad, sufrimiento y crecimiento.

Al finalizar este libro, mi sentir es de recuerdo y de gratitud, que es un sentimiento del corazón. Desde mi primer libro impreso en 1.987, en el del 2.000 y en "Diálogos en Neonatología" del 2.009, expreso mi agradecimiento para muchos que, de una u otra manera, tejiendo el presente de aquel entonces, han permitido que se concretara esta obra de hoy, seres que han dejado su propia obra en mi interior a través del tiempo. Agrego en estos párrafos, ya que muchas cosas en mi vida han ido cambiando profundamente desde que decido escribir este libro hace unos dos años, a las personas que mencionaré a continuación.

A mis padres, **Alicia y Benigno,** gracias a quienes nací y quienes me dieron la oportunidad de algo que la vida les había negado a ellos: educación e instrucción. Igual de importante (¿o más?), me enseñaron desde la cuna a *hacerme bien haciendo el bien para otros*. Le agradezco muy inmensamente a mi padre por dos cosas que me repetía y repetía: "Viví para servir. Sino, no vas a servir para vivir" y "Hay una enorme diferencia entre existir y estar vivo". A mi padre, y a todos aquéllos que como él animan y apoyan a sus hijos a encontrar y a seguir su propio camino en la vida, les digo: ¡Adelante! A mí madre, quien me sigue mostrando que aún después de los 80 se puede crecer, cambiar, esperar, reír, sufrir, amar y contribuir al bienestar de otros.

Mis hermanos, ¿qué decir? **Benigno** querido, de vos y con vos escribí prosas, poemas y cartas. Sé lo que me quisiste, lo que me llegaste y sé de tu interno sufrir, de tus rosas y esas espinas de los rosales. Ahora, hace poco más de dos años que te veo diferente, que me llega tu mensaje cada vez más renovado y de cambiantes formas, claramente. En tu muerte te siento cada vez más en mi vida.

Fernando, ¡hoy somos dos! Gracias por tu compañía, por tu hacer en silencio, por tu humor, por tu entereza, y ahora, hace poco, por estar con y por Benigno cuando ningún otro pudo o quiso hacerlo. Y por P-B, ¡gracias! También mi agradecimiento a tus hijos y a Marcela, porque cada uno de ellos me brinda lo mejor de sí mismos: ¡Adelante!

Estos últimos años me siguen mostrando que algunas personas que uno consideraba amigos no lo eran, estaban cerca en las buenas para lo que fuera, estaban cerca mientras obtenían sus objetivos según sus intereses, no por amistad. Pero la amistad es un honor. Algunos sí que fueron bien amigos en las malas. Doy gracias a ***Marta****, como se las di siempre, sin claudicaciones. Y a* ***Maco****, amigo por más de medio siglo, que con paz, humor, profundidad y sabiduría es un amigo que guía. Y para los amigos que aparecieron en las malas no hay distancia ni tiempo. Especialmente quiero expresar mi gratitud a* ***Guillermo, Hernando, Fredy y Gaba*** *por mucho. También deseo agradecer a Gabriel, por sus sentimientos, y a un país, Colombia y su gente. En lo profesional, una gran cantidad de personas en Colombia me abrieron su corazón y su espíritu. Fueron muchos, no deseo omitir a ninguno, y menos a Esperanza y a Carlos y a Richard, con quien aprendimos juntos muchas cosas. Este libro se terminó de escribir en Santa Marta, Colombia, y por ello quedo infinitamente agradecido a Luciano y a Sandra.*

Gracias a aquéllos que recién llegan a este mundo, más incluso a aquéllos tan necesitados que sufren enfermedad, y a sus familias. Ellos me muestran que la medicina es servicio y me enseñan a ser humilde, a respetar la vida, a estar presente, a vivir intensamente cada momento y también ... a dejar ir.

A muchas madres de recién nacidos enfermos, por lo que me enseñaron.

A todos los que en su tarea cotidiana anteponen el cuidado del recién nacido y su familia a sus propios problemas, ambiciones y enconos personales, va mi sentida gratitud y reconocimiento. A tantos mentores, enfermeros y

enfermeras, médicos en formación, colegas, trabajadores sociales, por lo que brindan y lo que me brindaron de su sabiduría sin egoísmos.

También doy gracias aquí a aquéllos que a lo largo de la vida me han perseguido, calumniado, difamado y que han intentado de maneras distintas entorpecer mi andar. Afortunadamente, no lo han logrado. Pero, es cierto, han hecho ese andar más arduo y difícil. Pasaron los años y aprendí que cada uno de ellos tiene algo en común (ambición, envidia, celos, distorsión de los hechos, apariencia de lo auténtico, dañar a otros). Ellos también me ayudaron a fortalecer mi paciencia, mi sabiduría y mi compasión, mi capacidad de perdonar y mi altruismo ¡Gracias!

***A mis hijos**, por todo, ¡gracias! Ustedes han sido la fuerza del amor en mi vida desde su niñez y durante su adolescencia, su adultez y su paternidad o maternidad. **Mariana, Carolina, Augusto (Chúber), Ignacio (Nacho)**, les doy gracias a cada uno por su individualidad, su crecer, sus errores, sus demandas, sus enseñanzas, cada uno en su forma tan diferente, única. La mejor manera de predecir el futuro es inventarlo, crearlo, hacerlo cada día. Descubra cada uno lo suyo, y deje cada uno salir lo suyo, siempre, como hoy. A Agustín, Male y a Sole, porque van cuidando y compartiendo su vida con ellos.*

*A Carolina y a Mariana, gracias por ayudarme a ver mejor todo lo que transita una madre de un bebé enfermo. A mis **nietos**, unas palabras sentidas para los ocho y también para los tres que estuvieron muy enfermos cuando recién nacieron. **Michelle**, mi nieta mayor, un pensamiento de amor. Su historia se va haciendo cada día, mes a mes, año a año, como la de todos. Ahora, en el 2.011, ¡llegó a los 15! Sus primeros 15 meses de vida fueron con enfermedad, fragilidad, cirugías, cuidados intensivos. Sin esforzarse ni planearlo, sin palabras ni imposiciones, sin sermones ni declamaciones, en silencio, o con algún llanto, pudo en sus primeros dos años producir un impacto muy positivo en la vida de tantos, al ayudarlos a que "vean el mundo" desde una nueva perspectiva, más amplia, más humana, con más corazón. En aquellos años Michelle fue quien me ayudó a ser abuelo por primera vez, pero también a dar nuevos pasos para ser un neonatólogo mejor, más perceptivo, con más empatía, más enfocado. A interiorizar que cuando un médico actúa con relación a un hecho tan importante como el futuro de la salud de un bebé y su familia, no debe aceptar ni permitir distracciones menos importantes, de cualquier tipo que sean, que tantas veces se presentan. Y esto es un camino clave en la salud y el bienestar de los otros. Profundo. Pasan los años y puedo, durante este siglo, seguir deseando con la misma resiliencia que tuve en el siglo pasado. Y para que no "me lo olvide", vino después **Pedro** a seguir demostrándome que eso es así, que el futuro de la salud de un bebé depende de muchas cosas, pero una cosa clave es que los cuidadores pongan primero y antes que nada ese objetivo de bienestar y salud de cada recién nacido que aceptan cuidar, y que no se distraigan por ningún motivo. Sea lo que fuere, será siempre menos importante. Y luego, algunos años después, nació **Guadalupe**. Sin duda, éste es un mundo de risas y un mundo de lágrimas. Guada me lo mostró y me lo muestra hoy, cada día. Sus silencios largos, afectuosos en las primeras semanas de su vida, sus abrazos fuertes de hoy y su mirada interna, me inspiran. A mis otros nietos, **Augusto, Mateo, Delfina, Gerónimo y Juan**: ustedes me dan una perspectiva bien amplia, linda y vasta como la vida, ayudándome a mirar en profundidad los detalles y la perfección de niños con esa felicidad que está en el camino y no en la llegada. Siempre acabamos llegando donde nos esperan.*

Finalmente, la arrogancia de creer que lo sabemos todo nos impide seguir creciendo y madurando. Doy gracias a que afortunadamente me he convertido en un aprendiz permanente. En definitiva, doy gracias a la locura de la Paz, en lugar de la locura de la guerra. A la locura de Perdonar, en lugar de la locura de culpar. Doy gracias a la locura de querer ser uno mismo, en lugar de la locura de querer que otro sea como uno quiere. Doy gracias a la locura de Amar, en lugar de la locura de poseer.

Gratitud

Augusto Sola

Finalizado este libro, se lo brindo a Yolanda, quien evitó mi muerte y me reconectó con el asombro y la magia del estar vivo. Sin ella, nadie podría estar leyendo esto en este momento.

Y a mis hijos, ya que no hay mejor escuela que la propia vida y no hay mejor quehacer que el de aprender a vivir. Confíen en lo que no puedan y empezarán a sentirlo comprométanse con eso que sientan y conseguirán verlo de verdad ¿Quién sabe del futuro? Lo que sí es seguro es que tienen mi amor incondicional, sin fecha de caducidad.

INTRODUCCIÓN

"Un libro, si es malo, nadie lo puede excusar; si es bueno, ni los reyes lo pueden aplastar".

Voltaire

Las grandes obras las sueñan los genios locos. Las ejecutan los luchadores natos. Las disfrutan los felices cuerdos. Las critican los inútiles crónicos.

Escribimos la introducción para este libro en 2.011, desde enfermería y medicina conjuntamente, al igual que el cuidado neonatal.

La mortalidad infantil es causa de preocupación mundial. La mortalidad neonatal representa aproximadamente las dos terceras partes de la mortalidad infantil. Se han logrado grande adelantos en el cuidado neonatal, pero lamentablemente continúa existiendo una enorme inequidad en la atención, los cuidados y el recurso humano y tecnológico en las distintas regiones e incluso entre centros de atención en regiones bien cercanas. Por otro lado, la atención perinatal continúa siendo insuficiente y los nacimientos prematuros siguen en aumento.

El nacimiento de bebés cada vez más pequeños ha generado un cambio de paradigma en las unidades generado por la preocupación creciente de las secuelas asociadas a la prematurez y la alta complejidad. En forma paulatina pero sostenida, se va introduciendo en el ambiente neonatal una nueva filosofía de cuidado dirigido a favorecer el desarrollo neuromotor, sensorial, conductual y cognitivo con una participación activa de las familias en el cuidado de los RN. Sostenemos, como hace ya muchos años, que los padres no son visitas.

Existe una responsabilidad impostergable de todos los que cuidamos recién nacidos de trabajar para mejorar el cuidado, con el fin de disminuir la mortalidad prevenible, la morbilidad y las secuelas a corto y largo plazo. Para ello, es necesario que nos esforcemos por descubrir de qué se trata la vida de cada RN enfermo y su familia, en un enfoque individualizado, de a un recién nacido por vez. Hay muchos temas prácticos de gran importancia en los cuidados neonatales en los que hay que conocer y satisfacer las necesidades del RN enfermo minuto a minuto, con dedicación y obsesión en forma continua, para mejorar así los resultados, disminuyendo la exposición a riesgos innecesarios, a drogas tóxicas y también eliminando respuestas y acciones mecánicas o irreflexivas aplicadas en forma generalizada. Para esto, cada uno de nosotros debe comprometerse para lograr una política equitativa que optimice el recurso tecnológico y que jerarquice el recurso humano, el cual debe desarrollarse adecuadamente para responder a las demandas de cuidado de los recién nacidos con equidad.

Ha sido un gran desafío escribir muchos capítulos y varias secciones de este libro con distintos colaboradores de diferentes países de Iberoamérica en forma novedosa, con significativa incorporación de los cuidados de enfermería. Muchas enfermeras son autoras en una contribución y colaboración destacada en muchas secciones. El libro está escrito para profesionales de la salud neonatal. Esperamos que tanto los médicos en formación, los pediatras que cuidan recién nacidos, los médicos subespecialistas en neonatología, los enfermeros, los terapeutas respiratorios, los trabajadores sociales y psicólogos encuentren temas de utilidad para la mejoría continua de la calidad de los cuidados que brindan.

Incluimos muchos temas de enfermería ya que los profesionales de enfermería tienen una tarea prioritaria para este nuevo siglo, la de clarificar y consolidar su identidad profesional en neonatología. Tarea que puede lograrse trazando líneas de trabajo orientadas a determinar el cuerpo de conocimientos científicos y la organización, imprescindibles para proveer lo que necesitan en cada momento un RN y su familia. Esto le permitirá a la enfermería neonatal ocupar un lugar único e indelegable dentro de los profesionales de la salud y en la sociedad entera.

La práctica de la enfermería es mucho más que el cumplimiento de diversas tareas. Requiere agudeza intelectual, intuición para seleccionar la acción oportuna que responda a las necesidades de los recién nacidos, brindando un

cuidado individualizado con la integración de habilidades específicas. Además, requiere un alto compromiso con la salud de la población, con participación, solidaridad y espíritu cooperativo en el trabajo con otros profesionales, junto con su capacitación académica y prioridad en los valores éticos. Las enfermeras constituyen una fuerza humana y profesional de primer orden: ellas cuidan, educan, previenen, contienen en situaciones críticas, dirigen y también investigan. Desarrollan un espíritu crítico, analítico, se adaptan a nuevas competencias técnicas, pero mantienen el calor humano en la atención.

Uno de los resultados de vivir y trabajar en situaciones estresantes, como lo es una unidad grande de cuidados intensivos neonatales, es que la tolerancia por lo insano aumenta exponencialmente. Por eso, debemos parar y permitir que nuestras almas nos alcancen. Para lograr la máxima excelencia en la calidad del cuidado debe existir un grupo profesional que pueda tener una mirada holística e individualizada y que utilice el conocimiento científico y la mejor evidencia disponible con sentido crítico y lo aplique según los valores de las familias. Todo esto con responsabilidad y compromiso, utilizando la creatividad con humildad, con paciencia y siempre con una presencia auténtica. Una unidad que cuida recién nacidos está formada por personas que cuidan a otras personas. Por ello, es inútil intentar producir cambios si las personas no están motivadas y comprometidas. El cuidado de calidad es una confluencia que se produce cuando ocurren cambios positivos en las convicciones y los conocimientos de las personas que logran cambiar las actitudes y conductas. Esto produce un círculo de retroalimentación positiva para el compromiso y la responsabilidad con una sinergia que se traduce en un cuidado de calidad con personal motivado, capacitado, comprometido, responsable y empático hacia las necesidades de las familias. Destacamos aquí la importancia de los médicos jóvenes y los médicos en formación de postgrado, que motivan, generan dudas, estimulan y hacen que los de más años no nos estanquemos y podamos renovarnos.

La filosofía centrada en la familia constituye un cambio considerable en la práctica tradicional de la medicina neonatal. Sostiene que los padres, la familia, son los que constituyen el factor nutriente, constante en la vida futura del recién nacido, mientras que los proveedores de salud son transitorios y pueden tener una incidencia temporaria en su desarrollo. Es responsabilidad del equipo de salud facilitar la integración de los padres a los cuidados del hijo, brindar información confiable, contener a los padres y resignificar su rol, e incluirlos en la toma de decisiones sobre un tratamiento, recordando el poder que tiene el afecto para la vida de este niño. Para humanizar la asistencia en medio de un ambiente altamente tecnificado, es necesario dominar esa tecnología. Debe tenerse en cuenta que las máquinas no son el primero ni más eficaz recurso de curación y dignidad para el recién nacido. La enfermera se convierte en el eje fundamental, es quien puede recrear para la familia lo cotidiano del bebé que se pierde entre tanta tecnología, es quien puede reconstruir o construir una historia, perdida en el momento que el recién nacido se separa de su madre. Esta historia depende de las familias, pero también en gran parte de nuestro entendimiento de las necesidades individuales de cada grupo familiar. A veces, las historias que se construyen duran horas o días, pero son todo lo que la familia tiene.

La Medicina Neonatal-Perinatal ha tenido sus triunfos y sus desastres con relación a la diseminación de intervenciones. Nuestra utopía es que todo aquel que cuida recién nacidos lo haga con algún mapa internalizado que integre la mejor evidencia disponible y los valores de importancia para los recién nacidos y su familia, para que nuestra especialidad siga progresando en forma efectiva y segura. Para ello, tenemos que formularnos preguntas y aprender de ellas, además de evaluar las acciones clínicas de la implementación de prácticas. Dos preguntas que considero pilares de las acciones en el cuidado neonatal son: ¿Por qué cuido recién nacidos? y ¿Qué es más importante? Los que se preguntan esto con frecuencia marcan la diferencia en cada acción con un recién nacido. No basta con pensar y decirnos que "nosotros hacemos tal o cual cosa". Hay que conocer qué reciben y qué no reciben cada recién nacido enfermo y su familia. Y hay que evaluar los resultados. Para ello, hay que conocer datos y no basarnos en opiniones, nuestras o de otros. A nivel institucional, hoy se hace imperioso recolectar datos que se puedan convertir en información para llevarlos a la acción, implementando prácticas necesarias, seguras y efectivas, y erradicando prácticas inadecuadas, inefectivas o dañinas. Este tipo de revisión de la evidencia es crítica para lograr programas exitosos de mejora de la calidad de los cuidados, especialmente si se desea y espera que estos proyectos mejoren los resultados clínicos. Existe una gran variación entre las unidades neonatales y, en algunas mucho más que en otras, aún falta implementar prácticas efectivas bien reconocidas y establecidas y/o existe una amplia implementación de prácticas inadecuadas y bien conocidas como inefectivas o inseguras.

El cuidado neonatal debe ser activo, oportuno y continuo, poniendo primero y antes que nada al recién nacido y centrado en la familia. Ningún recién nacido debería recibir cuidados excesivos, tóxicos, fuera de tiempo ni discontinuos. Hace ya más de 25 años dijimos que la unidad de cuidado intensivo neonatal no es un lugar con equipamiento complejo. Muy por el contrario, es algo invisible a los ojos, como la actitud mental de la gente que tiene o busca adquirir el compromiso, el conocimiento, la destreza y la dedicación para hacerla funcionar, disminuyendo así la brecha existente entre lo que se sabe y lo que reciben los recién nacidos. Aquí esperamos poder aportar para mejorar el conocimiento de los cuidadores de recién nacidos enfermos y que, en interna reflexión a lo largo de la

lectura, ellos puedan convencerse de la vitalidad de los cuidados continuos y organizados. Para que esto suceda hay que dar pasos, uno tras otro, todos los días. Como comenzamos a decir allá en nuestro libro de 1.987, y enfatizamos en el de 2.000, un paso fundamental e irrenunciable en 2.011 es que no haya horarios de visita para los padres. Entonces dijimos y hoy insistimos y enfatizamos *¡Los padres son los padres, no son visitas!*

Nos permitimos finalizar esta breve introducción con una hermosa cita de Janusz Korczak:

" ... usted dice: trabajar con niños es cansador porque hay que ponerse a su nivel, agacharse, inclinarse, encorvarse, hacerse pequeño. En esto está usted equivocado; no es eso lo que más cansa, si no el estar obligado a elevarse a la altura de sus sentimientos, estirarse, alargarse, alzarse en la punta de los pies para no herirlos ..."

Es nuestro deseo colaborar a mejorar la mirada clínica y humana para cada recién nacido y su familia, y que este libro ayude a cada uno de nosotros a descubrir sus necesidades y a mejorar su vida en forma individualizada, de a un recién nacido por vez, de a uno cada vez, *con sentimiento, en punta de pies, para no herirlos.*

Agradezco a Lic. F. Egan por algunos de los importantes comentarios para esta introducción.

AUGUSTO SOLA

INTRODUCCIÓN 2.000

"Cada vez que aprendemos algo nuevo y sorprendente, lo fascinante es darnos cuenta de que antes estábamos equivocados..."

Lewis Thomas

Este texto de *Cuidados Especiales del Feto y el Recién Nacido* es, de alguna manera, la puesta al día para el año 2.000 del primer texto que hiciéramos hace más de una década sobre *Cuidados Intensivos del Recién Nacido.*

En aquel momento, el mundo y la Neonatología en América Latina, eran muy distintos. Una de las diferencias es que hoy hay muchos más médicos con formación neonatológica y muchos más recién nacidos con atención adecuada a sus necesidades en nuestros países. Pero, aunque tantas cosas han cambiado, muchas otras siguen iguales, inmodificadas.

Sabemos que aquel texto inicial le fue de utilidad a muchos médicos, enfermeras y recién nacidos. Deseamos que éste, con todas sus modificaciones y actualizaciones, también lo sea. En este texto se mantienen en lo posible los capítulos y párrafos con fundamentos y conceptos inmodificados con el pasar de los años, esperando que sirvan de base a aquellos que se inician en esta tarea. A la vez, se agregan nuevos capítulos, secciones y párrafos cuyo objetivo es incluir muchos de los adelantos producidos en la Neonatología universal a fines del siglo XX.

Algo que hemos ido aprendiendo en esta especialidad, que ya no es nueva, es que los recién nacidos enfermos pueden sobrevivir, y sobrevivir bien. Y que lo más importante y necesario para lograr ese objetivo en su máximo potencial es la organización y el compromiso de los que proveen el cuidado.

Un cuidado que debe ser activo, oportuno, continuo, con pasión y además con compasión. Cuando hay organización y compromiso se hace improbable que el cuidado del recién nacido enfermo y de su familia se convierta en tóxico, inoportuno, desproporcionado o asistemático.

En estos 13 años transcurridos desde aquel primer libro he tenido la fortuna de conocer a muchos neonatólogos, a muchos pediatras y a muchos enfermeros en diversas regiones de América Latina. Y aprendí mucho de ellos. A través de ellos pude conocer el espíritu de esta especialidad neonatal y escuchar la definición del equipo de salud neonatal según la percepción de padres, en diversos lugares: "Esta gente es un grupo de ángeles en la tierra." Si al fin del siglo xx logramos que el cuidado feto-neonatal sea en realidad un cuidado centrado en la familia, lo que vendrá en este nuevo milenio será maravilloso. Esperamos ahora, juntos, con ansias, seguir mejorando el cuidado del feto y el recién nacido utilizando los adelantos que se produzcan en los próximos 15 años. En ese momento, con fortuna, escribiremos un nuevo texto.

HOY en 2.010, un poco antes de lo mencionado escribimos la tercer versión de este texto.

Con gratitud
AUGUSTO SOLA

INTRODUCCIÓN 1.987

La neonatología es la rama de la pediatría que se ocupa del ser humano entre el nacimiento y los 28 días de vida. Este concepto es realmente limitado y limitativo, ya que, sin duda, se debe comprender a ese ser humano desde mucho antes (concepto de medicina perinatal) y hasta mucho después, especialmente si fue un recién nacido de alto riesgo (concepto de seguimiento especializado).

El período perinatal (28 semanas de gestación - 28 días de vida prenatal) también es un período definido artificialmente. Aun cuando es muy breve en relación con la duración de la vida de un ser humano, no es necesariamente simple. En él se producen más muertes que en cualquier otro período de la vida, y muchos de los trastornos que sobrevienen en su transcurso son causa de secuelas, algunas seriamente incapacitantes para el resto de la vida.

En las últimas décadas los datos para América Latina muestran que, aun cuando la mortalidad infantil ha ido en descenso, la mortalidad neonatal se ha mantenido relativamente constante. O sea que el descenso de la mortalidad infantil se ha debido al descenso de la mortalidad en el período posneonatal (28 días - 1 año de vida). Además, el 50-70% de la mortalidad infantil se produce en el período neonatal. Queda así en claro la importancia que pueden adquirir los programas serios de atención perinatal y de cuidados neonatales.

La neonatología no es una lista simple de cuatro o cinco alteraciones patológicas, como desafortunadamente he escuchado decir muchas veces. Sin duda cerca del 90% de los recién nacidos son normales y requieren medidas de puericultura y de educación familiar que deben ser brindadas por agentes de salud capacitados para ello. Pero más del 10% de los recién nacidos tienen problemas que no pueden ser considerados como cuatro o cinco alteraciones patológicas. Si se desea lograr un descenso en la morbimortalidad neonatal es importante que los que tienen la responsabilidad de tomar decisiones conozcan las complejas necesidades de estos recién nacidos y sus familias.

Del mismo modo que los niños no son "adultos de menor tamaño" y por ello deben ser tratados por pediatras, los recién nacidos no son "niños de menor tamañoy por lo tanto deben ser tratados en muchos casos por neonatólogos. La pediatría se ha separado de la clínica médica general por importantes motivos. Cuando esto ocurrió, se generaron actitudes de recelo y preocupación en muchos clínicos. La neonatología, por otra parte, es una rama de la pediatría y no debe separarse de ella. Solamente los médicos con formación pediátrica general deben, si así lo deciden, formarse como neonatólogos. Así, un recién nacido enfermo, por la diversidad de los problemas que pueden afectarlo y por sus complejas necesidades, debe ser atendido o cuidado por un pediatra con adecuada formación neonatológica y no por un pediatra general. La neonatología es una subespecialización de la pediatría y esto debe ser aceptado sin recelo ni preocupación por los pediatras.

Los aspectos clínicos, metabólicos, fisiopatológicos y terapéuticos en el período neonatal son múltiples y muy variados. Los miembros del equipo neonatal deben conocerlos y además deben capacitarse y esforzarse para participar en programas preventivos y de educación para la salud y en acciones comunitarias. También deben interactuar con los obstetras, para colaborar en el bienestar fetal, y con los distintos integrantes del equipo de salud que participan en el objetivo de lograr el bienestar neonatal. Un neonatólogo debe estar capacitado para la atención de un recién nacido sano y para la recepción y reanimación del recién nacido en sala de partos. Además, y por sobre todo, debe lograr que la familia del recién nacido enfermo se sienta incorporada y participe activamente, contribuyendo así a establecer y afianzar el vínculo entre ellos. La "neonatología" (como concepto integral) será válida y realmente efectiva sólo si se consideran todas estas áreas.

¿Por qué hemos decidido publicar un libro sobre cuidados intensivos neonatales con colaboradores argentinos, sudamericanos, españoles y norteamericanos? Los conocimientos sobre los recién nacidos se han expandido notablemente en los últimos quince años. Más aún, los conocimientos sobre la fisiopatología en cuidados intensivos neonatales, sólo una pequeña parte de la neonatología, se han modificado y ampliado vertiginosamente durante la última década. En la Argentina, recién a partir de 1.982 se produce un amplio desarrollo de unidades de cuidados neonatales. Sin embargo, y por múltiples motivos, muchos de los profesionales que proveen este tipo de cuidados no tienen una formación adecuada ni reciben educación continua en el tema.

En este libro colaboran autores de gran experiencia. Muchos de ellos han investigado varias de las terapéuticas que hoy se utilizan en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Esperamos que recoger su experiencia sea de utilidad para los miembros del equipo de salud y para muchos recién nacidos.

No nos hemos propuesto compilar un tratado de neonatología general. Sólo se desarrollan aquí los temas relacionados con el cuidado intensivo del recién nacido, habiéndose intentado brindar información útil y práctica simultáneamente con información fisiopatológica. Los temas tratados afectan a un número reducido de recién nacidos, pero es en este grupo donde se produce la mayor parte de la morbimortalidad infantil.

El neonatólogo clínico debe intentar resolver las afecciones neonatales según se presentan. Al hacerlo tiene que adoptar conductas terapéuticas, muchas veces con urgencia debido al alto riesgo de muerte del recién nacido, y puede llegar a actuar en forma automática. Peor aún, puede no recordar la diferencia que existe entre la opinión de un hombre de ciencia (o autoridad en el tema) y la opinión científica.

La primera es una hipótesis aparentemente lógica, que se transmite en forma especulativa o autoritaria antes de que se haya comprobado su corrección. La segunda *-la opinión científica-* es una hipótesis o grupo de hipótesis que han sido comprobadas científicamente y sometidas a la evaluación y crítica de otros hombres de ciencia. Ésta, y no la primera, es la base de la óptima atención clínica. No es infrecuente que la opinión de una autoridad o los "avances" obtenidos en estudios clínicos no controlados o no randomizados deban ser modificados, al ser evaluados por la comunidad científica.

Sin duda, parte de la información aquí presentada será considerada errónea en un futuro próximo. Más aún, muchos de los temas serán conocidos con más detalle y se mejorarán las posibilidades terapéuticas. Así, creo que *aceptar el estancamiento es aceptar la derrota y contravenir una misión profesional básica. Cuando un clínico acepta menos que lo mejor que puede hacer, ya sea en el cuidado de los pacientes, en la docencia, o en la investigación, una ética profesional se encuentra en grave peligro.* También creo que *una unidad de cuidados intensivos neonatales no es sólo un lugar con complejo equipamiento y gente "experta ". La UCIN es en realidad una idea o actitud mental de gente que tiene (o quiere tener) el conocimiento, la experiencia, la destreza, el tiempo y el compromiso para hacerla funcionar.*

Espero que este libro sirva como contribución para evitar el estancamiento, para que muchos clínicos hagan lo mejor que puedan hacer y para tener presente la idea o actitud mental del cuidado intensivo del recién nacido. También espero que sirva para ampliar los conocimientos en forma dinámica y permanente, basándose en el razonamiento fisiopatológico y en la actitud crítico-científica, recordando que "el conocimiento es como una esfera: cuanto más grande, mayor será el contacto con lo desconocido".

AUGUSTO SOLA

BUENOS AIRES, AGOSTO DE 1987.

COLABORADORES

Aguar, Marta
Neonatólogo; Becaria de la Fundación para la Investigación Hospital La Fe; Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Andrés, Silvia
Neonatóloga. Facilitadora del Grupo de Seguimiento de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología. Becaria del Consultorio de Seguimiento de Recién Nacidos de Alto Riesgo. Neonatología Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Bancalari M., Aldo
Profesor Asociado de Pediatría.
Director Programa de Neonatología.
Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Baquero L., Hernando M.
Decano de Escuela de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.
Hospital Universidad del Norte y Clínica Materno Infantil Santa Mónica. Barranquilla, Colombia.

Barresi, Mónica
Licenciada en Enfermería. Buenos Aires, Argentina.

Bauer, Gabriela
Pediatra. Coordinadora de Grupo de Seguimiento de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología Asistente del Consultorio de Seguimiento de Recién Nacidos de Alto Riesgo.
Neonatología Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Bidegain, Margarita
Profesora de Pediatría y Neonatología, Universidad de Duke, Burham, North Carolina, EEUU.

Bland, Richard
Profesor de Pediatría y Neonatología, Universidad de Standford. California, EEUU.

Borbonet, Daniel
Departamento de Neonatología.
Facultad de Medicina – Centro Hospitalario Ferreira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Bouzas, Liliana L.
Pediatra Principal del Consultorio de Seguimiento de Recién Nacidos de Alto Riesgo. Neonatología Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Bravo, María del Carmen
Especialista de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

Brown, Mark S.
Profesor de Pediatría, Director de Neonatología, Dartmouth, NH, EEUU.

Brugada, María de
Neonatólogo; Becaria de la Fundación para la Investigación Hospital La Fe; Hospital Universitario La Fe. Valencia, España.

Cabañas, Fernando

Director de la Unidad de Neuroimagen y Hemodinámica Cerebral Neonatal. Departamento de Neonatología. Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid.
Jefe de Departamento de Pediatría y Neonatología Hospital Quirón Madrid, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Casares Mouriño, Javier

Jefe de Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense, España.

Cazzaniga, Mario

Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

Chattas, Guillermina

Licenciada en Enfermería.
Sub Directora de la Carrera de Especialista en Enfermería Neonatal, Universidad Austral.
Directora del Curso de atención integral del recién nacido de alto riesgo, Universidad Austral.
Docente del Curso de atención integral del recién nacido de alto riesgo, Universidad de Quilmes.
Instructora de Reanimación Cardiopulmonar, Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires, Argentina.

Cotten C., Michael

Associate Professor of Pediatrics Duke University Medical Center Durham. North Carolina, EEUU.

Deulofeut, Richard

Neonatólogo, Dallas Texas, EEUU.

Domínguez Dieppa, Fernando

Profesor Titular de Pediatría-Neonatología, Hospital "Ramón González Coro", Facultad "Comandante Dr. Manuel Fajardo", Universidad de las Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

Dussel, Verónica

Médica Pediatra - Unidad de Cuidados Paliativos Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina.
Fellow – Harvard Medical School. Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care Dana Farber Cancer Institute. Boston, EEUU.

Egan, Fernanda

Licenciada en Enfermería, Enfermera Jefe, Buenos Aires, Argentina.
Coordinadora de los Servicios de Neonatología y Pediatría del Sanatorio de la Trinidad Palermo. Buenos Aires, Argentina.
Docente de la Carrera de Especialista Neonatal de la Universidad Austral. Buenos Aires, Argentina.
Instructora de Reanimación Cardiopulmonar, Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires, Argentina.

Fajardo, Carlos Alfonso

Profesor Clínico Asociado, Pediatría Universidad de Calgary. Alberta, Canadá.

Fajardo, Maria Florencia

Fellow de Neonatología, Holtz Children's Hospital, Universidad de Miami. Florida, EEUU.

Fariña, Diana

Jefa de Neonatología Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.
Directora de la Carrera de Especialista en Neonatología Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Ferrer Marín, Francisca

Médico Adjunto de Hematología-Hemoterapia. Centro Regional de Hemodonación. Murcia. España.
Division of Newborn Medicine, Children's Hospital Boston. Harvard Medical School. Boston, Massachusetts, EEUU.

Gaidimauskas, Analia

Bioingeniera, R&D, MEDIX, Buenos Aires, Argentina.

Garrido-Lestache, Mª Elvira

Especialista Adjunto de Cardiología Pediátrica Hospital Universitario Ramón y Cajal – Madrid. Madrid, España.

Gerulewicz Vannini, Donatella

Médico Adscrito del Área de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Secretaría de Salud, D.F., México.

Goldberg, Ronald

Neonatólogo. Subdirector de la Carrera de Especialista en Neonatología Universidad de Buenos Aires. Argentina.
Médico principal del Área de Terapia Intensiva Neonatal Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.
Médico coordinador de Unidad de Cuidados intensivos Neonatales Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina.

Golombek, Sergio

Profesor de Pediatría y Salud Pública, New York Medical College. Médico Neonatólogo, Maria Fareri Children's Hospital at Westchester Medical Center. New York Medical College-Valhalla. Nueva York. EEUU.

González Morandé, Álvaro

Profesor Asociado, Director del Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Gregory, George A.

Profesor de Pediatría, Anestesia, Terapia Intensiva y Neonatología, Universidad de California, San Francisco, EEUU.

Gressens, Pierre

Neurólogo Pediatra, Investigador de Neurología Neonatal, INSERM, Profesor de Pediatría y Neurología Infantil, Hospital R. Devre. París, Francia.

Guerra, Juan Carlos

Ingeniero Electrónico, VP, MEDIX. Buenos Aires, Argentina.

Hernández Madrid, Antonio

Cardiología Pediátrica. Unidad de Arritmias. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

Hernández-Andrade, Edgar

Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes México D.F., México.

Iorcansky, Sonia

Endocrinóloga Pediatra. Médica Consultora del Laboratorio de Pesquisa de Enfermedades Congénitas Inaparentes y del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.
Investigadora Principal de la Carrera de Investigador de la Ciudad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Jiménez Mateo-Sidrón, Fernando

Unidad Medicina Fetal, Hospital Universitario Montepríncipe. Madrid, España.

Kattan Said, Javier

Profesor Asistente Director Programa ECMO Neonatal-Pediátrico, Director de Neonatología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Kitterman, Joseph A.

Profesor de Pediatría y Neonatología. Universidad de California, San Francisco, EEUU.

Kovacevic, Claudia

Licenciada en Enfermería. Neonatología Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Lara Flores, Gabriel

Pediatra Neonatólogo.
Profesor Titular de Neonatología Perinatal.
Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecología/Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" IMSS. D.F., México.

Lee, Shoo K.
Profesor de Pediatría, Director de Neonatología Universidad de Toronto. Ontario, Canadá.

Lemus-Varela, María de Lourdes
Pediatra Neonatóloga.
Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas.
Investigadora Asociada "A" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
Adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

Lima-Rogel, María Victoria

Jefe de Neonatología Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto San Luis Potosí México.
Pediatra Neonatóloga, Maestría en Ciencias en Biología Molecular.
Profesor Pediatría y Neonatología de la Universidad Autónoma de San Luís Potosí, México.

López Ortego, Paloma

Especialista de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

Maierba, María Cristina

Licenciada en enfermería, Área Perinatal, Sanatorio Trinidad, Buenos Aires, Argentina.
Licenciada en Enfermería, Docente materno infantil Coordinadora del equipo de lactancia del Servicio de Maternidad, Sanatorio de la Trinidad Palermo, Buenos Aires, Argentina.

Marcos-Alonso, Sonia

Licenciada en Enfermería, Área Perinatal, Sanatorio Trinidad, Buenos Aires, Argentina.
Licenciada en Enfermería, Docente materno infantil Coordinadora del equipo de lactancia del Servicio de Maternidad, Sanatorio de la Trinidad Palermo, Buenos Aires, Argentina.

Massanti, Graciela

Licenciada en Enfermería. Área de Neonatología. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Medin, Gabriela

Directora Académica Fundación Natalí Dafne Flexer. Buenos Aires, Argentina.
Licenciada en Psicología.
Directora Académica de la Fundación Natalí Dafne Flexer. Buenos Aires, Argentina.

Medina, Estrella

Pediatra, Neonatóloga, ex Asistente de Neonatología. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Molinaris, Patricia

Pediatra. Facilitadora del Grupo de Seguimiento de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología Becaria del Consultorio de Seguimiento de Recién Nacidos de Alto Riesgo. Neonatología Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Montes Bueno, María Teresa

Enfermera (DUE), Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

Moral García, Teresa del

Profesor Asociado de Pediatría División de Neonatología Universidad de Miami. Florida, EEUU.

Morgues Nudman, Mónica

Pediatra y Neonatóloga.
Profesor de la Universidad de Chile.
Magister en Salud Pública.
Asesor técnico en Perinatología, Ministerio de Salud de Chile.
Coordinadora de Grupo de Seguimiento del Niño de Alto Riesgo para SIBEN. (SEGUISIBEN).

Nastasi, Eduardo H.

Médico Pediatra Neonatólogo. Jefe de Terapia Neonatal del Hospital y Maternidad Santa Rosa, Vicente López. Buenos Aires, Argentina.

Ortiz Ibarra, Federico Javier

Jefe del Departamento de Infectología e Inmunología (1.993-2.006).
Subdirector de Investigación Clínica (2.006-2.009).
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Secretaría de Salud. D. F., México.
Presidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica A.C. (2.006-2.008).
Delegado por México de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (2.009-2.011) México.

Osiovich, Horacio

Profesor Clínico Asociado de Pediatría, University of British Columbia. Vancouver, Canadá.

Pellicer, Adelina

Especialista Senior de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital Universitario La Paz, Madrid. Jefe de Unidad Neonatal, Hospital Quirón. Madrid, España.

Phibbs, Roeric H.

Profesor emérito de pediatría, Ex Director de Neonatología, Universidad de California. San Francisco, EEUU.

Plachco, Tatyana

Neonatóloga. Facilitadora del Grupo de Seguimiento de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología Becaria del Consultorio de Seguimiento de Recién Nacidos de Alto Riesgo.
Neonatología Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Pose, Guillermo

Pediatra, Neonatólogo, Cardiólogo Pediátrico, ex Asistente de Neonatología. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Quiroga, Ana

Licenciada en Enfermería.
Asesora Área Neonatología Dirección Maternidad e Infancia Ministerio de Salud de la Nación Argentina.
Sub. Directora Carrera Especialista Enfermería Neonatal Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina.
Responsable del programa Nacional de prevención de ceguera de la infancia por retinopatía. Ministerio de Salud. Argentina.
Directora Curso Enfermería Neonatal Universidad Nacional de Quilmes. Buenos Aires, Argentina.

Rodríguez, Susana

Director médico de PIT-Unidades de cuidados intensivos neonatales, pediátricos y de adultos; Consejero de la Sociedad Ibero Americana de Neonatología. São Paulo, Brasil.

Rogido, Marta R.

Neonatóloga, Morristown Memorial Hospital, Morristown, NJ; Profesora asociada de Neurociencia, UMDNJ, EEUU.
Grupo de Consenso en Nutrición Enteral del Recién Nacido Enfermo SIBEN.

Sadir, Raúl Isaac

Ingeniero Químico, MSC. Director Nacional del IEST -Institute of Enviromental Science and Technology-; Presidente del Grupo VECO. São Paulo, Brasil.

Sánchez Perez, Inmaculada

Especialista Adjunto Cardiología Pediátrica. Unidad de Arritmias. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

Silencio Barrita, José Luís

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Subirán", D. F., México.

Saldeño, Yolanda P.

Pediatra, Adjunto de Neonatología, Complejo Hospitalario de Orense, Orense, España.
"Fellow" de Neonatología, Children´s Hospital, Univerisdad de British Columbia, Vancouver, Canada.
IRCP, instructor de RCP en España, y a nivel internacional.

Santorum Pérez, Marta

Unidad Medicina Fetal, Hospital Universitario Montepríncipe. Madrid, España.

Sola, Augusto

Neonatólogo, recipiente de múltiples premios humanitarios y científicos.
Ex profesor de Pediatría, Universidad de Buenos Aires, Universidad de California y Universidad de Emory.
Director de Neonatología en Buenos Aires Argentina, San Francisco; Los Angeles y Atlanta, EEUU.
Autor de tres libros y de más de 100 trabajos originales publicados en revistas científicas.
Ex-Presidente de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN).

Sola-Visner, Martha

Profesora de Pediatría, División de Neonatología, Universidad de Harvard, Children's Hospital de Boston, EEUU.

Solimano, Alfonso

Profesor Clínico Asociado de Pediatría, University of British Columbia. Vancouver, Canadá.

Soria, Rose Mari

Licenciada en Enfermería, Buenos Aires, Argentina.

Uria, Maricel

Médica Neonatóloga. Hospital Italiano de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

Valente, Hernán Darío

Médico Neonatólogo. Hospital Italiano de La Plata. Argentina.

Valverde, Eva

Especialista Señor de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Especialista Senior Unidad Neonatal. Hospital Quirón Madrid, España.

Vaquero, Liliana

Médica Neonatóloga. Hospital "San Roque" de Gonnet. Buenos Aires, Argentina.
Cátedra de Medicina Infantil "A". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

Vázquez Martínez, José Luis

Médico Adjunto UCI Pediatría Hospital Ramón y Cajal. Madrid, España.
FEA-UCI Pediatría Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.
Facultad de Medicina Universidad de Alcalá. Coordinador de Cardiología de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Madrid, España.

Vento, Máximo

Director del Grupo de Investigación en Perinatología; Servicio de Neonatología; Hospital Universitario La Fe. Valencia, España.

Wilson, Thomas A.

Profesor de Pediatría - Jefe de la División de Endocrinología Pediátrica, Universidad del Estado de Nueva York en Stony Brook. Stony Brook, New York, EEUU.

Zambosco, Guillermo Agustín

Jefe de Neonatología. Hospital Italiano de La Plata. Argentina.
Médico Neonatólogo. Hospital "San Roque" de Gonnet. Buenos Aires, Argentina.
Cátedra de Medicina Infantil "A". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

Zuluaga Botero, Claudia

Coordinadora del Programa de Prevención de Ceguera por Retinopatía del Prematuro del Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca. Cali, Colombia.
Profesora Auxiliar, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia.
Servicio de Oftalmopediatría y Ecografía ocular, Hospital Universitario del Valle. Ecografista Ocular del Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca. Cali, Colombia.

PREFACIO

La neonatología sigue desarrollándose a pasos agigantados. Cada día hay nuevos descubrimientos que pueden beneficiar a nuestros pacientes y que deben ser evaluados con cuidado y puestos en contexto. Además, una gran parte de lo que sabemos y de lo que hemos enseñado no está demostrado y, a menudo, se ha comprobado que es incorrecto o peligroso. Por ejemplo, hay neonatólogos que han usado el oxígeno al 100% para resucitar recién nacidos en el parto. Durante los últimos años, hemos aprendido que el oxígeno es una medicina, y como tal debe suministrarse cuando sea necesario y en las dosis adecuadas. Si no actuamos así, esto puede tener consecuencias directas para nuestros pequeños pacientes.

¿Cómo hacemos nosotros, los clínicos, para que toda esta información nueva y cambiante tenga sentido? No es fácil. Sin embargo, *Cuidados neonatales* es un excelente intento en la dirección correcta. Éste es un libro completo, bien organizado y profundo, que está escrito para clínicos por expertos en la materia. El autor, el Dr. Augusto Sola, es una autoridad en la práctica y un profesor excepcional. Esta obra es una combinación bien equilibrada de ciencia y cuidado clínico que, de ser leída y comprendida, mejorará el cuidado de los recién nacidos.

El libro comienza con la descripción del entorno uterino y los acontecimientos que pueden tener efectos a corto y a largo plazo sobre el feto y el niño. Hay una sección bien desarrollada sobre la resucitación que lógicamente trata las ventajas y desventajas de los métodos que se utilizan en la actualidad para llevarla a cabo. Los capítulos neonatales están ordenados por sistema, e incluyen la piel, los ojos, y el sistema cardíaco, el pulmonar, el gastrointestinal, el renal y el sistema nervioso central, entre otros. Cada capítulo incluye la ciencia básica relevante y prescripciones claras para el cuidado del paciente. También hay un capítulo sobre el cuidado de la familia, un tema que a menudo muchos libros de neonatología no tratan en profundidad.

Éste realmente es un texto indispensable para los clínicos ocupados, los estudiantes y los profesores. Si los *fellows* terminan su educación con el conocimiento y la comprensión de la información que se incluye en este libro, entonces el futuro de la neonatología y de los pacientes neonatales está asegurado. Los clínicos pueden consultar la información del libro para contestar las preguntas que surjan. *Cuidados intensivos* es una publicación relevante que hace pensar al lector.

"¿Estoy haciendo las cosas bien? ¿Lo que hago es beneficioso o potencialmente dañino para el paciente? ¿Cómo puedo hacer esto mejor?" Estas preguntas se plantean de una u otra manera a lo largo del libro. Éstas son las preguntas que deberíamos hacernos a nosotros mismos cada día de nuestras vidas, cuando nos preocupamos por los recién nacidos.

George A. Gregory, MD
Profesor Emérito
Universidad de California, San Francisco

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO V

INTRODUCCIÓN 2.011 VII

INTRODUCCIÓN 2.000 XI

INTRODUCCIÓN 1.987 XIII

COLABORADORES XV

PREFACIO XXI

ÍNDICE XXIII

CAPÍTULO I. DESCUBRIENDO LA VIDA DE UN FETO ENFERMO . . . 1

SECCIÓN 1. EVALUACIÓN DEL BIENESTAR FETAL 3
Augusto Sola

SECCIÓN 2. PATOLOGÍAS MATERNAS Y SU EFECTO EN LA VIDA DEL FETO Y EL RECIÉN NACIDO 11
Edgar Hernández-Andrade | Donatella Gerulewicz Vannini | Augusto Sola

SECCIÓN 3. AGENTES TERATOGÉNICOS Y SU IMPACTO EN LA VIDA FETAL Y NEONATAL 23
Augusto Sola

SECCIÓN 4. EFECTO EN LA VIDA FETAL Y NEONATAL CUANDO HAY ADICCIONES MATERNAS, TABAQUISMO O ALCOHOLISMO 30
Augusto Sola

SECCIÓN 5. TRABAJO DE PARTO, NACIMIENTO PREMATURO Y EL RECIÉN NACIDO DE "CASI TÉRMINO" 37
Augusto Sola

SECCIÓN 6. RUPTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS OVULARES Y SUS CONSECUENCIAS PARA EL RECIÉN NACIDO 43
Augusto Sola | Guillermo Agustín Zambosco

SECCIÓN 7. PARTO EN PRESENTACIÓN PELVIANA 51
Augusto Sola

SECCIÓN 8. CIRUGÍA FETAL: AVANCES Y PROBLEMAS 54
Augusto Sola

SECCIÓN 9. HIDROPS NO INMUNOLÓGICO PERINATAL 60
Augusto Sola | Roderic H. Phibbs

CAPÍTULO II. ANALIZANDO LA GENÉTICA Y ERRORES DEL METABOLISMO DE UN RECIÉN NACIDO 67

SECCIÓN 1. BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA 69
Augusto Sola

SECCIÓN 2. CONCEPTOS GENERALES 75
Augusto Sola

SECCIÓN 3. DIAGNÓSTICO PRENATAL 80
Augusto Sola

SECCIÓN 4. EL RECIÉN NACIDO CON SÍNDROMES CROMOSÓMICOS 85
Augusto Sola

SECCIÓN 5. DEFORMACIONES CRANEOFACIALES 91
Augusto Sola

SECCIÓN 6. ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO: BAJA TALLA PATOLÓGICA 94
Augusto Sola

SECCIÓN 7. ENFOQUE PRÁCTICO PARA EL NEONATÓLOGO CLÍNICO 99
Augusto Sola

SECCIÓN 8. EL RECIÉN NACIDO CON POSIBLE ERROR INNATO DEL METABOLISMO: ENFOQUE CLÍNICO Y PRÁCTICO PARA DESCUBRIR SUS NECESIDADES . . 106
Augusto Sola

CAPÍTULO III. CONVIRTIÉNDOME EN UN RECIÉN NACIDO: TRANSICIÓN NORMAL Y ANORMAL 115

SECCIÓN 1. EL PARTO Y EL NACIMIENTO 117
Augusto Sola

SECCIÓN 2. TRANSICIÓN A LA VIDA NEONATAL 119
Augusto Sola

SECCIÓN 3. LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL, UNA PRÁCTICA UNIVERSAL A LO LARGO DE MILENIOS 123
Guillermo Agustín Zambosco | Maricel Uria | Hernán Darío Valente | Liliana Vaquero

SECCIÓN 4. EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO CON LÍQUIDO AMNIÓTICO MECONIAL . . . 129
Augusto Sola | George A. Gregory

SECCIÓN 5. TRAUMA PERINATAL 135
Gabriel Lara Flores

SECCIÓN 6. ASFIXIA PERINATAL. FISIOPATOLOGÍA, BASES FISIOLÓGICAS PARA LA REANIMACIÓN Y RECIÉN NACIDO POST ASFÍCTICO 140
Roeric H. Phibbs | Yolanda P. Saldeño

SECCIÓN 7. REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR EN EL RECIÉN NACIDO 156
Yolanda P. Saldeño | Sonia Marcos-Alonso

CAPÍTULO IV. DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DE OXÍGENO DEL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO Y PRETÉRMINO . 167

SECCIÓN 1. ADAPTACIÓN FISIOLÓGICA EN LA TRANSICIÓN FETAL-NEONATAL 169
Máximo Vento | Marta Aguar | María de Brugada

SECCIÓN 2. OXÍGENO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA SALUD NEONATAL 183
Augusto Sola | Richard Deulofeut

SECCIÓN 3. CUIDADOS DE ENFERMERÍA DEL RECIÉN NACIDO DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO: HALO Y CÁNULA NASAL 198
Rose Mari Soria | Guillermina Chattás | Ana Quiroga

CAPÍTULO V. **TERMORREGULACIÓN Y HUMEDAD AMBIENTE EN EL RECIÉN NACIDO. Incubadoras, cunas radiantes y unidad de flujo laminar** 205

SECCIÓN a. DESCUBRIENDO LAS DIFICULTADES PARA LA TERMORREGULACIÓN DEL RECIÉN NACIDO 207
Analía Gaidimauskas | Juan Carlos Guerra

SECCIÓN b. NUEVO PARADIGMA EN EL CUIDADO DE TEMPERATURA Y AISLAMIENTO PARA EL RECIÉN NACIDO: LA UNIDAD DE FLUJO LAMINAR 220
José María Rodríguez Pérez | Raúl Isaac Sadir

CAPÍTULO VI. **NECESIDADES DE LOS PADRES Y LA FAMILIA** 233

SECCIÓN 1. LOS PADRES NO SON VISITAS Y EL CUIDADO CENTRADO EN LA FAMILIA . 235
Augusto Sola

SECCIÓN 2. RELACIÓN DE APEGO 240
Augusto Sola

SECCIÓN 3. CUIDADO DE LOS PADRES 244
Augusto Sola

SECCIÓN 4. HABLAN LOS PADRES DE UN RECIÉN NACIDO ENFERMO: ¿LOS ESCUCHAMOS? 247
Yolanda P. Saldeño | Javier Casares Mouriño

SECCIÓN 5. ACTIVIDADES, REUNIONES E INFORMACIÓN PARA LOS PADRES 254
Augusto Sola

SECCIÓN 6. LA MUERTE DE UN RECIÉN NACIDO 256
Augusto Sola

SECCIÓN 7. SÍNDROME DE DESGASTE Y QUIÉNES CUIDAN A LOS QUE CUIDAN. . . . 261
Augusto Sola

SECCIÓN 8a. CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS EN EL MUNDO EN DESARROLLO: PRINCIPIOS Y PRÁCTICA 264
Verónica Dussel | Gabriela Medin

SECCIÓN 8b. PROGRAMA DE CUIDADO PALIATIVO NEONATAL. 269
Margarita Bidegain

CAPÍTULO VII. **DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES ÉTICAS EN PERINATOLOGÍA Y SERVICIOS NEONATALES** . . . 273

SECCIÓN 1. ÉTICA. CONCEPTOS GENERALES 275
Augusto Sola | Roeric H. Phibbs

SECCIÓN 2. ASPECTOS BIOÉTICOS EN EL CUIDADO DEL RECIÉN NACIDO QUE REQUIERE VENTILACIÓN MECÁNICA 301
Augusto Sola

SECCIÓN 3. UN ENFOQUE NARRATIVO A LA ÉTICA Y LA REPARACIÓN NARRATIVA . . . 308
Augusto Sola

CAPÍTULO VIII. NECESIDADES DE AGUA, ELECTROLITOS E HIDRATOS DE CARBONO 317

SECCIÓN 1. AGUA 319
Augusto Sola

SECCIÓN 2. SODIO 335
Augusto Sola

SECCIÓN 3. POTASIO 347
Augusto Sola

SECCIÓN 4. CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO 351
Augusto Sola

SECCIÓN 5. GLUCOSA 357
Augusto Sola

SECCIÓN 6. NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO EN SU BALANCE HIDROELECTROLÍTICO . 362
Guillermina Chattás | Augusto Sola

CAPÍTULO IX. ALTERACIONES DEL EQUILIBRO ÁCIDO-BASE 369

SECCIÓN 1. ACIDOSIS NEONATAL 371
Augusto Sola

SECCIÓN 2. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ALCALOSIS NEONATAL 379
Augusto Sola

CAPÍTULO X. COMPRENDER EL RIÑÓN EN SUS DIFERENTES ETAPAS DEL DESARROLLO 385

FUNCIÓN RENAL E INSUFICIENCIA RENAL EN EL PERÍODO NEONATAL. Capacidades y necesidades. El innecesario uso de diuréticos cuando el riñón se hace insuficiente 387
Augusto Sola

CAPÍTULO XI. NECESIDADES NUTRICIONALES 399

SECCIÓN 1. LACTANCIA MATERNA PARA EL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO Y ALGUNAS FÓRMULAS INDUSTRIALIZADAS 401
Gabriel Lara Flores | José Luis Silencio | Augusto Sola

SECCIÓN 2. EL DESAFÍO DE MEJORAR LA EVOLUCIÓN DEL RECIÉN NACIDO DE MUY BAJO PESO MEDIANTE LA NUTRICIÓN ENTERAL. ALGUNAS RESPUESTAS A TANTAS PREGUNTAS 421
Marta R. Rogido

SECCIÓN 3. NUTRICIÓN ENTERAL DEL RECIÉN NACIDO ENFERMO Y PREMATURO: BASES FISIOLÓGICAS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA DE ENFERMERÍA Y EL MILAGRO DIARIO DE LA LACTANCIA MATERNA 451
María Cristina Malerba

SECCIÓN 4. NECESIDADES DEL RN RECIBIENDO NUTRICIÓN PARENTERAL. CUIDADOS DE ENFERMERÍA 463
Mónica Barresi

SECCIÓN 5. CATETERIZACIÓN VENOSA CENTRAL PERCUTÁNEA: TÉCNICA DE COLOCACIÓN Y CUIDADOS DE ENFERMERÍA 466
Fernanda Egan

CAPÍTULO XII. ENTENDIENDO LAS INTERACCIONES HORMONALES 471

SECCIÓN 1. FACTORES DE CRECIMIENTO Y OTRAS HORMONAS DURANTE LA VIDA FETAL 473
Eduardo H. Nastasi | Sergio G. Golombek

SECCIÓN 2. LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA EN EL PERÍODO FETAL Y NEONATAL 479
Thomas A. Wilson

SECCIÓN 3. LA TIROIDES FETAL, PERINATAL Y NEONATAL 487
Sonia Iorcansky | Sergio G. Golombek

SECCIÓN 4. LAS ANORMALIDADES DE LA FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA ADRENAL EN EL RECIÉN NACIDO 493
Thomas A. Wilson

SECCIÓN 5. LA FISIOLOGÍA DEL CALCIO EN EL PERÍODO NEONATAL 497
Thomas A. Wilson

CAPÍTULO XIII. PROCESOS INFECCIOSOS 503

SECCIÓN 1. VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO: CONOCIENDO SU IMPACTO Y LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN NIÑOS VULNERABLES 505
Diana Fariña | Susana Rodríguez

SECCIÓN 2. LA REPERCUSIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH/SIDA) EN EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO 516
Federico Javier Ortiz Ibarra

SECCIÓN 3. SEPSIS NEONATAL 519
María Victoria Lima-Rogel | María de Lourdes Lemus-Varela

SECCIÓN 4. PROCESOS INFECCIOSOS NEONATALES NO BACTERIANOS TORCH 535
María de Lourdes Lemus-Varela | María Victoria Lima-Rogel

CAPÍTULO XIV. HEMATOLOGÍA. TRANSFUSIONES 547

SECCIÓN 1. ERITROBLASTOSIS 549
Augusto Sola

SECCIÓN 2a. DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DE UN RECIÉN NACIDO CON ICTERICIA Y TRATAMIENTO CON FOTOTERAPIA 566
Analia Gaidimauskas | Juan Carlos Guerra

SECCIÓN 2b. CUIDADOS AL RECIÉN NACIDO CON ICTERICIA 575
Guillermina Chattás

SECCIÓN 3. POLICITEMIA E HIPERVISCOSIDAD 582
Joseph A. Kitterman | Augusto Sola

SECCIÓN 4. ANEMIA Y TRANSFUSIONES DE GLÓBULOS ROJOS EN EL RECIÉN NACIDO 588
Mark S. Brown | Roderic H. Phibbs | Augusto Sola

SECCIÓN 5. DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO CON TROMBOCITOPENIA 600
Francisca Ferrer-Marin | Martha Sola-Visner

SECCIÓN 6. ALTERACIONES FRECUENTES DE LA COAGULACIÓN 619
Augusto Sola | Mark S. Brown | Roeric H. Phibbs

SECCIÓN 7. ALTERACIONES FRECUENTES DE LOS NEUTRÓFILOS 630
Augusto Sola | Mark S. Brown | Roeric H. Phibbs

SECCIÓN 8. ASPECTOS GENERALES Y PRÁCTICOS DE LAS TRANSFUSIONES. EFECTOS DESFAVORABLES 634
Augusto Sola

CAPÍTULO XV. MONITORIZACIÓN BIOFÍSICA Y SATUROMETRÍA . . . 657
Augusto Sola

CAPÍTULO XVI. CARDIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR PERINATAL . . . 683

SECCIÓN 1. ALTERACIONES HEMODINÁMICAS: HIPOTENSIÓN, HIPOPERFUSIÓN, HIPOVOLEMIA . . . 685
Augusto Sola

SECCIÓN 2. SHOCK NEONATAL . . . 694
Augusto Sola

SECCIÓN 3. DROGAS CARDIO Y VASOACTIVAS . . . 708
Adelina Pellicer | Paloma López Ortego

SECCIÓN 4. DROGAS VASOACTIVAS Y MONITORIZACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL INVASIVA. CUIDADOS DE ENFERMERÍA. . . . 722
María Fernanda Egan

SECCIÓN 5. DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO CUANDO TIENE DUCTUS ARTERIOSO PERMEABLE . . . 729
Gustavo Goldsmit | Augusto Sola

SECCIÓN 6a. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS FRECUENTES EN EL NEONATO . . . 739
Mª Elvira Garrido-Lestache | Mario Cazzaniga

SECCIÓN 6b. ATENDIENDO A LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA . . . 753
María Teresa Montes Bueno | Augusto Sola

SECCIÓN 7. MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS RECIÉN NACIDOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS . . . 767
José Luis Vázquez Martínez

SECCIÓN 8. DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DE RECIÉN NACIDO CON ARRITMIA . 776
Inmaculada Sánchez Pérez | Antonio Hernández Madrid

SECCIÓN 9. EL FETO CON CARDIOPATÍA . . . 786
Mario Cazzaniga | Fernando Jiménez | Marta Santorum

SECCIÓN 10. PROCEDIMIENTOS HEMODINÁMICOS EN EL RECIÉN NACIDO: CATETERISMO TERAPÉUTICO . . . 794
Inmaculada Sánchez Pérez

CAPÍTULO XVII. DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA . . . 801

SECCIÓN 1. ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL PULMÓN FETAL IMPLICANCIAS PERINATALES . . . 803
Joseph A. Kitterman

SECCIÓN 2. FISIOLOGÍA RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO . . . 809
Augusto Sola | George A. Gregory

SECCIÓN 3. BALANCE DE LÍQUIDO PULMONAR Y EDEMA DE PULMÓN NEONATAL . . . 814
Richard Bland | Augusto Sola

SECCIÓN 4. CIANOSIS . . . 825
Augusto Sola

SECCIÓN 5. DIFICULTAD RESPIRATORIA Y SUS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES . . . 831
Augusto Sola

SECCIÓN 6. CONCEPTOS BÁSICOS Y FUNDAMENTALES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NEONATAL . . . 846
Augusto Sola | George A. Gregory

SECCIÓN 7. ATENDIENDO LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO CON VENTILACIÓN MECÁNICA . . . 854
María Teresa Montes Bueno | Augusto Sola | George A. Gregory

SECCIÓN 8. PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS, MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN Y MECÁNICA PULMONAR Y LOS PARÁMETROS DEL RESPIRADOR . . . 864
Augusto Sola | George A. Gregory

SECCIÓN 9. CUIDADOS DE ENFERMERÍA DEL RECIÉN NACIDO CON CPAP NASAL . . . 883
Edgar Hernández-Andrade | Donatella Gerulewicz Vannini | Augusto Sola

SECCIÓN 10. CPAP . . . 891
Augusto Sola | George. A. Gregory

SECCIÓN 11. RESPIRADORES NEONATALES . . . 907
Augusto Sola

SECCIÓN 12. VENTILACIÓN EN EL RN DE MENOS DE 1.000 GRAMOS . . . 931
Augusto Sola

SECCIÓN 13. ¿LLEGARÁ LA ÉPOCA DE LA AUTOMATIZACIÓN COMPLETA DE LOS RESPIRADORES NEONATALES? . . . 936
Augusto Sola

Apéndice. ARM EN SDR . . . 940
Augusto Sola | George. A. Gregory

SECCIÓN 14. APNEA NEONATAL . . . 943
Rubén E. Álvaro | María Teresa Montes | Augusto Sola

SECCIÓN 15. DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (ENFERMEDAD POR DÉFICIT DE SURFACTANTE) . . . 961
Aldo Bancalari M.

SECCIÓN 16. PATOLOGÍAS CON HIPOFLUJO PULMONAR . . . 978
Hernando M. Baquero L. | Augusto Sola

SECCIÓN 17. HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA . . . 991
María de Lourdes Lemus-Varela | Javier Kattan Said

SECCIÓN 18. MALFORMACIONES TORÁCICAS CONGÉNITAS . . . 1002
Augusto Sola

SECCIÓN 19. MALFORMACIONES PULMONARES E INTRATORÁCICAS CONGÉNITAS . . . 1005
Augusto Sola

SECCIÓN 20. ESCAPES DE AIRE . . . 1011
Augusto Sola

SECCIÓN 21. HEMORRAGIA PULMONAR EN EL RECIÉN NACIDO . . . 1016
Álvaro González Morandé | Javier Kattan Said

SECCIÓN 22. DISPLASIA BRONCOPULMONAR . . . 1019
Augusto Sola

SECCIÓN 23. MEDICACIONES EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA . . . 1038
Augusto Sola

SECCIÓN 24. EL USO DE ÓXIDO NÍTRICO INHALADO EN MEDICINA NEONATAL 1055
Sergio G. Golombek | Augusto Sola

SECCIÓN 25. OXIGENACIÓN CON MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) EN EL RECIÉN NACIDO CON FALLA CARDIOPULMONAR 1064
Javier Kattan Said | Álvaro González Morandé

CAPÍTULO XVIII. NEUROLOGÍA NEONATAL 1073

SECCIÓN 1. CUIDADOS MÉDICOS Y DE ENFERMERÍA EN LAS CONVULSIONES NEONATALES 1075
Augusto Sola | María Teresa Montes Bueno

SECCIÓN 2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LA PATOLOGÍA CEREBRAL 1082
Fernando Cabañas | María del Carmen Bravo

SECCIÓN 3. ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA EN EL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO 1098
Fernando Cabañas | Eva Valverde

SECCIÓN 4. LESIÓN CEREBRAL EN EL NIÑO PREMATURO Y PERFUSIÓN CEREBRAL . . 1112
Fernando Cabañas | Adelina Pellicer

SECCIÓN 5. INFARTO CEREBRAL PERINATAL ISQUÉMICO EN EL RECIÉN NACIDO . . . 1130
Fernando Cabañas | María del Carmen Bravo

SECCIÓN 6. HIPOTERMIA EN ASFIXIA PERINATAL Y ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA 1137
C. Michael Cotton | Ronald Goldberg

SECCIÓN 7. CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN EL RECIÉN NACIDO CON ENFERMEDAD HIPÓXICO-ISQUÉMICA E HIPOTERMIA 1147
Maria Teresa Montes Bueno

SECCIÓN 8. IMPACTO DE PRÁCTICAS NEONATALES EN EL CEREBRO EN DESARROLLO . 1151
Augusto Sola

SECCIÓN 9. MECANISMOS Y ALTERACIONES DE LA MIGRACIÓN NEURONAL 1160
Pierrre Gressens | Augusto Sola

SECCIÓN 10. TUMORES CEREBRALES CONGÉNITOS 1165
Augusto Sola

SECCIÓN 11. EVALUACIÓN NEUROLÓGICA 1169
Fernando Domínguez Dieppa

SECCIÓN 12. NEURODESARROLLO Y ESTIMULACIÓN TEMPRANA 1177
Fernando Domínguez Dieppa | Augusto Sola

SECCIÓN 13. CUIDADOS BASADOS EN EL NEURODESARROLLO: UNA NUEVA CULTURA DE CUIDADO 1189
Ana Quiroga

CAPÍTULO XIX. OFTALMOLOGÍA 1193

SECCIÓN 1. RETINOPATÍA DEL PREMATURO: ¿CÓMO PODEMOS AYUDAR A QUE UN RECIÉN NACIDO PREMATURO NO SE QUEDE CIEGO? 1195
Claudia Zuluaga Botero | Augusto Sola

CAPÍTULO XX. DERMATOLOGÍA 1209

SECCIÓN 1a. LESIONES Y CUIDADO DE LA PIEL 1211
Augusto Sola

SECCIÓN 1b. LESIONES CUTÁNEAS 1212
Augusto Sola

SECCIÓN 2. CUIDADOS DE ENFERMERÍA DE LA PIEL DE LOS RECIÉN NACIDOS 1237
Fernanda Egan

CAPÍTULO XXI. ALTERACIONES DEL APARATO DIGESTIVO 1245

SECCIÓN 1. ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE 1247
Augusto Sola

SECCIÓN 2. REFLUJO GASTROESOFÁGICO 1260
Augusto Sola

SECCIÓN 3. INTESTINO CORTO 1262
Augusto Sola

SECCIÓN 4. COLESTASIS EN EL NEONATO 1266
Augusto Sola

SECCIÓN 5. HEPATITIS NEONATAL 1271
Augusto Sola

CAPÍTULO XXII. ENTENDIENDO LAS NECESIDADES DE UN RECIÉN NACIDO QUE REQUIERE CIRUGÍA 1279

SECCIÓN 1. OCLUSIÓN INTESTINAL EN EL RECIÉN NACIDO 1281
Augusto Sola

SECCIÓN 2. TUMORES ABDOMINALES 1293
Augusto Sola

SECCIÓN 3. ATRESIA DE ESÓFAGO 1297
Augusto Sola

SECCIÓN 4. DEFECTOS DE LA PARED ABDOMINAL 1306
Augusto Sola

SECCIÓN 5. OTRAS CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS 1310
Augusto Sola

SECCIÓN 6. NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO EN EL PERÍODO PERIOPERATORIO 1322
Guillermina Chattás

CAPÍTULO XXIII. EL RECIÉN NACIDO DE EXTREMADAMENTE BAJA EDAD GESTACIONAL 1335
Augusto Sola

CAPÍTULO XXIV. ORGANIZACIÓN DE SERVICIOS Y TRASLADO 1349

SECCIÓN 1. EL PROGRAMA ACORN ESTABILIZACIÓN DEL RECIÉN NACIDO DE RIESGO . 1351
Horacio Osiovich | Alfonso Solimano

SECCIÓN 2. NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO Y SU FAMILIA DURANTE EL TRASLADO 1356
Guillermina Chattás | Augusto Sola

CAPÍTULO XXV. PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN IMPERCEPTIBLE . . 1367

PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN MÍNIMA PARA EL RECIÉN NACIDO DE MUY BAJO PESO 1369
Ronald Goldberg | Augusto Sola

CAPÍTULO XXVI. DOLOR Y ESTRÉS EN EL RECIÉN NACIDO. ANALGESIA Y SEDACIÓN 1379

SECCIÓN 1. MANEJO DEL ESTRÉS Y EL DOLOR EN EL RECIÉN NACIDO 1381
Teresa del Moral García | María Florencia Fajardo

SECCIÓN 2. ROL DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN LA VALORACIÓN, LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEONATAL 1394
Ana Quiroga

CAPÍTULO XXVII. RED NEONATAL. MEJORANDO LOS CUIDADOS EN FORMA CONTÍNUA 1401

APROVECHAR LA INFORMÁTICA PARA EL MEJORAMIENTO DE LA SALUD NEONATAL 1403
Carlos Alfonso Fajardo | Shoo K. Lee

CAPÍTULO XXVIII. DATOS ESTADÍSTICOS VITALES EN IBEROAMÉRICA. DIFERENCIAS REGIONALES Y VARIABILIDAD INTERCENTROS 1411
Augusto Sola

CAPÍTULO XXIX. MEJORANDO LOS CUIDADOS Y LOS RESULTADOS. COSAS QUE NO DEBEMOS SEGUIR HACIENDO: IATROGENIA EN NEONATOLOGÍA, ERRORES Y SEGURIDAD DEL PACIENTE 1419

IATROGENIA 1421
Maria Teresa Montes Bueno | Augusto Sola

CAPÍTULO XXX. PRÁCTICA CLÍNICA NEONATAL BASADA EN LA EVIDENCIA Y CONCEPTOS ESTADÍSTICOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA. "AUSENCIA DE EVIDENCIA NO ES EVIDENCIA DE AUSENCIA" 1435
Augusto Sola

CAPÍTULO XXXI. ESCEPTICEMIA EN LA PRÁCTICA NEONATAL 1461
Augusto Sola

CAPÍTULO XXXII. EL NIÑO DESPUÉS DE LA HOSPITALIZACIÓN. SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE RECIÉN NACIDOS TRATADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES 1473

SECCIÓN 1. INTRODUCCIÓN AL CAPÍTULO 1475
Augusto Sola | Gabriela Bauer | Daniel Borbonet | Mónica Morgues

SECCIÓN 2. NIÑOS CON NECESIDADES ESPECIALES DE ATENCIÓN DE SALUD. NUEVAS DEFINICIONES Y PROPUESTA DE UN MODELO DE ATENCIÓN PARA LOS RECIÉN NACIDOS DE ALTO RIESGO 1478
Gabriela Bauer

SECCIÓN 3. SEGUIMIENTO DEL RN PREMATURO DE MUY BAJO PESO AL NACER (MENOR DE 1.500 G) 1483
Mónica Morgues | Daniel Borbonet

SECCIÓN 4. SEGUIMIENTO DE NIÑOS QUE REQUIRIERON CIRUGÍA DE ALTA COMPLEJIDAD EN EL PERÍODO NEONATAL. 1503
Liliana Bouzas | Gabriela Bauer

CAPÍTULO XXXIII. PRÁCTICA NEONATAL. "CIEN COSAS" QUE TODO AQUÉL QUE CUIDA UN RECIÉN NACIDO DEBE SABER Y COSAS QUE NO DEBEMOS SEGUIR HACIENDO. 1517
Augusto Sola

APÉNDICE 1545

Capítulo

DESCUBRIENDO LA VIDA DE UN FETO ENFERMO

I

Temas

1. Evaluación del bienestar fetal
2. Patologías maternas y su efecto en la vida del feto y el recién nacido
   a. Hipertensión materna
   b. Causas de restricción de crecimiento intra útero
   c. Diabetes
   d. Cardiopatías
   e. Síndrome antifosfolípido primario
   f. Lupus sistémico y neonatal
   g. Otras enfermedades maternas (miastenia gravis, fenilcetonuria, cáncer, insuficiencia renal)
3. Agentes teratogénicos y su impacto en la vida fetal y neonatal
4. Efecto en la vida fetal y neonatal cuando hay adicciones maternas o alcoholismo
5. Trabajo de parto, nacimiento prematuro y el recién nacido de pretérmino "tardío"
6. Ruptura prematura de membranas ovulares y sus consecuencias para el recién nacido
7. Parto en presentación pelviana
8. Cirugía fetal: avances y problemas
9. Hidrops no inmunológico perinatal

EVALUACIÓN DEL BIENESTAR FETAL

1

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

La vida fetal comienza después del período embrionario, alrededor de la semana 12 de gestación, una vez que se ha completado la organogénesis. El desarrollo embrionario y fetal puede verse afectado por factores ambientales y genéticos en cualquier momento del embarazo. El propio genoma del individuo en formación puede determinar el desarrollo y la capacidad de sobrevida fetal.

La ***medicina fetal*** tiene como objetivos primordiales:

- la evaluación del crecimiento, el desarrollo y la maduración fetal,
- la evaluación del bienestar o distrés fetal,
- la evaluación de condiciones maternas que pueden afectar al feto,
- la evaluación del efecto de factores exógenos sobre el feto (teratógenos), y
- la identificación y el tratamiento de anomalías o enfermedades del feto.

Una herramienta de gran utilidad en medicina fetal que permite "ver" al feto y a su medio ambiente y evaluar su bienestar es la ***ultrasonografía*** obstétrica.

ULTRASONOGRAFÍA

El valor de la ultrasonografía en la evaluación y el manejo del embarazo de alto riesgo es indiscutido. Aunque aún se mantiene la controversia en relación con los beneficios de esta tecnología en embarazos de bajo riesgo, es de extremada utilidad en los casos de alto riesgo. Hasta el presente no se conocen complicaciones derivadas de la exposición a ultrasonido durante la vida fetal y los beneficios aportados por la ultrasonografía obstétrica parecen pesar más que los potenciales efectos adversos, si es que los tuviera.

Las aplicaciones clínicas del ultrasonido obstétrico se pueden resumir en:

- Determinación de la edad gestacional basada en mediciones morfométricas fetales.
- Identificación del número de embriones/fetos, diagnóstico del tipo de embarazo múltiple.
- Evaluación y diagnóstico de anomalías fetales.
- Evaluación del crecimiento fetal.
- Determinación de la calidad del medioambiente intrauterino.
- Determinación del bienestar fetal.

El Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina implementó guías para el examen ecogr áfico obstétrico. La Tabla 1 resume estas guías.

>> TABLA 1. Guías para la ultrasonografía obstétrica

PRIMER TRIMESTRE
▪ Documentación de la localización del saco gestacional. ▪ Identificación y medición de la longitud del embrión. ▪ Registro de la presencia o ausencia de signos de vida fetal. ▪ Número de fetos. ▪ Evaluación del útero y anexos. ▪ Evaluación/confirmación de edad gestacional.
SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRES
▪ Documentación del número y la presentación de fetos y signos de vitalidad. ▪ Estimación de la cantidad de líquido amniótico. ▪ Localización de la ***placenta*** en relación con el cuello cervical. ▪ Determinación de la edad gestacional mediante la combinación del ***diámetro biparietal*** y la longitud femoral. ▪ Determinación del ***crecimiento fetal*** mediante la medición de la circunferencia abdominal. ▪ Evaluación del útero y anexos. ▪ Revisión sistemática de al menos: ventrículos cerebrales, columna vertebral, estómago, vejiga urinaria, inserción del cordón umbilical en la pared abdominal fetal, y riñones.

(Modificado de "American Institute of Ultrasound in Medicine Guidelines (minimal) for Obstetric Ultrasound Examination").

En el feto de alto riesgo el examen ecográfico debe extenderse para incluir mayor detalle en relación con las proporciones morfométricas fetales, el ***perfil biofísico fetal*** (véase más adelante: Evaluación del Bienestar Fetal), la estructura y posición del cordón umbilical y la morfología placentaria. En casos seleccionados, por ej., restricción del crecimiento intra uterino (RCIU), se debe registrar el análisis de la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical y de otros vasos intra-fetales, como arteria cerebral media, vena cava inferior.

Esta evaluación sonográfica extendida deberá adaptarse a cada circunstancia y variará con los diferentes factores de alto riesgo. Se realizará lo que se denomina evaluación dirigida o específica de la enfermedad. (por ejemplo: en la ***diabetes materna*** buscar macrosomía y malformaciones congénitas; en la ***inmunización aloinmune*** se enfocará en el hígado, la presencia de ascitis y el perfil biofísico fetal, en el RCIU en el crecimiento y vitalidad fetal al menos semanalmente).

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

La evaluación del ***crecimiento fetal*** es de crucial importancia para los perinatólogos dada la frecuencia de alteraciones del crecimiento fetal y su implicancia en la morbimortalidad fetal. El crecimiento fetal puede evaluarse tempranamente mediante el uso de ultrasonografía. Mediciones seriadas del diámetro biparietal son de gran utilidad. Otras mediciones incluyen la relación entre las circunferencias craneana y abdominal, la longitud femoral y la estimación del peso fetal. Se pueden identificar dos formas de ***restricción del crecimiento fetal:***

1. el feto crece en forma continua en una curva ubicada dos desvíos estándar por debajo de la media de crecimiento normal para su edad gestacional (puede indicar enfermedad genética o infección intrauterina temprana);
2. el feto que crecía normalmente detiene su crecimiento abruptamente y su curva de crecimiento se aplana en algún momento de la gestación (en general, es una expresión de disfunción placentaria).

La evolución de los fetos con RCIU extrínseco dependerá de la edad fetal de comienzo, la tasa de progresión y el tiempo entre el comienzo y la detección del problema.

Ante la presencia de RCIU se debe prestar particular atención al volumen de líquido amniótico. La presencia de oligoamnios en un feto con RCIU con membranas intactas y con un sistema genitourinario intacto es un indicador de *altísimo riesgo* y muchos autores consideran la necesidad de un nacimiento inmediato si el feto es viable. El ***perfil biofísico*** es también un signo funcional de RCIU. Un puntaje de perfil biofísico bajo (<6/10) y la presencia de RCIU es una indicación de nacimiento inmediato.

Es muy importante tener en cuenta que la validez de estas observaciones está supeditada a un diagnóstico certero de edad gestacional. Cuando los datos de edad gestacional son inciertos el diagnóstico de crecimiento fetal es más complicado y requiere evaluaciones seriadas.

DETERMINACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL MEDIANTE ECOGRAFÍA

La determinación de la ***edad gestacional*** mediante ultrasonografía se basa en la relación entre edad gestacional y tamaño fetal. Actualmente se pueden construir nomogramas de diferentes tamaños de diferentes partes del cuerpo fetal en relación con la edad gestacional. La validez del estimado de edad gestacional por ultrasonografía se relaciona inversamente con la edad fetal. El mejor estimado de edad gestacional se hace *temprano* en el embarazo (12 semanas) y cuando se corresponde con la fecha de última menstruación materna. El método óptimo para determinar la edad fetal varía con la edad gestacional y se deben seleccionar los mejores indicadores para cada período de la vida fetal. Debe tenerse siempre presente el error técnico en la medición y las diferencias entre distintos operadores. La certeza diagnóstica del método aumenta cuanto más variables se incluyan en la evaluación (diámetro biparietal, circunferencia craneana y abdominal, longitud femoral, peso fetal) y, hacia el final del embarazo, sólo con las mediciones seriadas. Es de notar que el error puede ser de 1 semana precozmente, pero hasta 2,5-3 semanas si se hace sólo una ecografía tardía.

DETECCIÓN DE ANOMALÍAS DEL DESARROLLO FETAL

La tasa de ***anomalías congénitas*** observadas al nacimiento es de 3 a 5%. Sin embargo, esta incidencia subestima la verdadera incidencia de anomalías, dado que muchas de ellas son letales durante la vida embrionaria y fetal. La detección prenatal de anomalías congénitas tiene gran importancia clínica ya que permite anticipar el problema y preparar al equipo de salud y a la familia con anticipación. La tasa de detección de anomalías mediante ecografía varía según la edad gestacional y la experiencia del observador. Después de las 36 semanas de gestación el 85% de las anomalías mayores son evidentes ecográficamente.

EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA DEL MEDIO AMBIENTE FETAL

La evaluación del volumen y las cualidades del líquido amniótico, la estructura del cordón umbilical, el flujo sanguíneo, la morfología y localización placentaria así como la posición fetal son una parte integral de la evaluación fetal y contribuyen a la detección de problemas y potenciales complicaciones.

EVALUACIÓN DEL BIENESTAR FETAL

Como en cualquier otro período en la vida de un individuo, durante la vida fetal existe una correlación importante entre la actividad biofísica y la salud. Así como los signos vitales son el método básico y elemental para la evaluación de un niño o un adulto y el score de Apgar permite estimar el bienestar de un recién nacido, la aplicación de variables dinámicas biofísicas permite determinar el bienestar del paciente aún por nacer, el feto.

Para poder interpretar la significación de la presencia o ausencia de una variable biofísica determinada debemos comprender primero las respuestas biofísicas fetales a la hipoxemia y/o acidosis. En modelos fetales animales bajo situaciones de hipoxia controladas, la hipoxemia fetal resulta en una profunda alteración de las actividades biofísicas fetales reguladas por el sistema nervioso central (SNC). El feto responde a la hipoxemia central con alteración de sus movimientos espontáneos, su tono, su respiración fetal y su patrón de frecuencia cardíaca. Específicamente, la hipoxemia produce en estos animales una profunda supresión de los movimientos respiratorios y puede inducir períodos prolongados de apnea de varias horas de duración. También produce una disminución significativa en los movimientos fetales y cambios en la frecuencia y el ritmo cardíacos. Los mecanismos por los cuales esto ocurre parecen estar relacionados con una disfunción del SNC inducida por hipoxemia y por los mecanismos de adaptación fetal a la hipoxemia arterial ejecutados a través de la respuesta de los quimiorreceptores del cuerpo aórtico fetal.

ASFIXIA FETAL: RESPUESTA ADAPTATIVA INMEDIATA

La respuesta aguda a la ***asfixia fetal*** es una **inhibición central** de las actividades biofísicas dinámicas tales como:

- Aumento de la frecuencia cardíaca en respuesta a los movimientos fetales.
- Movimientos respiratorios fetales.
- Movimientos corporales.
- Tono flexor y postural.

Este mecanismo protector adaptativo ocurre pocos minutos después del insulto asfíctico y su expresión completa permite al feto disminuir su requerimientos de oxígeno en hasta un 19% y un aumento brusco del contenido venoso de O_2 de hasta un 30%.

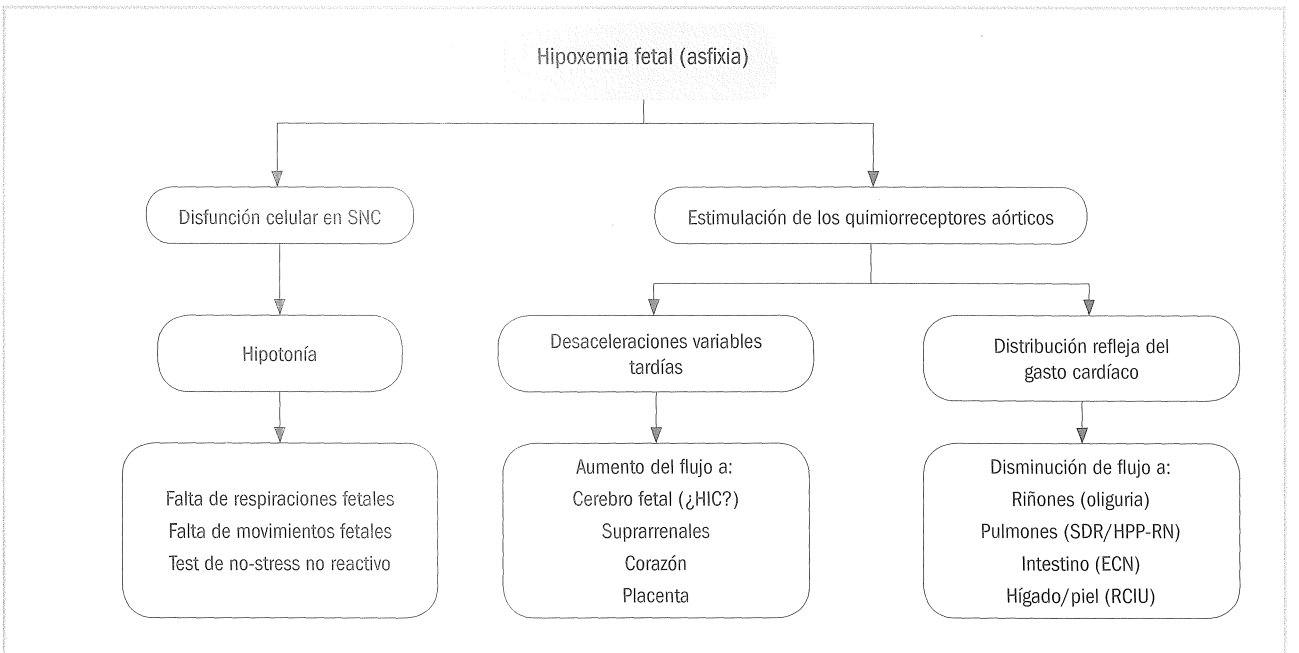
Estudios en fetos humanos sugieren una sensibilidad diferente entre los distintos centros del SNC que inician y regulan las variables dinámicas biofísicas del feto:

1. El centro del SNC que regula el test de no-stress es el más sensitivo.
2. El centro respiratorio fetal es casi similar en sensibilidad.
3. Los centros que regulan el tono y los movimientos son menos sensitivos.

Esta respuesta en "cascada" es de gran importancia clínica ya que nos permite estimar no sólo la presencia de hipoxemia y acidemia sino también su severidad, y así estimar el riesgo de muerte fetal.

El umbral de los centros regulatorios del SNC no son fijos sino que pueden resetearse en niveles más bajos de PO_2. Los mecanismos por los que se produce esta adaptación a la hipoxemia no son completamente comprendidos. Si bien este mecanismo de adaptación parece tener un beneficio al mantener las actividades biofísicas que parecen esenciales para el desarrollo de los órganos y sistemas involucrados, no está exento de riesgos. El feto que se ha adaptado a la hipoxemia crónica tiene reservas reducidas y podría no ser capaz de compensar ante la presencia de una nueva injuria. Esta adaptación con una reserva reducida o ausente puede explicar aspectos de los resultados de las pruebas anteparto, tales como falsos negativos (muerte siguiendo a una prueba de "stress" normal).

>> ALGORITMO 1. Efectos de la hipoxemia fetal



(Adaptado de Manning F.: "Fetal Assessment by evaluation of Biophisical Variables" en Creasy Resnik (ed.) Maternal Fetal Medicine, 1.999.)

ASFIXIA FETAL: RESPUESTA ADAPTATIVA CRÓNICA

La respuesta adaptativa crónica a la ***hipoxemia/acidemia fetal*** es una respuesta refleja mediada por los ***quimiorreceptores*** del arco aórtico y el cuerpo carotídeo.

La estimulación hipoxémica de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo resulta en una particular disminución del flujo sanguíneo a los pulmones y riñones. En la segunda mitad del embarazo estos órganos son los principales productores de líquido amniótico y la reducción en la perfusión de los mismos es uno de los mecanismos postulados para explicar el ***oligohidramnios***. Esta redistribución del flujo sanguíneo, si es crónica o persistente, podría explicar la patofisiología del RCIU. A su vez puede explicar la aparición de SDR, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, enterocolitis necrotizante, fallo renal y/o oliguria en el período perinatal. También se ha postulado como la etiología de ciertas enfermedades en el adulto, como la hipertensión arterial. También se conoce la relación entre la presencia de oligohidramnios con función renal conservada y el mal pronóstico perinatal.

La respuesta adaptativa crónica difiere de la respuesta aguda del SNC en que ocurre más lentamente (a lo largo de días en lugar de minutos); la magnitud se relaciona directamente con la severidad del insulto; la respuesta es progresiva y, cuando se inicia, es irreversible.

En el conocimiento de estas dos respuestas (aguda y crónica) se funda el concepto de perfil biofísico fetal como un test antenatal de ***bienestar fetal*** y de riesgo, en el cual se combinan signos de respuesta inmediata y signos de una condición crónica. Esta combinación podría ofrecer una mejor estimación de pronóstico que cualquiera de estas variables por sí solas.

PERFIL BIOFÍSICO FETAL (PBF)

La evaluación fetal para este score del ***perfil biofísico fetal*** se realiza mediante una ultrasonografía dinámica. Se evalúan inicialmente el número de fetos, la posición y orientación; la posición y arquitectura de la placenta, el líquido amniótico y los datos morfométricos fetales incluyendo diámetro biparietal, circunferencia craneana, longitud del fémur y circunferencia abdominal. Se busca además la presencia o ausencia de anomalías estructurales o del desarrollo funcional mediante una revisión sistemática de cada órgano y sistema.

Cuando se evalúa el líquido amniótico se hace buscando la acumulación más grande. Una vez que se ha identificado el plano apropiado para el monitoreo se continúa la observación ininterrumpida hasta obtener actividad normal o hasta que hayan pasado 30 minutos consecutivos de observación. Dado que distintos estadios de sueño influyen significativamente en los resultados obtenidos es imperativo que la observación se realice por no menos de 30 minutos (un ciclo de sueño) antes de considerar una variable como anormal. Se presta particular atención a la presencia o ausencia de:

- movimientos respiratorios fetales;
- movimientos fetales;
- tono fetal.

La Tabla 2 muestra las distintas variables biofísicas evaluadas y el score normal y anormal para cada una de las mismas. Cada una de las cinco variables del puntaje de PBF se codifica como normal o anormal de acuerdo con el siguiente criterio: un puntaje arbitrario de 2 se considera normal, uno de 0 es anormal (Tabla 2). El máximo es entonces de 10. Un puntaje de <7 es de preocupar.

>> **TABLA 2.** Puntaje de perfil biofísico: técnica e interpretación

VARIABLE BIOFÍSICA	PUNTAJE NORMAL	PUNTAJE ANORMAL (SCORE=0)
Movimientos respiratorios fetales (MRF)	Al menos un episodio de MRF de al menos 30 segundos de duración en 30 minutos de observación.	Ausencia de MRF o sin episodio de +30 segundos en un período de 30 minutos de observación.
Movimientos corporales	Al menos 3 movimientos del cuerpo/extremidades en 30 minutos (episodios de movimiento activo continuo se consideran como único).	Dos episodios o menos de movimientos del cuerpo o extremidades en 30 minutos.
Tono fetal	Al menos un episodio de extensión activa del tronco o extremidades con retorno a la flexión del tronco o extremidades. El abrir y cerrar la mano es considerado tono normal.	Extensión lenta con retorno parcial a la flexión o movimiento de un miembro en extensión total o movimiento fetal ausente con la mano mantenida en deflexión total o parcial.
Frecuencia cardíaca fetal (FCF) reactiva	Al menos dos episodios de aceleración de la FCF de +15 lpm y de al menos 15 segundos de duración asociado con movimiento fetal durante 30 minutos.	Menos de dos episodios de aceleración de la FCF de -15 segundos en 30 minutos.
Volumen de líquido amniótico (VLA), cualitativo	Al menos una colección de LA que mide más de 2 cm en dos planos perpendiculares.	No colección de LA o colección de -2 cm en dos planos perpendiculares.

Manning, Am. J. Obst. & Gynecol., 136: 787, 1.980. Modificado por Chamberlain et al., Am. J. Obst. Gynec., 150:245, 1.984. lpm= latidos por minuto.

>> **TABLA 3.** Protocolo de manejo basado en el score del PBF

PUNTAJE	INTERPRETACIÓN	MANEJO RECOMENDADO
10	Feto normal, bajo riesgo de asfixia crónica	Repetir PBF semanalmente; repetir dos veces por semana si la madre es diabética y en embarazos de >42 semanas de gestación.
8	Feto normal, bajo riesgo de asfixia crónica	Repetir el PBF cada semana; dos veces por semanas en diabetes y embarazos de >41 semanas de gestación. Si hay oligohidramnios es una indicación para terminar el embarazo.
6	Sospecha de asfixia crónica	
4	Sospecha de asfixia crónica	Repetir el PBF en 4-6 horas; hacer nacer al niño si hay oligohidramnios.
0-2	Fuerte sospecha de asfixia crónica	Si gestación >36 semanas y favorable, terminar el embarazo; si <36 semanas y score <2,0 repetir PBF en 24 horas; si continúa siendo score <4, terminar el embarazo. Extender el tiempo del PBF a 120 minutos; si el score persiste <4 terminar el embarazo, siempre y cuando la edad gestacional sea suficiente para permitir la posibilidad de sobrevida

L/S= relación lecitina/esfingomielina en líquido amniótico. Adaptado de Manning F. en "Fetal Assessment by evaluation of Biophisical Variables" en CreasyResnik (ed.) Maternal Fetal Medicine, 1999.

La conducta a seguir basada en indicaciones fetales se basa en el resultado del PBF (Tabla 3).

Estudios de observación en fetos normales demuestran que los componentes agudos del puntaje del PBF fetal están presentes desde muy temprano en el embarazo (14-16 semanas). Este perfil biofísico, asociado a los movimientos fetales y cambios en la frecuencia cardíaca, estarán presentes más tarde (aprox. 22 semanas). Sin embargo, la aplicación clínica de este score en el feto antes de la viabilidad todavía es incierta.

En la práctica, las ventajas del puntaje de PBF en el manejo de embarazos de alto riesgo son significativas. Ha hecho posible un manejo conservador en presencia de factores de riesgo materno cuando la evaluación del bienestar fetal lo permite, con una reducción concomitante de la inmadurez iatrogénica. Por otro lado, la intervención apropiada y a tiempo redujo la incidencia de mortinatos a la vez que el nacimiento del niño antes de que llegue a una descompensación completa en útero ha tenido un gran impacto en la mortalidad perinatal. Chamberlain, en 1.990, mostró un descenso en la tasa de mortinatos de 37% cuando se controlaron los embarazos de alto riesgo con PBF, 44% de descenso de tasa de mortalidad perinatal cruda y 61% en la mortalidad perinatal corregida. Manning, en 1.995, reportó un 76% de reducción en la tasa de mortalidad perinatal mediante su utilización sistemática.

Se ha estudiado la relación entre PBF y varias morbilidades perinatales incluyendo: Distrés fetal durante el parto, evidenciado por un patrón de monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal anormal, necesidad de cesárea debida a distrés fetal, bajo score de Apgar a los 5 minutos (<7), peso al nacer menor al 3er. percentilo (RCIU) e ingreso a la UCIN. Para todos estos parámetros, se ha comprobado una relación inversa lineal con el último PBF obtenido en el feto antes de nacer. A partir de la implementación de este score de evaluación biofísica fetal, numerosos autores han intentado simplificarlo. Aún existe controversia respecto del valor de estas modificaciones y de si se debe aplicar el PBF completo o si su modificación (test de no stress + índice de líquido amniótico) es suficiente.

OTROS INDICADORES DEL BIENESTAR FETAL

El conteo de los ***movimientos fetales*** por la madre es un método simple y sumamente efectivo en la determinación del bienestar fetal. Esto debe realizarse cada noche. Se considera normal a la percepción materna de 10 movimientos en menos de 60 minutos.

TEST DE NO-STRESS (TNS)

Es una de las formas de evaluación fetal basada en el análisis de la frecuencia cardíaca fetal. Su importancia fundamental radica en que en un embarazo de alto riesgo su normalidad brinda seguridad de que no se requiere intervención prenatal.

Un ***test de no-estrés fetal* reactivo** es simplemente la presencia de aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal de >15 lpm por encima de la FCF basal en al menos dos ocasiones durante un monitoreo de 20 minutos de la FCF. La presencia de un TNS reactivo tiene un elevado valor predictivo negativo, es decir, si el TNS es reactivo indica que el feto tiene mecanismos de adaptación intactos, independientemente de la edad gestacional. La incidencia de falsos negativos es de aproximadamente sólo el 1%.

El TNS **no reactivo**, por el contrario, tiene una alto porcentaje de falsos positivos (80 a 90%). Esto significa que un TNS no reactivo no necesariamente indica que el feto ha perdido la capacidad de adaptación cardiovascular. Si el resultado es incierto, con menos de dos movimientos fetales en 20 minutos ó aceleraciones de menos de 15 lpm ó de menos de 15 segundos de duración, se debe repetir la prueba pocas horas más tarde o realizar un PBF completo.

Si el TNS es **no reactivo** puede estar indicada la prueba de respuesta a las contracciones, o test de stress, aunque esta prueba tiene un 50 a 60% de falsos positivos. La ***prueba de estrés fetal* o de respuesta a las contracciones** consiste en observar la respuesta fetal a al menos tres contracciones durante un período de 10 minutos. Estas contracciones pueden originarse mediante infusión de ocitocina o por estimulación de las aréolas. Cuando no se producen *desaceleraciones tardías* y el trazado de base de la FCF es normal se dice que el resultado es negativo o normal. La presencia de desaceleraciones tardías persistentes indica una prueba de estrés con resultado positivo o anormal. Una prueba de estrés positiva se divide en reactiva y no reactiva. Si es con aceleraciones y variabilidad de la FCF normal se dice que es ***positiva reactiva***. Si no se observan aceleraciones o variabilidad normal se denomina **positiva no reactiva**. Un resultado sospechoso es aquel en el que se observan desaceleraciones tardías intermitentes, desaceleraciones variables o una FCF basal anormal <110 ó >160 lpm.

Una prueba de estrés negativa se asocia con sobrevida fetal por una semana en más de 99% de los casos. Un resultado positivo se asocia con mal pronóstico (mortalidad perinatal, bajo puntaje de Apgar o hipoxemia durante el parto) en 50% de los casos.

En la actualidad el score de PBF descripto previamente es la forma de evaluación del bienestar fetal que brinda información más completa en el manejo de embarazos de alto riesgo.

EVALUACIÓN DE LA CANTIDAD DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

Ya se mencionó su importancia como parte del score del PBF. Dado que la cantidad de líquido amniótico en el tercer trimestre está determinado fundamentalmente por la producción de orina fetal, la disminución progresiva de la producción de líquido amniótico podría reflejar una disminución en la producción de orina por los riñones del feto. Esto estaría expresando una adaptación fetal a la insuficiencia uteroplacentaria mediante la disminución de flujo plasmático renal a fin de preservar el flujo sanguíneo a órganos vitales.

EVALUACIÓN DEL FETO DURANTE EL TRABAJO DE PARTO

Durante el período de ***trabajo de parto*** el feto debe ser evaluado para determinar su grado de adaptación y tolerancia a los episodios de hipoxia relacionados con las contracciones uterinas. El estrés hipóxico está presente en todos los trabajos de parto pero en la mayoría de ellos el feto es capaz de tolerar estos episodios. Para determinar si el feto está en condiciones de tolerar el stress del trabajo de parto, se utiliza el monitoreo de la FCF como expresión final de los reflejos cardiovasculares. En embarazos de bajo riesgo el monitoreo intermitente mediante la auscultación de los latidos cardíacos fetales es en general suficiente. En embarazos de alto riesgo se debe emplear el monitoreo electrónico continuo de la FCF. Pero el monitoreo electrónico continuo por sí mismo no es suficiente para determinar el grado de acidemia resultante del efecto acumulativo del stress hipóxico sobre el feto. A continuación se resumen algunos conceptos y definiciones que nos permiten interpretar el monitoreo de la FCF:

Frecuencia cardíaca basal: se considera normal entre 120 a 160 lpm.

Bradicardia: es la persistencia de la FC basal por debajo de 120 lpm por al menos 10 minutos. Ocurre en relación con hipoxia fetal, efecto de drogas administradas a la madre que atraviesan la placenta y, ocasionalmente, como expresión de un bloqueo cardíaco congénito con o sin cardiopatía congénita asociada.

Taquicardia: es la persistencia de la FC basal por encima de 160 lpm por al menos 10 minutos. Puede producirse como respuesta temprana a la hipoxia intrauterina, fiebre materna, anemia fetal o taquiarritmia fetal. También puede verse en respuesta a drogas administradas a la madre o en casos de hipertiroidismo materno.

VARIABILIDAD DE LA FC BASAL

Es la fluctuación de la FC basal observada entre cambios periódicos secuenciales. Se clasifica en:

Variabilidad a corto plazo o latido a latido: refleja diferencias en el intervalo R - R del QRS fetal, lo que produce la clásica apariencia en serrucho característica de la FCF basal. La ausencia de esta variabilidad a corto plazo o latido a latido dará un trazado aplanado. Se considera normal a la variación en 2 a 3 lpm de fluctuación en puntos sucesivos de evaluación de la FCF. La presencia de variabilidad latido a latido es el mejor indicador de homeostasis cardiovascular fetal y tiene un alto valor predictivo positivo de un feto no acidémico.

Variabilidad a largo plazo: se refleja en variaciones cíclicas de la FCF basal de 2 a 6 ciclos/minuto. En el feto normal la amplitud de variación es de 5 a 20 lpm. Cuando la variación es de menos de 5 lpm se considera que la variabilidad a largo plazo está reducida.

En general, los dos patrones de variabilidad se observan al mismo tiempo en el trazado del monitoreo fetal. Cuando sólo se encuentra variabilidad a largo plazo con pérdida de la variabilidad latido a latido se observa un ***patrón sinusoidal***, clásicamente descripto en fetos severamente anémicos y en fetos hidrópicos por inmunización Rh. Hoy se sabe que puede deberse a cualquier otra causa de ***anemia fetal*** severa con producción de hipoxia tisular, o a hipoxemia y acidemia severas. Este patrón parece ser consecuencia de una falla en el control central de la FCF y se asocia con elevada morbilidad y mortalidad perinatal. También puede encontrarse la presencia de variabilidad latido a latido con disminución de la variabilidad a largo plazo. Estos cambios en la variabilidad normal expresan una alteración del SNC, sobre todo del sistema autonómico.

La ***variabilidad de la FCF*** se ve influenciada por la maduración del SNC fetal (la variabilidad aumenta y se vuelve más cíclica

a mayor edad gestacional) y por los estados de sueño-vigilia fetales. Los ciclos de baja reactividad de la FCF se correlacionan con signos electroencefalográficos de sueño profundo en el feto. Así, la interpretación apropiada de la significación de cambios en la variabilidad de la FCF debe tener en cuenta el estado de sueño fetal. El monitoreo debe extenderse por al menos 30 a 40 minutos o el feto deberá recibir estimulación mecánica o acústica. Otras causas de disminución de la variabilidad de la FCF incluyen: anomalías congénitas, bloqueo cardíaco congénito, prematurez extrema, alteraciones neurológicas preexistentes y el efecto de drogas o medicaciones sedantes/analgésicas administradas a la madre.

ACELERACIONES

Las ***aceleraciones*** son aumentos periódicos de la FCF de corta duración (<10 minutos) por encima de la FCF basal. Se correlacionan con movimientos fetales o con contracciones uterinas. Un aumento de la FCF de >15 lpm por encima de la FCF basal indica integridad del mecanismo de adaptación fetal y se describe como reactividad fetal.

DESACELERACIONES

Las ***desaceleraciones*** son disminuciones periódicas de la FCF basal de menos de 10 minutos de duración. Las desaceleraciones ocurren comúnmente en respuesta a las contracciones uterinas, aunque también pueden ocurrir en asociación con movimientos fetales. Es útil la diferenciación de las desaceleraciones en tres tipos:

a. ***Desaceleraciones tempranas:*** son una imagen en espejo de la onda producida por las contracciones uterinas, tanto en comienzo como en duración e intensidad. Son el resultado de un reflejo vagal en respuesta a la compresión de la cabeza fetal durante la contracción uterina. En general no tienen mayor significación clínica y por lo tanto su presencia no anticipa la necesidad de intervención en el trabajo de parto.

b. ***Desaceleraciones tardías:*** en general tienen un retardo de aproximadamente 30 segundos con respecto a la contracción uterina, comenzando a continuación del pico de la contracción uterina y persistiendo aún luego del final de dicha contracción. En general se asocia con hipoxia fetal, ya sea secundaria a excesiva actividad uterina, hipotensión materna, o a cualquier factor que limite la oxigenación fetal. Las desaceleraciones tardías reflejas con un mantenimiento de la variabilidad latido a latido se asocian con una hipoxia fetal crónica compensada. Las desaceleraciones tardías no reflejas con pérdida de la variabilidad tienen una significación más ominosa, indicando hipoxia severa y depresión miocárdica.

c. ***Desaceleraciones variables:*** su mecanismo de producción es complejo. Son una manifestación de la estimulación de los baro receptores en respuesta a la hipertensión causada por la ***compresión del cordón umbilical*** y de los quimiorreceptores en respuesta a la hipoxia fetal y/o a la hipercarbia. Su aparición varía temporalmente en relación con la contracción uterina y su intensidad no refleja la intensidad de la misma. En presencia de una obstrucción parcial significativa o total al flujo sanguíneo a través del cordón, ocurre un progresivo aumento de la $PaCO_2$ y una disminución de la PaO_2. Si el feto tiene tiempo suficiente para recuperarse entre estos episodios de disminución del flujo, no se producirá acidemia. En general la aparición de acidemia no ocurre en un feto a término a menos que las desaceleraciones variables sean severas (caída de la FCF a <70 lpm por al menos 60 segundos), prolongadas y persistentes, con intervalos de tiempo entre contracciones que son insuficientes para permitir la recuperación.

GASES EN SANGRE DE CORDÓN

El análisis del estado ácido-base en cordón umbilical permite una apreciación objetiva de la condición en la que estuvo el recién nacido en los momentos previos al nacimiento. A su vez, esta técnica es simple y no es costosa.

Técnica para obtener ***gases en sangre de cordón***: se toma un segmento del cordón umbilical entre dos pinzas hemostáticas o clamps inmediatamente después del nacimiento. La demora de unos pocos segundos en el clampeo del cordón puede alterar significativamente los valores de pH y de PCO_2. Las muestras deben tomarse con jeringa de plástico o vidrio heparinizadas previamente.

Algunos autores proponen la obtención de muestras de la arteria umbilical, ya que es la que trae la sangre desde el feto a la placenta y provee información acerca del estado ácido base fetal. Sin embargo, si es posible, es preferible obtener muestras de ambos, arteria y vena umbilicales, para facilitar la interpretación de los resultados.

VALORES NORMALES DE LOS GASES DE CORDÓN

El valor medio normal del pH en la arteria umbilical es cercano a 7,28 ± 0,07. Este valor se obtuvo de la medición de gases en sangre de cordón en miles de mujeres que tuvieron parto vaginal sin complicaciones. No hay consenso aún sobre cuál debe ser el límite inferior normal por debajo del cual se considera que el feto estaba acidémico. Mirando el desvío estándar, uno podría especular que fetos con pH <7,20 podrían estar comenzando a tener problemas y definitivamente <7,10. El valor medio en la vena umbilical (sangre que va de la placenta al feto) se ha reportado entre 7,32 y 7,35. Estos valores pueden aplicarse tanto en RN de término como en prematuros.

Las Tablas 4 y 5 resumen los valores normales de gases en sangre de cordón umbilical en RN (de Riley and Johnson: "Collecting and analyzing cord blood gases". *Ch. Obstet. Gynecol.* 36: 13; 1.993).

>> **TABLA 4.** Gases en sangre de cordón umbilical: valores normales en recién nacidos de término

SANGRE ARTERIAL		
pH	7,28	± 0,07
PCO_2 (mmHg)	50,3	± 11,1
HCO3 (mEq/L)	22,0	± 3,6
EB (mEq/L)	-2,7	± 2,8
SANGRE VENOSA		
pH	7,34	± 0,06
PCO_2 (mmHg)	40,7	± 7,9
HCO3 (mEq/L)	21,4	± 2,5
EB (mEq/ L)	-2,4	± 2,0

>> **TABLA 5.** Gases en sangre de cordón umbilical: valores normales en recién nacidos de pretérmino

SANGRE ARTERIAL	
pH	7,28 ± 0,09
PCO_2 (mmHg)	50,2 ± 12,3
HCO3- (mEq/L)	22,4 ± 3,5
EB (mEq / L)	-2,5 ± 3,0

La PO_2 fetal es "baja". En la vena umbilical, sangre que viene del lecho capilar de la placenta, la será de unos 30-40 mmHg, con una saturación de alrededor de 75%. Esto, como se puede comprender fácilmente, será más bajo en la arteria umbilical, ya que la sangre ha entregado oxígeno a los tejidos y órganos para satisfacer las necesidades de consumo de oxígeno del feto. En la comprensión del cordón la diferencia vena-arteria umbilical puede ser enorme (relativamente normal en la vena y <8-10 mmHg en la arteria).

NUNCA se debe *actuar* al recibir los resultados de los gases de cordón para tratar el pH, la PCO_2 ni la PaO_2o. Los resultados son útiles para aumentar la comprensión de lo que puede haber estado sucediendo en el útero y el posible impacto fetal, pero no para tomar conductas intempestivas en el RN.

ACIDEMIA FETAL PATOLÓGICA

Clásicamente se consideraba que un valor de pH de <7,20 era anormal. Actualmente se ha establecido que ese valor no es apropiado, ya que muchos recién nacidos con un pH en arteria umbilical <7,20 no tienen evidencia de hipoxia. Hay evidencia reciente que sugiere que un pH <7,00, especialmente si se asocia con un score de Apgar de <3 al primer minuto podría correlacionarse con mayor morbilidad neonatal significativa. La Academia Americana de Pediatría y la American College of Obstetrics & Gynecology definieron en 1.996 los criterios para establecer que la ocurrencia de hipoxia/acidemia en el período perinatal es la causa de injuria neurológica:

- pH <7,00 con un componente metabólico. (Déficit de base <-15)
- Puntaje de Apgar de 0 a 3 por más de cinco minutos.
- Convulsiones, coma e hipotonía.
- Fallo multisistémico (al menos otro órgano afectado).

INDICACIONES PARA LA OBTENCIÓN DE GASES EN SANGRE DE CORDÓN

Se recomienda el clampeo de un segmento de cordón como se describió anteriormente en todos los nacimientos. Si el recién nacido es de término, vigoroso y tiene un puntaje de Apgar normal a los 5 minutos, la muestra puede descartarse.

Se aconseja enviar la muestra para análisis de gases en sangre en las siguientes circunstancias:

- Todos los RN prematuros.
- Líquido amniótico meconial.
- Nacimiento con intervención por vía vaginal o abdominal por un trazado anormal en el monitoreo de la FC fetal.
- RN de término con puntaje de Apgar a los cinco minutos <7.

INTERPRETACIÓN DE GASES EN SANGRE DE CORDÓN ANORMALES

Acidosis respiratoria: la causa más común es una disminución brusca de la perfusión umbilical o placentaria (compresión de cordón, hipertonía uterina, desprendimiento placentario). Causas menos comunes incluyen aquellas responsables de causar hipoxia materna: asma, convulsiones, anestésicos, obstrucción de la vía aérea, entre otras.

Alcalosis respiratoria: secundaria a alcalosis respiratoria materna (fiebre, intoxicación con salicilatos, ansiedad severa, por ej.).

Acidosis metabólica: la etiología de la acidosis metabólica fetal puede clasificarse en:

Fetal: hipoperfusión placentaria con hipoxia fetal y producción de ácidos secundaria a metabolismo anaeróbico.

Materna: la acidosis metabólica materna tanto hiperclorémica como con anión restante aumentado puede causar acidosis fetal. La respuesta fetal se manifiesta por acidosis metabólica pura sin componente respiratorio mientras la perfusión placentaria se mantenga normal.

La acidosis respiratoria fetal prolongada, como se observa en casos de compresión de cordón o desprendimiento de placenta, puede causar acidosis metabólica por acumulación de ácidos secundaria al metabolismo anaeróbico.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Campbell, S.; "The assessment of fetal growth by diagnostic ultrasound." Cli. Perinat. 1:507, 1974.
- Manning, F. A., Morrison, I. et al.; "Antepartum fetal evaluation: the development of a fetal biophysical profile score." Am. J. Obst & Gynecol. 136: 787, 1980.
- Manning, F. A., Plat, L. D. et al.; "Fetal assessment based on the biophisical profile. Experience in 12,620 referred high risk pregnancies." Am. J. Obst & Gynecol, 151: 343, 1985.
- Chamberlain, P. F., Manning, F. A. et al.; "Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volume to perinatal outcome". Am. J. Obst. Gynec., 150:245, 1984.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).; "Fetal heart rate patterns: Monitoring, interpretations and management." Technical Bulletin, No. 207, julio 1995.
- Riley and Johnson: "Collecting and analyzing cord blood gases." Cli. Obstet. Gynecol., 36: 13, 1993.
- Dickinson, J. E., Eriksen N. L. et al.; "The effect of preterm birth on umbilical cord blood gases." Obstet. Gynecol., 79: 575, 1992.

SECCIÓN 2

PATOLOGÍAS MATERNAS Y SU EFECTO EN LA VIDA DEL FETO Y EL RECIÉN NACIDO

Edgar Hernández-Andrade | Donatella Gerulewicz Vannini | Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

Existe un espectro de complicaciones médicas que pueden ocurrir durante el embarazo. En esta sección se describen aquellas patologías de la madre que pueden afectar el crecimiento, desarrollo y bienestar del feto.

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA MATERNA Y SU REPERCUSIÓN EN EL NEONATO

Las ***enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo*** (EHAE) son las complicaciones maternas más frecuentes que ponen en riesgo la vida de la madre y del feto. Las EHAE son la primera causa de mortalidad materna en países desarrollados y la segunda en países en vías de desarrollo, precedidas únicamente por la hemorragia. Se asocian frecuentemente a hipoxia/asfixia fetal[1]. Se les considera parte de la enfermedad placentaria que incluye también la restricción del crecimiento fetal. Se caracterizan por la presencia de hipertensión arterial sistólica (HTA) ≥140 mmHg y/o diastólica ≥90 mmHg en dos tomas separadas 6 horas tras 10 minutos de reposo, proteinuria (> de 300 mg (0,3 g) en orina de 24 horas y/o >2 cruces de proteínas en tira reactiva) y edema[2]. El tratamiento durante el embarazo está orientado a disminuir la tensión arterial y prolongar la gestación hasta alcanzar la viabilidad fetal para inducir el nacimiento. La vigilancia fetal se realiza de forma muy cercana para identificar signos de hipoxia crónica o aguda en el feto o datos de descompensación materna.

Es una de las patologías más frecuentes en el embarazo, afectando a 1 de cada 10 madres. La hipertensión crónica representa sólo el 30% de los casos, siendo la preeclampsia la causa más frecuente. Es importante diferenciar entre ambas

patologías ya que tienen un curso clínico y estrategias de tratamiento diferentes.

>> TABLA 1. Clasificación

- Preeclampsia/Eclampsia.
- Hipertensión crónica.
- Hipertensión crónica con preeclampsia.
- Hipertensión transitoria.

(Basada en American College of Obstetricians and Gynecologists).

HIPERTENSIÓN CRÓNICA

Se define como tal a aquella paciente con presión arterial mayor a 140/90 mmHg antes del embarazo y/o hipertensión arterial que persiste por más de 6 semanas posparto.

La etiología es por lo general inidentificable (hipertensión esencial).

>> TABLA 2. Factores de alto riesgo

- Edad materna >40 años.
- Hipertensión por más de 15 años.
- Presión arterial >160/110 Hg en el primer trimestre del embarazo.
- Diabetes pregestacional.
- Enfermedad renal.
- Cardiomiopatía.

RIESGO PERINATAL

Aquellas madres con factores de alto riesgo tienen mayores posibilidades de padecer preeclampsia asociada a la hipertensión de base (50%) en el tercer trimestre, resultando muchas veces en la necesidad de parto prematuro.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Toda paciente con antecedentes de hipertensión debe ser controlada 2 veces al mes hasta las 30 semanas de gestación, y semanalmente desde las 30 semanas hasta el parto. Edema de 3-4 +, o aumento de peso >2 kg en 7 días deben hacer sospechar el desarrollo de preeclampsia. Por el contrario, la falta de aumento de peso puede ser un signo de retardo de crecimiento intrauterino.

El desarrollo del feto debe ser seguido con ecografías seriadas, y a partir de las 34-36 semanas, con tests de perfil biofísico. En aquellas pacientes con hipertensión leve, no se ha demostrado que el usó de agentes anti hipertensivos disminuya la aparición de preeclampsia, por lo que sólo estaría indicado comenzar tratamiento cuando la presión arterial es >160/110 con el principal objetivo de evitar el riesgo de accidentes cerebrovasculares en la madre. El efecto de los agentes anti hipertensivos sobre el feto es doble:

a. Efectos directos: teratogénicos, hipoglucemia (betabloqueantes) y efectos renales (oligohidramnios).
b. Reducción del flujo sanguíneo al útero, que puede resultar en hipoxia y retardo de crecimiento intrauterino.

El agente anti hipertensivo de elección es alfa metildopa, recurriendo a agentes betabloqueantes o nifedipina (segunda línea) sólo cuando fracasa la alfa metildopa.

PREECLAMPSIA

La incidencia de ***preeclampsia*** es de 5-7% de los embarazos, sin etiología clara. Existen numerosas teorías en relación con la causa, incluyendo mecanismos genéticos, de desbalance hormonal e inmunológico, entre otros.

>> TABLA 3. Criterios diagnósticos de preeclampsia

- **Presión arterial** >140/90 mmHg de aparición durante el embarazo, en dos mediciones con 6 hs de intervalo, o un aumento de 30 mmHg en la presión sistólica/15 mmHg en la presión diastólica comparado con valores del primer trimestre.
- **Proteinuria** >300 mg/24 hs o >1 + en dos muestras de orina consecutivas.
- **Edema significativo**.

La principal característica de la preeclampsia es que resuelve rápida y completamente con el parto.

>> TABLA 4. Indicadores de preeclampsia severa

- Presión arterial >160/90 en forma persistente.
- Proteinuria >5g/24 hs.
- Oliguria <30 mL/hora o <400 mL/24 hs - Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho.
- SNC= visión borrosa, cefalea severa, alteración del sensorio.
- Edema pulmonar, cianosis.
- Eclampsia (convulsiones, estado posictal).
- Síndrome HELLP= hemólisis, elevación de transaminasas y trombocitopenia (<100.000 mm^3).
- Retardo de crecimiento fetal severo

EFECTOS SOBRE EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO

La *preeclampsia* duplica la morbi-mortalidad perinatal, en especial porque es causa de prematurez iatrogénica con el fin de preservar la salud materna y fetal.

El riesgo de desprendimiento de placenta aumenta con el avance de la enfermedad. Las convulsiones de la ***eclampsia*** son particularmente riesgosas para el feto, especialmente si la paciente permanece en apnea por varios minutos. Las secuelas a largo plazo varían desde daño hipóxico isquémico (enterocolitis necrotizante, necrosis tubular aguda, déficit neurológico) hasta muerte del feto.

El retraso de crecimiento intrauterino es secundario al aumento en la resistencia vascular uterina. Dependiendo de la severidad de la disfunción placentaria, este cuadro puede resultar en muerte fetal, asfixia perinatal, parto meconial, policitemia e hipoglucemia.

El uso de sulfato de ***magnesio*** para la profilaxis de las convulsiones se asocia con hipermagnesemia, apnea e hipotensión en el recién nacido, especialmente en el caso de retardo de crecimiento intrauterino y/o prematurez. Sin embargo, es la droga más efectiva hasta el momento para el tratamiento de esta condición materna.

Cerca de la mitad de los recién nacidos de madres con síndrome HELLP (Hemólisis, Elevación de enzimas hepáticas -del inglés Liver- y "*Low Platelets*" o Plaquetopenia) presentan plaquetopenia en los primeros días de vida. Este cuadro es reversible, así como es reversible un cuadro transitorio de neutropenia que se puede presentar en estos niños.

MANEJO DE LA PACIENTE CON PREECLAMPSIA

El manejo depende de la severidad de los síntomas y de la edad gestacional. En pacientes estables con enfermedad leve se puede tomar una conducta expectante, con reposo absoluto y seguimiento periódico hasta cumplir las 37 semanas de gestación, momento en el que se debe considerar la inducción del parto. Sin embargo, si aparecen signos de empeoramiento de la preeclampsia o compromiso fetal, se debe hospitalizar a la madre y evaluar inducción o cesárea en un corto plazo.

Preeclampsia Leve: Feto Inmaduro- Conducta expectante; Feto Maduro- Parto

Preeclampsia Severa: Parto

MANEJO INTRAPARTO

Una vez que el cuadro de preeclampsia ha progresado al punto de requerir intervención (inducción/cesárea) la siguiente prioridad es prevenir la progresión a un cuadro convulsivo. El sulfato de magnesio sigue siendo la droga de elección durante el trabajo de parto, continuando el tratamiento por 24-48 hs posparto. Siempre se debe monitorizar el nivel de magnesio en plasma para evitar complicaciones (flacidez, depresión respiratoria) si se supera el nivel terapéutico (entre 4 y 8 mEq/L).

Si se desencadena el cuadro de eclampsia con convulsiones, además del tratamiento descripto para preeclampsia severa (parto/sulfato de magnesio) se debe proteger la vía aérea. Por lo general estas convulsiones son autolimitadas y resuelven sin dejar secuelas en la madre. Si las convulsiones se hacen recurrentes, la paciente puede sufrir colapso cardiorrespiratorio, hemorragia intracerebral y desprendimiento de placenta con asfixia fetal. Una vez que se ha estabilizado a la paciente, se debe planificar el momento y la ruta más oportuna para el parto. El parto vaginal puede considerarse una opción si existen condiciones favorables (madurez del cuello uterino, ausencia de distrés fetal, etc.).

En resumen entonces: las enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo se clasifican en:

- Hipertensión crónica, HTA que está presente antes del embarazo, o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación.
- Hipertensión inducida por la gestación, HTA que aparece después de las 20 semanas de gestación. Se subdivide en: A) ***hipertensión gestacional (HG):*** hipertensión con proteinuria negativa y estudio Doppler uterino normal. Este grupo se reclasifica transcurridas las 12 primeras semanas postparto en hipertensión transitoria, si se normaliza la TA o en hipertensión crónica cuando ésta no se normaliza, y *B)* ***preeclampsia (PE):*** proteinuria positiva y/o estudio Doppler uterino patológico. Esta condición suele ocurrir sólo en la primera gestación. La fisiopatología es compleja y falta comprender más para poder prevenir y tratar adecuadamente.
- ***Preeclampsia (PE) sobreañadida:*** empeoramiento brusco de la HTA y/o aparición de proteinuria en una paciente con HTA crónica.
- ***Eclampsia:*** aparición de convulsiones tipo gran mal o coma no atribuibles a otras causas.
- ***Síndrome de HELLP*** (hemolisis, *high liver enzimes, low platelets*): variante de la PE que incluye: hemólisis: LDH >600 UI/L + presencia de esquistocitos y/o haptoglobina <0,3 g/L, TGO y/o TGP >62 UI/L y Plaquetas <100.000/µL.

CONTROL Y TRATAMIENTO

El único tratamiento definitivo de la PE es la finalización de la gestación. La vía de parto preferible es la vaginal y la anestesia regional. En la hipertensión inducida por el embarazo, hipertensión crónica y preeclampsia leve se puede aplicar tratamiento farmacológico para disminuir la tensión arterial materna y avanzar en la edad gestacional. Los fármacos más utilizados son[4]:

- *Labetalol:* 50-100 mg/6h.
- *Hidralazina:* 25-50 mg/día repartidas en 3-4 tomas.
- *Nifedipina*:10 mg/6-8 h vía oral.
- *Alfa-metildopa*: 250 mg/8 h vía oral.
- *Sulfato de Magnesio*

Ninguna de estas drogas están exentas de riesgos y deben de ser utilizadas luego de uma evaluación cuidadosa de riesgos y beneficios materno-fetales-neonatales.

COMPLICACIONES ASOCIADAS Y REPERCUSIÓN EN EL NEONATO

La preeclampsia se asocia a restricción del crecimiento intrauterino y a hipoxia fetal por disminución en la perfusión placentaria. La hipoxia crónica puede comprometer la vida del feto y llevar a un nacimiento pretérmino. Los factores de

riesgo para estas complicaciones incluyen cifras tensionales difíciles de controlar, signos sugestivos de eclampsia como hiperreflexia, cefalea intensa, alteraciones visuales, estupor, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho o disminución de plaquetas y elevación de enzimas hepáticas. Los neonatos pueden presentar: trombocitopenia, hipoglucemia, hiper o hipomagnesemia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia, síndrome de dificultad respiratoria y síndrome de aspiración de meconio[5,6]. Al nacimiento se deben vigilar datos de hipoxia/asfixia, evaluar la función respiratoria y evitar el riesgo de aspiración de meconio.

RESTRICCION EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

La RCIU es una alteración en el potencial de crecimiento individual del feto que se manifiesta por un bajo peso al nacimiento y una disparidad en sus mediciones antropométricas. La prevalencia de la RCIU es aproximadamente del 35% en países en vías de desarrollo y del 5-8% en países desarrollados. Aproximadamente el 50% presenta complicaciones perinatales. Constituye un grupo de muy alto riesgo el cual amerita una vigilancia y seguimiento muy estrecho[7].

CLASIFICACIÓN Y DEFINICIÓN

Se utilizan curvas poblacionales para definir a los fetos pequeños para edad gestacional. Un crecimiento menor al percentil 10 en relación al valor esperado es sugestivo de RCIU. La evaluación con ultrasonido Doppler de la arteria umbilical separa dos grupos de riesgo: a) fetos con un crecimiento menor al percentil 10 y Doppler anormal, los cuales deben ser considerados como RCIU y constituyen un grupo de alto riesgo y b) fetos con un peso menor al percentil 10 y un Doppler normal los cuales deben ser considerados como pequeños para la edad gestacional hemodinámicamente estables y con un riesgo menor[8,9].

FACTORES PREDISPONENTES PARA RCIU

Factores maternos: las alteraciones vasculares son responsables del 30% de casos con RCIU, e incluyen trastornos hipertensivos del embarazo (EHAE), diabetes con componente vascular, enfermedades inmunológicas como ***lupus eritematoso***, síndrome antifosfolípido y enfermedades de la colágena. La malnutrición materna afecta la calidad en la formación del trofoblasto y la cantidad y disponibilidad de nutrientes para el feto. Las hemoglobinopatías y la anemia no permiten la captación adecuada de oxigeno y pueden alteran el crecimiento fetal. Las infecciones como citomegalovirus, toxoplasmosis, rubéola, herpes, varicela, etc. alteran el adecuado intercambio de nutrientes hacia el feto y su potencial de crecimiento.

El tabaquismo ha mostrado un incremento en la estimulación simpática y constricción de los vasos placentarios, dando una reducción del flujo sanguíneo útero-placentario que puede producir RCIU[10]. El síndrome alcoholo-fetal y la exposición a otro tipo de drogas como a cocaína y heroína se incluyen dentro de los síndromes bien establecidos de la restricción en el crecimiento intrauterino[11].

Factores placentarios: los sangrados continuos por inserción baja de placenta, los desprendimientos placentarios que involucran más del 40% del área total, placentas circunvaladas y tumores placentarios (corioangiomas) se asocian a RCIU. La presencia de calcificaciones, inserción velamentosa del cordón umbilical y mosaicismos confinados a la placenta pueden afectar el potencial de crecimiento fetal.

Factores fetales: alteraciones cromosómicas, errores innatos del metabolismo y alteraciones estructurales como las renales, displasias óseas y distrofias musculares.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RCIU

En la mayoría de las ocasiones la RCIU es el resultado de una alteración en el intercambio placentario de oxígeno, glucosa y aminoácidos. A su vez, diversas hormonas maternas y fetales pueden estar también involucradas. La ***insulina fetal*** es casi como la hormona de crecimiento en la vida fetal. Por ello los hijos de madre diabética mal controlada son macrosómicos. La insulina fetal se empieza a producir desde la semana 18 de gestación, sin embargo la madurez pancreática se adquiere después de la semana 20 en un fenómeno en que parece estar implicada la glucosa circulante. Los datos obtenidos en modelos animales indican que la regulación de la concentración de glucosa e insulina en el compartimiento feto-placentario es autónoma del compartimiento materno[12]. De tal forma que un adecuado intercambio placentario y cantidades normales de glucosa al inicio del embarazo producen una adecuada maduración pancreática y un crecimiento fetal normal; una alteración en el intercambio placentario afecta los sistemas de transporte de aminoácidos, muchos de los cuales son utilizados en la placenta y otros son fundamentales para la generación de los tejidos fetales[13]. Otros factores que han recibido una atención especial en fetos con RCIU son los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF), sobre todo IGF-1 el cual está directamente involucrado en el crecimiento fetal y placentario[14].

REPERCUSIÓN NEONATAL

La restricción de crecimiento severa se asocia a una alta morbilidad fetal. La RCIU de presentación temprana (antes de la semana 26) se asocia a parto pretérmino y muerte fetal. En fetos con RCIU en quienes se documenta una alteración Doppler del conducto venoso (flujo reverso) se observa una probabilidad de muerte mayor al 80%, por lo que ante este hallazgo es imperativo adelantar el nacimiento[15]. Los recién nacidos con RCIU grave muestran valores bajos de Apgar y signos de acidosis. Estos neonatos presentan una alta morbilidad neurológica. Padilla y cols.[16] han mostrado que la RCIU aumenta el riesgo de daño y lesión neurológica. En neonatos

con RCIU severa a los cuales se les ha realizado ultrasonido fontanelar dentro de las primeras 24 horas de nacimiento, al 3er día y al 7mo día, se ha documentado una mayor prevalencia de ecodensidades periventriculares transitorias que posteriormente evolucionan a zonas de leucomalacia periventricular y/o hemorragia ventricular. Los seguimientos a largo plazo han mostrado que estos niños mantienen curvas de crecimiento inferiores a los RN con peso normal. En cohortes poblacionales que se han seguido hasta la etapa adulta se observa un riesgo mayor de desarrollar diabetes mellitus, enfermedades metabólicas, hipertensión arterial, lesión renal, anormalidades en la función retiniana, IQ más bajos e hipertensión arterial crónica[17,18]. Estas son algunas de las llamadas enfermedades del adulto de origen fetal. Por todo lo anteriormente expuesto los recién nacidos con un diagnóstico de RCIU deben ser vigilados a largo plazo para evitar la presencia de complicaciones.

En mujeres con embarazos de término que tienen un nacimiento de un neonato con peso estimado menor al percentil 10 pero con evaluación Doppler antenatal de la arteria umbilical normal, los seguimientos a largo y corto plazo han mostrado que tienen una menor neuroadaptación evaluada con las escalas de Brazelton y del neurodesarrollo medido por las escalas de Bayley. La posibilidad de diferenciar entre bajo y alto riesgo en estos neonatos se basa en la evaluación prenatal de la circulación cerebral. Eixarch y cols.[19] han mostrado que en neonatos con RCIU al final del embarazo con Doppler normal en la arteria umbilical pero con aumento de flujo cerebral presentan alteraciones en el desarrollo neuromotor evaluados a través del cuestionario ASQ a los dos años de edad. Lo anterior ha sido corroborado por Cruz y cols.[20] quienes en neonatos con las mismas características han mostrado una alteración en la escala de neuroadaptación de Brazelton, sobre todo en las secciones de interacción y organización. El seguimiento a largo plazo por Geva y cols.[21] ha mostrado también una alteración en el neurodesarrollo y en la capacidad motriz. Por todo esto el cuidado pre y perinatal es de fundamental importancia. Ante un feto con RCIU detectado o sospechado se deben tomar medidas diagnósticas con urgencia y no esperar a que se produzcan complicaciones maternas o fetales para comenzar a actuar. Si bien esto es responsabilidad obstétrica, los neonatólogos debemos asegurar que esto se realice. Medidas recomendables en hipertensión y/o RCIU son el reposo, la adecuada nutrición e hidratación, el dormir y reposar en decúbito lateral, para disminuir compresiones vasculares por el útero.

La restricción del crecimiento puede ser una entidad independiente producida por insuficiencia placentaria, pero también una manifestación de otra condición patológica como preeclampsia y alteraciones inmunológicas. Muchas complicaciones del embarazo confluyen en la manifestación de la restricción el crecimiento. La RCIU grave pone en peligro la vida y aumenta el riesgo de lesión cerebral, más en algunas causas etiológicas que en otras y también dependiendo del manejo perinatal y postnatal. En neonatos con RCIU al final del embarazo y teóricamente con un bajo riesgo de presentar complicaciones, se debe evaluar de forma prenatal el grado de vasodilatación cerebral para clasificar aquellos con una mayor probabilidad de alteraciones en el neurodesarrollo y neuroadaptación. Al nacimiento estos neonatos deben ser evaluados metabólicamente y con estudios para valorar el neurodesarrollo por medio de las escalas de Brazelton, ultrasonido transfontanelar dentro de la primera semana de gestación y seguimiento cada 6 meses para valorar el avance del desarrollo neurológico y motor para implementar las estrategias de estimulación temprana que favorezcan el desarrollo normal.

DIABETES MELLITUS

ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

Se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre materna y se presenta en el 5-10% de todas las gestantes[21]. La diabetes se puede dividir en pregestacional sin o con componente vascular (insulina-independiente e insulina-dependiente) y ***diabetes gestacional***. En la ***diabetes pregestacional*** sin componente vascular y en la diabetes gestacional las complicaciones son debidas al exceso de glucosa sérica materna. Esta glucosa es transportada por la placenta aumentando su concentración en la sangre del feto quien responde con una hiperestimulación pancreática y una mayor liberación de insulina[22]. Ambos factores, hiperglucemia e hiperinsulinemia, producen un aumento en el tamaño fetal (macrosomía), incrementan el riesgo de defectos estructurales, de muerte fetal súbita y de membrana hialina[23]. En mujeres con diabetes con componente vascular se presenta daño vascular generalizado que afecta también a la placenta e induce un retraso en el crecimiento fetal. La vasculitis también afecta otros órganos maternos como el riñón y la retina. En estos casos el riesgo de muerte fetal se incrementa por la insuficiencia placentaria y los períodos de hiperglicemia materna. Las mujeres diabéticas tienen un riesgo mayor de desarrollar preeclampsia.

Las complicaciones en el embarazo incluyen prematurez en el 25-35% de los casos y mortalidad en el 2%[24]. Los recién nacidos pueden pesar 50% más que su peso normal, pero cuando sobrepasan los 4.000 gramos el riesgo de trauma obstétrico aumenta considerablemente. La apariencia de los recién nacidos es rolliza, rubicunda y con una gran cantidad de tejido graso. Las distocias más frecuentes son la falta de descenso de la cabeza fetal y la retención de hombros[25]. Es frecuente la aparición de céfalo-hematomas por la compresión sobre la cabeza fetal. Estos hematomas pueden producir hiperbilirrubinemia e ictericia por secuestro. La retención de hombros parece deberse a la acumulación de grasa en el cuello y en la parte superior del tórax. La ***fractura de clavícula*** se presenta de manera espontánea o por manipulación obstétrica al intentar extraer el feto. La tracción fetal puede producir una elongación y lesión del plexo braquial que se manifiesta por una limitación en la movilidad del brazo[26]. Otras complicaciones frecuentes son la fractura de fémur y las lesiones hepáticas y esplénicas. El 25-40% de los casos presenta ***hipoglucemia*** en las

primeras 24 horas de vida. Esto se debe a la suspensión súbita de glucosa proveniente de la madre y a los niveles elevados de insulina. La sintomatología incluye hipotermia, letargia, llanto y succión débil y cianosis periférica. "El Glucotest" en el primer día de nacido indica hipoglucemia cuando arroja valores inferiores a 40 mg/dL ó 30-35 mg/dL en nacidos antes de las 37 semanas de gestación. Para los días subsecuentes el valor normal mínimo es de 40 mg/dL independientemente de la edad gestacional al nacer. Este riesgo disminuye con alimentación precoz dando 100-120 mL/Kg/día de leche materna o fórmula maternizada en 8 tomas (cada 3 horas) y realizando Glucotest seriados pre alimentación[27].

>> TABLA 5. Efectos de la hipoglucemia materna sobre el feto

- Anomalías congénitas.
- Macrosomía.
- Hipoglucemia.
- Hipocalcemia.
- Hipomagnesemia.
- Hiperbilirrubinemia.
- Hipoxemia
- acidemia.
- Polihidramnios.
- Policitemia e hiperviscosidad.
- Cardiomiopatía hipertrófica.
- Síndrome de Dificultad Respiratoria.

Los neonatos pueden presentar ***policitemia***, la cual se manifiesta con taquicardia y rubicundez y predispone a fenómenos trombóticos e hiperbilirrubinemia. Es más frecuente en los recién nacidos pretérmino (20-40%)[28]. Se diagnostica cuando el hematocrito es igual o mayor a 65%. Se trata con exanguino transfusión parcial y reemplazo de sangre por soluciones isotónicas a razón de 10-20 mL/Kg para disminuir los valores del hematocrito a menos del 55%.

La ***hiperbilirrubinemia*** se presenta dentro de las primeras 24-48 horas posteriores al nacimiento y puede ser secundaria a la policitemia o a la presencia de cefalohematomas. Se manifiesta por ictericia y se confirma por los niveles sanguíneos de bilirrubinas. Se trata con fototerapia.

La hipocalcemia se presenta en el 10-20% de todos los casos y se asocia a hiperfosfatemia e hipomagnesemia[29]. El síndrome de dificultad respiratoria se presenta por dos razones, la falta de eliminación de líquido intrabronquial y la disminución de la producción de surfactante. Se trata con surfactante exógeno. Durante la gestación no existe un consenso en inducir madurez pulmonar en estas pacientes puesto que los glucocorticoides aumentan los niveles de glucosa y pueden descompensar a la madre y al feto. Las complicaciones a largo plazo incluyen diabetes durante la infancia o adultez, obesidad, cardiopatía e hipertensión.

Las anormalidades de la regulación de la glucosa materna ocurren entre un 3 y 8% de los embarazos. El 80% de estas alteraciones están relacionadas con el embarazo (diabetes gestacional). Sin embargo, la morbimortalidad fetal y neonatal es significativa en todos los casos. La magnitud del riesgo perinatal es proporcional al grado de hiperglucemia materna. Esto puede prevenirse o al menos reducirse mediante un control meticuloso prenatal e intraparto.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

El riesgo de anomalías congénitas estructurales en hijos de madres con diabetes previa al embarazo es de 4 a 8 veces más elevado que en la población general. Estas malformaciones están asociadas a hiperglucemia durante el período de embriogénesis, en las primeras semanas posconcepcionales. La frecuencia de anomalías congénitas es proporcional al nivel de hemoglobina glicosilada materna en el primer trimestre (3,4% de anomalías cuando la HbAlces <8,5% vs. 22,4% cuando la HbAlc >8,5%). Dado que el momento crítico para el efecto teratogénico de la hiperglucemia es entre las semanas 3 y 6 después de la concepción, el control estricto de los niveles de glucemia y la normalización del nivel de HbAlc antes de la concepción minimizará este efecto.

MACROSOMÍA

El alto peso al nacer ocurre en 15 al 45% de los embarazos complicados con diabetes materna. Esto influye en la morbimortalidad perinatal ya que aumenta la frecuencia de parto traumático (distocia de hombros, lesión de nervio facial y del plexo braquial) y asfixia perinatal. Además, determina una mayor necesidad de nacimientos por cesárea.

El patrón de crecimiento de estos niños es diferente al de un hijo de madre no diabética. Se observa un aumento del crecimiento del perímetro abdominal, con crecimiento normal de la cabeza.

La macrosomía fetal se debe al hiperinsulinismo fetal secundario a la hiperglucemia. La ***insulina*** aumenta la deposición de tejido adiposo, causa hipertrofia de los órganos viscerales y acelera la incorporación de masa muscular fetal.

POLICITEMIA E HIPERVISCOSIDAD

El aumento de la masa de glóbulos rojos no es infrecuente en el HMD. La hiperglucemia fetal induce hiperinsulinismo y una disminución de la tensión de oxígeno tisular fetal. Esta hipoxia tisular crónica estimula la producción de eritropoyetina con el subsecuente aumento de la producción de glóbulos rojos por parte del feto.

HIPOGLUCEMIA: El neonato con hiperinsulinismo tiene mayor riesgo de hipoglucemia en el período neonatal. Es fundamental el monitoreo frecuente de los niveles de glucemia en estos niños a fin de prevenir los efectos devastadores de la hipoglucemia inadvertida. (Véase Cap. VI Sección 1).

HIPOCALCEMIA: El 50% de los niños nacidos de madre diabética tienen bajos niveles de calcio sérico (<7 mg/dL) durante

los tres primeros días de vida. La causa de este hipoparatiroidismo funcional parece estar relacionada con la hipoxemia perinatal o con la presencia de hipercalcemia en útero.

HIPOMAGNESEMIA: Los niveles de magnesio séricos están disminuidos (<1,5 mg /dL) en casi el 40% de los HMD. Estos niveles se relacionan con una disminución de la función paratiroidea y con los bajos niveles de calcio.

HIPERBILIRRUBINEMIA: Estos niños tienen mayor riesgo de sufrir hiperbilirrubinemia debido fundamentalmente a la prematurez y a la mayor masa de glóbulos rojos con aumento de la destrucción en los primeros días de vida posnatal.

CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA: El miocardio es particularmente sensible a la insulina durante la vida fetal y el nivel aumentado de la insulina fetal causa hipertrofia miocárdica. Esta entidad se encuentra en recién nacidos macrosómicos de madres con diabetes mal controlada. La disfunción del tabique interventricular asociada a esta hipetrofia miocárdica produce en general dificultad respiratoria en el período neonatal. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia.

El diagnóstico se confirma mediante la ecocardiografía que muestra un miocardio hiperactivo y engrosado, con un tabique intraventricular que es desproporcionadamente engrosado con respecto a la pared libre de los ventrículos. Las cámaras ventriculares son en general pequeñas y puede haber obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. El tratamiento consiste en mantener al niño con adecuada oxigenación, corregir cualquier desbalance metabólico concomitante y corregir el hematocrito si hubiese policitemia. Se debe considerar la necesidad del tratamiento con B-bloqueantes si la obstrucción al tracto de salida ventricular es significativa. Se debe evitar el uso de diuréticos e inotrópicos ya que pueden limitar aún más el tracto de salida con empeoramiento del gasto cardíaco izquierdo. Esta cardiomiopatía es transitoria y resuelve espontáneamente en la mayoría de los casos antes del primer año de vida. También puede encontrarse cardiomiopatía congestiva sin hipertrofia, en general asociada a los problemas metabólicos y hematológicos existentes en estos niños.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

La incidencia de SDR es mayor en los niños cercanos al término nacidos de madres con pobre control de su diabetes, comparado con la población no diabética a la misma edad gestacional. Existe un retraso en la maduración pulmonar con deficiencia de surfactante. Por esta razón, nunca se debe considerar que el riesgo de inmadurez pulmonar en el feto de una madre diabética se ha superado antes de las 38,5 semanas de gestación, a menos que se determine madurez pulmonar fetal mediante la medición de fosfatidilglicerol (>3%) en líquido amniótico.

POLIHIDRAMNIOS: Las causas principales de ***polihidramnios*** en el hijo de madre diabética son la presencia de malformación gastrointestinal y el mal control de la glucemia materna. Las consecuencias más importantes del polihidramnios son el parto prematuro y la malposición fetal.

MANEJO DE LA MUJER DIABÉTICA

La consulta y el consejo pre concepcional son fundamentales para disminuir los riesgos asociados a la ***diabetes*** durante el embarazo. Durante este período deben evaluarse el estado de control de la glucemia, la presencia de complicaciones oculares y/o renales y los medicamentos que la futura madre recibe. En este momento se debe establecer un régimen de monitoreo regular y frecuente de los niveles de glucemia, adecuar el régimen de tratamiento insulínico, corregir el nivel de HbA1 a lo normal, y desarrollar un plan que permita el soporte familiar y personal de la paciente en caso de complicaciones asociadas al embarazo.

En el tercer trimestre del embarazo el objetivo primordial es prevenir la asfixia perinatal y la muerte fetal a la vez que se evalúa el crecimiento fetal y se define la vía de parto más adecuada para minimizar la morbilidad materna y fetal. El monitoreo fetal prenatal incluye el conteo de los ***movimientos fetales*** por la madre. Esto debe realizarse cada noche desde las 28 semanas de gestación. Se considera normal a la percepción de 10 movimientos en menos de 60 minutos.

La prueba de no estrés se debe realizar dos veces por semanas comenzando entre las 28 y 34 semanas de gestación en las mujeres con diabetes insulino-dependientes y desde las 36 semanas en las que no requieren insulina. A la vez se debe realizar semanalmente la prueba de respuesta a las contracciones o de estrés, comenzando al mismo tiempo que la prueba de no estrés. Por último, se debe realizar el score de perfil biofísico semanalmente en todos los embarazos complicados por diabetes materna. (Véase Sección 1 de este mismo capítulo).

La vía de parto y el momento óptimo para el parto se establecerán en cada caso en particular tratando de minimizar los riesgos para la madre y el neonato. Si fuese necesario el nacimiento antes de las 38,5 semanas de gestación, se debe asegurar la madurez pulmonar fetal mediante la medición de fosfatidilglicerol (>3%) en líquido amniótico.

CARDIOPATIA Y EMBARAZO

Las cardiopatías son los defectos congénitos y adquiridos más frecuentes. Veremos aquí la asociación de ***cardiopatía y embarazo***. Una gran cantidad de mujeres con cardiopatías tratadas desde la infancia pueden tener una vida normal y en ellas no está contraindicado el embarazo. Sin embargo, algunas cardiopatías complejas limitan la actividad física y se pueden agravar durante el embarazo. Existen pacientes quienes a pesar de llevar una vida normal, durante el embarazo debido a los cambios fisiológicos durante la gestación pueden manifestar síntomas serios de la cardiopatía congénita al avanzar el embarazo.

Las cardiopatías que se pueden corregir antes del embarazo incluyen defectos septales atriales, persistencia de conducto arterioso y coartación aórtica; las cardiopatías que se pueden mejorar antes del embarazo son las estenosis mitral, aórtica o pulmonar, la tetralogía de Fallot y los defectos septales ventriculares. Las cardiopatías que contraindican el embarazo y en las cuales el

riesgo de mortalidad es cercano al 50% son: hipertensión pulmonar (Síndrome de Eisenmenger), síndrome de Marfán, cardiomiopatía e hipertensión pulmonar primaria[30].

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO QUE PUEDEN ALTERAR LA ACTIVIDAD CARDIACA

La frecuencia cardíaca materna aumenta de 10 a 15 latidos por minuto para compensar el aumento fisiológico de la volemia. El volumen cardíaco aumenta aproximadamente 10 a 50% lo cual es compensado por una disminución en las resistencias periféricas y por un incremento en el gasto cardíaco. Conforme avanza la gestación existe una elevación del diafragma que desvía hacia el lado izquierdo el eje del corazón[31]. Durante el nacimiento hay un cambio repentino de volumen y presiones dado por las contracciones del trabajo de parto y posteriormente por el sangrado durante el nacimiento. En el puerperio se presenta un cambio en la presión intra abdominal al disminuir el tamaño y el contenido del útero. Es el puerperio la etapa del embarazo en la cual se presenta un mayor riesgo en la mujer cardiópata. Algunas pacientes no son capaces de compensar tales cambios llevando a un incremento en las presiones terminales y edema hidrostático.

Los signos y síntomas durante el embarazo que se asocian a cardiopatía congénita o descompensación cardíaca son: disnea severa, hemoptisis, disnea nocturna paroxística, dolor precordial y síncope[32].

Independientemente del tipo de cardiopatía, estas pacientes se clasifican de acuerdo a la escala de la Asociación Americana de cardiología en 4 grupos[33].

- NY 1 Sin disnea.
- NY 2 Disnea con grandes esfuerzos.
- NY 3 Disnea con moderados esfuerzos.
- NY 4 Ortopnea.

El manejo antes del nacimiento se enfoca en tres aspectos fundamentales:

- la utilización de anticoagulantes para evitar tromboembolias,
- el uso de antibióticos para evitar infecciones,
- el control de líquidos para evitar la sobrecarga cardíaca.

El manejo durante el nacimiento en mujeres con hipertensión pulmonar o cardiomiopatía, o que se encuentren en estadios NY 3-4 debe ser con cateterismo en arteria pulmonar y monitor transcutáneo de oxígeno. Durante el trabajo de parto en estas pacientes se recomienda el bloqueo peridural con dosis bajas de epinefrina o de narcóticos epidurales. El trabajo de parto debe ser en decúbito lateral izquierdo y se debe acortar el periodo expulsivo con la utilización de fórceps[34]. Se sugiere evitar la realización de cesáreas no indicadas. Para la prevención de endocarditis post-parto se puede aplicar ampicilina 2 gr cada 8 hs y gentamicina 15 mg por Kg cada 8 hs por 24 hs[35].

REPERCUSIONES NEONATALES

Las cardiopatías severas se asocian a restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y prematurez. El patrón de herencia es multifactorial, con un 2-3% de repetición en el neonato.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

La presencia de ***Síndrome antifosfolípido primario*** (SAP) se sospecha en mujeres embarazadas con fenómenos trombóticos los cuales se asocian a la activación de células endoteliales, trombocitopenia, aumento en la síntesis de tromboxano, inactivación de la β2 glicoproteína e inhibición de la activación del plasminógeno. El diagnóstico se determina por la positividad de uno o más de estos 3 anticuerpos: anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina y anticuerpo antiβ2 glicoproteína. En el 50% de los casos los 3 anticuerpos se presentan juntos[36].

Los recién nacidos presentan parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, púrpura neonatal y eventos trombóticos neonatales. El diagnóstico se realiza con la determinación de las proteínas C y S, factor V de Leiden y antitrombina III en sangre periférica del neonato.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME DE LUPUS NEONATAL

El ***lupus eritematoso sistémico*** es un proceso inflamatorio generalizado que afecta a varios órganos y sistemas, en especial al riñón. En general, el lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por múltiples exacerbaciones y remisiones. De la misma manera, la actividad del LES puede mejorar, empeorar o permanecer igual durante el embarazo. El lupus se manifiesta en brotes cutáneos y articulares y es la frecuencia de estos brotes lo que indica la gravedad de cada caso. Las placentas de madres lúpicas desarrollan trombosis e infartos lo que origina restricción en el crecimiento intrauterino, parto pretérmino y muerte fetal. La actividad de la enfermedad en el momento de la concepción tiene gran influencia en el resultado de la gestación: aquellas pacientes en remisión suelen tener un buen curso del embarazo, mientras que aquellas con LES en actividad y pobremente controlado tienden a presentar un mayor índice de abortos. La ausencia de enfermedad activa 6-12 meses antes de la concepción es un buen predictor. El diagnóstico se realiza con la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. En el LES existen autoanticuerpos específicos que son cruciales en la afectación del feto. Entre los anticuerpos más importantes se encuentran los anticuerpos antifosfolípidos (asociados con abortos a repetición en el segundo trimestre e insuficiencia placentaria), anti Ro/SSA, anti La/SSB (presentes en lupus neonatal) y anti ADN (diagnóstico de LES e indicador de actividad de la enfermedad). El aumento de los títulos de anticuerpos anti ADN es, por lo tanto, un indicador de impacto fetal. Otros factores adicionales que pueden

afectar el resultado del embarazo incluyen enfermedad renal de la madre y antecedentes de abortos previos. La presencia de Anticuerpos anti-Ro y anti-La y la presencia de nefropatía orientan a clasificar la severidad del cuadro[37].

Las complicaciones agregadas a LES incluyen: 40% de parto pretérmino (antes de las 37 semanas) y 20% antes de las 32 semanas[38], RCIU en un 25% de los casos y lupus congénito en un 25% de los casos.

La presencia de anticuerpos Anti SSA (Ro) y Anti SSB (La) aumentan el riesgo de ***bloqueo cardiaco congénito***. Estos anticuerpos se fijan en el sistema de conducción cardíaca y retardan la sincronización entre aurículas y ventrículos. El bloqueo puede ser transitorio (incompleto) o constante (completo). El corazón es estructuralmente normal, pero por el bloqueo pueden presentarse síntomas de sobrecarga e hidropesia hasta llegar a la insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha sugerido como tratamiento *in-utero* la aplicación de esteroides o digoxina. El 70% de fetos con bloqueo completo sobreviven aunque la mayoría requiere de marcapasos[39,40]. El bloqueo cardíaco *completo* puede ocurrir con o sin manifestaciones cutáneas. Este bloqueo es permanente e irreversible y suele producirse hacia el final del segundo trimestre. Muchas madres de niños con bloqueo cardíaco congénito son asintomáticas, y se les diagnostica LES luego de descubrirse el bloqueo del niño. Dicho bloqueo es un modelo de autoinmunidad pasivamente adquirida, en el que los anticuerpos maternos cruzan la placenta y dañan al feto en desarrollo. Patológicamente, el nodo AV y los haces AV pueden estar ausentes o parcialmente reemplazados por tejido cicatrizal o fibras colágenas. Clínicamente, la patología cardíaca de estos niños pueden presentarse con un espectro variado de signos y síntomas: desde un cuadro de gran severidad al nacer, hasta bajo la forma de síncope y fatiga en edad más avanzada. En ciertos casos, estos niños pueden permanecer totalmente asintomáticos. Una complicación recientemente descripta es la aparición de cardiomiopatía dilatada luego de varios meses de vida. El bloqueo cardíaco congénito está asociado con una tasa alta de morbimortalidad infantil. Muchos de los niños requieren marcapasos (algunos lo requerirán desde los primeros días de vida). Para prevenir el bloqueo cardíaco se ha intentado tratar a estas madres con corticosteroides y plasmaféresis, pero aún hace falta más investigación al respecto.

La mitad de los niños afectados con síndrome lúpico neonatal presentan lesiones en piel, que pueden estar presentes con o sin enfermedad sistémica. Por lo general se manifiestan varias semanas después del parto; son placas de tipo inflamatorio superficial, eritematosas, con predilección por la cara, especialmente los párpados. Más del 90% de los casos tienen anti-Ro/SSA positivo y más del 50% tienen anti-La1SSB positivo. El eritema y la aparición de nuevas lesiones pueden estar presentes por varias semanas y hasta meses, y resuelven espontáneamente hacia los 6-8 meses de edad, coincidentemente con la desaparición de anticuerpos maternos de la circulación. En el manejo de estos niños es necesario evitar la exposición al sol. Se pueden utilizar corticosteroides en forma tópica, pero cabe recordar que éstos se pueden absorber y provocar efectos sistémicos. Debido a que las lesiones son autolimitadas, no se recomienda el uso de agentes sistémicos como antipalúdicos.

En síndrome lúpico neonatal tanto el compromiso hepático como hematológico (trombocitopenia, anemia, leucopenia) son reversibles y no requieren tratamiento. Cuando se sospeche este síndrome se debe estudiar muy bien a la madre, ya que ella puede tener LES asintomático o subclínico y las manifestaciones de su hijo/a en el período neonatal puede ser la primer manifestación de la enfermedad materna. En otros casos el LES materno ha sido diagnosticado previamente. Y, en otros, algún signo fetal hace sospechar el diagnóstico. El riesgo puede determinarse por screening inicial con ELISA para Ro y La, pudiendo ser positivo para uno o para el otro o bien negativo para ambos (-RO/La; sin riesgo). En las situaciones de bajo riesgo (+Ro y –La) se recomienda ***ecocardiografía fetal*** en la semana 24. Cuando hay alto riesgo (+La y 52 ± 60 kd Ro): ecocardiografía fetal las semanas 18, 20, y luego semanalmente.

>> TABLA 6. Manifestaciones transitorias y permanentes del *síndrome lúpico neonatal*

MANIFESTACIONES TRANSITORIAS	MANIFESTACIÓN PERMANENTE
Cutáneas	**Bloqueo cardíaco completo congénito**
▪ Rash eritematoso, descamativo ▪ Rash anular o elíptico ▪ Cara y cuero cabelludo ▪ Fotosensibilidad	
Sangre	
▪ Trombocitopenias ▪ Anemia hemolítica ▪ Leucopenia	
Hepatoesplenomegalia	
Miocarditis/pericarditis	
Neumonitis	

>> **TABLA 7.** Evaluación y manejo clínico del les perinatal

SITUACIÓN	CONDUCTA
1. Bloqueo *completo* de más de 2 semanas de duración sin derrame pleural, pericárdico o ascitis y sin signos de insuficiencia cardíaca o hidrops.	1. No tratar si las ecografías y ecocardiografías fetales son normales.
2. Bloqueo de reciente comienzo o bloqueo *incompleto* (2do grado).	2. Dexametasona a la madre (4 mg/d vía oral) suspender si no hay respuesta luego de varias semanas.
3. Bloqueo asociado con signos de miocarditis, insuficiencia cardíaca y/o hidrops.	3. Dexametasona a la madre (4 mg/d vía oral) suspender si no hay respuesta luego de varias semanas.
4. Hidrops fetal severo.	4. Plasmaféresis como último recurso con el fin de remover rápidamente los anticuerpos maternos.

MANEJO DE LES EN EL EMBARAZO

El manejo del LES durante el embarazo debe ser un esfuerzo colaborativo entre la paciente, el obstetra y el reumatólogo. En el primer trimestre, el manejo desde el punto de vista obstétrico es el de rutina. El obstetra deberá evaluar con el reumatólogo los riesgos y beneficios de las medicaciones para controlar la actividad de la enfermedad. En el segundo trimestre se debe realizar un ecocardiograma y el manejo obstétrico dependerá de la presencia y severidad de falla cardíaca en el feto. Se recomienda que aquellas madres que presentan anticuerpos anti-SSB/La o anti-SSA/Ro sean sometidas a ecocardiografías fetales seriadas, sobre todo durante el segundo trimestre. Aquellas madres con retraso de crecimiento intrauterino requieren también ecografías seriadas y seguimiento estricto. Durante el tercer trimestre se deberá incorporar el perfil biofísico. Ya que el LES también representa un factor de riesgo para parto prematuro, el control del LES en actividad es importante tanto para la madre como para el feto. En casos de exacerbación clínica se puede considerar el uso de dexametasona y, en casos extremos, tratamiento con plasmaféresis.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

El hallazgo más significativo para detectar ***lupus neonatal*** es la detección de anticuerpos anti Ro (SS-A) y/o anti La (SS-B) en el feto y en la madre. Las manifestaciones del lupus neonatal en la piel pueden confundirse con muchas otras patologías (sífilis, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, psoriasis). La biopsia de la piel puede demostrar las características histopatológicas del LES. (Ver Dermatología).

OTRAS ENFERMEDADES MATERNAS CON IMPACTO FETO-NEONATAL

Miastenia Gravis: La ***Miastenia Gravis*** es una enfermedad compleja. Cuando un RN tiene síntomas y signos compatibles con miastenia gravis neonatal, se debe estudiar a la madre si el diagnóstico no era conocido con anterioridad. Es un trastorno de la transmisión neuromuscular que ocurre en una minoría de recién nacidos que nacen de madres con miastenia gravis. Usualmente, las características clínicas se presentan al nacer o se desarrollan en los 3 primeros días de la vida y consisten en hipotonía y afectación de la capacidad respiratoria, de succión y de deglución. Esta condición se asocia con la transferencia pasiva de anticuerpos contra los ***receptores de acetilcolina*** a través de la placenta. En la mayoría de los niños la debilidad miasténica desaparece (es decir, *miastenia gravis neonatal transitoria*) aunque este trastorno raramente puede continuar luego del período neonatal (es decir, miastenia gravis neonatal persistente). En la miastenia neonatal, el feto puede heredar las proteínas inmunes (anticuerpos) de una madre afectada con miastenia gravis. Hubo tres casos de miastenia gravis neonatal en la misma gestante, 2 de los recién nacidos fallecieron a los 29 y 25 días respectivamente. Sin embargo, generalmente, los casos de miastenia gravis en neonatos son transitorios (temporales) y los síntomas generalmente desaparecen pocas semanas después del nacimiento. Otros niños desarrollan una miastenia gravis indistinguible de la que padecen los adultos. La miastenia gravis juvenil también es común.

La miastenia gravis ocurre en todos los grupos étnicos y en ambos sexos. En la mayoría de los casos afecta a mujeres jóvenes en edad gestante (de menos de 40 años) y a hombres maduros (sobre los 60 años de edad), pero puede ocurrir a cualquier edad.

La miastenia gravis no se hereda directamente ni es contagiosa. De vez en cuando, la enfermedad puede ocurrir en más de un miembro de la misma familia. Con muy poca frecuencia, los niños pueden presentar signos de miastenia congénita o el síndrome miasténico congénito. Estos no son trastornos autoinmunes, sino que son causados por genes defectuosos que controlan las proteínas en los receptores de acetilcolina o acetilcolinesterasa.

Un análisis de sangre especial puede detectar la presencia de moléculas o de anticuerpos inmunes de los receptores de acetilcolina. La mayoría de los pacientes que padecen de miastenia gravis presentan niveles anormalmente elevados de estos anticuerpos. Sin embargo, los anticuerpos no pueden ser detectados en pacientes que presentan la forma ocular de la enfermedad.

Existe otra prueba llamada la prueba del ***edrofonio***. Este esquema requiere la administración intravenosa de cloruro de edrofonio o Tensilon®, que bloquea la degradación de la acetilcolina y aumenta temporalmente los niveles de acetilcolina en

las uniones neuromusculares. En individuos que padecen de miastenia gravis en los músculos oculares, el cloruro de edrofonio tiende a aliviar transitoriamente la debilidad. Otros métodos para confirmar el diagnóstico incluyen una versión del estudio de la conducción nerviosa que examina el nivel de fatiga de un músculo en específico mediante una estimulación repetida de los nervios. Una prueba adicional es la electromiografía de fibra simple.

Los medicamentos utilizados para tratar el trastorno incluyen los agentes anticolinesterasa, tales como la ***neostigmina*** y piridostigmina, que ayudan a mejorar la transmisión neuromuscular y a aumentar la fuerza muscular. Drogas inmunosupresoras tales como la prednisona, la ciclosporina y la azatioprina también pueden ser utilizadas. Estos medicamentos mejoran la fuerza muscular suprimiendo la producción de anticuerpos anormales. Deben ser utilizadas con un seguimiento médico cuidadoso porque pueden causar efectos secundarios importantes. La timectomía o la extirpación quirúrgica de la glándula del timo (que es anormal en los pacientes que padecen de miastenia gravis), mejoran los síntomas en más del 50% de los pacientes que no presentan ***timomas*** y puede curar a algunos individuos, posiblemente reequilibrando el sistema inmunológico. Otras terapias utilizadas para tratar la miastenia gravis incluyen ***plasmaféresis***, un procedimiento en el cual se eliminan de la sangre los anticuerpos anormales y altas dosis de inmunoglobulina por vía intravenosa, que modifica temporalmente el sistema inmunológico y proporciona al cuerpo los anticuerpos normales provenientes de transfusiones de sangre. Estas terapias se pueden utilizar para ayudar a individuos durante períodos de debilidad especialmente difíciles.

Fenilcetonuria materna: Existen casos en la literatura reportes de recién nacidos expuestos a ***fenilcetonuria materna***. Las mujeres no han sido tratadas adecuadamente en el período neonatal y que tienen el impacto mental irreversible de los niveles elevados de fenilalanina. Si el embarazo fuese planeado, la mujer debe recibir una dieta estricta con anterioridad para lograr niveles maternos normales de fenilalanina en el período periconcepcional y gestacional. De no ser, así el efecto de la hiperfenilalaninemia materna en el cerebro fetal puede ser devastador.

Cáncer: Diversos tipos de cáncer pueden lamentablemente afectar a la mujer embarazada. Cada caso debe ser tratado en forma empática e individualizada. Esto debe ser en equipo con oncólogo, obstetra y neonatólogo. Sólo así se podrá decidir más acertadamente sobre la iniciación y/o continuación de quimioterapia, radioterapia, inmunosupresión u otros complejos tratamientos, considerando tanto el efecto beneficioso potencial como los riesgos para la madre y el feto. Los efectos de las ***drogas antineoplásicas*** se encuentran en la sección 3 de este mismo capítulo.

Virus De Inmuno Deficiencia Humana (VIH): Por favor ver sección correspondiente.

Patología renal materna: Hay mujeres que tienen insuficiencia renal de diversos grados de severidad (leve, moderada, grave) de tipo reversible o irreversible, antes o durante el embarazo. El manejo debe ser interdisciplinario (nefrólogo, internista, obstetra, neonatólogo) y en relación a la severidad de la enfermedad materna para tomar las decisiones adecuadas y se utilicen medicamentos con el menor impacto negativo posible en el feto. En el período neonatal el RN tendrá por 24-72 horas los niveles de creatinina y urea en plasma representan los valores de la madre y no insuficiencia renal neonatal. Esto mejora a la normalidad en horas o pocos días según la madurez renal (edad gestacional) del RN y no es contraindicación para administración de medicamentos con metabolismo/excreción renal.

En esta sección hemos cubierto, en mayor o menor extensión, las ***patologías maternas*** y su efecto potencial en la vida del feto y el recién nacido, con el objetivo de que podamos descubrir la vida de un feto expuesto a estas patologías. Así podremos contribuir a mejorar los resultados maternos, perinatales y neonatales a corto y largo plazo, de a una madre y feto por vez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy: the United States perspective. Curr Opin Obstet Gynecol. 2008; 20: 102-6.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins in Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol. 2002; 99: 159-67.
3. Witlin AG, Sibai BM. Hypertension in pregnancy: current concepts of preeclampsia. Annu Rev Med. 1997; 48: 115-27.
4. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003; 102: 181-92.
5. Gómez-Gómez M, Danglot Banck C. El neonato de madre con preeclampsia/eclampsia. Revista Mexicana de Pediatria 2006; 73: 82-88.
6. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM, Olsen J. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201: 269.e1-269.e10.
7. Marsál K. Intrauterine growth restriction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002; 14: 127-35.
8. Benavides Serralde JA, Guzmán Huerta ME, Hernández-Andrade E. Restricción del crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria, diagnóstico y manejo. En: Mario E Guzmán Huerta Editor, Avances en Medicina y Cirugía Fetal. Clínicas de Perinatología y Reproducción Humana. 1th Ed. Elsevier, México 2009 pp:1-17.
9. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. Pediatr Endocrinol Rev. 2009; 6 (Suppl 3): 332-6.
10. Figueras F, Meler E, Eixarch E, Francis A, Coll O, Gratacos E, Gardosi J. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: subgroups of higher susceptibility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 138: 171-5.

11. Campillo F, Remezal M, Vez MD, Navarro-Pando JM, Pérez-Flores D, Parrilla JJ, Abad L. Symmetrical fetal growth retardation after gestational cocaine exposure in the rat. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 117: 148-53.
12. Hay WW Jr. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2006; 117:321-39.
13. Nathanielsz PW. Decreased placental amino acid transport and intrauterine growth restriction: which is the chicken and which is the egg? J Physiol. 2006; 576(Pt 3): 649.
14. Gentili S, Morrison JL, McMillen IC. Intrauterine growth restriction and differential patterns of hepatic growth and expression of IGF1, PCK2, and HSDL1 mRNA in the sheep fetus in late gestation. Biol Reprod. 2009; 80: 1121-7.
15. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, Plasencia W, Diesel HF, Eixarch E, Acosta-Rojas R, Figueras F, Nicolaides K, Gratacós E. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34: 430-6.
16. Padilla-Gomes NF, Enríquez G, Acosta-Rojas R, Perapoch J, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. Acta Paediatr. 2007; 96: 1582-7.
17. Tideman E, Marsál K, Ley D. Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29: 614-8.
18. Brodszki J, Länne T, Marsál K, Ley D. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. Circulation. 2005; 111: 2623-8.
19. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 32: 894-9.
20. Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201: 474.
21. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadef H, Rotstein M, Bassan H, Radianu B, Bitchonsky O, Jaffa AJ, Harel S. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. J Child Neurol. 2007; 22: 580-7.
22. Coustan DR. Diabetes in Pregnancy in: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 6ª Ed St Luis: Mosby 1997; p258-263.
23. Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007; 19: 586-90.
24. Carvalho de Moraes Barros M. Assistencia ao Recém-nascido de Mãe Diabetica. In. Kopelman B, Nunes Dos Santos A, Goulart A, Branco De Almedia MF, Harumi Miyoshi M, Guinsburg R. Diagnostico e Tratamento em Neonatologia. 1ª Ed Sao Paoulo Ed Atheneu, 2004: p 25-30.
25. Forsbach-Sánchez G, Vásquez-Lara J, Hernández-Herrera R, Tamez-Pérez HE. Morbilidad neonatal asociada a diabetes gestacional. Estudio descriptive en 74 pacientes. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2008; 46: 141-4.
26. Backe B, Magnussen EB, Johansen OJ, Sellaeg G, Russwurm H. Obstetric brachial plexus palsy: A birth injury not explained by the known risk factors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 16: 1-6.
27. Jeha GS, Venkatesh MP, Edelen RC, Kienstra KA, Karaviti L, Fernandes CJ. Neonatal diabetes mellitus: patient reports and review of current knowledge and clinical practice. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18: 1095-1102.
28. Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. Neonatal Netw. 2001; 20: 17-23.
29. Banerjee S, Mimouni FB, Mehta R, Llanos A, Bainbridge R, Varada K, Sheffer G. Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. Magnes Res. 2003; 16: 127-30.
30. Nelson-Piercy C. Heart disease In: Catherine Nelson-Piercy editor: Handbook of Obstetric Medicine.1th Ed Isis Medical Media Oxford UK 1997: 17-29.
31. Hernandez-Gutierrez A, Rey Blas JR, Martí Alvarez C. Enfermedades Cardiacas y Gestación. En: L Cabero, D Saldivar, E Cabrillo, Obstetricia y Medicina Materno Fetal. 1th Ed. Panamericana Madrid, España; 2007:797-804.
32. Dobbenga-Rhodes YA, Privé AM.Assessment and evaluation of the woman with cardiac disease during pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs. 2006; 20: 295-302.
33. Madazli R, Sal V, Cift T, Guralp O, Goymen A. Pregnancy outcomes in women with heart disease. Arch Gynecol Obstet. 2009 Mar 27. Epub.
34. McAnulty JH, Metcalfe J, Ueland K. Cardiovascular disease. In: Medical Complications during pregnancy. Gerard Borrow and Thomas Ferris Editors. WB Saunders Editorial, Philadelphia PA, USA 1995: 123-154.
35. McFaul PB, Dornan JC, Lamki H, Boyle D Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. Br J Obstet Gynaecol. 1988; 95: 861-7.
36. Ruddy S: Kelley¨s Textbook of Reumathology, 6th Ed Philadelphia WV Saunders 2001 p 208- 17.
37. Mc Farland S. Reumathology in: Robertson J & Shilkofski N. The Harriet Lane Handbook. 7th Ed Philadelphia Mosby Elsevier 2005 p 645-658.
38. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2003; 30: 2127-32.
39. Costedoat-Chalumeau N, Georgin-Lavialle S, Amoura Z, Piette JC .Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. Lupus. 2005; 14: 660-4.
40. Eronen M, Heikkilä P, Teramo K. Congenital complete heart block in the fetus: hemodynamic features, antenatal treatment, and outcome in six cases. Pediatr Cardiol. 2001; 22: 385-92.

OTRAS REFERENCIAS UTILIZADAS

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola ,A; Rogido ,M. Cuidados especiales del feto y recién nacido vol I y II ; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A. Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Buyon, J. P., Hiebert R., Copel, *J., et al;* "Autoimmune associa-

ted congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry." *Journal of the American College of Cardiology. 1998,31 (67): 1658.*

- Petri, M.; "Systemic lupus erythematosis and pregnancy." *Rheumatic Deases Clinics of North America. 1994* Feb., *20 (1): 87-118.*
- Petri, M., Allbritton, J.; "Fetal outcome of lupus in pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus cohort." *Journal of Rheumatology.1993 20 (4): 650.*
- Taylor-Alvert, E., Reichlin, M., *et al;* "Delayed dilated cardiomyopathy as a manifestation of neonatal lupus: Case reports, autoantibody analysis, and management." *Pediatrics 1997, 99: 733-735.*
- Tseng, C. E., Buton, J. P.; "Neonatal Lupus Syndromes." *Rheumatics Diseases Clinic, of North America. 1997,* Feb., *23 (1): 31-54.*
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); "Committee on Technical Bulletins: Hypertension in pregnancy" *ACOG, Tech. Bull,* 219: 1, 1996.
- Vartran, C. K.; "Hypertension in pregnancy: a new look Proc." *R. Soc. Med.* 59: 841, 1996.
- Lucas, M. J.; Leveno, K. J. *et al;* "Early pregnancy glycosilated hemoglobin, severity of diabetes and fetal malformations." *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 161: 426, 1989.
- Moore, T. R.; "Diabetes in Pregnancy", en Creasy & Resnik (eds.): *Maternal. Fetal Medicine* 4th Edition. WB Saunders Co., 1999.
- Gluck, J. C. y Gluck, P. A.; "The effects of pregnancy on asthma: a prospective study." *Ann. Allergy, 37:* 164, 1976.
- Jana, N., Vasishta, *et al.;* "Effects of bronquial asthma on the course of pregnancy, labor and perinatal outcome." *J. Obstet. Gynecol.,* 3:227 - 232, 1995.
- Lao, T. T.; Huengsburg, M.; "Labor and delivery in mothers with asthma." *Eur. J. Obste! Grne col. Reprod. Biol.,* 35: 183 - 190, 1990.
- Schatz, M.; "Asthma and Pregnancy." *Immunol. Allergy Clin. N. Am.,* 16: 893-916, 1996.
- Whittemore, R.; "Congenital heart disease: Its impact on pregnancy." *Hosp. Pract.* 65- 74: 1983.
- Wooley, C. F.; Sparks, E. H. *et al.;* "Congenital heart disease, inheritable cardiovascular disease and pregnancy." *Prog. Cardiovasc. Dis.* 35: 1-11, 1992.
- Silver, R., K. Hageman, J. R. (eds.).; *Perinatal Care for Chronic Maternal Conditions in Clinics in Perinatology.* Vol 24 (N°. 2) June 1997.
- Bech, K. Burrow, G.; "Thyroid disease and pregnancy." *Med. Clin. North. Am.,* 75: 121, 1991.
- Mandel, S. J. Larsen, P. R. *et al.;* "Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism." *NEJM* 323: 91, 1990.
- Yerby; "Pregnancy and Epilepsy." *Epilepsia 32 (S'uppl.* 6), 851, 1991.
- Hiilesma, V. K.; "Pregnancy and Birth in women with epilepsy." *Neurology 42 (suppl. 5), 8,* 1992.

SECCIÓN 3

AGENTES TERATOGÉNICOS Y SU IMPACTO EN LA VIDA FETAL Y NEONATAL

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

Hasta hace menos de 40 años se creía que el feto ocupaba un lugar privilegiado dentro del útero que lo protegía de los efectos de agentes ambientales a los que la madre podía verse expuesta. Se consideraba entonces que la mayoría de los defectos o alteraciones al nacimiento tenían una causa genética. A partir del descubrimiento de la asociación entre la exposición prenatal a la ***talidomida*** y la presencia de serios defectos en el desarrollo estructural del feto, se ha demostrado que un número creciente de drogas y sustancias químicas, así como productos de degradación de la tecnología contemporánea, pueden afectar adversamente al feto en desarrollo. El péndulo ahora se ha desplazado hacia el otro extremo: cada droga es sospechosa de ser teratogénica y hay quienes proponen una prohibición total de fármacos durante el embarazo. Pero los medicamentos no son los únicos agentes teratogénicos. Por definición, un ***agente teratogénico*** es cualquier agente que es exógeno al feto y que puede afectarlo de manera adversa. La Tabla 1 es una lista tentativa de los *agentes teratogénicos* potenciales.

Para considerar a un factor ambiental como teratogénico deben tenerse en cuenta ciertos criterios:

1. La exposición al mismo durante el embarazo se asocia con la ocurrencia de un efecto fenotípico determinado:
   a. a mayor exposición durante el embarazo, más severo el fenotipo;
   b. existencia de una explicación biológica plausible para el mecanismo de acción del agente teratogénico.
2. Relación demostrada entre cambios en la incidencia de una malformación particular y los cambios en la exposición de la población al agente considerado potencialmente teratogénico.
3. Un modelo animal que imite las malformaciones en humanos cuando se lo expone a dosis comparables.

EFECTOS POTENCIALES DE UN AGENTE TERATOGÉNICO

- Tasa de fertilidad reducida.
- Aborto espontáneo (entre las 8 - 21 semanas de gestación).
- Alteración de la arquitectura básica del fenotipo fetal (durante el primer trimestre) Por ejemplo: múltiples malformaciones congénitas.
- Efecto adicional sobre el crecimiento, maduración, función mental/cognitiva (exposición durante el segundo y tercer trimestre).
- Muerte perinatal/fetal.
- Efecto mutagénico o carcinogénico.

CARACTERÍSTICAS GENERALES A TENER EN CUENTA

- Relación dosis/respuesta.
- Identificación del período de mayor susceptibilidad.
- Ejemplo:
  - ***varicela:*** semanas 8 a 20 de gestación;
  - ***talidomida***: días 34 a 50 desde FUM;
  - ***warfarina***: después de la 7a semana de gestación;
  - susceptibilidad genética materna y/o fetal;
  - interacción con otros factores ambientales.

>> **TABLA 1.** Teratógenos humanos reconocidos

CONDICIONES MATERNAS
Alcoholismo; Diabetes mellitus tipo I, II y probablemente diabetes gestacional; Fenilcetonuria materna; Distrofia miotónica; Lupus eritematoso sistémico
INFECCIONES
Citomegalovirus; Herpes simple; Parvovirus; Rubéola; Sífilis; Toxoplasmosis; Varicela; Virus de encefalitis equina venezolana Micoplasma (?)
AGENTES FÍSICOS
Radiación; Calor; Compresión mecánica
DROGAS
Alcohol; Aminopterina/ametopterina; Andrógenos; Azul de metileno; Busulfán; Carbamazepina; Captopril; Ciclofosfamida; Citarabina; Clorofenilatos; Cocaína; Danazol; Daunorrubicina; Demeclociclina; Dicumarol; Dietilestilbestrol; Difenilhidantoína (Fenitoína); Doxaciclina; Enalapril; Etretinato; Fluoxetina (?); Heroína/Metadona; Iodo; Isotretinoína (13-cis retinoico o Accutane); Kanamicina; Litio; Marihuana; Mercaptopurina; Metanfetamina; Metimazol; Metotrexato; Metiltestosterona; Penicilamina; Primidona; Propiltiouracilo; Quinina; Salicilatos;Tabaco; Testosterona; Tetraciclina; Tolueno; Trimetadiona/Parametadiona; Valproato; Warfarina
METALES PESADOS
Mercurio, Plomo
OTRAS
Inhalación de vapores tóxicos

OPCIONES PARA LA PREVENCIÓN

1. Evitar cualquier cosa "sospechosa" de potencial teratogénico.
2. Disminución de la dosis.

INFECCIONES

Se sabe que las infecciones intrauterinas pueden resultar en muerte fetal, retardo de crecimiento intrauterino, defectos congénitos y retardo mental. El mecanismo patogenético es la invasión directa del agente infeccioso con inflamación tisular y muerte celular. Ciertos signos caracterizan a las infecciones prenatales que nos orientan en el diagnóstico de un agente infeccioso potencial frente a un recién nacido con malformaciones congénitas. Son característicos el compromiso del sistema nervioso central con microcefalia, calcificaciones cerebrales, retardo mental y defectos visuales y auditivos centrales. El ojo, como proyección del sistema nervioso central, es frecuentemente afectado con microftalmia, coriorretinitis, cataratas u otras patologías. Otras anormalidades incluyen hepatoesplenomegalia, bajo peso para edad gestacional y trastornos de la coagulación y, en algunos casos, cardiopatías congénitas. La Tabla 1 incluye los agentes infecciosos que causan efectos teratogénicos. Se sabe que el ***parvovirus B19*** puede causar hidrops fetal y muerte fetal pero no hay evidencias de un riesgo de malformaciones si el feto sobrevive.

Para mayor información sobre los efectos de las distintas infecciones congénitas sobre el feto véase la sección correspondiente.

AGENTES FÍSICOS: RADIACIONES IONIZANTES

Las ***radiaciones ionizantes*** pueden causar tres tipos de lesiones en el feto: ***teratogénesis***, ***mutagénesis*** y ***carcinogénesis***.

La preocupación acerca de los posibles efectos teratogénicos de radiaciones de alta energía surge de las evidencias observadas en experimentos animales y estudios epidemiológicos de los hijos de sobrevivientes de explosiones nucleares del final de la Segunda Guerra Mundial. A partir de estos datos se sabe que altas radiaciones pueden causar retardo de crecimiento prenatal y daño del SNC (microcefalia, defectos oculares). El período de susceptibilidad parece ser entre las semanas 2 y 5 después de la concepción. Si la exposición ocurre antes puede causar la muerte del embrión o no tener ningún efecto. Si ocurre después de la quinta semana afectaría el crecimiento fetal. De manera que sólo los niveles terapéuticos de radiación administrados sobre la zona de desarrollo del embrión durante el primer mes de embarazo tienen un riesgo demostrado de anomalías significativas sobre el feto.

CALOR

La exposición del feto al calor temprano en el embarazo (fiebre materna, sauna, baños de inmersión en agua caliente o exposición a ambientes de ***alta temperatura***) podría causar defectos de cierre del tubo neural y trastornos de la ***migración neuronal*** basado en algunos casos reportados y en estudios animales. Todavía no hay datos concluyentes acerca del efecto teratogénico de las altas temperaturas pero en el ínterin se recomienda evitar la exposición prolongada a temperaturas altas extremas durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre.

FACTORES MECÁNICOS

Factores uterinos mecánicos pueden causar defectos en la morfogénesis fetal. Estos factores incluyen malformaciones uterinas, ***miomas uterinos*** grandes, ***bandas intra amnióticas***, gestaciones múltiples y ***oligoamnios*** severo.

Las fuerzas mecánicas que comprimen al feto en crecimiento pueden causar *deformaciones* tales como dislocación de caderas, plagiocefalia, pie bot y, en algunos casos, artrogrifosis. Recientemente han surgido evidencias de que esta ***constricción del feto*** muy temprano en la gestación puede disrumpir el complejo fetal craneofacial o corporal resultando en anomalías tales como hendiduras faciales, encefalocele, anoftalmia, exencefalia, toracogastrosquisis y amputaciones de miembros en útero. Estas anomalías se denominan ***disrupciones fetales***.

Algunos autores sugieren que la secuencia de ***Pierre-Robin*** podría ser consecuencia de factores intrauterinos que causan hiperflexión del cuello del feto con posterior compresión mandibular e hipoplasia mandibular temprana. Esta ***hipoplasia mandibular*** podría resultar en una malposición de la lengua fetal que impide el cierre normal del paladar posterior.

Para mayor detalle sobre teratógenos de origen mecánico véase las secciones en el Capítulo II.

AGENTES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Se conoce o se sospecha que muchos agentes terapéuticos causan efectos teratogénicos en el feto. Lamentablemente muchas veces es difícil separar el efecto de la medicación del efecto causado por la enfermedad o condición que hizo necesaria su prescripción.

ANTIPSICÓTICOS Y TRANQUILIZANTES

BENZODIAZEPINAS

Los estudios de exposición al ***diazepam*** durante el embarazo reportaron un aumento en la incidencia de malformaciones de la cavidad oral, labio leporino con o sin paladar hendido, o paladar hendido aislado. Estos resultados no pudieron reproducirse en estudios subsecuentes. Ninguna de las otras ***benzodiazepinas*** ha sido estudiada con respecto a un posible efecto teratogénico.

MEPROBAMATO Y CLORDIAZEPÓXIDO

En un estudio que incluyó más de 19.000 mujeres embarazadas expuestas a estas dos drogas (***meprobamato y clordiazepóxido***) se reportó un aumento de cuatro veces en la tasa de malformaciones cuando se consumió alguna de estas drogas durante los primeros 42 días de gestación. Sin embargo, en series posteriores no se encontró ninguna malformación asociada a su uso. Por lo tanto aún existen dudas acerca de la teratogenicidad de dichas drogas.

LITIO

La exposición fetal al ***litio*** se asocia con un aumento en la incidencia de cardiopatías congénitas severas, en particular con la enfermedad de Ebstein. Se recomienda evitar su uso durante el embarazo siempre que sea posible.

FENOTIAZINA

No hay datos epidemiológicos convincentes del efecto teratogénico de esta droga.

HALOPERIDOL

Su uso se asocia con defectos de reducción de las extremidades pero muchas veces el ***haloperidol*** es usado en combinación con otras drogas que podrían ser las responsables de este efecto. No existen datos suficientes en la actualidad que confirmen estos hallazgos.

ANTICONVULSIVANTES

Los fetos de mujeres con convulsiones tratadas durante el embarazo con drogas ***anticonvulsivantes maternos*** tienen un riesgo de dos a tres veces mayor que la población normal de sufrir anormalidades. Las características de los patrones anormales de crecimiento y desarrollo son consistentes para una misma droga y difieren con los diferentes tratamientos, por lo que parece ser un efecto teratogénico de las drogas y no del cuadro convulsivo materno.

OXAZOLIDINAS (*TRIMETADIONA Y PARAMETADIONA*)

Las ***oxazolidinas*** son teratógenos potentes que causan la pérdida del embarazo o el nacimiento de un niño con malformaciones severas en el 90% de los casos. Las anomalías incluyen una apariencia característica con hipoplasia de la parte medial de la cara, nariz corta y antevertida, cejas levantadas formando una V y orejas malformadas, excesivamente dobladas, en forma de taza. Otras malformaciones observadas incluyen paladar hendido, malformaciones cardíacas, urogenitales y de extremidades, retardo mental y trastornos del lenguaje, y retraso del crecimiento intrauterino. Estas drogas se usan para el tratamiento del petit-mal pero *deben evitarse* durante el embarazo.

HIDANTOINATOS

El ***síndrome hidantoínico fetal*** fue descripto por Smith y Hanson en 1.975. Este síndrome parece afectar al 10% de los fetos expuestos a ***fenitoína materna*** aunque otro 30% podría tener hallazgos más sutiles. Parece existir cierta heterogeneidad en la tasa de afectación, lo que hace sospechar que las diferencias individuales están relacionadas con diferencias genéticas en el metabolismo materno y/o fetal de la droga. Los hallazgos característicos en estos niños incluyen: hipoplasia facial medial, puente nasal deprimido, hipertelorismo y acentuación de la depresión central del labio superior (moño de Cupido). Estos niños también sufren retardo de crecimiento intrauterino simétrico y deficiencia mental, y pueden tener labio leporino, paladar hendido y malformaciones cardiovasculares y esqueléticas con hipoplasia ungueal y de las falanges distales. Existe en la actualidad la sospecha de que la ***difenilhidantoína materna*** podría tener un efecto carcinogénico prenatal ya que se reportaron 4 casos de neuroblastoma y un caso de tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia en hijos de madres tratadas con esta droga durante el embarazo.

ÁCIDO VALPROICO

La exposición del feto al ***ácido valproico*** se asocia con ***espina bífida***. Otras malformaciones encontradas en fetos expuestos incluyen labio leporino, paladar hendido, traqueomalacia, criptorquidismo y malformaciones cardíacas (ductus, CIV y coartación de aorta). Se han publicado hallazgos de una cara típica de ácido valproico con trigonocefalia, sobreposición de la sutura metópica, hipoplasia facial medial, filtrum largo y aplanado con un labio superior delgado y micrognatia.

CARBAMAZEPINA

Su uso durante el embarazo se asocia con aumento de la incidencia de espina bífida y anomalías congénitas severas en el feto.

AGENTES ANTICANCERÍGENOS

La eficacia de las ***drogas antineoplásicas*** depende de su capacidad de destruir células y, en especial, líneas celulares indiferenciadas. Por lo tanto, todas tienen potencial efecto teratogénico.

ANTAGONISTAS DEL ÁCIDO FÓLICO (*AMINOPTERINA Y METOTREXATE*)

Sus efectos sobre el feto incluyen aborto temprano, retardo temprano del crecimiento intrauterino, muerte en útero y muerte neonatal. También se han reportado hidrocefalia, ***mielomeningocele***, anencefalia, hipoplasia cerebral y

otras malformaciones craneales y faciales características. Los rasgos faciales característicos incluyen hipertelorismo, hipoplasia facial medial, ***micrognatia***, paladar hendido y asimetría facial. También se describen alteraciones esqueléticas tales como segmentación vertebral anormal, costillas anormales, sindactilia, ectrodactilia, y acortamiento de miembros con hipoplasia de la tibia y los pulgares. Son comunes el retardo de crecimiento, la miopía y los trastornos neurológicos funcionales. Es preocupante el uso de metrotrexate en bajas dosis para el tratamiento de la psoriasis o como modulador del sistema inmune ya que puede administrarse en forma inadvertida en etapas tempranas del embarazo.

AGENTES ALQUILANTES

El uso de busulfán, cloranbucil, ***ciclofosfamida*** y mostaza nitrogenada se ha asociado con anomalías fetales, retardo de crecimiento, muerte fetal, microftalmia, anomalías genitourinarias y esqueléticas. El riesgo de efecto teratogénico de estas drogas se ha estimado en 30-35%, y su efecto es más severo cuanto más temprana es la exposición en el embarazo.

OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Hay muy poca experiencia con ***vinblastina*** y ***vincristina*** y otros agentes más nuevos. Mientras tanto, se recomienda a mujeres tratadas con estas drogas que eviten el embarazo y se debe anticipar la presencia de anomalías fetales en todo feto expuesto a estas drogas.

AGENTES ANTICOAGULANTES

CUMARINA (*WARFARINA*)

La exposición fetal a la ***cumarina*** se asocia con aumento en la incidencia de abortos, mortinatos y retardo de crecimiento fetal. Un tercio de los fetos expuestos sufrirá los efectos teratogénicos. El período de mayor riesgo es entre las semanas 6 y 9 de edad gestacional, produciendo alteraciones craneofaciales características (hipoplasia severa de la cara con compromiso del etmoides, lo que resulta en algunos casos en atresia de coanas), alteraciones del desarrollo, hipotonía y convulsiones. Son frecuentes la microcefalia y la atrofia óptica. Después de las nueve semanas, se observan defectos de la línea media, defectos oculares y neurológicos. El pronóstico es siempre malo en estos casos. Se ha descrito un cuadro similar asociado con un trastorno genético de factores K-dependientes de la coagulación.

HEPARINA

El uso de ***heparina*** durante el embarazo también se asocia con mala evolución fetal (aproximadamente del 10 al 15% son mortinatos y 20% son prematuros). Estos efectos teratogénicos parecen estar más relacionados con la enfermedad materna de base que lleva al tratamiento con heparina que con la heparina en sí misma. No se ha descripto aún un cuadro de anomalías características de la heparina prenatal.

ANTIBIÓTICOS

La mayoría de los antibióticos comúnmente usados durante el embarazo no tienen efecto teratogénico. Son excepciones las ***tetraciclinas***, los ***aminoglucósidos***, los ***antimaláricos*** del grupo de las ***quininas*** y la ***pirimetamina.***

La exposición del feto a tetraciclinas durante el segundo y tercer trimestre puede producir hipoplasia del esmalte de los dientes y anomalías dentarias. El uso de aminoglucósidos se asocia con un riesgo de 10 a 15% de daño severo del octavo nervio craneano con sordera neurosensorial.

El uso de cloroquina durante el embarazo se asocia con mayor riesgo de anomalías visuales y auditivas, incluyendo coriorretinitis, hipoplasia del nervio óptico y sordera. Se ha reportado un caso de malformaciones en un feto expuesto a pirimetamina para el tratamiento de toxoplasmosis durante el embarazo.

HORMONAS Y OTRAS DROGAS ENDOCRINAS

HORMONAS FEMENINAS

> Dietilestilbestrol

El efecto teratogénico y carcinogénico del ***dietilestilbestrol*** se conoce desde 1.976, cuando su uso para tratar la amenaza de aborto se asoció con la producción de adenocarcinoma vaginal en las hijas expuestas en útero. El efecto depende de la edad gestacional durante la exposición, siendo especialmente crítico si ocurre antes de las 10 semanas. Los estudios demuestran que las mujeres expuestas durante su vida fetal presentan mayor incidencia de malformaciones cervicales y uterinas y mayor incidencia de complicaciones reproductivas con embarazo ectópico y pérdidas del embarazo y parto prematuro. En fetos de sexo masculino se ha observado infertilidad, anormalidades testiculares y mayor incidencia de tumores testiculares malignos.

> Estrógenos y progesterona

Se sabe que existe un aumento del riesgo de ***masculinización*** de fetos femeninos si se exponen a ***progestágenos androgénicos*** potentes (etisterona y noretindrona) antes de las 12 semanas de edad gestacional. La combinación de estrógenos y progestágenos como anticonceptivos fue reportado como teratógeno, asociado con un riesgo muy bajo de VATER. Sin embargo, estudios recientes no pueden corroborar estos hallazgos. Probablemente se trate de una coincidencia dado que los anticonceptivos orales son ampliamente usados.

HORMONAS MASCULINAS

El uso de ***andrógenos*** se asocia claramente con masculinización de fetos femeninos. Algunos estudios animales sugieren una alteración en la lateralización de los hemisferios cerebrales y en la orientación sexual.

CLOMIFENO

El uso del ***clomifeno materno*** se asocia a un aumento en la incidencia de síndrome de Down y defectos del tubo neural, aunque estas complicaciones posiblemente se deban a la patología materna que hizo necesario su uso. Se observa un aumento en la incidencia de embarazos múltiples (6%) con los riesgos que esto conlleva.

AGENTES ANTITIRÓIDEOS: TIOURACILO, PROPILTIOURACILO, METIMAZOL Y IODO

Los ***agentes antitiroideos maternos*** pueden producir ***hipotiroidismo*** severo y el consecuente retardo mental. El uso de ***ioduros*** tiene un riesgo potencial de causar hipotiroidismo y bocio en el feto.

RETINOIDES Y VITAMINA A

La relación entre el uso de ***vitamina A materna*** en animales y defectos al nacer se conoce desde hace más de 30 años. Sin embargo, su efecto teratogénico sobre el feto humano no fue claro hasta que el uso de ***retinoides*** (isoretinoína) produjo un patrón característico de defectos en el feto. El uso de estos agentes en el tratamiento del acné y la psoriasis y el uso de megadosis de vitamina A en preparados vitamínicos comerciales son preocupantes. Este efecto depende de la dosis utilizada y del período de exposición, siendo el período crítico entre las semanas 2 y 5 de gestación. Aunque tanto la vitamina A como el etretinato tienen una vida media de varias semanas a meses, no se ha podido demostrar ningún efecto en la descendencia de mujeres que discontinuaron el tratamiento antes de la concepción.

El mecanismo de acción parece ser la alteración del desarrollo y la migración de la cresta neural, con resultados similares a los encontrados en la secuencia de ***Di George***. Éstos incluyen microcefalia, hidrocefalia, quistes de la fosa posterior, ceguera cortical y parálisis del nervio facial, asimetría facial, hipoplasia facial medial, microftalmia, microtia, anomalías del canal auditivo externo, paladar hendido y posiblemente labio leporino. Otras anomalías, tales como la hipoplasia del arco aórtico, transposición de grandes vasos, hipoplasia tímica, anomalías genitourinarias, defectos del tubo neural, holoprosencefalia, hipoplasia adrenal, cataratas congénitas y anomalías de las extremidades, son esporádicas.

Se recomienda limitar la ingesta diaria de suplemento de vitamina A en la mujer embarazada a no más de 8.000 UI.

OTRAS DROGAS

SALICILATOS Y OTROS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTERÓIDEOS

Aunque se los considera en general como de bajo riesgo, el uso crónico de aspirina se ha asociado a retardo de crecimiento intrauterino y su uso excesivo podría causar hemorragias en el feto. El uso de aspirina, indometacina y otros salicilatos en las últimas semanas del embarazo podría causar el cierre del ductus arterioso fetal en útero y el síndrome de HPP en el RN.

TALIDOMIDA

Es bien conocido el efecto teratogénico de esta droga, ya que fue la epidemia más dramática de defectos congénitos asociados a una droga. Puede producir focomelia, anomalías de las orejas, atresia de esófago y duodenal, tetralogía de Fallot y agenesia renal.

CAPTOPRIL

El uso de ***captopril materno*** durante el embarazo puede causar anuria fetal, oligohidramnios e hipoplasia pulmonar. También se ha descripto hipocalvaria y malformaciones esqueléticas, efectos éstos observados durante la segunda mitad del embarazo.

DIURÉTICOS

Las tiazidas podrían tener un efecto teratogénico sobre el sistema hematopoyético fetal.

ANTIHISTAMÍNICOS

No parecen tener efecto teratogénico y, si existe, es muy bajo.

AZUL DE METILENO

Usado como marcador para los estudios prenatales en embarazos múltiples se asocia con atresia intestinal, con mayor incidencia cuanto mayor es la concentración usada. También se asocia con alto riesgo de ictericia y anemia hemolítica en el neonato.

PENICILAMINA

Se han reportado 5 casos de cutis laxa en niños expuestos en útero a esta droga como parte del tratamiento de la enfermedad de Wilson en la madre.

FACTORES GENÉTICOS Y METABÓLICOS MATERNOS

DIABETES MELLITUS

La secuencia de regresión caudal, incluyendo la agenesia del sacro, es más frecuente en niños nacidos de madres con ***diabetes insulinodependiente***. También se ha observado mayor incidencia de malformaciones congénitas cardíacas, renales, del SNC y del tubo neural, así como de labio leporino y paladar hendido. Estas condiciones parecen no ocurrir en diabetes gestacional. La presencia de hiperglucemia en los primeros días y semanas de gestación parece tener un rol importante en la producción del efecto teratogénico; por su parte, el control estricto de la glucemia antes de la concepción disminuye el riesgo de malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes. Para más información sobre los efectos teratogénicos de la diabetes véase el Capítulo I, Sección 2.

FENILCETONURIA

La ***fenilcetonuria materna*** se asocia claramente con riesgo de severo retardo mental en 90% de los fetos expuestos y de anomalías congénitas en 25% de los mismos (microcefalia, retardo de crecimiento, cardiopatías, anomalías vertebrales y estrabismo). Se debe enfatizar la necesidad del tratamiento de mujeres con fenilcetonuria antes de la concepción. Existen muchos casos leves de fenilcetonuria no detectados, por lo cual se debe investigar esta posibilidad diagnóstica en la madre ante el nacimiento de un niño con estas características para así prevenir la recurrencia en futuros embarazos.

DISTROFIA MIOTÓNICA

Aunque se sabe que esta enfermedad es de origen genético, los factores determinantes de la expansión de trinucleótidos en el gen de la ***distrofia miotónica*** aún no se conocen con certeza. Por lo tanto, esta enfermedad se mantiene por ahora en la lista de potenciales teratógenos.

DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

Es bien conocido el efecto de la ***deficiencia de ácido fólico*** sobre los defectos del tubo neural. Se recomienda la suplementación con ácido fólico antes de la concepción y se propone la suplementación de los alimentos con ácido fólico para evitar su deficiencia en la población susceptible.

TÓXICOS

MERCURIO

El efecto teratogénico del ***mercurio*** se hizo evidente cuando se encontró que el consumo de pescado contaminado con mercurio en Japón era el responsable del nacimiento de niños con microcefalia y severo daño neurológico, con una encefalopatía estática similar a la parálisis cerebral.

HERBICIDAS, PESTICIDAS Y SOLVENTES INDUSTRIALES POLICLORINADOS Y POLIBROMINADOS

Parecen asociarse con retardo de crecimiento intrauterino, hiperpigmentación transitoria de la piel de los recién nacidos (bebés de color coca-cola) y exoftalmos.

SOLVENTES ORGÁNICOS

Pueden causar síndrome de regresión caudal y anomalías del SNC. Se ha descripto una embriopatía por ***tolueno*** en mujeres que abusan de tolueno durante el embarazo.

Para la discusión de los efectos teratogénicos de las drogas de adicción materna véase el Capítulo I, Sección 4.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Holmes, L. B., Harvey, E.A., Brown, K. S.; "Anticonvulsant teratogenesis: I A study design for newborn infants." *Teratology,* (1994) 49: 202-207.
- Hoyme, H. E., Jones, K. L., Dixon, S. D., et al.; "Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption." Pediatrics, 85: 743-747, 1990.
- Jacobson, S. J., Jones, K., Johnson, K., et al.; "Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester." Lancet, 339: 530-533, 1992.
- Jones, K. L., Smith, D. W., Ulleland, N. et al.; "Patterns of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers." *Lancet, 1:* 1267-1271, 1973.
- Jones, K. L., Smith, D. W., Hall, B. D., et al.; "A pattern of craniofacial and limb defects secondary to aberrant tissue

bands." *J. Pediatr,* 84: 90-95, 1974.

- Kelly, T. E.; "Teratogenicity of anticonvulsant drugs." *I: Review of the literature Am. J. Med. Genet.* 19: 413-434, 1984.
- Koren, G., Pastuzak, A.; "Teratogen Information Services." págs. 683-705, En: Koren, G. (ed.) *Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician's guide.* 2nd Ed. Marcel Dekker, New York, 1994.
- Lammer, E. J.; "Retinoid acid embriopathy." *NEJM* 313: 837-841, 1985.
- Lancaster, P. A. L., Pedisich, E. L., Fisher, C. C., *et al.;* "Intra-amniotic methylene blue and intestinal atresia in twins." J. *Perinat Med.,* 20 (suppl 1): 262, 1992.
- Layde, P. M., Edmonds, L. D., Erickson, J. D.; "Maternal fever and neural tube defect." *Teratology, 21:* 105-108, 1980.
- Martin, M. L., Khoury, M.J., Cordero, J.F., *et al.;* "Trends in rates of multiple vascular disruption defects Atlanta 1968-1989: is there evidence of cocaine teratogenic epidemic?" *Teratology,* 45: 647-653, 1992.
- Miller, M. E., Graham, J. M., Higginbottom, M. C.; "Compression-related defects from early amnion rupture: evidence for mechanical teratogenesis." *J. Pediatr,* 98: 292-297, 1981.
- Miller, R. W.; "Prenatal effects of exposure to ionizing radiation." J. *Wash Acad. Sci.,* 78:92-100, 1988.
- Mills, J. L., Graubard, B. I.; "Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations?" *Pediatrics,* 80: 309-314, 1987.
- Mitchell, A. A.; "Oral retinoids: -what should the prescribers know about their teratogenic hazards among women of childbearing potential?" *Drug Safety,* 7:79-85, 1992.
- Oakley, G. P., Erickson, J. D., Adams, M. J.; "Urgent need to increase folic acid comsumption" *JAMA,* 274: 1717-1718, 1995.
- Pearson, M. A., Hyme, H. E., Seaver, L. H., *et al.;* "Toluene embriopathy: delineation of phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome." *Pediatrics,* 93: 211-215, 1994.
- Oro, A. S., Dixon, S. D.; "Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates." *J. Pediatr., II1:* 571-578, 1987.
- Rudd, N. L., Freedom, R. M.; "A possible primidone embryopathy." *J. Pediatr.,* 94: 835-837, 1979.
- Schardein, J. L.; "Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review." *Teratology, 22:* 251-270, 1980.
- Shepard, T. H., *Catalog of Teratogenic Agents.* 8th Ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1995.
- Stratton, K., Howe, C., Battaglia, *F.; Fetal alcohol s.vndrome: diagnosis, epidemiology, prevention and treatment.* Institute of Medicine, National Academy Press, Washington DC, 1995.
- Volpe, J. J., "Effects of cocaine use on the fetus." *NEJM,* (1992) 327: 399-407.
- Warkany, J.; "Warfarin embryopathy." En: Sever, J. L., Brent, R. L. *(eds) Teratogen Update: environmentally induced birth defects.* Wiley. New York, 1986.
- Werler, M. M., Lammer, E. J., Rosenberg, *L., et al.;* "Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts." *Am.* J. *Epidemiol.,* 132: 926-932, 1990.

SECCIÓN

4 EFECTO EN LA VIDA FETAL Y NEONATAL CUANDO HAY ADICCIONES MATERNAS, TABAQUISMO O ALCOHOLISMO

Augusto Sola

El conflicto es una ineludible a la condición humana. Es lamentable el impacto de ellos en los fetos y el recién nacido. ¿Porqué los humanos seguimos cometiendo errores que afectan tan negativamente a otros humanos? Tenemos mucho que aprender de tantas otras especies animales que defienden a sus crías a "capa y espada" contra cualquier agresión o agresor.

INTRODUCCIÓN

El uso y abuso de drogas ilícitas durante el embarazo ha recibido una atención creciente en los últimos años con el mejor conocimiento de sus efectos sobre el feto. También se ha comenzado a prestar mayor atención al uso de drogas sociales (alcohol, tabaco) cuyo uso es mucho más frecuente que el de las drogas ilícitas. Según los datos

obtenidos por el Censo Nacional de Embarazo y Salud en los Estados Unidos, un 5% de las mujeres entrevistadas reconoció el uso de drogas ilícitas durante el embarazo, siendo la ***marihuana*** la más frecuentemente utilizada, seguida por la ***cocaína***. Más del 20% de las mujeres reportaron el consumo de ***tabaco*** y 19% reconoció el uso de ***alcohol*** durante el embarazo. Además, aquellas que reportaron el uso de alcohol y tabaco tenían más riesgo de abusar de marihuana (20%) y de cocaína (10%). Estos estudios subestiman la incidencia verdadera del abuso de drogas durante el embarazo, ya que se sabe que muchas mujeres que niegan su abuso tienen pruebas positivas en estudios toxicológicos. El estudio toxicológico en orina detecta la presencia de drogas en el 52% de las mujeres que admitieron su abuso. En contraste, el estudio toxicológico en meconio fue positivo en el 88% de estas mujeres. Más recientemente se ha incorporado el estudio toxicológico en pelo como el método más sensitivo para la detección de drogas ilícitas durante el embarazo.

>> TABLA 1. Criterios para el uso de screening de drogas en orina

APARIENCIA FÍSICA Y COMPORTAMIENTO	HISTORIA MÉDICA
Estado mental alterado	SIDA/Prueba positiva para el virus
Pupilas muy dilatadas o contraídas	Celulitis
Marcas o abscesos en las extremidades	Cirrosis
Mucosa nasal inflamada o indurada	Endocarditis
	Hepatitis
	Neumonía
HISTORIA OBSTÉTRICA (PASADA O PRESENTE)	**SOCIAL**
Trabajo de parto y/o parto prematuros	Uso de drogas ilícitas en la pareja
Recién nacido de bajo peso al nacer	Encarcelamiento
Retraso de crecimiento intrauterino	Prostitución
Ruptura prematura de membranas	Violencia doméstica
Desprendimiento placentario	———
Muerte fetal	———
Anomalías congénitas inexplicables	———
Sospecha de síndrome de abstinencia	———
Falta de cuidado prenatal	———
Enfermedades de transmisión sexual	———

Adaptado de Chasnoff, I. J., Contemp. Ob. Gyn., 29: 163, 1.987.

ALCOHOL

El ***etanol*** es la droga de la que más frecuentemente se abusa en muchas partes del mundo. El ***síndrome de alcohol fetal*** es la causa principal de retardo mental adquirido en los Estados Unidos. El efecto del alcohol sobre el feto ha sido reconocido desde los tiempos de Aristóteles. En 1.973, Smith and Jones describieron un patrón de anomalías característico en los hijos de mujeres alcohólicas. Numerosos estudios que siguieron al de Jones confirmaron estos hallazgos y en 1.980 la Food and Drug Administration recomendó la abstención de alcohol durante el embarazo. A pesar de estas recomendaciones el consumo de alcohol durante el embarazo continúa aumentando.

El etanol se metaboliza a acetaldehído mediante la acción de la enzima alcohol dehidrogenasa dependiente de NAD. Tanto el etanol como su metabolito son tóxicos para el feto. Las concentraciones de alcohol en la madre y el feto son equivalentes, indicando un pasaje bidireccional entre ambos. La actividad del alcohol dehidrogenasa en el hígado fetal es menor al 10% de la del adulto, por lo tanto el feto depende de la madre para metabolizar el alcohol. Los niveles de alcohol en líquido amniótico aumentan más lentamente que en la sangre fetal pero permanecen por tiempo más prolongado. Así, el feto puede estar expuesto a altos niveles de alcohol por tiempo prolongado.

Los mecanismos por los que el alcohol ejerce su efecto sobre el feto son complejos y no muy bien entendidos. Varios modelos animales sugieren que la exposición al alcohol interfiere con la síntesis proteica fetal y con la transferencia de glucosa y aminoácidos. La hiperglucemia fetal, la hipoinsulinemia resultante, la disminución en los niveles de hormonas tiroideas fetales y los bajos depósitos de glucógeno hepático podrían contribuir al retardo de crecimiento. Se han reportado alteraciones en los niveles de tromboxano y prostaciclina urinarias en fetos de madres alcohólicas sugiriendo un efecto vasoconstrictor. Algunos autores postulan que estos fetos sufren hipoxia crónica, reflejada en los altos niveles de eritropoyetina en sangre de cordón.

Resulta claro que la exposición al alcohol durante la vida prenatal produce un amplio espectro de efectos sobre el feto, a los que se denomina ***efectos del alcohol fetal*** (EAF). En casos severos estos efectos constituirán un síndrome reconocido, el síndrome de alcohol fetal (SAF). La frecuencia y severidad de estas anomalías son dosis-dependientes y presentan todo el espectro de severidad, desde la ausencia de efectos reconocibles hasta los cuadros severos de síndrome de alcohol fetal. En este extremo del espectro parece existir un 50% de aumento en el riesgo de anomalías severas de crecimiento y de desarrollo en niños nacidos de madres con alcoholismo crónico.

El *síndrome de alcohol fetal* se caracteriza por:

- Deficiencia de crecimiento prenatal y posnatal.
- Anormalidades del SNC.
- Anomalías craneofaciales.
- Mayor incidencia de malformaciones congénitas.

Los criterios específicos para su diagnóstico se listan en la Tabla 2.

>> TABLA 2. Criterios para el diagnóstico del síndrome de alcohol fetal

1. Retraso de crecimiento prenatal y/o posnatal; "failure to thrive" (peso, talla y perímetro cefálico < percentil 10).
2. Afectación del SNC incluyendo irritabilidad en la infancia, hiperactividad, retraso del desarrollo, hipotonía y retardo mental leve a moderado.
3. Rasgos faciales característicos (al menos dos de tres):
   - microcefalia (Perímetro cefálico < percentil 3),
   - fisuras palpebrales cortas y/o microftalmia,
   - filtrum liso, labio superior delgado, maxilar hipoplásico o ausente.

Otros rasgos dismórficos presentes frecuentemente en estos niños incluyen: puente nasal aplanado, nariz corta y respingada, implantación baja de las orejas y pliegue epicántico. Las anomalías congénitas asociadas con la exposición al alcohol durante la vida prenatal incluyen paladar hendido, malformaciones cardíacas (CIA, CIV) microftalmia, malformaciones esqueléticas y dérmicas, hidrocefalia, ausencia de cuerpo calloso y anormalidades cerebelares. Estudios recientes postulan al alcohol como un agente carcinógeno prenatal.

No se conoce hasta el presente una cantidad de consumo de alcohol durante el embarazo que no represente riesgo para el feto. Según estudios realizados por Graham y Hanson parece evidente que el consumo de dos bebidas alcohólicas por día al comienzo del embarazo o el beber periódicamente (5 o más en una sola ocasión) se asocia con anormalidades reconocibles en un porcentaje significativo de los neonatos expuestos. La recomendación actual es que toda mujer embarazada debe abstenerse de consumir alcohol.

TABACO

El tabaco es otra droga de consumo frecuente que representa un serio problema para la Salud Pública y que tiene implicancias graves en el crecimiento y desarrollo fetal. El consumo de cigarrillos durante el embarazo es responsable del 20 a 40% de los neonatos que presentan retardo de crecimiento ponderal en útero, siendo ésta la causa prevenible más frecuente de bajo peso al nacer. La deficiencia en el crecimiento parece ser dosis-dependiente y se asocia con aumento en la incidencia de aborto espontáneo, muerte fetal tardía, muerte neonatal y prematurez, placenta previa, desprendimiento de placenta y ruptura prematura de membranas. Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el fumar tabaco durante el embarazo afecta al feto se relacionan con los efectos del monóxido de carbono y la nicotina. El monóxido de carbono (CO) atraviesa la placenta, se une a la hemoglobina fetal y forma carboxihemoglobina, reduciendo la capacidad de captar oxígeno en la sangre fetal. A su vez, el CO aumenta la afinidad de la Hb por el O_2 interfiriendo con la entrega de O_2 a los tejidos. Los niveles de carboxihemoglobina son mayores en el feto que en la madre fumadora, lo que causa una exposición prolongada del feto al efecto de la carboxihemoglobina. La nicotina también atraviesa la placenta y se puede detectar en sangre fetal. La concentración de nicotina en suero fetal es más alta que en suero materno en varias especies animales y en el humano. La infusión intravascular de nicotina causa un descenso del 38% del flujo sanguíneo uterino y un efecto similar en el flujo sanguíneo umbilical en mamíferos. Este efecto vasoconstrictor parece ser mediado por el aumento de catecolaminas circulantes. El efecto de la nicotina sobre el estado ácido-base fetal es controvertido, algunos investigadores demostraron la producción de hipoxemia y acidemia mientras que otros no lograron demostrar cambios significativos.

Todos los parámetros de crecimiento (peso, talla y perímetro cefálico) estarán afectados en los fetos expuestos al tabaco.

No se ha reportado aumento en la incidencia de retardo mental pero sí una tendencia a mayor incidencia de labio leporino y paladar hendido.

La frecuente asociación entre fumar cigarrillos y el consumo de alcohol y otras drogas hace sospechar la posibilidad de una interacción entre el tabaco y otros agentes teratogénicos potenciales. La recomendación es que la mujer embarazada se abstenga de fumar o al menos reduzca el fumar al mínimo durante el embarazo. Sin embargo, un descenso en el número de cigarrillos consumidos en el tercer trimestre resulta en una disminución en la incidencia de bajo peso al nacer y en la incidencia de desprendimiento placentario. El consumo de cigarrillos por la madre se asocia también con el síndrome de muerte súbita en la infancia, mayor incidencia de otitis media, asma y otros problemas respiratorios durante la niñez.

La exposición pasiva al humo de cigarrillo durante el embarazo se asocia con un descenso pequeño en el peso al nacer.

CAFEÍNA

El consumo de bebidas que contienen cafeína (café, té, mate y bebidas gasificadas) es muy común durante el embarazo. La cafeína atraviesa la placenta y alcanza en el feto niveles comparables a los de la madre. Altos niveles de cafeína en ratones causan deformaciones esqueléticas. Este efecto teratogénico no se pudo reproducir en el feto humano expuesto a dosis habituales. Sin embargo, se ha podido demostrar una disminución en el peso al nacer, retardo del crecimiento intrauterino y bajo peso para edad gestacional en neonatos cuyas madres consumieron más de 300 mg/día de cafeína (3 a 4 tazas de café/día). También se ha encontrado asociación entre el alto consumo de cafeína y la incidencia de aborto espontáneo. Se recomienda que la mujer embarazada límite la ingesta de cafeína a menos de 300 mg/día.

MARIHUANA

Aunque algunos estudios reportan una leve disminución en el peso al nacer en neonatos expuestos a ***marihuana*** en útero, parece ser que la asociación con el fumar ***cigarrillos*** y con el consumo de alcohol, frecuente en estas mujeres, es el determinante de este hallazgo y no un efecto directo de la marihuana en sí misma. Aunque se reportaron cambios en la Evaluación de Comportamiento Neonatal de Brazelton, con más temblores y sobresaltos en niños expuestos a marihuana, no se ha podido demostrar ningún efecto en el desarrollo neurológico ni en el crecimiento y desarrollo posnatales en estos niños.

ANFETAMINA Y METANFETAMINA

Estas sustancias son ***aminas simpaticomiméticas*** que pueden consumirse por vía endovenosa, oral o por inhalación de sus cristales. Son estimulantes del sistema simpático causando un aumento en la liberación de neurotransmisores en el terminal presináptico. Su efecto durante el embarazo es de disminución del flujo sanguíneo uterino y fetal con la consecuente hipoxemia. También se han observado hiperglucemia, hiperinsulinismo, acidemia láctica y un aumento de catecolaminas circulantes en el feto. Ambas drogas causan retardo de crecimiento intrauterino, afectando tanto el peso como la talla. En animales se demostró que la administración de ***anfetaminas*** causa isquemia e infarto cerebrales. En humanos se encontró una mayor incidencia de hemorragia intracraneana. Hasta el momento no se ha encontrado un efecto sobre la incidencia de malformaciones congénitas en fetos expuestos a estas drogas.

COCAÍNA

Es una sustancia derivada de la planta *Erythroxylon coca*. Ejerce su efecto (vasoconstricción, taquicardia, hipertensión y *aumento* de los niveles de catecolaminas circulantes) mediante su acción sobre la *recaptación* de los neurotransmisores a nivel presináptico (***dopamina***, noradrenalina). Esto me preocupa, ya que damos dopamina a los RN, muchas veces de más e innecesariamente. ¿Quién sabe qué efecto tendrá esto en el establecimiento de "personalidades adictivas" en el futuro de RN permaturos?

La cocaína puede consumirse mediante inyección endovenosa o inhalación nasal del polvo, o puede fumarse como cigarrillo con absorción alveolar (*crack*). Es metabolizada por las colinesterasas plasmática y hepática. La actividad de la colinesterasa plasmática está disminuida en la mujer durante el embarazo y es baja en el feto. La progesterona parece aumentar el metabolismo a la forma activa, ***norcocaína***. Además, durante el embarazo existe una sensibilidad aumentada de los receptores adrenérgicos. Todos estos factores podrían explicar por qué los efectos cardiovasculares de la cocaína están aumentados durante el embarazo. Existe evidencia de que el metabolismo placentario tiene un efecto importante en el grado de exposición del feto a la droga.

Las anomalías reportadas en asociación al uso de cocaína incluyen las genitourinarias, cardiovasculares, del SNC y de extremidades. El mecanismo postulado para explicar estas anomalías es la disrupción de estructuras embrionarias debido a la interrupción del flujo sanguíneo. Algunos autores postulan un efecto de la vasoconstricción en la formación de radicales libres de oxígeno.

El efecto teratogénico se ha comprobado en ratas con la producción de hemorragias de las extremidades, la cola, la cabeza y los tubérculos genitales. También se encuentran malformaciones cardiovasculares y genitourinarias en el ratón. Si bien ha existido controversia acerca de la cocaína como productora de malformaciones congénitas, un meta análisis realizado por Lutiger en 1.991 demuestra un aumento en la incidencia de todas las anomalías congénitas siendo las genitourinarias y cardíacas las más comunes.

Desde hace más de 10 años se conoce la asociación del uso de cocaína durante el embarazo con la producción de

anomalías del SNC e ***infarto cerebral perinatal***. La incidencia de estas anomalías en neonatos expuestos a cocaína es significativamente mayor que en los no expuestos. Se observa además mayor incidencia de retardo de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer, efecto que puede explicarse por la vasoconstricción de la circulación uteroplacentaria. Se ha comprobado que los niveles de ***benzoilecgonina*** en meconio y pelo se relacionan inversamente con el peso, la talla y el perímetro craneano del recién nacido expuesto a cocaína.

El consumo de cocaína durante el embarazo parece representar en sí mismo un factor de riesgo para parto prematuro y ***desprendimiento placentario***. La incidencia de mortalidad neonatal en niños de bajo peso al nacer expuestos a cocaína es mayor que en el grupo control. Estos niños tienen además un mayor riesgo de ***muerte súbita***. En relación con el pronóstico a largo plazo, estudios iniciales sugieren que los niños expuestos en útero a cocaína tienen mayor incidencia de trastornos de conducta y de aprendizaje.

OPIÁCEOS

Los opiáceos son sustancias naturales (***morfina*** y ***codeína***) derivadas del *Papaver somniferum* (amapola). La palabra ***opioide*** hace referencia a productos sintéticos tales como fentanilo, propoxifeno, heroína, meperidina y metadona. La mayoría de los datos en relación con el efecto teratogénico de estas drogas sobre el feto proviene del estudio de madres que abusan de heroína endovenosa y del uso de metadona para el tratamiento de la adicción a opiáceos.

Se han reportado varias complicaciones asociadas con el consumo de estas drogas durante el embarazo, incluyendo: retardo de crecimiento intrauterino, ***muerte fetal***, parto prematuro, corioamnionitis, RPM, líquido amniótico meconial, puntaje de Apgar bajos y microcefalia o disminución del perímetro cefálico. Muchos de estos hallazgos continúan siendo controvertidos dado que el uso concomitante de ***tabaco*** y ***alcohol***, la alta frecuencia de enfermedades de transmisión sexual y el pobre control del embarazo, tan frecuentes en mujeres que abusan de opioides, hacen difícil el análisis de los resultados de los estudios realizados. El efecto de los opioides sobre el crecimiento fetal se ha corroborado en estudios animales en los que se encontró menor número de células en los órganos estudiados. Otros mecanismos propuestos para explicar este efecto sobre el crecimiento intrauterino son la disminución de los niveles de ***hormona de crecimiento*** en el feto expuesto y la ***hipoxia crónica*** cíclica causada por repetidos episodios de ***abstinencia*** en útero.

El uso de ***metadona*** como droga de mantenimiento durante el embarazo de mujeres adictas a heroína parece mejorar los resultados perinatales. El efecto beneficioso es primordialmente sobre el retardo de crecimiento fetal, pero también se ejerce mediante la prevención de los episodios de abstinencia que llevan a hipoxemia fetal, bradicardia y muerte fetal. Otras ventajas para la madre incluyen el evitar o disminuir el uso de droga endovenosa, lo que reduce el riesgo de hepatitis, SIDA y endocarditis bacteriana, así como la necesidad de adoptar conductas de riesgo (prostitución, entre otras) para obtener la droga.

No existe una asociación conocida entre el abuso de opioides y un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas. Sin embargo, existe un cuadro clínico bien definido denominado ***síndrome de abstinencia neonatal***. La Tabla 3 describe los hallazgos clínicos asociados con el síndrome de abstinencia neonatal.

>> TABLA 3. Síndrome de abstinencia neonatal

SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS
▪ Disturbios en el patrón de sueño ▪ Hiperactividad ▪ Hiperreflexia ▪ Hipertonía ▪ Temblores ▪ Bostezos ▪ Movimientos mioclónicos ▪ Llanto agudo ▪ Convulsiones
SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES
▪ Succión constante o excesiva ▪ Falta de apetito ▪ Vómitos ▪ Diarrea
SÍNTOMAS RESPIRATORIOS
▪ Aleteo nasal ▪ Obstrucción nasal ▪ Estornudos ▪ Taquipnea ▪ Hipo
SÍNTOMAS METABÓLICOS
▪ Fiebre ▪ Hipoglucemia ▪ Sudoración ▪ Piel moteada ▪ Inestabilidad vasomotora

Adaptado de Stimmel, B., Jerez, E.: "Alcohol and substance abuse during pregnancy." En Cherry, S. H., Berkowitz, R. L., Kase, N. G. (eds.): Medical, Surgical and Gynecological Complications in Pregnancy. Baltimore, Williams and Wilkins, 1.985.

El síndrome de abstinencia neonatal ocurre en 60 a 80% de los neonatos expuestos a heroína y metadona, presentándose generalmente entre las 48 y 72 horas de vida. La abstinencia a metadona puede aparecer varios días y hasta dos semanas después del nacimiento ya que esta droga se deposita en los tejidos fetales manteniendo un efecto prolongado en el recién nacido. La necesidad de tratamiento es mayor en RN de término que en prematuros, probablemente debido a diferencias

en la maduración del SNC, diferencias en el grado de exposición o bien a las dificultades para diagnosticar este síndrome en neonatos más inmaduros. La presencia de convulsiones se observó en 1% de los RN expuestos a heroína y en 5 a 7% de los neonatos expuestos a ***metadona***. Estas convulsiones tienden a ser mioclónicas; el momento de comienzo es impredecible aunque en general aparecen entre la primera y segunda semanas de vida, y son más comunes cuando no se utiliza un opiáceo para el tratamiento del síndrome de abstinencia. La ocurrencia de ***convulsiones*** hace necesario el diagnóstico diferencial, en especial con trastornos metabólicos, sepsis y meningitis. Se deberá realizar una evaluación metabólica (electrolitos, glucemia, calcemia, etc.), estudios para descartar infección, incluyendo una punción lumbar, así como obtener imágenes del SNC (ultrasonido, tomografía computada cerebral o resonancia magnética nuclear). Los EEG seriados ayudan al seguimiento y a la evaluación del tratamiento.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Siempre deben descartarse otras causas que pueden presentarse con un cuadro clínico similar, tales como sepsis, alteraciones electrolíticas, hipoglucemia, hemorragia o isquemia del SNC. Una buena historia clínica y el interrogatorio a la madre ayudarán en el diagnóstico. Dado que el estudio de orina sólo permite detectar exposición reciente se debe obtener muestra de meconio o muestras de pelo del niño o de la madre para detectar exposición alejada en el embarazo.

Se recomienda el uso de un sistema de monitoreo mediante una escala semiobjetiva para la evaluación del neonato con una presentación clínica compatible con el síndrome de abstinencia neonatal. Esto permite un diagnóstico temprano antes de que el neonato se vuelva extremadamente afectado y, a su vez, la intervención sólo en aquellos neonatos con formas moderadas o severas de abstinencia. La escala de Finnegan y Kaltenbach es una de las más completas. Mediante esta escala se le adjudica un puntaje a 21 síntomas relacionados con ***abstinencia***, comenzando 2 horas después del nacimiento. Esta evaluación se repetirá cada 4 horas si la severidad total inicial excede un puntaje de 8, y cada 8 horas si es menor de 8. Si el puntaje es de 8 o más durante tres evaluaciones consecutivas se debe comenzar tratamiento farmacológico. Mientras tanto, se debe instituir tratamiento de soporte, manteniendo al niño envuelto confortablemente, en una habitación tranquila, tibia y sin luces brillantes y minimizando los estímulos externos. Se deben monitorizar los signos vitales, evitar la hipotermia, y proveer cantidades necesarias de líquidos y calorías, dado que estos niños se encuentran en estados de ***hipercatabolismo***. Se debe fomentar la ***alimentación a pecho*** en madres que no abusan de otras drogas, que están siendo tratadas con metadona y que no son portadoras del virus de inmunodeficiencia adquirida.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se debe evitar el uso de ***naloxona***. Esta medicación está contraindicada en estos niños ya que puede precipitar el comienzo agudo del síndrome de abstinencia y causar convulsiones. Se pueden controlar los síntomas del síndrome de abstinencia mediante el uso de un sustituto opioide como el elixir ***paregórico*** o ***tintura de opio*** alcanforada o bien mediante la administración de depresores del SNC tales como el ***fenobarbital***. No se recomienda el uso de benzodiazepinas ni clorpromazina. Para tratar a estos niños se han utilizado opioides de acción corta, tales como la morfina, o de acción prolongada como la metadona. La metadona tiene una larga vida media y faltan estudios suficientes. Sin embargo se utiliza en RN con síndrome de abstinencia.

TINTURA DE OPIO O PAREGÓRICO

La ***tintura de opio*** se administra por vía oral a una dosis de 0,2 mL cada 3 horas. La dosis puede incrementarse progresivamente en 0,05 mL cada vez hasta un máximo de 0,4 mL si el puntaje de severidad del síndrome de abstinencia permanece elevado. Una vez que el neonato se ha estabilizado se debe mantener este tratamiento por 3 a 5 días antes de comenzar a reducir la dosis. Esto se hará en decrementos de 0,05 mL día por medio y se podrá suspender una vez que se alcanzó una dosis de 0,05 mL cada 3 horas y los síntomas del síndrome de abstinencia neonatal no reaparecen.

Otro esquema es el de administrar el ***paregórico*** o tintura de opio cada cuatro horas a una dosis que varía de acuerdo con el puntaje de severidad. Así, si el puntaje es de 8 a 10 se dará 0,8 mL/kg/día, si el puntaje es de 11 a 13, la dosis es de 1,2 mL/kg/día, si es de 14 a 16, 1,6 mL/ kg/día y si es >17 se darán 2 mL/kg/d. Una vez lograda la estabilización de los síntomas, se reducirá la dosis en un 10% de la dosis diaria cada 24 horas. El niño debe permanecer en observación por 1 a 2 días para detectar cualquier síntoma de reaparición del síndrome de abstinencia. La duración de la hospitalización es difícil de predecir pero puede llevar de 10 a 30 días.

FENOBARBITAL

Existen dos esquemas recomendados para el uso de ***fenobarbital***: se puede comenzar con una dosis de 5 mg/kg/día IM o EV o se puede comenzar con una dosis de carga. En el primer caso, el mantenimiento será por vía oral, en dosis divididas cada 8 horas. Se aumentará la dosis en 1 mg/kg/día si fuera necesario, basado en el puntaje de severidad, hasta un máximo de 10 mg/kg/día. Luego de 5 días de estabilización se comenzará a bajar la dosis en 1 mg/kg/día, día por medio. No se recomienda medir niveles de fenobarbital a menos que haya una indicación clínica.

El segundo esquema consiste en dar una dosis de carga de 20 mg/kg seguida por una dosis de mantenimiento de 2 a 6 mg/kg/día. Se deben medir niveles en plasma en las primeras 48 horas de tratamiento. Si el nivel plasmático es de aproximadamente 20 pg/mL y el puntaje de severidad es <8,

se mantiene este tratamiento por 72 horas. Si el puntaje es >8 y el RN no mejora se puede agregar una dosis de fenobarbital de 10 mg/kg cada 12-24 horas hasta que se logre estabilizar al niño, hasta que presente signos de toxicidad o hasta que el nivel en plasma sea de 70 pg/mL o más. La dosis deberá reducirse lentamente y puede suspenderse cuando la concentración plasmática es <10 pg/mL.

El uso de paregórico o tintura de opio tiene ventajas sobre el fenobarbital ya que los neonatos tratados con esta droga tienden a tener menos convulsiones, se alimentan mejor y tienen una periodicidad más normal en sus estados de sueño-vigilia.Las convulsiones asociadas al síndrome de abstinencia se deben tratar con fenobarbital a una dosis de carga de 10 a 20 mg/kg, la que puede repetirse a los 10 minutos si la convulsión persiste. Se debe comenzar el tratamiento con tintura de opio si no se lo había comenzado previamente. Estas convulsiones son autolimitadas y el tratamiento puede discontinuarse progresivamente una vez que se ha controlado el cuadro y el EEG es normal. Si las convulsiones no pueden ser controladas de esta manera y requieren la administración de otras drogas tales como difenilhidantoína, es importante descartar otra etiología para las mismas.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL POR OTRAS DROGAS MATERNAS

La exposición prolongada del *feto* a otras drogas de adicción materna pueden resultar también en un cuadro clínico "de abstinencia".

Barbitúricos: Neonatos expuestos a fenobarbital durante la vida fetal por 12 semanas o más a una dosis de 90 mg/día pueden presentar síndrome de abstinencia con hiperactividad, temblores, vómitos y diarrea. Los síntomas comienzan en general 4 a 8 días después del nacimiento. El tratamiento recomendado es el fenobarbital.

Benzodiazepinas: Un cuadro similar se ha descripto en neonatos de madres con abuso crónico de benzodiazepinas. El tratamiento recomendado es también con fenobarbital. El uso de alucinógenos durante el embarazo puede causar en el neonato hipertonía, temblores e hiperreflexia. Su tratamiento consiste en la administración de fenobarbital.

Cocaína y anfetaminas: Estos niños no sufren síndrome de abstinencia sino que presentarán signos de ***neurotoxicidad*** con irritabilidad transitoria seguida por hiporreactividad, letargia y pobre interacción social. La mayoría de estos niños no requiere tratamiento farmacológico pero todos ellos requieren un programa personalizado de "calma" y a la vez estimulación. El amamantamiento está contraindicado si la madre consume cocaína activamente, ya que cantidades importantes de esta droga pasa a la leche materna.

¿PORQUÉ LOS HUMANOS SEGUIMOS COMETIENDO ERRORES QUE AFECTAN TAN NEGATIVAMENTE A OTROS HUMANOS?

No sé la respuesta. Sin embargo, debemos descubrir las necesidades de cada recién nacido enfermo, sin implementar respuestas ni acciones "mecánicas o irreflexivas", para mejorar así el resultado a corto y a largo plazo de a un recién nacido por vez, sin exponerlo a riesgos innecesarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II ; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Connaughton, J. F., Reeser, D., Schut, *J., et al.;* "Perinatal addiction: Outcome and management." *Am. J. Obstet. Gynecol, 129: 679. 1977.*
- Kaltenbach, K., Finnegan, L. P.; "Neonatal abstinence syndrome, pharmacotherapy and developmental outcome." *Neurobehav Toxic Terat, 8: 353. 1986.*
- Stimmel, B., Jerez, E.; "Alcohol and substance abuse during pregnancy." En: Cherry, S. H., Berkowitz, R. L., Kase, N. G. (eds.): *Medical, Surgical and Gynecological Complications in Pregnancy. Baltimore, Williams and Wilkins, 1985.*
- Kandall, S. R.; "Treatment strategies for drug-exposed neonates."En: *Prenatal Drug Exposure and Child Outcome. Clinics in Perinat., 26(1): 231243, 1999.*
- Volpe, J. J.; "Effects of cocaine use on the fetus." *NEJM, 327: 399-407, 1992.*
- Jones, K. L., Smith, D. W., Ulleland, *N., et al.;* "Patterns of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers." *Lancet, (1973) 1: 1267-1271.*
- Mills, J. L., Graubard, B. I.; "Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations?" *Pediatrics, 80: 309-314, 1987.*
- Werler, M. M., Lammer, E. J., Rosenberg, *L., et al.;* "Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts." *Am. J. Epidemiol., 132: 926-932, 1990.*
- Martin, M. L., Khoury, M. J., Cordero, J. *F., et al.;* "Trends in rates of multiple vascular disruption defects Atlanta *1968-1989: Is* there evidence of cocaine teratogenic epidemic?". *Teratology, 45: 647-653, 1992.*
- Hoyme, H. E., Jones, K. L., Dixon, S. D., *et al.;* "Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption." *Pediatrics, 85: 743-747, 1990.*
- Oro, A. S., Dixon, S. D.; "Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates." *J. Pediatr., I11: 57 1-578, 1987.*
- Stratton, K., Howe, C., Battaglia, F.; *Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention and treatment.* Institute of Medicine, National Academy Press, Washington DC, *1995.*
- Volpe, J. J.; "Effects of cocaine use on the fetus." *NEJM, 327: 399-407, 1992.*

TRABAJO DE PARTO, NACIMIENTO PREMATURO Y EL RECIÉN NACIDO DE "CASI TÉRMINO"

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

En esta sección repasaremos algunos conceptos generales, los síntomas y factores de riesgo, los mecanismos desencadenantes del trabajo de parto y el útero inhibición, junto con la "***prematurez tardía***".

Se sabe que aproximadamente el 8-10% de los niños nacen antes de que se completen las 37 semanas de embarazo (antes de llegar a las 38 semanas) y por lo tanto son prematuros. Por supuesto, la problemática asistencial perinatal es mayor, cuanto menor es la edad gestacional. En la actualidad, y a pesar de creencias populares enraizadas en nuestra cultura, la sobrevida de niños con edad gestacional mayor a 32-34 semanas ("ocho mesino") es casi la misma (pero no la misma) que la de los niños de término en muchas regiones del mundo. Es siempre muy superior a la de niños de 29-31 semanas de edad gestacional ("siete mesino"), y por supuesto que la de los RN <29 semanas. Por otro lado, el nacimiento de los ***"recién nacidos de pretérmino grandes"*** de 35-37 semanas ha ido en aumento, y esta es una problemática de salud pública por la morbilidad y mortalidad prevenibles que este grupo presenta, lo que es presentado hacia el final de esta sección

Unas semanas más en la duración del embarazo, cuando no hay contraindicaciones maternas ni fetales serias, siempre mejora los resultados. Por ejemplo, hemos reportado que una sola semana, entre 24 y 25 semanas de gestación, mejora significativamente la sobrevida, la calidad de vida en seguimiento alejado y también disminuye mucho los costos.

En la última década se han gastado billones de dólares con el objetivo de identificar y prevenir o tratar los factores desencadenantes del parto prematuro. Los fondos se utilizaron para múltiples investigaciones, para desarrollar diversas drogas útero inhibidoras, para aumentar el control prenatal, implementar trabajos sociales y solventar novedosos trabajos fisiológicos y subcelulares. Pese a todo esto, aún no se ha logrado disminuir en forma sustancial el número de nacimientos prematuros de <32 semanas de edad gestacional. Este grupo de niños representa no más del 3-4% de todos los nacimientos, pero es un grupo de niños muy especial dentro de la población infantil, por su impacto y sus necesidades especiales. Este "pequeño" grupo de niños aporta una elevada contribución a la mortalidad infantil general, requiere de cuidados asistenciales especiales para sobrevivir y ocasiona altos costos en el área de salud y en la sociedad en general. De cada 100 niños que mueren por año antes de cumplir un año de vida, entre 40-70% nacen antes de las 32 semanas de edad gestacional y mueren antes de cumplir 28 días de vida lo que es una elevada contribución a la mortalidad infantil de este grupo de niños.

Este libro presenta muchos de los temas de los cuidados especiales requeridos por niños prematuros. Con estos cuidados, brindados adecuadamente, muchos de los niños de este grupo pueden sobrevivir (hasta el 92-98%). Presentamos también temas relacionados con los costos para lograr aumentar la sobrevida.

Un área preocupante es que, más allá de estudios complementarios sofisticados disponibles y de conocimientos científicos de avanzada, el neonatólogo clínico observa con mucha frecuencia que, en muchos casos individuales, podría haberse hecho "algo más de lo que se hizo", en forma simple, básica y sin elevados costos. Por ejemplo: ¿por qué se mandó a la mamá de vuelta a la casa? ¿Por qué se ignoró tal o cual aspecto mencionado en la consulta o en un llamado telefónico? ¿Por qué no se administraron corticoides? ¿Por qué se hizo una cesárea electiva antes del término? Estos casos muchas veces son penosos. Es incompresible que no se brinden

aspectos básicos, efectivos y de bajo costo para la prevención de la morbimortalidad y mejora de los resultados en mujeres y fetos que acceden y recurren a agentes de salud para su cuidado. Esto puede, y debe, ser mejorado dentro del área de salud, más allá del estrato social, educativo o económico de la mujer que consulta.

En los próximos párrafos se resumen algunos aspectos esenciales relacionados con el riesgo, la detección y la evaluación del trabajo de parto prematuro. Muchos de ellos ya tienen utilidad reconocida para mejorar los resultados.

SÍNTOMAS DE TRABAJO DE PARTO PREMATURO

- Contracciones.
- Dolores menstruales.
- Dolor o molestia lumbar.
- Presión pelviana o en los muslos.
- "Cólico" intestinal.
- Deposiciones frecuentes o diarrea.
- Sensación de que "algo no anda bien".

Estar alerta a cualquiera de estos síntomas y considerarlos seriamente es fundamental como primer paso básico en la salud perinatal, igual que no "producir" un nacimiento antes de término. Aun cuando la madre nunca haya tenido controles prenatales previos, la importancia de su consulta y los serios riesgos potenciales deben mantenerse en la correcta perspectiva. Tal vez el diagnóstico bien precoz no sirva para postergar por mucho tiempo el nacimiento. Pero con el diagnóstico precoz el feto tendrá muchas más posibilidades al nacer. Sobre todo si, en cuanto se sospechan síntomas, la madre es tratada adecuadamente y se comienza con una medicación efectiva, simple y muy costo efectiva: los ***corticoides prenatales.***

También debe realizarse una evaluación muy cuidadosa si existe flujo vaginal o líquido por vagina (amniorrexis) y cuando hay disminución de los movimientos fetales. Simplemente se debe instruir a la madre para contar 10 movimientos fetales, que deben ocurrir entre 2 y 12 horas. Si hay menos, la madre debe ser examinada cuanto antes.

>> **TABLA 1.** Riesgo de nacimiento de pretérmino según número de hijos prematuros previos

PRIMER HIJO	SEGUNDO HIJO	RIESGO DE HIJO PREMATURO
NO pretérmino	———	4,4%
Pretérmino	———	**17,2%**
NO pretérmino	NO pretérmino	2,6%
Pretérmino	NO pretérmino	5,7%
NO pretérmino	Pretérmino	**11,1%**
Pretérmino	Pretérmino	**28,4%**

Cuando cualquiera de los factores está presente, se debe considerar como esto *urgentes* si los antecedentes indican un aumento de riesgo de parto prematuro, de acuerdo con los siguientes datos en relación a hijos pretérmino anteriores.

La evaluación ecográfica y algunos marcadores bioquímicos se han utilizado con variable sensibilidad y valor predictivo, pero desafortunadamente no han logrado los resultados deseados en predecir la población de riesgo.

Los sistemas de "scores" para predecir prematurez están basados en factores socioeconómicos, antecedentes, hábitos cotidianos y complicaciones del embarazo. Más allá del dinero utilizado y de que se hable tanto de ellos, su utilidad no ha sido tampoco la que se esperaba. Además, muchos de estos "scores" se basan en factores demográficos que no tienen una relación bien definida con el nacimiento prematuro y/o con factores socioeconómicos que en general no pueden modificarse. Desafortunadamente, no existe en relación con ellos un estudio randomizado y controlado que haya mostrado una reducción en la tasa de prematurez o de bajo peso al nacer. Los meta-análisis tampoco muestran beneficios. Esto aun a pesar de estudios en grupos de alto riesgo, con altas tasas de prematurez (16%), e incluyendo grupos randomizados a control prenatal "de rutina" o a una intervención intensa con educación, contactos especializados de enfermería y exámenes cervicales frecuentes.

EXAMEN CERVICAL

En mujeres de bajo riesgo la dilatación cervical entre las 26 y 30 semanas tiene valor predictivo. Si la dilatación es <1 cm sólo 2% nacen antes de las 34 semanas, mientras que si el cérvix tenía una dilatación de ≥2 cm la incidencia es del 27%. La longitud cervical menos la dilatación cervical también se ha correlacionado con el intervalo de tiempo hasta el inicio del trabajo de parto (cuanto más largo y menos dilatado el cuello, mejores resultados). De todas maneras *sólo el 25%* de todos los partos de pretérmino están conectados con la presencia de dilatación cervical de >1 cm, longitud de <1 cm o con contracciones uterinas dolorosas. Además, un estudio multicéntrico al que se asignó dos grupos, —en uno se realizaron exámenes cervicales en cada visita y en el otro se trató de evitar los exámenes por completo— no mostró diferencias en la tasa de prematurez (6,7 vs. 6,4%).

La longitud cervical puede medirse desde el os interno al externo con ecografía, por medio de un transductor vaginal. Los valores de menos de 25-30 mm con esta técnica se usaron

para predecir trabajo de parto prematuro, pero los valores predictivos positivos son bajos. Un estudio con pocas madres, todas primíparas de alto riesgo, realizando las mediciones a cualquier edad gestacional y usando el valor de 25 mm, demostró un valor predictivo negativo del 91% para parto prematuro antes de las 35 semanas de edad gestacional para las madres con longitud ≥25 mm.

FIBRONECTINA FETAL

La ***fibronectina fetal*** Se encuentra en la matriz extracelular del citotrofoblasto de la placenta y se libera hacia las secreciones cervicales y vaginales antes del parto. Los niveles de >50 ng/mL se utilizan como marcador positivo. Las determinaciones únicas casi no tienen valor, a diferencia de determinaciones semanales que pueden ser de más utilidad. En un estudio de catastro, con muchas madres sintomáticas, se encontró un elevado valor predictivo negativo (99,7%) para parto <7 días si los valores eran bajos. Esto puede permitir menores intervenciones y acciones en este grupo de mujeres. Pero, por desgracia, el método no predice con aceptable exactitud quién tendrá realmente elevado riesgo de parto pretérmino en <7 días. Existen limitaciones para su aplicación clínica y no se ha demostrado un efecto beneficioso de su utilización en los resultados de los embarazos.

INTERACCIONES HORMONALES

El ***estriol*** salivar, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) plasmática y la producción y acción del óxido nítrico (NO) se continúan estudiando.

El estriol se produce casi completamente en el ***trofoblasto*** a partir de precursores esteroideos fetales. Sus niveles pueden reflejar una señal adrenal para el trabajo de parto ya que se sabe que los niveles aumentan antes del trabajo de parto. En saliva es fácil obtener y medir el estriol por radio inmuno ensayo. Los resultados a la fecha no muestran aún gran utilidad clínica.

Los niveles plasmáticos de CRH materna aumentan durante el segundo trimestre y lo hacen exponencialmente en las últimas seis semanas de embarazo. La fuente de esta hormona, que puede estimular el eje hipófiso-adrenal materno y fetal, son las células trofoblásticas de la placenta. Estas células producen más CRH en estados de stress materno prenatal, con activación del eje placento-adrenal antes del nacimiento pretérmino. En un estudio se encuentra que la CRH plasmática está más elevada a las 18-20, 28-30 y 35-36 semanas en mujeres que tienen parto prematuro comparado con controles que llegan al término. Además, las mujeres con parto pretérmino tienen muy elevados los niveles de ***ACTH*** a las tres edades gestacionales mencionadas y también los niveles de cortisol entre las 18-20 y 28-30 semanas.

La expresión placentaria del gen CRII (gen regulador de CRH) puede ser desencadenada por varios neurotransmisores y péptidos que aumentan en la respuesta neuroendócrina clásica al estrés. Además, el cortisol actúa como un "feedback" positivo para la expresión génica de la CRH a nivel placentario pero no hipotalámico. El estrés materno puede, entonces, ser un desencadenante precoz para iniciar la expresión génica de la CRH en la placenta y programar el reloj biológico de un parto pretérmino. Aparentemente, la ***CRH*** no tiene *per se* una acción intrínseca sobre el miometrio pero puede potenciar la acción de la ocitocina sobre la contractilidad miometrial, que es dependiente de las prostaglandinas. Los datos de investigaciones recientes sugieren que existe una activación acelerada del eje placento-adrenal materno en mujeres con riesgo de parto pretérmino. El ***estrés materno*** (de múltiples causas, incluyendo las socioeconómicas) parece estar entre las condiciones clínicas que contribuyen a la cascada de eventos que conducen al parto pretérmino. Así, el nivel plasmático de CRH puede convertirse en un marcador biológico que ayude a identificar precozmente a las mujeres con riesgo real.

En relación con la producción de ***óxido nítrico*** (NO) son muchos los estudios en la última década. Se sabe que el NO es un relajante poderoso del miometrio. Se especula que por debajo de ciertos niveles de producción endógena, o por debajo de ciertos niveles celulares o plasmáticos, o por ambos, el útero quedaría más sensible a las influencias contráctiles y comenzaría el trabajo de parto. La expresión de la enzima ***óxido nítrico sintasa*** (NOS) isoforme en el miometrio humano, medida por técnicas de PCR, permite determinar niveles de ARN mensajero para la forma inducible (calcio independiente) y para la forma constitutiva (calcio dependiente) de la enzima. Según Dennes (1.999) estos niveles parecen no modificarse en relación con la edad gestacional o con la presencia de trabajo de parto. Esto sugeriría que es poca la probabilidad de que el NO endógeno esté directamente involucrado en la "quietud" uterina o en el mecanismo de comienzo del parto. Sin embargo, recientemente demostramos que en fetos humanos, sanos y a término, la concentración de NO es muy similar en sangre de cordón arterial y venosa, pero que la concentración es más baja en los nacimientos con trabajo de parto que en las cesáreas electivas a término. Esto apoya algunos otros estudios básicos, sugiriendo que también existe un "reloj biológico" para la regulación génica de la producción de NO, y también que al disminuir la actividad de la NO sintasa aumentaría el riesgo de parto prematuro.

Las intricadas y complejas alteraciones y relaciones entre la infección subclínica materna, la "micro" amnionitis, la colonización con ureaplasma, la rotura de membranas y la cascada de liberación e inhibición hormonal y de citoquinas como desencadenantes de partos prematuros escapan a esta sección. Basta decir que aumentan el riesgo de parto pretérmino, que tal vez lo hagan también modificando expresiones de genes reguladores y que en la actualidad no existen métodos de detección y tratamiento que modifiquen significativamente el resultado final. Lo que sí debe destacarse, pese a lo dicho el siglo pasado, es que *ninguna* de ellas es motivo para contraindicar el uso prenatal de corticoides.

Un estudio sugiere que las diferencias étnicas en el grado de exposición a situaciones vitales estresantes ayudan a explicar el "efecto" de las diferencias étnicas en la variabilidad de los

resultados del embarazo y neonatales. Sin embargo, también demuestra que la relación es compleja y que los efectos interactivos del estado socioeconómico, los distintos tipos de estrés y el momento en el que este ocurre no pueden ser ignorados al querer atribuir en forma simplista las diferencias en los resultados perinatales a diferencias étnicas o socioeconómicas.

UTEROINHIBICIÓN

Siendo éste un *largo y complejo* capítulo de la perinatología, sólo mencionamos aquí que, lamentablemente, aún no existe una droga útero inhibidora que cumpla con los requisitos para ser considerada definitivamente útil. Desde el alcohol endovenoso, usado hace unos 40 años, pasando por la diversa gama de ***beta miméticos***, el sulfato de magnesio y llegando hoy a las drogas dadoras de óxido nítrico y al inhibidor de la tripsina urinaria (Urinastatin), todas fueron estudiadas en mayor o menor grado para la prevención del parto prematuro. Desafortunadamente no se encontró ninguna que sea "la panacea" para prolongar el parto hasta el término o casi término cuando hay trabajo de parto "activo". Sólo son útiles, en algunos casos, para postergar el nacimiento unos pocos días. Ahora bien, no puede dejarse de lado que esto puede ser de gran utilidad para marcar la diferencia en los resultados neonatales. Esos "pocos días" pueden ser los que permiten lograr la madurez pulmonar (tiempo precioso para administrar corticoides prenatales), contribuir a prevenir la hemorragia intracraneana severa y lograr algún grado mayor de madurez adaptativa.

El ***sulfato de magnesio*** ha demostrado ser de gran valor, y se administra muy frecuentemente en el trabajo de parto prematuro "agudo". Debe usarse por vía endovenosa y la madre y el feto deben permanecer bajo estricto control en el hospital. Los efectos neonatales, de potencial riesgo, se resumen en otra sección. Parece ser que el sulfato de magnesio *prenatal* podría, además, estar asociado con mejores resultados neurológicos alejados (véase sección de hipoxia-isquemia en el capítulo del sistema nervioso central).

Los beta-miméticos en sus diversas variedades, cada uno de mayor o menor uso según la región geográfica y la época, tampoco están exentos de riesgos maternos fetales y neonatales (edema de pulmón, macrosomía fetal, hipoglucemia e hipotensión neonatal, etc.). No todos los beta-miméticos son iguales, y por eso se debe ser muy cauto antes de usar alguno "novedoso" sin conocer estudios de riesgo beneficio. Si bien se los puede usar por vía oral y con bombas de infusión a domicilio como "mantenimiento", no han demostrado gran utilidad en la fase "aguda" para interrumpir el trabajo de parto por más de pocas horas o días.

En la actualidad no se recomienda usar otras drogas con potencial efecto útero inhibidor en la práctica diaria, ya que la historia nos muestra claramente que las drogas que se utilizaron así fueron luego abandonadas por los daños feto-neonatales producidos (bloqueadores del calcio, indometacina, etc.). La ***nitroglicerina***, droga vasoactiva potente, y otros dadores de óxido nítrico pueden tener un efecto miorrelajante, pero aún no se ha demostrado sus verdaderos beneficios clínicos y sus riesgos potenciales.

Las causas del trabajo de parto prematuro son complejas (ver texto anterior). Parece poco probable que una droga sirva para todos los casos. Además, el grado de "éxito" se relaciona también con la duración del trabajo de parto prematuro. Por ello, es fundamental reconocer el momento del inicio del trabajo de parto prematuro y actuar inmediatamente. En este tema, desafortunadamente, muchas madres que concurren a la consulta no reciben detección precoz, para luego regresar 12-48 horas después, cuando ya ninguna medida será efectiva. Además, la detección precoz no sólo permitirá indicar reposo e iniciar drogas útero inhibidoras, sino que permitirá usar corticoides prenatales, los que así tendrán algo más de tiempo para actuar.

Es de desear que en un futuro no muy lejano, si bien no se puedan modificar los múltiples factores socio-económico-psíquico-raciales y culturales que se asocian con mayor incidencia de trabajo de parto prematuro, se pueda actuar sobre la expresión génica para evitar así que se modifique el reloj biológico que mantiene la duración normal del embarazo.

LOS RECIÉN NACIDOS DE PRETÉRMINO DE >34 SEMANAS

» *El primer e importante punto es que nos convenzamos que los **recién nacidos prematuros tardíos** NO son niños de término y que tienen un serio aumento de riesgos neonatales y de alteraciones a largo plazo. Los niños de "casi término" NO son de término, SON PREMATUROS y su incidencia es la de más rápido aumento entre todos los RN prematuros.*

Un problema importante de salud pública que existe hoy en muchas regiones del mundo es el nacimiento *iatrogénico* de estos RN pretérmino tardíos (RNPTa) por inducciones o cesáreas electivos. Muchas de esas cesáreas son por "conveniencia" y no por una real necesidad médica. Este es un nuevo riesgo a la salud perinatal. Mientras se han realizado y aún se realizan muchos estudios para evitar la prematuridad, se ha producido este hecho de "producir" más nacimientos prematuros. Una gran y lamentable *paradoja de la medicina perinatal* de nuestra época. Estos RN de pretérmino tardíos (RNPTa) hoy ocupan el sector que más rápido está creciendo dentro de todos los nacimientos prematuros. Los RN de 34-36 semanas alcanzan el 75% de todos los RN de pretérmino. El aumento de nacimientos de RNPTa (35-37 sem) alcanzó un 35% hacia el 2.005. Los nacimientos por cesárea han aumentado en casi todas partes. A fines del siglo pasado la tasa era de 18-23%, en la actualidad dicha tasa está en alrededor de no menos de 30% y hasta 83% en algunas regiones o centros. La tasa de cesáreas entre 33-36 semanas es de aproximadamente 40% y la de inducción a esa edad gestacional es de un 16%. (Sumados: ¡>50%!).

> Estos RN

- Tienen problemas de la adaptación y necesidades preventivas y terapéuticas.
- Representan la mayoría de los nacimientos pretérmino.

- Representan un alto porcentaje de fetos que no se exponen al trabajo de parto.
- Usan una cantidad significativa de recursos.
- Tienen aumento de la mortalidad.
- Tienen aumento de la morbilidad.
- Alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo.

Muchos de estos RN requieren intubación en sala de partos y otros ingresan en UCI-Neonatales debido a: inestabilidad térmica, hipoglucemia, dificultades con la alimentación, hiperbilirrubinemia, apnea, sospecha de sepsis dificultad respiratoria de distintos tipos. En un estudio de varios centros en EE.UU. del 2.005 se muestra que el 65% de los ingresos a esas UCI-Neonatales es de RN de 34-35 semanas. La incidencia de HIC Grados I y II está aumentada. La literatura muestra también que hasta un 30% de los RN de pretérmino de >34 semanas desarrolla "distress respiratorio" por problemas con la reabsorción del liquido pulmonar, SDR o enfermedad de membrana hialina e hipertensión pulmonar. Demostramos hace muchos años ya que la ***presión coloido-oncótica*** es anormalmente baja en estos RN si nacen por cesárea sin trabajo de parto previo. En ellos la distensibilidad (compliance) pulmonar se encuentra disminuida y la transición neonatal está demorada, persistiendo por más tiempo la resistencia pulmonar vascular elevada y el menor flujo sanguíneo pulmonar. Además las fuerzas y tiempos de intervalo sistólico del ventrículo derecho no cambian tan rápidamente como en RN normales. Por todo esto, la dificultad respiratoria en RN >34 semanas no siempre es benigna; muchos de estos RN requieren ventilación mecánica, y otros alta frecuencia, iNO y hasta ECMO. La hipertensión pulmonar puede aparecer rápidamente y auto mantenerse. Por ello no se debe hacer "a priori" el diagnóstico de ***taquipnea transitoria del recién nacido***. Además, el uso de oxígeno a altas concentraciones *no* es inconsecuente por su toxicidad y el desarrollo de ***atelectasias***.

Futuras estrategias posibles para mejorar la absorción del líquido pulmonar en los RN de "casi término" incluyen corticoides prenatales, β-Agonistas postnatales y factores de crecimiento perinatales. Si bien la ***Betametasona*** prenatal 48 horas antes de una cesárea de un RN casi término podría resultar en un descenso de la morbilidad respiratoria y de los ingresos en UCI-Neonatal (Stutchfield P, 2.005) se deben esperar estudios confirmatorios de riesgo/beneficio antes de usar clínicamente.

Después de ser dados de alta del hospital, estos RN también tienen una elevada tasa de visitas a salas de emergencia.

ALTERACIONES A LARGO PLAZO EN LOS RN PRETÉRMINO DE >34 SEMANAS

El hecho que un RN esté enfermo (cuando no lo debería haber estado) aumenta la posibilidad de que se establezca luego, a lo largo de los meses y años, el llamado "síndrome del niño vulnerable", donde el niño es percibido y tratado por sus padres como "enfermizo, frágil o muy vulnerable".

Romeo y col en el 2.009 publican un estudio muy elegante de 484 RN nacidos a las 35-36,9 semanas, evaluados a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad. Estudian el patrón del desarrollo, enfocando en la maduración del reflejo del "paracaídas" (incompleto o completo) y la edad de inicio de la deambulación. El 21% de los niños a los 9 meses no tenían la maduración completa del reflejo y comenzaron a caminar tardíamente a una edad media de 14 meses.

Nomura y col en una investigación prospectiva del 2.008 reportan sobre 1.689 RN de casi término seguidos desde el nacimiento hasta los 30 años. Cuando los niños nacen de pretérmino tardíos (>33 sem) tienen más riesgo de problemas académicos y *conducta antisocial*. (Indirectamente influenciada por una variedad de problemas neurológicos y cognitivos).

AUMENTO DEL RIESGO DE MORTALIDAD EN LOS RN DE PRETÉRMINO TARDÍOS

En una comparación de 18 años, McIntire y col demuestran en el 2.008 que la tasa de mortalidad fue de 0,2 a las 39 sem, pero 1,5 a las 35 sem y 0,5 a las 36 sem. Khasu reportó datos en una zona de Canadá en 2.009. Comparando 6.381 RNPTa vs 88.867 RN de término (RNT) encuentra que la tasa de mortalidad neonatal e infantil son significativamente ($p<0,0001$) más altas en los RNPTa. Ser de bajo peso para la edad gestacional aumenta significativamente las tasas de mortalidad de los RNPTa (Pulver). De Luca en el 2.009 enfatiza que las ***cesáreas electivas*** están asociadas con incremento de la mortalidad intraparto y neonatal y que dicho riesgo es mucho menor entre las 38 y 40 sem. Los datos proporcionan evidencia que las cesáreas electivas *NO* deberían realizarse antes de término. De hacerlas debería haber un proceso de consentimiento informado antes de proceder y siempre debe haber información y preparación adecuada del equipo neonatal para atender cualquier complicación seria que pueda ocurrir en sala de partos o en las primeras horas. Los RNPTa NO SON RNT. Normalmente los puede atender un pediatra, pero algunos requieren un nivel más especializado de monitorización y vigilancia.

> ¿Se puede hacer algo para disminuir esta epidemia iatrogénica?

Oshiro y col. demuestran en 9 centros en Utah, EE.UU. , que sí es posible reducir efectiva y drásticamente la incidencia de las ***cesáreas electivas*** antes de la semana 39 de gestación. La prevalencia de las cesáreas electivas antes de iniciar el programa era de 28%. Después de 6 meses del inicio del programa la incidencia de cesáreas electivas disminuyó a <10% y después de 7 años continúa siendo <3%.

> En resumen entonces

- El límite de la viabilidad ha disminuido significativamente.
- El cuidado intensivo neonatal ha mejorado significativamente.
- La mortalidad infantil ha disminuido significativamente.
- No tenemos una respuesta para detener el parto prematuro.

- Y AL MISMO TIEMPO: Estamos creando partos de "casi término" y con ellos aumentando la mortalidad y morbilidad. Una ***paradoja de la medicina perinatal***.

Esta práctica es una que AUMENTA LOS RIESGOS PARA LA SALUD NEONATAL. Los RNPTa "NO están preparados" para nacer. Parecen maduros pero están más predispuestos a tener problemas clínicos y pueden sufrir morbilidad y algunos de ellos morir innecesariamente siendo estas muertes prevenibles e iatrogénicas. Muy triste. Para "PREVENIR LO PREVENIBLE" debemos considerar que ¡Todos los hospitales en los que nacen niños son importantes!, ya sean hospitales privados o públicos, centros académicos o no, de gran volumen de nacimientos o no. En todo lugar se debe buscar aumentar la posibilidad de conocer en forma exacta la duración del embarazo y anticipar el momento del parto a término. La Academia americana de obstetras y ginecólogos ha recomendado que no se realicen cesáreas electivas ni inducciones electivas antes de la 39 semanas de gestación para minimizar complicaciones neonatales. De no hacer esto existe un problema serio para los RN, sus familias, la economía y la salud pública. Si nos recordamos que el bienestar de la sociedad está directamente ligado a la salud y supervivencia de las madres y los niños, ***¡LO PODEMOS HACER MEJOR! ¡LO DEBEMOS HACER MEJOR!***

BIBLIOGRAFÍA

- Creasy, R. K., Gummer, B. A., Liggins, G. C.; "System for predicting spontaneous preterm birth." *Obstet. gynecol., 1980; 55:692-695.*
- Collaborative Group on Preterm Prevention; "Multicenter randomized controlled trial of a preterm prevention program." *Am. J. Obstet. Gynecol., 1993; 169: 352-356.*
- Hueston, W. J., Knox, M. A., Eilers, G., Pauwels J., Landorf D.; "The effectiveness of preterm prevention educational programs for high-risk women: A metaanalysis." *Obstet. Gynecol., 1995; 86:705-712.*
- Buekens, P., Alexander Boutsen; "Randomized controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy." *Lancet, 1994; 344:567-572.*
- Iams, J. D., Goldenberg, R. L., Meis; "The length of the cervix and the risk of spontaneous delivery." *N. Engl. J. Med., 1996; 334:841-844.*
- Berghella, V., Tolosa, J. E., Kuhlman, K.; "Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery." *Am. J. Obstet. Gynecol., 1997; 177:723-730.*
- Peaceman, A. M., Andrews, W.W., Thorp, J. M., "Fetal fibronectin as apredictor of preterm birth in symptomatic patients; a multicenter trial." *Am. J. Obstet. Gynecol., 1997; 177: 13-18.*
- Mc Gregor, J. A., Jackson, G. M., Lachelin, G. C.; "Salicary estriol as risk assesment for preterm labor: a prospective trial." *Am. J. Obstet. Gynecol., 1995; 173:1337-1342.*
- Hobel, Calvin J., M. D.; Dunkel-Schetter, Christine, Ph.D., Roesch Scott, C., Ph. D., Castro, Lony, C., M. D.; Arora, Chander P.,PhD.: "Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at *20* weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery." *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Volume 180 (1 S-III) Supplement, January *1999, pág. 257S-263S.*
- Robinson, B. G., Emanuel, R. L., Frim, D. M., Majzoub, J. A.; "Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988; 85:5244-8.*
- Petraglia, F., Sutton, S., Vale, W.; "Neurotransmitters and peptides modulate the release of immunoreactive corticotropin-releasing factor from cultured human placental cells." *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 1989; 160:247-5.
- Quartero, H. W., Srivatsa, G., Gillham B.; "Role for cyclic adenosine monophosphate in the synergistic interaction between oxytocin and corticotrophin-releasing factor in isolated human gestational myometrium." *Clin. Endocrinol.,* (Oxf.) 1992; 36:141-5.
- Bragonier, J. R., Cushner, I.M., Hobel, C.J.; "Social and personal factors in the etiology of preterm birth." En: Fuchs, F., Stubblefield, P., editors. *Preterm birth.* New York, Mac Millan; 1984. págs. 64-85.
- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., Porto, M., DunkelSchetter, C., Garite T. J.; "The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation." *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 1993; 169:858-65.
- Me Lean, M., Bisits, A., Davies, J., Woods, R.. Lowry, P., Smith, Roger; "A placental clock controlling the length of human pregnancy." *Nat. Med., 1995:* 1:460-3.
- Lobel ,M., Dunkel-Schetter, C., Scrimshaw, S. C.; "Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women." *Health Psychol.,* 1992; 11:32-40.
- Lees, C., Campbell, S., Jauniaux, *E., et al;* "Arrest of preterm labor and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor." *Lancet,* 1994; 343:1325-6.
- Dennes, W. J. B., Slater, D. M., Poston, L., Bennett, P. R.; "Myometrial nitric oxide synthase messenger ribonucleic acid expression does not change throughout gestation or with the onset of labor." *American Journal of Obstetrics & Gvvnecology.* 180 (2):387-392, Feb. 1999.
- Romeo DM, BMC Pediatr2009 9:13.
- Nomura Y et al J Child Psychol Psychiatry 49(10):1108-17 2008.
- McIntire DD et al, Obstet Gynecol 2008 111(1):35-41.
- Pulver LS et al Pediatrics. 2009 Jun;123(6):e1072-7.
- De Luca R et al Pediatrics. 2009 Jun;123(6):e1064-71.
- Oshiro BT, Obstet Gynecol 113(4):804-11, 2009.
- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II ; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

RUPTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS OVULARES Y SUS CONSECUENCIAS PARA EL RECIÉN NACIDO

6

Augusto Sola | Guillermo Agustín Zambosco

INTRODUCCIÓN

La **ruptura prematura de las membranas ovulares** (RPM) se define como aquella que se presenta antes del comienzo del trabajo de parto. Cuando aparece en forma temprana durante el embarazo, se asocia a un incremento de la morbimortalidad neonatal. La RPM enfrenta al feto a un riesgo aumentado de parto prematuro y por lo tanto de nacimientos prematuros. Se presenta en el 3% de los embarazos y en el 30% de los nacimientos prematuros. Entre 20 y 30% de las RPM ocurre antes de las 32 semanas de edad gestacional (EG)[1].

Una de las principales consecuencias de la RPM es el **oligoamnios**, que es responsable del 25% de los casos de oligoamnios.[2] El pronóstico fetal se relaciona directamente con la EG de aparición de la ruptura DE MEMBRANAS y con la severidad del oligoamnios ...[3,4,5,6]. Tres son los mecanismos responsables del curso desfavorable del embarazo luego de la ruptura de membranas: la prematurez, la infección y la **hipoplasia pulmonar** secundaria al oligoamnios.

RUPTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS Y RIESGO INFECCIOSO

Una de las principales complicaciones de la RPM es la corioamnionitis. En un 50% de las RPM se detecta un proceso inflamatorio o infeccioso clínico o subclínico en el líquido amniótico (LA)[7]. Por lo tanto, el feto se encuentra expuesto a mediadores inflamatorios (citoquinas proinflamatorias) y a bacterias con un gran poder patógeno como la Escherichia coli y el estreptococo agalactiae, para los cuales la fragilización de la barrera entre la madre y el feto facilita su acceso.

Frecuentemente, la RPM es causa primitiva de corioamnionitis, pero también puede ser secundaria a una infección intrauterina. Múltiples estudios epidemiológicos y experimentales demuestran que los microorganismos presentes en la flora vaginal pueden colonizar la decidua e iniciar la respuesta inflamatoria responsable del inicio del trabajo de parto y de la fragilidad de las membranas. Es difícil saber si la RPM es la causa o la consecuencia de la amenaza de parto prematuro, ya que muchos estudios hablan a favor de la segunda hipótesis.

Estos fenómenos inflamatorios/infecciosos son los responsables del incremento de la morbilidad que se asocia a la propia prematurez, que la propia RPM induce. La infección se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar (DBP), que conduce a insuficiencia respiratoria y a lesiones de la sustancia blanca, que desembocan en trastornos motores cerebrales[8,9].

MECANISMOS INFLAMATORIOS EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

La RPM se asocia a un proceso inflamatorio que se puede localizar a nivel de la interfase amniocorial, como así también a nivel del LA y del feto. En un 50% se produce un ascenso de bacterias a partir de la vagina que colonizan el corion, la decidua y las membranas fetales, produciendo la liberación de **mediadores proinflamatorios** que provocan contracciones uterinas, la apertura del cuello uterino y finalmente la ruptura de las membranas ovulares. Esto se comprueba por la observación de un aumento en las concentraciones de citoquinas proinflamatorias como **interleukina 6** (IL-6), **interleukina 1β** (IL-1β), y **factor de necrosis tumoral** α (FNT-α), y la presencia de bacterias en el LA ante la amenaza de parto prematuro con ruptura de membranas[10,11,12,13]. Estas citoquinas activan las enzimas fosfolipasa A_2 y ciclooxigenasa, y las vías de traducción intracitoplasmáticas, que estimulan la producción de prostaglandinas por el miometrio, la decidua y el amnios[14,15].

Otras sustancias también presentan un efecto sinérgico cuando aparece RPM. Las metaloproteasas, que son colagenasas que actúan en la degradación de la matriz extracelular, participan en la RPM. Además, la trombina, la PGE_2, la apopteasa celular y las formas reactivas del oxígeno, como el anión superóxido, se asocian a la infección, y aumentan la actividad y producción de metaloproteasas. Paralelamente a este ambiente inflamatorio que

se crea alrededor del feto, la cavidad amniótica se comunica con la flora vaginal, lo que aumenta el riesgo de infección para la madre, el feto y el neonato, por la presencia de bacterias como la *Escherichia coli* y el *estreptococo agalactiae*. Estos gérmenes son susceptibles de agravar el riesgo de parto prematuro y la corioamnionitis clínica, además de provocar sepsis neonatal[16].

FISIOPATOLOGÍA DE LAS CONSECUENCIAS RESPIRATORIAS NEONATALES EN RPM

Como mencionamos, la RPM que aparece tempranamente incrementa el riesgo de parto prematuro y de nacimientos prematuros, induciendo una reacción inflamatoria y exponiendo al feto a concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias, o sea que causa el denominado "síndrome inflamatorio fetal reaccional"[17,18]. El **síndrome inflamatorio fetal** reaccional se asocia a lesiones cerebrales (lesiones de la sustancia blanca), a lesiones pulmonares crónicas (DBP) y a sepsis neonatal[19,20,21]. El oligoamnios prolongado que muchas veces acompaña a la RPM puede ser responsable de una disminución del volumen pulmonar, o sea de una hipoplasia pulmonar[22].

Las causas potenciales de distrés respiratorio en el contexto de RPM son múltiples y asociadas a enfermedad de membrana hialina (SDR) por prematurez y deficiencia de surfactante, mala adaptación respiratoria a la vida extrauterina a partir de hipoplasia pulmonar, el denominado "pulmón seco" (con hipoxemia refractaria e hipoflujo pulmonar), dificultad respiratoria secundario a sepsis neonatal y/o neumonía, y a largo plazo DBP secundaria al proceso inflamatorio reactivo. No obstante, estas complicaciones respiratorias son inconstantes, de severidad variable, y por lo tanto imprevisibles[23].

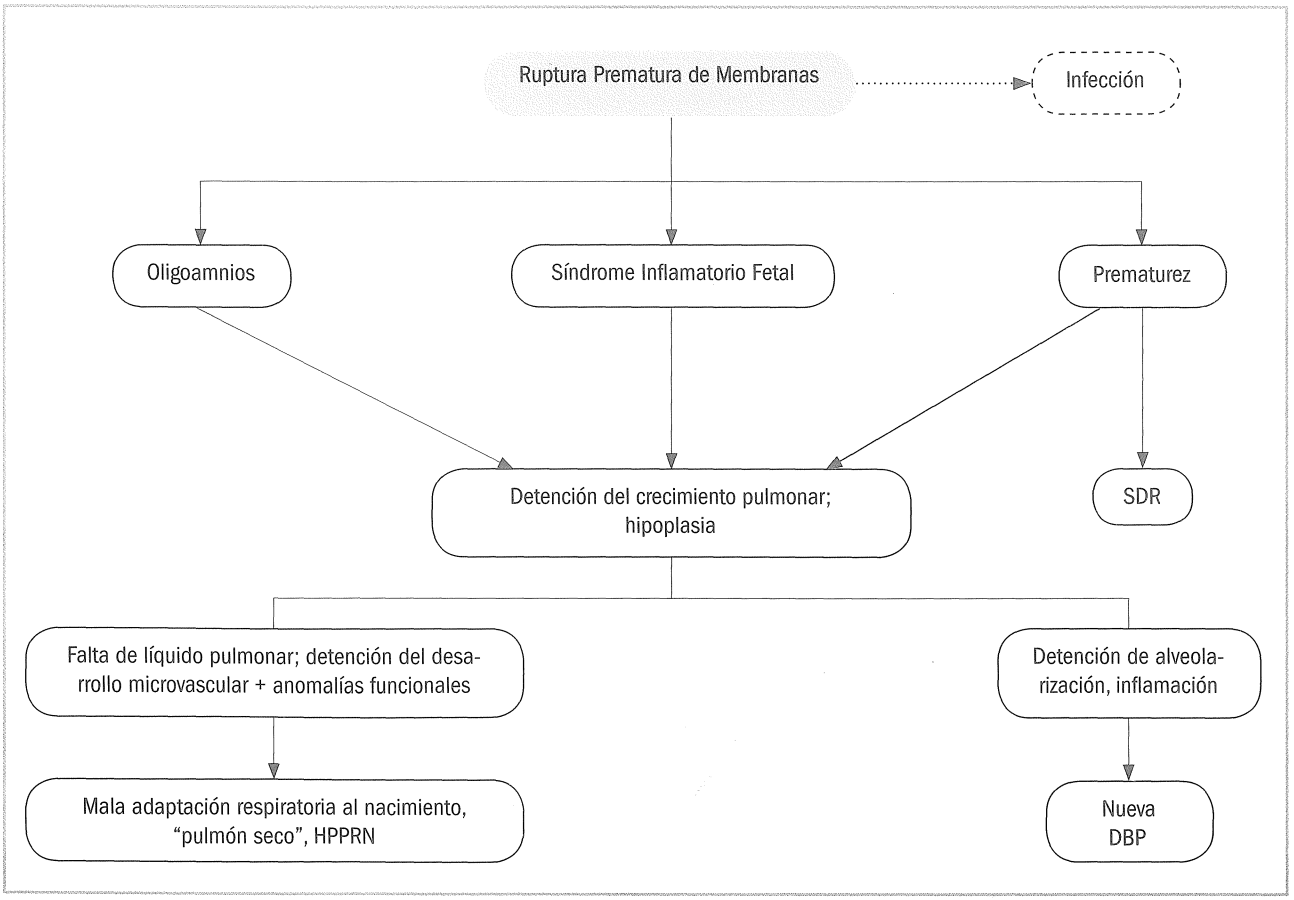
FISIOPATOLOGÍA DE LAS CONSECUENCIAS RESPIRATORIAS

Tres mecanismos independientes convergen para alterar la función respiratoria de los RN que nacen en un contexto de RPM precoz: el oligoamnios, el "síndrome inflamatorio fetal reaccional" y la prematurez (Algoritmo 1)[23].

EFECTOS DEL OLIGOAMNIOS

Durante la vida fetal, los alvéolos no son colapsables ya que contienen un líquido producido por los neumocitos tipo II durante la fase canalicular. Este líquido pulmonar resulta del transporte activo de cloro (secreción) y de bicarbonato de sodio (reabsorción) a nivel del epitelio alveolar y vías aéreas. Éste es eliminado por la tráquea hacia la cavidad amniótica y luego deglutido. Llegando al término, la cantidad de líquido es

>> ALGORITMO 1.



igual al volumen de la capacidad residual funcional. La glotis frena la evacuación del líquido pulmonar provocando un gradiente de presión permanente de 2 mmHg entre la tráquea y la cavidad amniótica. Este fenómeno mantiene en el pulmón un volumen de líquido estimado en 30 mL/kg[24].

El feto presenta movimientos respiratorios precoces durante el embarazo. Estos consisten en contracciones diafragmáticas y apertura de la glotis. La apertura de la glotis reduce las resistencias de las vías aéreas superiores, lo que facilita la salida del líquido pulmonar. No obstante, la contracción del diafragma reduce la presión intrapulmonar, oponiéndose a la eliminación del líquido. Esto explica por qué las patologías neuromusculares severas asociadas a parálisis diafragmática se acompañan de una reducción del volumen pulmonar fetal.

La presencia de este líquido es fundamental para el crecimiento y desarrollo normal del pulmón fetal. El aumento del volumen pulmonar es un estímulo poderoso para el crecimiento pulmonar, mientras que la reducción del volumen interrumpe este crecimiento[25]. La oclusión traqueal in útero acelera el crecimiento pulmonar por aumento de la expansión pulmonar ligada a la acumulación de líquido pulmonar. Este efecto es utilizado para tratar la hipoplasia pulmonar en los fetos con formas graves de hernia diafragmática congénita[26].

Cuando la expansión pulmonar fetal está disminuida, los procesos de alveolización y angiogénesis se interrumpen, y esto provoca una disminución en la producción de elastina, que es indispensable para la formación de los sacos alveolares[27].

Como mencionamos antes, la RPM frecuentemente se asocia a oligoamnios, lo que provoca una disminución de la presión intrabdominal y un aumento de la presión intrapulmonar. El aumento en la presión intrapulmonar se explica por el hecho de que la pared del útero comprime en forma directa al tórax fetal en ausencia de LA. Por lo tanto, las paredes del útero acentúan la flexión del feto, lo que trae aparejado la compresión del abdomen fetal y la elevación de los diafragmas[28]. El gradiente de presión entre la traquea y la cavidad amniótica por lo tanto aumenta, y se acelera la salida del líquido pulmonar a través de la glotis. Esto puede dar lugar al llamado ***"pulmón seco"***. Éste se presenta con hipoxemia significativa en un RN pretérmino, con pulmones bien oscuros en la radiografía con escasa trama vascular o nula (hipoflujo pulmonar) , y un cuadro similar a la hipertensión pulmonar que responde al óxido nítrico inhalado.

Los factores mencionados también confluyen para disminuir o reducir la expansión pulmonar fetal, disminuyendo por lo tanto el crecimiento y desarrollo pulmonar[29]. Esto explica por qué la RPM ser asocia a un riesgo aumentado de presentar ***hipoplasia pulmonar***, que se caracteriza por una disminución del número de alvéolos y capilares pulmonares[29]. El oligoamnios prolongado es responsable de la tétrada descripta por primera vez por Edith ***Potter***, caracterizada por facie aplanada, pie bot bilateral, retardo de crecimiento intrauterino e hipoplasia pulmonar[30]. La probabilidad de desarrollar hipoplasia pulmonar en presencia de RPM se sitúa entre 9% y 28%, y el período más vulnerable para desarrollar hipoplasia pulmonar es el canalicular entre las 17-26 semanas de EG, cuando se forman los acinos, se diferencian las células epiteliales y comienza la secreción de líquido pulmonar[31].

Diferentes grupos han tratado de evaluar el grado de hipoplasia pulmonar por diferentes técnicas de imágenes, y la ecografía y la resonancia magnética nuclear (RMN) son las más utilizadas. El problema reside en la variación interobservador que presentan las técnicas ecográficas, mientras que la RMN presenta la ventaja de ser reproducible, y sobre todo de poder ser reproducida y analizada secundariamente por otro observador. Si se escoge la ecografía, por no disponer de RMN de fácil acceso, el índice disminuido entre la circunferencia torácica y el perímetro abdominal es el mejor indicador de hipoplasia pulmonar. Si se dispone de técnicas más sofisticadas como la ecografía 3D o la RMN, las técnicas volumétricas que miden el volumen pulmonar en referencia al peso fetal tienen mejor performance con una sensibilidad de 89%, una especificidad de 88%, un valor predictivo positivo de 89% y un valor predictivo negativo de 88% para el diagnóstico de hipoplasia pulmonar, según publica Taginaki. No obstante, estos estudios presentan un número reducido de pacientes y la ausencia de correlación entre la evaluación del volumen pulmonar y los resultados, lo que hace que estas publicaciones no sean decisivas para la práctica clínica[32].

Es así que la probabilidad de hipoplasia pulmonar se encuentra ligada a la fecha de aparición de la ruptura y a la duración y severidad del oligoamnios[33,34,35]. Un trabajo publicado informa que luego de RPM a las 19, 25 y 31 semanas de EG, el riesgo de hipoplasia pulmonar fue de 50, 10 y 1%, respectivamente[36]. En otro trabajo que incluyó 108 embarazos con RPM antes de las 29 semanas de EG (con un término medio de 24 semanas de EG), la hipoplasia se presentó en 43% de los casos[37]. En otra serie de 163 RPM entre las 15 y 28 semanas de EG, la hipoplasia pulmonar se presentó en 13% de los embarazos y la mortalidad global fue de 54%. En los RN con hipoplasia pulmonar la EG media de la ruptura fue 22 semanas de EG frente a 24,5 en los RN sin hipoplasia, el tiempo de latencia entre la ruptura y el nacimiento fue de 29 días frente a 8,5 días, respectivamente[38]. En resumen, la ***RPM precoz*** (22-24 semanas) y de "larga duración" se asocia más con ***hipoplasia pulmonar***.

CONSECUENCIAS PULMONARES DEL SÍNDROME INFLAMATORIO FETAL

La RPM enfrenta al feto a un riesgo aumentado de infección del amnios, pero también puede ser secundaria a una infección. La infección y la liberación de citoquinas proinflamatorias a través del síndrome inflamatorio fetal presentan un impacto directo sobre el crecimiento y desarrollo pulmonar en la vida pre y postnatal.

La enzima ***liposacaridasa*** acelera la maduración pulmonar y la síntesis de surfactante, y mejora la función pulmonar y los intercambios gaseosos al nacer. Se demostró que la infusión intramniótica de IL-1 tiene un efecto similar al de la enzima liposacaridasa. Esta aceleración de la maduración pulmonar fetal explica por qué los estudios epidemiológicos muestran una reducción en la incidencia de SDR en los RN prematuros que nacen en un contexto de corioamnionitis[23].

Numerosos argumentos experimentales y clínicos muestran que el síndrome inflamatorio fetal tiene consecuencias perjudiciales

para el pulmón del RN. Es así que este síndrome persiste por varias semanas luego de la infección inicial[23]. Las alteraciones principales sobre el desarrollo alveolar y vascular ya han sido descriptas. Las características histopatológicas inducidas, como la inhibición del proceso de alveolarización y angiogénesis son similares a las observadas en la DBP. Las anomalías funcionales vasculares consisten en el espesamiento de la capa muscular media de las arteriolas pulmonares, la disminución del receptor endotelial del factor de crecimiento vascular y la disminución de la enzima óxido nítrico (NO) sintetasa[39].

Además, la RPM aumenta el riesgo de sepsis neonatal, y los RN pueden presentar un distrés respiratorio asociado a neumonía o a fallo multiorgánico al momento de nacer o en las horas sucesivas. Por supuesto que la mayoría de los RN con RPM no presenta sepsis ni fallo multiorgánico.

Las consecuencias clínicas a corto y mediano plazo son bien conocidas. A pesar de una posible reducción en la incidencia de enfermedad de SDR en presencia de RPM, las anomalías vasculares pulmonares anatómicas (reducción del lecho vascular y engrosamiento de la capa media) y funcionales (reducción de la NO sintetasa), exponen al RN a un fallo en la adaptación respiratoria al nacer ya que la caída en la resistencia vascular pulmonar es fundamental para una correcta transición a la vida extrauterina. Además de estos riesgos agudos, la RPM expone al RN a un mayor riesgo de presentar DBP a largo plazo. Los estudios epidemiológicos muestran una clara asociación entre corioamnionitis y DBP[40].

CONSECUENCIAS PULMONARES DE LA PREMATUREZ

A pesar de la aceleración de la maduración pulmonar fetal inducida por el proceso de inflamación/infección, el pulmón de los RN prematuros es particularmente vulnerable a múltiples agresiones como la hiperoxia, la intubación, el barotrauma, los corticoides o la inflamación. Además, independientemente de los otros factores antes descriptos, la RPM aumenta el riesgo de DBP por la prematurez que ella induce[23].

APLICACIÓN DE CONDUCTAS RESPIRATORIAS

Los datos fisiopatológicos precedentes explican por qué los RN nacidos en un contexto de RPM precoz tienen un riesgo aumentado de presentar dificultad respiratoria y luego DBP.

La insuficiencia ventilatoria y de oxigenación puede ser severa, ligada a hipoflujo pulmonar o hipertensión pulmonar persistente del RN (HPPRN)[41,42]. Esto puede ser por el cuadro de "pulmón seco" mencionado antes, que bien tratado debe mejorar en forma relativamente rápida. La HPPRN se caracteriza por una elevación de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), shunts de derecha a izquierda a través del ductos y/o foramen oval e hipoxemia. El cuadro se agrava durante las primeras horas por la hipoxemia y el fallo cardíaco[23]. En RPM de presentación precoz, el origen de la HPPRN es mixto. Por un lado, restrictivo por reducción del lecho vascular pulmonar (hipoplasia pulmonar ligada a una detección del crecimiento microvascular pulmonar fetal). Las causas son un defecto en la expansión pulmonar debido a oligoamnios y al síndrome inflamatorio fetal reaccional que inhibe la proliferación vascular. Por el otro lado, puede existir un componente funcional ligado a una reactividad anormalmente incrementada de los vasos pulmonares. Esto es consecuencia de las anomalías de la función endotelial secundaria al síndrome inflamatorio o a una eventual sepsis asociada[23].

La DBP puede ser muy dañina e invalidante. El riesgo es elevado luego de RPM de presentación precoz por el hecho de sumarse varios factores de riesgo como la prematurez, la inflamación pulmonar crónica, y la inhibición temprana del proceso de alveolarización que se asocia a un defecto en la expansión pulmonar fetal.

TRATAMIENTO PRENATAL

Es necesario recordar los beneficios de los corticoides prenatales y de los antibióticos bien indicados a la madre. Debemos recalcar la importancia en RPM de aparición precoz, o sea a EG tempranas, y la posibilidad de un transporte in útero a una maternidad de nivel III para una mejor atención del binomio madre-hijo.

CONDUCTA A SEGUIR LUEGO DEL NACIMIENTO

Es necesario anticiparse en la conducta a seguir ante un RN con posibilidad de presentar dificultad respiratoria severa. Un 25% de los RN con RPM menores de 32 semanas de EG presenta un distrés respiratorio grave[23]. Es importante anticiparse a la toma de decisiones ante un RN con estas características y ello implica:

- La presencia de un neonatólogo en la sala de partos.
- La preparación de una unidad de reanimación correctamente equipada.

Es conveniente planificar una estrategia que minimice el daño pulmonar y la posibilidad de disminuir el riesgo de DBP:

- En la sala de partos tratar de reducir las presiones de insuflación (es preferible utilizar los nuevos dispositivos del tipo Neopuff® que las bolsas autoinflables. De usarlas, éstas deben contar con un manómetro de presión y posibilidad de dar PEEP[43].
- Privilegiar el uso de surfactante con una estrategia de uso temprano o precoz[44].
- Para no agravar la HPPRN, debemos limitar al máximo los factores agravantes o iatrogénicos susceptibles de incrementar la RVP. La sobredistensión pulmonar aumenta la RVP por compresión directa sobre los vasos pulmonares, y aparece cuando se utilizan presiones excesivas. Por el contrario, la hipoventilación pulmonar favorece la HPPRN ya que la escasa capacidad residual y la hipercapnia disminuyen el flujo pulmonar.
- Limitar el estrés por dolor, los ruidos, etcétera, factores que favorecen la elevación de las RVP[45].
- Reducir el barotrauma y el estrés oxidativo. Administrar el O_2 necesario para mantener una SpO_2 adecuada para el RN (88-93%). Tratar de evitar la hipocapnia como consecuencia

de la hiperventilación, y por lo tanto de una agresión innecesaria para el pulmón (además de los riesgos neurológicos de la hipocapnia).

- Controlar el aporte de agua y sodio. Es conveniente evitar la sobrehidratación y el aporte excesivo de sodio, así como también las expansiones de volumen innecesarias.
- Evitar las infecciones hospitalarias que son un factor de riesgo para DBP.

Es fundamental conocer el mecanismo de la hipoxemia. La hipoxemia puede ser el resultado de shunts intrapulmonares (como se produce en la enfermedad de membrana hialina), lo que hace necesario aumentar presiones de insuflación del respirador y administrar surfactante, o bien ser el resultado del "pulmón seco", con hipoflujo pulmonar, o debido a importantes shunts extrapulmonares (como en el caso de la HPPRN), lo que requiere por el contrario no aumentar las presiones en exceso, elevando injustificadamente el volumen pulmonar. El análisis debe ser clínico (evaluando la PaO_2 o y/o la SpO_2 pre y posductal), radiológico (grado de distensión pulmonar) y ecocardiográfico (dirección del shunt a nivel ductal, etcétera). Los argumentos que nos hacen pensar en una HPPRN (fallo en la adaptación respiratoria al nacer) son:

- Anamnesis: RPM de aparición precoz (<32 semanas de EG) y prolongada (>7 días).
- Clínica: sepsis asociada con RN inestable con fluctuaciones importantes de los requerimientos de O_2, y/o de la PaO_2 y/o SpO_2. Gradientes superiores a 5-10% entre la SpO_2 pre y posductal.
- Radiología de tórax: pulmones claros, hipovascularizados.
- Ecocardiografía: Shunts de derecha a izquierda o bidireccionales a través del ductus. Hipoperfusión pulmonar reflejado por una velocidad media en la arteria pulmonar izquierda <0,22 ms.

La conducta a seguir frente a un RN prematuro con HPPRN es una estrategia de reclutamiento vascular, tratando de reducir las RVP:

- Investigar los factores agravantes, como la sobredistensión pulmonar o su inversa, la hipoventilación pulmonar, la presencia del estrés por dolor, alguna droga con efecto vasoconstrictor pulmonar como la dopamina, etcétera.
- Manejar correctamente la acidosis respiratoria, ya que la experiencia muestra que si la acidosis no mejora, no mejora la HPPRN y la hipoxemia persiste.
- Optimizar el uso de las técnicas de asistencia respiratoria convencional, o bien utilizar nuevas técnicas en aquellos RN que las requieran como el iNO o la alta frecuencia.
- La **hipocapnia** es perjudicial e innecesaria y la reducción de los parámetros del respirador es fundamental para limitar al máximo los efectos deletéreos del barotraumatismo.
- Algunos casos muy reducidos se pueden beneficiar con la administración NO inhalado, con el objetivo de dilatar específicamente los vasos pulmonares y disminuir las RVP.

La posibilidad de resolver favorablemente estos problemas con conductas adecuadas es alta, a diferencia de los raros casos de hipoplasia pulmonar severa.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS CONSECUENCIAS NEUROLÓGICAS NEONATALES EN LA RUPTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS

En la literatura, la ***corioamnionitis*** es el factor de riesgo más importante que se asocia a **leucomalacia periventricular** (LPV) y a **parálisis cerebral**. Muchos estudios clínicos informan que la RPM y la sepsis neonatal son factores de riesgo mayor para el desarrollo de LPV[46,47,48]. En los RN prematuros, estos fenómenos inflamatorios producen, por vía de diferentes mecanismos (citoquinas, radicales libres, exitotoxicidad, apoptosis) la muerte celular neuronal y de la glia.

El rol que juega el FNT-α en la corioamnionitis ha sido bien demostrado por Leviton en 1.993[49]. En el esquema propuesto por este autor, el FNT-α producido por la infección intrauterina se asocia por un lado al nacimiento prematuro por la producción de prostaglandinas, y por otro a isquemia de la sustancia blanca fetal por acción directa sobre la microcirculación. También se demostró una buena correlación entre niveles aumentados de IL-6 en LA o en sangre del cordón y LPV[50]. Además, otros estudios clínicos retrospectivos muestran una fuerte correlación entre la elevación al nacer de ciertas citoquinas como la IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-9 y el riesgo de desarrollar parálisis cerebral en el RN prematuro[51].

La mayoría de los trabajos publicados al respecto sugieren que la corioamnionitis es responsable de la amenaza de parto prematuro y se acompaña de una reacción inflamatoria sistémica en el feto que se traduce esencialmente por un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Este síndrome inflamatorio fetal se asocia a un incremento en la incidencia de lesiones cerebrales del tipo de LPV.

SÍNDROME INFLAMATORIO FETAL Y LESIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA

Estudios de cohorte han permitido establecer una relación entre lesiones como LPV y/o hemorragia intraventricular severa (grado III o IV), que se observan en los RN nacidos con prematurez extrema en un contexto inflamatorio o infeccioso[52,53].

Existe una correlación entre los niveles aumentados de IL-6 en sangre del cordón y LPV, que presentan una sensibilidad de 72% y especificidad de 74%[54]. Otro estudio histopatológico nos muestra la presencia de IL-6 y FNT-α, y una reacción inflamatoria en el tejido cerebral y en el cerebro de los RN prematuros fallecidos con LPV[55]. Las mediciones sanguíneas de citoquinas realizadas a un número importante de RN prematuros con lesiones del SNC (enfermedad motora cerebral) muestran una elevación de los niveles de IL-1, IL-8 e IL-9 comparados con la población de RN prematuros testigos[51]. La inmadurez de la barrera hematoencefálica y la difusión de factores activantes de la microglia y astrocitos son los responsables del síndrome inflamatorio a nivel del SNC.

Es interesante destacar que en modelos experimentales de ratones con lesiones cerebrales quísticas inducidas por la inyección intracerebral de un análogo glutaminérgico, la administración de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-9 o FNT-α) se acompañó de una mejoría de las lesiones[56]. Datos *in vitro* muestran que las citoquinas pueden sensibilizar las neuronas a la cascada éxito-tóxica, un elemento primordial en las diferentes patologías que involucran al cerebro en desarrollo. La IL-6 y el FNT-α administrados a animales por vía intracortical producen lesiones a nivel de la glia[56]. Las interleukinas también actúan a nivel de la microglia activando a células macrofágicas y en consecuencia la fagocitosis celular, sobre todo a nivel de la sustancia blanca. No obstante, las propiedades neurotóxicas de las citoquinas son difíciles de analizar porque también son liberadas fisiológicamente en el tejido cerebral, y tienen un rol neuroprotector. Además, las citoquinas no presentan neurotoxicidad directa, pero pueden ser parte de la cascada de eventos que dan por resultado la muerte celular. La combinación de este síndrome inflamatorio fetal y la hipoxia al nacer parecen ser sinérgicos y concluir en un incremento del riesgo de enfermedad motora cerebral[56].

Así, la infección intrauterina parece potenciar el efecto neurotóxico de los episodios de hipoxia-isquemia mediados por la activación de los receptores glutaminérgicos.

¿QUÉ ESTRATEGIA TOMAR ANTE LA RUPTURA PREMATURAS DE LAS MEMBRANAS?

Los obstetras deben enfrentar a la RPM tratando de prevenir la corioamnionitis y la infección neonatal. Dos conductas se pueden proponer que se fundamentan en los trabajos publicados sobre la ruptura prematura de las de membranas[16].

- Una conducta es la interrupción sistemática del embarazo cuando se rompen las membranas y luego de que los corticoides prenatales se hayan administrado. Esta conducta se fundamenta en el peligro de asociación con corioamnionitis e infección neonatal. El objetivo es reducir la exposición al proceso de inflamación y prevenir la infección. El inconveniente reside en la prematurez provocada o inducida y los riesgos que implica.
- La otra conducta es la de ser expectante, realizando un seguimiento organizado y cuidadoso, e interrumpiendo el embarazo ante la presencia de signos clínicos o de laboratorio de infección. Este tipo de conducta permite prolongar el embarazo, pero tiene el inconveniente de interrumpir el embarazo cuando la infección ya se instaló en la madre.

La adopción de cualquiera de éstas dependerá del momento de la ruptura, de la EG y del equilibrio entre el beneficio de esperar por la reducción de la prematuridad y el efecto negativo o perjudicial de la infección. Además, la intervención médica de interrupción del embarazo también comprende un riesgo para la madre cuando la intervención tiene por consecuencia la operación cesárea[16].

Por el momento No hay ningún estudio publicado que permita elegir entre alguna de estas dos estrategias, pero el compromiso de la mayoría de los equipos perinatales deberá ser el de realizar un seguimiento clínico y de laboratorio muy estricto de las embarazadas con el fin de detectar tempranamente los signos clínicos o de laboratorio de infección.

Los medios diagnósticos que actualmente están disponibles para detectar infección en la madre ante la presencia de RPM son la **proteína C reactiva** (PCR) y el recuento de glóbulos blancos. La PCR se sintetiza en el hígado en respuesta al proceso inflamatorio localizado o generalizado del organismo, y en respuesta a la producción de IL-6. Las publicaciones que la incluyen como test para el diagnóstico de corioamnionitis son poco numerosas y presentan una sensibilidad y especificidad muy variable. Además, tienen el inconveniente que deben realizarse en el LA[16]. El recuento de glóbulos blancos como test para el diagnóstico de corioamnionitis presenta una pobre sensibilidad y especificidad en los trabajos publicados. La baja performance de estos tests diagnósticos se explica porque debe haber un proceso inflamatorio o infeccioso avanzado para provocar una respuesta sistémica[16]. Otros marcadores más específicos que están siendo objeto de estudio son las mediciones de citoquinas proinflamatorias (IL-6) en LA y/o en secreciones vaginales, pero en la actualidad son muy costosos y no están disponibles para su uso clínico rutinario[16].

INCONVENIENTES DE LA OPERACIÓN CESÁREA

Los estudios que comparan la mortalidad materna que acompaña a los nacimientos por vía vaginal frente a la operación ***cesárea*** son difíciles de interpretar porque los riesgos maternos *a priori* en los grupos son difíciles de medir. No existen estudios randomizados publicados que comparen los diferentes grupos como cesárea sin trabajo de parto, cesárea con trabajo de parto y nacimiento por vía vaginal. A causa de la baja incidencia de la mortalidad materna, los datos disponibles en la actualidad son retrospectivos. Los grupos ingleses, luego de considerar la mortalidad materna no relacionada con el embarazo, muestran una mortalidad 6 veces más elevada en el grupo cesáreas frente a los nacimientos vaginales[57,58]. Un estudio francés reciente muestra los mismos resultados, con un aumento del riesgo de muerte materna en los nacimientos por cesárea[59].

Además, la operación cesárea involucra otras complicaciones como hemorragias, laparotomía iterativa, infección de la cavidad pelviana, trombosis profundas, sepsis, neumonías y alteraciones de la coagulación.

Otros inconvenientes de la operación cesárea incluyen la cicatriz uterina que pone en riesgo de ruptura uterina. Además, el antecedente de cesárea eleva el riesgo de placenta previa y de acretismo placentario y su consecuencia: la histerectomía[60].

En conclusión, una actitud razonable sería la de no mantener a un feto en un ambiente de inflamación o infección materna in útero, debiendo interrumpirse el embarazo a pesar de la EG. Los progresos neonatales han sido importantes y han mejorado la sobrevida y la morbilidad. No obstante, cada caso deberá ser discutido en forma individual, teniendo en cuenta por un lado el enfoque multidisciplinario del centro perinatal y por el otro la opinión de los padres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercer B.M. Preterm Premature Rupture of the Membranes. Obstet Gynecol 2003; 101:178-193.
2. Mercer B.M., Brown L.G., Petres R.E., Messer R.H. A Survey of Pregnancies Complicated by Decreased Amniotic Fluid. Am J Obstet Gynecol 1984; 149:355-361.
3. Yoon B.H., Kim Y.A., Romero R., Kim J.C., Park K.H., Kim M.H. Association of Oligohydramnios in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes with Inflamatory Response in Fetal, Amniotic and Maternal Compartments. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:784-788.
4. Vintzileos A.M., Campbell W.A., Nochimson D.J., Weinbaun P.J. Degree of Oligohydramnios and Pregnancy Outcome in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol 1985; 66:162-166.
5. Moberg L.J., Garite T.J., Freeman R.K. Fetal Heart Rate Patterns of Fetal Distress in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes. Am J Obstet Gynecol 1984; 64. 60-64.
6. Vermillion S.T., Soper D.E., Roark J. Neonatal Sepsis after Betamethasona Administration to Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:320-327.
7. Romero R., Shamma F., Avila C. Infection and Labor VI. Prevalence Microbiology and Clinical Significance of Intramniotic Infection in Twin Gestation with Preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 757-761.
8. Dammann O., Kuban K.C., Leviton A. Perinatal Infection, Fetal Inflammatory Response, with Matter Damage, and Cognitive Limitations in Children Born Preterm. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8:46-50.
9. Dammann O., Kuban C., Leviton A., Lung and Brain Damage in Preterm Newborns, and their Association with Gestational Age, Prematury Subgroup, Infection/Inflammation and Long Term Outcome. Bjog 2005; 112 (suppl 1): 4-9.
10. Romero R., Tartakovsky B. The Natural Interleukin-1 Receptor Antagonist Prevents Interleukin-1 Induced Preterm Delivery in Mice. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1041-1045.
11. Romero R., Mazor M., Brandt F., et al. Interleukin-1 Alpha and Interleukin-1 Beta in Preterm and Term Human Parturition. Am J Reprod Immunol 1992; 27:117-1123.
12. Romero R., Manogue K.R., Mitchell M.D., et al. Infection and Labor, IV. Cachetin Tumor Necrosis Factor in the Amniotic Fluid of Women with Intraamniotic Infection and Preterm Labor. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:336-341.
13. Romero R., Brody D.T., Oyarzun E., et al. Infection and Labor III. Interleukin-1: A Signal for the Onset of Parturitiun. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:1117-1123.
14. Romero R., Durum S., Dinarello C.A., et al. Interleukin-1 Stimulates Prostaglandin Biosynthesis by Human Amnion. Prostaglandins 1989; 3:13-22.
15. Romero R., Mazor M., Sepulveda W., et al. Tumor Necrosis Factor in Preterm and Term Labor. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1576-1587.
16. Kayen Gilles. Rupture Premature des Membranes: Gestion du Risque Infectieux en Periode Antenatale. In: Moriette G Ed. Progrès En Neonatologie 2007; 27:367-382.
17. Mercer B.M. Preterm Premature Rupture of the Membranes: Diagnosis and Management. Clin Perinatol 2004; 31:765-782.
18. Gomez R., Romero R., Ghezzi F., Yoon B.H., Mazor M., Berry S.M. The Fetal Inflammatory Response Syndorme. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:194-202.
19. Locatelli A., Ghidini A., Paterlini G., Patane L., Doria V., Zorloni C., Pezullo J.C. Gestational Age at Preterm Premature Rupture of Membranes: A Risk Factor for Neonatal White Matter Damage. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:947-951.
20. Wattemberg K.L., Demers L.M., Scott S.M., Murphy S. Chorioamnionitis and Early Lung Inflammation in Infants Whom Bronchopulmonary Dysplasia Develops. Pediastrics 1996; 97:210-215.
21. Yoon B.H., Romero R., Park J.S., Kim M., Oh S.Y., Kim C.J., Jun J.K. The Relationship among Inflammatory Lesions of the Umbilical Cord (Funisitis), Umbilical Cord Plasma Interleukin 6 Concentration, Amniotic Fluid Infection, and Neonatal Sepsis. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:1024-1029.
22. Roberts A.B., Mitchell J. Pulmonary Hypoplasia and Fetal Breathing in Preterm Premature Rupture Membranes. Early Hum Dev 1995; 41:27-37.
23. Storme L., Rakza T., Houfflin-Debarge V., Dufour P., Bouissou A., Subtil D., Deruelle P. Physiopatologie des Consequences Respiratoires Neonatales de la Rupture Prématurée del Membranes: Application a la Prise en Charge Néonatale. In: Moriette G Ed. Progrés En Néonatologie 2007; 27:383-398.
24. Hopper S.B., Wallace M.J. Role of the Physiochemical Enviroment in Lung Development. Clin Exper Pharmacol Physiol 2006; 33:273-279.
25. Harding R., Hopper S.B. Regulation of Lung Expansion and Lung Growth before Birth. J Appl Physiol 1996; 81:209-224.
26. Deprest J., Gratacos E., Nicolaides K.H. FETO Task Group. Fetoscopic Tracheal Occlusion (FETO) for Severe Congenital Diaphragmatic Hernia: Evolution of a Technique and Preliminary Results. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24:121-126.
27. Joyce B.C., Wallace M.J., Pierce R.A., Harding R., Hooper S.B. Sustained Changes in Lung Expansion after Tropoelastin Mrna Levels and Elastin Content in Fetal Sheep Lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003. 284:643-649.
28. Albuquerque C.A., Smith K.R., Saywers T.E., Johnson C., Cock M.L., Harding R. Relation between Oligohydramnios And Spinal Flexion in the Human Fetus. Early Hum Develop 2005; 68:119-126.
29. Lauria M.R.. Gonik B., Romero R. Pulmonary Hipoplasia: Pathogenesis, Diagnosis, and Antenatal Prediction: Obstet Gynecol 1995; 86:466-475.
30. Potter E.L. Bilateral Renal Agenesis. J Pediatr 1946; 29:68-76.
31. Fisk N.M., Moessinger A.C. Oligohydramnios and Polyhydramnios. In: Reed GB, Claireaux AE, And Cockburn F, Eds Diseases of the Fetus and Newborn. Pathology, Imaging, Genetic and Management. London: Chapman and Hall Medical 1995; 79:1243-1256.
32. Mahieu-Caputo D., Senthiles L., Popovic I., Marpeau L., Descamps P., Madelenat P. Dynamique du Liquide Amniotique et Conséquences Foetales d'un Oligoamnios. In: Moriette G. Ed. Prógres En Néonatologie 2007; 27:321-351.
33. Brace R.A. Amniotic and Fetal Fluids. In: Rodeck CH, Whittle MJ; Eds. Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice. London: Churchil Livingstone 1999; 15:173-179.
34. Lind T., Kendall A., Hytten F.E. The Role of the Fetus in the Formation of Amniotic Fluid. J Obstet Gyneacol Br Commonw 1972; 79:298-298.
35. Queenan J.T., Thompson W., Whitfield C.R., Shah S.L. Amniotic Fluid Volume in Normal Pregnacies. Am J Obstet Gynecol 1972; 114:34-38.

36. Rotschild A., Ling E.W., Putermna M.L., Farquharson D. Neonatal Outcome after Prolonged Preterm Rupture of the Membranes. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:46-52.
37. Kilbrige H.W., Yeast J., Thibeault D.W. Definig Limitis of Survival: Lethal Pulmonary Hypoplasia after Midtrimestrer Prematue Rupture of Membranes. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:675-681.
38. Winn N.H., Chen N., Amon E., Leet T.L., Sumway J., Mostello D. Neonatal Pulmonary Hypoplasia and Perinatal Mortality in Patients with Midtrimester Rupture of Amniotic Membranes- A Critical Analysis. Am J Obstet Gynecol 2000:1368-1644.
39. Kallapur S.G., Bachurski C.J., Le Cras T.D., Joshi S.N., Ikegami M., Jobe A.H. Vascular Changes after Intra-Amniotic Endotoxin in Preterm Lamb Lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287:1178-1185.
40. Yoon B.H., Romero R., Jun J.K., Park K.H., Park J.D., Ghezzi F., Kim B.I. Amniotic Fluid Cytokines and the Risk for the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:825-830.
41. Lindner W., Pohlandt F., Grab D., Flock F. Acute Respiratory Failure and Short-Term Outcome after Preamture Rupture of the Membranes and Oligohydramnios before 20 Weeks of Gestation. J Pediatr 2002; 140:177-182.
42. Laudy J.A., Tibboel D., Robben S.G., De Krijger R.R., De Ridder M.A., Wladimiroff J.W. Prenatal Prediction of Pulmonary Hypoplasia: Clinical, Biometric, and Doppler Velocity Correlates. Pediatrics 2002; 109:250-258.
43. Storme L., Diependaele J.F. Resuscitation in the Delivery Room: Techniques of Manual Ventilation. Arch Pediatr 2001; 8 (Suppl 2):415-416.
44. Halliday H.L. Recent Clinical Trial of Surfactant Treatement for Neonates. Biol Neonates 2006; 89:323-329.
45. Houffin-Debarge V., Delelis A., Jaillard S., Larrue B., Deruelle P., Ducloy A.S., Puech F., Storme L. Effects of Nociceptive Stimuli on the Pulmonary Circulation in the Ovine Fetus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 288:547-553.
46. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Antecedents of Cerebral Palsy: Multivariate Analisys of Risk. N Engl J Med 1986; 315:81-86.
47. Murphy D.J., Sellers S., Mac Kenzie I.Z., Yudkin P.L., Johson A.M. Case-Control Study of Antenatal and Intraprtum Risk Factors for Cerebral Palsy in Very Preterm Singleton Babies. Lancet 1995; 346:1449-1454.
48. Zupan V., Gonzalez P., Lacaze-Masmonteil T., et al. Periventricular Leukomalacia: Risk Factors Revisited. Dev Men Child Neurol 1996; 38:1061-1067.
49. Leviton A. Preterm Birth and Cerebral Palsy: Is Tumor Necrosis Factor the Missing Link? Dev Men Chil Neurol 1993; 35:553-558.
50. Yoon B.H., Romero R., Kim C.J., et al. Amniotic Fluid Interleukin-6: A Sensitive Test for Antenatal Diagnosis of Acute Inflammatory Lesions of Preterm Placenta and Prediction of Perinatal Morbidity. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:960-970.
51. Nelson K.B., Dambrosia J.M., Grether J.K., Phillips T.M. Neonatal Cytokines and Coagulation Factors in Children with Cerebral Palsy. Ann Neurol 1998; 44:665-675.
52. Grether J.K., Nelson K.B. Maternal Infection and Cerebral Palsy in Infants of Normal Birth Weight. JAMA 1997; 278:207-211.
53. Wu J.W., Colford J.M. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. JAMA 2000; 284:1417-1424.
54. Yoon B.H., Romero R., Yang S.H., et al. Interlukin-6 Concentration in Umbilical Cord Plasma are Elevated in Neonates with White Matter Lesions Associated with Periventricular Leukomalacia. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:1433-1440.
55. Laye S., Parnet P., Goujon E., Dantzer R. Peripheral Administration of Lipopolysaccharide Induces the Expression of Cytokine Transcripts. In the Brain and Pituitary of Mice. Brain Res Mol Brain Res. 1994; 27:157-162.
56. Baud O., Olivier P., Fontaine R. Premature Rupture of Membranes: Pathophysiology of Neurological Impact. In: Moriette G Ed. Progrés En Neonatologie 2007; 27:399-409.
57. Hall M.H., Bewley S. Maternal Mortality and Mode of Delivery. Lancet 1999; 354:376.
58. Why Mothers Die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in The United Kingdom 1994-1998. London: Stationary Office. 1998.
59. Deneux-Tharaux C., Carmona E., Bouvier-Colle M.H., Breart G. Postpartum Maternal Mortality and Cesarean Delivery. Obstet Gynecol 2006; 108:541-548.
60. Goffinet F. Preterm Rupture of Membranes between 28 and 32 Weeks, Do we Decide an Immediate Delivery after Antenatal Corticosteroids? In: Moriette G, Ed. Progrés En Neonatologie 2007; 27:353-365.

PARTO EN PRESENTACIÓN PELVIANA

7

Augusto Sola

"¿Cuál es la tarea más difícil del mundo? Pensar."

Ralph Waldo Emerson

"Lloramos al nacer, por tener que entrar en este escenario de locos".

William Shakespeare

INTRODUCCIÓN

La incidencia del ***parto en presentación pelviana*** es del 3-5%, pero varía marcadamente con relación a la edad gestacional. Por ejemplo, la incidencia es del 25% a las 28 semanas de edad gestaciona, y aumenta a menor peso de nacimiento *(Véase Tabla 1)*. La presentación pelviana es una condición de riesgo, donde la morbimortalidad perinatal es más elevada ¿Deben nacer por cesárea todos los niños? La controversia sobre el problema con respecto a la vía de parto queda demostrada por la cantidad "innumerable" de artículos en la literatura; se presentan detalles más adelante.

Existen cuatro *formas anatómicas* de presentación pelviana: "pura"- 65%; incompleta - 28%; completa - 3%; y otras - 4%. El *mecanismo de parto* es con dilatación similar al vértex, pero el descenso es más lento y la presentación está más alta desde el inicio del trabajo de parto. Los *factores etiológicos* son múltiples, pero en cerca de un 60% ocurren sin etiología clara. El 20% se asocia con prematuridad, el 13% con embarazos múltiples, el 4,5% con multiparidad y el 1,5% con pelvis contraída. Otras asociaciones son polihidramnios, placenta previa, anomalías uterinas y miomas. Problemas propios del feto también se asocian con presentación pelviana y existe mayor incidencia de anomalías congénitas en niños nacidos en presentación pelviana (6,3%) que en otras presentaciones (2,4%). Las anomalías son variadas e incluyen hidrocefalia, anencefalia, mielomeningocele y trastornos complejos del sistema nervioso central. Además, existe una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares, respiratorias, músculo-esqueléticas y génito-urinarias (Síndrome de Potter, hipospadias). Dentro de las anomalías "múltiples" asociadas a presentación pelviana, se encuentran las trisomías 18 y 21, el síndrome alcohólico fetal, la distrofia miotónica y los síndromes de Prader-Willi y Werdnig Hoffman.

>> **TABLA 1.** ***Incidencia*** de presentación pelviana según el peso de nacimiento

PESO AL NACER (G)	PORCENTAJE EN PELVIANA
500-999	40,5
1,000-1,499	28,8
1,500-1,999	15,3
2,000-2,499	10,6
2,500-2,999	5,1
3,000-3,499	2,2
3,500-4,000	2,2
4,000-4,500	2,9

MANEJO ANTEPARTO: DIAGNÓSTICO

- Síntomas (movimientos fetales bajos).
- Signos (examen abdominal detallado).
- Examen pélvico (si hay dudas, determinar cuál polo fetal está en la pelvis).
- Ecografía.

VERSIÓN EXTERNA

Puede ser sin tocolisis. En los 860 casos reportados por Ranney, 781 revirtieron a presentación pelviana, requiriendo versiones repetidas. En esta serie, la incidencia final de parto en pelviana fue del 0,6%, sin efectos adversos. La incidencia de éxito de esta maniobra disminuye al aumentar la edad gestacional.

Con tocolisis (Fall, Van Dorsten), reportaron éxito (vértex intraparto) en el 68-70% de los casos, con incidencia de cesárea del 28%. En el grupo control, sin hacer nada, sólo el 18% estuvieron en vértex intraparto y el 74% nacieron por cesárea. Otros estudios mencionan tasas de éxito del 80-97%.

El mejor enfoque sería el de esperar hasta las 37 semanas, ingresar a área de preparto, confirmar la posición y descartar placenta previa y anomalías congénitas por ecografía. Al mismo tiempo, se evalúa la cantidad de líquido amniótico. Bajo monitorización fetal se administra terbutalina (por ejemplo, 0,125-0,250 mg durante 3-5 minutos). Cuando el útero se relaja, se intenta la versión externa. Los beneficios serían disminuir la incidencia de cesáreas, que en promedio está entre el 45-65% o más para esta presentación.

Los riesgos de la versión externa son la muerte fetal (<1%), si no hay monitorización adecuada, y la hemorragia materno fetal (usar Rhogam si la madre es Rh negativa).

>> TABLA 2. Las contraindicaciones de la versión externa pueden ser:

ABSOLUTAS	RELATIVAS
1. Gemelares	1. Cesárea previa
2. Placenta previa o abruptio	2. Retardo de crecimiento fetal
3. Rotura de membranas	3. Placenta anterior
4. Oligoamnios	4. Dilatación cervical >2 cm.
5. Circular de cordón	
6. Anomalía fetal	
7. Monitoreo no reactivo	

MORBIMORTALIDAD DE LA PRESENTACIÓN PELVIANA

No parece haber diferencias significativas en la morbimortalidad perinatal entre primigrávidas y multigrávidas, excepto tal vez en la mortalidad por asfixia. Según Rovinsky, que estudió 1.720 nacimientos por vía vaginal, la mortalidad en primigrávidas por traumatismos fue del 4,7% vs. 4,6% en las multigrávidas y la morbilidad del 11 vs. 15%. Sin embargo, la mortalidad por asfixia fue del 3,5% en las primigrávidas y del 11,5% en las multigrávidas.

¿CESÁREA O PARTO VAGINAL?

En el estudio de Collea con 208 pelvianas de término, asignadas al azar a prueba de parto o cesárea, no hubo diferencias en mortalidad perinatal. Hubo dos casos de parálisis braquial en el grupo vaginal y una incidencia del 49,3% de morbilidad febril en el grupo de cesárea. Un estudio de Montreal muestra que un aumento de cesárea del 22 a 94% no mejoró los resultados neonatales. La cesárea de rutina aumenta los casos de endometritis. Sin embargo, otro estudio sugiere que al término hay más riesgo (>3 veces) de mortalidad neonatal y de morbilidad por trauma (Cheng & Hanna).

En niños de pretérmino, la cabeza es más grande que el tórax hasta cerca de las 35 semanas y por ello la ***cabeza última*** puede quedar atrapada. La evidencia disponible, sin estudios prospectivos, sugiere que con cesárea hay mejores resultados. Entre 500 y 1.500 g, la mortalidad perinatal es del 25% para los nacidos por cesárea vs. el 68% en los nacidos por vía vaginal o del 9 vs. el 36% respectivamente, en otro estudio. En otro reporte, se demuestra que en los R.N de <1.500 g hay mayor riesgo de mortalidad neonatal (riesgo relativo de 1,6%); los resultados son mejores con cesáreas (Gravenhorst y col.). Main reportó, en 1.983, que en RN de 750-1.500 vg de peso al nacer, la mortalidad neonatal fue del 29% en nacimientos por cesárea, mientras que en los partos por vía vaginal la mortalidad fue del 58%. En nuestro estudio, en dos centros en RN de extremado bajo peso, la cesárea se asoció con mejores resultados a corto plazo, mejor sobrevida y mejor resultados del neurodesarrollo. En algunos centros perinatales adecuados, se recomienda la cesárea en todos aquellos trabajos de parto de menos de 32 semanas de edad gestacional. En los casos de prematurez más tardía, se individualiza según el peso fetal estimado.

Después de las 35 semanas, puede suceder que el trabajo de parto comience antes de intentar la versión externa, que la versión haya fallado o bien que no se haya diagnosticado previamente la presentación pelviana. En estas situaciones, es necesario conocer la pelvimetría, determinada por radiología o tomografía (*menos* radiación y más exactitud). Las mediciones que se consideran adecuadas son: para el diámetro anteroposterior 12 cm y para el transverso 11 cm, con el interespinoso de 10 cm. Para intentar parto vaginal, la cabeza no debe estar hiperextendida, el peso fetal debe ser menor a 3.800 g y el diámetro biparietal menor a 9,5 cm.

Aun bajo circunstancias de control estricto, el trauma al nacer es mayor en partos vaginales (6,5%) y en cesárea después de prueba de parto (4,8%) que en cesáreas sin trabajo de parto (1,1%). No obstante, la mortalidad perinatal no es diferente (0-1,1%). La incidencia de endometritis es del 0,65% en partos vaginales, del 14,5% en cesárea después de prueba de parto y del 13,7% en cesáreas sin trabajo de parto.

En los casos en que hay hiperextensión de la cabeza fetal, parecería que la cesárea es mandatoria. Westergren describe que en los partos por vía vaginal hubo un 22% con secuelas neurológicas en estudios de seguimiento a los 2-4 años de edad. En los nacidos por cesárea, dicho problema no existió (0%).

La *anestesia* recomendada es la epidural, que no aumenta la incidencia de cesáreas y con la cual nacen menos niños con puntaje de Apgar bajo. El trabajo de parto sólo debe permitirse si la posibilidad de realizar cesárea ante una emergencia es realmente 5-10 minutos.

El uso de *ocitocina* es apropiado si hay ruptura de membranas y se detiene la fase activa, debido a actividad uterina hipótonica documentada por registros de presión intrauterina.

En resumen, si bien no hay evidencia irrefutable para guiar la práctica clínica en todos los casos, es recomendable tener presente algunos de los datos aquí expuestos. En algunas ocasiones, parecería que la decisión a tomar es clara, para lograr disminuir significativamente los riesgos feto-neonatales, como en RN de extremo bajo peso y de término con hiperextensión del cuello o peso >3.700-3.800 g. Hay situaciones en las que es importante pensar e interactuar con el obstetra, reconociendo el riesgo materno fetal, las posibles opciones y las dificultades que enfrenta el obstetra en casos de presentación pelviana. Reconocer la necesidad del feto y de la madre es tarea fundamental y un desafío para los médicos involucrados.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana 1987-1993.
- Benson W., Boyce D. C., Vaughn D. L. Breech Delivery in the Primigravida. Obstet. Gynecol. 1972; 40:417.
- Bird C., McElin T. A Six Year Prospective Study of Term Breech Delivery Utilizing the Zatuchni-Andros Prognostic Scoring Index. Ain. J. Obstet. Gynecol. 1975; 121:551.
- Bowen-Simpkins P., Fergusson L. C. Lumbar Epidural Block and the Breech Presentation. Br. J. Anaesth. 1974; 46:420.
- Bowes W. A., Taylor E. S., O›Brien M. et al. Breech Delivery: Evaluation of the Method of Delivery on Perinatal Results and Maternal Morbidity. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 135:915.
- Brenner W. E. Breech Presentation. Clin. Obstet. Gynecol. 1978; 121: 511.
- Caterini H., Langer A., Sama J. et al. Fetal Risk in Hyperextension of the Fetal Head in Breech Presentation. Am. J. Obstet. Gynecol. 1975; 123:631.
- Collea J. V., Chein C., Quilligan E. J. The Randomized Management of Term Frank Breech Presentations: A Study of 208 Cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 1980; 137:235.
- Crawford J. S. An Appraisal of Lumbar Epidural Blockade in Patients with a Singleton Fetus Presenting by the Breech. J. Obstet. Gynecol. Br. Cwlth. 1974; 81:867.
- Faber-Nijholt R., Juisjes H. J., Rouwen B. C. L., et al. Neurologic Follow-Up of 281 Children Born in Breech Presentation. Br. Med. J. 1983; 286:9.
- Fall O., Nillson B. A. External Cephalic Version in Breech Presentation Under Tocolysis. Obstet. Gynecol. 1979; 53:712.
- Friedman E. L. Labor. Clinical Evaluation and Management. New York, Appleton-Century Croft, 1978.
- Flanagan T. A., Mulchahey K. M., Korenbrot C. C., Green J. R., Laros, R. K. Management of Term Breech Presentation. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 156: 1492.
- Gimovsky M. L., Wallace R. L., Schifrin B. S. et al. Randomized Management of the Nonfrank Breech Presentation at Term. Am. J. Obstet_ Gynecol. 1983; 146:34.
- Goldenberg R. L., Nelson K. G. The Premature Breech. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977; 127:240.
- Green J. E., McLean F., Smith L. P. Has an Increased Cesarean Section Rate for Term Breech Delivery Reduced the Incidence of Birth Asphyxia, Trauma, and Death? Am. J. Obstet. Gynecol.1982; 141:643.
- Hofmeyr G. J. Effect of External Cephalic Version in Late Pregnancy on Breech Presentation and Cesarean Section Rate. Br. J. Obstet. Gynecol. 1983; 90:392.
- Karp L., Doney J. R., McCarthy T. et al. The Premature Breech: Trial of Labor or Cesarean Section. Obstet. Gynecol. 1979; 53:88.
- Mann L. L., Gallant J. M. Modern Management of the Breech. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 134:611.
- Ranney B. The Gentle Art of External Cephalic Version. Am. J. Obstet. Gynecol. 1973; 116:239.
- Rovinsky J. J., Miller J. A. Kaplan S. Management of Breech Delivery at Term. Am. J. Obste. Gynecol. 1973; 115:497.
- Van Dorsten P., Schifrin B., Wallace R. L. External Cephalic Version Under Tocolysis - Prospective Randomized Study. Am. J. Obstet. Gynecol.1981; 141:422.
- Westgren M., Grindsell H., Ingemarsson I. et al. Hyperextension of the Fetal Head in Breech Presentation: A Study with Long-Term Follow-Up. Br: J. Obstet. Gynecol. 1981; 88:104.
- Zatuchni G. I., Andros G. L. Prognostic Index for Vaginal Delivery in Breech Presentation at Term. Am. J. Obstet. Gynecol. 1967; 98:854.
- Cheng & Hanna. Obs. J. Gyn.1993.
- Gravenhorst et al. Br. J. Obs. Gyn. 1993.
- Main et al. Am. J. Obs. Gynecol.1983.

8 CIRUGÍA FETAL: AVANCES Y PROBLEMAS

Augusto Sola

"Tu sabiduría vale tanto como nada si nadie sabe cuánto es tu saber".

Aulo Persio

"La influencia que la vida de una persona ejerce sobre la otra es incalculable."

Ralph Bunche

"Una idea no peligrosa no vale la pena de ser llamada idea".

Oscar Wilde

INTRODUCCIÓN

Ya han pasado unas 3 décadas de las pioneras ideas del Dr. Michael Harrison, un destacado innovador en la cirugía pediátrica, neonatal y fetal, quien escribió su libro original, El paciente no nacido (The Unborn Patient). El Dr. Harrison ha generado un cambio de paradigma, con dedicación, originalidad, creatividad, compromiso, compasión y sabiduría. Lo he conocido mucho en su búsqueda por mejorar la vida de los fetos y sé que es un sabio porque lo he visto emocionarse (y mucho) con profundo sentimiento y, además, porque lo escuché decir "lo dudo" y "no lo sé" mucho más de cinco veces.

La mayoría de los defectos quirúrgicos fetales se puede tratar mejor después de nacer. Sin embargo, algunos casos son reparados en el período posnatal, pero con malos resultados, porque la evolución natural de la enfermedad produce daño asociado durante el desarrollo fetal que, aun con adecuada técnica quirúrgica, imposibilita la sobrevida del recién nacido. Además, hay muchos casos de mortalidad fetal y/o neonatal inmediata, debido a dicho daño intraútero. Éstos son los casos que podrían ser mejor corregidos en el útero. El mayor problema del tratamiento intraútero son los riesgos de morbilidad materna y el parto prematuro. Por ello, las técnicas de intervención menos invasivas y el trasplante de células totipotenciales fetales son, tal vez, el futuro terapéutico de intervención prenatal.

Las ideas y acciones originales del Dr. Harrison han sido fundamentales para muchos adelantos, no sólo en el área perinatal con el inicio y con el desarrollo del primer programa de cirugía fetal en el mundo. Algunos de dichos adelantos se mencionan a continuación.

La observación inesperada de que las incisiones fetales curan sin cicatriz ha conducido a nuevos estudios del proceso biológico de la curación y la cicatrización de heridas y ha estimulado pasos para imitar el proceso fetal durante la vida postnatal.

Nuevos desarrollos de técnicas de video endoscópicas para evaluar y manipular al feto, sin histerectomía, se han originado en los programas de cirugía fetal. Hoy se están popularizando.

La capacidad de conocer cada vez más la vida fetal y de monitorizar a distancia ha sido impulsada en estos programas.

Los estudios de los agentes dadores de óxido nítrico y su relación con las contracciones del miometrio han abierto un nuevo camino para el complejo problema del parto prematuro.

Además, se han desarrollado en forma original y creativa varios nuevos instrumentos de aplicación quirúrgica y para suturas reabsorbibles.

Finalmente, el tejido fetal es biológica e inmunológicamente superior para trasplantes y terapia génica. Además, la tolerancia inmunológica fetal puede facilitar la cura de una variedad de enfermedades hereditarias no quirúrgicas por medio de trasplantes de células hematopoyéticas totipotenciales fetales.

Estos y muchos otros avances han sido posibles gracias a la sabiduría y a la contribución del Dr. Michael Harrison.

Varios temas han tenido que explorarse y resolverse a lo largo de los años. Veremos brevemente algunos de ellos.

ANESTESIA MATERNA Y FETAL

La inhalación de halotano produce anestesia satisfactoria, pero la profundidad necesaria para lograr relajación uterina puede producir depresión miocárdica materna y fetal y, además, afectar la perfusión placentaria y el cerebro en desarrollo. Se siguen explorando los mejores pasos para anestesia y analgesia. En este campo, se está mejorando mucho debido a la cirugía fetal.

UTEROINHIBIDORES

La ***indometacina*** puede cerrar el ductus arterioso y la combinación de ***sulfato de magnesio*** y beta-miméticos puede producir edema pulmonar materno. Los dadores de óxido nítrico, como la nitroglicerina, pueden ser útiles en el período intra y posoperatorio como tocolítico potente.

CUIDADO MATERNO FETAL POSQUIRÚRGICO

Debe ocurrir con un estricto concepto de "terapia intensiva fetal". La monitorización es compleja, tanto para la madre como para el feto. En los primeros días, se realiza diariamente una ecografía fetal. El feto, al igual que la madre, son monitorizados 24 horas por día.

Sin este cuidado los intentos quirúrgicos pueden ser en vano. El dolor se trata por métodos de analgesia controlada por el paciente y/o analgésicos continuos por vía epidural. La tocolisis es intensa. El nacimiento es por cesárea, cuando hay rotura de membranas o no se puede controlar el trabajo de parto; generalmente, ocurre antes de las 36 semanas.

MALFORMACIONES QUE PUEDEN SER TRATADAS ANTES DE NACER

- ***Obstrucci***ón urinaria ("válvulas uretrales"): catéter percutáneo.
- Malformación adenomatoíde quística del pulmón: resección completa a "cielo abierto".
- ***Hernia diafragmática:*** oclusión traqueal temporaria, reparación completa a "cielo abierto".
- ***Teratoma sacrococcígeo:*** resección del tumor, oclusión vascular fetoscópica.
- Síndrome de transfusión gemelar: fetectomía, oclusión vascular fetoscópica.
- Estenosis del acueducto: derivación ventrículo amniótica (posible: ventrículo-peritoneal a "cielo abierto").
- Bloqueo cardíaco completo: marcapasos percutáneo o a "cielo abierto".

- Obstrucción aórtica o pulmonar: valvuloplastía percutánea.
- Otras: mielomeningocele (cobertura); paladar hendido (reparación fetoscópica).

En fetos con lesiones que ocasionan obstrucción traqueal es útil realizar el ***método "EXIT"*** ("ex *útero* intrapartum traqueoplastia"). Se realiza una cesárea programada y a la "salida" (exit) del bebe, con el cordón aún "latiendo" se realiza una traqueostomía rápidamente, se corta el cordón y el RN se entrega al neonatólogo quien lo puede ventilar con facilidad.

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA (HDC)

Es una patología compleja, con un espectro de severidad muy variable. Referimos al lector a la sección correspondiente. Muchos fetos con HDC mueren antes de nacer y algunos recién nacidos fallecen en los primeros minutos de vida. En el otro extremo, algunos niños son dados de alta después de nacer sin haberse realizado el diagnóstico y son operados con excelentes resultados en algún momento de los primeros meses de vida.

Debido a este amplio espectro de severidad, las estadísticas de sobrevida neonatales reportadas deben analizarse muy críticamente. Por ejemplo, desde hace ya muchos años, el Dr. M. Harrison habla de la "mortalidad oculta" en esta condición, ya que muchos fetos y recién nacidos (RN) muertos con HDC no se cuentan en los denominadores. Así, las cifras de mortalidad de sólo 10-20%, reportadas por algunos centros, únicamente incluyen a los niños con HDC que ingresaron con vida a ese centro. Esto representa un sesgo de selección, ya que los bebés que nacen vivos salen de la sala de partos vivos e ingresan a cuidado intensivo, sobre todo, a centros de derivación neonatal. Son aquéllos con menor severidad que, de una u otra manera, tienen más posibilidades de sobrevida. Esos datos, presentados de esa forma, no incluyen a todos los fetos y niños que tienen HDC, de allí el concepto de "mortalidad oculta" en HDC.

Los indicadores de severidad en HDC izquierda pueden dividirse en prenatales y posnatales.

Dentro de los indicadores *prenatales* de mayor severidad se encuentran:

- Edad gestacional al diagnóstico (peor si <24 semanas).
- Anomalías genéticas asociadas.
- Índice "relación pulmón-cabeza" <1,0 (hipoplasia pulmonar severa).
- Herniación del hígado en el tórax fetal.
- Duración y volumen de la herniación visceral intratorácica.

La relación del tamaño pulmonar con el tamaño de la cabeza (índice de la relación pulmón-cabeza -RPC-), determinada por mediciones ecográficas fetales, parece ser un buen predictor de sobrevida. Ningún paciente con RPC <1,0 ha sobrevivido. Los fetos con RPC >1,4 sobreviven (algunos con ECMO) y los fetos con RPC de 1,0 a 1,4 tienen alta mortalidad, cercana al 60-65%, y muchos requieren ECMO. Los sobrevivientes presentan una RPC de 1,4 ± 0,33 y los no sobrevivientes de 1,05 ± 0,3.

Las dimensiones del corazón izquierdo y el volumen ventricular izquierdo evaluados por ecocardiografía en fetos con HDC son anormales, con valores inferiores al rango normal. Sin embargo, el crecimiento del ventrículo izquierdo evaluado por múltiples mediciones ecocardiográficas fetales parece no tener buen valor predictivo como indicador de severidad.

Dentro de los indicadores *posnatales* de mayor severidad se encuentran:

- Necesidad de reanimación al nacer.
- Necesidad de ventilación con altos parámetros.
- $AaDO_2$ > 610mmHg.
- Índice de oxigenación >40.
- ***Índice ventilatorio***: Frecuencia respiratoria x presión media >900 para mantener $PaCO_2$, <60 mmHg.
- PaO_2 posductal <60 mmHg con máximo tratamiento.
- Necesidad de ECMO.

TRATAMIENTO INTRAÚTERO

A pesar de los avances en el tratamiento posnatal, la HDC sigue siendo un problema no bien resuelto, con una mortalidad global del 60%.

En San Francisco, se realizó inicialmente cirugía fetal reparadora (cirugía "igual" a la posnatal con "útero abierto"). Los fetos que *no* tienen el hígado en el tórax son más fáciles de reparar, desde el punto de vista de la técnica quirúrgica fetal, ya que no tienen riesgo de alteraciones anatómicas vasculares, particularmente de la vena cava inferior, del sistema venoso umbilical (que, con cualquier mínima alteración, ocasiona la muerte fetal, por ser la fuente de nutrientes y oxígeno desde la placenta), y de los sistemas porta y hepático. En un estudio reciente, reportamos que el tratamiento quirúrgico intraútero para los fetos *sin* herniación hepática tiene ventajas fisiológicas y se puede realizar. Lo importante es que también demostramos que no mejora la sobrevida en comparación con el tratamiento adecuado durante el período posnatal. Además, la cirugía es causa de nacimiento a menor edad gestacional

(32 vs. 38 semanas en los tratados en período posnatal) y no disminuye los costos, la duración de la ventilación mecánica ni la hospitalización.

La selección de los pacientes es fundamental y, en la actualidad, se prefiere la oclusión traqueal en los casos severos, para facilitar el aumento del crecimiento pulmonar, con un mejor curso neonatal.

OCLUSIÓN TRAQUEAL

La mayoría de los niños con HDC diagnosticados antes de las 24 semanas de edad gestacional mueren a pesar de un cuidado postnatal óptimo.

Cuando el *hígado se encuentra herniado en el tórax* fetal, los intentos de reparación quirúrgica intrauterina a "cielo abierto" con reducción de las vísceras *in utero* no han dado resultado adecuados, por los problemas de disrupción vascular mencionados antes. Por otro lado, experimentos de varios años atrás muestran claramente que la obstrucción al normal egreso del líquido pulmonar fetal hacia el líquido amniótico agranda los pulmones fetales en desarrollo, reduce las vísceras herniadas y acelera el crecimiento fetal, todo lo cual resulta en mejor función pulmonar después del nacimiento. Luego de múltiples experimentos animales, en la Universidad de California se procedió a aplicar esta técnica en fetos humanos. Hasta la fecha, hemos tratado 30 fetos humanos con oclusión traqueal temporaria. Todos ellos tenían diagnóstico durante la vida fetal de HDC con el hígado herniado en el tórax. La técnica de oclusión traqueal incluye la aplicación de un "clip" (de aneurisma, "cargado con resorte") y de un procedimiento para desobstruir la tráquea, que se desarrolla al nacer, que denominamos "EXIT". Esta técnica de aplicación del "clip" traqueal sigue aún en evolución. En la actualidad, la oclusión traqueal puede realizarse sin clip (con un "tapón") por medio de fetoscopía con video, sin histerectomía materna.

Se han realizado estudios de sobrevida comparada en fetos con HDC izquierda diagnosticada que presentan herniación hepática y un índice o RPC bajo a esa edad gestacional antes de las 25 semanas y durante las semanas siguientes. Los datos revelan que sólo el 38% de estos niños sobrevive, si son tratados con terapia posnatal moderna (incluyendo ECMO). Con el método de oclusión traqueal endoscópica fetal ("fetendo") sin histerectomía, sobrevivió el 75% de los niños. En este grupo de tratamientos intraútero sin histerectomía, hay menos complicaciones maternas y un crecimiento significativo del pulmón fetal inicialmente muy pequeño. Este crecimiento se documenta por ecografías seriadas durante el embarazo, radiografías de tórax posnatales y el aspecto subjetivo durante la cirugía reparadora de la hernia en el período posnatal.

Una de las complicaciones incluyó un caso de hidrops fetal. El feto presentó rápida expansión y sobredistensión pulmonar durante los 9 días posteriores a la oclusión traqueal. Esto condujo a lacompresión del corazón fetal e hidrops, tal como ha sido descripto en fetos con el síndrome congénito de obstrucción de la vía aérea alta.

SEGUIMIENTO ALEJADO

En HDC, en general, los estudios son escasos. Los riesgos incluyen reherniación, obstrucción y/o vólvulo gastrointestinal, reflujo gastroesofágico significativo, trastornos nutricionales y de crecimiento, y requerimiento prolongado de oxígeno.

Hasta hoy, la complejidad del tratamiento neonatal intensivo requerido después del tratamiento intraútero, la presencia de hemorragia intracraneana y el requerimiento prolongado de apoyo respiratorio son los factores más determinantes de un peor pronóstico del neurodesarrollo.

MALFORMACIÓN ADENOMATOIDEA QUÍSTICA CONGÉNITA

En esta lesión, la historia natural también es muy variable, pero los resultados de tratamiento intraútero son contundentes. En una revisión retrospectiva detallada de la historia natural, cuando el diagnóstico es *fetal*, de 175 lesiones pulmonares fetales en 2 centros de tratamiento fetal hubo 134 casos de malformaciones congénitas adenomatoides. 14 mujeres decidieron proceder a un aborto electivo, 101 fueron manejadas en forma expectante, 13 tuvieron cirugía fetal reparadora y 6 fetos fueron tratados con un "shunt" (derivación) tóraco-amniótico. De los fetos *sin* hidrops no immune, todos los bebés sobrevivieron.

Hubo 25 fetos con gran ***malformación congénita adenomatoide quística*** con ***hidrops*** asociado, que fueron "observados" sin tratamiento intraútero. Todos estos fetos murieron antes o poco después del nacimiento (100% mortalidad).

La resección quirúrgica del tumor fetal (lobectomía pulmonar fetal) se realizó entre las 21 y 29 semanas de gestación en 13 fetos hidrópicos. 8 de ellos (61,5%) mostraron resolución del hidrops, crecimiento muy significativo del pulmón en el útero y sobrevivieron adecuadamente el período neonatal. 6 fetos con quiste grande pero solitario se trataron con derivación tóracoamniótica y 5 sobrevivieron. Estos datos demuestran que la mayoría de los fetos con diagnóstico de malformaciones adenomatoideas quísticas congénitas durante la vida fetal pueden alcanzar el término y ser tratados en el período posnatal, si existe cuidado intensivo y servicio de cirugía neonatal adecuados. Sin embargo, el grupo de fetos con los casos más severos y/o con hidrops no inmunológico puede tener mucho mejor resultado si se "interrumpe" la evolución natural con tratamiento intraútero.

En esta extensa revisión, también se evaluaron y trataron 41 casos de *secuestro pulmonar y extralobar*. 28 (68%) casos se resolvieron espontáneamente al ser evaluados en forma frecuente con ecografías seriadas prenatales. Todos fueron asintomáticos después del nacimiento y sólo se los pudo detectar con estudios de imágenes especiales después del nacimiento. Ninguno requirió resección quirúrgica antes de los dos meses. De los otros 13 casos: a) hubo 2 abortos electivos; b) 7 RN tuvieron lesiones sintomáticas, fueron operados poco después del nacimiento y todos sobrevivieron; c) 1 feto hidrópico falleció; y d) 3 fetos tuvieron un hidrotórax a tensión con hidrops secundario que fue tratado con toracocentesis fetal o derivación toracoamniótica,

seguido de resección posnatal. La terapia fetal, entonces, es una opción para el tratamiento de lesiones pulmonares asociadas con hidrops no inmunológico. Cabe destacar que la resonancia magnética nuclear (RMN) ultra rápida es de gran utilidad para la evaluación fetal en estos casos, y para el diagnóstico diferencial de estas dos lesiones. La RMN mejora la evaluación fetal anatómica, y facilita el manejo perinatal y el asesoramiento familiar. La RMN fetal es, entonces, un método valioso para el diagnóstico prenatal antes de una intervención quirúrgica fetal, realizada para casos de defectos congénitos severos, con poca o nula probabilidad de vida sin tratamiento precoz.

TRANSFUSIÓN INTERGEMELAR ("GEMELO A GEMELO")

El ***síndrome de transfusión intergemelar*** severa puede tratarse in utero con amniocentesis seriada, removiendo grandes volúmenes de líquido amniótico, o con coagulación endoscópica de los vasos comunicantes, por medio de técnicas de rayos láser. Cuando el diagnóstico es entre las 17 y 25 semanas, la técnica láser es mucho más efectiva. La sobrevida fetal es de 61 vs. 51%. También es más elevada la proporción de embarazos con sobrevida del feto en el grupo tratado con láser (79 vs. 60%). La incidencia de anormalidades ecográficas cerebrales también es mucho menor (6 vs. 18%).

TERATOMA SACROCOCCÍGEO

Es el neoplasma fetal más común, con una incidencia de 1 en 40.000 nacimientos. Los fetos con esta malformación tienen riesgo de significativa morbilidad y mortalidad perinatal. Los factores que más predicen un mal pronóstico son el diagnóstico temprano en el embarazo (<24 semanas, peor), el desarrollo de hidrops fetal y, por supuesto, el parto prematuro. Las fístulas y comunicaciones vasculares (arteriovenosas) dentro del tumor pueden conducir al feto a desarrollar alto gasto cardíaco, insuficiencia cardíaca e hidrops. En algunos casos, la madre desarrolla lo que se ha dado en llamar "el síndrome en espejo", pudiendo estar ella también gravemente enferma. En estos casos, el enfoque y el tratamiento *in utero* puede mejorar notablemente los resultados. La extirpación total del tumor (al menos, la parte externa) puede realizarse a "cielo abierto" o bien "ligar" o embolizar la zona de fístulas por medios endoscópicos. También las formas quísticas, con compresión de estructuras (ureteral, por ejemplo), pueden drenarse por vía endoscópica.

UROPATÍA OBSTRUCTIVA

En el desarrollo renal y de las vías urinarias, la obstrucción puede ser a nivel uréteropélvico (UP) o por válvulas uretrales posteriores. La ***nefropatía obstructiva congénita*** produce deficiente crecimiento renal y conduce a insuficiencia renal. En estas nefropatías, existe una marcada activación del sistema Renina-Angiotensina con vasoconstricción y fibrosis intersticial. También se estimula la apoptosis ("muerte celular programada") y disminuye la cantidad de ADN. La Angiotensina II, además, afecta la expresión de factores de crecimiento como TGF-beta 1.

El pronefros aparece en el embrión a las 3 semanas y el metanefros a las 5 semanas. Los nefrones y la función renal aparecen a las 10 semanas de gestación, la masa renal aumenta rápidamente (ecografías a las 18 semanas) y la nefrogénesis se completa a las 34-36 semanas. La tasa de filtrado glomerular avanza en paralelo con el aumento del tejido renal, siendo, por ejemplo, <10mL/min/1,73 m de superficie corporal a las 30 semanas.

En situaciones de obstrucción, la fisiología del desarrollo normal se ve muy alterada. "Llegar tarde" (¿cómo definir bien esto hoy?) puede dejar consecuencias irreversibles. La obstrucción es una condición de destrucción progresiva, donde además se suprime la producción del factor de crecimiento epidermal (EGF). Así, se altera el balance entre la proliferación y la destrucción celular y cuanto más larga es la duración de la obstrucción, menor será el número de nefrones.

Se sabe que el feto y el neonato compensan con crecimiento renal las restricciones de la masa renal en forma más "eficiente" que el adulto. Pero esto puede ser, en realidad, una adaptación inadecuada para el resto de su vida, ya que la hiperfiltración glomerular puede resultar en fibrosis intersticial progresiva. De todas maneras, cuando hay obstrucción ureteropielica (UP) unilateral y disminución significativa de la función, el otro riñón "compensa". Esto puede evaluarse por ecografías fetales seriadas. Cuando el riñón afectado tiene una medición de la pelvis renal dilatada de 4 mm en un feto de <33 semanas o de 7 mm en fetos de >33 semanas, el crecimiento de la longitud de 1 riñón contralateral es más acelerado que lo previsto. Parece que >10 mm en cualquier momento es de muy mal pronóstico. Es importante recordar que un altísimo porcentaje de dilataciones pielocaliciales son transitorias y no requieren acción intra ni extrauterina. Sin embargo, debe repetirse una ecografía renal de seguimiento al menos 2-3 meses después del nacimiento.

El problema de las obstrucciones severas no sólo se relaciona con el futuro de las funciones del riñón, sino que ocasiona oligoamnios e hipoplasia pulmonar de diversos grados de severidad, lo que puede conducir a la muerte. En estos casos, la "derivación" vesicoamniótica puede ser de gran beneficio.

Existe la posibilidad de evaluar la función renal intraútero por punciones vesicales y/o pielocaliciales intraútero realizadas en forma seriada y analizando la osmolaridad y el sodio urinarios. Con la descompresión durante la vida fetal se puede observar una mejoría de estos indicadores.

La descompresión de la obstrucción del sistema urinario durante la vida intrauterina puede ser muy útil para preservar la aparición de mayor daño renal, mejorar la función y prevenir la displasia renal. Por ello, únicamente se debe considerar en casos de feto único, sin evidencia de displasia renal, con dilatación progresiva, tal vez sin esperar que aparezca crecimiento "compensatorio" en los casos de obstrucción unilateral. Parece claro que si se espera que la función renal esté claramente comprometida antes de actuar, el pronóstico a largo plazo es peor. Un estudio prospectivo multicéntrico reciente de la sociedad de urología de

EE.UU. comparó en el período posnatal a niños con obstrucción unilateral y diferencia de función renal entre los riñones de >40%, estudiada por renografía. Se demuestra que en el grupo con pieloplastia precoz hubo una reducción significativa de hidronefrosis y obstrucción a los 6 meses y al año de vida, comparado con aquéllos que fueron "observados". Además, en este grupo, el *25%* requirió cirugía por mala evolución. Esto provee más evidencia aún de que no es recomendable esperar cuando las evaluaciones son claras.

No es conveniente intervenir en los fetos donde el diagnóstico es tardío. En todas las situaciones que se realice algún tratamiento intraútero, o cuando se haya hecho el diagnóstico "tardío", es necesario estudiar detallada y precozmente al RN en el período neonatal inmediato y realizar el procedimiento necesario (pieloplastia, otros) en forma precoz.

Si se considera interrumpir el embarazo por las consecuencias agudas y potenciales para el feto, esto debe hacerse sólo después de las 33 semanas, con previa administración de corticoides.

TRATAMIENTOS FETALES FUTUROS

La transferencia de genes a fetos en la fase intermedia o tardía de la gestación para tratar enfermedades pulmonares congénitas (fibrosis quística, deficiencia de la proteína SP-B del surfactante) puede llegar a ser realizada a través de la fetoscopía endóscopica (como acaba de demostrarse en animales). El transplante *in utero* de células fetales "totipotenciales" (ítem cells) puede representar una nueva estrategia terapéutica con amplias implicaciones para las enfermedades relacionadas con el sistema hematopoyético. El análisis de las consideraciones éticas del uso de células fetales escapa a este capítulo. Es de esperar que las perspectivas futuras, tanto experimentales como clínicas, impacten favorablemente en la práctica de la medicina perinatal y en los resultados de seres humanos afectados por enfermedades tan serias en su periodo embrionario o fetal.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.
- Sola A, Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
- Sola A, Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.
- Harrison M. R., Adzick N. S., Flake A. W., Vander Wall K. J., Bealer J. F., Howell L. J., Farrell J. A., Filly R. A., Rosen M. A., Sola A., Goldberg J. D. Correction of Congenital Diaphragmatic Hernia in Utero VIII: Response of the Hypoplastic Lung to Tracheal Occlusion. J. Pediatr. Surg. 1996; 31(10):1339-1348.
- Harrison M. R,, Adzick N. S., Bullard K. M., Farrell J. A., Howell L. J., Rosen M. A., Sola A., Goldberg J. D., Filly R. A. Correction of Congenital Diaphragmatic Hernia in Utero VII: A Prospective Trial. J. Pediatr. Surg. 1997; 32(11):1637-1642.
- Lipshutz G. S., Albanese C. T., Feldstein V. A., Jennings R. W., Housley H. T., Beech R., Farrell J. A., Harrison M. R. Prospective Analysis of Lung-to-Head Ratio Predicts Survival for Patients with Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia. J. Pediatr. Surg. 1997; 32(11):1634-6.
- Hedrick M. H., Estes J. M., Sullivan K. M., Bealer J. F., Kitterman J. A., Flake A. W., Adzick N. S., Harrison M. R. Plug the Lung Until It Grows (PLUG): A New Method to Treat Congenital Diaphragmatic Hernia in Utero.- J. Pediatr. Surg. 1994; 29(5):612-7.
- Bealer J. F., Skarsgard E. D., Hedrick M. H., Meuli M., Vander-Wall K. J., Flake A. W., Adzick N. S., Harrison M. The 'PLUG' Odyssey: Adventures in Experimental Fetal Tracheal Oclusion. J. Pediatr. Surg. 1995; 30(2): 361-4, discussion 364-5.
- Harrison, M. R., Mychaliska G. B., Albanese C. T., Jennings R. W., Farrell J. A., Hawgood S., Sandberg P., Levine A. H., Lobo E., Filly R. A. Correction of Congenital Diaphragmatic Hernia in Utero IX: Fetuses with Poor Prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be Saved by Fetoscopic Temporary Tracheal Occlusion. J. Pediatr. Surg. 1998; 33(7):1017-22, discussion 1022-3.
- Sylvester K. G., Rasanen J., Kitano Y., Flake A. W., Crombleholme T. M., Adzick N. S. Tracheal Occlusion Reverses the High Impedance to Flow in the Fetal Pulrnonary Circulation and Normalizes its Physiological Response to Oxygen at Full Term. J. Pediatr. Surg.1998; 33(7):1071-4, discussion 1074-5.
- Vander Wall K. J., Kohl T., Adzick N. S., Silverman N. H., Hoffman J. L., Harrison M. R. Fetal Diaphragmatic Hernia: Echocardiography and Clinical Outcome. J. Pediatr. Surg. 1997; 32(2):223-5, discussion 225-6.
- Sabik J. F., Assad R. S., Hanley F. L. Halothane as Anesthetic for Fetal Surgery. J. Pediatr. Surg. 1993; 28:542-6.
- Harrison M. R., Adzick N. S. Fetal Surgery Techniques. Semin. Pediatr Surg.1993; 2: 136-42.
- Lees C., Campbell S., Jauniaux E. et al. Arrest of Preterm Labor and Prolongation of Gestation with Glyceryl Trinitrate, a Nitric Oxide Donor. Lancet 1994; 343:1325-6.
- Adzick N. S. Fetal Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung: Diagnosis, Perinatal Management, and Outcome. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 6(4):247-52.
- Adzick N. S., Harrison M. R., Crombleholme T. M., Flake A. W., Howell L. J. Fetal Lung Lesions: Management and Outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179(4):884-9.
- Mychaliska G. B., Bealer J. F., Graf J. L., Rosen M. A., Adzick N. S., Harrison M. R. Operating on Placental Support: The Ex Utero Intrapartum Treatment Procedure. J. Pediatr. Surg. 1997; 32(2):227-30, discussion 230-1.
- Hecher K., Plath H., Bregenzer T., Hansmann M., Hackeloer B. J. Endoscopic Laser Surgery Versus Serial Amniocenteses in the Treatment of Severe Twin-Twin Transfusion Syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 180(3 Pt 1):717-24.
- Chisholm C. A., Heider A. L., Kuller J. A., von Allmen D., McMahon M. J., Chescheir N. C. On Prenatal Diagnosis and Perinatal Management of Fetal Sacrococcygeal Teratoma. J. Perinatol. 1998; 15(8):503-5.
- Hecher K., Hackeloer B. J. Intrauterine Endoscopic Laser Surgery for Fetal Sacrococcygeal Teratoma. Lancet 1996; 347(8999):470.

- Garcia A. M., Morgan W. M. III, Bruncr J. P. In Utero Decompression of a Cystic Grade IV Sacrococcygeal Teratoma. Fetal Diagn. Ther. 1998; 13(5):305-8.
- Bond S. J., Harrison M. R., Schmidt K. G., Silverman N. H., Flake A. W., Slotnick R. N., Anderson R. L., Warsof S. L., Dyson D. C. Death Due to Highoutput Cardiac Failure in Fetal Sacrococcygeal Teratoma. J. Pediatr. Surg. 1990; 25(12):1287-91.
- Flake A. W. Fetal Sacrococcygeal Teratoma. Semin. Pediatr. Surg. 1993; 2(2):113-20.
- Holterman A. X., Filiatrault D., Lallier M., Youssef S. The Natural History of Sacrococcygeal Teratomas Diagnosed Through Routine Obstetric Sonogram: A single Institution Experience. J. Pediatr. Surg. 1998; 33(6):899-903.
- Rivens L. H., Rowland L. J., Denbow M., Fisk N. M., Ter Haar G. R., Leach M. O. Vascular Ocelusion Using Focused Ultrasound Surgery for Use in Fetal Medicine. Eur. J. Ultrasound 1999; 9(1):89-97.
- Johnson M. P., Corsi P., Bradfield W., Hume R. F., Smith C., Flake A. W., Qureshi F., Evans M. L. Sequential Urinalysis Improves Evaluation of Fetal Renal Function in Obstructive Uropathy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173(1):59-65.
- Urology Society. Multicenter Prospective Study. J. of Urology 1998; 159(1):222.
- Flake A. W., Crombleholme T. M., Adzick N. S. The Current Status and Future Potencial of Fetal Intervention: Image is Everything. Comput. Med. Imaging. Graph. 1999; 23(1):51-7.
- Adzick N. S., Sutton L. N., Crombleholme T. M., Flake A. W. Successful Fetal Surgery for Spina bifida. Lancet 1998; 352(9141):1675-6.
- Porada C. D., Tran N., Eglitis M., Moen R. C., Troutman L., Flake A. W., Zhao Y., Anderson W. F., Zanjani E. D. In Utero Gene Therapy: Transfer and Long-Term Expression of the Bacterial Neo(r) Gene in Sheep After Direct Injection of Retroviral Vectors into Preimmune Fetuses. Hum. Gene. Ther. 1998, 9(11):1571-85.
- Sylvester K. G., Yang E. Y, Cass D. L., Crombleholme T. M., Adzick N. S. Fetoscopic Gene Therapy for Congenital Lung Disease. J. Pediatr. Surg. 1997; 32(7):964-9.
- Pschera H. Current Status in Intrauterine Fetal Stem Cell Therapy. J. Obstet. Gynecol. Res. 1998; 24(6):419-24.
- Flake A. W., Zanjani E. D. In Utero Transplantation for Thalassemia. Ann. NY Acad. Sc. 1998; 850:300-11.

SECCIÓN

9 HIDROPS NO INMUNOLÓGICO PERINATAL

Augusto Sola | Roderic H. Phibbs

"Nuestro conocimiento es necesariamente finito, mientras que nuestra ignorancia es necesariamente infinita".

Karl Popper

"No está bien ocultar la propia ignorancia, sino descubrirla y ponerle remedio".

Heráclito

DEFINICIÓN

Se denomina ***hidrops fetal*** al edema generalizado y a la excesiva retención de líquido en las cavidades serosas del feto, resultando en ascitis, y derrames pericárdico y pleural. Por definición, se requiere la presencia de líquido en, al menos, dos cavidades del cuerpo del feto. En los casos más severos, las características faciales están deformadas, la piel está tensa y las extremidades se mantienen en extensión. Puede existir ascitis con mínimo edema periférico o puede haber edema en la cara y en el tronco con mínimo edema en las extremidades. La madre portadora de un feto hidrópico puede tener polihidramnios, edema y un síndrome similar a la preeclampsia. En general, esto lleva al diagnóstico prenatal de hidrops mediante ecografía. Raramente la madre se presenta con el llamado "síndrome en espejo" con hallazgos similares a los del feto (hipertensión, edema generalizado y edema pulmonar).

El primer caso reportado de hidrops fetal fue el de Ballantyne en 1.892. Diamond, en 1.932, describió el hidrops fetal como la etapa final de la ***eritroblastosis fetal*** severa. La gran mayoría de los casos se debían a anticuerpos anti-D (Rh), causante de enfermedad hemolítica aloinmune. En la década de 1.960, la amniocentesis para el análisis de la concentración de bilirrubina y la técnica

de transfusión intraperitoneal intrauterina para el tratamiento de la anemia en los fetos severamente afectados mejoraron la evolución, previniendo la progresión a hidrops fetal en muchos casos. A la vez, la población de mujeres Rh (-) sensibilizadas en edad reproductiva disminuyó gracias a la profilaxis con inmunoglobulina (Rhogam). El hidrops fetal debido a incompatibilidad Rh es ahora infrecuente. Las incompatibilidades de otros grupos sanguíneos también puede causar hidrops, pero no es común. En esta sección, nos ocuparemos más del hidrops NO inmune.

Potter fue el primero en señalar que el hidrops fetal podía ocurrir en ausencia de eritroblastosis. Desde entonces, el término de ***hidrops no inmunológico*** ha sido aplicado a todos los casos que no son secundarios a enfermedad hemolítica aloinmune. Ya que la enfermedad aloinmune es poco frecuente, la forma no inmunológica es la forma más común de hidrops. La incidencia del hidrops no inmunológico no está bien definida, por ello es difícil saber si se está volviendo más frecuente o si simplemente es más notoria porque se diagnostica más fácilmente en útero. Datos estimativos tomados de una población numerosa de recién nacidos no afectada por traslado prenatal mostró una incidencia aproximada de 1 en 3.000 partos, incluyendo tanto a los nacidos vivos como a los fallecidos antes del nacimiento.

El hidrops puede diagnosticarse al nacer, pero en la actualidad suele aparecer primero en la ecografía como un pequeño derrame pleural o pericárdico, para luego progresar a edema generalizado o a derrames importantes. Esta progresión puede llevar semanas, pero muchas veces ocurre en pocos días. La placenta también se ve afectada, es edematosa, las vellosidades están inflamadas y los vasos sanguíneos fetales tienen una arquitectura anormal e inmadura.

CONDICIONES ASOCIADAS CON HIDROPS

El hidrops ocurre en asociación con un amplio rango de condiciones. La Tabla 1 muestra las causas más comúnmente asociadas con hidrops fetal no inmunológico. Los motivos más comunes de hidrops no inmunológico varían geográficamente. En el sudeste de Asia, la talasemia A es la causa habitual. En algunas regiones de América Central y del Sur, la enfermedad de ***Chagas*** es una causa común. En Norteamérica y Europa, las enfermedades cardíacas (incluyendo arritmias) y las anormalidades cromosómicas constituyen el 50% de los casos. En algunas series, la ***malformación adenomatoidea quística*** o el higroma quístico son relativamente comunes. El número de casos *idiopáticos* de hidrops constituía en el pasado cerca del 50%. En la actualidad, es posible estudiar estas situaciones en forma más completa y se van reconociendo nuevas razones de hidrops no inmunológico, por lo que la incidencia de hidrops no inmunológico *idiopático* es ahora de 15-30%. Por ejemplo, la infección del feto con ***parvovirus B19*** ha sido reconocida recientemente como causa de hidrops no inmunológico y ahora se diagnostica con mayor frecuencia. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que contraen esta enfermedad durante el embarazo no tienen fetos hidrópicos. El resto de las infecciones intrauterinas en la lista de la Tabla 1 son causas poco frecuentes de hidrops.

PATOFISIOLOGÍA

El transporte de agua entre el plasma en los capilares y los tejidos está regulado por los gradientes de presión osmótica e hidrostática, el área de superficie disponible para el transporte y la permeabilidad capilar. El otro factor importante en la regulación del agua en los tejidos es la velocidad con que ésta es reabsorbida por los vasos linfáticos. Así, los mecanismos que pueden llevar al hidrops fetal son:

1. Aumento de la presión hidrostática capilar.
2. Disminución de la presión coloidosmótica del plasma.
3. Aumento de la permeabilidad capilar.
4. Disminución del flujo linfático.

1. AUMENTO DE LA PRESIÓN HIDROSTÁTICA CAPILAR

Muchas de las condiciones enumeradas en la Tabla 1, como por ejemplo arritmias, lesiones cardíacas estructurales, estados con aumento del gasto cardíaco u obstrucciones del retorno venoso elevan la ***presión hidrostática venosa capilar***. La mayoría de las lesiones estructurales cardíacas asociadas a hidrops se vinculan con regurgitación de la válvula auriculoventricular, lo que lleva a un aumento de la presión venosa. La presión venosa está aumentada en modelos animales de taquiarritmia fetal. En los humanos, mediciones directas de la presión en las venas fetales de la placenta han demostrado presiones elevadas en algunos fetos hidrópicos (principalmente en aquéllos con enfermedad cardíaca), aunque no en todos los casos.

2. DISMINUCIÓN EN LA PRESIÓN COLOIDOSMÓTICA

La disminución de la ***presión osmótica*** y la baja concentración de albúmina en sangre han sido descriptas en recién nacidos con hidrops por enfermedad aloinmune. La disminución en la albúmina también ocurre en un tercio de los casos de hidrops no inmunológico. Sin embargo, esta disminución podría ser secundaria al aumento en la permeabilidad capilar y no la causa primaria de hidrops.

3. AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD CAPILAR

Grunwald y Mayberger fueron los primeros en sugerir que los cambios patológicos en el hidrops concordaban con un aumento de la permeabilidad capilar. Mediciones simultáneas en fetos con hidrops aloinmune demostraron que el índice entre la concentración de proteínas en el líquido ascítico y el plasma está aumentado, lo que indica aumento en la permeabilidad capilar. Este cambio en la permeabilidad podría ser el motivo de la hipoalbuminemia descripta aquí un poco más arriba. Evidencia similar de pérdida de proteínas por los capilares se en-

>> **TABLA 1.** Diagnóstico diferencial de hidrops fetal

ANEMIAS	**INTRATORÁCICAS**
Hemorragia fetomaterna	Malformación adenomatoidea quística pulmón
Dador en transfusión feto-fetal. Leucemia congénita	Teratoma mediastinal
Hemoglobinopatías de cadena α	Hernia diafragmática
Defectos enzimáticos de los glóbulos rojos	Secuestro pulmonar
CAUSAS CARDÍACAS	Obstrucción congénita de la vía aérea
Anomalías estructurales	**TUMORES**
Arritmias	Neuroblastoma
Cardiomiopatias	Coriocarcinoma
Cierre prematuro del foramen oval	Teratoma sacrococcígeo
Hemangioma de la aurícula derecha	Hepatoblastoma.
Tuberoesclerosís con rabdomíoma	Wilms y nefroma mesoblástico.
Teratoma	**ENFERMEDADES DE DEPÓSITO**
INFECCIONES	Gaucher
Virales (CMV, parvovirus B19, herpes, rubéola)	Niemann-Pick
Toxoplasmosis	Mucopolisacaridosis
Sífilis	**ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS**
Enfermedad de Chagas	Trisomías 13, 18, 21
MALFORMACIONES VASCULARES	XX/XY
Corioangioma placentario	45, XO
Hemangioma hepático	18 q +, 13q-,2p-
Angiosteohipertrofia (Síndrome de KlippelTrenaunay)	**ENFERMEDADES ÓSEAS**
ACCIDENTES VASCULARES	Osteogénesis imperfecta
Trombosis de la vena renal o umbilical	Distrofia torácica asfixiante
Trombosis de la vena cava inferior	Artrogrifosis
Recipiente en transfusión feto-fetal	Distrofia miotónica
ANORMALIDADES LINFÁTICAS	**OTRAS CAUSAS**
Linfangiectasias	Obstrucción intestinal con perforación y peritonitis meconial
Higroma quístico	Tratamiento materno con indometacina
Síndrome de Turner (XO)	Uropatía obstructiva
Síndome de Noonan	Nefrosis congénita
Síndrome de pterigium múltiple	Hijo de madre diabética
LESIONES CEREBRALES	Distrofia miotónica
Ausencia del cuerpo calloso	Síndrome de Neu-Laxova
Encefalocele	Fibrosis hepática
Hemorragia intracraneana	Malformación vascular hepática
Holoprosencefalia	**IDIOPÁTICAS**

contró en un neonato con hidrops debido a patología intestinal y perforación. Algunos mediadores inflamatorios aumentan la permeabilidad capilar y, en teoría, podrían tener un rol en algunas condiciones asociadas a hidrops no inmunológico, como por ejemplo, infecciones o procesos isquémicos, pero aún no existe información detallada al respecto.

4. FLUJO LINFÁTICO

Algunas de las condiciones de la Tabla 1 incluyen anormalidades bien definidas de los linfáticos (higroma quístico, Síndrome de Turner y linfagiectasias). El conducto torácico es el punto final por el cual la linfa pasa del tórax para entrar al sistema venoso en la conjunción de las venas yugular y subclavia izquierda. Cualquier lesión que comprima el ***conducto torácico*** puede, en teoría, producir edema. Además, experimentos en fetos animales han demostrado que pequeñas elevaciones en la presión venosa central impiden en gran medida el flujo linfático en el conducto torácico.

ROL DE LA PLACENTA

Resulta difícil explicar cómo el aumento de la presión hidrostática capilar o la reducción de la presión coloidosmótica "per se" podrían resultar los mecanismos finales en la producción del hidrops fetal. Los vasos fetales en la placenta son un gran componente de la circulación sistémica (aproximadamente el 40% del gasto cardíaco del feto va a la placenta). Una alteración en los gradientes hidrostáticos u osmóticos que favorezca la producción de edema desplazará el líquido a través de la placenta hacia la circulación materna y, de esta manera, impedirá la formación de edema. La demostración más dramática de la capacidad de la placenta en eliminar líquido en exceso proviene de experimentos en fetos de ovejas que recibieron 1 litro/kg de peso de una solución con electrolitos durante 4 horas. La mitad del líquido fue eliminado por la placenta, un tercio por los riñones y sólo 1/6 permanecía sin ser eliminado al finalizar la infusión. Estos estudios también demostraron que un aumento en la presión venosa de únicamente 3 mmHg induciría este masivo movimiento de líquidos a través de la placenta. En forma similar, los intentos de producir retención de líquido en fetos animales reduciendo la osmolaridad plasmática fracasaron. Es posible que el principal mecanismo en la producción del edema en condiciones de aumento de la presión venosa sea a través de su efecto en impedir el ***drenaje linfático***. El exceso de linfa no podría eliminarse a través de la placenta, porque no existen linfáticos en ella. Otra explicación posible es que el transporte de agua en la placenta sea anormal en presencia de hidrops fetal. Como se mencionó, la anatomía de la placenta es anormal en los cuadros de hidrops severos. Sin embargo, esta explicación requeriría de cambios patológicos en la placenta que precedieran a la retención de líquido en el feto. Hasta el momento, no existen datos clínicos o experimentales que apoyen o refuten esta teoría.

CONSECUENCIAS DEL HIDROPS FETAL: HIPOPLASIA PULMONAR

La hipoplasia pulmonar es una complicación frecuente y seria del hidrops fetal. Los procesos que interfieren con el crecimiento pulmonar incluyen la compresión mecánica del pulmón en crecimiento, la falta de distensión pulmonar por un volumen de líquido amniótico con presión normal y la ausencia de movimientos respiratorios que normalmente ocurren en el feto normal. La restricción en el crecimiento pulmonar incluye el desarrollo anormal de la vasculatura pulmonar, lo que muchas veces lleva a hipertensión pulmonar severa después del nacimiento. Cuanto más temprano en la gestación ocurra el proceso y cuanto más perdure, mayor será la posibilidad de causar ***hipoplasia pulmonar***. Sin embargo, todavía no resulta claro cuánto tiempo se requiere para que esto se produzca. La hipoplasia pulmonar ocurre más frecuentemente en aquellos neonatos con hidrops asociado a oligohidramnios, masas pulmonares, derrames pleurales o elevación diafragmática, como así también en fetos con anormalidades esqueléticas que involucran el tórax. Se cree que la hipoplasia pulmonar en neonatos con enfermedades neurológicas se debe a la falta de movimientos respiratorios fetales. Muchas de estas condiciones han sido reproducidas en fetos animales con la resultante hipoplasia pulmonar.

OTRAS CONSECUENCIAS DE IMPORTANCIA CLÍNICA

La hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos que acompaña a la enfermedad hemolítica aloinmune es una respuesta a la inactivación de la insulina secundaria a la hemoglobina libre causada por la hemólisis severa. La hiperplasia de los islotes pancreáticos también ocurre frecuentemente en el hidrops no inmunológico por mecanismos aún desconocidos. Cualquiera que sea la causa, el resultado es un alto índice de consumo de glucosa en el neonato, con riesgo de hipoglucemia. En cualquier neonato con hidrops con anemia hemorrágica o hemolítica existe un aumento en la hematopoyesis extramedular. Por causas todavía desconocidas, esto también ocurre en fetos con hidrops de origen no hematológico. El daño cerebral es relativamente común en hidrops de tipo no inmunológico y la anatomía patológica es indicativa de encefalopatía hipóxico isquémica ocurrida *in utero*.

MANEJO Y TRATAMIENTO

PERÍODO ANTENATAL

Realizar el diagnóstico de la causa subyacente en el hidrops no inmunológico es generalmente difícil, debido a la larga lista de diagnósticos diferenciales. Sin embargo, es muy importante intentar establecer un diagnóstico. Los primeros pasos son relativamente no invasivos e incluyen:

1. Historia familiar.

2. Sangre materna para detectar anticuerpos antieritrocitos, glóbulos rojos fetales y enfermedades infecciosas.
3. Frecuencia cardíaca fetal.
4. Examen ecográfico detallado para visualizar malformaciones.
5. Ecocardiograma y estudios doppler hemodinámicos.

Procedimientos más invasivos incluyen amniocentesis para análisis del líquido amniótico y muestras sanguíneas del feto para estudios hematológicos y genéticos.

Cuando se diagnostica ***arritmia fetal***, es esencial realizar un ecocardiograma, ya que muchos fetos con hidrops y arritmias también tienen malformaciones cardíacas. Cuando se ha identificado alguna anomalía congénita, es importante hacer un cariotipo, debido a que muchas de las anomalías asociadas con hidrops no inmunológico se asocian con aneuploidía.

Los estudios diagnósticos fetales dirigirán el manejo en alguna de las siguientes formas:

1. Si la enfermedad de base es letal: una operación cesárea no está indicada en caso de sufrimiento fetal y los padres pueden decidir terminar el embarazo si es antes de las 24 semanas de gestación. Para nacimientos en edades gestacionales más avanzadas, una cesárea puede ser necesaria si existe distocia.
2. Si el pronóstico a largo plazo es muy pobre: se recomienda no realizar cesárea por sufrimiento fetal durante el trabajo de parto. La terminación del embarazo es una opción a considerar si la edad gestacional es <24 semanas.
3. Si la condición puede ser tratada *in utero* (anemia, arritmia fetal): se debe comenzar el tratamiento y continuarlo, si es efectivo, hasta una edad gestacional que permita el nacimiento con mínimas complicaciones.
4. Si la condición sólo puede ser tratada después del nacimiento (perforación intestinal, corioangioma de la placenta, etcetera): se recomienda el nacimiento cuando las posibilidades de sobrevida son aceptables.
5. Si no se ha podido llevar a cabo un diagnóstico: la recomendación es la misma que para el punto 4. Algunos padres pueden decidir terminar el embarazo si es antes de las 24 semanas, dado el mal pronóstico del hidrops idiopático.

En las situaciones 3, 4 y 5 de la lista, la cesárea estaría indicada en caso de sufrimiento fetal si el feto ha llegado a una edad gestacional que permite la sobrevida. Tanto en el punto 4 como en el 5, el feto debe estudiarse con ecografías periódicas y monitoreo cardíaco fetal. El hidrops se resuelve en forma espontánea en algunos casos, eliminando la necesidad de parto prematuro. Por otro lado, si hay evidencia de empeoramiento de la condición fetal, puede ser necesario el parto prematuro. Si la condición fetal requiere intervención con parto prematuro, la madre debe recibir glucocorticoides antes del parto. Cuando se desarrolla derrame pleural y/o ascitis, hay que intentar poner en la balanza el riesgo de la prematurez contra el riesgo de que el feto desarrolle hipoplasia pulmonar si continúa en el útero. Lamentablemente, esta decisión no se puede hacer con precisión en la actualidad. Los derrames pleurales y el ***quilotórax*** pueden causar alteraciones hemodinámicas en el feto y requerir descompresión. Sin embargo, el líquido tiende a reacumularse rápidamente. Aún no se ha demostrado en forma exitosa una terapia fetal que suministre alivio a la compresión pulmonar a largo plazo y evite así la hipoplasia pulmonar.

REANIMACIÓN NEONATAL

La reanimación de un RN (recién nacido) con hidrops fetal es una de las más complicadas, ya que coexisten varios problemas que deben ser tratados simultáneamente.

PREPARACIÓN ANTES DEL PARTO

Es útil una ecografía dentro de las 12 horas antes del parto para descartar derrames pleurales. En el momento del parto, es ideal contar con sangre entera o glóbulos rojos desplasmatizados *compatibles con la sangre materna,* independientemente de la causa del hidrops. Muchos neonatos con hidrops no inmunológico necesitan sangre como parte de la resucitación. En anticipación, es también importante tener dos catéteres estériles conectados a transductores y un monitor con un transductor calibrado para presión venosa y el otro para presión arterial. Se debe disponer de equipo y personal entrenado para medir hematocrito y gases en sangre dentro del área o cercanos al área del parto, para que los resultados se obtengan dentro de los primeros 5 minutos de vida. También hay que poseer el equipo para realizar paracentesis, toracocentesis y transfusiones, y los tubos para recolectar muestras para estudios diagnósticos.

Una persona se encargará del manejo de la vía aérea y de la ventilación, otra colocará los catéteres umbilicales, una tercera realizará paracentesis y toracocentesis de ser necesario, y una cuarta estará a cargo de tomar muestras de sangre del cordón umbilical para enviar al laboratorio. Es prioritario obtener, dentro de los primeros 5 minutos, el resultado del hematocrito o la hemoglobina.

MANEJO INICIAL

La ventilación y la expansión pulmonar suelen ser dificultosas, debido a la compresión de los pulmones por el diafragma (elevado por la ascitis) y por grandes derrames pleurales. El exceso de líquido en los pulmones también contribuye a la disminución en la compliance o distensibilidad pulmonar. Generalmente, la reanimación implica intubación endotraqueal y ventilación con las presiones necesarias para obtener una ventilación adecuada. Si el abdomen está distendido por la ascitis, se debe realizar una ***paracentesis*** en la región de los flancos para evitar lesionar el hígado o el bazo, que suelen estar agrandados. No es necesario remover todo el líquido ascítico, sólo lo suficiente para que el abdomen sea blando y el diafragma se movilice fácilmente en inspiración. El líquido se enviará para estudios de laboratorio. Luego de la paracentesis, el líquido ascítico se reacumulará lentamente. Una vez que el abdomen se palpe blando, no es necesario continuar con punciones durante la resucitación. Si la ventilación continúa siendo dificultosa y existen derrames pleurales, éstos

también deben ser drenados para permitir la ventilación. Aun así, después de haber drenado el líquido del abdomen y del tórax, en muchos de estos neonatos la ventilación sigue siendo dificultosa, debido al líquido pulmonar, al déficit de surfactante y, en algunos casos de hidrops prolongado, a la hipoplasia pulmonar.

Mientras que dos miembros del equipo se encargan de la ventilación y de reducir los derrames, una tercera persona debe colocar un catéter umbilical arterial y otro venoso para poder medir gases arteriales, presión arterial invasiva y presión venosa central, y así determinar el estado hemodinámico.

La anemia compromete la oxigenación de los tejidos y los neonatos hidrópicos anémicos usualmente no responden bien a la reanimación, hasta que el hematocrito es corregido hasta aproximadamente 35%. La forma en que se debe corregir la anemia depende del estado hemodinámico. La mayor parte de los niños con hidrops aloinmune tienen volúmenes sanguíneos normales o bajos. El volumen sanguíneo en niños con hidrops no inmunológico de diversas causas no ha sido estudiado, pero puede estar elevado. Si la presión intravascular indica que el volumen es adecuado, hay que llevar a cabo una ***exsanguíno-transfusión*** parcial isovolumétrica para mantener el volumen sanguíneo constante (se remueven 5/mL/kg de sangre del RN y se reemplazan con 5 mL/kg de glóbulos rojos por vez, hasta alcanzar 20-40 mL/kg según el hematocrito inicial). Si hay evidencia de hipovolemia, habrá que transfundirse más sangre de la que se extrae, hasta que la presión intravascular se normalice, o se pueden transfundir glóbulos rojos desplasmatizados. En muchos casos, la evidencia de hipovolemia no aparece mientras la asfixia no se resuelva. El tratamiento utilizado más frecuentemente es una ***exsanguino-transfusión parcial***, que mantiene el volumen sanguíneo constante al mismo tiempo que se va corrigiendo el hematocrito, seguido de pequeñas transfusiones repetidas de glóbulos rojos desplasmatizados para mantener una circulación adecuada. Se debe recordar que muchas pruebas diagnósticas no son válidas después de las transfusiones. Si la sangre obtenida del cordón umbilical no es suficiente para todos los estudios diagnósticos necesarios, hay que obtener más muestras de sangre del neonato antes de proceder con la transfusión.

Si la anemia no se ha corregido, no se debe transfundir con plasma. El plasma fresco también corrige parcialmente los defectos de la coagulación presentes en algunos casos. Cerca de la mitad de aquellos con hidrops no inmunológico tienen hipoalbuminemia. Ha existido la preocupación de que, al dar albúmina o plasma fresco a estos niños durante la resucitación, podría elevarse la presión coloidosmótica del plasma, aumentar en forma rápida el volumen de líquido intravascular y empeorar, así, el edema pulmonar. NO es recomendable esta terapéutica, a menos que haya coagulación intravascular diseminada. También puede existir grave deficiencia de inmunoglobulinas si hay quilotórax. Éstas podrán reponerse después con inmuglobulinas endovenosas.

La ***vasoconstricción pulmonar***, que puede ocurrir en cualquier neonato asfixiado, es particularmente frecuente en niños hidrópicos. Si la perfusión pulmonar no mejora luego de los primeros pasos de la reanimación, la terapia con alcalinización para corregir la acidosis metabólica severa puede ayudar a disminuir la resistencia vascular pulmonar.

El ***hiperinsulinismo*** puede producir hipoglucemia en los primeros minutos de vida. Hay que monitorizar la glucemia en forma temprana y frecuente. Una infusión en bolo de solución con glucosa o una transfusión parcial (la sangre de dador tiene un elevado nivel de glucosa) es capaz de desencadenar hipoglucemia reactiva; es importante comenzar una infusión continua de glucosa lo más pronto posible.

En el caso de hidrops no inmunológico que no responde a la reanimación y que probablemente cause la muerte rápidamente, se debe hacer todo lo posible para llegar al diagnóstico subyacente. Este paso es crucial para poder aconsejar a los padres acerca de futuros embarazos. Es necesario obtener sangre para el diagnóstico de infecciones, electroforesis de hemoglobina y cariotipo (el hidrops puede ocultar características dismórficas). Además, se debe obtener una radiografía corporal total, realizar autopsia y enviar la placenta a anatomía patológica.

MANEJO POSTERIOR

Está determinado primariamente por el diagnóstico y por el tratamiento de la condición subyacente. Luego de completada la reanimación, generalmente persiste enfermedad pulmonar que requiere asistencia ventilatoria. Ésta puede ser: dificultad respiratoria transitoria, enfermedad de membrana hialina, hipoplasia pulmonar o una combinación de estas causas, usualmente complicadas con hipertensión pulmonar. En algunos casos (como ***quilotórax congénito***), es de utilidad dejar un tipo de drenaje pleural y reemplazar las pérdidas. En dicho líquido hay >85% de linfocitos, sin aumento de grasa o triglicéridos, ya que el niño no ha sido alimentado. Se debe reponer las pérdidas midiendo los electrolitos y las globulinas en el líquido pleural. La diuresis ayudará a mejorar la función pulmonar, pero no por ello hay que usarse la terapia con furosemida de rutina. Habitualmente, la diuresis espontánea ocurre entre los 2 y 5 días de vida y continúa por varios más. Los neonatos con hidrops comúnmente pierden entre un 20 y un 30% de su peso de nacimiento durante la etapa de diuresis.

PRONÓSTICO

Alrededor de la mitad de todos los casos de hidrops no inmunológico resultan en muerte fetal y cerca de la mitad de aquéllos que nacen vivos fallecen. Sin embargo, el pronóstico depende mucho de la causa subyacente. Parte de la mortalidad fetal es causada por interrupciones del embarazo indicadas luego de haber realizado el diagnóstico de una condición incompatible con la vida o por un defecto cromosómico.

El pronóstico para el hidrops no inmunológico de etiología desconocida es de gravedad, similar al del resto de los hidrops. El pronóstico del hidrops secundario a enfermedades estructurales cardíacas, con o sin arritmias, es extremadamente pobre, mientras que si se trata de una arritmia aislada, el pronóstico es mejor que el promedio de los hidrops. El pronóstico del hidrops debido a anemia que puede ser tratada con transfusiones intrauterinas es muy bueno. El éxito en aquellas condiciones que también

pueden ser tratadas depende de la severidad del hidrops al comienzo del tratamiento del feto. Un derrame pleural puede ser el primer signo del desarrollo de hidrops y la presencia de derrames en el momento de nacer empeora el pronóstico. Sin embargo, en algunas situaciones de derrame pleural, el hidrops nunca se establece y el derrame se resuelve espontáneamente. Algunos casos de hidrops establecidos ocasionalmente también se solucionan espontáneamente. Esto ha sido observado en casos secundarios a arritmias, infecciones por parvovirus y citomegalovirus, y en casos idiopáticos.

Cuanto más temprano en la gestación se desarrolla el hidrops, peor es el pronóstico. La sobrevida es muy baja si ocurre antes de las 24 semanas, a menos que sea tratable con transfusiones intrauterinas. El pronóstico también depende del momento del parto. Muy pocos neonatos con hidrops no inmunológico sobreviven si nacen antes de las 28-29 semanas de gestación.

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

El pronóstico a largo plazo de hidrops no inmunológico no resulta fácil de establecer. Un mal pronóstico es inevitable en aquellos niños con condiciones de base que involucran el sistema nervioso central. Algunos sobrevivientes con condiciones corregibles y algúnos con hidrops idiopático son completamente normales, pero no existen datos significativos que indiquen que éste sea el resultado más frecuente en estos grupos.

EN RESUMEN

El hidrops no inmunológico es cada vez más frecuente. No podemos ignorar la literatura ni cuidar RN con estos tipos de ***hidrops*** de maneras equivocadas. Solo así resolveremos las necesidades de cada RN tan enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, 2009.
- Sola A, Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.
- Anand A., Gray E. S., Brown T. et al. Human Parvovirus Infection and Pregnancy and Hydrops Fetalis. N. Engl. J. Med. 1987; 316:183.
- Baum J. D., Harris D. Colloid Osmotic Pressure in Erythroblastotis Fetalis. Br. Med. J. 1972; 1:601.
- Bittencourt A. L. Congenital Chagas Disease. Am. J. Dis. Child 1976; 130:97.
- Brace R. A., Moore T. R. Transplacental, Amniotic, Urinary and Fetal Fluid Dynamics During Very Large-Volume Fetal Intravenous Infusions. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991; 164:907-916.
- Carlton D., McGillwray B., Schreiber M. Nonimmune Hydrops Fetalis: A Multidisciplinary Approach. Clin. Perinatal. 1989; 16:839-51.
- Castillo R. A., Devoe L. D., Hadi H. A. et al. Non Immune Hydrops Fetalis: Clinical Experience and Factors Related to a Poor Outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 2155:812-816.
- Chen S.C., DeMello D. Growth and Development of Lungs in Siblings with Nonimmune Hydrops. Chest. 1990; 97:1255-1257.
- Diamond L. K., Blackfan K. D.et al. Erythroblastosis Fetalis and its Association with Universal Edema of the Fetus, Icterus Gravis Neonatorum and Anemia of the Newborn. J. Pediatr. 1932; 1:269.
- Etches P. C., Lemons J. A. Nonimmune Hydrops Fetalis: Report of 22 Cases Including Three Siblings. Pediatrics 1979; 64:326.
- Fadel H. E., Ruedrich D. A. Intrauterine Resolution of Nonimmune Hydrops with Cytomegalovirus Infection. Obstet. Gynecol. 1998; 71:1003-1005.
- Gest A. L., Hansen T. N., Moise A. A. et al. A Trial Tachycardia Causes Hydrops in Fetal Lambs. Am. J. Physiol. 1990; 258:H1159-H1163.
- Hansmann M., Gembruch U., Bald R. New Therapeutic Aspects in Nonimmune Hydrops Fetalis Based on Four Hundred and Two Prenatally Diagnosed Cases. Fetal Diagn. Ther. 1989; 4:29-36.
- Hobel C. I. The Influence of Anemia on the Acid-Base State of the Fetus and Newborn. Am. J. Obstet. Gynecol. 1970; 106:303.
- Landrum B. G., Johnson D. E., Ferra B. et al. Hydrops Fetalis and Chromosomal Trisomies. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154:1114.
- Larroche J. C., Aubry M. C., Narcy F. Intrauterine Brain Damage in Nonimmune Hydrops Fetalis. Biol. Neonate 1992; 61:273-280.
- Mostoufi-Zaheh M., Weiss L. M., Driscoll S. G. Nonimmune Hydrops Fetalis: A Challenge in Perinatal Pathology. Hum. Pathol. 1985; 16:785-789.
- Owen J., Colvin E. V., Davis R. A. Fetal Death After Successful Conversión of Fetal Supraventricular Tachycardía with Digoxin and Verapamil. Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 158:1169.
- Phibbs R. H., Naiman J. L. Hemolytic Disease of the Newborn. En: Mentzer W. C., Wagner G. H. (eds). Congenital Hemolytic Anemias. Churchill. Livingston, New York, 1989; 319-390.
- Phibbs R. H., Johnson P., Kitterman J. A. et al. Cardiorespiratory Status of Erythroblastotic Infants: Relationship of Gestational Age, Severity of Hemolytic Disease and Birth Asphyxia o Idiopathic Respiratory Distress Syndrome and Survival. Pediatrics 1972; 49:5-14.
- Phibbs R. H., Johnson P., Kitterman J. A. Cardiorespiratory Status of Erythroblastotic Newborn Infants. III. Intravascular Pressures During the First Hours of Life. Pediatrics 1976; 58:484.
- Phibbs R. H., Johnson P., Tooley W. H. Cardiorespiratory Status of Erythroblastotic Newborn Infants. 11. Blood Volume Hematocrit and Serum Albumin Concentrations in Relation to Hydrops Fetalis. Pediatrics 1974; 53:13-23.
- Rodis J. F., Quinn D. L. et al. Management and Outcomes of Pregnancies Complicated by Human B19 Parvovirus Infection: A Prospective Study. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163:1168-1/71.
- Santolaya J., Alley D., Jaffe R. et al. Antenatal Classification of Hydrops Fetalis. Obstet. Gynecol. 1992; 79:256-259.
- Schmidt K. G., Ulmer H., Silverman N. H. et al. Perinatal Outcome of Fetal Complete Atrioventri Cular Block: A Multicenter Experience. J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 17:1360-1366.
- Thorp J. A. Nonimmune Hydrops Caused by Massive Fetomaternal Hemorrhage and Treated by Intravascular Transfusion. Am. J. Perinatol. 1992; 9:22-24.

Capítulo

ANALIZANDO LA GENÉTICA Y ERRORES DEL METABOLISMO DE UN RECIÉN NACIDO

11

Contenido

1. Bases moleculares de la herencia
2. Conceptos generales y herencia no cromosómica
3. Diagnóstico prenatal
4. El recién nacido con síndrome cromosómico
5. Deformaciones craneofaciales
6. Alteraciones del crecimiento
7. Enfoque práctico para el neonatólogo clínico
8. El recién nacido con posible error innato del metabolismo: enfoque clínico y práctico para descubrir sus necesidades

BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA 1

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

Lo siguiente es una versión abreviada y corregida de lo escrito por la Dra. Marta Rogido en nuestro libro anterior, editado por la Editorial Científica Interamericana de Bs. As. Referimos a los lectores más interesados en el tema a ese capítulo, donde se explican muchas bases fundamentales en detalle, que decidimos no incluir en este libro por una cuestión de espacio.

Las reglas para explicar la herencia se basaban en que cada propiedad heredable era controlada por un factor al que más tarde se llamó gen. Estas leyes marcaron el comienzo de la genética, ciencia destinada a conocer qué son los genes y cómo funcionan, desde Gregor Mendel, cien años atrás.

El trabajo de Griffith en 1.928 fue fundamental para la posterior demostración de que el material genético está contenido en los ácidos nucleicos. Los estudios clásicos de Avery en 1.944, y de Hershey y Chase en 1.952, contribuyeron a demostrar el rol del ADN como proveedor del material genético. Es la disposición precisa de los nucleótidos dentro de la molécula de ADN lo que le confiere su especificidad genética. La estructura de dos cadenas complementarias fue encontrada por James Watson y Francis Crick en 1.953. En esta estructura helicoidal de doble hélice, las cadenas de ADN se mantienen unidas por puentes de hidrógeno, siguiendo un patrón muy específico: la base ***purínicaadenina*** sólo se une a la base ***pirimidínicatimina*** y la base purínica ***guanina*** lo hace exclusivamente con su base pirimidínica complementaria, ***citosina***. Así se iluminó cada aspecto de la biología, y la genética dejó de ser una ciencia estadística y fenomenológica para convertirse en una ciencia con perspectivas químicas y moleculares. Una de las cadenas de ADN sirve de molde para la formación de la cadena complementaria por la enzima que cataliza la unión de los precursores del ADN -la ADN Polimerasa I, encargada de unir los nucleótidos en uniones 3'-5' fosfodiéster. Las dos cadenas de ADN se separan durante la replicación en un proceso semiconservativo en el que las cadenas separadas se mantienen intactas y cada una pasa a formar parte de una molécula hija de ADN. El ADN es la principal sustancia genética. ¿Cómo el ADN brinda la información genética para la síntesis de proteínas? Resultó claro que la esencia de su especificidad genética reside en la secuencia linear de los cuatro nucleótidos mencionados (***adenina trifosfato***, ***timina trifosfato***, ***guanina trifosfato*** y ***citosina trifosfato*** - ATP, TTP, GTP, CTP). El ADN entonces es visto como una larga frase formada por un alfabeto de 4 letras (A, T, G, U): virtualmente puede existir un infinito número de mensajes genéticos ya que el número potencial de secuencias de ADN es 4^n. El ADN siempre permanece dentro del núcleo, pero la síntesis de proteínas ocurre en el citoplasma celular. Por ello, es evidente la presencia de una segunda molécula: el ARN. Ésta reside en el citoplasma en su mayor parte y resulta fácil imaginar que el ADN puede resultar de molde para la formación de cadenas complementarias de ARN. Su estructura es muy similar a la del ADN, y solo difiere en el azúcar, que es una ribosa en lugar de desoxirribosa y en que no contiene timina sino ***uracilo***. Además, está constituido por una sola cadena y carece de la estructura regular de uniones de hidrógeno que posee el ADN.

El ***dogma central*** es la vía de flujo de información genética, donde el ADN cromosómico funciona como un molde para las moléculas de ARN, que luego migran al citoplasma y allí determinan la disposición de los aminoácidos en las proteínas. El ADN realiza dos funciones críticas: la primera es su propia replicación, manteniendo la continuidad genética de una generación a otra. La segunda es la definición del fenotipo mediante la formación de las moléculas de ARN involucradas en la traducción de información del ADN a proteínas.

Duplicación de ADN → Transcripción → **ARN - Traducción → Proteínas**

Hoy sabemos que el ARN puede servir como molde para la síntesis de ADN en algunos procariotes (retrovirus), pero este evento es tan raro comparado con el enorme número de moléculas de ARN formadas a partir del ADN, que el dogma central elaborado hace casi 40 años aún sigue vigente.

La síntesis proteica ocurre en los ribosomas, pequeñas partículas que contienen ARN localizadas en el citoplasma celular, y requiere de ATP como fuente de energía para la síntesis proteica. El ARN de transferencia (ARNt) constituye el 10% de todo el ARN celular. Cada molécula de ARNt contiene una serie de bases denominadas ***anticodón***. Éste reconoce y se une al ***codón*** correspondiente en el ARN mensajero (ARNm) durante la síntesis proteica. Aproximadamente el 85% del ARN es ribosomal. Sólo 4% del total de ARN célular es ARNm. La molécula de ARNm siempre se lee en la misma dirección, comenzando cerca del extremo 5' y terminando próximo al 3'. Dado que sólo un pequeño segmento de ARNm está unido al ribosoma que se mueve a lo largo de su cadena, cada molécula de ARNm puede ser leída simultáneamente por varios ribosomas.

Las enzimas ARN polimerasas actúan en presencia de ADN que sirve como molde para la síntesis de la cadena de ARN, y utilizan los cuatro nucleótidos: ATP, GTP, CTP y UTP, como precursores. La síntesis de ARN se realiza a partir de una sola de las dos cadenas de ADN, que siempre es transcripta en la misma dirección, desde 5' a 3'. Esto tiene lugar en el núcleo y pronto el nuevo ARN se trasladará al citoplasma. Hasta ahora hemos visto cómo la información genética del ADN es transcripta al ARN para que éste pueda traducir el lenguaje genético en síntesis proteica. Pero, ¿cómo se realiza esta traducción? Dado que existen 20 aminoácidos y sólo 4 bases nucleótidos, cada aminoácido de alguna manera debe ser codificado específicamente por un grupo de nucleótidos y se puso énfasis en cómo podría funcionar un triplete de bases, aun cuando de esta manera se obtenían más opciones que las necesarias para codificar los 20 aminoácidos (4 x 4 x 4= 64). Este modelo pudo comprobarse poco después, pero aún quedaba por conocer qué combinación de tres nucleótidos, llamado ***codón***, era específica para cuál aminoácido. Así se determinó que 61 de los 64 posibles codones codificaban a los 20 aminoácidos. Los otros tres codones fueron considerados inútiles ***("nonsense" o sin sentido)***. Se sabe que estos tres codones (UAA, UAG y UGA) sirven como señal para finalizar la síntesis (codones de terminación o ***stop codons***). El mecanismo que codifica la señal para comenzar la síntesis es más complejo. El aminoácido metionina comienza la inmensa mayoría de las cadenas polipeptídicas, pero el codón AUG, que codifica para este aminoácido, también está presente a lo largo de la cadena para incorporar metionína al nuevo polipéptido.

Un hecho significativo en el código genético es su **redundancia**. Todos los aminoácidos, excepto dos, son codificados por más de un codón. Sólo aquellos aminoácidos relativamente raros en la conformación de proteínas, como la metionína y el triptofano, son codificados por un único triplete de bases cada uno. Este fenómeno, denominado ***degeneración del código genético***, permite que ciertas mutaciones no sean traducidas en cambios importantes en la composición de proteínas. La otra característica de importancia es la **universalidad** del código genético. Las raras excepciones a esta universalidad se encuentran en algunos genes mitocondriales y de cilias.

¿Cómo es que la célula regula la cantidad de proteína a ser sintetizada y cómo es que esta cantidad puede variar dependiendo de las necesidades particulares del momento? J. Monod y F. Jacob en el Instituto Pasteur de París descubrieron que el gen que codifica la síntesis de B-galactosidasa (lacZ) a su vez es controlado por otro gen regulatorio, en este caso represor, que inhibe el funcionamiento del gen estructural en ausencia de lactosa. Así, E. coli sólo produce una mínima cantidad de esta enzima, pero aumenta notablemente su producción si la concentración de lactosa aumenta en el medio. Ahora se conocen múltiples ejemplos de proteínas represoras y también de proteínas activadoras o promotoras ***(promoters)*** de la expresión de genes. Esto permite a la célula un amplio rango de flexibilidad para regular su fenotipo.

Luego se logró fragmentar a la molécula de ADN por medio de las enzimas ***endonucleasas de restricción***. Estas enzimas revolucionaron el estudio del ADN, y permitieron por primera vez a los investigadores trabajar con un fragmento de ADN de tamaño conocido y suficientemente pequeño como para desarrollar nuevas metodologías como, por ejemplo, las técnicas para conocer la secuencia de una molécula de ADN. La consecuencia inmediata más excitante de estos descubrimientos fue el desarrollo de lo que ahora se denominan técnicas de ***ADN recombinante*** o ***ingeniería genética***. El descubrimiento de una enzima del ADN llamada ligasa, que une cadenas de ADN entre sí, permitió que los fragmentos de ADN obtenidos al cortar una molécula de ADN con las enzimas de restricción pudieran ser ligados

entre sí al azar. Así, por primera vez, se logró insertar un trozo de ADN dentro de un plásmido. Éste, una vez incorporado en una bacteria adecuada, se multiplica y genera un clon de la molécula de ADN recombinante a medida que las bacterias se reproducen. A partir del uso de enzimas de restricción se desarrollaron dos técnicas con las que es posible conocer la secuencia de largos fragmentos de ADN en forma automatizada en pocos días de trabajo.

Para gran sorpresa de los investigadores, se encontró que la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos específicos para la hemoglobina, por ejemplo, se encuentra interrumpida por bloques de nucleótidos que no contienen información codificada. Se llamó ***exón*** al fragmento que codifica la secuencia de un polipéptido, mientras que aquel segmento que no es traducido a polipéptido fue denominado ***intrón***. La mayoría de los genes en células eucarióticas evolucionadas poseen intrones intercalados entre las secuencias codificadoras o exones. La descripción de esta estructura de los genes en 1.977 constituyó un hito de crucial importancia para la biología molecular y el tratamiento genético. En la célula, los genes son transcriptos en un largo ARN precursor que luego perderá los intrones por la acción de enzimas nucleares específicas, en un proceso de división llamado de separación o ***splicing***. Cuando muchos biólogos moleculares creían que ya no había nada importante por descubrir en ese campo, estos nuevos conocimientos y las nuevas herramientas disponibles hicieron posible una nueva generación de avances, la era del ***ADN recombinante***.

BASES DE LA TECNOLOGÍA DEL ADN RECOMBINANTE

Esta tecnología se basa en un proceso biológico fundamental de intercambio de información genética entre diferentes cromosomas, la recombinación genética. Ésta consiste en la ruptura y reunión de moléculas de ADN. Su constante actividad durante la evolución ha permitido un gran número de cambios genéticos que facilitan que la adaptación lograda por los individuos a su particular medio ambiente se acumule en los miembros más exitosos de cada especie biológica. El mecanismo de recombinación ha sido aplicado con gran beneficio social en la cruza de plantas y animales, y con gran beneficio científico en la genética molécular y clásica.

Las enzimas de restricción ahora permiten cortar al ADN *in vitro* en localizaciones precisas. De esta manera, se generan moléculas híbridas, que introducidas en un huésped adecuado, son replicadas y dan origen a clones. Se denomina clon de una célula o de un virus a una población de individuos, todos derivados de la reproducción de esa única célula o de un único virión. Todos los miembros de un clon son esencialmente idénticos entre sí y a la célula o virión que les dio origen. La técnica de clonado es un medio para obtener una preparación pura de un mismo genotipo, viral o celular, así como de un genoma, dado que cada individuo de un clon posee el mismo ADN. El mismo principio se aplica al concepto de clonado molecular, con el fin de obtener una preparación pura de una molécula de ADN recombinante. Cuando la célula huésped se divide, las copias de la molécula de ADN recombinante pasan a las células hijas, y así continúa la replicación del vector. Luego de numerosas divisiones de la célula, se forma una colonia o un clon de células huésped idénticas. Cada una de estas células contiene una o más copias de la molécula de ADN recombinante. Se dice entonces que el gen incorporado a la molécula recombinante ha sido clonado. Si consideramos que el genoma de la bacteria *E. coli* contiene alrededor de 2.000 genes diferentes, puede parecer una tarea casi imposible. Esto se hace más difícil aún si el gen de interés forma parte del genoma humano, que contiene por lo menos 20 veces más genes que el genoma de una bacteria. Sin embargo, se ha desarrollado una variedad de estrategias que permiten identificar un gen entre la multitud de otros genes. Algunas de estas estrategias involucran modificaciones de la técnica básica de clonado, de manera que solamente las células que contienen la molécula de ADN recombinante deseada se reproduzcan, con lo cual el clon de interés resulta automáticamente seleccionado. Otros métodos involucran técnicas que capacitan que el clon de interés se diferencie del resto de los clones. Una vez que el gen ha sido clonado, no existen límites para la información que podemos obtener sobre su estructura y expresión. La disponibilidad de este material ha estimulado el desarrollo de nuevos métodos analíticos para el estudio de los genes. Las ***endonucleasas de restricción de tipo II*** son de crucial importancia en biología molecular. Ellas cortan a la molécula de ADN en una manera muy precisa y reproducible, lo que las hace fundamentales en el ADN recombinante. Por medio de endonucleasas de restricción se puede realizar la construcción de un mapa físico del ADN ya que se pueden fraccionar largos segmentos de ADN y aun complejos genomas en unidades o fragmentos más pequeños. Básicamente, consiste en algo así como un rompecabezas donde las piezas son los fragmentos obtenidos por digestión enzimática y el resultado final es toda la molécula de ADN que estamos estudiando con sitios de referencia que nos permitirán orientarnos en el estudio. Referimos al lector a nuestro libro anterior para conocer más detalles sobre estas enzimas de restricción.

El componente central de un experimento de ADN recombinante es un sistema constituido por dos elementos: huésped y vector. El vector o vehículo transporta al gen o fragmento de gen a estudiar dentro de la célula huésped y es responsable de su replicación. Para actuar como vehículo, una molécula de ADN debe ser capaz de entrar a la célula huésped y allí

replicarse para producir múltiples copias de sí misma. La combinación de huésped-vector más ampliamente usada es la que tiene a la bacteria *E. coli* K 12 como huésped y a plásmidos o bacteriófagos como vectores. Otros sistemas más sofisticados permiten el estudio de células eucarióticas y la expresión de sus genes.

Con estos y otros pasos se puede construir una molécula de ADN recombinante. El fragmento de ADN que se va donar ("injerto") es ligado al vector. Luego se procede con la ligación *in vitro*. El próximo paso es la introducción de esta nueva molécula de ADN recombinante dentro de una célula viva, en general una bacteria, que crecerá y se dividirá produciendo así un clon.

Existen tres fuentes de injertos para ADN recombinante:

1. ADN genómico fragmentado por acción de endonucleasas de restricción o por medios físicos tales como la sonicación,
2. ADN sintético, preparado mediante métodos químicos o enzimáticos, y
3. segmentos de ADN complementario, obtenido mediante la copia *in vitro* de ARN por medio de la enzima transcriptasa reversa.

Los detalles de cada uno están bien descriptos en nuestro libro anterior para el que esté interesado en más detalles.

La técnica de hibridación se realiza mediante la *transferencia* del ADN del gel a un filtro de nylon o celulosa. Este proceso de *transferencia* se denomina ***blottingy*** y es aplicable no solamente al ADN (en cuyo caso se denomina **Southern blot**, en honor a su inventor E.M. Southern), sino también que se utiliza con ARN **(Northern blot)** y proteínas **(Western blot).** Obtendremos así una réplica exacta del gel pero en un soporte sólido.

COPIAS DE ARN A ADN: ADN COMPLEMENTARIO

La manera más fácil de estudiar la estructura primaria de un ARN es mediante el estudio de su ADN complementario. Éste se obtiene por medio de la síntesis enzimática a partir de ARN, por acción de la enzima transcriptasa reversa. Si deseamos obtener ADNc de doble cadena, en primer lugar se copiará la secuencia de ARNm en una cadena simple de ADNc, utilizando la enzima transcriptasa reversa. En un segundo paso se deberá destruir el ARN y utilizar la cadena de ADNc para la síntesis de una cadena complementaria de ADN.

Transformación: *la incorporación de ADN recombinante a la célula huésped*

Una vez construida, la molécula de ADN recombinante es introducida a la célula o partícula viral para su donación y amplificación. Se utiliza el término ***transformación*** para denominar al proceso por el cual la célula huésped incorpora al ADN recombinante. El término se origina en el hecho de que la incorporación de ciertos plásmidos por la bacteria transforma a una bacteria sensible a la ampicilina, por ej., en resistente a ese antibiótico. Este mecanismo no parece ser habitual en la incorporación de información genética por la bacteria en la naturaleza. Cuando el vector de la molécula de ADN recombinante es un fago, su introducción a la bacteria se denomina ***transfección***. Como productos de transformación y de transfección obtendremos poblaciones de células o de virus. Estas poblaciones están conformadas por aquellos individuos que poseen la molécula recombinante de interés, aquellos que poseen otras moléculas recombinantes que no nos interesan, los que contienen vectores sin injerto, alguno o con dos o más injertos y, en ciertos casos, células inalteradas.

TRANSFORMACIÓN DE CÉLULAS NO BACTERIANAS

El huésped para la molécula recombinante no necesariamente tiene que ser una bacteria. Podemos introducir el ADN en hongos, levaduras, plantas y animales, ya sea en células individuales, donde la transformación se lleva a cabo por electroporación o microinyección en el núcleo celular, o en organismos enteros. Un ejemplo es la microinyección de ADN en óvulos fertilizados de ratones y su posterior reimplante dentro del aparato reproductivo de la madre.

CLONACIÓN

El primer requisito para donar una molécula es la separación de los individuos de la población celular o viral entre sí. De esta manera, cada clon formará una única colonia celular bacteriana o animal, o una única placa viral o de bacteriófago, y cada una contendrá una única molécula de ADN recombinante.

Una de estas propiedades es su estructura, es decir, la secuencia de nucleótidos que lo conforman. La otra es su función, el producto de expresión del gen donado. Aquí hablamos de la búsqueda de un gen entre cientos de miles o aun millones. Esto hace necesaria la utilización de técnicas de enorme sensibilidad. Una técnica de identificación basada en la estructura del gen deseado es la hibridación de ácidos nucleicos.

BIBLIOTECAS GENÉTICAS

Desde los inicios de la técnica de ADN recombinante estaba presente la idea de que amplificando grandes fragmentos de ADN luego sería más simple identificar el segmento de ADN de interés en esa mezcla. Entonces surge la creación de las llamadas bibliotecas de recombinantes o ***genotecas***. Estas genotecas pueden conservarse por muchos años, y propagarse y copiarse para intercambio entre grupos de investigadores. Su desarrollo es de gran importancia para el progreso de la biología y genética moleculares. Existen dos formas básicas de genotecas: una es la biblioteca genómica y la segunda es una biblioteca de ADN complementario. Una genoteca o biblioteca genómica es un conjunto de clones recombinantes que contienen todo el ADN presente en un organismo individual.

Resulta claro que encontrar un gen de interés entre el enorme número de clones que contiene el genoma de un organismo complejo, como un mamífero por ejemplo, es como encontrar una aguja en un pajar. En estos organismos es necesario

recurrir a otro tipo de biblioteca, una que contenga los genes presentes no ya en el organismo entero sino en un tipo particular de células. Dado que no todos los genes presentes en un organismo multicelular se expresan al mismo tiempo, es posible construir esta biblioteca a partir del ARNm presente en el tipo de células seleccionado. Esto permite trabajar con una selección de aquellos genes que son transcriptos en ARNm, es decir, que están siendo expresados en un momento dado.

Otro ejemplo que ilustra la importancia de estas genotecas de ADNc es su uso para el estudio del desarrollo temprano de ciertos organismos. Así, podemos construir una genoteca de ADNc a partir del ARNm presente en un momento determinado en la gástrula o en cualquier otro estadio del desarrollo embrionario en particular. Una vez que contamos con una genoteca adecuada, estamos listos para identificar nuestro clon o clones de interés. La manera más simple es la identificación directa de la molécula de ADN recombinante deseada mediante la técnica de hibridación de ácidos nucleicos. Realizaremos lo que denominamos **screening** de una genoteca en busca de los clones deseados con los principios en que se basa la hibridación de ácidos nucleicos.

SECUENCIACIÓN DE ADN

El mensaje del ADN es la secuencia precisa de nucleótidos que le permite codificar la síntesis de una proteína en particular. Hay dos técnicas de secuenciación (Método de terminación de la cadena y Método de la degradación química). Ambos métodos son igualmente útiles aunque totalmente diferentes entre sí. Una vez concluido el trabajo del Proyecto del Genoma Humano y la secuencia de todo el genoma humano (unos 3 mil millones de kilobases de nucleótidos) sea conocida y accesible por medio de una base de datos, estas técnicas de secuenciación de grandes fragmentos pertenecerán a la historia de la biología molecular. Otros proyectos similares en mamíferos, tales como el del genoma del ratón, ya están en marcha.

Actualmente, están disponibles varios programas para el análisis computarizado de secuencias de ADN.

LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA

Si no sabemos en qué cromosoma o en qué región de un cromosoma dado se encuentra el gen, podemos visualizar la posición del gen por medio de la técnica de **hibridación *in situ***. Es posible visualizar los cromosomas de una célula en proceso de división por medio de un microscopio de luz. Cada cromosoma puede ser identificado por su forma y por la visualización del patrón de bandas característico de cada uno, producido por diferentes medios de tinción. Las células son fijadas y dispuestas sobre un portaobjeto e incubadas con enzimas y sustancias químicas para degradar el ARN y desnaturalizar las moléculas de ADN, de manera que sus bases queden expuestas y libres para formar híbridos con nuestro clon, previamente marcado. El clon reconocerá su copia complementaria en el cromosoma y esto resultará en una mancha oscura en la autorradiografía o en una imagen fluorescente si se ha utilizado ***hibridación in situ fluorescente o FISH*** (del inglés *Fluorescent- In Situ- Hibridization*). Ésta no es una técnica muy sensitiva, ya que permite la localización de un gen en un cromosoma o par de cromosomas pero no su ubicación exacta dentro del cromosoma.

Otra alternativa es la utilización de polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción o RFLP (*Restriction Fragments Length Polymorphism*) como marcadores genéticos en el cromosoma. Más adelante, se discutirá la aplicación de esta técnica en el diagnóstico de alteraciones genéticas.

> Amplificación enzimática de segmentos de ácidos nucleicos: PCR

La creación de esta técnica denominada PCR (del inglés ***Polymerase Chain Reaction***), mereció a su creador KB Mullis el premio Nobel de Física en 1.993. PCR permite la amplificación de segmentos específicos de ADN o ARN dentro del total de ADN que conforma todo un genoma. Es posible obtener microgramos de ADN a partir de cantidades tan pequeñas como una sola molécula. Se lleva a cabo *in vitro* en presencia de una enzima polimerasa, de oligonucleótidos complementarios a los extremos del segmentos que deseamos amplificar y de nucleósidos trifosfatos. Cualquier región de cualquier molécula de ADN puede ser amplificada, siempre y cuando conozcamos la secuencia de los extremos de esa región. Este requisito se debe a que para poder llevar a cabo la amplificación se necesitan dos oligonucleótidos que se unan a la molécula de ADN, uno en cada extremo 3' de cada cadena de la doble hélice. Estos oligonucleótidos delimitarán la región a amplificar. La técnica de PCR se hizo posible gracias al descubrimiento de la enzima ***Taq polimerasa***. Ésta es una polimerasa I obtenida de la bacteria *Thermus aquaticus*. Este microorganismo vive en fuentes termales a alta temperatura y, por lo tanto, la enzima Taq polimerasa es termoestable. Esto permite los sucesivos aumentos en la temperatura en la reacción, necesarios para la desnaturalización del ADN y la consecuente separación de ambas cadenas. La reacción comienza cuando, luego de permitir que los oligonucleótidos se unan a su secuencia complementaria. Este proceso se repetirá de 30 a 40 veces, gracias a que la termoestabilidad de la enzima le permite seguir actuando a lo largo de sucesivos aumentos y descensos de temperatura. La síntesis de ADN se llevará a cabo en forma exponencial, dado que cada nueva cadena a su vez sirve de molde **(template)** para la síntesis de más ADN. También podemos utilizar PCR para amplificar ADNc obtenido a partir de ARNm, utilizando como primer una cadena corta de polidT, que se unirá con la cadena de polidA normalmente presente en el ARNm.

La técnica de PCR posee un enorme potencial de aplicaciones. Actualmente, es de gran utilidad para la determinación de la estructura de ***mutaciones*** y/o ***polimorfismos*** en un gen. Esto puede ser de importancia para el diagnóstico de ciertas enfermedades genéticas.

El polimorfismo en la longitud de fragmentos se hereda en forma mendeliana, lo que permite utilizarlos como marcadores para el análisis de pedigree *(linkage analysis)*. Esto es de gran

importancia en la determinación del rol de un gen como causa de enfermedad, en la localización de genes tales como el de la enfermedad de Huntington y el gen de la fibrosis quística, y en el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias recesivas o ligadas al cromosoma X. Además, la presencia de virus y bacterias puede determinarse mediante PCR aun en presencia de un enorme exceso de ADN de la célula huésped, mediante la utilización de oligonucleótidos complementarios con el genoma de estos agentes infecciosos. El diagnóstico de infección por HIV-1 es un ejemplo. Otras aplicaciones incluyen la práctica forense y estudios arqueológicos. Una aplicación potencial de PCR es el estudio genético de un embrión fertilizado *in vitro* antes de ser implantado en el útero materno.

INGENIERÍA GENÉTICA

Una de las consecuencias clave de las técnicas de ADN recombinante es la posibilidad de introducir genes alterados en células o en organismos enteros. La biología no sólo trata de entender cómo están formados y cómo funcionan los organismos vivos, sino que puede lograr cambios permanentes y heredables en esos organismos. Si estos cambios se realizan para corregir una alteración genética previa se habla de **terapia genética**. Una manera de lograrlo es mediante la transformación del genotipo de un tipo de células diferenciadas: las células somáticas. Esta forma de terapia genética consiste en la extracción de células de un organismo, su cultivo en un medio que les permita sobrevivir y dividirse, su transformación con un vector recombinante que contenga el gen de interés o el correspondiente ADNc y la reintroducción de las células al organismo del que fueron extraídas. Éste es el protocolo básico para el tratamiento de algunas enfermedades genéticas humanas como el síndrome de inmunodeficiencia combinada. La utilización de virus recombinantes que contienen el gen intacto que codifica para la síntesis de proteínas deficientes en ciertas enfermedades genéticas es sumamente promisoria. Un ejemplo de esta terapia genética es la propuesta para el tratamiento de la enfermedad fibroquística por medio de adenovirus modificados y liberados en el epitelio de vías aéreas altas o aun bronquiales.

Las alteraciones producidas en células somáticas no constituyen cambios heredables en organismos multicelulares. Para esto se requiere actuar sobre células germinales. Esto ha motivado la idea de introducir ADN extraño en células germinales de distintos animales, logrando lo que se ha denominado animales **transgénicos**. En estos experimentos, el gen donado **(transgen)** es inyectado dentro del pronúcleo de un huevo fertilizado unicelular, que luego es implantado en una madre sustituta. Este ADN extraño es incorporado al genoma del animal recipiente lo suficientemente temprano como para transformar ambas líneas celulares, germinales y somáticas, y seguir un patrón mendeliano de herencia. Esta técnica ha sido de gran utilidad en el estudio del comportamiento de los genes de la insulina y de variedad de oncogenes, además de la búsqueda de mejorías en la producción de animales y plantas como fuentes importantes de alimentos.

La biología molecular está abriendo nuevos horizontes para el estudio de fenómenos biológicos tales como el desarrollo de un organismo complejo multicelular a partir de un cigoto, los mecanismos de diferenciación celular de células primordiales (o *stem cells*) que darán origen a las diversas células y tejidos que conforman un organismo adulto, y la complejidad de los intrincados mecanismos regulatorios que controlan la expresión de los genes. Esto es sólo el comienzo. Cada semana ocurren nuevos logros y descubrimientos, y cada uno de ellos abre un gran número de incógnitas, preguntas y nuevos desafíos. Todo esto trae aparejadas cuestiones morales y éticas que no podemos ignorar. Cada aspecto médico está siendo influenciado por la investigación genética y esto representa un tiempo fundamental en la historia de la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

- Alberts, B. y col. (editores); *Molecular Biology of the Cell.* Garland Publishing, New York (1989).
- Avery, T., Macleod C. M., McCarthy, M.; Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types. I. Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III. J. *Exp. Med.* 79:137-158, 1944.
- Berger, S. L., Kimmel, A. R., (editores); *Guide to Molecular Cloning Techniques. Methods in Enzimology. Vol.* 152. Academic Press, Inc. New York (1987).
- Brown, T. A.; *Gene Cloning: An Introduction.*
- Chapman & Hall London, 2nd. Edition (1991). Carlson, E. J.; *The Gene Theory: A Critical History.*
- Saunders, Philadelphia (1966).
- Freifelder, D. (editor); *Microbial Genetics.* Jones and Bartlett, Boston (1987).
- Jacob, F., Monod, J.; Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins. *J. Mol. Biol.* 3:318356 (1961).
- Judson, H. F.; *The Eighth Day of Creation.* Simon & Schuster, New York (1979).
- Maniatis, T., Fritsch, E. F., Sambrook, *J.; Molecular Cloning. A Laboratory Manual,* Cold Spring Harbor Laboratory. Second edition (1989).
- Miller, A. D.; Human Gene Therapy Comes of Age. *Nature* 357:1455-1460 (1992).
- Mulligan, R.; The Basic Science of Gene Therapy. *Science. Vol* 260:926-932 (1993).
- Mullis, K. B., Faloona, F. A.; Specific Synthesis of DNA *in vitro* via a Polymerase-Catalyzed Chain Reaction. *Methods in Enzymology* 155:335-350 (1987).
- Patterson, B. K., Till, M., Otto, P. y col.; Detection of HIV-1 DNA ADN Messenger RNA in Individual Cells by PCR-Driven *in Situ* Hybridization ADN Flow Cytometry. *Science* 260:976-979 (1993).
- Roberts, R. J.; Restriction Enzymes ADN their Isoschiiomers. *Nucleic Acid Research* 17:347-387 (1989).
- Singer, M., Berg P. (editores); *Genes ADN Genomes: A changing perspective.* University Science Books, Mill Valley, Ca (1991).

- Southern, E. M.; Detection of Specific Sequences among DNA Fragments Separated by Gel Electrophoresis. *J. Mol. Biol.* 98:503-5 17 (1974).
- Watson, J. D.; *The Double Helix.* Atheneum, New York (1968).
- Watson, J. D., Crick, F. H. C.; Molecular Structure of Nucleic Acids: a Structure for Deoxynucleic Acids. *Nature* 171:737-738(1953).
- Watson, J. D., Crick, F. H. C.; General Implications of the Structure of Deoxirribonucleic Acid. *Nature* 171:964-967 (1953).
- Watson, J. D., Hopkins, N. H., Roberts, J. W., Steitz, .1. A., Weiner, A. M. (editores); *Molecular Biology of the gene.* The Benjamin/ Cummings Publishing Company, Inc. Menlo Park, Ca (1987).
- Wetmur, J. C.; DNA Probes: Applications of the Principles of Nucleic Acid Hybridization. *Critical Reviews in Biochemistry ADN Molecular Biology,* 26(3/4):227-259 (1991).

SECCIÓN

CONCEPTOS GENERALES

2

Augusto Sola

La reproducción humana es un proceso complicado en el que la transición de un huevo fertilizado a un ser humano normalmente formado depende de una serie de interacciones genéticas y ambientales que deben ocurrir en el momento preciso. La falla reproductiva es más común que el éxito, dado que menos del 50% de los embarazos alcanza el estado de desarrollo compatible con la vida extrauterina. Entre 15 y 20% de los niños muertos en útero tiene una malformación mayor y 2 a 3% de los nacidos vivos tiene un defecto detectable al nacer. Además de la observación clínica de estos niños con malformaciones, una de las mejores maneras de estudiar la etiología de las malformaciones humanas es la observación de los estadios de desarrollo humano normal, ya que las malformaciones tienen su origen en los primeros meses de la gestación.

La embriogénesis es un proceso complejo determinado por factores genéticos y ambientales. El estadio de la embriogénesis en el que se ejercen estas influencias determinará el tipo de malformación resultante si se produjese una alteración de los mecanismos normales de desarrollo. El desarrollo del ser humano en útero comprende tres períodos:

- ***Período de preimplantación:*** es el período comprendido entre la ovulación y fertilización hasta el final de la segunda semana de vida posconcepcional. Al final de este período comienza la circulación uteroplacentaria. Los errores que ocurran en este estadio temprano en general causarán la pérdida del embarazo.
- ***Período embrionario:*** va desde la tercera hasta la octava semana de vida posconcepcional. Durante este período las células se diferencian para formar tejidos y órganos. Al final de dicho período el embrión tendrá las características externas corporales reconocibles de la especie humana. La mayoría de las malformaciones ocurrirá en este período.

El comienzo del período embrionario está marcado por la ***gastrulación***. Durante este proceso se definen las tres capas germinales del embrión: el ectodermo y su derivado, la cresta neural, el mesodermo y el endodermo. Al completarse este proceso de gastrulación se establecen relaciones importantes entre las células de las tres capas embrionarias de manera de dar lugar a la diferenciación de los órganos y sistemas. El ***ectodermo*** forma el sistema nervioso central y periférico, la piel y faneras, y los epitelios sensitivos de oído, nariz y ojos.

El ***mesodermo*** dará lugar a los sistemas vascular y urogenital, las glándulas suprarrenales y el bazo. Ciertos grupos de células mesodérmicas se organizarán para formar las somitas que posteriormente se diferenciarán en músculo, cartílago, hueso y tejido subcutáneo.

El ***endodermo*** forma la superficie de revestimiento de los aparatos respiratorio y digestivo, las trompas de Eustaquio, la tiroides, paratiroides, el hígado y páncreas.

Las células de la ***cresta neural*** se originan de la parte más lateral del ectodermo, la placa neural, que dará lugar al sistema nervioso. Las células de la cresta neural migrarán desde el ectodermo para penetrar el mesodermo, donde eventualmente darán origen a diferentes tejidos, incluidos los ganglios de los nervios craneanos y espinales, los melanocitos, las células de Schwann, la médula suprarrenal y las células que forman las almohadillas conotroncales del corazón. También forman los huesos y el tejido conectivo de las estructuras craneofaciales. La falla en la migración de las células de la ***cresta neural*** ha sido implicada como responsable de numerosos síndromes malformativos, incluidos aquellos asociados

con ***malformaciones craneofaciales***, defectos cardíacos congénitos y trastornos de la pigmentación.

Durante la tercera semana de vida posconcepcional ocurre la neurulación. En este proceso, la placa neural comienza a elevarse formando los pliegues neurales y la depresión entre los pliegues constituye la cresta neural. Los pliegues neurales se aproximan y cierran en la línea media. El cierre comienza en la zona del cuello del embrión y procede en ambas direcciones con múltiples sitios de cierre. El neuroporo anterior cefálico cierra el día 25 y el extremo caudal o neuroporo posterior lo hace el día 27. La neurulación está completa. El extremo posterior angosto dará lugar a la médula espinal y la porción cefálica, más ancha, a las vesículas cerebrales. La neurulación anormal dará origen a defectos del tubo neural, tales como anencefalia y espina bífida.

- ***Período fetal:*** es el último estadio y comprende desde el tercer mes de vida posconcepcional hasta el nacimiento. Éste es un período dedicado a la maduración de los tejidos y el crecimiento. En este período raramente ocurrirán malformaciones, aunque el sistema nervioso central todavía es vulnerable a problemas de desarrollo que podrían surgir en este período.

Tres procesos son fundamentales para el desarrollo de un embrión y, por lo tanto, juegan un rol primordial en la producción de una malformación:

- El primero es la información posicional temprana, que determina la diferenciación de las tres capas -ectodermo, mesodermo y endodermo- a partir de las células indiferenciadas. Esta diferenciación y su posterior segmentación dependen de la expresión de genes determinantes de la orientación y el patrón de formación.
- Le sigue el proceso de especialización de células y la migración de éstas para formar órganos y diferentes tipos de tejidos. Estos procesos dependen de sistemas complejos de señales de las células entre sí, y entre las células y la matriz extracelular, en la que intervienen factores de crecimiento. Este proceso complejo involucra la aparición de receptores en la superficie celular, la expresión de genes dentro de una célula y sus cambios en respuesta, activación en cascada, efecto inductor de células o tejidos sobre otros y programación.
- Por último, la ***apoptosis*** o muerte celular programada es un mecanismo importante en la embriogénesis, fundamentalmente en la modelación de las diferentes partes del cuerpo.

El tiempo preciso es fundamental. Aun un mínimo cambio en el momento de ocurrencia de los eventos del desarrollo puede resultar en efectos fenotípicos significativos. Esta alteración en los tiempos puede ser el resultado del efecto de expresión genética, de la acción sobre los receptores de la superficie celular o por medio de la producción de factores de crecimiento. Éstos pueden originarse por la acción de mutaciones genéticas, alteraciones cromosómicas o por el efecto de teratógenos tales como drogas o enfermedades maternas. Resulta fácil comprender que cualquier alteración en los complejos procesos del desarrollo embrionario y fetal puede resultar en alteraciones estructurales o funcionales del individuo en formación.

Las alteraciones del desarrollo pueden resultar en un defecto primario aislado o formar parte de un síndrome de malformaciones múltiples. Un defecto primario aislado a su vez puede tratarse de una malformación, una deformación, una disrupción, o una hipoplasia o displasia, dependiendo de los mecanismos involucrados en su producción.

DEFECTOS PRIMARIOS AISLADOS

Se llama ***malformación*** a la anormalidad morfológica de un órgano, sistema o partes del cuerpo que se produce debido a un proceso de desarrollo anormal. Las estructuras malformadas pueden no formarse, formarse en forma incompleta o desarrollarse en una configuración equivocada desde el comienzo. La mayoría de las malformaciones ocurrirá antes de las ocho semanas de vida posconcepcional, momento en que se completa la organogénesis.

Deformación: es una alteración en la forma o posición de partes del cuerpo causada por fuerzas mecánicas que actúan por tiempo prolongado. La mayoría de las deformaciones afecta al sistema musculoesquelético. Pueden estar determinadas por causas intrínsecas del feto, tales como alteraciones neurológicas tempranas que limitan los movimientos fetales, un factor importante para el desarrollo del sistema musculoesquelético. Sin embargo, las causas más comunes son las extrínsecas, asociadas con disminución del líquido amniótico, presentación pelviana, o malformaciones o tumores uterinos. La presentación pelviana se asocia con un aumento de 10 veces en la incidencia de deformaciones.

Disrupción: ocurre cuando hay destrucción de una parte del cuerpo que se había formado normalmente. Existen dos mecanismos básicos de producción de disrupción: uno es el atrapamiento de una estructura normalmente formada y su posterior amputación por bandas de amnion que flotan dentro del líquido amniótico (bandas amnióticas); el segundo es por la interrupción del flujo sanguíneo a una parte en desarrollo, lo que lleva a necrosis, infarto y reabsorción de la estructura distal al insulto isquémico. Ejemplos de este mecanismo son la gastrosquisis, la atresia intestinal no duodenal y la reducción de miembros. La mayoría de las disrupciones son eventos esporádicos y no genéticos. La exposición del feto a ***cocaína*** se asocia con injuria isquémica, y es uno de los factores teratogénicos causantes de disrupción. El pronóstico depende de la localización y de la extensión de la pérdida tisular.

APLASIA/HIPOPLASIA/HIPERPLASIA/ DISPLASIA

Aplasia es la ausencia de un tejido u órgano debido a la falta de proliferación celular. La proliferación celular insuficiente lleva a la ***hipoplasia***; la proliferación celular excesiva lleva a la ***hiperplasia*** con aumento excesivo de la masa tisular por aumento en el número de células. ***Displasia*** es la desorganización de una

estructura celular en sí misma o dentro de tejidos, o de los tejidos dentro de una estructura o un órgano. Puede ser localizada, reflejando mutaciones somáticas en un tejido específico, o generalizada, afectando a un mismo tejido en todo el organismo. La forma generalizada es el resultado de genes anormales. Se cree que la forma localizada podría ser una alteración o mutación somática de un tejido específico. El proceso de displasia parece involucrar una desregulación del crecimiento (por ej., los hemangiomas capilares crecen y luego involucionan; los nevus gigantes tienden a malignizarse).

Como consecuencia de un defecto primario aislado en la morfogénesis temprana, se puede producir una cascada de eventos que determinan errores secundarios y terciarios en la morfogénesis y tienen como resultado final la producción de anomalías múltiples. Este fenómeno se denomina ***secuencia***. Un ejemplo de *secuencia* es la secuencia de ***Robin***, previamente conocida como síndrome de ***Pierre Robin***. Los recién nacidos con esta secuencia tienen hipoplasia mandibular, glosoptosis y paladar hendido. El defecto primario es la hipoplasia mandibular, malformación probablemente causada por una hiperflexión del cuello. Dada la hipoplasia mandibular, la lengua es relativamente grande para la cavidad oral y cae hacia atrás (glosoptosis), bloqueando el cierre de los procesos palatinos posteriores, lo que resulta en el paladar hendido en forma de U característico de esta secuencia. La hipoplasia mandibular es el error morfogenético primario (una malformación) y la consecuente glosoptosis y el paladar hendido son los errores secundario y terciario, consecuencia de la malformación primaria. Otra secuencia conocida es la de la ***presentación pelviana***. Ésta tiene como defecto primario la deformación por compresión e incluye ***tortícolis***, asimetría facial, dislocación de caderas y deformaciones de los pies. Debe recordarse que una secuencia puede ocurrir como defecto del desarrollo por sí misma o formar parte de un síndrome de malformación múltiple.

SÍNDROME

Un ***síndrome*** es un patrón de rasgos que ocurren como consecuencia de varios errores diferentes en la morfogénesis pero que tienden a aparecer asociados. En general, los distintos rasgos anormales tienen una misma etiología. Muchos síndromes tienen un patrón reconocido de herencia cromosómica, mendeliana o ambiental. Sin embargo, todavía existen muchos síndromes cuya causa aún no se ha podido identificar.

ASOCIACIÓN

Es el término utilizado para describir la ocurrencia de dos rasgos o más que se encuentran juntos más frecuentemente que lo esperado por casualidad pero que no se sabe si tienen una causa común. La ***asociación*** de ***CHARGE*** es una de las más conocidas en la que se encuentran juntos Coloboma, cardiopatía (en inglés *heart deffect*), Atresia de coanas, Retardo del crecimiento (en inglés *growth*), alteraciones del desarrollo y del oído (en inglés *ear*). No necesariamente tienen que estar presentes todos, pero la presencia de uno nos debe hacer buscar los demás componentes.

MALFORMACIONES MÚLTIPLES

Se han delineado miles de síndromes de malformaciones múltiples pero aún existen muchos pacientes con rasgos que no se pueden ubicar en ninguno de los síndromes conocidos hasta el momento. Las etiologías de estos síndromes pueden ser aneuploidías cromosómicas, mutaciones de un gen aislado, acción de agentes teratógenos o por causas desconocidas.

El Síndrome MALFORMATIVO MÚLTIPLE puede ser Cromosómico, Teratogénico, Genético y/o Ambiental.

CAUSAS CROMOSÓMICAS DE MALFORMACIONES

Las ***aneuploidías cromosómicas*** causan malformaciones mediante el desbalance en la dosis de los genes, con disminución en el caso de una monosomía o una deleción, o un aumento en el caso de trisomías o duplicaciones. Estas aneuploidías pueden ocurrir en cromosomas autosómicos (por ej., ***Trisomía 21***) o en cromosomas sexuales (síndrome de ***Turnero*** 45 XO, XXXY). El efecto clínico de aneuploidías de los cromosomas sexuales puede variar desde un efecto letal a un efecto mínimo.

La trisomía 21 es la anomalía cromosómica más frecuente. Las manifestaciones clínicas generalmente están presentes al nacimiento, lo que hace posible el diagnóstico clínico en ese momento. Las alteraciones cromosómicas se discuten en mayor detalle en la Sección 4 de este capítulo.

MALFORMACIONES CAUSADAS POR UN GEN AISLADO

Cientos de síndromes se deben al efecto de un gen aislado. En general, el diagnóstico se realiza por el reconocimiento clínico, ya que en la mayoría de los casos no se cuenta con una técnica para identificar el gen en cuestión. El diagnóstico depende del análisis del fenotipo, algunas veces por análisis del pedigree, y en otros casos se pueden diagnosticar por estudios hematológicos, radiológicos o bioquímicos. Las alteraciones causadas por herencia mendeliana se discuten en más detalle en la Sección 5 de este capítulo.

NUEVAS FORMAS DE PATRONES DE HERENCIA

En los últimos años se han dilucidado nuevos mecanismos genéticos que dan lugar a malformaciones. Estos mecanismos no siguen las leyes mendelianas tradicionales de la herencia, pero su diagnóstico es de gran importancia para el consejo genético adecuado.

Estas formas incluyen:

- Imprinting genómico
- Mutaciones dinámicas
- Desórdenes mitocondriales

Todas estas formas no mendelianas de herencia genética se discuten en más detalle en la Sección 5 de este mismo capítulo.

CAUSAS AMBIENTALES Y TERATOGÉNICAS DE SÍNDROMES MALFORMATIVOS MÚLTIPLES

La exposición a hipoxia, infección, traumatismos y alteraciones metabólicas durante la vida intrauterina puede resultar en alteraciones neurológicas y de otros órganos. La anormalidad neurológica fetal lleva a posiciones anormales, parálisis o inmovilidad y disminución o ausencia de respiraciones fetales, con la consecuente producción de alteraciones morfológicas. El efecto teratogénico de factores ambientales, drogas y enfermedades metabólicas maternas se discute en otra Sección de este libro.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO POR ANÁLISIS DE ADN

La tecnología del ADN recombinante ha traído aparejada un gran desarrollo en el campo del diagnóstico genético. Existen dos estrategias básicas para el diagnóstico genético en humanos mediante la aplicación de técnicas de genética molecular. Uno es el **análisis directo**, utilizado cuando el número de mutaciones es limitado, las mutaciones son conocidas y se cuenta con una sonda específica para el gen en cuestión. Para esta forma directa casi siempre se utiliza la técnica de PCR, aunque también se aplica la técnica de Southern blot en casos tales como enfermedad de Huntington y distrofia miotónica, entre otras.

El segundo método es el **análisis de pedigree**. Este método usualmente identifica un cromosoma específico con el gen de una enfermedad ubicado físicamente muy cerca de un sitio de polimorfismo. Este método requiere involucrar a varios miembros de la familia y al menos un miembro afectado por la enfermedad, el miembro con riesgo o en el que se sospecha la enfermedad, y ambos padres.

Las técnicas de PCR y Southern blot se describen en más detalle en la Sección 1 de este capítulo. La técnica de Southern blot es de gran utilidad para el análisis de la organización del genoma humano, así como para el diagnóstico de enfermedades causadas por un gen único. También permite la detección de deleciones, inserciones y la detección de mutaciones por sustitución de una base nucleótida única dentro de un sitio de reconocimiento de una enzima de restricción que altera el tamaño de los fragmentos obtenidos (RFLP). Combina la capacidad de las endonucleasas de restricción para cortar la cadena de la molécula de ADN y el uso de sondas específicas para genes determinados que permiten detectar la secuencia complementaria en el genoma. Consiste en digerir el ADN genómico con una enzima de restricción sitio-específica y separar los fragmentos obtenidos mediante electroforesis en gel de agarosa. La alta sensibilidad de esta técnica permite la detección de ADN en magnitud de picogramos, dependiendo de la radioactividad específica de la sonda de ácidos nucleicos. La técnica de Southern blot ha tenido un gran impacto en la detección y el diagnóstico prenatal de trastornos causados por un gen aislado. Sin embargo, tiene varias desventajas, entre ellas la necesidad de utilizar radioisótopos y el hecho de que se requieren varias semanas para la obtención de un resultado. La aparición de la técnica de PCR ha revolucionado el análisis de ADN con fines diagnósticos, ya que permite un resultado en mucho menos tiempo y con mayor versatilidad en las metodologías que pueden aplicarse. Ésta es una técnica de síntesis enzimática *in vitro* que utiliza a la enzima polimerasa para amplificar millones de copias de una secuencia de ADN.

ANÁLISIS DEL PEDIGREE

La técnica de análisis del pedigree (en inglés *linkage analysis*) utiliza la presencia de polimorfismos de ADN para seguir la herencia de un gen particular dentro de una familia. Un polimorfismo simplemente es una variación heredable en una secuencia de bases en la cadena de ADN. Estas variaciones normalmente ocurren cada 200 a 300 bases de nucleótidos en las regiones intergénicas o intrones del genoma o dentro mismo de un gen. Estos polimorfismos se transmiten con probabilidad mendeliana de generación en generación. Cuando un polimorfismo se encuentra localizado muy cerca de un gen responsable de una enfermedad, puede servir como marcador para la herencia de ese gen. En teoría, se puede detectar el estado de portador de un gen único causante de enfermedad y establecer el diagnóstico prenatal por medio del análisis de pedigree, aun cuando no se conozca el defecto molecular. La presencia de polimorfismo en un sitio de restricción de una endonucleasa altera el sitio de reconocimiento de la enzima de restricción y genera lo que se conoce como polimorfismo de la longitud de fragmentos (RFLP del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism*).

El análisis de pedigree es de gran importancia en la determinación del rol de un gen como causa de enfermedad, en la localización de genes tales como el de la enfermedad de Huntington y el gen de la fibrosis quística, y en el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias recesivas o ligadas al X. Otras formas de polimorfismos de utilidad en el análisis de pedigree son los VNTRs (del inglés *Variable Number of Tandem Repeats*) y los STR (*Short Tandem Repeats*). Para que el análisis de pedigree pueda obtenerse, es necesario contar con ADN de ambos padres y de la descendencia afectada, el locus polimórfico debe ser informativo (diferente en ambos padres) y, en el caso de anomalías autosómicas, deben poder distinguirse los cuatro cromosomas provenientes de cada progenitor. La recombinación meiótica puede dar lugar a una interpretación errónea y la posibilidad de este fenómeno siempre debe tenerse presente.

EL PROYECTO DEL *GENOMA HUMANO*

Un genoma es la totalidad de la información genética en un ser vivo. El genoma humano contiene aproximadamente 3 mil millones de bases codificando entre 65.000 y 80.000 genes. La región codificadora típica de un gen es de aproximadamen-

te 1.500 bases o 1,5 Kb. Las porciones codificadoras y no codificadoras varían de familia en familia y de individuo en individuo, y estas variaciones se denominan polimorfismos. Estos polimorfismos son de gran importancia en el estudio de la localización cromosómica de los genes y la determinación de los patrones de la herencia genética. Como resulta de esperar, la gran mayoría de las mutaciones detectables se ubica dentro de la secuencia de exones.

Las mutaciones son una característica del ADN y proveen la base para la evolución. Las enfermedades hereditarias originadas por una mutación han aportado una gran ventana para la comprensión de los genes.

Esto puede resultar letal o llevar a un aumento significativo de la posibilidad de enfermedad (cáncer, por ejemplo). La inserción de largos segmentos que incluyen la repetición de tripletes puede resultar en enfermedades neurológicas y neuromusculares hereditarias. Las deleciones también son menos frecuentes en la región codificadora del ADN ya que cambiarán el marco de lectura con la aparición de codones de terminación.

Existen numerosos proyectos para conocer en detalle el genoma de varias especies vegetales y animales. Recientemente, se ha concluido el proyecto del genoma de la Drosophila. El proceso de mapeo y secuenciación de todo el genoma humano está cerca de concretarse. Mediante la concreción de este proyecto se identificarán numerosos genes cuya función aún se desconoce. La investigación subsecuente de estos genes revelará información importante para el proceso de desarrollo y para la comprensión y el eventual tratamiento de numerosas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- Spranger, J., Bernirschke, K., Hall, J. G. et al.; Errors of Morphogenesis: Concepts and Terms. J. Pediatr., 1982, 100:160-165.
- Ingham, P. W.; The Molecular Genetics of Embryonic Pattern Formation in Drosophila. Nature 335:25, 1988.
- Johnston, M. C.; The Neural Crest in Abnormalities of the Face and Brain. Birth Defects,7:1, 1975.
- Leck, I.; The Contribution of Epidemiologic Studies to Understanding Human Malformations. En Stevenson, R. E., Hall, J. G., Goodman, R. M. (eds.): Human Malformations and Related Anomalies. N° 27:1.65-93 Oxford Monographs on Medical Genetics, Oxford 1993.
- Pentao, L., Lewis, R. A., Ledbetter, D. H.; Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 14: Association with Autosomal Recessive Rod Monochromacy. Am. J. Hum. Genet., 50:690-699, 1992.
- Sadler, T. N.; Langman. C. Medical Embryology. 6th Ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1989.
- Jones, K. L., Jones, M. C.; A Clinical Approach to the Dysmorphic Child. En: Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Rimoin, D. L., Connor, J. M., Pyeritz, R. E. (eds) Churchill Livingston, 1996.
- Miller, M. E., Graham, J. M., Higginbottom, M. C.; Compression-Related Defects from Early Amnion Rupture: Evidence for Mechanical Teratogenesis. J. Pediatr (1981) 98:292-297.
- Hoyme, H. E., Jones, K. L., Dixon, S. D. et al.; Prenatal Cocaie Exposure and Fetal Vascular Disruption. Pediatrics (1990) 85:743-747.
- Martin, M. L., Khoury, M. J., Cordero, J. F., et al.: Trends in Rates of Multiple Vascular Disruption Defects Atlanta 1968-1989: Is There Evidence of Cocaine Teratogenic Epidemic? Teratoln, i v (1992) 45:647-653.
- Softer, D.; Differential Imprinting and Expression of Maternal and Paternal Genomes. Annual Rev Genet., 22:127-146, 1988.
- Beaudet, A. L., Feldman, G. L., et al.; Linkage Disequilibrium, Cystic Fibrosis, and Genetic Counseling. Am. J. Hum. Genet., 44:319, 1989.
- Aase, J. M.; Diagnostic dysmorphology. Plenum, New York, 1990.
- Braun, F. H. T., Jones, J. L., Smith, D. W.; Breech Presentation as an Indicator Of Fetal Abnormality. J. Pediat., 86:419, 1975.
- Hanson, J. W., Smith, D. W.; U-Shaped Palatal Defect in Robin Anomalad: Developmental and Clinical Relevance J. Pediat., 87:30, 1975.
- Hoyme, H. E., Higgingbotton, M. C., Jones, K. L.: The Vascular Pathogenesis of Gastroschisis: Intrauterine Interruption of the Omphalomesenteric Artery. J. Pediat., 98:228, 1981.
- Jones, K. L.; Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1996.

3 DIAGNÓSTICO PRENATAL

Augusto Sola

Los avances en las posibilidades de diagnóstico prenatal de anomalías genéticas y el monitoreo del crecimiento y desarrollo fetales han dado una nueva dimensión al concepto de consejo genético. Ya no sólo se puede aconsejar acerca de probabilidades, sino que se puede conocer si el feto padece una condición genética específica y aun en ciertos casos es posible intervenir durante la vida fetal para mejorar la evolución de una enfermedad.

El diagnóstico prenatal actualmente se basa en:

- Medición de hormonas en suero materno
- Amniocentesis tradicional
- Amniocentesis temprana
- Biopsia de vellosidades coriónicas
- Muestra de sangre fetal
- Muestra de piel fetal
- Biopsia hepática fetal
- Biopsia de músculo fetal
- Embrioscopía
- Ecografía obstétrica
- Aislamiento de células fetales en sangre materna

Es importante enfatizar las consideraciones éticas del diagnóstico prenatal. El objetivo primordial del diagnóstico prenatal es un embarazo en el que el bienestar de la madre y el feto son la consideración principal. El uso de técnicas de diagnóstico prenatal invasivas no sólo permite el diagnóstico, sino también el tratamiento fetal *in utero*. Las enfermedades genéticas pueden clasificarse en tres categorías mayores:

- Anomalías congénitas
- Anomalías cromosómicas
- Alteraciones de un gen aislado

Las anomalías congénitas se observan en un 2 a 3% en el período neonatal y serán evidentes hasta un 5% durante el primer año de vida. La etiología de las anomalías congénitas y el riesgo de recurrencia depende de si son aisladas o si forman parte de una secuencia, una asociación o un síndrome. La etiología puede ser esporádica, multifactorial o por acción de un agente teratogénico específico. Las anormalidades cromosómicas pueden deberse a mecanismos de no disyunción, reorganización cromosómica heredada de uno de los padres que es un portador, o a un cambio cromosómico estructural nuevo que resulta en reorganización, deleción o inserción de material genético. La etiología más común del mecanismo de no disyunción es la edad materna avanzada. Las alteraciones genéticas aisladas (defecto de un gen aislado) pueden transmitirse al feto mediante herencia autosómica recesiva o dominante, o ligada al sexo, que en general es recesiva aunque también puede ser dominante. El gen afectado puede ser heredado de uno o ambos padres, portadores, o como una mutación nueva, espontánea, en general dominante, tanto en el ovocito como en el espermatozoide. Esta última forma es más frecuente en los padres de más de 40 años, a diferencia de la no disyunción que es más frecuente en las madres de más de 35 años. Los defectos genéticos aislados son más comunes en ciertos grupos étnicos.

En la mayoría de los programas de diagnóstico prenatal, la principal indicación para el estudio cromosómico es la edad materna avanzada (80-85%). La Tabla 1 resume las indicaciones de diagnóstico prenatal invasivo.

>> TABLA 1. Indicaciones para el diagnóstico prenatal invasivo

1. **Anormalidades cromosómicas** Edad materna avanzada (>34 años al momento de la concepción) (80-85%) Historia previa a. Embarazo anterior de feto con anormalidad cromosómica (2-5%) b. Progenitor portador de una reorganización cromosómica (translocación, inversión) (0,5-1%)
2. Trastorno genético aislado: fibrosis quística, hemofilia, corea de Huntington (5%)
3. Anomalías fetales detectadas por ecografía (3-5%)
4. Embarazo previo con anomalías congénitas (2-5%)

El antecedente de un embarazo previo con un feto con una anormalidad cromosómica constituye el 2 a 5%. El antecedente de uno de los padres con una reorganización cromosómica que pone al feto en riesgo de un desbalance cromosómico constituye entre el 0,5 y el 1% de las indicaciones de diagnóstico prenatal. El hallazgo anormal en una ecografía obstétrica es indicación de diagnóstico prenatal invasivo en un 3 a 5%. Un defecto de un gen aislado es indicación en un 5% de los pacientes.

MEDICIÓN DE NIVELES HORMONALES EN SUERO MATERNO

Alfa-feto proteína (AFP): La elevación de AFP en suero materno se asocia con defectos del tubo neural. La eficacia de la medición de AFP en suero materno es mayor entre las semanas 16-18 de embarazo, dado que la separación en la distribución de los niveles de AFP en suero materno entre las portadoras de fetos con tubo neural abierto y aquéllas con feto con tubo neural normal es mayor a las 17 semanas de gestación. Los valores se expresan como "múltiplos de la media" (del inglés *Multiple of normal Median* o *MoM*). Un MoM simplemente es el valor resultante de dividir el valor obtenido por el valor esperado para esa edad gestacional. Esto permite corregir los valores por el aumento de AFP en suero materno en el segundo trimestre del embarazo y permite que diferentes laboratorios puedan comparar resultados entre sí. La elevación de >2,5 MoM (múltiplos de la media) indica un riesgo aumentado de defectos del tubo neural. A las 16 semanas de gestación, la tasa de detección de espina bífida abierta es de 82% con un porcentaje de falsos positivos de 1,9%.

La observación de niveles bajos de AFP en suero materno se asocia con Trisomía 21: la media de AFP en suero materno en mujeres portadoras de un feto con Trisomía 21 es aproximadamente 0,8 MoM comparado con los controles, detectando sólo un 20-25% de casos mediante el uso de AFP por sí sólo.

MÉTODO DEL SCREENING TRIPLE

En 1.987-1.988 se agregaron las mediciones de gonadotrofina coriónica humana sérica (GCH) y el estriol no conjugado sérico (uE3), y se instituyó el screening triple. Este nuevo método detecta el 60-65% de casos de síndrome de Down con un falso positivo de 5% (si la madre es de edad materna avanzada, la tasa de detección aumenta al 85%). El patrón característico en trisomía 21 es: AFP baja, GCH elevada y estriol bajo.

La manera más efectiva de evaluar la información obtenida es mediante la combinación de la edad materna y los valores del screening triple para estimar el riesgo de cada mujer de tener un feto afectado con ***trisomía 21*** y utilizar este riesgo relativo para designar el screening como positivo o negativo. El valor de corte utilizado para esta designación de screening positivo o negativo puede ajustarse para variar la tasa de detección y el valor de falsos positivos. Si se usa un valor de corte de 1:250 (todas las mujeres con un riesgo de 1:250 o más serán consideradas como screening positivo), la tasa de detección es de 59% y el porcentaje de falsos positivos es de 5%. Si se utiliza una ecografía para la estimación de la edad gestacional, la tasa de detección aumenta al 66% mientras que el porcentaje de falsos positivos se mantiene. Estos porcentajes varían con la edad materna: a mayor edad materna, mayor es la tasa de detección y también mayor es el porcentaje de falsos positivos.

Otras consideraciones especiales deben contemplarse en los casos de madres con diabetes insulinodependientes, en los que los niveles de GCH, AFP y uE3 son más bajos que en la población general, y en los casos de embarazos múltiples en los que los valores estarán elevados. También existen variaciones raciales, en relación con el peso materno y el uso de cigarrillos en la madre, pero estas variaciones son pequeñas.

Uno de los marcadores séricos, la GCH, tiene dos subunidades sintetizadas en forma independiente, denominadas A y B. La medición de las subunidades libres mejora los resultados del screening. Los valores de la media en embarazos afectados por Trisomía 21 son significativamente más altos que en los embarazos no afectados.

Recientemente, se ha analizado otro marcador, la Inhibina A, para la detección de Trisomía 21. Los valores de la media en suero materno están elevados en presencia de un feto con Trisomía 21.

Al utilizar cuatro marcadores (screening cuádruple) incluida Inhibina A, combinados con la edad gestacional calculada según la fecha de la última menstruación, la tasa de detección es de 70% con una tasa de falsos positivos de 5%. Si se combinan la edad gestacional determinada mediante ecografía, los niveles de Inhibina A, AFP, GCH total y uE3, la tasa de detección aumenta a 77% con un tasa de falsos positivos de 5%. Si a esto se agrega el ajuste por peso materno, la detección aumenta al 79%. Éste es el mejor screening para ***Trisomía 21*** disponible en la actualidad.

La media de los niveles de AFP, GCH y uE3 en las madres portadoras de un feto con ***Trisomía 18*** es baja comparada con la población normal (0,65; 0,44 y 0,36 MoM, respectivamente). Al utilizar un valor estimado de riesgo de 1:200 se detectarán el 66% de los casos de Trisomía 18 con un porcentaje de falsos positivos de 0,4%. Si los tres marcadores están bajos, hay un riesgo aumentado de Trisomía 18 (10%).

Otro de los beneficios potenciales del catastro o screening de marcadores múltiples es la identificación de embarazos con alto riesgo de complicaciones. Muy poco después que la medición de AFP en suero materno se hizo rutina, se comenzaron a reportar asociaciones inexplicadas entre valores elevados de AFP en suero materno y ciertas complicaciones del embarazo. Lo mismo se observó con el aumento de GCH y los valores bajos de estriol E3 no conjugado.

El aumento de AFP en suero materno (>2,5 MoM) se encuentra en asociación con muerte fetal y perinatal, prematurez, retardo del crecimiento, oligohidramnios, desprendimiento de placenta y preeclampsia. El mecanismo por el cual esto ocurre parece estar en relación con la alteración de la barrera placentaria u otra patología placentaria.

El aumento de GCH en suero materno (>2,0 MoM) se ha observado en asociación con preeclampsia, parto prematuro, bajo peso al nacer, muerte fetal e hipertensión. Dado que los niveles de GCH en suero materno son de origen exclusivamente placentario, las anormalidades vasculares y/o placentarias podrían causar el aumento en el pasaje de GCH a la circulación materna. Cuanto mayor es el nivel de GCH, mayor parece ser el riesgo para el feto. Otras patologías asociadas con altos niveles de GCH en suero materno incluyen hidrops no inmunológico, síndrome de Turner, triploidía y lupus.

Bajos niveles de estriol no conjugado (E3u) <0,15 MoM son raros durante el embarazo. Una de las explicaciones más comunes para estos bajos niveles es la muerte fetal (37% de los casos). También se encuentra en casos de Ictiosis ligada al X, alteración causada por la deficiencia de la esteroide-sulfatasa placentaria y en la hipopiasia suprarrenal congénita.

La combinación de AFP elevada (>2,5 MOMs) y GCH elevada (>2,0 MOMs) además se asocia con complicaciones del embarazo y mal pronóstico, como RCIU, BPN y preeclampsia. Cuando ambos están elevados, hay un 50% de riesgo de mal pronóstico severo temprano.

> Amniocentesis tradicional

La obtención de líquido amniótico para su análisis se realiza tradicionalmente entre las semanas 15 y 17 de edad gestacional. A esta edad gestacional hay una alta proporción de células viables y suficiente líquido amniótico. Inmediatamente antes de realizar la amniocentesis se debe obtener una ecografía para evaluar el número de fetos y su viabilidad, realizar mediciones biométricas para confirmar la edad gestacional, establecer la localización de la placenta y evaluar la cantidad de líquido amniótico. El procedimiento debe realizarse bajo control ecográfico continuo de la aguja. Se debe hacer un diagnóstico de líquido amniótico a diferencia de orina materna. Si el líquido es sanguinolento (1-2% de los casos), esto no interfiere con el crecimiento de las células amnióticas. Si la sangre es vieja, degradada, se asocia con mal pronóstico del embarazo (sangrado previo). Si se asocia con AFP elevada, el pronóstico siempre es malo con muerte fetal, anencefalia o anomalías fetales. Un líquido amniótico de color marrón se asocia con aneuploidía. Se recomienda la administración de ***Rhogam*** para la prevención de sensibilización Rh por la punción amniótica. La dosis varía entre 50 a 300 microgramos. Luego de la amniocentesis se debe evaluar la actividad cardíaca fetal mediante ecografía. En los casos de gestaciones múltiples se puede utilizar el método de colorantes para distinguir los diferentes sacos amnióticos.

La amniocentesis tiene un riesgo potencial para la madre y el feto. Las complicaciones maternas son raras. La tasa de pérdida fetal es similar a la de la población general que no tuvo amniocentesis. Se le puede indicar a la madre que el riesgo de pérdida fetal asociado con amniocentesis es de 0,5% o quizás algo menor.

> Amniocentesis temprana

Se define como amniocentesis temprana a la obtenida antes de las 15 semanas de gestación. Es ideal en los casos en los que la gestación es de más de 12 semanas, edad gestacional límite para realizar una biopsia de vellosidades coriónicas. La técnica es similar a la convencional, excepto por la cantidad de líquido obtenido que en general es de 1 mL por cada semana de edad gestacional completa.

Es imprescindible realizar la punción bajo estricto control ecográfico. La sensibilidad de las mediciones y la posibilidad de obtener un cultivo celular son similares a la amniocentesis tradicional. La amniocentesis temprana parece ser una técnica relativamente segura y eficaz. Sin embargo, la pérdida espontánea después de amniocentesis temprana es mayor que en los casos de biopsia de vellosidades coriónicas.

> Muestra de vellosidades coriónicas

Esta técnica permite un diagnóstico temprano de anomalías genéticas fetales ya que se realiza entre las semanas 10 y 12 de edad gestacional. Se basa en que la capa trofoblástica proveniente del cigoto y que dará origen al amnion, el corion y la placenta, casi siempre posee el mismo material genético que el embrión, ya que derivan del mismo cigoto. Existen tres técnicas para su obtención: transcervical, transabdominal y transvaginal. Ésta última es raramente necesaria y se reserva sólo para los casos con útero retrovertido con una placenta posterior. Las otras dos técnicas, transvaginal y transabdominal, se realizan entre las semanas 10 a 12 de gestación. Existen contraindicaciones para la forma transvaginal. Son contraindicaciones absolutas la presencia de lesiones cervicales activas o patología vaginal (herpes, clamidia, gonorrea) o sensibilización de grupo sanguíneo materno. Son contraindicaciones relativas la presencia de un leiomioma que obstruye el canal cervical, el sangrado vaginal en las dos semanas previas al procedimiento, y un útero marcadamente retrovertido y posteriormente flexionado.

Cualquiera sea la técnica utilizada, se debe confirmar la vitalidad y el crecimiento fetal por ecografía antes de comenzar el procedimiento. Una vez finalizado, se debe verificar la actividad cardíaca fetal mediante ecografía y se debe monitorizar a la madre por al menos 30 minutos. Todas las mujeres Rh negativas no sensibilizadas deben recibir Rhogam. La detección de defectos en el cierre del tubo neural se hará mediante la medición de AFP en suero materno a las 16-18 semanas de gestación.

> *Complicaciones de la muestra de vellosidades coriónicas*

Tanto el estudio clínico comparativo de amniocentesis y vellosidades coriónicas de los Estados Unidos como el grupo de estudio de amniocentesis (muestra de vellosidades coriónicas de Canadá) demostraron un 0,6 a 0,8% más riesgo de pérdida fetal con la muestra de vellosidades coriónicas que con la amniocentesis tradicional. Estas cifras no son estadísticamente significativas. Tampoco se encontró diferencia entre las dos vías de abordaje más utilizadas, la transcervical y la transabdominal. No hay datos analizando la vía transvaginal.

En los casos de embarazos múltiples, esta técnica sólo debe aplicarse cuando se pueden distinguir las distintas placentas por ultrasonido, de modo que se pueda estudiar cada uno de los fetos por separado. Si las placentas están fusionadas, se debe realizar amniocentesis para diagnóstico prenatal.

En 1.991, Firth y colaboradores reportaron cinco casos de deformaciones severas de las extremidades en 289 (1,7%) fetos expuestos a biopsia de vellosidades coriónicas entre los 56 y 66 días de gestación (42 a 50 días después de la fertilización). Cuatro de los cinco (abordaje transabdominal) tenían una hipogenesia oromandibular y de extremidades, y el quinto tuvo una reducción terminal transversa de una extremidad aislada (transcervical). Numerosos casos siguieron a esta primera descripción y la mayoría de ellos presentó hipoplasia o ausencia de dedos de pies y/o manos.

Los mecanismos teratogénicos de la muestra de vellosidades coriónicas no son claros, aunque las hipótesis incluyen hipoperfusión debido a hemorragia fetomaterna o liberación de sustancias vasopresoras al disrumpir las vellosidades coriónicas, embolización de material de las vellosidades coriónicas en la circulación fetal y perforación amniótica con atrapamiento de una de las extremidades en el gel exocelómico. El riesgo más alto se encuentra en aquellos procedimientos realizados antes de los 70 días de gestación.

En 1.994, el Comité de muestras de Vellosidades Coriónicas de la Organización Mundial de la Salud analizó datos recolectados mediante un reporte voluntario internacional y no logró demostrar una diferencia entre las malformaciones de extremidades en fetos sometidos a muestra de vellosidades coriónicas comparados con la población general.

Otra de las dificultades en la aplicación de esta técnica radica en la posibilidad de mosaicismo placentario con el consiguiente error diagnóstico.

Cuando se le informa a una mujer embarazada acerca de los riesgos y beneficios de obtener una muestra de vellosidades coriónicas, se debe hacer énfasis en la posibilidad de complicaciones (en el rango de 1 en varios miles de casos) y los beneficios de obtener un diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo.

> Muestra de sangre fetal

Se puede obtener mediante cordocentesis bajo guía ecográfica. Es particularmente útil para la obtención del cariotipo fetal cuando se obtuvo mosaicismo cromosómico en células de líquido amniótico. Se puede realizar una evaluación rápida mediante el análisis citogenético directo de células sanguíneas nucleadas no cultivadas. El cultivo de linfocitos fetales a corto plazo puede dar un resultado en 72 horas. El análisis directo de células nucleadas en división espontánea (glóbulos rojos nucleados) sin cultivar se puede obtener en 24 horas.

Actualmente, se puede obtener el diagnóstico prenatal rápido de aneuploidía mediante la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) utilizando sondas de ADN cromosómico específico en células fetales nucleadas de sangre de cordón o de líquido amniótico.

La medición de sustancias tales como hemoglobina, tipos de hemoglobina (fetal, alfa o beta talasemia, sickle cell), grupo sanguíneo, títulos de inmunoglobulinas y recuento reticulocitario permite el diagnóstico de hemoglobinopatías, aunque actualmente se puede obtener el diagnóstico de estas patologías mediante análisis de ADN en líquido amniótico o muestra de vellosidades coriónicas. Además, se puede evaluar la cantidad y función plaquetaria en casos de aloinmunización y permite la transfusión plaquetaria si fuese necesario. También es de utilidad para el diagnóstico de enfermedades inmunológicas autosómica recesivas o ligadas al X, tales como inmunodeficiencia severa combinada, Chediak-Higashi, Wiscott-Aldrich y enfermedad granulomatosa crónica, y en el diagnóstico de enfermedades infecciosas virales.

Las complicaciones maternas son raras e incluyen corioamnionitis y hemorragia transplacentaria. El riesgo de muerte fetal o aborto es de 3% o menos en los centros que tienen suficiente experiencia. Otros efectos adversos potenciales en el feto incluyen infección, RPM, hemorragia, bradicardia severa, trombosis del cordón y desprendimiento placentario.

BIOPSIA FETAL

Biopsia de la piel: es de utilidad para el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias de la piel, tales como displasia ectodérmica, epidermolisis bullosa distrófica y letalis, hiperqueratosis epidermolítica, entre otras. En algunas familias, el diagnóstico puede hacerse mediante un análisis de ADN en vellosidades coriónicas o en líquido amniótico.

La **biopsia de hígado fetal** puede ser necesaria para el diagnóstico prenatal de errores congénitos del metabolismo con expresión aislada en parénquima hepático y que no puede diagnosticarse mediante estudio genético. La deficiencia de ornitin transcarbamoxilasa (defecto más común del ciclo de la urea heredado por mecanismo recesivo ligado al cromosoma X), muchas veces requiere la biopsia de hígado en aquellas familias en las que el análisis de ADN no es informativo. Otras patologías que pueden requerir biopsia hepática para el diagnóstico incluyen deficiencia de glucosa- 6-fosfatasa, enfermedades de depósito de glucógeno e hiperglucemia no cetósica, entre otras. Esta técnica todavía se encuentra en etapa experimental, como en el caso de.

Biopsia muscular fetal: Es de utilidad en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en aquellas familias en las que el análisis de ADN no es informativo dada la hornocigocidad del polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción (PLFR o en inglés RFLP). En estos casos, la ausencia de distrofina en el músculo de los varones afectados por esta enfermedad permite su diagnóstico prenatal.

> Embrioscopía/Fetoscopía

Es una técnica aún en etapa experimental que permite la visualización directa del feto desde el primer trimestre, lo que permite la inspección de las estructuras anatómicas fetales y la obtención de muestras sanguíneas. Tiene una aplicación potencial en intervenciones y en el tratamiento de patologías diagnosticadas en la vida fetal.

ECOGRAFÍA OBSTÉTRICA

La ecografía de alta resolución es de innegable beneficio en la detección de anomalías fetales. Sin embargo, todavía no se conocen datos en relación con la sensitividad, la especificidad y los valores predictivos. Aún existe controversia acerca de la necesidad de realizar ecografía en todo embarazo en busca de malformaciones estructurales en el feto. La mayor ventaja consiste en la posibilidad de mejorar la sobrevida en condiciones severas pero tratables mediante el traslado materno y el nacimiento del bebé en un centro de nivel terciario que pueda proveer el tratamiento adecuado y oportuno. En un estudio realizado en Estados Unidos, mediante ecografía antenatal se detectó el 35% de los fetos con anomalías, pero sólo el 43%

de fetos con cardiopatías complejas y el 30% de fetos con paladar hendido.

AISLAMIENTO DE CÉLULAS FETALES EN SANGRE MATERNA

Esta técnica evolucionó desde 1.969, cuando Walknoswska descubrió células en metafase con XY en muestras de sangre materna portadora de un feto masculino. Algunas de las dificultades que emergieron para su desarrollo fueron la rara ocurrencia de células fetales en sangre materna (0,1 a 0,3%) y la presencia de clones de células provenientes de embarazos previos en la médula ósea materna. La aplicación de técnicas de separación celular basada en el análisis de antígenos de HLA no mejoró los resultados. El advenimiento de las técnicas de biología molecular, en especial PCR, ha permitido la aplicación de esta técnica para el diagnóstico prenatal.

Se pueden encontrar en sangre materna células trofoblásticas, linfocitos y glóbulos rojos nucleados. Aún existen dificultades en la separación de estas células fetales pero se ha logrado el diagnóstico de enfermedades hereditarias tales como talasemia (3 y de aneuploidías tales como trisomía 18 y 21). Otros beneficios potenciales son el diagnóstico de sexo fetal, importante para predecir el riesgo de afectación fetal de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, y el diagnóstico de Rh fetal en madres Rh negativas con riesgo de inmunización.

BIBLIOGRAFÍA

- Bogart, M., Pandian, M. R., Jones, O. W.; Abnormal Maternal Serum Chorionic Gonadotropin Levels in Pregnancies with Fetal Chromosome Abnormalities.*Prenat. Diagn., 7:623-630, 1987.*
- Brock, D. J. H., Sutcliffe, R. G.; Alpha-Fetoprotein in the Antenatal Diagnosis of Anencephaly and Spina Bifida.*Lancet ii: 197-199, 1972.*
- American College of Obstetricians and Gynecologist ACOG. *Technical Bulletin No. 187:* Ultrasonography in Pregnancy. ACOG, Washington DC *1993.*
- Bernischke, K.; Anatomical Relationship between Fetus and Mother. En: Simpson, J. L., Elias, S. (Eds.): *Fetal Cells in Maternal Blood Prospects for Noninvasive Prenatal Diagnosis. NY Arad. Sci. 731:920, 1994.*
- Crane, J. P., LeFevre, M. L., Winhorn, R. C.; A Randomized Trial of Prenatal Ultrasonographic Screening: Impact on the Detection, Management and Outcome of Anomalous Ftuses.*Ain.1. Obstet. Gynecol., 171:392-399, 1994.*
- De la Cruz, F., Shifrin, H., Elias. S.: Prenatal Diagnosis by Use of Fetal Cells Isolated from Maternal Blood. Am. J. Obstet. Gynecol., 173: 1354-1355, 1995.
- Firth, H. V., Boyd, P. A., Chamberlain, P. et al.; Analysis of Limb Reduction Defects in Babies Exposed to Chorion Villus Sampling.Lancet 443:1420, 1994.
- Froster, U. G., Jackson, L.; Limb Defects and Chorionic Villous Sampling: Results from an International Registry, 1992-1994." Lancet, 347: 489, 1996.
- Geifman-Holtzman, O., Berstein, I. M., Berry, S. M.; Fetal RhD Genotyping in Fetal Cells Flow Sorted from Maternal Blood. Am. J. Obstet. Gynec., 174: 818-822.
- Golbus, M. S., Mc Gonigle, K. F., Goldberg, J. D., et al.; Fetal Tissue Sampling the San Francisco Experience with 190 Pregnancies. West. J. Med. 150:423, 1988.
- Hackett, G. A., Smith, J. H., Rebello, C. T. H. et al.; Early Amniocentesis at 11-14 Weeks Gestation for the Diagnosis of Fetal Chromosomal Abnormalities - a Clinical Evaluation. Prenat. Ding. 11:311, 1991.
- Hawes, C. S., Suskin, H. A., Kalionis, B. et al.; Detection of Paternally Inherited Mutations for Betha-thalasemia in trophoblast isolated from peripheral maternal blood. Simpson, J. L., Elias, S. (Eds.): Fetal cells in maternal blood: Prospects for Noninvasive Prenatal Diagnosis. Vol. 713 New York Acad. of Sci., NY, 1994, pág. 181.
- Sabbagha, R. E.; Ultrasound Diagnosis of Fetal Structural Anomalies. pág. 91. En: Simpson, J. L., Elias, S., (eds.) Essentials of prenatal diagnosis. Churchill Livingstone, New York, 1993.
- Simpsom, J. L., Elias, S.; Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders. pág. 61. En: Creasy, R. K., Resnik, R., (eds.) Maternal-Fetal Medicine: principles and practice. WB Saunders, Philadelphia 1994.
- Scioscia, A.; Prenatal Genetic Diagnosis pág. 40. En: Creasy RK, Resnik R (eds.) Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. WB Saunders, Philadelphia, 1999.
- Wenstrom, K. D., Desai, R., Owen, J., et al.; Comparison of Multiple-marker Screening with Amniocentesis for the Detecuion of Fetal Aneuploidy in Women >35 years old. Am. J. Obstet. Gynecol. 173: 1287, 1995.
- Johnson, A., Wapner, R. J.; Mosaicism: implications for postnatal outcome.Curt: Opin. Obstet. Gynecol., 10: 126, 1997.

EL RECIÉN NACIDO CON SÍNDROMES CROMOSÓMICOS

Augusto Sola

La incidencia de alteraciones cromosómicas en el recién nacido es de 0,5 a 1%. Sin embargo, estas anomalías cromosómicas son responsables de hasta un 60% de los abortos espontáneos que ocurren durante el primer trimestre y de aproximadamente 5% de los abortos espontáneos tardíos.

El ser humano posee 46 cromosomas en cada célula somática normal, lo que se denomina estado ***diploide***. Veintidós pares de cromosomas son autosómicos y son idénticos en ambos sexos. En los individuos de sexo femenino, los cromosomas sexuales constituyen un par homólogo, denominados cromosomas X, mientras que los individuos de sexo masculino tienen un par no homólogo constituido por un cromosoma X y un cromosoma Y.

>> TABLA 1. Distribución de anomalías cromosómicas en abortos

TIPO	INCIDENCIA (%)
Trisomía	52
14	3,7
15	4,2
16	16,4
18	3,0
21	4,7
22	5,7
Otra	14,3
45,XO	18
Triploidía	17
Tetraploidía	6
Transiocación desbalanceada	3
Otras alterac. cromosómicas	4

Adaptado de Thompson, M. W.: Thompson and Thompson's Genetics in Medicine, 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1.986.

Las alteraciones cromosómicas ejercen su efecto sobre el fenotipo mediante un defecto en la "dosis" de los genes ubicados en el cromosoma anómalo. Estas alteraciones cromosómicas pueden clasificarse en dos categorías: alteraciones numéricas (***aneuploidías***) o alteraciones estructurales. Los mecanismos por los que estas anomalías se producen pueden ser por mala distribución de los pares de cromosomas, lo que causa aneuploidías (trisomías 21, 18 y 13, monosomías tales como 45 XO y otras alteraciones numéricas tales como XXX, XXY y XYY); o mediante la redistribución o reorganización del material genético entre cromosomas (translocaciones, duplicaciones, inserciones, deleciones y deleciones submicroscópicas). Éstas son las alteraciones estructurales que ocurren de 4 a 7% de los embarazos reconocidos y la mayoría tiene un efecto adverso tal sobre la morfogénesis del embrión que éste no logra sobrevivir. Entre 93 y 96% de las aberraciones cromosómicas encontradas en abortos tempranos corresponden a alteraciones en el número de cromosomas. La naturaleza de las alteraciones cromosómicas encontradas en los recién nacidos vivos es diferente de la encontrada en productos de abortos espontáneos. Se calcula que aproximadamente 1 en 500 fetos (0,2%) con 45 cromosmas, XO, llega al término del embarazo en comparación con 4% de las trisomías 13 y 18 y 20% de los casos de trisomías 21.

ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

Un número anormal de cromosomas es más comúnmente la consecuencia de una distribución anormal durante la división celular. Durante la división meiótica de los gametos, un cromosoma de cada par de autosomas y uno de los cromosomas sexuales son distribuidos al azar en cada célula hija, mientras que durante la mitosis cada cromosoma se separa longitudinalmente de manera que cada célula hija recibe exactamente el mismo material genético.

Los mecanismos que llevan a alteraciones numéricas en general son secundarios a no disyunción, en la que la segregación anormal lleva a la ganancia o pérdida de uno o más cromosomas en una de las células hijas. Esta célula se denomina ***aneuploide*** dado que el número de cromosomas no es un múltiplo exacto del número haploide. El fenómeno de no disyunción ocurre tanto durante la meiosis como durante mitosis. Las gametas aneuploides pueden surgir durante el estadio I o durante el estadio II de la meiosis. Durante la primera división meiótica, los cromosomas homólogos se unen, se recombinan y luego se segregan, con un cromosoma homólogo migrando a cada célula hija. Así, el número de cromosomas se reduce a la mitad. Durante la segunda división meiótica, las cromátides hermanas se separan y cada una de ellas migra a cada célula hija. Entonces, el contenido genético se reduce a la mitad del estado haploide en la gameta resultante. La fertilización de una gameta aneuploide por una gameta normal resultará en la concepción de un individuo con un cromosoma extra (trisomía)

o faltante (monosomía). La mayoría de las aneuploidías resulta en un embrión no viable. Todos los individuos concebidos con monosomía autosómica y la mayoría de las trisomías autosómicas resultan en aborto espontáneo.

La anormalidad cromosómica más frecuente en el período neonatal es la trisomía 21 o síndrome de Down. En esta alteración, entre 90 y 95% de los casos el error meiótico proviene de la madre y la mayoría sucede durante la primera división meiótica. La mayoría de las no disyunciones ocurre durante la primera división meiótica. Aunque los mecanismos de no disyunción no han sido completamente dilucidados, se encuentra una fuerte asociación con la edad materna avanzada.

Entre las anormalidades numéricas de los cromosomas sexuales, las más comunes son el síndrome de ***Klinefelter*** (47, XXY), 47 XYY, 47 XXX y el síndrome de ***Turner*** (45 XO). Los fenotipos correspondientes a las aneuploidías de cromosomas sexuales en general presentan alteraciones leves y muchos de ellos no son evidentes hasta la pubertad. Una excepción a esto es la monosomía del cromosoma X o síndrome de Turner 45, XO, en que la mayoría resulta en pérdida temprana del embarazo.

Las anormalidades numéricas que tienen un número de cromosomas que resulta un múltiplo del número haploide se encuentran en productos de abortos espontáneos. La triploidía generalmente es el resultado de la fertilización del ovocito por dos espermatozoides, por lo que las células del embrión tendrán 69 cromosomas. Algunos de estos fetos sobreviven al término. La tetraploidía (número modal de 92) es incompatible con la viabilidad del embrión.

Si la no disyunción ocurre durante la mitosis, dará lugar al mosaicismo, es decir, coexistirán más de una línea celular en un mismo individuo. En general, el fenotipo es más leve que cuando todas las células son aneuploides, pero no se puede establecer un pronóstico basado en el número de células afectadas en sangre periférica dado que es posible que la línea celular anormal sea mayoritaria en órganos o tejidos fundamentales y poco representada en sangre periférica.

Otro mecanismo de aneuploidía es el retraso en anafase. En este fenómeno, un cromosoma del par no se mueve a la misma velocidad que su cromosoma hermano durante la anafase y se pierde. En general, esta pérdida resulta en una población celular mosaico con una línea celular euploide y otra monosómica.

ANOMALÍAS NUMÉRICAS DE CROMOSOMAS AUTOSÓMICOS

TRISOMÍA 21

Es la alteración cromosómica más frecuente en el recién nacido vivo. Los mecanismos de producción fueron discutidos previamente en esta sección.

Las características más prominentes de presentación al nacer son:

Perfil facial aplanado	90%
Reflejo de Moro incompleto	85%
Fisuras palpebrales inclinadas	80%
Hipotonía	80%
Piel del cuello redundante	80%
Hiperflexibilidad articular	80%
Displasia pelviana	70%
Displasia de la falange media del meñique	60%
Clinodactilia	50%
Pliegue simiano	45%
Cardiopatía congénita	40%

La cardiopatía congénita más frecuentemente asociada con síndrome de Down es el defecto de las almohadillas endocárdicas o canal AV. Le siguen en orden de frecuencia: CIV, ductus arterioso persistente, CIA y arteria subclavia aberrante. Existe un riesgo aumentado de desarrollar prolapso de la mitral con o sin regurgitación tricuspídea y aórtica, pero no ocurrirá antes de los 18 años de vida.

Ocasionalmente, al nacer pueden presentar cataratas congénitas, estenosis traqueal, atresia de esófago, atresia duodenal, onfalocele, estenosis pilórica, páncreas anular, enfermedad de Hirschprung y ano imperforado.

Las alteraciones tiroideas son frecuentes con hipotiroidismo, atireosis o hipertiroidismo.

La incidencia de leucemia en el síndrome de Down es del 1% y puede presentarse como leucemia congénita. También presentan alteraciones inmunológicas que involucran tanto la mediada por las células B como la de los linfocitos T, con una mortalidad por infecciones más alta que la de la población general.

Entre 10 y 20% de los individuos con trisomía 21 tienen dislocación atloidoaxoidea asintomática, pero los síntomas asociados con compresión de la médula espinal son raros antes de los 10 años de vida.

El desarrollo neurológico e intelectual tiende a enlentecerse con el tiempo. El cociente de desarrollo en niños con trisomía 21 de menos de 3 años es equivalente a un CI >50, pero el promedio en adultos jóvenes es de 24.

La mayor causa de mortalidad temprana en estos niños es el defecto cardíaco congénito. Si nacen con cardiopatía congénita, la sobrevida al año de vida es de 76%, mientras que si no tienen cardiopatía la sobrevida al año es cercana al 90%.

CONSEJO GENÉTICO

La etiología del síndrome de Down es la trisomía total o parcial del cromosoma 21. La trisomía total representa el 94% de los

casos de este síndrome; en un 2,4% de los casos el genotipo es un mosaicismo y en el 3,3% se debe a una translocación.

La no disyunción se relaciona directamente con la edad materna, de manera que la incidencia de síndrome de Down en un neonato vivo al término es de 1 en 1.500 si la madre tiene entre 15 y 29 años, y aumenta a 1 en 50 cuando la edad materna al momento de la concepción es de más de 45 años.

Antes de brindar consejo genético a los padres de un niño con trisomía 21 se debe determinar si ésta se debe a una translocación heredada de uno de los padres.

El riesgo de recurrencia es de 1% a menos que uno de los padres sea portador de una translocación. En este caso, el riesgo de recurrencia es significativamente más elevado y dependerá del tipo de translocación y del sexo del progenitor portador de la translocación.

Habitualmente, el mosaicismo presenta un fenotipo más leve. En este caso, el cociente intelectual puede variar desde severo retardo mental hasta una inteligencia normal o casi normal y no se correlaciona con el fenotipo clínico.

TRISOMÍA 18 (SÍNDROME DE EDWARD)

Es el segundo síndrome de malformación múltiple en frecuencia, con una incidencia de 3 por mil recién nacidos vivos. Ocurre más frecuentemente en el sexo femenino con una preponderancia de 3:1. Es un síndrome altamente pleomórfico con más de 130 anomalías diferentes asociadas. Los hallazgos clínicos más comunes incluyen:

- Actividad fetal disminuida, polihidramnios, retraso de crecimiento intrauterino, prematurez, postérmino, hipoplasia de músculos esqueléticos y de tejido subcutáneo y adiposo.
- Occipucio prominente, orejas de implantación baja, malformadas, fisuras palpebrales cortas, boca pequeña, paladar angosto y ojival, micrognatia.
- Manos cerradas en un puño, con sobreposición del dedo índice sobre el medio y del quinto sobre el cuarto. Hipoplasia ungueai. Hallux corto y en flexión dorsal. Pies en "mecedora".
- Esternón corto.
- Pelvis pequeña con abducción limitada de las caderas.
- Criptorquidismo.
- Cutis marmorata.
- Cardiopatías congénitas: CIV, CIA, ductus permeable.
- Anomalías renales: hidronefrosis, riñón poliquístico, riñón ectópico.

Estos niños son débiles y frecuentemente requieren reanimación al nacer. Su capacidad para alimentarse es pobre y tienen retraso de crecimiento posnatal además del prenatal. El 50% fallece en el primer mes de vida y la mayoría lo hace antes del primer año de vida. Los pocos casos que sobreviven al primer año tienen retraso mental severo y serán incapaces de caminar sin soporte.

La mayoría de las trisomías 18 ocurre por el mecanismo de no disyunción. Si se detecta una translocación en el cariotipo, se debe realizar un estudio cromosómico en ambos padres para detectar la presencia de la translocación en uno de ellos, lo que se asocia con alto riesgo de recurrencia. Si no existe transiocación, el riesgo de recurrencia es menor al 1%.

Una vez establecido el diagnóstico, se debe proveer adecuado soporte emocional e información sobre el pronóstico. Se debe aconsejar acerca de la alternativa de evitar la intervención médica excesiva o fútil para no prolongar el sufrimiento de estos niños con tan pobre pronóstico neurológico y de sobrevida.

TRISIOMÍA 13 (SÍNDROME DE PATAU)

Tiene una incidencia de 1 en 5.000 recién nacidos vivos. La sobrevida media en estos niños es de 2,5 días. Más del 80% fallece antes del primer mes de vida. Los sobrevivientes tienen retraso mental severo, retardo de crecimiento y convulsiones.

Las características clínicas más frecuentes en el período neonatal son:

- Holoprosencefalia, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, mielomeningocele.
- Microcefalia con frente aplanada.
- Microftalmia. Coloboma de iris. Displasia de retina. Hipo o hipertelorismo. Ciclopía.
- Labio leporino, paladar hendido o ambos. Micrognatia. Hendidura lingual.
- Defectos del cuero cabelludo, aplasia cutis congénita.
- Hemangiomas capilares con predominio en la frente.
- Hipoplasia pelviana.
- Cardiopatías congénitas en 80% de los casos: CIV, ductus, CIA, dextrocardia, y otras cardiopatías complejas, en orden de frecuencia.
- Criptorquidismo, escroto en chal, hipospadias.
- Hernia inguinal y/o umbilical, onfalocele. Riñón poliquístico, hidronefrosis. Persistencia de hemoglobina fetal, trombocitopenia.

Dados la alta mortalidad y el mal pronóstico a corto plazo se deben evitar las intervenciones quirúrgicas y los procedimientos en la infancia temprana. Las serias malformaciones del sistema nervioso central hacen fútil todo tratamiento invasivo que intente prolongar la vida de estos recién nacidos.

La presencia de mosaicismo se asocia con un cuadro clínico menos severo, con grados de deficiencia mental variables.

TRISOMÍA 8

La mayoría de los casos son mosaicismos ya que la trisomía 8 completa usualmente es letal en etapas tempranas de la vida intrauterina. Estos niños tienen retardo mental entre leve y severo, frente prominente, ojos profundos, hipertelorismo, estrabismo, nariz ancha ,labios grandes y llenos, micrognatia, paladar hendido, orejas prominentes, camptodactilii, contracturas articulares, pliegues profundos de las palmas y plantas, y

anomalías renales cardíacas. El pronóstico depende del grado de severidad del compromiso neurológico.

MOSAICISMO DE TRISOMÍA 9: Estos recién nacidos presentan retardo de crecimiento intraútero y deficiencia mental severa. Las dos terceras partes tienen cardiopatía congénita. Los rasgos faciales característicos incluyen fisuras palpebrales cortas en orientación mongoloide, nariz corta, puente nasal ancho y prominente, micrognatia, orejas bajas y posteriormente rotadas. Suelen tener contracturas articulares, cifoescoliosis y cutis marmorata. La mayoría fallece en el período posnatal inmediato. Los pocos que sobreviven tienen retardo mental severo.

ANOMALÍAS NUMÉRICAS DE CROMOSOMAS SEXUALES

Un aumento del número de cromosomas X o Y aumenta la posibilidad de retardo mental y de otras anomalías anatómicas. Excepto por la monosomía del X, las alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales no afectan el desarrollo prenatal en la misma medida que las aneuploidías autosómicas y no presentan cambios fenotípicos durante el período neonatal. La mayoría no se manifestará hasta la pubertad. La Tabla 2 lista las anomalías numéricas de cromosomas sexuales más comunes en el humano.

SÍNDROME DE TURNER

Aunque su incidencia es de sólo 1 en 10.000 recién nacidas vivas, es una de las alteraciones cromosómicas más comunes en abortos espontáneos. La presencia de un higroma quístico en una ecografía fetal en el segundo trimestre es el signo que más frecuentemente nos alerta sobre la posibilidad de síndrome de Turner en un feto femenino.

El genotipo de este síndrome es 45, XO, aunque se pueden encontrar mosaicismos en un 10% de los casos con 46, XX/45, XO y otras alteraciones estructurales tales como 46, X/de 1X o 46, X/Xiso. Fenotípicamente, todos éstos se manifiestan de manera similar. La Tabla 2 resume los hallazgos clínicos más encontrados. Hallazgos ocasionales incluyen retardo mental, estrabismo, ptosis, malformaciones esqueléticas, hipertensión y depresión, entre otros.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Este síndrome corresponde al genotipo 47, XXY y se encuentra en 1 de cada 700 a 1.000 recién nacidos vivos del sexo masculino. Los rasgos fenotípicos más destacados son: tendencia a extremidades largas con una relación segmentos superiores/inferiores baja, talla alta, complexión delgada, testículos y pene pequeños. Puede verse criptorquidismo e hipospadias. Ginecomastia frecuente.

Falta de desarrollo sexual y masculinización en la pubertad.

Infertilidad.

Tendencia a retraso mental leve con cociente intelectual <80. Trastornos de conducta y de adaptación social.

ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES

Las anormalidades cromosómicas estructurales son el resultado de rupturas cromosómicas no reparadas apropia-

>> TABLA 2. Frecuencia y fenotipo de las aneuploidías de cromosomas sexuales

CARIOTIPO	FENOTIPO	FRECUENCIA APROXIMADA
XXY	Síndrome de Klinefelter	1 en 700 varones
XXXV	Variante del S. de Klinefelter	1 en 2.500 varones
XXXXY	Retardo mental, falta de desarrollo sexual severo, sinostosis radiocubital.	Raro
XXX	Retardo mental leve, deficiencia gonadal	1 en 1.000 mujeres
XXXX	Retardo mental severo	Raro
XXY/XY y XXY/XX mosaicismos	Similar al S. de Klinefelter	5-25% de fenotipo Klinefelter
XXX/XX mosaicismos	Similar al XXX	Raro
XO	Síndrome de Turner	1 en 2.000 RN mujeres vivas
XO/XX y XO/XXX mosaicismos	Síndrome de Turner, diferentes grados	Frecuente
Anom. estructurales del X	Talla alta, trastornos de conducta	Frecuente
XYY		1 en 800 varones
XXYY	Similar al S. Klinefelter, alta talla	Raro

Adaptado de Vogel, F., Motulsky, A. G., Human Genetics: problems and approaches. New York Springier-Verlag, 1.979.

damente. Las reorganizaciones cromosómicas pueden mantener el contenido genético diploide, en cuyo caso hablamos de anomalías estructurales balanceadas, o pueden resultar en aneuploidía para uno o más segmentos cromosómicos, en cuyo caso se consideran desbalanceadas. Los mecanismos de producción de las anomalías cromosómicas estructurales pueden ser: ***translocaciones, inversiones, inserciones, deleciones, duplicaciones*** y la formación de ***isocromosomas***.

La translocación es el intercambio de segmentos cromosómicos entre dos cromosomas. Existen dos tipos de translocaciones: robertsonianas y recíprocas. En las translocaciones recíprocas se produce la ruptura entre dos brazos de los cromosomas involucrados y el intercambio ocurre en los segmentos distales. Los cromosomas resultantes son híbridos de los cromosomas intervinientes. Aunque la mayoría de estas translocaciones recíprocas balanceadas no se manifiesta en un fenotipo anormal, conlleva cierto riesgo de producir gametas anormales y, por lo tanto, de transmitir el defecto a la descendencia.

La ***translocación robertsoniana*** es el resultado de una fusión centromérica de cromosomas por lo general acrocéntricos. El cromosoma derivado contiene dos brazos largos acrocéntricos unidos en la región centromérica. Dado que la reorganización cromosómica en este caso es un cromosoma fusionado, el portador de esta translocación tiene un número modal de 45 en lugar de 46. La translocación robertsoniana más común es la t (14q21q), que involucra a los cromosomas 14 y 21.

Cuando células portadoras de esta translocación se dividen, existen cuatro resultantes posibles: normal, translocación balanceada, translocación más el cromosoma 21 normal dando lugar a una trisomía 21, o monosomía 14 que es no compatible con la vida fetal.

Así, una mujer portadora de una translocación robertsoniana entre cromosomas 14 y 21, tiene entre 10 y 15% de riesgo de tener un hijo con síndrome de Down que tendrá dos copias del cromosoma 21 más el cromosoma fusionado resultante que contiene material genético de ambos 14 y 21: 46, -14 + t (14q21q). Aproximadamente 4% de los síndromes de Down son portadores de una translocación robertsoniana. Si esta traslocación es familiar, el riesgo de recurrencia es alto. Si es una translocación de novo, en ese individuo el riesgo de recurrencia es cercano a cero.

La ***inversión cromosómica*** es el resultado de la ruptura en dos sitios en un único cromosoma con reversión de la orientación del segmento durante la reparación. Aunque en la mayoría de los casos la inversión no se manifiesta en alteraciones fenotípicas en el portador, existe cierto riesgo reproductivo dado que durante la recombinación meiótica se puede formar un cromosoma recombinante desbalanceado.

En la duplicación cromosómica, un segmento de tamaño variado es duplicado dentro del cromosoma. Dado que el cromosoma homólogo es normal, el individuo tiene una trisomía parcial, ya que tiene tres copias de los genes contenidos en el segmento duplicado.

Otra alteración estructural cromosómica es la formación de isocromosomas. Esto ocurre cuando los cromosomas se dividen anormalmente durante la mitosis con ruptura a nivel del centrómero. La célula que recibe el isocromosoma tiene una dosis extra del brazo largo del cromosoma progenitor pero le falta el material genético contenido en el brazo corto. Este fenómeno forma parte de algunos casos de trisomías autosómicas y es responsable de cerca del 10% de los casos de síndrome de Turner.

La ***deleción cromosómica*** puede ser terminal o intersticial. En cualquier caso, se pierde material genético y por lo tanto la anomalía es desbalanceada y el individuo es monosómico para el segmento faltante.

Las nuevas técnicas de diagnóstico citogenético ahora permiten la detección de deleciones que antes escapaban al diagnóstico dado que son submicroscópicas. Estas deleciones submicroscópicas o ***microdeleciones*** pueden dar lugar a la pérdida de uno o más genes ubicados en el segmento faltante, y dan lugar a los síndromes de microdeleción o síndromes de genes contiguos. Los individuos con una microdeleción tienen una sola copia de los genes involucrados en cada célula, lo que se denomina aneusomía segmental. Estos síndromes de genes contiguos pueden detectarse mediante la técnica de hibridación fluorescente *in vitro* o FISH. En la actualidad, existen más de 20 síndromes identificados originados por microdeleciones. La Tabla 3 lista aquéllos para los que se dispone de una sonda de ADN para realizar el diagnóstico citogenético.

Los síndromes de ***Angelman*** y ***Prader Willise*** describen en más detalle en la Sección 5 de este mismo capítulo bajo el tópico de mecanismos no tradicionales de herencia.

>> TABLA 3. Síndromes de microdeleción que pueden diagnosticarse mediante fish

SÍNDROME	LOCALIZACIÓN	ALTERACIÓN CROMOSÓMICA
Alagille	20p12.1 - 11.23	Deleción
Angelman	15q11-13	Deleción (genes maternos)
Cri du Chat	5p15.2-15.3	Deleción
DiGeorge/VCF/ Schprinzen	22g11.21-11.23	Deleción
Miller-Diecker	17p13.3	Deleción
Prader-Willi	15q11-13	Deleción (genes paternos)
Rubinstein-Taybi	16p13.3	Deleción
Smith-Magenis	17p11.2	Deleción
WAGR	11 p13	Deleción
Williams	7g11.23	Deleción
Wolf-Hirschhorn	4p16.3	Deleción

Adaptado de Jones, O. W., Cahill, T. C.: Basic Genetics and Patterns of Inheritance. En Creasy and Resnik (ed) Maternal Fetal Medicine, 1.999

El síndrome de ***Williams-Beuren*** es una enfermedad del neurodesarrollo caracterizada por rasgos faciales típicos, estenosis aórtica supravalvular, anomalías del tejido conectivo, baja talla y un perfil de personalidad característico. Los rasgos faciales predominantes son: labios prominentes, boca grande, angostamiento bitemporal, mejillas llenas, estrabismo, e iris "estrellados". En general, tienen problemas de alimentación y falla de crecimiento en los primeros meses de vida. En algunos pacientes además se asocia con hipercalcemia en edad temprana. Tienen un perfil intelectual característico con retardo mental de grado similar al síndrome de Down, pero con cierta preservación del lenguaje expresivo y de la capacidad de reconocimiento facial, y dificultades del proceso visuoespacial. Son locuaces y muy sociables, y suelen tener entonación musical perfecta. Ocurre en 1 de cada 20.000 a 50.000 recién nacidos vivos, en general en forma esporádica, aunque se han descripto familias afectadas por este síndrome. Se trata de un síndrome de genes contiguos por haploinsuficiencia de los genes ubicados en la región 7g11.23.

SECUENCIA DE DIGEORGE Y SÍNDROME VELOCARDIO-FACIAL (SÍNDROME DE SCHPRINTZEN)

Estos dos síndromes parecen ser diferentes manifestaciones de un mismo defecto genético. En ambos, la deleción en el cromosoma 22 en la región 22g11.2 causa monosomía para esa porción del cromosoma 22. Algunos pacientes con síndrome de DiGeorge tienen deleción de otros cromosomas (10p 13, 18g21.33 y 4g21.3-q25), pero el 90% tendrá una deleción detectable mediante FISH con la sonda específica para esta región mencionada en el cromosoma 22.

Clínicamente, el síndrome de DiGeorge es mejor catalogado como Secuencia de Di George, ya que consiste en un defecto primario del cuarto arco branquial y los derivados de la tercera (timo y paratiroides) y cuarta (paratiroides) hendiduras branquiales. Estas estructuras dan origen al timo y la paratiroides, por lo que estos pacientes tienen aplasia o hipoplasia tímica con la consiguiente alteración inmunológica celular, e hipoparatiroidismo o ausencia de la glándula paratiroides con hipocalcemia severa. Las alteraciones cardiovasculares dominantes son las anomalías conotroncales (tronco arterioso), CIV, anomalías del arco aórtico (interrupción del arco aórtico, arco aórtico derecho), ductus arterioso persistente y ***tetralogía de Fallot.***

Los rasgos faciales específicos en casos de monosomía 22q son anomalías del pabellón auricular, fisuras palpebrales cortas y surco nasolabial corto. Ocasionalmente, pueden tener retraso mental leve, insuficiencia velofaríngea, ***ano imperforado, atresia de coanas, atresia esofágica*** y ***hernia diafragmática congénita.***

El ***síndrome velo-cardio-facial*** se caracteriza por hendidura del paladar secundario, rasgos faciales característicos y cardiopatía congénita. El paladar hendido muchas veces es submucoso y se asocia con incompetencia velopalatina. Los rasgos faciales incluyen nariz prominente con base ancha y alas de la nariz angostas, hipoplasia malar, cara elongada con mandíbula pequeña y ***retrognatia***. En la mitad de los casos se encuentra ***microcefalia*** y un alto porcentaje presenta dificultades para el aprendizaje, baja talla de comienzo posnatal, manos largas e hiperextensibles con dedos finos y pérdida de la audición como complicación de ***paladar hendido*** si no se insertan tubos timpánicos precozmente. Las malformaciones cardíacas están presentes en 85% de estos pacientes, y las más comunes son: CIV (62%), arco aórtico derecho (52%), tetralogía de Fallot (21%) y arteria subclavia aberrante. El 80% de estos niños tiene hipotonía en la infancia y 20% presentará hipocalcemia neonatal transitoria. Algunas veces, se encuentra ***secuencia de Robin*** en estos pacientes. Otros hallazgos ocasionales incluyen escoliosis, alteraciones en la retina, coloboma, cataratas y ausencia tímica con disfunción de células T. La forma de herencia es autosómica dominante con deleción de la región 22g11.21q 11.23. El análisis citogenético por FISH detecta el 20% de los casos.

ASOCIACIÓN WAGR

La deleción submicroscópica del 11pl3 merece ser mencionada por separado ya que estos individuos tienen 60% de probabilidades de desarrollar ***tumor de Wilms*** en la infancia. Esta asociación se denomina WAGR (Wilms, Aniridia, anomalías Genitales, Retardo mental). La mayoría tiene retraso mental de moderado a severo, el 50% tiene retraso de crecimiento y ***microcefalia***, la mayoría tiene aniridia, cataratas congénitas, ceguera y nistagmo, y muchos tienen criptorquidismo e hipospadias. En general, es una deleción espontánea, de novo, aunque existen casos familiares causados por la transmisión desbalanceada de una translocación balanceada insercional. Los pacientes con casos esporádicos de aniridia aun sin la deleción citogenética tienen alto riesgo de desarrollar tumor de Wilms y deben ser seguidos cuidadosamente.

OTRAS ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE CROMOSOMAS AUTOSÓMICOS

Deleciones: Se resumen los hallazgos más frecuentes en las deleciones conocidas de cromosomas autosómicos.

DUPLICACIONES

Duplicación de 3q: Todos tienen retardo de crecimiento posnatal severo y deficiencia mental severa. La mayoría tiene anomalías estructurales del SNC y convulsiones. El fenotipo es similar al síndrome de Cornelia de Lange con hipertricosis, filtrum nasolabial largo y micrognatia. Craneosinostosis. Cardiopatías en 75% de los casos.

Duplicación de 4p: RCIU, retardo mental severo en 100% de los casos, hipertonía en la infancia, luego hipotonía, convulsiones. Manos y pies similares a la trisomía 18 (***camptodactilia, clinodactilia, pies en mecedora***).

Duplicación de 9p: RCIU, retraso mental severo, pubertad tardía, dedos cortos con hipoplasia de falanges terminales, hipertelorismo.

Duplicación de 10q: RCIU, retardo mental severo, microcefalia, ptosis, paladar hendido, malformaciones renales y cardíacas. El 50% fallece en el primer año de vida.

Duplicación de 15q: Profundo retardo mental, RCIU y posnatal, camptodactilia en el 100% de los casos, aracnodactilia, nariz prominente, puente nasal ancho y cardiopatía congénita que en general causa la muerte durante la infancia.

Duplicación de 22q11: Síndrome de ojo de gato: Estos niños tienen ***coloboma de iris***, idénticos (satélites) del cromosoma 22, todo coroide y/o retina y atresia anal. Tienen retardo mental leve y puede ocurrir hipertelorismo. Usualmente, el brazo corto y una pequeña porción del brazo largo (22pter a q11) están afectados. En general, también resulta de una duplicación intersticial decromosoma extra que contiene dos segmentos 22q 11.

BIBLIOGRAFÍA

- Jones, K. L. (ed); Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations, WB Saunders, 5th Edition, 1997.
- Jackson, D. A.; Nuclear Organization: Uniting Replication Foci, Chromatin Domains and Chromosome Structure.Bioessavs, 17:587-591, 1995.
- Latt, S. A.; Analysis of Sister Chromatid Exchange and Chromosome Replication Kinetics Using BrdU-dye Techniques Virchows.Arch. B. Cell. Pathol., 29:19-27, 1978.
- Lyons, M. F.; Epigenetic Inheritance in Mammals Trends.Genet., 9:123-128, 1993.
- Rappold, G. A.; The Pseudoautosomal Regions of Human Sex Chromosomes.Hum. Genet.. 92:315324, 1993.
- Ried, T., Baldini, A., et al.; Simultaneous Visualization of Seven Different Probes by *in situ* Hybridization Using Combinatorial Fluorescence and Digital Imaging Microscopy.Proc. Nai. Acad. Sci., USA 89:1388- 92, 1992.
- Thompson, M. W.; Thompson and Thompson's Genetics. En: Medicine. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.
- Warburton, D., Yu, C.; et al.; Mosaic Autosomal Trisomy in Cultures from Spontaneous Abortions. Am. J. Hum.Genet., 30:609-618, 1981.

SECCIÓN 5

DEFORMACIONES CRANEOFACIALES

Augusto Sola

Según J. Gould, una de las características más importantes de la evolución humana es el marcado retraso en la maduración neurológica, de manera que nuestros cerebros continúan creciendo lentamente por un período de tiempo más prolongado que en los otros primates. Passingham indica que lleva 6 meses de crecimiento posnatal para que el cerebro humano alcance las proporciones encontradas al nacer en un chimpancé. Así, la gestación humana debería llevar entre 7 y 8 meses más si los neonatos humanos fuesen a nacer con la misma madurez de otros primates. El crecimiento continuo del cerebro humano parece que hace al cráneo humano más vulnerable a las fuerzas mecánicas que en otras especies. Para poder permitir el crecimiento continuo del cerebro, las suturas craneanas permanecen abiertas, con las capas de hueso craneano protegiendo al cerebro en desarrollo.

Las alteraciones congénitas en la forma de la cabeza y de las estructuras faciales son comunes, aunque la mayoría resolverá espontáneamente en los primeros años de vida extrauterina. Cuando esta resolución no ocurre, es necesario un diagnóstico para elaborar un plan terapéutico y prevenir consecuencias adversas a largo plazo. Esta sección tratará sobre las alteraciones más comunes de la forma de la cabeza y deformaciones de las estructuras faciales que resultan de la compresión fetal hacia el final del embarazo. Se pondrá énfasis en distinguir la restricción extrínseca de la cabeza de las malformaciones debidas a problemas intrínsecos en la morfogénesis craneofacial. En general, el primer tipo de problemas tiene un mejor pronóstico de corrección total y un riesgo bajo de recurrencia, mientras que las consecuencias de causas intrínsecas son más difíciles de tratar y pueden tener implicancias genéticas familiares.

Las fuerzas mecánicas juegan un rol importante en la morfogénesis, tanto normal como patológica. Cuando un defecto estructural resulta del impacto de fuerzas mecánicas inusuales sobre tejidos por lo demás normales, se habla de "***deformación***". Este defecto debe diferenciarse de "***malformación***", que es el resultado de una morfogénesis anormal de los tejidos, o de una "***disrupción***" que es causada por la destrucción de estructuras normalmente formadas antes.

Existen dos categorías mayores de deformaciones: 1. deformación intrínseca resultante de fuerzas mecánicas anormales causadas por un problema intrínseco del feto (pie bot neurológico, por ej.) y 2. deformación extrínseca producida por el impacto de fuerzas mecánicas externas sobre un feto normal (por ej., pie bot posicional). Cerca del 2% de los neonatos tiene una deformación extrínseca y esta deformación en general se produce hacia el final del embarazo. El término secuencia de deformación hace referencia a las consecuencias múltiples de una única causa deformante. Por ejemplo, la secuencia de deformación por oligoamnios que puede asociarse con una variedad de deformaciones que afectan a las extremidades y a las estructuras faciales.

La ***constricción uterina*** puede reducir el crecimiento fetal y resultar en una deficiencia del crecimiento intrauterino con malformaciones fetales asociadas. Estos niños tienden a mostrar un crecimiento acelerado para alcanzar su potencial genético durante los primeros meses de vida posnatal. Las articulaciones que han sido constreñidas externamente tienden a mostrar mejoría en el rango de movimientos una vez liberada la presión después del nacimiento. Cualquier situación que lleve a la sobredistensión uterina puede desencadenar el parto prematuro. Esto es particularmente frecuente en las gestaciones múltiples o en los casos de malformaciones uterinas. Así, las deformaciones posturales asociadas con deficiencia del crecimiento y/o prematurez deben llevar a considerar la posibilidad de una limitación extrínseca. Si éste es el caso, el niño habitualmente mostrará mejoría progresiva luego del nacimiento.

Aquellos factores que aumentan la posibilidad de compresión fetal en útero pueden tener origen fetal o materno. Los factores maternos incluyen: primiparidad, pequeño tamaño de la madre o del útero, malformación uterina, fibromiomatosis uterina y/o pelvis pequeña. Los factores fetales incluyen: ubicación temprana de la cabeza en la pelvis menor, posición fetal o presentación fetal anormal, ***oligoamnios***, feto grande o fetos múltiples. Estos factores pueden llevar a deformaciones de la nariz, las orejas, la mandíbula, el cuello y las extremidades.

La deformación de la nariz puede asociarse con presentación facial, posición transversa o compresión fetal severa por embarazo múltiple o malformación uterina. En la mayoría de los casos, la nariz se comprimirá o se desviará y parecerá más corta. Ocasionalmente, el cartílago nasal estará dislocado y resultará en asimetría nasal. La abertura nasal del lado hacia donde se ubica el cartílago dislocado aparecerá más pequeña. La compresión o desviación nasal es común y en general se resuelve espontáneamente. La ***dislocación anterior del tabique nasal*** ocurre en menos del 2% de los neonatos. Si no se resuelve para el tercer día de vida, se debe reposicionar el cartílago dentro del surco anatómico del piso de la nariz. La deficiencia verdadera de crecimiento nasal puede ser un signo no específico en una variedad de síndromes craneofaciales.

El pliegue excesivo del hélix superior de la oreja y otras alteraciones en el cartílago de la oreja frecuentemente son causados por compresión fetal. La oreja puede aplastarse contra la cabeza en caso de oligoamnios y la presión prolongada sobre el pabellón auricular puede causar crecimiento excesivo. Las orejas aplastadas y grandes con frecuencia se asocian con la agenesia renal, como parte del ***síndrome de Potter***. Estas orejas en realidad son la consecuencia de una deformación causada por el oligoamnios. Cuando una oreja está expuesta a más presión que la otra, puede haber un crecimiento excesivo asimétrico de esa oreja. En ocasiones, la posición en pelviana, en especial cuando se acompaña de desviación de la cabeza en útero, puede resultar en una oreja levantada por el hombro. Estas deformidades auriculares resuelven espontáneamente en las primeras semanas de vida posnatal. Si la deformación es marcada, se puede colocar tela adhesiva para corregirla. Este tratamiento es más exitoso cuanto más temprano se realice, ya que los estrógenos circulantes en los primeros días de vida aportan mayor plasticidad al cartílago.

La ***micrognatia*** puede resultar de la limitación del crecimiento de la mandíbula causado por compresión de la barbilla contra el tórax. Si la compresión es prolongada, se puede observar una indentación sobre el tórax anterior. La compresión marcada puede resultar en necrosis en los pliegues del cuello. Cuando la compresión es asimétrica, puede resultar en asimetría mandibular con desviación lateral. Mas comúnmente, éste es el resultado del atrapamiento de un hombro bajo la mandíbula en la presentación pelviana u oblicua prolongadas. En general, hay un crecimiento compensatorio que corrige el tamaño y la forma de la mandíbula una vez liberada la presión.

Cuando la deformación mandibular es asimétrica, muchas veces se puede evitar la deformación secundaria posnatal que resulta de tortícolis y la posición de reposo asimétrica mediante terapia física del cuello vigorosa. La micrognatia es un hallazgo frecuente de una variedad de patrones de morfogénesis alterada que resultan en un crecimiento mandibular limitado debido a un trastorno malformativo primario. Cuando la micrognatia es asimétrica y se asocia con microtia y/o apéndices preauriculares, debemos considerar el diagnóstico de ***microsomía hemifacial***. La ***tortícolis congénita*** en general se presenta en conjunto con ***plagiocefalia*** (cabeza con forma oblicua) y asimetría mandibular. A menudo, esto es el resultado de la posición anormal de la cabeza en útero. La tortícolis muscular puede resultar de una constricción de un lado de la cabeza, causando isquemia en la porción central del músculo esternocleidomastoideo, seguida por fibrosis. Una masa fibrosa fusiforme puede ser palpable dentro del músculo como un nudo o tumor. Un acortamiento asimétrico del músculo esternocleiomastoideo puede llevar a una posición aberrante de la cabeza con la cabeza inclinada hacia el lado afectado y la mandíbula desviada hacia el lado opuesto. Es importante comenzar el tratamiento activo y pasivo con estiramiento del cuello lo antes posible después del nacimiento. Si la tortícolis persiste con la resultante posición anormal de la cabeza, la deformación craneana puede resultar en una asimetría craneofacial progresiva.

Cuando la ***tortícolis*** del músculo esternocleidomastoideo o una anomalía de las vértebras cervicales mantiene la posición de reposo de la cabeza asimétrica, un moldeamiento progresivo de la cabeza resultará en una forma romboide. Esta escoliosis craneana resulta en prominencia frontal y aplastamiento occipital del lado de reposo preferido con una prominencia occipital contralateral. La distorsión craneal marcada puede ocasionar: ubicación asimétrica de los ojos, pliegue epicántico unilateral, deformación del pabellón auricular y asimetría mandibular. Si la tortícolis continúa sin corrección, la plagiocefalia persistirá y aun puede progresar como consecuencia de modelaje posnatal asimétrico. Los ejercicios de estiramiento pasivos y activos del cuello deben comenzarse lo antes posible para prevenir esta progresión.

Si la ***plagiocefalia*** permanece marcada a los 5 ó 6 meses, es muy probable que no resuelva espontáneamente. La construcción de un casco que limite el crecimiento de las partes prominentes del cráneo mientras permite el crecimiento de las partes aplanadas puede resultar en corrección de la deformación. En los casos en que la tortícolis resulta de un problema de las vértebras cervicales o un trastorno neuromuscular intrínseco, el casco puede limitar la progresión de la deformación. Este tratamiento no será de utilidad en caso de ***craneosinostosis***. Habitualmente, ésta requiere tratamiento neuroquirúrgico para la corrección cosmética. La craneosinostosis lambdoidea o coronal unilateral debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la plagiocefalia.

Los términos ***craneosinostosis*** y ***craneoestenosis*** pueden usarse de manera intercambiable para describir las anomalías craneofaciales caracterizadas por la fusión prematura de las suturas craneanas. En realidad, craneosinostosis hace referencia al proceso de fusión prematura de los huesos craneanos mientras que craneoestenosis se refiere a la forma aberrante del cráneo que resulta del proceso anterior. Cuando se consideran las causas de craneosinostosis es importante determinar la naturaleza del problema antes de brindar consejo a la familia. Además, se debe establecer si la craneosinostosis es una anomalía aislada o si forma parte de un patrón más amplío de malformación, o si existe una malformación del SNC u otro problema médico asociado. Hunter y Rudd sugieren una incidencia de craneosinostosis de 0,4 por mil recién nacidos vivos. La craneosinostosis sagital es la más frecuente, y constituye casi el 60% de los casos. Le siguen en frecuencia la forma coronal y menos frecuentemente la lambdoidea. En general, las suturas craneanas están abiertas al nacer, se interdigitan hacia los *7 1/2* meses y no se cierran por completo hasta la cuarta década. La dura parece ser la guía en la morfogénesis del cráneo y sus suturas. Los sitios de osificación están determinados por fuerzas biomecánicas de estiramiento en la dura madre. La falta de este estiramiento y crecimiento puede ser secundaria a un déficit de crecimiento del cerebro, tal como microcefalia, o puede resultar de una descompresión excesiva de la presión intracraneal, como es el caso de la derivación ventriculoperitoneal para el tratamiento de hidrocefalia. Disminuciones similares de este crecimiento-estiramiento se pueden ver en asociación con síndromes de malformación de la línea media facial o por compresión de la cabeza fetal.

Cuando la craneosinostosis ocurre en presencia del crecimiento normal del cerebro, el cráneo se distorsiona de manera que no mantiene la forma del cerebro subyacente. Así, en la ***craneosinostosis sagital***, el cráneo aparecerá largo y angosto. Cuando se cierran precozmente las suturas coronal y lambdoidea a la vez, el cerebro se dirige hacia arriba y a los lados, y esto resulta en ***braquicefalia*** u ***oxicefalia***. Si sólo se cierra una sutura coronal o una sutura lambdoidea, la cabeza será irregular y se denomina ***plagiocefalia***. Si las suturas metópicas se cierran prematuramente, la cabeza asumirá una forma triangular (***trigonocefalia***). Cuando el problema es una alteración subyacente del cerebro, además se afectará el patrón de crecimiento del cabello y se puede ver un remolino posterior doble.

El descubrimiento reciente de que la compresión prolongada de la cabeza fetal es un factor etiológico de craneosinostosis ayuda a explicar algunos de los fenómenos de predilección en el sexo masculino, dado el crecimiento más rápido en el último trimestre en estos fetos, así como la mayor incidencia en el lado derecho para la craneosinostosis coronal unilateral.

La presencia de malformaciones asociadas también sugiere un gen mutante como causa de esta malformación, aunque la mayor proporción de craneosinostosis parece ser deformacional, causada por factores extrínsecos y no malformacional en origen. Los casos asociados con malformación pueden deberse a un problema primario de la base de cráneo anterior. En estos casos deben buscarse otras anomalías asociadas, como cardiopatías o alteraciones en las extremidades. ***Sindactilia*** es la anomalía asociada más frecuente. Se debe examinar a ambos padres en busca de sindactilia y asimetría facial ya que éstos pueden ser la expresión leve de una mutación genética.

La presión prolongada de la cabeza en el canal del parto puede resultar en desmineralización de ciertas áreas, fenómeno conocido como craneotabes. Éste es más frecuente en el primer hijo o en un feto grande nacido de una madre con pelvis estrecha. La ***craneotabes*** se ve en un 2% de los nacimientos. La presencia de hueso normal a los lados del cráneo ayuda a distinguir el craneotabes de la desmineralización patológica que ocurre en problemas del metabolismo o del tejido conectivo (***hipofosfatasia*** u ***osteogénesis imperfecta***). El craneotabes por compresión resuelve espontáneamente en los primeros meses de vida.

La ***presentación pelviana*** es la posición fetal anormal más frecuente y un tercio de todas las deformaciones ocurre en fetos con presentación pelviana. En una serie de Dunn de 6.000 recién nacidos, el 32% de las deformaciones estaba relacionada con la presentación pelviana. Estas deformaciones incluyeron displasia de cadera, escoliosis postural, asimetría mandibular, tortícolis y pie equino varo. También puede dar lugar a un modelaje de la cabeza que resulta en ***dolicocefalia***, con prominencia occipital. La posición transversa puede dar lugar a escoliosis truncal, micrognatia y compresión facial. La mayoría de las deformidades secundarias a presentaciones fetales anormales tiene excelente mejoría cosmética si no existe otra patología asociada. Se debe brindar tranquilidad a los padres acerca del buen pronóstico de estas condiciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Gould, S. J.; *Ever Since Darwin: Reflection in Natural History,* New York, W. W. Norton and Co., Inc., 1977.
- Passingham, R. E.; Changes in the Size and Organization of the Brain in Man and his Ancestors.*Brain, Behavior and Evolution,* 11:73-90, 1975.
- Dunn, P. M.; Congenital Postural Deformaties. *Brit, Med. Bull.,* 32:71-76, 1976.
- Graham, J. M. Jr.; *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation.* Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2nd Edition, 1988.
- Stoksted, P., Schonsted-Madsen, V.; Traumatology of the Newborn's Nose. *Rhinology,* 17:77, 1979.
- Brown, F. E., Cohen, L. B., Addante, R. R., Graham, J. M. Jr.; Correction of Congenital Auricular Deformaties by Splinting in the Neonatal Period. *Pediatrics,* 78:406-411, 1986.
- Clarren, S. K., Smith, D. W., Hanson, J. W.; Helmet Treatment for Plagiocephaly and Congenital Muscular Torticollis. *J. Pediatrics,* 94:43-36, 1979.
- Clarren, S. K.; Plagiocephaly and Torticollis: Etiology, Natural History, and Helmet Treatment." *J. Pediatrics,* 98:92-95, 1981.
- Hunter, A. G. W., Rudd, N. L.; Craniosynostosis: I. Sagittal synstosis: Its Genetics and Associated Clinical Findings in 214 Patients who Lacked Involvement with Coronal Sutures." *Teratology,* 145:185, 1976.
- Cohen, M. M. Jr.; Craniosynostosis: Incidence, Genetics, Penetrance, Variability, and New Syndrome Updating. *Birth Defects Original Article Series,* 15(5B):13-63, 1979.
- Freeman, J. M., Borkowf, S.; Craniostenosis: Review of the Literature and Report of Thirty-four Cases.*Pediatrics,* 30:57-70, 1962.
- Anderson, H.; Craniosynostosis as a Complication after Operation for Hydrocephalus. *Acta Paediatr. Scand.* 55:192-196, 1966.
- Smith, D. W., Gong, B. T.; Scalp-hair Patterning: Its Origin and Significance Relative to Early Brain and Upper Facial Development. *Teratology, 9:1*734, 1974.
- Graham, J. M. Jr., De Saxe, M., Smith, D. W.;Sagittal Craniostenosis: Fetal Head Constraint as One Possible Cause. J. *Pediatr* 95:747-750,1979.
- Graham, J. M. Jr., Badura, R. J., Smith D. W.; Coronal Craniostenosis: Fetal Head Constraint as One Possible Cause. J. *Pediatr,* 65:995-999, 1980.
- Graham, J. M. Jr., Smith, D. W.; Metopic Craniostenosis as a Consequence of Fetal Head Constraint: Two Interesting Experiments of Nature.*Pediatrics,* 65:1000-1002, 1980.
- Higginbottom, M. C., Jones, K. L.. James, H. E.; Intrauterine Constraint and Craniosynostosis. *Neurosurgery,* 6:39-44, 1980.
- Perrson, K. M., Roy, W. A.. Persing, J. A., Rodeheaver, G. T., Winn, H. R.; Craniofacial Growth Following Experimental Craniosynostosis and Craniectomy in Rabbits. J. *Neurosurg.* 50:187-197, 1979.
- Shillito, J., Matson, D. D.; Craniosynostosis: A review of 519 Surgical Patients.*Pediatrics,* 41:829-853, 1968.
- Hunter, A. G. W., Rudd, N. L.; Craniosynostosis: II. Coronal Synostosis: Its Familiar Characteristics and Associated Clinical Findings in 109 Patients Lacking Bilateral Polysyndactyly or Syndactyly. *Teratology,* 15:301-310, 1977.
- Koskinen-Moffett, L. K., Moffett, B. C. Jr., Graham, J. M. Jr.; Cranial Synostosis and Intrauterine Compression: A Developmental Study of Human Sutures. *Factors and Mechanisms Influencing,* Bone Growth, New York, Alan, R Liss, Inc., 1982, pp. 365-378.
- Graham, J. M. Jr., Smith, D. W.; Parietal Craniotabes in the Neonate: Its Origin and Relevance. J. *Pediatrics,* 95:114-116, 1979.
- Haberkern, C. M., Smith, D. W., Jones. K. L.; The 'Breech Head' and its Relevance. J. *Pediatrics,* 95:114-116, 1979.
- Abroms, I. F., Bresnan, M. J., Zuckerman, J. E., Fischer, E. G., Strand, R.; Cervical Cord Injuries Secondary to Hyperextension of the Head in Breech Presentations.*Obstet. and Gynecol.* 41:369-378, 1973.

SECCIÓN

6 ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO: BAJA TALLA PATOLÓGICA

Augusto Sola

El primer paso frente a un neonato con baja talla es establecer si se trata de una alteración proporcionada o desproporcionada. Los niños con baja talla desproporcionada en general tienen una displasia esquelética, mientras que aquéllos con baja talla proporcionada pueden tener un trastorno generalizado (genético, endocrino, cromosómico o teratogénico, entre otros).

La deficiencia de crecimiento prenatal en general implica un insulto ambiental al feto o un defecto genético generalizado. La injuria fetal tardía con frecuencia mostrará recuperación posnatal. El retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) puede deberse a numerosas causas, tanto de origen genético como adquirido. Más comúnmente, estos bebés pequeños nacen de

madres pequeñas con padres de tamaño normal y recuperan su crecimiento en los primeros meses de vida. Sin embargo, las injurias tempranas en la vida fetal no mostrarán recuperación en los primeros seis meses de vida posnatal. Existe una amplia variedad de síndromes de malformación fetal causados por defectos genéticos, cromosomales, teratogénicos o por infecciones intrauterinas, en que el feto presenta hipoplasia generalizada o localizada. Estos niños no tendrán crecimiento compensatorio y pueden tener una alta mortalidad perinatal.

Aunque de etiologías diferentes, el tamaño pequeño al nacer puede asociarse con alteraciones funcionales importantes. El seguimiento a largo plazo de más de 1.000 adultos que habían nacido con retraso de crecimiento al término sin anomalías congénitas demostró un déficit académico significativo y con mayor necesidad de educación especial. Aquellos que también tenían cabeza pequeña tuvieron menor éxito académico y laboral que los que fueron normocefálicos.

SÍNDROMES ASOCIADOS CON BAJA TALLA

Aunque la lista de síndromes asociados con retraso de crecimiento intrauterino es extensa, es importante tratar de establecer un diagnóstico preciso, basado en la observación clínica, como en rasgos faciales dismórficos característicos de los síndromes de ***Brachmann-de Lange, Rubinstein-Taybi, Russell-Silver, Johansen-Blizzard, leprechaunismo, Seckel Hallerman-Streiff, Smith-Lemli-Opitz, Williams, Noonan, Aarskog y Coffin-Sirus;*** o las malformaciones de extremidades distintivas de Brachmann-de Lange, Rubinstein-Taybi, Silver-Russell, ***Fanconi-pancitopenia, Aarskog y Robinow***.

Así, la presentación clínica y el análisis de los rasgos dismorfológicos pueden orientarnos a un diagnóstico certero. En algunos síndromes, este diagnóstico puede confirmarse mediante estudios de laboratorio específicos, tales como el cariotipo que revela el intercambio de cromátides en el síndrome de Bloom, el análisis de ruptura cromosómica en el síndrome de Fanconi-trombocitopenia, la evaluación de la reparación del ADN en los síndromes de Cockayne y xerodermia pigmentosa, o el uso de hibridación fluorescente *in vitro* (FISH) con sondas específicas para el síndrome de ***Williams***.

La mayoría de estos síndromes se transmite mediante herencia autosómica recesiva (Bloom, Seckel, Donahue y Dubowitz), mientras que otros ocurren esporádicamente, tales como Hallerman-Streiff, Rubinstein-Taybi, RussellSilver, Brachmann-de Lange y Williams. Éstos pueden deberse a una mutación nueva o a una deleción submicroscópica, como por ejemplo, Rubinstein-Taybi, (16p13.3), y Williams (7g11.2). El desarrollo de sondas para FISH para estas enfermedades facilitará el diagnóstico, y asegurará un pronóstico y consejo genético adecuados.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Con la excepción de la aneuploidía de los cromosomas sexuales, la trisomía 21 y el mosaicismo del cromosoma 8, la mayoría de las alteraciones cromosómicas resulta en algún grado de retraso de crecimiento intrauterino. En aquellos síndromes compatibles con la sobrevida pasada la infancia, tales como el síndrome de Turner, y una variedad de síndromes de duplicación o deleción autosómicos, hay una disminución progresiva del crecimiento a lo largo de la infancia y un desarrollo puberal disminuido.

En los pacientes con retraso del crecimiento intrauterino, retraso del desarrollo y rasgos dismórficos, que no puede ubicarse en ningún síndrome conocido, debe realizarse un cariotipo de alta resolución.

En los pacientes con rasgos compatibles con un síndrome de deleción cromosómica específica (18 q-, 4 p-) puede ser necesario repetir el estudio cromosómico con técnicas nuevas o utilizar FISH si los estudios previos no aportaron el diagnóstico. Algunos síndromes cromosómicos sólo son detectables en cultivo de fibroblastos a partir de una biopsia de piel (diploidía/tetraploidía/mixoploidía o tetrasomía I2p). Es importante recordar que algunas niñas con síndrome de Turner, especialmente aquéllas con mosaicismo, no expresan el fenotipo antes de la pubertad, excepto por la baja talla. Así, el estudio cromosómico debe realizarse en todas las niñas en que se detecta baja talla en comparación a la proyectada por la historia familiar, que tienen un cuerpo relativamente proporcionado y en las que no se ha diagnosticado otra alteración.

Se han encontrado varios síndromes de deleción cromosómica asociados con déficit de hormona de crecimiento indicando la localización en genes o regiones cromosómicas que resulta en baja talla. Dado que el gen de la hormona de crecimiento está localizado en el brazo largo del cromosoma 17, no es de sorprender que una deleción de esta región del cromosoma 17 resulte en deficiencia de la hormona de crecimiento.

El síndrome de ***Donohue*** (leprechaunismo) se ha asociado a mutaciones del gen del receptor de insulina sobre el cromosoma 19 p13, lo que resulta en resistencia a la insulina y RCIU, ya que la insulina es un factor de crecimiento fetal importante. Para algunos de los trastornos cromosómicos (síndrome de Turner, síndrome de Down), existen curvas de crecimiento específicas para seguir a estos pacientes y son de gran utilidad para detectar problemas hormonales secundarios.

La deficiencia de crecimiento encontrada en el síndrome de Turner se ha atribuido a la haploinsuficiencia del gen SHOX en el cromosoma X (Xpter-p22.32) y se ha detectado disomía uniparental en 10% de los pacientes con síndrome de Russell-Silver.

TERATÓGENOS

Una variedad de agentes teratogénicos se asocia con alteración del crecimiento intrauterino.

El agente teratogénico que con más frecuencia causa deficiencia prenatal del crecimiento es el alcohol. Ciertas enfermedades maternas pueden causar este mismo resultado por acumulación de toxinas que atraviesan la placenta y afectan al feto (por ej., fenilcetonuria). Infecciones intrauterinas tales como rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, entre otras, pueden causar RCIU. Las manifestaciones sistémicas, la pre-

sencia de coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, petequias y convulsiones pueden ayudar a determinar el diagnóstico.

ALTERACIONES ENDÓCRINAS

ANOMALÍAS DE DESARROLLO Y SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS CON HIPOPITUITARISMO

Una variedad de anomalías del desarrollo o de síndromes genéticos que afectan el hipotálamo y la hipófisis puede resultar en deficiencia de la hormona de crecimiento con o sin deficiencia de otras hormonas tróficas. Muchos de estos síndromes se asocian con anomalías faciales u ópticas. En algunos casos, tales como la ausencia congénita de la hipófisis, el síndrome de la silla turca vacía, el encefalocele transesfenoidal y dos síndromes raros asociados con una silla turca inusual o agrandada, las radiografías laterales del cráneo pueden ser suficientes para orientarnos en el diagnóstico. En otras alteraciones, sin embargo, tales como la holoprosencefalia y la displasia óptico-septal, se requiere de la tomografía computada o de la resonancia magnética del cerebro para el diagnóstico. Por esto, todo niño con deficiencia de la hormona de crecimiento y malformaciones de la cara o de los ojos debe tener un estudio por imágenes del cerebro y de la silla turca para descartar una malformación de la hipófisis o del hipotálamo.

Existen varios síndromes genéticos no asociados con malformaciones del eje hipotálamo-hipofisiario que tienen insuficiencia hipofisiaria como un componente frecuente. Los niños con el síndrome de Pallister-Hall (hamartoma o hamartoblastoma hipotalámico, polidactilia, anomalías renales y/o del ano y alteraciones faciales) pueden presentar hipopituitarismo. Esta enfermedad es causada por una mutación en el gen del factor de GLI3. En el caso de la histiocitosis X y la hemocromatosis, las deficiencias hormonales se deben a un proceso degenerativo de la hipófisis y el hipotálamo. En la mayoría de los casos, sin embargo, no se conoce la patogénesis.

BAJA TALLA DESPROPORCIONADA

Si se encuentra baja talla desproporcionada al resto de las dimensiones corporales, se debe pensar que estamos frente a una displasia esquelética. Éste es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que afectan al tejido conectivo en las que predomina el enanismo.

Hasta el momento, se conocen más de 100 enfermedades diferentes en este grupo, por lo que es importante establecer un diagnóstico certero para proveer el consejo genético adecuado. Más aún, cada una de estas alteraciones se asocia con una variedad de complicaciones esqueléticas y no esqueléticas, de modo que el diagnóstico correcto ayudará a un tratamiento adecuado.

Antes de decidir el modo de tratamiento se debe encarar racionalmente el plan diagnóstico. El riesgo de recurrencia debe encararse en cada caso en particular basado en el diagnóstico preciso. Es de esperar que, al acercarnos a la compleción del proyecto del genoma humano, las modalidades diagnósticas y terapéuticas de estas alteraciones cambiarán en forma significativa.

CRECIMIENTO PATOLÓGICO EXCESIVO

El número de condiciones patológicas que pueden resultar en crecimiento corporal excesivo es más limitado que aquellas que pueden causar retraso de crecimiento. Existe un grupo de factores de crecimiento que actúan en diferentes momentos en el desarrollo y que pueden impactar en el crecimiento de tejidos específicos, tanto en forma generalizada como localizada. De manera similar, otros factores actúan como supresores del crecimiento. Así, las alteraciones del crecimiento excesivo pueden resultar en efectos localizados o generalizados.

La determinación del crecimiento excesivo debe hacerse teniendo en cuenta el grupo étnico y la familia del individuo. Una vez que se ha establecido un diagnóstico de crecimiento excesivo, se debe hacer todo lo posible para llegar a un diagnóstico preciso a fin de poder proveer el manejo médico y el consejo genético adecuados. La gran mayoría de las alteraciones sindrómicas de sobrecrecimiento prenatal persistirán en el período posnatal y, en ciertos casos, se asocian con deficiencia mental, alta incidencia de tumores o ambos.

El riesgo de aparición de tumores incluye neoplasias embrionarias, probablemente relacionadas con la sobreexpresión de factores de crecimiento o con la inhibición de los factores supresores del crecimiento.

TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO GENERALIZADOS

El peso óptimo asociado con la menor morbimortalidad perinatal es de 3.500 a 4.000 gramos. Un 5,3% de los recién nacidos excede los 4.000 gramos y 0,4 a 0,9% excede los 4.500 gramos. Los factores relacionados con alto peso al nacer incluyen la predisposición genética, el excesivo aumento de peso materno, la diabetes y obesidad maternas, la posmadurez y la multiparidad. Aunque muchos neonatos macrosómicos demuestran un crecimiento proporcionado, los hijos de madre diabética tienen un aumento de la relación peso/talla. La verdadera macrosomía frecuentemente se acompaña de aumento del tamaño de la placenta, como en general se observa en el síndrome de Beckwith-Wiedernann.

A nivel celular, el comienzo de la mayoría de los cuadros de sobrecrecimiento prenatal resulta de excesiva proliferación celular (hiperplasia), excesivo tamaño celular (hipertrofia), de un aumento en el insterticio (por ej., anasarca) o de una combinación de estos factores.

Las condiciones de sobrecrecimiento se pueden subdividir en variantes normales, tales como la maduración acelerada familiar o talla alta familiar, o en exceso de crecimiento de comienzo prenatal. Sin embargo, el exceso primario de crecimiento resulta de hiperplasia celular intrínseca, mientras que el exceso

secundario de crecimiento se debe a factores humorales fuera del aparato esquelético.

Entre los trastornos patológicos de crecimiento excesivo de comienzo prenatal, la mayoría es del tipo primario, tal como se ve en el síndrome de Beckwith-Wiedemann o en el síndrome de Sotos. El exceso de crecimiento prenatal secundario en general es no sindromático (por ej., la macrosomía del hijo de madre diabética o de la nesidioblastosis).

OTROS TRASTORNOS DE CRECIMIENTO EXCESIVO

Son pocas las alteraciones que resultan en crecimiento excesivo (por ej., macrocefalia familiar, hemihiperplasia congénita, cuttis marmorata telangiectasia congénita, síndrome de KlippelTrenaunay-Weber, síndrome de Maffuci, síndrome de Ollier, síndrome de Patterson-David y síndrome de Proteus). Los trastornos de sobrecrecimiento de un parámetro específico se diferencian de los trastornos de sobrecrecimiento generalizado porque en los primeros sólo uno de los parámetros de crecimiento está alterado. Son ejemplos de estas alteraciones el síndrome de Prader-Willí, el síndrome de Cohen, el síndrome Borjesson-Forssman-Lehman, o la obesidad familiar idiopática, y aquellos trastornos con maduración esquelética acelerada como el síndrome de Marshall-Smith o la lipodistrofia de Berardinelli.

SÍNDROMES DE CRECIMIENTO EXCESIVO PRENATAL

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

Este síndrome es el más común de los síndromes de crecimiento excesivo congénito, con una incidencia de 1 en 13.700 nacidos vivos. Se asocia con defectos de la pared abdominal, macroglosia, macrosomía, hipoglucemia neonatal y visceromegalia. Otros rasgos distintivos son los surcos y depresiones en el lóbulo de las orejas, los nevos flammeus faciales y los pliegues infraorbitales. El tamaño aumentado del feto al nacer se asocia con placenta grande, cordón umbilical largo y polihidramnios, lo que a menudo resulta en prematurez y contribuye a la alta mortalidad perinatal de este síndrome (21%). El tamaño aumentado en relación con la edad se mantiene a lo largo de la infancia y se asocia con una maduración ósea acelerada, pero en la adultez el tamaño de estos individuos es normal. Es importante reconocer este síndrome lo antes posible para prevenir las complicaciones asociadas a la hipoglucemia y a la prematurez. También es fundamental el seguimiento cercano para la pronta detección de las neoplasias embrionarias, que en general afectan los órganos abdominales y cuyo riesgo está aumentado en este síndrome (nefroblastoma, carcinoma adrenocortical y hepatoblastoma). La inteligencia en general es normal en ausencia de complicaciones de hipoglucemia y prematurez.

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es causado por el fenómeno de imprinting o impresión genómica en la región cromosómica l l p l5. En esta región se ubican varios genes que juegan un rol importante en la estimulación y la supresión del crecimiento fetal, entre ellos el gen del factor de crecimiento similar a insulina tipo 2 (FCI2 o en inglés IGF2). El desbalance de la función de estos genes puede resultar en crecimiento fetal excesivo. El IGF2 es un factor de crecimiento derivado del padre con imprinting materno, mientras que H 19 es un gen supresor del crecimiento cuyo alelo activo es el materno, con imprinting del alelo paterno.

Cohen (1.994) describe tres mecanismos para la producción del síndrome de Beckwith Wiedemann: 1. casos familiares con asociación genética a 11 p 15 (con 5% de casos con mutaciones en p57K`P[2]); 2. casos con anormalidades del cariotipo (2%) debido tanto a duplicaciones del cromosoma paterno 11 p 15 como a translocaciones maternas o inversiones con ruptura a nivel de 11 p 15; y 3. casos esporádicos (85%). Los casos familiares (15%) son heredados por mecanismos autosómicos dominantes con penetrancia incompleta y la mayoría son nacidos de mujeres portadoras. Los casos esporádicos pueden surgir de mutaciones somáticas o de las células germinales de novo. Entre los casos con cromosomas normales, el 10 a 20% de éstos se debe a disomía uniparental paterna. Cerca del 50% de los casos esporádicos presenta expresión bialélica de IGF2. La hemihiperplasia parece ocurrir con más frecuencia en casos esporádicos, probablemente por desbalance entre la expresión de diferentes genes reguladores del crecimiento.

Dado el alto riesgo de desarrollo de tumores en el síndrome de Beckwith-Wiedemann y en algunos tipos de hemihipertrofia congénita, se propone el siguiente protocolo de screening:

1. Tomografía computada basal del abdomen a los 6 meses o al momento del diagnóstico inicial.
2. Ecografía abdominal cada 3 meses hasta la edad de 7 años, y después cada seis meses hasta la compleción del crecimiento esquelético.
3. Palpación abdominal y análisis de orina cada 3 meses hasta los 7 años y después cada 6 hasta la compleción del crecimiento esquelético.
4. Medición de alfa-feto proteína al momento del diagnóstico inicial y luego anualmente.

Los pacientes con hemihiperplasia necesitan determinaciones más frecuentes debido a que tienen mayor riesgo de hepatoblastoma.

GIGANTISMO CEREBRAL (SÍNDROME DE SOTOS)

El gigantismo cerebral se asocia con excesivo crecimiento prenatal y afecta a la talla más que al peso. Inicialmente, hay un crecimiento linear rápido acompañado de una aceleración de la maduración ósea, y manos y pies grandes. La cabeza es grande, con dolicocefalia y protrusión frontal, las fisuras palpebrales tienen una inclinación hacia abajo, prognatismo con barbilla en punta y erupción precoz de los dientes. Es común el retardo en

el desarrollo que afecta tanto la función motora como el lenguaje; son torpes y tienen anormalidades en el EEG. Es común la dilatación ventricular (63%), y de los cuernos occipitales (75%). Otras anomalías incluyen la ausencia de cuerpo calloso y los surcos corticales profundos. Existe un riesgo aumentado de neoplasias, pero los sitios son muy variables, por lo que no se sugiere ningún screening especial excepto por los controles clínicos periódicos. La mayoría de los casos parece ser de ocurrencia esporádica asociada a edad paterna avanzada y, en algunos casos, se sugiere una herencia autosómica dominante en la que los padres afectados tienen retardo mental leve, cara alargada, y manos y pies grandes pero sin talla aumentada.

SÍNDROME DE WEAVER

En el síndrome de Weaver el crecimiento excesivo es, en general, evidente al nacer y la mayoría de los individuos afectados tiene percentilo 97 o mayor al año de vida. Este crecimiento excesivo continúa de por vida con aceleración de la maduración ósea durante la niñez. La mayoría tiene deficiencia mental. Los rasgos característicos incluyen hipertonía, llanto ronco y grave, macrocefalia, cara redonda, hipertelorismo ocular, surco nasolabial largo, orejas grandes, micrognatia, camptodactilia, clinodactilia, pulgares gruesos, almohadillas de los dedos prominentes, y extensión limitada de codos y rodillas. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descripto 5 casos de transmisión familiar.

SÍNDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

Macrocefalia, pseudopapiledema y hemangiomas y lipomas múltiples, poliposis intestinal y máculas pigmentadas en el pene, miopatía por depósito de lípidos asociada al síndrome. Síndrome autosómico dominante que consiste en hamartomas mesodérmicos, macrocefalia y pseudopapiledema.

Al nacer, la talla y el peso habitualmente son mayores que el percentilo 97, pero el crecimiento tiende a normalizarse hacia la mitad de la infancia y alcanza niveles normales en la adultez. La edad ósea es consistente con la edad cronológica y la macrocefalia persiste hasta la adultez. El retraso de desarrollo motor se asocia con la miopatía de depósito de lípidos que parece responder al tratamiento con carnitina. Este síndrome autosómico dominante es causado por una mutación en el gen PTEN, un gen supresor de tumores. Las mutaciones de las células germinales se encuentran en 57% de los casos familiares de síndrome de Bannayan Riley-Ruvalcaba.

SÍNDROME DE SIMPSON- GOLA BI- BEHMEL

Este síndrome ligado al X con expresión parcial en mujeres portadoras fue confundido inicialmente con el síndrome de Beckwith-Wiedemann dado el notorio exceso en el crecimiento prenatal que persiste hasta la adultez. Los rasgos distintivos incluyen macrocefalia congénita, deficiencia mental, hipertelorismo ocular, nariz ancha y corta, paladar hendido, boca ancha con un surco central en el labio inferior, mamilas supernumerarias, pectum excavatum, anomalías de vértebras y costillas, hipotonía, polidactilia posaxial de las manos, hipoplasia ungueal, sindactilia cutánea parcial, criptorquidismo, defectos cardíacos y quistes renales.

Los rasgos en común con el síndrome de Beckwith-Wiedemann incluyen: macrosomía, macroglosia, surcos en las orejas, hernia umbilical, malrotación intestinal e hipoglucemia por excesivos islotes de Langerhans. La mortalidad infantil es de aproximadamente 50%, debida primariamente a problemas cardiorrespiratorios. Esta enfermedad resulta de la mutación en el gen GPL3 que parece jugar un rol importante en el control del crecimiento mesodérmico y que se une a IGF2 modulando su acción.

BIBLIOGRAFÍA

- Bannayan, G. A.; (1971) Lipomatosis, Angiomatosis and Macroencephaly: a Previously Underscribed Congenital Syndrome.*Arch. Pathol.,* 92:1-5.
- Beckwith, J. B.; (1998) Vignettes from the History of Overgrowth and Related Syndromes.*Amer. J. Med. Genet.* 79:238-248.
- Biesecker, L. B., Graham, J. M. Jr.; (1996) Syndrome of the Month: Pallister-Hall Syndrome.*Journal of Medical Genetics,* 33:585-589.
- Clericuzio, C. L.; (1993) Clinical Phenotypes and Wilms Tumor. *Med. Pediat. Oncol.,* 21:182-187.
- Cohen, M. M. Jr.; (1989) A Comprehensive and Critical Assessment of Overgrowth and Overgrowth Syndromes.*Advances in Human Genetics* 18:181-303. Plenum Press, New York.
- Cohen, M. M. Jr.; (1999) Overgrowth Syndromes: an Update. *Advances in Pediatrics,* 46:441-491, Mosby Press, New York.
- Cohen, M. M.Jr.; (1994) Wiedemann-Beckwith Syndrome, Imprinting, IGF2, and H19: Implications for Hemihyperplasia, Associated Neoplasms, and Overgrowth. [Letter].*Am. J. Med. Genet.,* 52:233-234.
- Coles, T. R. P., Hughes, H. E.; (1994) Sotos Syndrome: a Study of the Diagnostic Criteria and Natural History.*J. Med. Genet.,* 31:20-32.
- DiLiberti, J. H., D'Agostino, A. N., Ruvalcaba, R. H. A., Schimshock, J. R.; (1984) A new Lipid Storage Myopathy Observed in Individuals with the Ruvalcaba-Myhre-Smith Syndrome.*Am. J. Med. Genet.,* 18:163-167.
- Dvir, M., Beer, S., Aladjem, M.; (1988) Heredofamilial Syndrome of Mesodermal Hamartomas, Macrocephaly, and Pseudopapilledema.*Pediatrics,* 81:287-290.
- Graham, Jr. J. M.; (2000) *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation.* WB Saunders, Philadelphia.
- Rao, E., Weiss, B., Fukami, M., Rump, A., Niesler, *B.,* Mertz, A., Muroya, K., Binder, G., Kirsch, S., Winkelmann, M., Nordsiek, G., Heinrich, U., Breuning, M. H., Ranke, M. B., Rosenthal, A., Ogata, T., Rappold, G. A. (1997) "Pseudoautoso

- Hall, B. D.; (1985) A Diagnostic Approach to Genetic Causes of Short Stature.*Alabama J. Med. Sci.* 22:431-5.
- Henry, I., Puech, A., Riesewijk, *A. et al.;* (1993) Somatic Mosaicism for Partial Paternal Isodisomy in Wiedemann-Beckwith Syndrome: a Postfertilization Event." *Eur. J. Hum. Genet.* 1:19-29.
- Hersh, J. H., Cole, T. R. P., Bloom, A. S. *et al.;* (1992) Risk of Malignancy in Sotos Syndrome. J. *Pediatr.* 120:572-574.
- Hersh, J. H., Graham, Jr J. M, Destrempcs, *B. S.,* Greenstein, R. M.; (1983) Teschler-Nicola Killian Syndrome: a case report. J. *Clin. Dysmorphol.,* 1(3):20-4.
- Horger, E. O., Facog, M., Miller, C., Conner, E. D.; (1975) Relation of Large Birthweight to Maternal Diabetes Mellitus.*Obstet. Gynecol.,* 45:150-154.
- Hughes-Benzie, R. M., Hunter, A. G. W., Allanson, J. E., Mackenzie, A. E.; (1992) Simpson-Golabi Behmel Syndrome Associated with Renal Dysplasia and Embryonal Tumor: Localization of the Gene to Xgcen-q21.*Am. J. Med. Genet.,* 43:428-435.
- Price, S. M., Stanhope, R., Garrett, C., Preece, M. A., Trembath, R. C.; (1999) The Spectrum of Silver Russell Syndrome: a Clinical and Molecular Genetic Study and New Diagnostic Criteria. J. *Med. Genet.,* 36:837-842.
- Kang, S., Graham, J. M. Jr., Olney, A. H., and Biesecker, L. G.; (1997) GLI3 Frameshift Mutations Cause Autosomal Dominant Pallister Hall Syndrome.*Nature Genetics,* 15:266-268.
- Laskari, A., Smith, A. K., Graham, J. M. Jr.; (1999) Williams-Behrens Syndrome: an Update and Review for the Primary Pediatrician.*Clinical Pediatrics,* 38:189-208.
- Li, M., Squire, J., Weksberg, R.; (1998) Molecular Genetics of Wiedemann-Beckwith Syndrome.*Am. J. Med. Genet.,* 79:253-259.
- Marsh, D. J., Kum, J. B., Lunetta, K. L., *et al.;* (1999)PTEN Mutation Spectrum and Genotype-phenotype Correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome Suggest a Single Entity with Cowden Syndrome.*Hum. Molec. Genet.,* 8(8):1461-72.
- Neri, G., Gurrieri, F., Zanni, G., *et al.;* (1998) Clinical and Molecular Aspects of the Simpson-Golabi Behmel Syndrome.*Am. J. Med. Genet.,* 79:279283.
- Opitz, J. M., Weaver, D. W., Reynolds, J. F. Jr; (1998) The Syndromes of Sotos and Weaver: Reports and Review.*Am. J. Med. Genet.* 79:294-304.

SECCIÓN

ENFOQUE PRÁCTICO PARA EL NEONATÓLOGO CLÍNICO

7

Augusto Sola

El nacimiento de un niño con malformaciones despierta la necesidad de encontrar una explicación para esta malformación. La naturaleza de los defectos estructurales nos brinda pistas acerca del momento de comienzo, los mecanismos que la causaron y la etiología probable. Estos hallazgos orientan al clínico en su enfoque del problema y en cómo dirigir la evaluación. Ante un niño con alteraciones morfológicas debemos determinar si estamos frente a una anomalía mayor o si se trata de una dismorfología menor. Una anomalía mayor es aquella que tiene significancia médica, social o cosmética para el individuo afectado (defecto cardíaco, labio leporino). Éstas ocurren entre 2 y 3% de los nacimientos y entre 2 y 3% más lo demostrará en los primeros cinco años de vida.

Una anomalía menor es aquella que no tiene implicancias médicas, sociales o cosméticas, (por ej., inclinación de las fisuras palpebrales, pliegues epicánticos, pliegue simiano). Sin embargo, la presencia de dos anomalías menores o más debe hacernos buscar una anomalía mayor. Además, las anomalías menores nos dan una idea del momento de la morfogénesis en que ocurrió el insulto.

Las alteraciones en el desarrollo de comienzo prenatal en general son la consecuencia de alteraciones genéticas o cromosómicas que causan dificultades en la programación del desarrollo y de la formación de la estructura, o pueden ser el resultado de factores únicos del embarazo, tales como factores mecánicos, ambientales o de la placenta.

Inicialmente, se debe distinguir si el problema es un defecto primario aislado o si forma parte de un síndrome con malformaciones múltiples. Esta distinción es de suma importancia para el consejo familiar acerca del riesgo de recurrencia. Se define como defecto aislado al defecto que afecta a una sola estructura, y el neonato es por lo demás normal.

Por el contrario, una malformación múltiple indica la presencia de varios defectos estructurales que tienen la misma etiología conocida o presumida. En general, estos defectos incluyen un número de errores en la morfogénesis. Los síndromes de malformaciones

múltiples son causados por anormalidades cromosómicas, microdeleciones cromosómicas, teratógenos y defectos de genes aislados, con frecuencia heredados sobre la base de un patrón mendeliano. En estos casos, el riesgo de recurrencia depende del diagnóstico preciso y puede ir desde 0 en caso de mutaciones frescas o de novo hasta 100% en los casos de una translocación cromosómica en uno de los padres. Entonces, podemos asumir que si se trata de un defecto primario aislado, el riesgo de recurrencia es de 2 a 5%, mientras que si es un síndrome de malformaciones múltiples, el riesgo de recurrencia no puede predecirse a menos que se llegue al diagnóstico específico.

DEFECTOS PRIMARIOS AISLADOS

Los defectos primarios aislados o únicos se pueden dividir de acuerdo con la naturaleza del error en la morfogénesis que produjo el defecto en: malformación, deformación, disrupción o displasia de la estructura en desarrollo (Véase Sección 2 en este mismo capítulo).

Una ***malformación*** implica un defecto estructural originado en un error localizado de la morfogénesis. La mayoría ocurrirá antes de las 8 semanas, momento en que se completa la organogénesis. En general, cuanto más temprano ocurre el error, más complejo es el resultado final. Si es posible la reconstrucción de una malformación aislada, el pronóstico es excelente (CIA, paladar hendido). Si afecta órganos que no pueden repararse, el pronóstico es malo (SNC). Si no se ha determinado un patrón mendeliano de transmisión genética, se considera que es de origen multifactorial y se puede decir a los padres que el riesgo de recurrencia es de 2 a 5%. En el caso de defectos del cierre del tubo neural, se sabe que la administración de ácido fólico antes de la concepción reduce el riesgo de recurrencia.

Una ***deformación*** es una alteración en la forma o posición de partes del cuerpo que se habían formado normalmente, causada por fuerzas mecánicas que se ejercen por tiempo prolongado. La mayoría de las deformaciones afecta al sistema musculoesquelético. Las causas pueden ser intrínsecas del feto: síndrome de distrofia miotónica, ***Werdnig-Hoffmann***, o alteraciones neurológicas tempranas que limitan los movimientos fetales, factor importante para el desarrollo del sistema musculoesquelético. Sin embargo, las causas más comunes son las extrínsecas, asociadas con disminución del líquido amniótico, presentación pelviana, o malformaciones o tumores uterinos. La ***presentación pelviana*** se asocia con un aumento de 10 veces en la incidencia de deformaciones.

Las deformaciones más frecuentes son la dislocación congénita de caderas y el pie bot. La mayoría de estos niños son por lo demás normales y el pronóstico es excelente. El riesgo de recurrencia es de 2 a 5%, aunque si se trata de ***oligoamnios*** aislado o embarazo múltiple no existe riesgo alguno de recurrencia. La presencia de múltiples deformidades o contracturas debe alertarnos sobre la posibilidad de un origen neurológico del problema causante de disminución de los movimientos en útero del feto.

El término ***disrupción*** se utiliza para describir un defecto estructural ocasionado como consecuencia de la destrucción de una parte del cuerpo que se había formado normalmente. Como se discutió en la Sección 2 de este capítulo, una disrupción puede ser causada por dos mecanismos básicos de producción: uno es el de las ***bandas amnióticas*** y el segundo es por la interrupción del flujo sanguíneo, necrosis, infarto y reabsorción de la estructura distal al insulto isquémico. Ejemplos de este mecanismo son la gastrosquisis, la atresia intestinal no duodenal y la reducción de miembros. La mayoría de las disrupciones son eventos esporádicos y no genéticos. La acción de la cocaína sobre el feto es uno de los ejemplos de disrupción vascular. El pronóstico de un defecto por disrupción depende de la localización y extensión de la pérdida tisular.

El término ***displasia*** se utiliza para definir una organización anormal de células y sus consecuencias estructurales. Una displasia puede ser localizada o generalizada. La displasia localizada en general resulta en un defecto primario aislado en el desarrollo, mientras que la displasia generalizada que afecta a un tejido en todo el organismo, tal como el tejido conectivo, dará lugar a un síndrome malformativo múltiple. El proceso de displasia parece involucrar una desregulación del crecimiento, como en el caso de hemangiomas capilares que crecen y luego involucionan, o de los nevus gigantes que tienden a malignizarse. El conocimiento de la historia natural de estas lesiones es imprescindible para la anticipación de posibles complicaciones, la elección del tratamiento adecuado y el seguimiento a largo plazo.

Las anomalías del desarrollo primarias aisladas más comunes son:

Malformaciones

- Paladar hendido.
- Labio leporino con o sin paladar hendido.
- Defectos del tabique cardíaco (CIA - CIV).
- Estenosis pilórica.
- Defectos del cierre del tubo neural.

Deformaciones

- Displasia de caderas.
- Equino varo.

La frecuencia de cada una de estas anomalías es de 0,5-1 por mil recién nacidos vivos.

La mayor ventaja de poder reconocer si dichas anomalías se deben a malformaciones, deformaciones, disrupciones o displasia reside en que nos brinda información acerca del pronóstico. En el caso de deformaciones presentes al nacimiento, el 90% resolverá espontáneamente. En el 10% restante, el uso de intervención postural temprana, yesos y férulas ayudará a la corrección en la mayoría de los casos. A la inversa, las malformaciones y disrupciones no pueden corregirse espontáneamente. Si existe algún tratamiento para éstas, en general éste es quirúrgico. Las displasias pueden modificarse con el tiempo, algunas con regresión y otras con transformación maligna.

Desde el punto de vista del consejo genético, se considera que los defectos primarios aislados son heredados siguiendo un modelo multifactorial. Este modelo teórico se ha desarrollado para explicar el riesgo de recurrencia de 2 a 5% observada en la mayoría de los defectos primarios aislados. Dicho modelo sostiene que existe una interacción entre la susceptibilidad genética a un error biológico dado y un umbral, más allá del cual se manifiesta esta característica. La susceptibilidad se distribuye normalmente en una población. El umbral puede modificar el riesgo de que esa alteración se manifieste.

Cuando se aconseja a una familia que tiene un hijo con un defecto primario aislado se debe consultar la literatura de referencia antes de utilizar los números de riesgo conocidos para herencia multifactorial, para así asegurarse de que no existen otros porcentajes de riesgo conocidos. El riesgo de recurrencia para una pareja de padres normales con un hijo afectado por un defecto primario aislado es de 2 a 5% de tener otro hijo afectado por el mismo defecto.

Cuando se evalúa a un recién nacido con múltiples anomalías es importante diferenciar si se trata de anomalías secundarias a un error único localizado en la morfogénesis (una secuencia) o si se trata de un síndrome de malformaciones múltiples. Se denomina secuencia a un patrón de anomalías múltiples que ocurren como consecuencia de un defecto primario único en la morfogénesis temprana que produce un mecanismo en cascada de errores secundarios y terciarios en la morfogénesis (véase Sección 2 de este capítulo). En una secuencia, el riesgo de recurrencia dependerá del riesgo de recurrencia del error primario. Un ejemplo de secuencia es la secuencia de Robin, previamente conocida como síndrome de Pierre-Robin. En esta secuencia, la hipoplasia mandibular es el error morfogenético primario (una malformación) y la consecuente glosoptosis y el paladar hendido constituyen los errores secundario y terciario, causados por el defecto primario.

Debe recordarse que una secuencia puede ocurrir como defecto del desarrollo por sí misma o formar parte de un síndrome de malformación múltiple. La secuencia de malformación de Robin puede formar parte del síndrome de Stickler, del síndrome cerebrocostomandibular y de la displasia espondiloepifiseal congénita, entre otros. En estos casos, el riesgo de recurrencia depende de la etiología de base.

MALFORMACIONES MÚLTIPLES

En esta categoría se ubican aquellos niños en los que ha ocurrido una anomalía primaria del desarrollo en uno o más sistemas, y en los que se cree que estas anomalías se deben a una misma etiología. Se han delineado miles de síndromes de malformaciones múltiples pero aún existen muchos pacientes con rasgos que no se pueden ubicar en ninguno de los síndromes conocidos hasta el momento. Las etiologías de estos síndromes pueden ser aneuploidías cromosómicas, mutaciones de un gen aislado, acción de agentes teratógenos o ser de causa aún desconocida (véase Sección 2 en este mismo capítulo).

CAUSAS CROMOSÓMICAS DE MALFORMACIONES

Las aneuploidías cromosómicas causan malformaciones mediante el desbalance en la dosis de los genes, con disminución en la dosis en el caso de monosomías o deleción, o un aumento de la dosis en caso de trisomía o duplicación.

Las aneuploidías pueden ocurrir en cromosomas autosómicos o autosomas (por ej., Trisomía 21) o en cromosomas sexuales (síndrome de Turner o 45 XO, XXXY). El efecto clínico de aneuploidías de cromosomas sexuales puede variar desde un efecto letal a un efecto mínimo.

Cuando se trata de decidir si es necesario realizar un estudio cromosómico o cariotipo es de ayuda considerar lo siguiente: que los cromosomas están presentes en la mayoría de las células del organismo, por lo que uno esperaría que una alteración cromosómica afecte adversamente muchas partes del cuerpo. Si sólo se encuentra un defecto cardíaco y una malposición de la oreja muy probablemente no se trate de un problema de origen cromosómico.

La trisomía 21 es la anomalía cromosómica más frecuente. Las manifestaciones clínicas generalmente están presentes al nacimiento, lo que hace posible el diagnóstico clínico en ese momento. En presencia de un síndrome malformativo no reconocido se debe realizar un ***cariotipo de banda G***. El cariotipo de alta resolución debe considerarse frente a un recién nacido con múltiples malformaciones menores que además presenta retardo de crecimiento intrauterino y/o retardo del desarrollo que no se puede explicar por otra causa. En un estudio de 2.245 pacientes con malformaciones y retraso del desarrollo se encontró que 1,1% tenía anormalidades evidentes en el estudio del cariotipo de alta resolución que no se hubiesen detectado con el cariotipo de rutina. Otra técnica útil es la técnica de hibridación fluorescente *in vitro* (***FISH***, del inglés *Fluorescent In Situ Hybridization*). Esta técnica no es una técnica de screening sino que debe realizarse cuando los hallazgos clínicos hagan sospechar una entidad definida, ya que las sondas fluorescentes son específicas para cada área definida del genoma.

>> **TABLA 1.** Genitales normales al nacer

GENITALES FEMENINOS
▫ Abertura vaginal visible: 3-4 mm sin fusión posterior de los labios ◦ Clítoris de 2 a 6 mm de ancho ◦ Ausencia de gónadas en la región inguinal o labios mayores
GENITALES MASCULINOS
▫ Uretra en la punta del glande ◦ Pene de longitud normal estirado 2,5 a 5 cm y diámetro 0,9 a 1,3 cm ◦ Testículos descendidos en escroto, bilaterales, de tamaño normal (8 a 14 mm)

El riesgo de recurrencia de anormalidades cromosómicas depende de la naturaleza de la anormalidad citogenética identificada. En algunas trisomías, el riesgo aumenta con el avance de la edad materna. En los casos de translocación no balanceada se debe realizar cariotipo en ambos padres antes de brindar consejo genético acerca del riesgo de recurrencia. En los casos de anormalidades *de novo* el riesgo es habitualmente bajo, excepto en raras circunstancias en que existe mosaicismo gonadal en uno de los padres.

MALFORMACIONES CAUSADAS POR UN GEN AISLADO

Cientos de síndromes se deben al efecto de un gen aislado. En general, el diagnóstico se realiza por el reconocimiento clínico ya que en la mayoría de los casos, no se cuenta con una técnica para identificar el gen en cuestión. El diagnóstico depende por completo del análisis del fenotipo, incluidos hallazgos radiográficos y de laboratorio. La historia familiar es de gran ayuda si existen casos previos, pero en general estas alteraciones genéticas son esporádicas y manifiestan una mutación fresca. Otras causas de malformaciones múltiples son aquellas generadas por el desbalance en la dosis de un gen. Éstas incluyen el fenómeno de imprinting y la disomía uniparental. Estos modos de herencia genética no mendeliana se discuten en la Sección 5 de este mismo capítulo.

PATRONES RECONOCIDOS: Existen ciertos síndromes malformativos múltiples bien conocidos clínicamente, en los que casi todos los casos han sido esporádicos y de etiología desconocida hasta hace poco. Son ejemplos de ellos el síndrome de ***Cornelia de Lange***, el síndrome de Williams y el de Rubinstein-Taybi. Éstos dos últimos se sabe ahora que son causados por ***microdeleciones cromosómicas*** o deleciones submicroscópicas y pueden diagnosticarse por técnicas de genética molecular. En general, son de ocurrencia esporádica con un riesgo de recurrencia bajo, aunque no cero. El síndrome de Cornelia de Lange parece ser autosómico dominante, aunque en casi todos los casos se da en forma esporádica, lo que sugiere que es reproductivamente letal.

ENFOQUE CLÍNICO DEL RECIÉN NACIDO CON GENITALES AMBIGUOS

La diferenciación sexual ocurre en el feto entre las 7 y 14 semanas de vida posconcepcional. La diferenciación sexual se determina por acción de genes ubicados en una región específica del cromosoma Y (SRY). La ausencia de SRY determinará que el feto sea de sexo femenino, mientras que la presencia de SRY determina la diferenciación de la gónada primitiva a testicular. La gónada entonces comienza a producir testosterona y esto causa la masculinización de los genitales externos con fusión de los pliegues labioescrotales para formar el escroto y fusión de los labios menores formando una uretra peneana. Los testículos descienden al escroto a los 7 a 8 meses de edad gestacional. Por lo tanto, para que un feto se diferencie como de sexo masculino requiere:

1. que esté presente la región determinante del sexo en el cromosoma Y (SRY);
2. que existan testículos productores de testosterona y de sustancia inhibidora de las estructuras mullerianas (SIM);
3. la presencia de la enzima 5 a reductasa, necesaria para la diferenciación de los genitales externos; y
4. la presencia de receptores para testosterona y DHT que determinarán la diferenciación de genitales internos y externos.

¿CUÁNDO EVALUAR A UN NEONATO POR GENITALES AMBIGUOS?

Se debe evaluar a todo neonato con genitales externos masculinos que tenga ***micropene***, ***hipospadias*** severa y ***criptorquidismo*** bilateral, y a todo neonato con genitales externos de apariencia femenina que tenga fusión labial posterior, ***clitoromegalia*** o una masa inguinal en los labios mayores.

Sin embargo, debemos recordar que puede existir ***intersexo*** con un fenotipo normal en el período neonatal, tal como en el caso de un varón con hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de ***21 hidroxilasa*** o en el caso de una niña con deficiencia de 3 beta hidroxiesteroideo dehidrogenasa, o en casos de disgenesia gonadal como el XX varón con persistencia de conductos mullerianos e insensibilidad androgénica.

¿CÓMO EXAMINAR A UN RECIÉN NACIDO CON GENITALES AMBIGUOS? En un recién nacido con genitales externos de apariencia masculina

Gónadas: En caso de ausencia de testículos en escroto, la región inguinal debe palparse cuidadosamente en busca de gónadas. Si no se palpa ninguna gónada en los conductos inguinales, se realiza la maniobra con las manos enjabonadas o aceitadas y con el niño en posición sentada con las piernas flexionadas, o bien ultrasonido abdominal si es necesario.

Escroto: El escroto en el varón debe fusionarse normalmente en el rafe medio. Un escroto compacto y vacío indica ausencia testicular o testículos no descendidos. La fusión incompleta indica ausencia o deficiencia del efecto androgénico entre las semanas 8 a 14 de vida fetal y predice una ubicación perineal del meato urinario.

Pene: Para un adecuado examen del pene, éste se debe estirar y las mediciones se harán en extensión completa.

Se define ***micropene*** como:

- pene que mide <2,5 cm en el neonato de término con una uretra normalmente formada con apertura en la punta del glande,
- porción cavernosa del pene está ausente o es deficiente, o
- pene es muy fino (<0,9 cm de diámetro cuando se lo estira completamente), independientemente del largo del pene.

Un pene anormalmente pequeño indica un efecto androgénico disminuido o una deficiencia de la hormona de crecimiento en el segundo y tercer trimestres.

Apertura uretral: Si el prepucio está bien formado, descarta la presencia de hipospadias. La presencia de hipospadia severa señala una deficiencia de la acción de testosterona/DHT en el primer trimestre. La exposición a andrógenos entre las semanas 8 y 14 de vida fetal moverá la apertura uretral ventralmente en el perineo; si esto no ocurre se producen ***hipospadias***. La Tabla 2 resume las etiologías más frecuentes de alteraciones de los genitales externos de apariencia masculina.

>> **TABLA 2.** Etiologías más comunes de genitales ambiguos de apariencia masculina

Ausencia de gónadas palpables	Anorquia XX con hiperplasia suprarrenal congénita Criptorquidismo
Hipospadias severa	Idiopática Disgenesia gonadal o testicular Varón XX (deleción de SRY) Hermafroditismo verdadero Pseudohermafroditismo masculino o femenino
Micropene	Deficiencia hipofisiaria Deficiencia de LH Deficiencia de hormona de crecimiento Deficiencia de testosterona en 2do - 3er trimestre Insensibilidad parcial a andrógenos Idiopático
Masa inguinal	Disgenesia testicular S. de conducto mülleriano persistente

ANTECEDENTES

Se debe investigar el uso de medicamentos durante el embarazo (andrógenos, gestágenos), la historia familiar, antecedentes de otros casos en la familia y la presencia de consanguineidad entre los progenitores.

EXAMEN FÍSICO

Un examen físico detallado en general es de gran utilidad para determinar el sexo genético.

La presencia de anomalías no genitales descarta el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, y en general indica que el recién nacido tiene una alteración del mesodermo primordial que forma los genitales externos o que la malformación genital forma parte de un cuadro más complejo, muchas veces de origen cromosómico. La mayoría de estos niños será genéticamente XY. El único cuadro que puede prestar confusión es el de un recién nacido con XX y una secuencia de malformación del septo urogenital. Estas niñas se identifican dado que tienen falta de estructuras definidas en el perineo: ano imperforado, falta de pliegues labioescrotales y un falo mal definido con o sin una apertura perineal.

En casos con malformación del septo urorrectal se deben buscar otras malformaciones derivadas del mesodermo.

En los niños con masculinización incompleta manifestada por hipospadias o un escroto "en chal" se debe evaluar el colesterol sérico y el 7-dehidrocolesterol para descartar un síndrome de ***Smith-Lemli-Opitz***. En los niños con micropene y criptorquidismo se debe evaluar el eje hipotalámico-hipofisiario.

GENITALES AMBIGUOS SIN OTRAS ANOMALÍAS NO GENITALES ASOCIADAS

Gónadas: Si no se encuentran gónadas en el escroto se deben explorar cuidadosamente los canales inguinales en busca de una gónada, como se detalló previamente. Si se palpa una gónada es muy poco probable que se trate de un neonato de sexo femenino masculinizado, ya que en general las gónadas inguinales o bajas son testículos. La excepción es la presencia de una hernia con un ovario en el saco herniario.

Falo: Si el falo es delgado más probablemente se trate de una mujer con masculinización secundaria a ***hiperplasia suprarrenal congénita***, ya que bajo estimulación androgénica activa el falo adquiere grosor.

Cuando hay un solo orificio de apertura en la base del falo se debe pasar un catéter delgado en dirección a la apertura anal. Si va en esa dirección y se lo puede palpar bajo la piel del perineo probablemente sea un seno urogenital con vagina y uretra juntas, como en el caso de un feto femenino bajo el efecto hormonal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Si es una uretra peneana, el catéter se dirigirá hacia arriba. También se puede hacer un estudio radiológico con contraste y una toma de radiografía lateral para detectar la presencia de una vagina.

Útero: Se puede detectar la presencia de un útero mediante un cuidadoso examen rectal o por un estudio ecográfico de la pelvis. La mayoría de las alteraciones que causan virilización inadecuada de genitales externos masculinos no interfiere con la producción del factor inhibidor mulleriano y por lo tanto no debería palparse útero en estos casos.

Evaluación Anatómica: Incluye ecografía pelviana, endoscopia, estudios radiológicos con contraste.

Estudio cromosómico para determinación de sexo genético: Incluye cariotipo y otras pruebas diagnósticas rápidas para detectar la presencia y el número de cromosomas X e Y.

Aquellos individuos XY que están inadecuadamente virilizados pueden separarse en tres categorías:

1. producción global inadecuada de andrógenos, tanto central (hipotalámica) como periférica (testicular),
2. errores congénitos de la biosíntesis de testosterona,
3. resistencia tisular a los andrógenos.

Dado que los niveles de testosterona en el inicio de la vida en los individuos XY son casi tan altos como los de un adulto, la medición de FSH, LH, testosterona y sus precursores nos permite separar a estos niños en tres categorías: aquéllos con testosterona baja (categorías 1 y 2) y aquéllos con testosterona normal o alta (categoría 3). La separación de los

pacientes entre las categorías 1 y 2 requiere la evaluación gonadal en sí misma.

Los **individuos XX virilizados** han estado expuestos a andrógenos exógenos o tienen un defecto en la biosíntesis de esteroides suprarrenales que hace que produzcan andrógenos endógenos. La medición de ***17-OH progesterona*** es muy útil, ya que la mayoría de estos errores congénitos del metabolismo se debe a deficiencia de 21-hidroxilasa.

Sobre la base de los resultados de esta secuencia de evaluaciones se puede establecer la siguiente guía para el diagnóstico diferencial:

Si el paciente es **XX con estructuras mullerianas** se debe investigar la presencia de una **hiperplasia suprarrenal congénita.** Este diagnóstico se confirmará mediante la medición de niveles de 17 OH progesterona, 17 OH pregnenolona y testosterona. Un nivel elevado de 17 OH progesterona sugiere deficiencia de 21 hidroxilasa o 11 B hidroxilasa y en este caso los niveles elevados de testosterona serán de origen suprarrenal y no testicular. El aumento de los niveles de testosterona, 17 OH progesterona y 17 OH pregnenolona con nivel normal de 11- deoxicortisol es característico de la deficiencia de 21 hidroxilasa o, en casos más raros, de 3 beta desmolasa. Si el 11 - deoxicortisol está elevado se trata de una deficiencia de 11 B hidroxilasa.

Si los niveles hormonales son normales se debe pensar en un efecto teratogénico debido a **andrógenos exógenos** durante el embarazo.

Si se detecta **cromosoma Y**, las estructuras mullerianas están ausentes, no se palpan gónadas, los niveles de testosterona y dehidrotestosterona son bajos y los de LH y FSH están elevados, se trata de una **regresión testicular tardía o *anorquia***.

Ante estos mismos hallazgos con o sin gónadas palpables, si no hay estructuras mullerianas y los niveles hormonales son normales, estamos frente al efecto de **progestágenos maternos.**

Si, en cambio, se encuentran niveles de testosterona normales o elevados con LH elevada, estamos frente a un **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** (receptores androgénicos).

Si la testosterona y la dihidrotestosterona están bajas y los niveles de LH y FSH están elevados, se trata de un **defecto en la biosíntesis de testosterona o receptores a LH deficientes en el testículo o hipoplasia de las células de Leydig**. El diagnóstico diferencial se hará mediante biopsia gonadal.

Si todos los niveles hormonales son normales excepto por un nivel bajo de la ***dihidrotestosterona***, se trata de una **deficiencia en *5 - alfa reductasa.***

Si el sexo genético es masculino (XY) pero se encuentran estructuras mullerianas sin gónadas palpables, los niveles de testosterona y dihidrotestosterona son bajos y los niveles de LH y FSH están elevados, se puede tratar de una **regresión testicular temprana** o de ***disgenesia gonadal***. Si hay aumento de FSH con LH normal o elevada y testosterona normal o baja, con o sin gónadas palpables, se trata de ***disgenesia gonadal mixta***. En el caso de niveles hormonales normales excepto por un aumento de FSH, se trata del **síndrome de persistencia de los conductos mullerianos**.

Individuos de ambos sexos genéticos (XX o XY), con o sin estructuras mullerianas, con o sin gónadas palpables y con niveles variables de hormonas pueden tener **hermafroditismo verdadero**.

En ausencia de cromosoma Y y de estructuras mullerianas con gónadas palpables, se deben medir los niveles de 17 OHP, 11 deoxicortisol, 17 OH pregnenolona y testosterona. Si todos éstos son normales con valores de testosterona elevados en el rango de un neonato varón y con LH y FSH elevados, se trata de un **varón XX**. En el 80% de los casos se debe a una translocación del gen SRY en un cromosoma X de origen paterno.

ASIGNACIÓN DEL SEXO

Es importante asignar el sexo lo antes posible. Algunos sostienen que esta condición debe ser considerada UNA EMERGENCIA médica y humana. Se considera que luego de los 18 a 24 meses, la identificación sexual está determinada y no debería ser modificada. En la mayoría de los casos se podrá asignar el sexo una vez obtenida la cromatina sexual y el estado de las estructuras mullerianas. Si existen ovarios bilateralmente es preferible criar a esta persona como mujer, ya que tendrá niveles normales de hormonas femeninas y podría ser eventualmente fértil. Si no existen ovarios, la decisión dependerá de la longitud del pene. Si éste puede alcanzar un tamaño y una función normales en el adulto, es preferible mantener el sexo masculino en este individuo. Si tiene micropene severo, se puede hacer una *prueba de su respuesta a la testosterona*. En la determinación del sexo de crianza se debe considerar si los **genitales externos** pueden ser corregidos a un tamaño normal y con función normal, que le permita al niño crecer y tener una identidad sexual definida, que pueda alcanzar una función sexual adecuada en la adultez y, si fuese posible, mantener la **fertilidad**.

En general, es posible mantener la asignación sexual de acuerdo con el sexo genético, excepto en aquellos individuos XY que no tienen suficiente tejido perineal para una adecuada reconstrucción del pene o que no tendrán suficiente masculinización debido a la insensibilidad a los andrógenos.

NECESIDADES ESPECIALES DE INDIVIDUOS CON MALFORMACIONES Y SUS FAMILIAS

El nacimiento de un niño con malformaciones es un fuerte e inconmensurable impacto y genera gran estrés en los padres y en otros miembros de la familia. Inicialmente, suele producirse una sensación de shock, seguida por un período de ajuste o adaptación. La manera en que se produce esta adaptación en los padres determinará el modo en que se adaptará el niño a sus malformaciones y limitaciones a largo plazo. El enojo, la frustración, la negación y la culpa son emociones habituales en estas circunstancias. El nacimiento de un niño con malformaciones es de alguna manera la muerte del niño fantaseado durante el embarazo, y su aceptación requiere primero la elaboración del duelo por la pérdida de esa imagen. Algunos padres se deprimen y

se alejan, mientras que otros experimentan sentimientos más positivos y ven a su nuevo hijo como un niño especial que hará su vida más rica. Algunos padres se preocupan por las reacciones sociales hacia el niño y pueden sobreprotegerlo aislándolo de la sociedad y disminuyendo su autoestima. La reacción de los padres en muchos casos no sólo depende de la malformación o limitación, de la importancia que ese aspecto o esa función tiene para ellos y de las propias historias del padre y de la madre, sino también de nuestras palabras, acciones e inacciones. Para algunos padres es más difícil aceptar una limitación física y para otros la limitación intelectual es lo más importante. Para algunos agentes de salud es "más simple" la evitación o el hacer "humor negro" (con términos como "el mogolito", "el cabezón", etcétera) que empatizar, apoyar, escuchar.

El estrés que sufren los padres con el nacimiento de un niño malformado puede ser disminuido si ellos logran entender la causa del problema y, sobre todo, si todos los agentes de salud ponen especial énfasis en eliminar las culpas que esta situación genera. Otro enfoque que puede cambiar un poco los sentimientos paternos es marcar y remarcar lo "lindo" o bello que tenga el o la RN. Por ejemplo, sus manitos, sus piecitos, su cabello, sus ojos, su alma. Y no hablar en tono distante ni "ultra científico" de gran profesor, con términos inalcanzables y de difícil o imposible comprensión para los padres

Una consulta genética puede ser de gran ayuda para llegar a un diagnóstico preciso, para darles a los padres la oportunidad de recibir más información acerca de la condición y para que puedan hacer más y más preguntas. Se deben detectar y buscar complicaciones asociadas conocidas, discutir la historia natural de la enfermedad y las implicancias a largo plazo, ofrecer apoyo emocional, brindar información sobre grupos de apoyo y recursos disponibles en la comunidad, y ayudarlos a encontrar las maneras de aceptar y sobrellevar el problema en forma cotidiana. No debemos olvidarnos de las necesidades de los hermanos y otros miembros de la familia, así como de intentar brindar soporte financiero a la familia debido a que muy probablemente deban asumir mayores gastos en salud.

Si el niño muere es fundamental intentar un diagnóstico preciso y se debe dar consejo genético y soporte emocional. Es importante mantener contacto con la familia para continuar con el apoyo necesario durante el proceso de duelo y para mantenerlos informados de nuevos avances diagnósticos y/o terapéuticos, sobre todo en el caso de una enfermedad genética con riesgo de recurrencia en ésta o en futuras generaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II ; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Aase, J. M.; Diagnostic Dysmorphology. Plenum, New York, 1990.
- Berencles, H. W., Weiss, W., et al.; Factors Associated with Breech Delivery. Am. J. Public. Health. (1965) 55:708-719.
- Dunn, P. M.; Congenital Postural Deformities. Br. Med. Bull., (1976) 32:71-76.
- Ewart, A. K., Morris, C. A., Atkinson, D., et al.; Hemizygosity at the Elastin Locus in a Developmental Disorder, Williams Syndrome. Nature Genet., 1993 5:11-16.
- Graham, J. M., de Saxe, M., Smith, D. W.; Sagittal Craniostenosis: Fetal Head Constraint as one Possible Cause. J. Pediatr., 1979 95:747-750.
- Hanson, J. W., Smith, D. W.; U-Shaped Palatal Defect in the Robin Anomalad: Developmental and Clinical Relevance. J. Pediatr., 1975 87:30-33.
- Higginbottom, M. C., Jones, K. L., Hall, B. D., et al.; The Amniotic Band Disruption Complex: Timing of Amniotic Rupture and Variable Spectra of Consequent Defects. J. Pediatr., 1979 95:544 549.
- Jones, K. L.; Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations. 1996, 5th edition, WB Saunders, Philadelphia.
- Mc Kusick, V. A.; Mendelian Inheritance in Man. Catalog of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked Phenotypes. 11th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1994.
- Robinson, L. K., Wolsberg, E., Jones, K. L.; Brachmann-de Lange Syndrome: Evidence for Autosomal Dominant Inheritance. Am. J. Med. Genet., 1985, 22:109-115.
- Spranger, J., Bernirschke, K., Hall, J. G., et al.; Errors of Morphogenesis: Concepts and Terms. J. Pediatr., 1982, 100:160-165.
- Byskov, A. G.; Differentiation of Mammalian Embryonic Gonad. Physiol. Rev. 66:71, 1986.
- Ferguson-Smith, M. A.; Genotype-phenotype Correlations in XX Males and their Bearing on Current Theories of Sex Determination. Hum. Genet., 84:198, 1990.
- Jiraseck, J. E.; Morphogenesis of the Genital System in the Human Birth Defects. 13 (2):13, 1977.

SECCIÓN

8 EL RECIÉN NACIDO CON POSIBLE ERROR INNATO DEL METABOLISMO: ENFOQUE CLÍNICO Y PRÁCTICO PARA DESCUBRIR SUS NECESIDADES

Augusto Sola

La búsqueda del conocimiento es una decisión, una elección, que tiene una influencia considerable en nuestro pensamiento y en nuestras acciones. Más aún, su impacto en cada recién nacido enfermo puede ser la divergencia entre una vida sana y otra muy diferente.

INTRODUCCIÓN

Los **errores congénitos del metabolismo** (ECM) son enfermedades genéticas que alteran la función metabólica normal. La gran mayoría de los ECM se hereda por un patrón autosómico recesivo. Unos pocos se transmiten mediante herencia ligada al X o, más raramente, por un mecanismo autosómico dominante. Existen algunas enfermedades metabólicas transmitidas mediante herencia mitocondrial.

El período perinatal representa un estadío de particular vulnerabilidad para las manifestaciones de una enfermedad del metabolismo intermedio, ya que es un período de transición metabólica significativa. Trastornos metabólicos tales como galactosemia, acidemias orgánicas y **alteraciones del ciclo de la urea** pueden presentarse en los primeros 2 a 3 días de vida, mientras que los trastornos de oxidación de ácidos grasos y de la cadena respiratoria mitocondrial pueden ser evidentes desde el nacimiento. Otros, tales como MSUD y el déficit de metilentetrahidrofolato, pueden llevar de 1 a 2 semanas antes de demostrar sintomatología.

El feto puede resultar afectado en útero por el efecto teratogénico de la alteración bioquímica subyacente y puede presentarse al nacer con un cuadro multisistémico de anormalidades del desarrollo, incluidos rasgos dismórficos. Son ejemplos de este fenómeno el síndrome de **Zellweger** y el déficit de la acil-coA dehidrogenasa múltiple o aciduria glutárica tipo 2.

El feto también puede sufrir daño debido a la acumulación de una sustancia de depósito que causa **hidrops no inmunológico**. Si no existe causa cromosómica o hematológica para la producción de hidrops fetal, siempre debe sospecharse una enfermedad de depósito.

Los ECM son enfermedades muy poco frecuentes y la presentación clínica es muy similar a otras enfermedades más comunes en el período neonatal, tales como la sepsis. Muchas de estas alteraciones metabólicas a su vez causan una alteración inmunológica que hace al neonato más susceptible a infecciones y cuadros de sepsis fulminantes. Esto dificulta aún más el diagnóstico de la enfermedad de base.

El neonatólogo siempre debe tener presente la posibilidad de un trastorno congénito del metabolismo en cualquier RN con una presentación inusual y debe comenzar un proceso diagnóstico razonable para descartarlo o confirmarlo.

El proceso diagnóstico comienza con la sospecha clínica, y continúa con la observación y evaluación clínica.

Se debe sospechar una alteración congénita del metabolismo en:

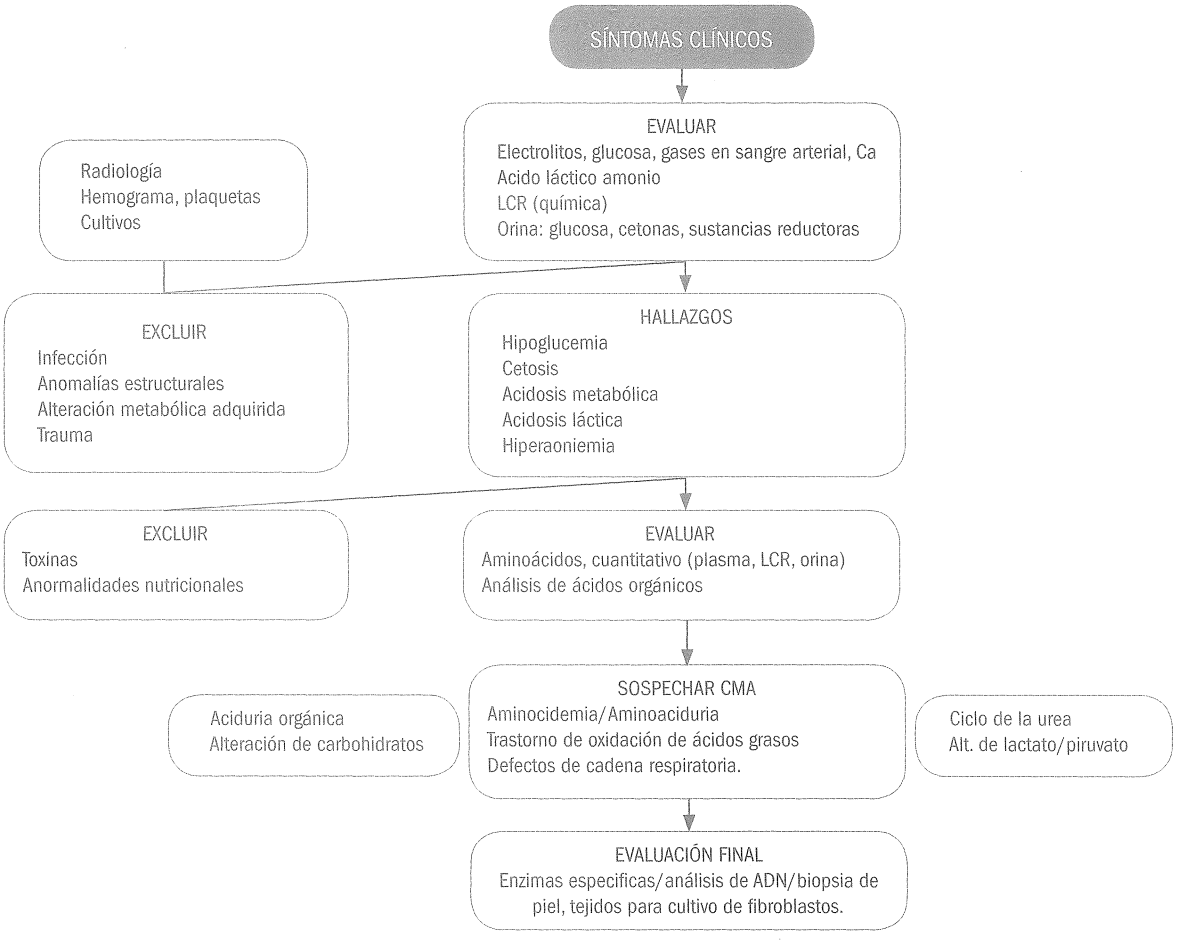
un neonato con descompensación metabólica aguda;

un neonato que se presenta primariamente con estupor, letargo o encefalopatía;

un neonato con alteraciones teratogénicas de origen no definido;

un neonato con rasgos que hacen sospechar una enfermedad de depósito.

>> ALGORITMO 1. de los pasos a seguir frente a la sospecha de un ECM



Adaptado de Holton, J. B.; Diagnosis of Inherited Metabolic Diseases in Severely Ill Children. Ann. Clin. Biochem., 1.982, Nov.; 19(6):389-95. Harkness, R. A.; ClinicalBbiochemistry of the Neonatal Period: Immaturity, Hypoxia, and Metabolic disease. J. Clin. Pathol. 1

>> TABLA 1. Sintomatología clínica de errores congénitos del metabolismo (ECM) en el RN

SÍNTOMAS QUE INDICAN POSIBLE ECM
▪ Enfermedad aguda en las primeras horas o los primeros días luego de un período de alimentación y comportamiento normal. ▪ Convulsiones y/o hipotonía, especialmente si las convulsiones no responden al tratamiento. ▪ Neonatos con un olor inusual.
ALTAMENTE PROBABLE, EN PARTICULAR CUANDO SE ASOCIAN CON ALGUNOS DE LOS SÍNTOMAS ANTERIORES
▪ Vómitos persistentes o recurrentes. ▪ Falla de crecimiento. ▪ Apnea o dificultad respiratoria (taquipnea). ▪ Ictericia o hepatomegalia. ▪ Letargia. ▪ Coma (particularmente intermitente). ▪ Hemorragia inexplicada. ▪ Historia familiar de muerte en el período neonatal o enfermedad similar. ▪ Consanguineidad de los progenitores. ▪ Infección (especialmente por *E. coli*).

Una manera de simplificar el enfoque diagnóstico frente a la sospecha de un ECM se basa en la forma de presentación clínica. Las formas más comunes de presentación de los errores congénitos del metabolismo se resumen en la Tabla 2 y las alteraciones morfológicas asociadas con ECM de comienzo agudo en la Tabla 3.

>> TABLA 2. Formas más comunes de presentación de los errores congénitos del metabolismo

DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA AGUDA EN EL PERÍODO NEONATAL
▪ Trastornos de ácidos orgánicos: acidemia propiónica, metilmalónica, isovalérica, otras. ▪ Acidosis láctica primaria: deficiencia de piruvato dehidrogenasa, piruvato carboxilasa, etcétera. ▪ Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos: enf. del jarabe de arce, alt. del ciclo de la urea. ▪ Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono: galactosemia.
ENCEFALOPATÍA AGUDA
▪ Enfermedades de moléculas difusibles pequeñas. ▪ Alteraciones de aminoácidos: Enf. del jarabe de arce. ▪ Trastornos de los ácidos orgánicos. ▪ Defectos de la oxidación de los ácidos grasos: deficiencia de Acil-CoA dehidrogenasa de cadena mediana. ▪ Hiperamoniemias: deficiencia de ornitina-transcarbamilasa. ▪ Alteraciones mitocondriales y del lactato: deficiencia de citocromo-oxidasa. ▪ Hiperglicinemia no cetósica (encefalopatía con convulsiones).
ENCEFALOPATÍA CRÓNICA
▪ Enfermedades de moléculas difusibles pequeñas (cualquiera de las nombradas en 2). ▪ Enfermedades de las organelas. ▪ Trastornos mitocondriales: ◦ Defectos de cadena de transporte de electrones (deficiencia de citocromo-oxidasa c). ◦ Defecto del metabolismo del piruvato (deficiencia de piruvato dehidrogenasa). ▪ Enfermedades de depósito lisosomal. ◦ Mucopolisacaridosis (Enf. de Hurler). ◦ Glucoproteinosis (alfa-manosidosis). ◦ Esfingolipidosis (gangliosidosis). ◦ Leucodistrofias (leucodistrofia metacromática). ▪ Trastornos de los peroxisomas. ◦ Defectos de la biogénesis peroxisomal: S. de Zellweger. ◦ Defectos de proteínas peroxisomales: condrodisplasia punctata rizomélica. ◦ Defectos de enzima peroxisomal aislada: adrenoleucodistrofia ligada al X.
ENFERMEDAD HEPATOCELULAR DIFUSA
▪ Defectos del metabolismo de hidratos de carbono: Galactosemia. ▪ Defectos del metabolismo de aminoácidos: Tirosinemia. ▪ Defectos de transporte de metales: Enf.de Wilson. ▪ Defectos de proteasas: deficiencia de α-1 antitripsina.
ENFERMEDAD RENAL TUBULAR
▪ Enfermedad tubular y glomerular: ◦ Enfermedad de depósito lisosomal: cistinosis. ◦ Defecto enzimático: oxalosis. ▪ Alteraciones de transporte: cistinuria.
MIOPATÍA
▪ Esquelética: ◦ Rabdomiolisis aguda: deficiencia de fosforilasa muscular. ◦ Miopatía crónica: defectos de la cadena de electrones mitocondrial, defectos del metabolismo de ácidos grasos. ▪ Cardiomiopatías: ◦ Enfermedad de depósito lisosomal: Enf. de Pompe. ◦ Trastorno del metabolismo de ácidos grasos: deficiencia de 3-hidroxiacilCoA dehidrogenasa de cadena larga.

(modificada de Christodoulou, J., McInnes, R.R.: A Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism, en Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, Rudolph, A.M., Kamei, R. (editors), Appleton and Lange, CT).

>> TABLA 3. Alteraciones morfológicas asociadas con errores congénitos del metabolismo de comienzo agudo

DISMORFOLOGÍA	ECM POSIBLE
Genitales ambiguos	Hiperplasia suprarrenal congénita
Alteraciones estructurales del SNC (agenesia del cuerpo calloso, quistes corticales)	Deficiencia de piruvato dehidrogenasa
Rasgos faciales dismórficos	Trastornos peroxisómicos (S. de Zellweger)
Quistes renales c/dismorfismo facial	Aciduria glutárica tipo II, S. de Zellweger
Anomalías vertebrales y cardiopatía congénita	Deficiencia de 3-OH-isobutírico CoA deacilasa
Cataratas	Galactosemia; S. de Lowe
Retinopatía	Trastornos peroxisomales
Alopecia/Dermatitis	Deficiencia de carboxilasa múltiple, deficiencia de biotinidasa, aciduria argininosuccínica

MEDICIONES INICIALES DE LABORATORIO

La medición de gases en sangre con documentación del pH y del exceso de base es recomendada universalmente. Las enfermedades que causan descompensación metabólica aguda pueden presentarse de dos maneras:

- con ***acidosis metabólica***
- con ***alcalosis respiratoria***

La mayoría de las ***acidemias orgánicas*** se presenta con pH bajo y las tres más importantes en el neonato - propiónica, metilmalónica e isovalérica - también tienen cetosis. La caída del pH en estas enfermedades se debe a la movilización de cuerpos cetónicos.

Las ***enfermedades del ciclo de la urea*** casi siempre están asociadas con alcalosis respiratoria. Los pacientes con citrulinemia y aciduria argininosuccínica pueden presentar acidosis metabólica debido a la acidosis láctica asociada, lo que puede confundir el diagnóstico.

Otra prueba de laboratorio de gran utilidad es la determinación de ***amonio*** en sangre. El amonio estará elevado en sangre tanto en las acidemias orgánicas como en los trastornos del ciclo de la urea. La ***hiperamoniemia*** secundaria a acidemia orgánica es significativa (>300 pM) sólo durante la fase aguda inicial que ocurre durante el período neonatal y habitualmente es leve más tarde en la infancia. La hiperamoniemia asociada a alteraciones del ciclo de la urea suele ser muy elevada (>1.000 µM) si no se trata inmediatamente.

La hiperamoniemia se asocia con edema cerebral, aumento de la presión endocraneana y, en casos severos, con hiperventilación y alcalosis respiratoria. Es importante determinar si la hiperamoniemia se asocia con acidosis metabólica o con alcalosis respiratoria, ya que esto permitirá establecer el diagnóstico diferencial entre las acidemias orgánicas en el primer caso y las alteraciones del ciclo de la urea en el segundo.

La medición de la glucemia es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de los ECM. Las acidemias orgánicas pueden presentarse con glucemia normal o levemente disminuida. La hipoglucemia severa es la forma de presentación de las alteraciones de ***oxidación de los ácidos grasos***. En este caso no se acompaña de cetonuria. La hipoglucemia no cetósica o hipocetósica también se encuentra en los casos de hipoglucemia por hiperinsulinemia tal como la ***nesidioblastosis***, lo que hace difícil el diagnóstico diferencial. En general, los neonatos con hiperinsulinemia tienen peso y talla en percentilos elevados para edad gestacional.

Las formas de presentación más comunes en el período neonatal pueden resumirse de la siguiente forma:

- **Descompensación metabólica aguda**
  - por ECM susceptibles de ser tratados;
  - por acidosis láctica primaria, no siempre tratable.
- Encefalopatía aguda.
- Alteraciones teratogénicas.
- Rasgos compatibles con enfermedad de depósito lisosomal.

La Tabla 4 enlista las pruebas de laboratorio recomendadas para el diagnóstico de ECM.

DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA AGUDA Y/O ENCEFALOPATÍA AGUDA

No es inusual encontrar un RN que estaba bien al nacer y que pocas horas o algunos días más tarde se presenta con coma y encefalopatía. Con frecuencia, el cuadro comienza con

>> TABLA 4. Pruebas de laboratorio para la evaluación de ECM de comienzo agudo

PRUEBAS DE LABORATORIO COMÚNMENTE DISPONIBLES
▪ Gases en sangre arterial (pH, exceso de bases: acidosis metabólica, alcalosis respiratoria). ▪ Electrolitos séricos (cálculo del anión restante, hipercloremia) glucemia (hipoglucemia). ▪ Hemograma completo con recuento de plaquetas (leucopenia, plaquetopenia, anemia). ▪ Ácidos láctico y pirúvico (obtención simultánea de sangre y LCR). ▪ Amoniemia (hiperamoniemia) - Ácido úrico (hiperuricemia). ▪ Urea en sangre (bajo nivel de urea). ▪ Pruebas de función hepática (aumento de transaminasas, bajos niveles de factores de coagulación). ▪ Análisis de orina (pH, cloruro férrico), Clinitest (sustancias reductoras), Clinistix (glucosa, cetonas).
PRUEBAS ESPECÍFICAS PARA ECM
▪ Cuantificación de aminoácidos por cromatografía en plasma y LCR. ▪ Aminoácidos en orina (electroforesis). ▪ Ácidos orgánicos en orina. ▪ Carnitina en plasma, libre y total. ▪ Ácidos grasos de cadena larga en suero. ▪ f3-OH-butirato en suero. ▪ Ácidos grasos libres en suero. ▪ Ácido orótico en orina. ▪ Galactosa-1-fosfouridiltransferasa (en glóbulos rojos).
PRUEBAS DE LABORATORIO MÁS ESPECIALIZADAS
▪ Determinaciones enzimáticas en: ▪ Cultivo de fibroblastos de piel. ▪ Leucocitos. ▪ Hígado. ◦ Estudios moleculares de ADN. ◦ Leucocitos en sangre entera. ◦ Fibroblastos de piel. ◦ Hígado u otros tejidos.

rechazo del alimento, letargo y vómitos. Los vómitos muchas veces pueden inducir inicialmente al diagnóstico diferencial de estenosis pilórica. En general, se agrega un deterioro progresivo del sistema nervioso central. Pueden aparecer convulsiones y alteraciones del tono muscular. Esta forma de presentación constituye una verdadera emergencia neonatal ya que, de no diagnosticarse y tratarse rápidamente, tendrá consecuencias devastadoras, que pueden llevar al daño cerebral severo y/o a la muerte. Los síntomas neurológicos pueden ser secundarios al efecto directo de la alteración sobre el SNC con acumulación de metabolitos tóxicos o inhibición de las vías metabólicas responsables de la producción de energía, o pueden ser secundarios a la acidosis metabólica severa o a la hipoglucemia, con alteración en la producción de energía en el SNC.

Las enfermedades que pueden presentarse con el cuadro clínico descripto se clasifican en:

- Trastornos de ácidos orgánicos.
- Acidosis láctica primaria.
- Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos.
- Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

Raramente una alteración de los ácidos grasos de cadena corta puede presentarse en el período neonatal. El diagnóstico diferencial debe incluir la hiperplasia suprarrenal congénita y el hiperinsulinismo, y otras patologías no metabólicas que pueden presentarse con shock tales como cardiopatías ductus dependientes, sepsis, etcétera.

Algunas de estas enfermedades pueden brindar ciertas pistas diagnósticas: por ej., con acidemia propiónica y metilmalónica pueden encontrarse rasgos dismórficos tales como puente nasal aplanado y anomalías del labio superior, causados por un efecto teratogénico de la alteración metabólica; la sepsis por *E. coli* debe hacernos sospechar galactosemia.

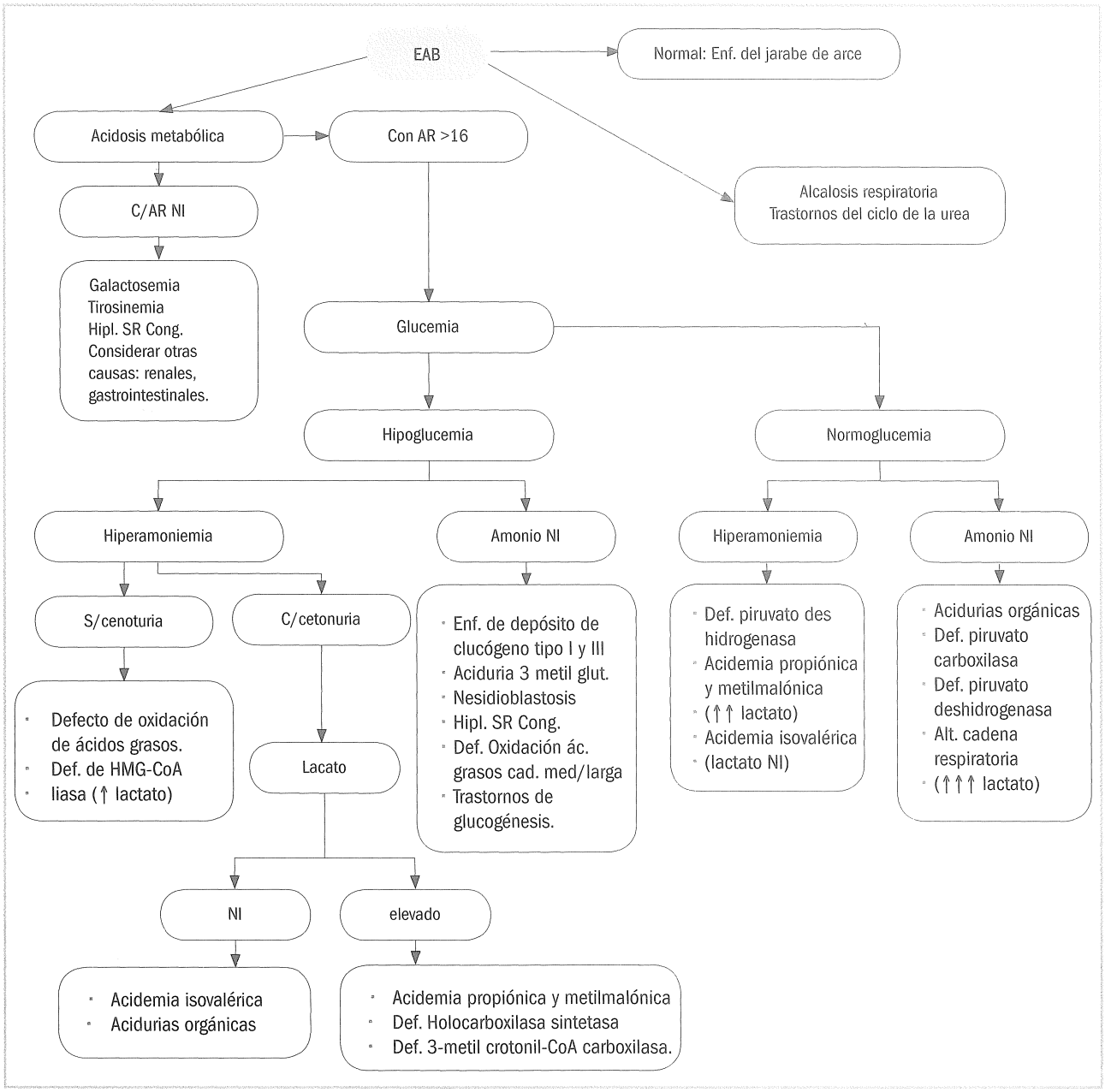
En un 10 a 20 % de los casos esta descompensación metabólica aguda puede ser causada por acidosis láctica primaria. Existen enfermedades que causan ***acidosis láctica primaria*** en el período neonatal:

- deficiencia del complejo de piruvato dehidrogenasa;
- deficiencia de la enzima piruvato decarboxilasa;
- enfermedades de la cadena respiratoria: deficiencia del complejo I y IV (citocromo oxidasa);
- aciduria 3-metilglutacónica, probablemente causada por un defecto en la oxidación mitocondrial

La presentación clínica consiste en acidosis metabólica severa con estupor y coma, respiración quejosa, convulsiones e hipotonía marcada. En las tres últimas pueden existir otras manifestaciones sistémicas tales como miocardiopatía, insuficiencia hepática y compromiso renal. Un neonato con déficit de piruvato dehidrogenasa puede tener rasgos dismórficos al nacer similares al síndrome de alcohol fetal (véase Sección correspondiente). De hecho, ambas patologías tienen el mismo factor etiológico ya que el metabolito del alcohol, el acetaldehído, produce la inhibición de la enzima piruvato dehidrogenasa en el feto.

La fisiopatología de estas enfermedades radica en que la ***piruvato dehidrogenasa*** (PDH) es la reacción limitante de la glucólisis aeróbica en el cerebro. Esta enzima puede oxidar como máximo 180 gramos de glucosa por día, mientras que el cerebro de un neonato normal oxidará 125 gramos de glucosa por día. Esto no deja mucho margen para mecanismos compensatorios en casos de una deficiencia de PDH. Cuando existe deficiencia de PDH o

>> ALGORITMO 2. Laboratorio ante un neonato con ECM y descompensación metabolicac aguda



cuando existe una alteración de las enzimas de la cadena respiratoria, se producirá acumulación de ácido láctico en el LCR, y esto causa lo que se conoce como acidosis láctica cerebral. Estas enfermedades son invariablemente letales, y resultan en la muerte entre los 4 y 6 meses de vida. Hasta el momento, todos los tratamientos disponibles son experimentales.

El Algoritmo 2 resume los hallazgos de laboratorio en los distintos ECM ante un neonato que se presenta con descompensación metabólica aguda.

Las medidas iniciales de reanimación deben comenzarse inmediatamente, mientras se esperan los resultados de laboratorio. Estas medidas incluyen:

Adecuada hidratación con provisión de líquidos, electrolitos y glucosa. Puede ser necesaria la rehidratación y recuperación del volumen intravascular con solución fisiológica. Si existe edema cerebral, el aporte de líquidos debe ser muy cauteloso. El aporte de glucosa disminuye el catabolismo. Se recomienda un flujo de glucosa de 10 mg/kg/min inicialmente, ajustando este valor según las mediciones de glucemia.

Corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio si el valor de bicarbonato es inferior a 15 mEq/l. PRECAUCIÓN Y CAUTELA: En los casos de acidemias orgánicas, el excesivo aporte de bicarbonato de sodio generará una difusión de CO_2 a través de la barrera hematoencefálica con agravamiento de la acidosis cerebral.

Si el neonato está en estado de coma o semicoma, se debe iniciar ***hemofiltración*** o ***hemodiálisis*** para remover la sustancia que está causando la injuria. La hiperamoniemia de los trastornos del ciclo de la urea es una emergencia médica y debe tratarse inmediatamente con hemodiálisis. La diálisis peritoneal es una alternativa.

Aproximadamente el 10% de las acidosis lácticas primarias causadas por deficiencias de piruvato carboxilasa u holocarboxilasa sintetasa responden a la administración de ***biotina***.

La administración de ***carnitina*** (100 mg/kg IV) puede salvar la vida de algunos neonatos con acidemias orgánicas, trastornos de la oxidación de ácidos grasos y acidosis lácticas primarias. En la mayoría de los casos, el tratamiento con carnitina EV corregirá la hiperamoniemia de una acidemia orgánica (ver una tabla específica en el Capítulo Neurología, Sección de convulsiones).

El tratamiento específico depende del diagnóstico final del ECM. Por ej., modificaciones nutricionales en casos de galactosemia o ***aminoacidopatías***, administración de cofactores en la ***aciduria metilmalónica***, o modificaciones metabólicas tales como el ***benzoato de sodio*** en casos de hiperamoniemia.

NEONATO CON ESTUPOR/ENCEFALOPATÍA

Las enfermedades metabólicas que se presentan con encefalopatía con *escasa o nula* alteración en las pruebas de laboratorio en el período neonatal son:

- Aciduria 3-metilglutacónica.
- Aciduria 4-hidroxibutírica (fenotipo severo).
- Hiperglicinemia no-cetósica.
- Deficiencia de metilen-tetrahidro reductasa.
- Enfermedad de ***Menkes*** (forma neonatal temprana severa).
- Deficiencia de sulfitooxidasa.
- Deficiencia de cofactor de molibdeno.

Todas estas alteraciones se presentan con hipotonía, estupor y convulsiones, tanto clónicas como mioclónicas.

La ***hiperglicinemia no cetósica*** es una enfermedad relativamente común dentro de las alteraciones del metabolismo de aminoácidos, que se presenta con letargo, hipotonía central, apneas, vómitos y convulsiones de tipo mioclónicas. Es común la presencia de hipo, a veces desde la vida fetal. Es importante la medición de ***glicina*** en LCR ante la sospecha de esta enfermedad, ya que muchas veces los niveles de glicina en sangre son normales o levemente elevados. El tratamiento de este grupo de ECM es experimental.

ALTERACIONES TERATOGÉNICAS

Los ECM en sí mismos pueden causar alteraciones teratogénicas en el feto. Los más comunes son:

- Síndrome de Zellweger.
- Adrenoleucodistrofia neonatal.
- Condrodisplasia punctata rizomélica.
- Deficiencia de acil-CoA dehidrogenasa múltiple.
- Aciduria mevalónica.
- Síndrome de glicoproteína carbohidrato deficiente.

Las enfermedades metabólicas más importantes que alteran la morfogénesis son las ***enfermedades peroxisomales***. Éstas incluyen:

- Síndrome de Zellweger.
- Adrenoleucodistrofia neonatal.
- Condrodisplasia punctata rizomélica.

Estas enfermedades pueden deberse a un defecto en la biogénesis de los ***peroxisomas***, tal como sucede en el síndrome de ***Zellweger*** o cerebro-hepato-renal, o en la deficiencia de una o más enzimas peroxisomales. Los rasgos faciales característicos del síndrome de Zellweger incluyen frente alta, occipucio aplastado, fontanela grande, puente nasal bajo, deformidades de las orejas y micrognatia. Son muy comunes la presencia de ***cataratas***, pigmentación retinal anormal, hepatomegalia y un examen neurológico anormal con disminución o ausencia de los reflejos neonatales, hipotonía severa y ***convulsiones mioclónicas***. Los hallazgos de laboratorio incluyen la acumulación de ácidos grasos C26:0 en sangre y tejidos, bajo nivel de ácido docosahexanoico, ácidos biliares anormales en plasma y aciduria pipecólica. La alteración en el metabolismo de ácidos biliares podría ser el mecanismo patogenético de la afectación hepática, con elevación de las enzimas hepáticas y posterior fibrosis.

La RMN de cerebro muestra heterotopías y alteración central de la sustancia blanca. La radiografía de rodilla muestra un punteado similar al encontrado en la ***condrodisplasia***

punctata en un 50% de los casos. La mayoría de estos niños fallece antes de los 6 meses.

La ***adrenoleucodisplasia neonatal*** tiene rasgos dismórficos similares, aunque más leves que el S. de Zellweger, con un cuadro convulsivo intratable ("niño tembloroso"). Los cambios de la sustancia blanca son más marcados y los hallazgos bioquímicos son similares.

La ***condrodisplasia punctata rizomélica*** se presenta con enanismo proximal y contracturas articulares. Es una enfermedad letal durante la infancia. El diagnóstico diferencial incluye el S. de **Conradi** y las condrodisplasias ligadas al X.

No existe tratamiento conocido para las enfermedades de los peroxisomas.

ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL DE PRESENTACIÓN NEONATAL

Los fenotipos graves de ***enfermedades de depósito lisosomal*** pueden manifestarse durante el período neonatal. Este grupo de enfermedades incluye:

- Enfermedad de ***Gaucher*** neonatal.
- ***Gangliosidosis*** GMI.
- Galactosialidosis.
- ***Sialidosis.***
- Deficiencia de beta-glucuronidasa.
- Mucolipidosis tipo 1 o Enf. de célula I.
- Enfermedad de ***Niemann-Pick*** tipo C.

La forma de presentación incluye ***hidrops fetalis*** con cardiomiopatía, hepatoesplenomegalia o rasgos dismórficos compatibles con los depósitos de mucopolisacáridos. Estas enfermedades se transmiten mediante un mecanismo autosómico recesivo y pueden diagnosticarse prenatalmente mediante biopsia de vellosidades coriónicas o cultivo de amniocitos.

CATASTRO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS DURANTE EL PERÍODO NEONATAL

La noción de un programa de catastro radica en los beneficios de la detección temprana, antes de la aparición de complicaciones, de todas aquellas enfermedades metabólicas potencialmente tratables y cuyas consecuencias pueden ser devastadoras en los primeros días de vida. Cada país o región debe establecer qué enfermedades se incluirán en su programa de catastro. Esto se hará sobre la base de las características de la población, la incidencia de las diferentes alteraciones metabólicas, el beneficio o el potencial tratamiento, si éste está disponible, y la relación costo/beneficio en aquellas enfermedades que no tienen cura hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II ; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Cowet, R. M. (ed); *Principies of Perinatal-Neonatal Metabolism,* Springer-Verlag, New York, 1998.
- Christodoulou, J., McInnes, R. R.; A Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism en *Rudolph's Fundamentals of Pediatrics,* Rudolph, A. M., Kamei, R., (eds), Appleton and Lange, CT.
- Holton, J. B.; Diagnosis of Inherited Metabolic Diseases in Severely Ill Children. *Ann. Clin Biochem.* 1982 Nov; 19(6):389-95.
- Harkness, R. A.; Clinical Biochemistry of the Neonatal Period: Immaturity, Hypoxia, and Metabolic Disease." J. *Clin. PathoL.,* 1987 Sep; 40(9):1128-44.
- Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., Valle, D. (eds); *The Metabolic Basis of Inherited Diseases,* Mc Graw-Hill.

Capítulo

CONVIRTIÉNDOME EN UN RECIÉN NACIDO: TRANSICIÓN NORMAL Y ANORMAL

III

1. El parto y el nacimiento
2. Transición a la vida neonatal
3. Ligadura del cordón umbilical – una práctica universal a lo largo de milenios
4. El feto y el recién nacido con líquido amniótico meconial
5. Trauma perinatal
6. Asfixia perinatal
7. Reanimación y necesidades del recién nacido post-asfíctico

EL PARTO Y EL NACIMIENTO

1

Augusto Sola

"Lloramos al nacer, por tener que entrar en este gran escenario de locos".

William Shakespeare

"No hay remedio para el nacimiento ni para la muerte. Lo único que nos resta es poder aprovechar el intervalo".

George Sanatayana

INTRODUCCIÓN

En el primer capítulo describimos muchos temas de la vida fetal, incluida la presentación pelviana. En otra sección hablamos de la transición. El objetivo de esta sección no es para nada que los pediatras aprendan a hacer partos, sino que aumentemos nuestra comprensión de lo que puede estar pasando durante el trabajo de parto, el parto y el nacimiento, y cómo podemos ser algo más empáticos y sensibles para con la madre, los familiares y el propio recién nacido cuando transitan estos importantes momentos de sus vidas. Tal vez estas breves páginas nos ayuden a reflexionar en el medio de nuestra intensa tarea para el mejor bienestar de madres y niños en muchos lugares. Para muchos de nosotros el trabajo de parto y el nacimiento pueden ser una rutina laboral, pero no podemos olvidar por qué elegimos esta profesión y esta especialidad/sub-especialidad. El nacimiento es, de una u otra manera, algo sorprendente y maravilloso, y no debemos hacer ni decir nada que pueda interferir negativamente con la madre y el padre, los hermanos y abuelos.

A medida que progresa el parto, el medio bioquímico modifica en forma progresiva y la cantidad de estímulos sensoriales al feto aumenta marcadamente. Antes, todo estaba oscuro y tranquilo. De pronto, la madre tiene contracciones y dolores, y el feto siente que le falta un poquito el oxígeno, que lo aprietan por los lados y que le sube la frecuencia cardíaca. La madre, el feto, el recién nacido ... protagonistas de una historia única, millones de veces por día.

EL PARTO

A medida que se acerca la fecha de parto, conocer las señales del parto ayudan a la madre a prepararse y calmar cualquier ansiedad que pueda sentir. El bebé puede descender o moverse más abajo en la pelvis: es la preparación para su posición para el nacimiento. Así, la madre comenzará a sentir contracciones para ayudar al bebé a moverse hacia el canal de parto. Las contracciones por lo general empiezan con dolor abdominal y en la espalda baja. Este dolor no desaparece cuando la madre se mueve o cambia de posición. Puede ser difícil distinguir entre las contracciones de ***Braxton-Hicks*** (*parto falso*) y las contracciones de parto verdadero. El parto comienza cuando las contracciones son fuertes, regulares, y entre 5 a 10 minutos y/o se rompe la bolsa (membranas), con un chorro o un goteo continuo. La madre debe prepararse para ir al hospital.

Cada hospital es diferente, por lo que sería una buena idea que exista un programa para que toda mujer embarazada visite el hospital unas semanas antes de su fecha probable de parto. Esto la ayudará a familiarizarse con la sala de maternidad y sabrá qué esperar cuando llegue al hospital. Cuando la madre vaya al hospital para tener a su bebé estará informada de que:

- Deberá completar los formularios de ingreso y/o proporcionar la información de su seguro (puede hacerse antes).
- La llevarán a la sala de partos.
- Le pondrán una bata o su propio camisón o una camisa grande.
- La examinarán para observar la dilatación del cuello del útero.
- La conectarán a un monitor fetal para medir la frecuencia de las contracciones y controlar los latidos del corazón del bebé.

LAS ETAPAS DEL PARTO

El parto ocurre en tres etapas. Cuando las contracciones regulares comienzan, el bebé se mueve más abajo en la pelvis a medida que el cuello uterino se ablanda y dilata. El tiempo que dura el parto y cómo progresa es diferente para cada mujer, pero cada etapa tiene ciertos acontecimientos que ocurren siempre.

ETAPA 1: PARTO TEMPRANO Y PARTO ACTIVO

La primera etapa del parto ocurre en dos partes: parto temprano y parto activo.

Durante el parto *temprano*, el cuello uterino comienza a dilatarse. Contracciones fuertes y regulares duran entre 30 y 60 segundos, y ocurren cada 5-20 minutos. Puede durar unas horas o algunos días, especialmente para las madres primerizas.

Durante el parto *activo*, las contracciones son más fuertes, duran más y son dolorosas. La madre no tendrá mucho tiempo para descansar entre las contracciones y puede sentir presión en la parte baja de la espalda.

El cuello uterino se dilata completamente hasta 10 centímetros para que el bebé pueda nacer.

> *Alivio para el dolor de parto*

Algunas mujeres prefieren lidiar con el dolor de parto de forma natural usando técnicas de respiración y relajación aprendidas en las clases de preparación para el parto. Otras deciden usar medicamentos para manejar el dolor de parto, como una epidural o espinal. No se está defraudando al bebé por requerir este tipo de analgesia. Solamente cada madre sabe cómo se siente el dolor. Está bien hablar con los profesionales de la salud y hacer lo mejor para ella.

ETAPA 2 : EL NACIMIENTO DEL BEBÉ

Esta etapa comienza cuando el cuello está totalmente dilatado y termina con el nacimiento del bebé. Esta etapa puede durar de 20 minutos a varias horas (especialmente para las madres primerizas). Puede realizarse una episiotomía, para agrandar la abertura de la vagina pero la mayoría de las mujeres no la necesita. La cabeza del bebé comienza a aparecer. El obstetra u obstétrica guiará la cabeza del bebé para que pueda salir por el canal de parto. El bebé nace y el cordón umbilical se corta (ver la sección correspondiente). Luego de meses de espera, hacia el final del embarazo la madre estaba contando los días y las horas para conocer a su bebé. Ha llegado el momento. Es recomendable que la madre comience a lactar a su bebé aumentando el vínculo y la estrecha relación que ha existido hasta sólo algunos instantes. Debemos seguir colaborando a que la madre se sienta orgullosa del trabajo que acaba de completar: el parto y el nacimiento de su bebé. Ahora, hay que ayudarla a disfrutar de esos momentos especiales, con los que nunca debemos interferir negativamente con comentarios o actitudes sin apoyo o respeto.

ETAPA 3: EXPULSIÓN DE LA PLACENTA

Durante la tercera etapa del parto, la placenta es expulsada. Mientras que la madre tiene a su bebé durante los primeros minutos de su vida, ocurrirá esta etapa final. Las contracciones comenzarán de 5 a 10 minutos luego del nacimiento del bebé y la madre puede sentir escalofríos o temblores. Mientras, el bebé se sigue adaptando a su nuevo medio y los padres y familiares celebrarán su llegada.

DESPUÉS DEL NACIMIENTO

"El bebé no vino con instrucciones". Pero es nuestra obligación darle información de la puericultura general a cada madre. Quizá la madre se sienta abrumada al tratar de cuidarlo. Posiblemente, tenga muchas preguntas. ¿Por qué llora el niño? ¿Está tomando suficiente leche? ¿Por qué no duerme más a la noche? ¿Tengo que darle de comer cada 3 horas? ¿Qué es el meconio? ¿Qué hago con el cordón? Y mucho más.

Es muy importante que la madre no beba alcohol, no fume ni abuse de drogas. Es malo para ella y el RN, y puede resultarle más difícil manejar el estrés. Es imperativo tener algún programa de educación para la salud y que algún profesional acompañe y apoye a la madre reciente. También se puede conversar sobre el diálogo con su pareja, sus familiares y amigos. Puede ser útil un grupo de apoyo para nuevas mamás que se reúnen para tratar de ayudarse. No olvidemos brindar información sobre un recién nacido sano y dar consejos nutricionales para la ingesta de alimentos sanos (NO un régimen dietético) y para desarrollar actividades físicas y recreativas cuando pueda. Comer sanamente y mantenerse en buen estado físico puede ayudar mucho a una nueva madre a sentirse mejor.

SENTIRSE TRISTE O ANGUSTIADA

Se supone que tener un bebé hará que la madre se sienta maravillosamente bien. Pero los sentimientos de felicidad se mezclan a veces con la tristeza. La mayoría de los expertos cree que esa tristeza es causada por todas las hormonas que están en el cuerpo de la mujer justo después del embarazo. La angustia es un sentimiento de tristeza que algunas mujeres tienen entre los 3 y 5 días después del nacimiento del bebé. Es posible que llore mucho. Pero aproximadamente a los 10 días después del nacimiento, esos sentimientos de tristeza deberían desaparecer. Si no desaparecen, hay que evaluar más en detalle.

Es fundamental que la madre descanse lo más posible y que intente dormir cuando el bebé duerme. La pareja, los amigos y familiares pueden colaborar en cuidar al bebé y encargarse de otras tareas de la casa también. La madre debe hacer un esfuerzo para tomarse tiempo para ella misma y para salir de la casa todos los días aunque sea por unos minutos.

DEPRESIÓN POSPARTO

La depresión posparto es diferente a la angustia. Es un sentimiento más intenso de tristeza que dura mucho tiempo después del nacimiento. Alrededor del 15-20% de las mujeres tienen depresión posparto, y es el problema más común para las nuevas madres. Puede suceder en cualquier momento en los primeros 3 meses después del nacimiento. Es posible que exista depresión posparto si cinco de los signos siguientes o más duran > de 2 semanas:

- Tener poco interés en sus actividades o pasatiempos habituales.
- Aumentar o bajar de peso.
- Pensar en suicidarse o en la muerte.
- Sentirse cansada todo el tiempo.
- Cambios en lo mucho o poco que desea comer.
- Tener dificultades para dormir o dormir demasiado.
- Tener problemas para concentrarse o tomar decisiones.

Es importante reconocer esto y colaborar con la madre para que reciba los cuidados necesarios.

Es responsabilidad de todo servicio neonatal brindar cuidados para recién nacidos sanos, con exámenes físicos completos y con apoyo, información y educación para las madres. Sólo así puede llegar a satisfacer la necesidad de cada RN y su familia.

SECCIÓN 2

TRANSICIÓN A LA VIDA NEONATAL

Augusto Sola

En el tránsito a lo largo de la vida no existen los caminos llanos: todos son subidas y bajadas.

Arturo Graf

Vivir es nacer a cada instante.

Erich Fromm

Los viajes enseñan la tolerancia.

Benjamín Disraeli

INTRODUCCIÓN

En relación con los últimos momentos de la vida fetal y los primeros minutos y las primeras horas de vida extrauterina, hay mucho estudiado y mucho escrito. Esto es verdaderamente un gran cambio, un importante viaje, una profundad transición. A continuación realizaré sólo un resumen de lo que considero debe conocer todo aquel que decide cuidar recién nacidos, desde un jefe de neonatología muy prestigioso hasta la enfermera o el residente que comenzarán su tarea por primera vez.

Para enfatizar desde el comienzo, el puntaje de Apgar de 9 y 10 al minuto y a los 5 minutos de vida neonatal NO garantiza que no habrá riesgos en las primeras horas o los primeros días en un RN de término. Obviamente, se espera que todo lector sepa perfectamente asignar el puntaje de Apgar y que recuerde para qué es útil y para qué no lo es (al final de la sección se muestra la evaluación de Apgar).

Aquí describiré las ***fases de la transición*** durante la vida neonatal inmediata, tema que considero ha sido relegado en la educación neonatal, a diferencia del uso de óxido nítrico inhalado (iNO) y de la ventilación de alta frecuencia. Las ***etapas de la transición de la vida fetal a la neonatal*** son muy importantes y hasta maravillosas. Sin embargo, miles de trillones de RN las han pasado muy bien sin médicos ni enfermeras que las sepan describir. Espero que al final de esta sección algunos conceptos básicos de importancia hayan quedado aclarados para ayudarnos a satisfacer mejor las necesidades de cada RN, sin iniciar procedimientos de diagnóstico o tratamientos cuando es absolutamente innecesario y, a la vez, sin omitir la detección de cada RN que pueda estar en riesgo de no ser capaz de transitar una transición exitosa. Son muy pocos, pero en algunos casos se produce la muerte (evitable) cuando la ***transición*** no transcurre normalmente. Por ejemplo, pese al Apgar de 9-10, muchas veces no sabemos de medicaciones utilizadas en el embarazo y/o parto, y muchas de ellas afectan la transición normal por su impacto cardiorrespiratorio o neurológico.

CONCEPTOS GENERALES

Comprender el milagro del tránsito a la vida extrauterina es fundamental para todos aquellos responsables de la salud de recién nacidos. Si no comprendemos esto, lamentablemente seguirá habiendo casos estadísticamente infrecuentes pero prevenibles de RN muertos o muy dañados, y familias muy tristes. La transición neonatal no es un período cualquiera de la vida. Es en sí mismo un período hermoso y fascinante pero, a la vez con riesgos. Su conocimiento conduce a una prevención adecuada. Debemos ser concientes en nuestra práctica cotidiana de lo complejo que es el proceso de transición a la vida extrauterina. Afortunada y sorprendentemente tantos y tantos seres humanos realizan esta transición sin ninguna dificultad todos los días. Pero, tal vez, al ser tan frecuente este evento, a veces nos olvidamos de su importancia y suceden cosas que NO deberían suceder.

La práctica de internación conjunta o alojamiento conjunto, o *rooming-in*, de la madre con su bebé sano es muy valiosa e importante. El punto a definir en cada institución es cuándo comenzar esa práctica, cómo hacerlo durante las horas de transición y cuándo podemos estar absolutamente seguros que NO hay ningún riesgo de muerte para ese bebé, único e individual. Somos co-responsables de lo que le pasa a un RN cuando lo cuidamos, estemos donde estemos. Y si un RN no transita bien su transición y no lo detectamos a tiempo, somos algo más que co-responsables. Es llamativo ver centros donde abundan los pediatras y los nacimientos, y sin embargo un RN sano no es examinado ni evaluado por alguien bien capacitado hasta 10-12 horas después de nacer o sólo al momento del alta hospitalaria. Centros donde también es deficitaria la educación para la salud que se les brinda a las madres.

OXIGENACIÓN Y CIRCULACIÓN FETAL Y NEONATAL: GRANDES DIFERENCIAS

El nivel de PO_2 arterial en un feto es variable según el territorio donde se mida, entre 25-35 mmHg. La ***vena umbilical*** sale de la placenta y por lo tanto lleva una PO_2 que no puede ser mucho más alta que una PO_2 capilar. El territorio con PO_2 más alta en el feto es la vena umbilical, que irriga al hígado, y es de alrededor de 35-45 mmHg. Después de pasar por el foramen oval hacia la aurícula izquierda y hacia la circulación sistémica, la PO_2 arterial en el feto habitualmente es de 25-30 mmHg y puede llegar hasta 35 Torr en el territorio postductal. Como sabemos, la alta afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno resulta en una saturación que, si bien es más baja comparada al neonato de 10-20 minutos de vida, es suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas fetales intra-útero. El valor de SpO_2 fetal normal varía entre 75-84% en los territorios de mayor oxigenación y 68-74%. Sin embargo, hay muy poco margen para que la PO_2 disminuya algo más y, si esto empieza a suceder, el feto tendrá dificultades rápidamente. El intercambio de gases a través de la placenta se produce por difusión simple, y depende de los gradientes de presión entre la sangre materna que perfunde el útero y la sangre fetal que circula a través de la placenta. La hipoxemia (disminución de la tensión de oxígeno en la sangre) y la isquemia (disminución del aporte de sangre a los tejidos) llevan a hipoxia tisular. Las condiciones que resultan de la interrupción parcial y prolongada de la circulación (insuficiencia útero-placentaria o compresión de cordón) ocasionan fluctuaciones en la PO_2 fetal y en la PCO_2 (de valores normales de 35-45 mmHg hasta 70-145 mmHg). Las acidosis metabólica y respiratoria o mixta resultantes dependen de la severidad de la injuria.

La alteración del intercambio del gas fetal puede ser consecuencia de hipotensión arterial materna, debido a la posición supina o actividad uterina tetánica secundaria a oxitocina. La separación de la placenta (abruptio), la placenta previa o el prolapso del cordón umbilical también pueden alterar agudamente el intercambio gaseoso y provocar acidosis en muy pocos minutos. El crecimiento fetal normal depende de un aporte ininterrumpido de oxígeno a los tejidos. Una reducción crónica en la entrega de oxígeno ocasiona retardo del crecimiento intrauterino. Si la reducción en la entrega se ve afectada en forma aguda, el feto puede morir rápidamente o exhibir signos de

asfixia (por ejemplo, disminución de los esfuerzos respiratorios o de los movimientos fetales, taquicardia, bradicardia, pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, eliminación de meconio y/o acidosis metabólica). La severidad de estas situaciones puede tener efectos inmediatos y también en la función neurológica a mediano y largo plazo.

El feto NO es un recién nacido. Muchos se confunden y, equivocadamente, hablan de permitir hipoxia con el argumento de que como la PO_2 y la saturación en el feto son bajas, habría que permitir valores similares en el RN. Sin embargo, la oxigenación fetal es a través de la placenta y la neonatal a través de los pulmones, y así un RN de más de 10-15 minutos de vida con SpO_2 <95% debe ser examinado en detalle. Lo más probable es que algo no esté bien. La circulación también es muy diferente.

El ***shunt*** o cortocircuito de derecha a izquierda a través del ***ductus*** es imprescindible durante la vida fetal. Con este cortocircuito y el del foramen oval la sangre más oxigenada pasa al territorio arterial y se mantiene bien bajo el flujo sanguíneo pulmonar, recibiendo los pulmones no más del 10% del gasto biventricular combinado. La circulación pulmonar es de *alta resistencia* en la vida fetal y la resistencia vascular en la placenta es mucho más baja. Por esto, la presión arterial sistémica es baja en el feto y la sangre pasa de derecha a izquierda a través de los cortocircuitos. El ventrículo derecho, y no el ventrículo izquierdo, entonces es el que impulsa la mayor parte del gasto cardíaco sistémico fetal (alrededor del 66%). La circulación fetal es en paralelo, y no en serie, a diferencia de la circulación neonatal una vez que se ha pasado el período de transición. En ese momento, cada ventrículo impulsa el 50% del gasto cardíaco total, los pulmones reciben el gasto cardíaco del ventrículo derecho y el ventrículo sistémico es el izquierdo.

Al nacer son muchos los cambios en relación con el intercambio de gases, y existen sorprendentes modificaciones circulatorias, hormonales y pulmonares. Esto está bien descrito en mis libros de texto anteriores, en mucha literatura disponible y en el Capítulo 1 sección 5. Además de lo mencionado antes, describo aquí otros cambios durante la transición en forma breve y resumida:

- Eliminación del líquido pulmonar fetal vía capilares pulmonares.
- Expansión gaseosa de los alvéolos.
- Disminución de la resistencia vascular pulmonar y aumento del flujo sanguíneo pulmonar.
- Secreción de hormonas (TSH, renina-angiotensina, catecolaminas).
- Cambios en la producción y degradación de prostaglandinas/tromboxano.

En más del 95% el cortocircuito ductal se hace *insignificante* en 1-2 días. En ese período se puede auscultar un soplo cardíaco NO patológico debido al flujo sanguíneo a través del ductus.

La SpO_2 en los primeros 5-10 minutos de vida en RN sanos ha sido estudiada desde 1.987 en unas 12-15 publicaciones. Estos conocimientos deben ser tenidos en cuenta en la práctica del cuidado de RN en forma rutinaria. La SpO_2 en los primeros 5-10 minutos de vida en RN sanos puede estar entre 75-90% y por ello si es <80% no hay por qué dar 100% de oxígeno. Además, durante ese período de la vida neonatal, el valor de SpO_2 es menor si el sensor del monitor se coloca en posición post-ductal en comparación a la posición pre-ductal. Si el RN nació por cesárea, la mediana y los rangos intercuartiles de SpO_2 son menores que si el RN nace por vía vaginal. Sabemos desde hace tiempo que en la mayoría de los RN la SpO_2 no supera 70-75% al minuto de vida y que al quinto minuto está entre 79-91%. A los cinco minutos la SpO_2 *post-ductal* está entre 75 y 85% y la *preductal* entre 83 y 96%. La SpO_2 mediana a los 5 minutos en RN nacidos por cesárea es 81% y en los que nacen por vía vaginal es 87%. Entonces es fundamental NO dar oxígeno innecesariamente y menos dar 100% de oxígeno sin causa clara.

PERÍODOS DE REACTIVIDAD DURANTE LA TRANSICIÓN

Los ***períodos de reactividad*** incluyen modificaciones en *función* que se producen durante la transición a la vida extrauterina en diversos órganos y procesos de reorganización metabólica, ambos necesarios para poder lograr el tan deseado estado estable de la homeostasis postnatal. Un muy pequeño porcentaje de recién nacidos nunca la finaliza completamente si no detectamos la situación anormal a tiempo.

Existen diferencias individuales en el comportamiento clínico durante la compleja adaptación a la vida extrauterina. Muchos factores intervienen en esas diferencias. Ellos incluyen:

a. Factores individuales del embarazo, del parto y del nacimiento, y sus influencias sobre la compleja adaptación.
b. El estado de madurez al nacer.
c. La edad gestacional al nacer.
d. Eventos en el parto (trauma fetal, hemorragia, anoxia).
e. La presencia de malformaciones (es mucho más difícil realizar la transición en los niños con hernia diafragmática, cardiopatía congénita y obstrucción severa de la vía aérea).
f. El medio fetal (infecciones maternas subclínicas, medicamentos administrados, alteraciones metabólicas o endocrinas sutiles, y deficiencias nutricionales) puede influenciar negativamente la transición.
g. La variabilidad en la regulación y expresión de la actividad enzimática o génica puede influenciar negativamente la transición.
h. Infusión de suero glucosado a la madre.
i. Medicamentos maternos (que muchas veces ni sabemos cuáles fueron).

La transición es muy compleja, pero en algunos pocos casos lo es más que todos los otros. Y a veces no nos damos cuenta y se producen desastres que son evitables.

El ***primer período de reactividad*** comienza en los primeros 15-20 minutos de vida, con predominio del sistema autónomo simpático, taquicardia, labilidad de la frecuencia cardíaca y respiraciones irregulares hasta quejido, aleteo y tiraje. Además,

disminuye la temperatura corporal y el RN puede manifestar un comportamiento alerta, exploratorio, con períodos breves de apnea. La observación detallada es importante en este período. También está activo el sistema parasimpático, y aparecen los ruidos intestinales y la salivación, regurgitación y mucosidad.

Después de una o dos horas, el RN tiene menos repuestas y se duerme, su frecuencia cardíaca tiene baja reactividad y se pueden ver ondas peristálticas gástricas en el abdomen. Este *intervalo de bajas respuestas* es de duración variable, a partir de la segunda hora de vida hasta 6 ó 12 horas. Luego, el RN pasa al ***segundo período de reactividad***. En este período, las respuestas pueden ser exageradas, con taquicardia, taqui y bradipnea, hipo e hipertonía, secreciones bucales, nauseas y vómitos. El RN está cada vez más sensible a estímulos exógenos y endógenos. El centro respiratorio y la frecuencia cardíaca son muy lábiles. Puede pasar de la taquicardia a la bradicardia y viceversa, tener inestabilidad vasomotora, no manejar bien las secreciones mucosas y tener respiraciones irregulares con pausas apneicas a veces prolongadas. Afortunadamente, muchos RN pasan este segundo período sin dificultades y luego están estables y listos para la vida.

La duración de estos períodos y por lo tanto el riesgo pueden ser afectados por la duración y la dificultad del trabajo de parto, el estrés que cada feto tiene durante el parto, y la individualidad genética y enzimática de cada feto. Si en su centro de trabajo no se incorporan estos conocimientos y no se monitorizan y documentan todos los hechos que pueden afectar adversamente estos períodos de reactividad de la transición, algún recién nacido puede quedar profundamente afectado para toda la vida o morir durante este período. Para que esto no suceda, la observación durante la transición debe ser meticulosa. Una muerte en salud es tan inesperada y dolorosa como un accidente de aviación. En este último caso se toman muchas medidas para que no vuelva a ocurrir un accidente por la misma causa. Debemos hacer lo mismo en neonatología. Si un recién nacido sano es encontrado en paro cardiorrespiratorio en las primeras 4-30 horas de vida, la causa más frecuente es un fracaso en el proceso de la transición y este fracaso no se ha monitorizado adecuadamente ni a tiempo. Por supuesto que existen las anomalías congénitas del cerebro, cardiopatías congénitas, errores innatos del metabolismo, la muerte súbita y el infanticidio del niño no deseado. Pero son mucho menos frecuentes como causas de muerte a esta edad post natal.

Una dificultad pasa por definir un *recién nacido de término sano*. Cuando no hay datos anómalos evidentes en la historia clínica, como meconio, asfixia, drogas maternas, infección, anomalías congénitas y otros, es difícil saber a ciencia cierta que un recién nacido de término realizará el complejo proceso de la transición adecuadamente. El curso de cada recién nacido es impredecible y variable. El período de transición es de riesgo y el cuidado óptimo del recién nacido durante este período debe ser anticipatorio. Si se toman todas las medidas anticipatorias no debería existir *ninguna* muerte en relación con una alteración en la transición.

Si un RN tiene 3 horas de vida, secreciones mucosas y peristalsis gástrica en la observación física, esto no siempre es indicador de una obstrucción intestinal y no debe insertarse una sonda nasogástrica y obtener radiografía de abdomen. Lo más probable es que el RN se encuentre en el intervalo entre el primero y segundo período de reactividad, descrito antes. Lo mismo sucede con las causas de un abdomen escafoides en las primeras horas de vida, que son varias e incluyen atresia esofágica sin fístula traqueoesofágica y hernia diafragmática. Pero es mucho más frecuente que se deba al período de transición en RN con puntaje de Apgar bajo o medicaciones maternas.

Del problema de la ***cesárea, electiva*** antes de que haya trabajo de parto, se escribe en otra sección del Capítulo 1. Un RN nace con 3.250 g, su puntaje de Apgar es 8-9 (Ver Apgar en sección de reanimación) y su cabecita bien redondita. Pero la transición y los períodos de reactividad no serán iguales que los de otro RN, quien nació luego de trabajo de parto, sin ninguna medicación a la madre. La anestesia y las medicaciones que se usaron pueden aumentar el riesgo de una transición más tórpida. La reabsorción del líquido pulmonar fetal y el descenso de la presión de la arteria pulmonar están demorados. El flujo sanguíneo a los pulmones aumenta más lentamente. La presión coloido-oncótica del plasma más baja y la capacidad residual funcional (CRF) también es más baja que en los RN nacidos por vía vaginal y con trabajo de parto. Todo esto aumenta el riesgo en el período transicional. Además, la frecuencia respiratoria es más alta, con más probabilidad de taquipnea transitoria y la probabilidad de desarrollar insuficiencia respiratoria hipoxémica severa es mucho más alta. En los casos más severos puede aparecer la llamada taquipnea transitoria con necesidad de oxígeno. Claro que el problema más serio es la insuficiencia respiratoria hipoxémica severa, con hipoflujo pulmonar e hipertensión pulmonar. El problema es que muchos de estos niños se ven bien, toman pecho las primeras horas, y no hay ningún problema hasta que alguien los ve en mal estado, pone un monitor de SpO_2 y encuentra una desaturación importante. En casos así, por no tomar medidas anticipatorias, un niño puede requerir altos parámetros del respirador, ventilación de alta frecuencia, óxido nítrico inhalado, o aun ECMO para preservar su vida. Un niño nacido por cesárea electiva *no* debe clasificarse como *recién nacido de término sano* hasta que esté bien claro que sí lo es. Tampoco debe clasificarse a la ligera un cuadro respiratorio como taquipnea transitoria ya que éste es un diagnóstico de exclusión.

En resumen, este período de nuestras vidas es maravillosamente sorprendente. Descubrir las necesidades durante la transición a la vida extra uterina y satisfacerlas minuto a minuto en forma continua y oportuna, sin respuestas ni acciones mecánicas o irreflexivas, evita situaciones graves, a veces irreversibles. Descubrir las necesidades de cada recién nacido sano durante la transición y sus períodos de reactividad es una responsabilidad de todos los profesionales en cada servicio de cuidados neonatales para que no haya un solo niño en quien quede frustrado su tránsito hacia su vida normal.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Nneonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Klauss y Fanaroff. Care of the Newborn. 1988. Saunders, Philadelphia.
- Tooley W.H., Phibbs R.H., Schlueter M.A. Delivery Room Diagnosis and Immediate Management of Asphyxia. En: Gluck, L. (Ed): Intrauterine Asphyxia and the Developing Fetal Brain. Year Book Medical Publishers, Pg. 251, 1977.
- Levin D.L., Heymann M.A., Kitterman J.A., et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Infant. J. Pediatr. 89:626, 1976.
- Swyer P.R. The Organization of Perinatal Care with Particular Reference to the Newborn. En: Avery G.B. (Ed).: Neonatology. P. 26. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1975.
- Gordon Avery. Neonatal Care,1990, Lipincott, Washington DC.

SECCIÓN 3

LIGADURA DEL CORDÓN UMBILICAL, UNA PRÁCTICA UNIVERSAL A LO LARGO DE MILENIOS

Guillermo Agustín Zambosco | Maricel Uria | Hernán Darío Valente | Liliana Vaquero

La práctica universal a lo largo de milenios de ligar el cordón umbilical a cientos de millones de recién nacidos en la actualidad se presenta con algunas controversias que impiden saber cuál es el momento adecuado y óptimo de dicha ligadura para cada recién nacido.

INTRODUCCIÓN

El clampeo o ligadura del **cordón umbilical** en la actualidad se presenta como un tema que genera controversia o discusión, ya que ha surgido desde hace algunos años la duda sobre: ¿cuál sería el momento adecuado u oportuno para su realización?, en los recién nacidos de término (RNT) como así también en los recién nacidos prematuros (RNPT).

Habitualmente, en la gran mayoría de los establecimientos que asisten al nacimiento de recién nacidos (RN), el cordón se liga durante los primeros segundos de vida. Sin embargo, esta práctica tiene pocos fundamentos científicos. En los últimos años, algunas publicaciones demuestran que la ligadura tardía tendría efectos beneficiosos durante el período neonatal, así como también en la prevención de la **anemia** ferropénica del lactante.

Existe acuerdo entre la mayoría de los autores en denominar para el RNT como ligadura inmediata a aquella que se realiza antes de los 10 segundos posteriores al nacimiento, ligadura precoz a aquella que se realiza entre los 10 y 30 segundos posteriores al nacimiento, y ligadura tardía a aquella que se realiza cuando han cesado los latidos, tiempo que varía entre 1 y 3 minutos de vida.

UN POCO DE HISTORIA

La práctica milenaria fue realizar la ligadura cuando el cordón dejaba de latir, tiempo que ocurría generalmente entre el 1er y 3er minuto, aunque a veces se prolongaba por más tiempo. En los animales mamíferos, en general las hembras dan a luz echadas y en algunos otros casos paradas, por lo cual sus crías quedan al mismo nivel o por debajo del útero de su madre. En algunos de estos mamíferos (herbívoros y omnívoros), el cordón umbilical se corta espontáneamente luego de que dejó de latir, por un desgarro o por un estrechamiento, al incorporarse la madre o desplazarse su cría. Es así que la naturaleza nos muestra que las crías reciben la mayor cantidad de sangre a través de la transfusión placentaria.

En las comunidades primitivas humanas, las mujeres parían de rodillas, en cuclillas o paradas y el RN quedaba bastante por debajo del nivel uterino. El cordón era cortado cuando dejaba de latir.

En el siglo XIX, Erasmus Darwin se opone a la ligadura temprana y manifiesta que "es perjudicial para el niño ligar y cortar el cordón rápidamente. Siempre se debe esperar no sólo que tenga respiraciones repetidas, sino hasta que cesen las pulsaciones del cordón".

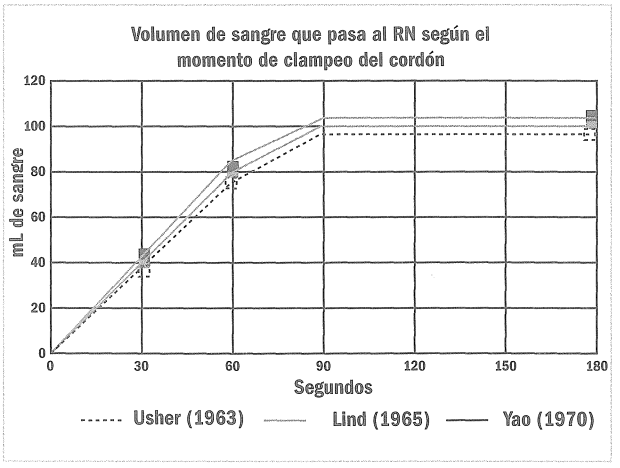
Al institucionalizarse el parto, para principios y hasta mediados del siglo XX, se acelera el corte del cordón umbilical, que se comienza a realizar en forma temprana y a veces precozmente, es decir durante los primeros 30 segundos. Con el surgimiento de la neonatología moderna, se adopta como norma la ligadura inmediata en los RN con asfixia. Sin embargo, esta conducta se generaliza a todos los nacimientos. Por lo tanto, una práctica surgida de la atención inmediata que deben recibir los RN asfixiados, se extiende como algo habitual a todos los RN, inclusive a los RNT sanos sin morbilidad asociada, y su práctica persiste hasta nuestros días en la gran mayoría de las instituciones.

FISIOLOGÍA

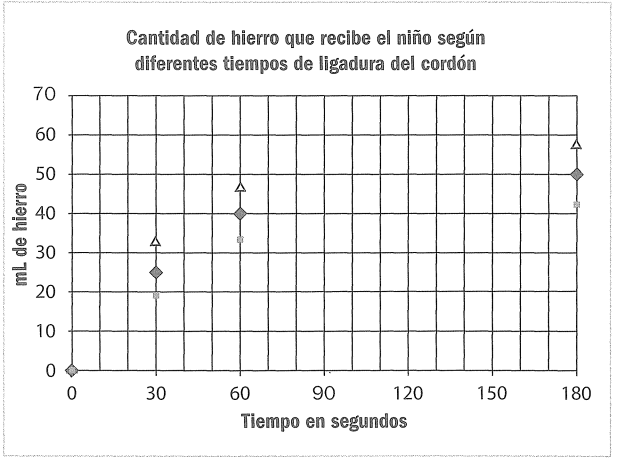
Posteriormente al nacimiento continua el pasaje de sangre de la madre a su hijo durante los primeros minutos de vida. Este proceso se denomina trasfusión placentaria y es el principal determinante del volumen sanguíneo del RN.

El volumen de sangre de la placenta (unidad feto-placentaria) es de aproximadamente unos 110-115 mL/kg en el embarazo a término. El volumen que pasa al RN va a depender del tiempo en que se ligue el cordón umbilical, de las contracciones del útero, y del nivel en que se encuentre el RN con respecto a la placenta. El Gráfico 1 muestra los resultados del trabajo de Yao y colaboradores (década del 70), donde se muestra el pasaje de sangre de la madre al RN durante los 3 primeros minutos de vida, lo que da por resultado que al minuto de vida pasaron unos 80 mL y al 3er minuto o cuando el cordón deja de latir, unos 100 mL. Por lo tanto, a medida que la ligadura se demora, mayor es la cantidad de sangre que recibe el RN. El Gráfico 2 muestra los promedios en mg de **hierro** que reciben los RN con ligadura inmediata antes de los 30 segundos, al 1er minuto y al 3er minuto de vida (o cuando deja de latir). Los valores se obtuvieron a partir de los trabajos de Usher, Yao y Lind, del volumen sanguíneo transfundido de la placenta al feto durante los primeros minutos de vida. Al nacer, los RNT presentan depósitos de hierro calculados en unos 70-80 mg aproximadamente, que aumentan durante los primeros días de vida debido a la hemólisis de los glóbulos rojos que se produce fisiológicamente. Algunos estudios muestran que si el cordón umbilical se liga en forma tardía, estos depósitos aumentan en unos 40 mg (1er minuto) y 50 mg (3er minuto), por lo tanto la ligadura tardía aumenta los depósitos de hierro en un 50%.

>> **GRÁFICO 1.** Transfusión placentaria durante los primeros minutos de vida



>> **GRÁFICO 2.**



Otro punto importante a tener en cuenta es la posición en que se encuentra el RN con respecto al periné de su madre, ya que éste podría tener influencia sobre el volumen de sangre que pasa al RN. Algunas publicaciones muestran que si el RN se encuentra a más de 20 cm por debajo del periné materno, se produce un aumento de la volemia. Los datos con respecto a la posición del RN *por encima* del periné materno son contradictorios. Mientras que algunos estudios informan una disminución de la volemia, otros no muestran cambios, y concluyen que no habría cambios en la

intensidad de la transfusión placentaria. Creemos que a la luz de los conocimientos actuales, la información con que se dispone es pobre, y que se necesitan más estudios mejor diseñados para saber cuál es el nivel óptimo para colocar al RN.

TIEMPO DE CLAMPEO DEL CORDÓN UMBILICAL EN EL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO: ¿CUÁL ES LA EVIDENCIA EN LA ACTUALIDAD?

Numerosos trabajos han sido publicados con respecto a esta práctica neonatal que presenta controversias en la actualidad. Diversas investigaciones se han llevado a cabo con el fin de poder dilucidar este importante problema perinatal. Éstas se basan en diversos criterios sobre la elección del instante en que se debe realizar la ligadura del cordón umbilical en el RNT normal. En la actualidad, se observan las prácticas más variadas con respecto a esta conducta y éstas se sustentan en un número, a nuestro criterio limitado, de comunicaciones científicas que se han realizado para poder saber cuál es el momento oportuno. La duración de este intervalo de tiempo puede afectar el volumen de transfusión placentario, el **volumen sanguíneo** de los RN, las reservas de **hierro**, la concentración de **hemoglobina**, el número total de **glóbulos rojos** y la **viscosidad sanguínea**, los niveles de **bilirrubina** en sangre, la adaptación fisiológica que ocurre durante los primeros minutos de vida, la lactancia materna y las hemorragias maternas.

Algunos trabajos indican que el volumen sanguíneo placentario residual disminuye de 52 ± 8 mL/kg de peso al nacimiento luego de la ligadura precoz, a 15 ± 4 mL/kg luego de la ligadura tardía. También sugieren que el volumen sanguíneo neonatal que se calcula en base a la diferencia existente entre el volumen sanguíneo placento-fetal (115 mL/kg) y la medida del volumen sanguíneo placentario residual, fue un 50% más elevado en los niños a los que se le realizó el clampeo en forma tardía en comparación con la forma precoz.

Ciertas investigaciones hallaron concentraciones aumentadas de hemoglobina y el número de glóbulos rojos por milímetro cúbico en aquellos RN con ligadura tardía del cordón umbilical. Este incremento en la cantidad de glóbulos rojos se tradujo en un aumento de la viscosidad sanguínea, que no produjo sintomatología asociada ni altero la perfusión de los órganos del RN. Otras investigaciones encontraron mayor porcentaje de RN con anemia durante las primeras horas de vida y al alta hospitalaria en función del **hematocrito** y la hemoglobina en aquellos a los que se les ligó precozmente el cordón umbilical.

En relación con los niveles sanguíneos de bilirrubina, algunos trabajos informan niveles más elevados en los RN a los que se les ligo el cordón en forma tardía, mientras que otros no encontraron diferencias. Una revisión reciente de la Cochrane muestra un mayor riesgo de presentar hiperbilirrubinemia que requiere luminoterapia en los RN con ligadura tardía.

En lo que respecta a la adaptación fisiológica cardio-respiratoria del RN, al quejido espiratorio y a la presencia de dificultad respiratoria, parece no haber diferencias significativas.

Un solo trabajo en la literatura refiere beneficios con respecto a la lactancia materna en aquellos RN a los que se les ligó tardíamente el cordón umbilical.

Una revisión reciente de la base Cochrane no encuentra diferencias significativas en relación con las hemorragias maternas posparto.

En el año 2.004, Lainez Villabona B, y cols. publicaron una revisión en An Pediatr (Barc) que incluyó 4 estudios (815 RN), con el objetivo de evaluar los efectos maternos y neonatales del clampeo precoz frente al tardío en RNT. Los resultados mostraron que el clampeo tardío podría disminuir la prevalencia de niños con bajas reservas de hierro a los 3 meses en un 50%. Sin embargo, estos resultados provinieron de un estudio que perdió más del 40% de los pacientes en el seguimiento. Con respecto al resultado de anemia a los 3 meses, hubo heterogeneidad estadística en los resultados ya que los estudios mostraron efectos opuestos. La conclusión de los autores muestra que no existe una clara evidencia para propiciar ninguna de las dos maneras de clampeo del cordón, y que se requieren más investigaciones para establecer la conducta que se debe seguir.

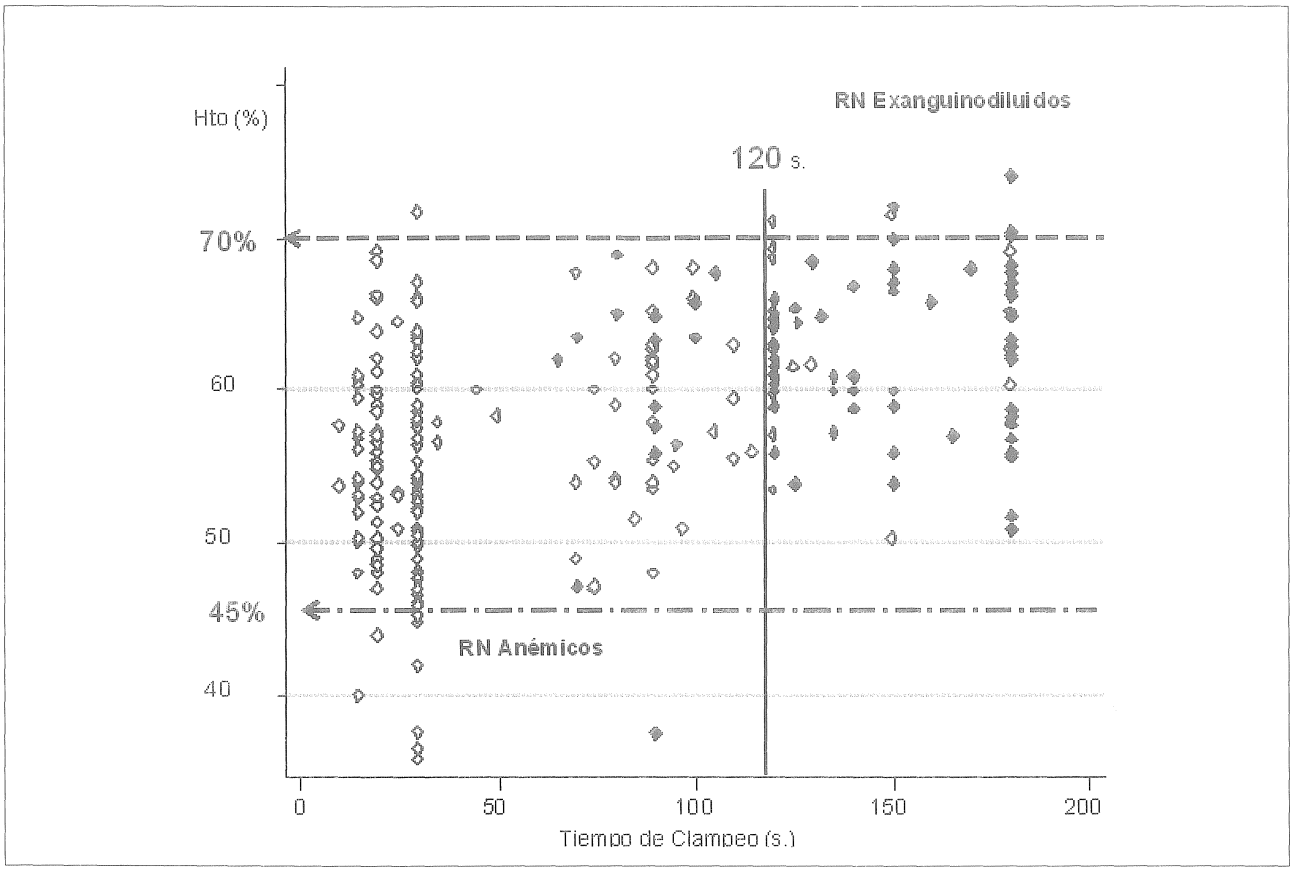
Recientemente, Hutton EK. y Hassan ES. publicaron un metaanálisis con el objetivo de comparar los posibles beneficios del clampeo tardío frente al precoz del cordón umbilical. Esta revisión, que incluyo 15 ensayos clínicos (1.912 RN), concluyó que la ligadura tardía del cordón en RNT, realizada como mínimo a los 2 minutos de vida, es beneficiosa para el RN (mejora el status hematológico: hematocrito, hemoglobina), y que estos beneficios se extienden hasta los 6 meses de vida (previne la anemia y mejora los depósitos de hierro y los niveles de ferritina), a pesar del incremento de la viscosidad sanguínea y de la incidencia de policitemia de carácter benigno. Otros posibles efectos colaterales agudos inusuales pero importantes, como hipervolemia, trombosis, infarto cerebral, no son informados.

Nuestro grupo realizó un estudio controlado y randomizado (datos no publicados, presentados en el IV Congreso de la Sociedad "'Iberoamericana de Neonatología) que incluyó 292 RN, donde encontramos una mayor incidencia de anemia al nacimiento y previa al alta hospitalaria en el grupo con ligadura pecoz (p<0,01; IC: 95%). Otro dato importante de nuestro estudio fue la necesidad de exanguinodilución, donde observamos un incremento estadísticamente significativo del riesgo en más de 8,5 veces en el grupo con ligadura tardía luego del 2do minuto de vida (odds.ratio: 8,59; p <0,001; IC: 95%;). Los principales datos se muestran en el Gráfico 3.

TIEMPO DE CLAMPEO DEL CORDÓN UMBILICAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO: ¿CUÁL ES LA EVIDENCIA EN LA ACTUALIDAD?

El momento oportuno para realizar la ligadura del cordón umbilical en el RNPT no es claro en la actualidad. La ligadura temprana puede ser beneficiosa para la reanimación de estos RN, mientras que la tardía facilita la transfusión de un volumen importante de sangre desde la placenta al RN, lo que podría resultar en un beneficio (¿o un riesgo?) para algunos RNPT.

>> GRÁFICO 3. Hematocrito a las 2-4 hs. de vida frente a tiempo de clampeo- Anemia y Policitemia - Exanguinodilución



En los últimos años, algunos estudios no muy numerosos se publicaron con el fin de poder evaluar diversos aspectos del clampeo temprano frente al tardío en el RNPT. En la gran mayoría de éstos, el número de RN fue pobre y muchos de ellos tuvieron errores metodológicos, lo que dificulta el análisis posterior de sus resultados.

En estos estudios, la definición de clampeo tardío fue variable, a diferencia de lo que ocurre en el RNT, donde existe consenso para definir claramente la denominación de clampeo tardío. Algunos trabajos consideraron como clampeo tardío los 30 segundos, otros los 45 segundos, y un número reducido de publicaciones el 1er minuto o posteriormente.

En el año 2.004, la base Cochrane publicó un revisión (incluyó 7 estudios con 297 RN) que concluyó que el clampeo *"tardío"* (entre los 30 y 120 segundos) en el RNPT (nacido antes de las 37 semanas de EG) se asocia a una reducción del riesgo de hemorragia intraventricular y a una menor necesidad de transfusiones sanguíneas, sin encontrar claras diferencias en las otras variables analizadas.

La mayoría de los estudios no informa ningún efecto perjudicial del clampeo "tardío" en el RNPT. Es importante señalar que se debe contar con las condiciones adecuadas en la sala de partos para realizar el clampeo tardío, para que esta práctica no sea perjudicial para el RNPT. El problema que NO se informen efectos perjudiciales no quiere decir que no existan. Solo para reflexionar: hipervolemia? sobrecarga de hierro? Hb elevada? hiperviscosidad? Los refiero a R. Hall al final de esta seccion. Es necesario colocar al RN al mismo nivel que el periné materno, evitando la pérdida de temperatura, y comenzar la reanimación respiratoria lo antes posible en aquellos prematuros que lo requieran.

- Retardo del crecimiento intrauterino: los RN con este problema presentan un riesgo aumentado de policitemia, producto de una mayor eritropoyesis secundaria a la hipoxia intrauterina crónica. Por lo tanto, la ligadura tardía agravaría este riesgo.
- Madres RH negativas sensibilizadas: el clampeo tardío aumentaría el pasaje de anticuerpos anti RH del tipo IgG. Por lo tanto, el objetivo del clampeo precoz ante esta situación es minimizar la entrada de anticuerpos fetales.
- RN con asfixia: en estos RN existe un mayor aporte de sangre de la madre al feto para compensar las alteraciones hemodinámicas. Por lo tanto, se podría agravar el cuadro producto de una volemia aumentada.

SITUACIONES CLÍNICAS QUE CONTRAINDICAN EL CLAMPEO TARDÍO

Existen algunas situaciones clínicas en las que se encuentra contraindicada la realización de la ligadura tardía, y ellas comprenden:

- Retardo del crecimiento intrauterino: los RN con este problema presentan un riesgo aumentado de **policitemia**,

producto de una mayor eritropoyesis secundaria a la hipoxia intrauterina crónica. Por lo tanto, la ligadura tardía agravaría este riesgo.

- Madres RH negativas sensibilizadas: el clampeo tardío aumentaría el pasaje de anticuerpos anti RH del tipo IgG. Por lo tanto, el objetivo del clampeo precoz ante esta situación es minimizar la entrada de anticuerpos fetales.
- RN con **asfixia**: en estos RN existe un mayor aporte de sangre de la madre al feto para compensar las alteraciones hemodinámicas. Por lo tanto, se podría agravar el cuadro producto de una volemia aumentada.

CONCLUSIONES

La práctica universal a lo largo de milenios de ligar el cordón umbilical en la actualidad se presenta con algunas controversias que impiden saber cuál es el momento adecuado para cada recién nacido. Numerosos autores basados en la fisiología de prevención de anemia ferropénica en los primeros meses de vida y en publicaciones que involucran a un número, a nuestro juicio, reducido de RN para una práctica universal, recomiendan para el RNT la ligadura tardía, pese a esto y a variables y resultados clínicos muy dispares. Otros autores plantean inquietudes con respecto a los posibles efectos adversos durante el período neonatal, como así también con aspectos clínicos no estudiados hasta el presente, como niveles de glucemia, efectos sobre el sistema nervioso central, y otros. Efectos adversos infrecuentes, difíciles de encontrar en estudios sin n suficiente, pero potencialmente muy serios para el recién nacido a quien le suceda. Riesgos y beneficios importantes en la clínica, más aún en una práctica universal.

A la luz de los datos actuales y con mucha incertidumbre, creemos que sería oportuno realizar la ligadura o el clampeo del cordón umbilical entre el 1er y el 2do minuto de vida, si se cuenta con las condiciones clínicas favorables del RN y con las condiciones adecuadas en la sala de recepción, ya que luego de este tiempo surgen algunos interrogantes sobre posibles efectos perjudiciales o aspectos no estudiados. Además, debemos recordar que hay situaciones clínicas que contraindican el clampeo tardío y donde la ligadura precoz puede tener más beneficios.

En cuanto al RNPT, el interrogante es mayor por la pobre cantidad y calidad de los estudios publicados. Se podría realizar entre los 30 segundos y el 2do minuto de vida, siempre que se cuente con las condiciones adecuadas en la sala de recepción y no se demore la reanimación respiratoria.

Para concluir, recordemos una frase del reverendo R. Hall: **"Los infiernos de las controversias son temporarios, mientras que sus beneficios son permanentes".**

BIBLIOGRAFÍA

- Aladangady N., McHugh S., Aitchison T.C., Wardrop C.A., Holland B.M. Infants Blood Volume in a Controlled Trial of Placental Transfusion at Preterm Delivery. Pediatrics 2006; 117(1): 93-98.
- Blackburn S. Hyperbilirubinemia and Neonatal Jaundice. Neonatal Netw 1995;14:15-25.
- Buckels L., Usher R. Cardiopulmonary Effects of Placental Transfusion. J Pediatr 1965;67:239-246.
- Ceriani Cernadas J.M., Carroli G., Pellegrini L., Otaño L., Ferreira M., Ricci C., Casas O., Giordano D., Lardizabal L. The Effect of Timing of Cord Clamping on Neonatal Venous Hematocrit Values and Clinical Outcome at Term: A Randomized, Controlled Trial. Pediatrics 2006; 117(4):779-786.
- Chaparro C.M., Neufeld L.M., Tena Alavez G., Eguia-Liz Cedillo R., Dewey K.G. Effect of Timing of Umbilical Cord Clamping on Iron Status in Mexican Infants. Lancet. 2006; 367:1997-2004.
- Darwin E. Zoonomia. Vol III 3er Ed, Londres, 1801:302.
- Dixon L.R. The Complete Blood Count: Physiologic Basis and Clinical Usage. J Perinat Neonatal Nurs. 1997;11:1-18.
- Emhamed M.O., van Rheenen P., Brabin B.J. The Early Effects of Delayed Cord Clamping in Term Infants Born to Libyan Mothers. Trop Doct 2004;34:218-222.
- Emmanouilides G.C., Moss A.J. Respiratory Distress in the Newborn. Biol Neonate 1971;18:363-368.
- Frank D.J., Gabriel M. Timing of Cord Ligation and Newborn Respiratory Distress. Am J Obstet Gynecol 1967;97:1142-1144.
- Grajeda R., Pérez Escamilla R., Dewey K.G. Delayed Clamping of the Umbilical Cord Improves Hematological Status of Guatemalan Infants at 2 Mo of Age. Am J Clin Nutr 1997; 65: 425-431.
- Grajeda R., Pérez Escamilla R., Dewey K.G. Delayed Clamping of the Umbilical Cord Improves Hematological Status of GuaAladangady N., McHugh S., Aitchison T.C., Wardrop C.A., Holland B.M. Infants Blood Volume in a Controlled Trial of Placental Transfusion at Preterm Delivery. Pediatrics 2006; 117(1): 93-98.
- Blackburn S. Hyperbilirubinemia and Neonatal Jaundice. Neonatal Netw 1995;14:15-25.
- Buckels L., Usher R. Cardiopulmonary Effects of Placental Transfusion. J Pediatr 1965;67:239-246.
- Ceriani Cernadas J.M., Carroli G., Pellegrini L., Otaño L., Ferreira M., Ricci C., Casas O., Giordano D., Lardizabal L. The Effect of Timing of Cord Clamping on Neonatal Venous Hematocrit Values and Clinical Outcome at Term: A Randomized, Controlled Trial. Pediatrics 2006; 117(4):779-786.
- Chaparro C.M., Neufeld L.M., Tena Alavez G., Eguia-Liz Cedillo R., Dewey K.G. Effect of Timing of Umbilical Cord Clamping on Iron Status in Mexican Infants. Lancet. 2006; 367:1997-2004.
- Darwin E. Zoonomia. Vol III 3er Ed, Londres, 1801:302.
- Dixon L.R. The Complete Blood Count: Physiologic Basis and Clinical Usage. J Perinat Neonatal Nurs. 1997;11:1-18.
- Emhamed M.O., van Rheenen P., Brabin B.J. The Early Effects of Delayed Cord Clamping in Term Infants Born to Libyan Mothers. Trop Doct 2004;34:218-222.
- Emmanouilides G.C., Moss A.J. Respiratory Distress in the Newborn. Biol Neonate 1971;18:363-368.
- Frank D.J., Gabriel M. Timing of Cord Ligation and Newborn Respiratory Distress. Am J Obstet Gynecol 1967;97:1142-1144.
- Papagno L. Umbilical Cord Clamping. Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam 1998;48:224-227.

- Gupta R., Ramji S. Effect of Delayed Cord Clamping on Iron Stores in Infants Born to Anemic Mothers. Indian Pediatr 2002;39:130-135.
- Hofmeyr G.J., Gobetz L., Bex P.J.M., et al. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage Following Early and Delayed Umbilical Cord Clamping. J Curr Clin Trials 1993; December 29.
- Hofmeyr G.J., Bolton K.D., Bowen D.C., Govan J.J. Periventricular/Intraventricular Haemorrhage and Umbilical Cord Clamping. S Afr Med J 1988;73:104-106.
- Hutton E.K., Hassan E.S. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates: Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials JAMA 2007; 297(11): 1241-1252.
- Ibrahim H.M., Krouskop R.W., Lewis D.F., Dhanireddy R. Placental Transfusion: Umbilical Cord Clamping and Preterm Infants. J Perinatol 2000;20:351-354.
- Kinmond S., Aitchison T.C., Holland B.M., Jones J.G., Turner T.L., Wardrop C.A. Umbilical Cord Clamping and Preterm Infants: A Randomised Trial. BMJ 1993;306:172-175.
- Lainez Villabona B., Berger Alloyn E., Cafferta Thompson M.L., Belizán Chiesa J.M. Early or Late Umbilical Cord Clamping? A Systematic Review of the Literature. An Pediatr (Barc) 2005; 63:14-21.
- Linderkamp O. Placental Transfusion: Determinants and Effects. Clin Perinatol 1982;9:559-592.
- Linderkamp O., Nelle M., Kraus M., Zilow E.P. The Effect of Early and Late Cord-Clamping on Blood Viscosity and Other Hemorheological Parameters in Full-Term Neonates Acta Pædiatrica 1992;81:745-750.
- Mercer J.S. Current Best Evidence: A Review of the Literature on Umbilical Cord Clamping. J Midwifery Womens Health 2001;46:402-414.
- Mercer J.S. McGrath M.M., Hensman A., Silver H. Oh W. Immediate and Delayed Cord Clamping in Infants Born Between 24 and 32 Weeks: A Pilot Randomized Controlled Trial. Journal of Perinatology 2003; 23:466–472.
- Mercer J.S., Vohr B.R., McGrath M.M., Padbury J.F., Wallach M., Oh W. Delayed Cord Clamping in Very Preterm Infants Reduces the Incidence of Intraventricular Hemorrhage and Late-Onset Sepsis: A Randomized, Controlled Trial. Pediatrics 2006; 117:1235-1242.
- Mercer J.S., Skovgaard R.L. Neonatal Transitional Physiology. J Perinat Neonatal Nurs 2002;15:56-75.
- McDonald S.J., Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;(2):CD004074.
- McDonnell M., Henderson-Smart D.J. Delayed Umbilical Cord Clamping in Preterm Infants: A Feasibility Study. J Paediatr Child Health 1997;33:308-310.
- Moss A.J., Monset-Couchard M. Placental Transfusion: Early Versus Late Clamping of the Umbilical Cord. Pediatrics 1967; 40:109-126.
- Nelle M., Fischer S., Conze S., Beedgen B., Brischke E.M., Linderkamp O. Effects of Later Cord Clamping on Circulation in Prematures [abstract]. Pediatr Res 1998;44:454.
- Nelle M., Zilow E., Bastert G., Linderkamp O. Effect of Leboyer Childbirth on Cardiac Output, Cerebral and Gastrointestinal Blood Flow Velocities in Full-Term Neonates. Am J Perinatol 1995; 12:212-216.
- Oh W., Carlo W.A., Fanaroff A.A. et al. Delayed Cord Clamping in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatr Res 2002;51(suppl):365-366.
- Yao A.C., Lind J. Effect of Gravity on Placental Transfusion. Lancet 1969;2:505-508.
- Oh W., Wallgren G., Hanson J., Lind J. The Effects of Placental Transfusion on Respiratory Mechanics of Normal Term Newborn Infants. Pediatrics 1967;40:6-12.
- Oh W. Neonatal Polycythemia and Hyperviscosity. Pediatr Clin North Am 1986;33:523-532.
- Oxford Midwives Research Group, "A Study of the Relationship Between the Delivery to Cord Clamping Interval and the Time of Cord Separation." Midwifery 1991;7:167-176.
- Peltonen T. Placental Transfusion: Advantage and Disadvantage. Eur J Pediatr 1981;137:141-146.
- Pisacane A. Neonatal Prevention of Iron Deficiency: Placental Transfusion is a Cheap and Physiological Solution. BMJ 1996;312:136-137.
- Rabe H., Wacker A., Hulskamp G., Homig-Franz I., Jorch G. Late Cord Clamping Benefits Extrauterine Adaptation [abstract]. Pediatr Res 1998;44:454.
- Rabe H., Wacker A., Hülskamp G., Hörnig-Franz I., Schulze-Everding A., Erik Harms, Cirkel U., Louwen F., Witteler R., Hermann P. Schneider G.. A Randomised Controlled Trial of Delayed Cord Clamping in Very Low Birth Weight Preterm Infants. Eur J Pediatr 2000;159: 775-777.
- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early Versus Delayed Umbilical Cord Clamping in Preterm Infants. Cochrane Database Syst Rev 2004 Oct 18;(4):CD003248.
- Ramamurthy R.S., Brans Y.W. Neonatal Polycythemia, I: Criteria for Diagnosis and Treatment. Pediatrics 1981; 68:168-174.
- Saigal S., O´Neill A., Surainder Y., Chua L.B., Usher R. Placental Transfusion and Hyperbilirrubinemia in the Premature. Pediatrcis 1972;49:406-419.
- Shohat M., Merlob P., Reisner S.H. Neonatal Polycythemia, I: Early Diagnosis and Incidence Relating to Time of Sampling. Pediatrics 1984;73:7-10.
- Strauss R.G., Mock M.M., Johnson K., et al. Circulating RBC Volume, Measured with Biotinylated Rbcs, is Superior to the Hct to Document the Hematologic Effects of Delayed Versus Immediate Umbilical Cord Clamping in Preterm Neonates. Transfusion 2003;43:1168-1172.
- Ultee C.A., van der Deure J., Swart J., Lasham C., van Baar A.L. Delayed Cord Clamping in Preterm Infants Delivered at 34 36 Weeks' Gestation: A Randomised Controlled Trial Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed 2008; 93(1):F20 - F23.
- Usher R., Shephard M., Lind J. Blood Volume in the Newborn Infant and Placental Transfusion. Acta Paediatr 1963;52:497-512.
- van Rheenen P.F., Brabin B.J. A Practical Approach to Timing Cord Clamping in Resource Poor Settings BMJ 2006; 333:954-958.
- van Rheenen P.F., Brabin B.J. Late Umbilical Cord-Clamping as an Intervention for Reducing Iron Deficiency Anaemia in Term Infants in Developing and Industrialised Countries. Ann Trop Paediatr 2004;24:3-16.
- van Rheenen P.F., Gruschke S., Brabin B.J. Delayed Umbilical Cord Clamping for Reducing Anaemia in Low Birthweight Infants. BMJ 2006; 333:954-958.
- Wardrop C.A., Holland B.M. The Roles and Vital Importance of Placental Blood to the Newborn Infant. J Perinat Med 1995;23:139-143.
- Wilson E.E., Windle W.F., Alt H.L. Deprivation of Placental Blood as a Cause of Iron Deficiency in Infants. AJDC 1941; 62:320-327.
- World Health Organization Care of the Umbilical Cord: A Review of the Evidence. WHO/RHT/MSM/98.4 Geneve World Health Organization 1998;11-12.

- Yao A.C., Lind J., Vourenkoski V. Expiratory Grunting in the Late Clamped Normal Neonates. Pediatrics 1971; 48(6):865-870.
- Yao Y.C., Lind J., Tiisala R., Michelsson K. Placental Transfusion in the Premature Infant with Observation on Clinical Course and Outcome. Acta Paediatrica 1969; 58: 561-566.
- Yao A.C., Moinian M., Lind J. Distribution of Blood between Infant and Placenta after Birth. Lancet. 1969;2:871-873.
- Yao A.C., Lind J. Effect of Early and Late Cord Clamping on the Systolic Time Intervals of the Newborn Infant. Acta Paediatr Scand 1977;66:489-493.
- Zambosco G. Castro C., Fernández M., Wlasiuk A., Naumovich P., Torrano P., Vaquero L. Efectos precoces de la ligadura precoz versus la tardía del cordón umbilical. An Pediatr (Barc) 2007;67 (suppl 1):37.

SECCIÓN 4

EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO CON LÍQUIDO AMNIÓTICO MECONIAL

Augusto Sola | George A. Gregory

INTRODUCCIÓN

La presencia de meconio en el líquido amniótico se observa en algún momento del embarazo en aproximadamente el 10 al 15% de éstos, aunque en algunos centros alcanza hasta el 22% de todos los nacimientos. La palabra meconio proviene del griego *mekonion-arión* y significa similar al opio. Esta denominación se atribuye a Aristóteles, quien observó que los recién nacidos que ***tenían líquido amniótico meconial*** (LAM) estaban adormecidos al nacer.

La producción de meconio por el feto comienza hacia el final del primer trimestre. Sin embargo, su pasaje fuera del intestino no se produce hasta el tercer trimestre, cuando la inervación simpática y parasimpática que regulan la motilidad intestinal están lo suficientemente maduras para permitir su eliminación. Por esto, el pasaje de meconio al líquido amniótico es muy raro antes de las 34 semanas de edad gestacional, pero es un hecho relativamente frecuente en los fetos postmaduros (>30% de LAM a las 42 semanas de gestación).

Una vez alcanzada la madurez de las vías de inervación gastrointestinal, la estimulación parasimpática vagal en respuesta a la compresión de la cabeza fetal o del cordón umbilical puede producir la relajación del esfínter anal con el pasaje de meconio a la cavidad amniótica. Factores que contribuyen a la compresión del cordón o de la cabeza fetal, tales como el oligoamnios y el retardo de crecimiento intrauterino, así como también la preeclampsia, la hipertensión materna y la postmadurez, se asocian con aumento en la incidencia de LAM.

Este tema NO es nuevo. Voltern, 1.687, lo describe como marcador de muerte fetal. Jesse, en 1.888: incidencia de LAM 314/3.304 (9,5%), con 74/314 mortinatos y 74/314 asfixiados.

EFECTOS FETALES DE LA EXPOSICIÓN AL MECONIO

Estudios animales y modelos experimentales *in vitro* demuestran un efecto tóxico directo del meconio sobre el feto. En un modelo animal en conejos, todos los fetos murieron en útero después de 24 horas de exposición al líquido amniótico meconial. El meconio tiene un efecto vasoconstrictor directo sobre la vena umbilical que podría resultar en vasoespasmo y alteración del flujo sanguíneo de la unidad fetoplacentaria. La exposición prolongada (por más de 16 horas) al meconio en útero puede causar ulceración del cordón umbilical y necrosis vascular con compromiso de la oxigenación fetal. No se conocen los mecanismos determinantes de esta vasoconstricción. Se especula que este efecto vasoconstrictor y la potencial hipoxemia resultante podrían causar alteraciones del SNC en el feto. Naeye reportó una incidencia siete veces mayor de parálisis cerebral, convulsiones y retardo mental en niños con antecedentes de líquido amniótico meconial y Nelson también encontró mayor incidencia de parálisis cerebral en este grupo. Varios estudios corroboran la mayor frecuencia de convulsiones en los niños expuestos a meconio en útero. No se ha determinado aún si el meconio tiene un efecto directo en la producción de estas alteraciones neurológicas o si simplemente es un marcador de hipoxia fetal.

El meconio tiene además un efecto inhibidor sobre la actividad fagocitaria de los neutrófilos y, por otro lado, favorece el desarrollo bacteriano al alterar la concentración de zinc. Esto puede determinar un aumento en la capacidad de desarrollo bacteriano en el líquido amniótico en presencia de concentraciones de meconio que superan el 1%. Se han reportado varios estudios que apoyan estos hallazgos en la clínica, con mayor incidencia de corioamnionitis en presencia de LAM.

INCIDENCIA, ASOCIACIONES Y EVOLUCIÓN PERINATAL DE LA PRESENCIA DE LAM

PASAJE DE EL MECONIO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE

Con el advenimiento de grandes series de pacientes que se someten a amniocentesis para diagnóstico genético, se ha determinado que aproximadamente un 2% de los casos tiene un líquido amniótico no claro, en general amarronado. Es difícil determinar si esta coloración del líquido amniótico se debe a que está teñido con meconio o si se trata de la tinción residual por pigmentos sanguíneos. Estudios realizados por numerosos autores parecen indicar que la tinción verde o amarronada del líquido amniótico se debe a hemorragia previa y no a la presencia de meconio. De todas maneras, en la mayoría de los casos el líquido amniótico será claro al momento del parto y no se ha encontrado un aumento significativo de la morbimortalidad en estos embarazos. En más del 90% de estos embarazos la evolución perinatal resultó normal. Un diagnóstico diferencial de LAM en un RN de pretérmino es la infección por ***Listeria Monocytogenes.***

PASAJE DE EL MECONIO EN EL TERCER TRIMESTRE

La incidencia de meconio en el líquido amniótico en el tercer trimestre es del 2 al 11% de los embarazos. La mortalidad en útero puede ser de hasta 26% y la tasa de complicaciones neonatales de 42%. Burges y Hutchins revisaron las autopsias de 123 pacientes con evidencia de exposición a meconio en útero (incluidos 79 mortinatos y 44 RN vivos y fallecidos). Encontraron que en casi la mitad de los casos existían cambios inflamatorios pulmonares y del cordón umbilical, y en la tercera parte de los casos se observó inflamación de las membranas y del corion. En 19 casos se observó lesión focal del cordón, similar a la reportada previamente por Altshuler. La presencia de meconio detectada *ante partum* debe llevar al obstetra a una evaluación fetal exhaustiva, sobre todo cuando el nacimiento no es inminente.

PASAJE DE EL MECONIO DURANTE EL TRABAJO DE PARTO O PARTO

La incidencia de meconio al nacer en los embarazos de término es del 7 al 22%, pero es cercana al 40% en los embarazos de postérmino.

La eliminación de meconio por el feto durante el trabajo de parto no parece constituir de por sí un factor de riesgo independiente. La presencia de meconio fino en un feto por lo demás sano no se asocia con diferencias en cuanto al puntaje de Apgar, el pH de cuero cabelludo, SALAM o la muerte cuando se los compara con fetos expuestos a líquido amniótico claro. Por el contrario, la presencia de meconio ***espeso*** se asocia con mayor frecuencia con alteración del bienestar fetal, alteraciones en el patrón de monitoreo fetal con disminución de la variabilidad de la FCF, acidemia fetal, bajo puntaje de Apgar, mayor incidencia de SALAM y muerte neonatal.

AMNIOINFUSIÓN

Se ha postulado el uso de ***amnioinfusión*** para disminuir los efectos deletéreos del meconio sobre el feto. Esto se basa en el concepto teórico de que la dilución del meconio podría causar reducción de su toxicidad, y aliviar el oligoamnios conllevaría menor compresión del cordón umbilical. Macri y colaboradores realizaron un estudio para determinar el valor de la amnioinfusión profiláctica en 170 mujeres con líquido amniótico meconial espeso. Ochenta y cinco de las 170 mujeres recibieron amnioinfusión; en este grupo 4 de los 85 recién nacidos tuvieron meconio debajo de las cuerdas vocales y ninguno tuvo SALAM. En los 85 restantes que no recibieron amnioinfusión, 33 tuvieron meconio debajo de las cuerdas vocales y 5 tuvieron SALAM. Lamentablemente, este estudio no fue ciego. Por otro lado Usta y col., en un estudio que incluyó 837 mujeres con meconio moderado a espeso, no observaron reducción del puntaje de Apgar <7 a los 5 minutos, en la incidencia de meconio debajo de las cuerdas vocales,

incidencia de SALAM, requerimiento de ventilación mecánica ni muerte neonatal. Aquellas mujeres que recibieron amnioinfusión tuvieron mayor incidencia de alteraciones del trazado fetal y de endometritis. Estudios más recientes corroboran la falta de efectos beneficiosos de la amnioinfusión para el tratamiento de LAM y los potenciales efectos adversos asociados con esta práctica.

La asociación de meconio espeso con taquicardia fetal y la falta de variabilidad de la FCF aumenta marcadamente el riesgo de SALAM. Ante el diagnóstico de presencia de meconio espeso en líquido amniótico se debe observar el trazado del monitoreo fetal cuidadosamente, evaluar la necesidad de determinar la presencia de acidemia fetal y la necesidad de intervenir para acelerar el nacimiento de este feto. Aun cuando esto se lleve a cabo, no se podrán evitar todos los casos de aspiración de líquido amniótico meconial ya que en algunos casos la aspiración ocurre en útero antes del comienzo del trabajo de parto o en etapas tempranas de éste. Sin embargo, la intervención oportuna puede prevenir el SALAM y la muerte resultante en RN con LAM espeso, en especial en aquéllos con hipoxia y acidemia en útero. El manejo en la sala de partos incluye desobstruir la vía aérea, aspiración nasofaríngea exhaustiva antes del desprendimiento de hombros (ver luego), y la posterior intubación y aspiración endotraqueal. Un estudio observacional de Falciglia plantea que la aspiración nasofaríngea podría no ser de utilidad. Sin embargo, Rossi y col. reportaron en *Pediatric Research* en 1.997 que aquellos niños nacidos en presencia de ***meconio espeso*** que no recibieron este tratamiento tuvieron menor puntaje de Apgar, mayor necesidad de ventilación mecánica y mayor incidencia de alteraciones radiológicas. Esta práctica sigue siendo recomendada como rutina ante la presencia de ***meconio espeso*** en líquido amniótico.

La última revisión de Cochrane (2.010) dice que: La amnioinfusión está asociada a mejores resultados perinatales sólo en los centros donde la evaluación perinatal detallada está limitada y no puede hacerse adecuadamente. No queda claro si los beneficios se deben a dilución del meconio o a mejorar el oligohidramnios. La amnioinfusión es inefectiva en los centros de más complejidad o sus efectos quedan enmascarados por otras estrategias que optimizan los resultados neonatales. Los efectos maternos adversos, raros pero serios, existen pero no pueden ser evaluados claramente en esa revisión.

EL RN EXPUESTO A LÍQUIDO AMNIÓTICO MECONIAL

En 1.974, Gregory y col. publicaron un artículo en *Journal of Pediatrics* que recomendaba la intubación endotraqueal y la aspiración exhaustiva de la vía aérea en los niños nacidos con líquido amniótico meconial **espeso** ("puré de arvejas"). En dicho estudio, Gregory encontró que 56% de los neonatos nacidos a través de LAM tenía meconio en la tráquea y que 10% de aquellos que no tenían meconio en la vía aérea superior tenía meconio debajo de las cuerdas vocales. Otros dos estudios siguieron al de Gregory, corroboraron sus resultados y enfatizaron la necesidad de una aspiración exhaustiva de la vía aérea superior antes de completar el nacimiento y la intubación y aspiración traqueal en todos los neonatos con LAM ***espeso***. Desde entonces, en los lugares donde la intubación endotraqueal se realiza en forma universal, la incidencia de aspiración masiva de LAM y la mortalidad asociada con esta patología han disminuido significativamente. La Tabla 1 resume hallazgos de un análisis de datos de dos centros de derivación neonatal, el Hospital J.P. Garrahan en Buenos Aires y la UCIN de la Universidad de California San Francisco. Se demuestra la misma tendencia a una disminución significativa en la morbimortalidad asociada a LAM en aquellos neonatos que tuvieron intubación y aspiración endotraqueal. A pesar de estas evidencias, en los últimos años han resurgido controversias acerca de la necesidad de desobstruir la vía aérea, intubación endotraqueal y aspiración endotraqueal del líquido espeso en RN de término vigorosos.

>> **TABLA 1.** Resultados de evolución de RN con LAM derivados por SALAM

	HOSP. J.P. GARRAHAN		UCSF	
	1.988-1.992		1.991-1.995	
Total RN deriv.	93		63	
Intubados	NO	SÍ	NO	SÍ
n	55	38	25	38
Días en ARM	8,6	6,1	10	5,8
Neumotórax (%)	14,5	7,9	16	5,3
ECMO (%)	-	-	20	7,9
Muerte (%)	12,3	5,3	4	2,6

En 1.988, Linder y col. publicaron un estudio prospectivo en 572 neonatos nacidos de término vigorosos. Estos autores no reportan diferencias en la incidencia de SALAM o en la mortalidad y reportan más complicaciones en aquellos recién nacidos que recibieron intubación endotraqueal. Sin embargo, este estudio tiene serias fallas en su diseño, como:

a. Uno de los criterios de admisión al estudio era que el RN tuviera Apgar >8 al minuto de vida. Sin embargo, aquellos niños que recibieron intubación endotraqueal lo hicieron aparentemente inmediatamente después del nacimiento.
b. El uso de un tubo endotraqueal de tamaño 2,5 para niños de término con peso al nacer >2.500 gramos.
c. No es un diseño a doble ciego.
d. No existió randomización de los pacientes.

El estudio de Daga en 1.994 incluyó 49 recién nacidos con LAM espeso sin otra evidencia de asfixia intrauterina. Estos niños fueron randomizados en dos grupos: uno sólo recibió aspiración nasofaríngea antes del desprendimiento de los hombros y el otro grupo además recibió intubación endotraqueal con aspiración.

En 1.998, Liu presentó en forma de resumen los resultados de su estudio randomizado en neonatos de término nacidos con ***líquido meconial fino***. Este estudio incluyó 169 neonatos y un número casi igual no entró al estudio por falta de consentimiento de los padres, a pedido del obstetra o porque el equipo neonatal no llegó a tiempo para realizar la intervención. Dos de los 77 niños en el grupo que recibió intubación desarrollaron dificultad respiratoria, uno de ellos con necesidad de oxígeno; mientras que uno de los 92 en el grupo no intubado tuvo dificultad respiratoria sin requerimiento de oxígeno. Esta diferencia no es significativa. (NO es con líquido meconial acuoso y ligeramente verdoso que se desarrollan problemas pulmonares de importancia).

Más recientemente, Wiswell y col. publicaron los resultados de un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 2.094 neonatos provenientes de 12 centros. Éste es el único estudio controlado y randomizado sobre el tratamiento de LAM. Solamente se incluyeron neonatos de término vigorosos. No se encontraron diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, el 6,1% de los neonatos en el grupo de conducta expectante fueron subsecuentemente intubados ya que desarrollaron dificultad respiratoria y evidencia de obstrucción de la vía aérea. Las complicaciones relacionadas con la intubación endotraqueal fueron transitorias y se resolvieron espontáneamente.

En resumen, aún no existe suficiente evidencia en contra de un tratamiento que, en manos de personal adecuadamente entrenado, ha probado ser efectivo y seguro, como es la intubación endotraqueal para la aspiración de LAM. Los estudios recientes para determinar si es conveniente intubar en sala de partos al nacer fueron realizados en recién nacidos.

a. sanos,
b. vigorosos y
c. con meconio fino en líquido amniótico en la mayoría de los casos.

Hasta que esto no suceda, consideramos prudente observar las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría. Estas recomendaciones especifican que todo recién nacido con LAM ***espeso*** debe ser intubado y aspirado inmediatamente después del nacimiento. La única situación en que se puede mantener una conducta expectante es en aquellos *neonatos vigorosos*, sin antecedentes de dificultades en útero, con monitoreo fetal normal y que presentan LAM fino, siempre y cuando el obstetra haya realizado una aspiración nasofaríngea adecuada antes del desprendimiento de hombros. La AAP recomienda ejercer adecuado juicio clínico para decidir entre las dificultades de intubar a un niño vigoroso nacido con LAM fino y las ventajas de remover toda traza de meconio. Otro aspecto que requiere la utilización del juicio clínico es decidir cuándo abandonar el intento de limpiar la vía aérea de meconio para comenzar con la resucitación cardiopulmonar en los neonatos con asfixia severa y LAM moderado-espeso. En el manual de RCP neonatal de la AAP se pone especial énfasis en la responsabilidad de realizar aspiración endotraqueal por visualización directa lo antes posible después del nacimiento en presencia de LAM espeso en los casos mencionados.

La presencia de meconio en la vía aérea de un recién nacido frecuentemente se asocia con alteraciones cardiopulmonares. La instilación de meconio en la tráquea en experimentos animales resulta en daño pulmonar severo y estudios anatomopatológicos demuestran daño histológico en pulmones de recién nacidos o mortinatos con meconio en la vía aérea. Aproximadamente el 5% de los recién nacidos con LAM desarrollará el síndrome de aspiración masiva de LAM (SALAM), entidad que aún tiene una mortalidad del 2 al 5%.

Información general de algunas incidencias (valores aproximados, de varios artículos):

- 8-15% de todos los nacidos vivos tiene LAM.
- En sólo aproximadamente ~10% de éstos el LAM es espeso.
- 4-5% desarrollará SALAM.
- 1-2% desarrollará SALAM severo.
- 4‰ morirá.

> Guía para el manejo del recién nacido con líquido amniótico meconial espeso

1. *Cuando la cabeza de un RN con LAM **espeso** aparece en el periné, el obstetra debe aspirar las narinas hasta el nivel de la nasofaringe, eliminando la mucosidad o el meconio presentes; después, aspirará la boca y la hipofaringe.*
2. Inmediatamente después del nacimiento, el pediatra debe aspirar la orofaringe y, si existe meconio espeso, inspeccionar las cuerdas vocales por laringoscopia directa.
3. *En todos los casos de meconio espeso (se observe meconio en las cuerdas vocales o no), y en todos los casos en los que se observe meconio en las cuerdas (aun si el meconio no es espeso) se debe aspirar directamente la tráquea con un catéter (que se introducirá en la tráquea) o un tubo endotraqueal aspirando boca-a-tubo. Esta maniobra se repetirá hasta que no se obtenga más meconio* de la traquea.
4. *Después, se continuará con las medidas comunes de ventilación y reanimación.*
5. *En general, cuando el líquido amniótico está escasamente teñido, el meconio es acuoso y sin partículas espesas, es suficiente la maniobra obstétrica durante la aspiración inicial de la boca y la nasofaringe. Si esta aspiración no se efectuó en forma adecuada, se debe considerar proceder con lo mencionado en 2 y 3.*
6. *Siempre que haya dudas:* aspirar la tráquea.
7. *Si se encontró meconio en la tráquea y existe evidencia de dificultad respiratoria, se debe obtener una radiografía de tórax lo antes posible.*

No quiere decir que la intubación endotraqueal y la aspiración de las fauces y la faringe deban hacerse en forma universal. Esto está recomendado para RN no vigorosos y con LAM espeso. En la fisiopatología de SAM severo, la asfixia y el hipoflujo pulmonar son muy importantes.

No es lo mismo decir: no todos los bebés necesitan aspiración en el perineo antes del nacimiento de sus hombros (verdadero a mi criterio) que decir la aspiración en el perineo antes del nacimiento de los hombros nunca es necesaria (incorrecto a mi criterio). En sala de partos hay un RN de término con ***líquido amniótico meconial espeso*** ("puré de arvejas"), que tuvo

falta de movimiento fetal y monitor fetal anormal. ¿Usted cree que no hay evidencia de que lo que usted haga o no haga allí pueda impactar el resultado final en este RN?

Si el parto es por cesárea o por vía vaginal ¿se aspiran las fauces o la nasofaringe antes del nacimiento de los hombros o no?

El líquido amniótico meconial (LAM) es muy variable, con un amplio espectro (desde "color algo verdecito", escasamente teñido, y el meconio es acuoso y sin partículas espesas, hasta "puré de arvejas"). El síndrome de aspiración de LAM también es de amplio espectro y severidad muy variable (desde taquipnea con o sin requerimientos de oxígeno hasta grave insuficiencia de ventilación y oxigenación y muerte). El LAM que aumenta significativamente el riego de mayor severidad de la enfermedad y de mortalidad neonatal es el LAM ***espeso***. No existe evidencia de que NO aspirar el meconio *espeso* de las fauces y la oro o nasofaringe antes del nacimiento de los hombros no impacte la sobrevida o la severidad del síndrome de aspiración de LAM. Para poder demostrar que un evento *infrecuente* (pero muy serio) -como lo es la ***mortalidad*** en los casos de LAM- no es impactado negativamente por no removerlo antes de las primeras inspiraciones neonatales, se debe estudiar una muestra muy amplia. Tampoco hay un estudio con ese tamaño muestral para contestar esta pregunta sobre la mortalidad sin la posibilidad de cometer un error Tipo II.

En un estudio de Vain y col., aleatorizado, multicéntrico, sin consentimiento informado y no enmascarado, publicado en el Lancet con 2.514 RN, hubo sólo 219 RN que tenían LAM ***espeso*** (o sea <10% de la población estudiada). De estos 219 RN, el 6% falleció. Un 61% de la población estudiada tenía meconio fino y el resto moderado. Como se sabe en la literatura desde hace tiempo, los RN con alto riesgo de enfermedad pulmonar grave y muerte son aquéllos expuestos a LAM ***espeso***. ¿Qué sucede cuando el tamaño muestral para una variable ***de importancia*** (como la muerte) es insuficiente en un estudio? El estudio puede no detectar diferencias, aun cuando éstas existan en el mundo real; llamándose esto un Error Tipo II o β. Dado que el SALAM de importante severidad ocurre con mayor frecuencia en los niños que tienen LAM ***espeso***, y que la mortalidad por SALAM es relativamente baja, se requiere un número mucho mayor de pacientes enrolados en estudios controlados, randomizados y multicéntricos de este tipo para poder poner en evidencia un cambio en la mortalidad por SALAM, si es que la hubiere en la vida real. Según nuestros cálculos, para poder concluir con más certeza que no se afecta la mortalidad ni la incidencia de enfermedad grave, se deberían estudiar no menos de ***14.237*** RN con LAM de cualquier tipo, o muchos menos RN, pero todos con LAM realmente ***espeso***. Ningún estudio en la literatura ha demostrado esto. Para poder demostrar que no se impacta negativamente la ***severidad*** del síndrome de aspiración de LAM se deberían estudiar no menos de ***7.051*** RN, o muchos menos RN, pero todos con LAM realmente ***espeso***.

Es cierto que se han aspirado muchos RN innecesariamente (con líquido ligeramente verdoso o con meconio moderado) y que hay fetos ya muy afectados dentro del útero. Basados es este error no podemos pasar al otro extremo y decir "*No voy a la sala de partos ya que el problema sucedió en útero y si el RN ya aspiró el* ***meconio espeso*** *no hay nada que yo pueda hacer*". Un RN que nace con LAM ***espeso*** y muere con un severo síndrome de aspiración de LAM podría preguntarnos: ***"¿Cómo sabes que no morí por tu inacción en la sala de partos?"*** Nuestras acciones o inacciones en cada encuentro con cada recién nacido con esta problemática dependerán de qué consideremos más importante. Como mencionamos antes, no es lo mismo decir no todos los bebes necesitan aspiración en el perineo antes del nacimiento de sus hombros (verdadero a mi criterio) que decir la aspiración en el perineo antes del nacimiento de los hombros nunca es necesaria (incorrecto a mi criterio).

SÍNDROME DE ASPIRACIÓN DE LÍQUIDO AMNIÓTICO MECONIAL (SALAM)

Este síndrome se define como la dificultad respiratoria que se presenta en un recién nacido que tuvo LAM y que no puede ser explicada por otra causa.

La aspiración de meconio a los pulmones puede ocurrir durante la respiración o gasping fetal en útero, o con las primeras respiraciones luego del nacimiento. El meconio obstruye la vía aérea y luego se distribuye en la vía aérea mediana y pequeña y causa hipoventilación, hipercapnia, acidosis e hipoxemia. La obstrucción de la vía aérea puede resultar en obstrucción parcial o completa. En el primer caso, se produce atrapamiento de aire y ruptura alveolar. Cuando la obstrucción es completa, resulta en hipoaereación y atelectasia.

El meconio tiene un efecto directo sobre los tejidos y causa necrosis e inflamación. A las pocas horas de contacto con el parénquima pulmonar, se observa la aparición de neumonitis química. Este efecto inflamatorio es mediado por la activación de los macrófagos alveolares con aumento en la producción de anión superóxido. Este proceso inflamatorio se acompaña de un aumento en los niveles de citoquinas inflamatorias (FNTa, IL-113 y IL-8) y de varios derivados eicosanoides tales como tromboxano, leucotrienos y prostaglandina F1A. Todos estos agentes vasoactivos juegan un rol de importancia en la patogénesis y el mantenimiento de la vasoconstricción pulmonar y la hipertensión pulmonar persistente, frecuentemente asociada con síndrome de aspiración de LAM espeso.

La presencia de meconio en el pulmón ejerce un efecto inhibidor de la función del surfactante con agravamiento de la insuficiencia respiratoria. Rápidamente se desarrolla edema alveolar y parenquimatoso con pérdida de proteínas en el espacio alveolar. En algunos casos puede ocurrir infección bacteriana secundaria.

Clínicamente, el síndrome de aspiración de meconio puede manifestarse con un espectro muy amplio, desde la taquipnea leve hasta la insuficiencia respiratoria con hipoxemia persistente y muerte. Esto ocurre en los casos con LAM espeso.

Los hallazgos radiológicos no guardan correlación con la severidad de la presentación clínica. Estos hallazgos incluyen infiltración en parches, con áreas densas de condensación y atelectasia, alternando con áreas de sobredistensión y enfisema. En el 30% de los casos existe derrame pleural leve. Las complicaciones de esta patología incluyen escapes de aire (neumotórax y neumomediastino)

en el 25% de los casos, síndrome de hipertensión pulmonar persistente, convulsiones, daño neurológico y muerte.

El tratamiento de este síndrome depende de la presentación clínica y consiste fundamentalmente en el tratamiento de sostén respiratorio y hemodinámico hasta que la patología pulmonar se resuelva. Si se asocia con hipertensión pulmonar persistente, el tratamiento debe incluir el tratamiento recomendado para esta patología. (Véase el capítulo correspondiente).

Varios estudios que analizan el uso de surfactante para el tratamiento de SALAM muestran beneficios variables, con algunos casos de mejoría. Los lavados con surfactante diluido no pueden ser recomendados en la actualidad ya que hasta el momento no existen estudios randomizados y controlados adecuadamente que avalen esta práctica. Un cálculo grosero: Si la muerte por SALAM hoy ocurre en centros adecuados en 1,5 RN de cada 100 LAM, se requiere ver entre 10.000 y 15.000 RN para ver una muerte por esta causa. ¿Sabe cuántos habría que estudiar para que haya una diferencia *estadísticamente significativa*?

En resumen, la prevalencia de líquido meconial espeso afortunadamente decrece al mejorar el control prenatal y disminuir la postmadurez. Mientras, si un feto es expuesto a LAM **espeso** debemos decidir si proceder con el "abc" básico de la reanimación, como es asegurar que la vía aérea esté limpia y no obstruida, o no. El buen cuidar no se puede basar sólo en un estudio por muy bueno que parezca. Y la *ausencia de evidencia* (o sea, no hay evidencia que no limpiar la vía aérea sea perjudicial) no es lo mismo que *evidencia de ausencia* (o sea, es evidente que no hace falta limpiar la vía aérea ya que no mejora nada).

Sin duda, SE PUEDE ASPIRAR MECONIO TAMBIÉN DESPUÉS DE NACER, igual que se puede aspirar sangre. La sangre en la hipofaringe puede ser fácilmente aspirada durante los primeros "gasps" de vida (Am J Obstet Gynecol 1970, 106:711); y el síndrome de aspiración de sangre fue descrito por Gordon y col. en J Pediatr 2.003.

Los estudios prospectivos, aleatorizados, etcétera, NUNCA pueden ser perfectos porque están conducidos y realizados por humanos ..., para humanos. Y porque se realizan en humanos con condiciones médicas y patologías que, inevitablemente, son heterogéneas. ¿Usted conoce si ha habido reportes de muertes por la aspiración orofaríngea intra-parto? ¿Usted conoce si la maniobra de ***HEIMLICH***, que tantas vidas ha salvado, alguna vez fue estudiada en forma prospectiva, multicéntrica, aleatorizada, enmascarada y ***con consentimiento informado***?

Parecería, a la luz de reportes preliminares, que donde se ha dejado de realizar el "abc" básico de la reanimación en los RN con LAM espeso ya aparecen casos graves y muertes que antes no existían. En definitiva, esforcémonos para descubrir las necesidades de cada RN con LAM espeso, sin respuestas ni acciones mecánicas o irreflexivas, para mejorar así el resultado a corto y a largo plazo de a un recién nacido por vez, sin exponerlo a riesgos innecesarios. Descubrir las necesidades de cada RN con LAM espeso es nuestra responsabilidad, y según lo que hagamos podrá o no haber una muerte innecesaria, infrecuente pero real.

BIBLIOGRAFÍA

- Altshuler G., Arizawa M. y col. Meconiuminduced Umbilical Cord Vascular Necrosis and Ulceration: A Potential Link between the Placenta and Poor Prognosis Outcome. *Obstet. Gynecol.,* 1992, 79: 760.
- Gregory G.A., Gooding C.A., Phibbs R.H. y col. Meconium Aspiration in Infants - A Prospective Study. *Journal Of Pediatrics,* 1974, 85: 848.
- Macri C.J., Schrimmer D.B., Leung A. y col. Prophylactic Amnioinfusion Improves Outcome of Pregnancy Complicated by Thick Meconium and Oligohydramnios. *Am. J. Obst. & Gynec.* 1992; 167: 117.
- Usta y col. *Obst & Gynecol.* 1995; 85:237-241.
- Folsom M.S. Amnioinfusion for Meconium. *Maternal Child. Nursing,* 1997; 22:74.
- Wiswell T.E., Tuggle J.M., Turner B.S. Meconium Aspiration Syndrome: Have we Made a Difference? *Pediatrics,* 85: 715, 1990.
- Rogers M.S., Lau T.K., Wang C.C. y col. Amnioinfusion for the Prevention of Meconium Aspiration During Labour. *Aust. NZ Obst. Gynaecol.,* 1996; 36:407.
- Linder N., Aranda J.V., Tsur M., y col. Need for Endotracheal Intubation and Suction in Meconium-Stained Neonates. *J. Pediatr,* 1988; 112:613.
- Wiswell T.E., Gannon C.M., Jacob J., y col. Delivery Room Management of the Apparently Vigorous Meconium-Stained Neonate: Results of the Multicenter International Collaborative Trial. *Pediatrics,* 2000, 105 (1): 1-7.
- Rossi C., Nascimento S.D., Fernanda M., y col. Should Obstetricians Clear the Airways of New Born Infants with Meconium Stained Amniotic Fluid (MSAF)? *Pediatr. Res.,* 1997; 41:173A.
- Daga S.R., Dave K., Mehta V. y col. Tracheal Suction in Meconium Stained Infants: A Randomized Controlled Study. J. *Trop. Pediatr.,* 1994; 40: 198-200.
- Vain N.E. y col. Oropharyngeal and Nasopharyngeal Suctioning of Meconium. The Lancet. August 2004; 597-602.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Wiswell T.E., Bent R.C. Meconium Staining and the Meconium Aspiration Syndrome. Unresolved Issues. *Pediatric Clinics Of North America,* 1993; Vol. 40 (5): 955.
- Carson B.S., Losey R.W., Bowes W.A. y col. Combined Obstetric and Pediatric Approach to Prevent Meconium Aspiration Syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 1976, 126:712.
- Liu W.F. Delivery Room Intubation of Thin Meconium in the Low-Risk Newborn: A Clinical Trial. *Pediatr. Res.,* 1998; 43: 182A (Abstract 1058).
- Cleary G.M., Wiswell T.E. Meconium-Stained Amniotic Fluid and the Meconium Aspiration Syndrome: An Update. *Pediatric Clinics Of North America* 1998; Vol. 45: 551-529.
- Vain N.E., et al. What (Not) to do at and after Delivery? Prevention and Management of Meconium Aspiration Syndrome Early Hum Dev. 2009 Oct;85(10):621-6. Epub 2009 Oct 14.

- Wiswell T.E., Fuloria M. Management Of Meconium-Stained Amniotic Fluid. *Clin. Perinatol.*, 1999 Sept.; 26(3): 659-68.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Comentarios al editor de dicho artículo en Lancet.

SECCIÓN 5

TRAUMA PERINATAL

Gabriel Lara Flores

Regla de oro: Cuida a tus pacientes como quieres que te cuiden en tu enfermedad.

La verdad no está de parte de quien tiene el poder o golpea más fuerte.

Augusto Sola

No te des por vencido ni aún vencido, trémulo de pavor piénsate bravo, y acomete feroz ya mal herido.

Almafuerte

DEFINICIÓN

El término ***traumatismo perinatal*** hace referencia a las anomalías producidas en el feto o el recién nacido por causas mecánicas o hipóxicas que pueden desencadenarse durante la vida fetal, el transcurso del parto o el momento de la reanimación del recién nacido. Muchas de estas lesiones realmente son de iatropatogenia. Sin embrago, a pesar de que los neonatos se asistan adecuadamente, algunas lesiones no pueden evitarse.

INCIDENCIA

Es difícil de establecer y varía de acuerdo con las características del centro hospitalario. Las lesiones más serias se presentan entre 2 a 7/1.000 nacidos vivos. Los avances de la tecnología obstétrica han permitido disminuir de manera significativa la mortalidad y el trauma obstétrico. No obstante, aún representan un importante problema. El trauma obstétrico se manifiesta casi en su totalidad de forma leve, por lo cual las lesiones son autolimitadas y solo requieren de observación puesto que algunas están latentes. De tal forma, progresan repentinamente de una forma subclínica hacia manifestaciones de rápida progresión. Por ejemplo, *Caput succedaneum,* tumefacción de las zonas de presentación, hemorragias conjuntivales y petequias.

Las lesiones graves a menudo guardan relación con ciertos factores predisponentes:

Factores maternos (primiparidad, talla baja, anomalías pélvicas y placentarias).

Factores fetales (prematurez, peso bajo, macrosomía, macrocefalia, tumores, síndrome de fragilidad ósea, presentación anómala, en espacial podálica-).

Factores obstétricos (desproporción cefalopélvica, oligohidramnios, parto prolongado, parto precipitado, versión y extracción fetales).

Factores neonatales como el neumotórax a tensión que se ocasiona por el desplazamiento de la cánula endotraqueal hacia el bronquio derecho durante el control de la vía respiratoria con bolsa de reanimación o ventiladores.

En conjunto se identifican en el 2% de los recién nacidos que fallecen y ocupan el octavo lugar como causa de muerte neonatal, a pesar de los progresos en los cuidados perinatales.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con los órganos o tejidos afectados, se clasifican en traumatismos cutáneos, osteocartilaginosos, musculares, del sistema nervioso central, órganos internos, genitales externos y neuropáticos.

TRAUMATISMOS CUTÁNEOS

Los traumatismos cutáneos o de tejidos blandos se refieren a la piel y al tejido subcutáneo y se manifiestan como:

ERITEMA Y ABRASIONES

Se producen a menudo en partos distócicos secundarios a desproporción cefalopélvica o partos con fórceps. Las anomalías secundarias a distocias se reconocen en la zona de presentación o en el sitio de aplicación de los fórceps. En general tienen un aspecto lineal a ambos lados de la cara y siguen la dirección del fórceps. En la gran mayoría de los casos, estas lesiones tienen una resolución espontánea, en pocos días y no requieren tratamiento. Se deben prevenir las infecciones secundarias.

PETEQUIAS

Se ocasionan por una repentina elevación de la presión intratorácica y venosa durante el paso del tórax a través del canal del parto, sobre todo en los partos distócicos y en presentación podálica. Aparecen de modo ocasional en la cabeza, la cara, el cuello, la parte superior del tórax e inferior de la espalda. En el caso de los niños nacidos con una circular de cordón pueden aparecer solo sobre el cuello. El exantema petequial traumático no requiere tratamiento y desaparece de forma espontánea en dos o tres días.

EQUIMOSIS Y *HEMATOMAS*

Pueden aparecer después de partos traumáticos o en presentación podálica o de cara. La incidencia es mayor en los prematuros, en especial en trabajo de parto precipitado y mal controlado. Cuando son extensas pueden causar anemia e ictericia secundarias. Por lo regular se resuelven de manera espontánea en el plazo de siete días.

NECROSIS GRASA

Consiste en una placa o un nódulo subcutáneo poco frecuente, indurado, agudo y delimitado de color rojo púrpura que se presenta en las extremidades, el tronco o las nalgas durante la primera semana de vida. El traumatismo obstétrico es la causa más frecuente -la mayor parte de los recién nacidos con esta anormalidad nace por fórceps o después de un parto prolongado-, aunque también se le atribuye al estado de choque, frío y asfixia. La distribución de las lesiones se vincula con el sitio del traumatismo. Aparece con mayor frecuencia entre el sexto y décimo día de vida, pero puede ser tan temprano como el segundo día o tan tardío como la sexta semana. No amerita tratamiento y remite después de varios meses.

LACERACIONES

Son heridas cortantes ocasionadas por el bisturí y se localizan en cualquier zona del cuerpo de los recién nacidos por cesáreas. La ubicación más frecuente es el cuero cabelludo y las nalgas. Si la laceración es superficial basta con el afrontamiento. En el caso de lesiones más profundas y sangrantes es necesario suturar con el material más delgado disponible.

TRAUMATISMOS OSTEOCARTILAGINOSOS

CAPUT SUCCEDANEUM

Este término se refiere al edema hemorrágico que se observa sobre la zona de presentación después de un parto vaginal. Las lesiones superficiales se encuentran sobre el periostio y puede sobre pasar la línea media y las suturas. Suele estar presente al nacer. El edema cede en unos días, en tanto que la equimosis puede tardar varias semanas. No necesita ningún tratamiento especial y no se han documentado secuelas.

CEFALOHEMATOMA

Es una colección de sangre por debajo de la superficie externa del cráneo. Su incidencia es de 1 a 2% de los recién nacidos vivos. La lesión es más común en los varones que en las niñas y es más frecuente en primíparas que en multíparas. El uso de fórceps incrementa la incidencia (se presenta en 4,3% con los fórceps de salida, 7,4% con los fórceps bajos y 9,5% con los fórceps medios). La lesión se produce durante el trabajo de parto o el nacimiento por rotura de vasos sanguíneos que discurren desde los huesos hasta el periostio. No atraviesa las líneas de suturas, es unilateral y casi siempre se identifica sobre las áreas parietales, y es raro que afecte a ambos, las áreas occipital y frontal se afectan de modo excepcional. Debido a que el sangrado es lento, no suele estar presente al nacer y se observa mejor entre las 6 y 24 horas después del parto. El cefalohematoma sin complicaciones no requiere tratamiento especial y desaparece entre la segunda semana después del nacimiento y los tres meses de vida. En ningún caso debe puncionarse. De forma excepcional puede producirse un sangrado masivo que requiera transfusión. La resorción de la sangre puede producir ictericia notoria que debe tratarse con fototerapia.

CEFALOHEMATOMA SUBAPONEURÓTICO (HEMATOMA SUBGALEAL)

Se produce en el plano existente entre el periostio y la aponeurosis epicraneal. Puede extenderse ampliamente entra

la frente y la nuca, deformando la frente, y es fluctuante y empuja y deforma las orejas hacia abajo. Es masivo y difícil de contener. En la mayor parte de los casos se vincula con anemia aguda, que en ocasiones puede llegar al estado de choque. Muchas veces se relaciona con partos distócicos o la aplicación de fórceps. El tratamiento es el de las complicaciones, es decir, transfusión en caso de anemia y choque. El sangrado es difícil de contener por el sangrado tipo en napa. En algunos casos se ha visto que un vendaje elástico externo sobre la cabeza puede ser de alguna utilidad (rara vez). Puede ser necesaria la fototerapia y el recambio sanguíneo para el tratamiento de la ictericia.

FRACTURA DE CRÁNEO

Son infrecuentes debido a que los huesos del cráneo son flexibles ya que están poco mineralizados al nacer, lo cual permite variar el contorno de la cabeza y facilitar el paso de esta a través del canal del parto sin producir lesión. De las fracturas de cráneo, las más frecuentes son las lineales y se presentan entre el 10 y 25% de los casos. Las fracturas con hundimiento son secundarias a la compresión de la cabeza fetal contra la pelvis materna o a la extracción con fórceps, y se diagnostican con rayos X. En general, no suelen requerir de tratamiento pero se debe vigilar de modo radiológico a las cuatro o seis semanas para descartar una fractura expansiva y/o formación de quistes leptomeníngeos. Las medidas quirúrgicas no suelen ser necesarias puesto que las lesiones regresan de manera espontánea en el plazo de unos meses. No obstante, se debe interconsultar con el neurocirujano ya que de modo eventual se requiere del tratamiento quirúrgico, en especial ante la presencia de hemorragia intracraneal. El nexo de cefalohematoma con fractura de cráneo se ha informado en alrededor de 25%.

FRACTURA DE CLAVÍCULA

Es la fractura más frecuente durante el parto y se reconoce en 0,02 a 0,4% de los recién nacidos vivos. La mayor parte de ellas corresponde a la forma de tallo verde y en un pequeño porcentaje a la completa. Se produce por retención de hombros durante el parto, en especial en los recién nacidos grandes para la edad gestacional, y en los partos en presentación podálica con extensión de brazos. La fractura en tallo verde casi siempre es asintomática y se diagnostica por la aparición del callo de fractura alrededor del séptimo día del nacimiento. No requiere tratamiento. La fractura completa produce disminución o ausencia de movimientos del brazo afectado, dolor a la movilización pasiva manifestado con llanto y reflejo de Moro incompleto. A la palpación se encuentra una zona irregular y crepitación ósea (signo de la tecla). Las fracturas no desplazadas no requieren tratamiento ya que consolidan sin deformidad. No es recomendable inmovilizar con el codo flexionado y el brazo en aducción. Si esto fuera imprescindible, no debe ser en forma fija y no debe ser por más de unos 7 días.

FRACTURA DE HÚMERO

Después de la clavícula, el húmero es el hueso que más a menudo se fractura, su incidencia es baja debido al incremento de la operación cesárea. El mecanismo más común es la retención de hombros en presentación de vértice o la extensión de los brazos en presentación podálica. La ubicación más frecuente es la diáfisis. Por lo general, el tipo de fractura es en tallo verde y solo de manera eventual se presenta de forma completa con desviación de fragmentos. La forma completa se manifiesta clínicamente por la deformación del brazo afectado, ausencia del reflejo de Moro, dolor y crepitación a la palpación. La confirmación diagnóstica es radiológica. El tratamiento consiste en la reducción e inmovilización del brazo afectado en aducción de dos a cuatro semanas. Su pronóstico es bueno.

FRACTURA DE FÉMUR

Es menos frecuente que las anteriores pero es la fractura más común de las extremidades inferiores en los recién nacidos y se presenta entre el 0,02 y el 0,04%. Por lo regular ocurre en el parto de nalgas con encajamiento de hombros o brazos, en el que es preciso traccionar las piernas. Se manifiesta por deformidad, ausencia de movimientos y dolor a la movilización pasiva de la extremidad afectada. La radiografía confirma el diagnóstico y el tratamiento se realiza mediante la tracción por tres o cuatro semanas hasta lograr la reducción y la consolidación. El pronóstico es bueno.

FRACTURA DE COLUMNA

Por fortuna son excepcionales, ya que son muy graves. Pueden producirse en la distocia de hombros, el parto de nalgas y con más frecuencia, en la rotación con fórceps en las posiciones occipitotransversas. Se relacionan con lesión de médula espinal con edema, hemorragia, desgarre e incluso sección de ésta se constituye en una causa de muerte neonatal. De este modo, las lesiones medulares se pueden producir con fractura o luxación vertebral debido a que la columna del recién nacido es muy elástica. En presentación cefálica, la lesión predominante se produce a nivel de la cervical superior. En la presentación podálica, el punto más vulnerable es a nivel de C6 y C7 y las primeras dorsales. Las lesiones cervicales altas casi siempre conllevan a la muerte neonatal, mientras que las lesiones cervicales bajas producen cuadriplejia, hiporreflexia, dificultad respiratoria, respiración abdominal, retención urinaria y anestesia. El mecanismo se ejerce como resultado de una excesiva tracción o rotación del feto al momento del nacimiento. El pronóstico es malo para la función neuromotora. La mayor parte de los neonatos con estas lesiones fallece después del nacimiento.

TRAUMATISMOS MUSCULARES

Hematoma del esternocleidomastoideo (ECM). El hematoma del ECM también se conoce como torticolis muscular, ***torticolis congénita*** o fibroma del ECM. Aparece en partos en pre-

sentación podálica o en los que hay hiperextensión del cuello, que puede producir desgarro de las fibras musculares o la facia con hematoma, que al organizarse provoca la retracción y acortamiento del músculo. Al examen físico se encuentra un aumento indoloro del volumen en relación con el tercio inferior del ECM, fácilmente visible desde el séptimo día de vida, 1 a 2 cm de diámetro, duro, que provoca rotación de la cabeza y flexión hacia el lado afectado, con dificultad para girarla hacia el lado opuesto. NO hay que forzar este movimiento. La resorción del hematoma demora entre cuatro y seis meses. Fisioterapia bien realizada es la recomendación terapéutica. Un primer signo puede ser que el RN duerme siempre con la cabeza hacia el mismo lado y cierta mínima deformidad cefálica por compresión. Si el problema no es detectado o no es tratado temprana y eficazmente y persiste desde uno hasta tres o cuatro años, se produce una deformidad en la cara por aplanamiento frontal, con prominencia occipital ipsilateral. La clavícula y el hombro homolateral están elevados y la apófisis mastoides es prominente. Se debe evitar esta evolución hacia la deformidad facial asimétrica y escoliosis consecuente.

TRAUMATISMOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Son en esencia hemorragias intracraneales que pueden aparecer junto con fracturas de cráneo. Constituyen uno de los más graves accidentes que pueden presentarse.

Hemorragia subaracnoidea. Es la más frecuente en el período neonatal. En el recién nacido de término es de origen traumática, mientras que en el de pretérmino la mayoría de las veces se debe a la combinación de hipoxia y traumatismo. Puede vincularse con otras hemorragias como la subdural, epidural y otras. El pronóstico es peor en estos casos.

La presentación clínica en el recién nacido de término es variable. Por lo regular es silente. El recién nacido es asintomático y puede mostrar hemorragia en la ecografía cerebral, definitivo en tomografía. En otros casos aparece irritabilidad, hiperreflexia y/o crisis convulsivas a las 24 ó 48 horas después del nacimiento. El niño puede estar muy bien en el período neonatal inmediato y la evolución es favorable y sin secuelas.

Hay hemorragias que comienzan en las primeras horas, y se evidencian por inestabilidad neurológica a la que se le puede agregar crisis convulsivas refractarias. Esto bebés pueden desarrollar hidrocefalia, trastornos motores y del desarrollo. El diagnóstico se realiza con tomografía computada que permite evaluar la extensión de la lesión. El tratamiento es sintomático y deben controlarse las convulsiones, y en el caso de existir hidrocefalia realizar una derivación oportuna del líquido cefalorraquídeo.

Hemorragia subdural. Se ubica sobre los hemisferios cerebrales o la fosa posterior. Se produce con mayor frecuencia en los partos rápidos en primigestas, en los partos difíciles con la aplicación de fórceps altos o en los recién nacidos grandes para la edad gestacional. Las manifestaciones clínicas dependen de la cantidad y la localización del sangrado. Puede dar signos de foco con diferencia en dilatación, y respuesta pupilar y convulsiones focales. Cuando el *hematoma subdural* se ubica sobre los hemisferios puede ser silente, tornarse clínicamente aparente en los primeros días de la vida o no aparecer hasta la sexta semana. Al principio, en los casos severos, se caracteriza por signos de hipertensión intracraneana en presencia de ictericia y anemia. El hematoma de comienzo tardío se caracteriza por el aumento del perímetro cefálico, vómito, curva ponderal plana, trastornos del nivel de conciencia y convulsiones. El diagnóstico definitivo se determina con imagen cerebral y el tratamiento es variable según el cuadro clínico, y en los casos agudos y serios se requiere evacuación. El hematoma de la fosa posterior suele existir con desgarro del tentorio y de la hoz del cerebro, lo que supone un elevado porcentaje de la mortalidad neonatal.

HEMORRAGIA EPIDURAL

Es la menos frecuente. Se caracteriza por anemia progresiva, elevación de la presión intracraneal y síntomas neurológicos focales. El diagnóstico se precisa por ecografía cerebral o TC y el tratamiento es quirúrgico.

NEUROPATÍA TRAUMÁTICA PERIFÉRICA

PARÁLISIS DEL NERVIO FACIAL

Es la lesión más frecuente de los nervios periféricos. Su incidencia se aproxima a 0,25% de todos los recién nacidos. Las lesiones del nervio se ocasionan por la aplicación de fórceps o por el promontorio sacro materno durante la rotación de la cabeza que produzca compresión del nervio a la salida del agujero estilomastoideo. Por lo general, esta parálisis es unilateral y se caracteriza clínicamente por imposibilidad o dificultad para cerrar el ojo del lado afectado, junto con desviación de la comisura bucal hacia el lado contra lateral cuando el bebé llora y facies asimétrica durante el llanto. El pronóstico generalmente es bueno. El tratamiento consiste en proteger la córnea con gotas oftálmicas. Si no hay mejoría en 10 días se debe sospechar la interrupción de la trayectoria anatómica del nervio. En el caso de sección completa, la parálisis es irreversible y se debe recurrir a la neuroplastia. Un diagnóstico diferencial que debe tenerse siempre presente es la ausencia o hipoplasia congénita de uno de los músculos circulares ubicados bilateralmente alrededor de ambos ángulos bucales. Ese músculo durante el llanto y la fonación permite que descienda la ***comisura labial*** o el ángulo oral homolateral (músculo ***anguli oris*** *depresorum).* Su ausencia o hipoplasia congénita es unilateral, y el lado en el que falta el músculo queda inmóvil o con muy poca movilidad. Esta anomalía congénita (NO traumática) se puede asociar con alteraciones renales y otras.

Ante un RN con ***facies asimétrica*** durante el llanto hay que pensar al menos en tres posibilidades diagnósticas. Tomemos como ejemplo que el RN tiene desviación de la comisura labial hacia la izquierda y apertura de la boca (depresión) del lado izquierdo con inmovilidad o movilidad parcial del lado derecho.

Esto puede deberse a:

- Parálisis del nervio facial periférico *derecho* (lado derecho parético, izquierdo se mueve bien).
- Parálisis central del nervio facial *izquierdo* (lado derecho parético, izquierdo se mueve bien).
- ***Alteración congénita del músculo depresor del ángulo oral derecho*** (moviéndose normalmente el lado izquierdo y paralizado localmente el ángulo derecho).

PARÁLISIS DEL PLEXO BRAQUIAL

Es una de las lesiones más frecuentes al nacimiento y se debe a la tracción del plexo braquial durante el parto, lo que causa hemorragia, edema e incluso desgarro de las raíces nerviosas. La gravedad de la alteración es variable, desde los casos leves por una simple compresión, hasta los graves en los que existe arrancamiento de las raíces nerviosas. Ocurre más frecuentemente en los niños grandes, tiene una incidencia de 2 por cada 1.000 nacidos de término y se produce en los casos de distocia de hombros o en presentación podálica cuando existen dificultades de la extracción de la cabeza. Desde el punto de vista clínico, existen varios tipos de parálisis del plexo braquial:

> a. Parálisis del plexo superior o parálisis de *Duchenne-Erb*

La lesión o el traumatismo se produce en C5 y C6 y es el más frecuente. Representa el 90% de todas las parálisis braquiales. Casi siempre es unilateral y afecta la posición del miembro superior del lado afectado. El brazo está en aducción y rotación interna, el antebrazo en extensión y pronación, y la mano flexionada. Esta posición se debe a la afectación de los músculos deltoides, braquial anterior, bíceps, y supinadores del antebrazo y extensores. Junto con la posición antes descrita hay falta de movilidad espontánea, ausencia de reflejos osteotendinosos y reflejo de Moro asimétrico. Se trata con inmovilización fisológica. Después de siete días deben iniciarse ejercicios para prevenir atrofia. Hasta el 80% de los casos se recupera por completo entre los tres y seis meses, en caso contrario deberá realizarse exploración quirúrgica.

> b. Parálisis del plexo inferior o de *Klumpke*

La lesión se produce en C8 y D1. Es menos frecuente y representa el 2 a 3% del total de las lesiones del plexo. Por lo regular se asocia con parálisis braquial superior. Afecta a los músculos de la mano y los flexores largos de la muñeca, por lo que la flexión de la mano, los dedos, la oposición del pulgar y los movimientos de lateralidad están imposibilitados. La muñeca está caída y los dedos semiabiertos. Cuando se compromete D1 se produce el síndrome de ***Claude-Bernard-Horner*** que consiste en exoftalmos, miosis y disminución de la apertura palpebral. Se trata con férula y movilización pasiva y frecuente. La recuperación se presenta en el 40% en el curso de un año.

PARÁLISIS DIAFRAGMÁTICA

Se produce por compromiso del ***nervio frénico***. Con mayor frecuencia es unilateral. Cuando es bilateral es gravísima y requiere de asistencia ventilatoria. Por lo general se relaciona con parálisis braquial. A menudo se presenta por la aplicación de fórceps o en el parto en presentación podálica por lesión de C4 y C5. En el período neonatal inmediato puede simular un cuadro de dificultad respiratoria. Al examen aparece respiración paradójica, taquipnea y cianosis. La radiografía muestra elevación del hemidiafragma afectado y en la ecografía toracoabdominal y/o fluoroscopia se identifica un movimiento paradójico del hemidiafragma (en balanza). El lado sano desciende con la inspiración mientras que el paralizado se eleva. El tratamiento es la plicatura del diafragma.

TRAUMATISMO DE ÓRGANOS INTERNOS

Puede existir prácticamente en todos los órganos intraabdominales. Los más afectados son el hígado, el bazo y las suprarrenales.

> Rotura de hígado

Es la lesión visceral que se presenta con mayor frecuencia y puede involucrar la cápsula hepática. Se encuentra en el 0,9 a 9,6% de las necropsias. Ocurre en los recién nacidos grandes, en los partos distócicos, principalmente en posición podálica, y en los recién nacidos asfixiados cuando la reanimación cardíaca ha sido vigorosa y coexiste con hepatomegalia o trastornos en la coagulación.

> Hematoma capsular hepático

El recién nacido con hematoma subcapsular suele estar normal los dos o tres primeros días, mientras la sangre se acumula bajo la cápsula hepática. Luego puede aparecer palidez, taquipnea, taquicardia y hepatomegalia con disminución del hematocrito en forma progresiva. En algunos casos, la hemorragia se detiene por la presión alcanzada en el espacio capsular, mientras que en otros la cápsula de Glisson se rompe y causa ***hemoperitoneo***, distensión abdominal, color azulado a nivel inguinal y escrotal, y choque hipovolémico. Tanto la radiografía como la ecografía abdominal ayudan al diagnóstico. El tratamiento consiste en transfusión sanguínea, maniobras de urgencia y estabilidad del estado hemodinámico.

> Rotura de bazo

Es menos frecuente que la de hígado. Aparece en los partos traumáticos en los niños con esplenomegalia. Los síntomas son similares a los de la rotura hepática, pero se diferencian porque desde el principio la sangre desciende al peritoneo y produce hipovolemia grave y choque. Si se confirma el diagnóstico con ecografía, debe procederse al tratamiento del choque mediante transfusiones de sangre y reparación quirúrgica de la víscera. Si existe peligro de muerte es recomendable extirpar el bazo.

> Hematoma suprarrenal

Su frecuencia es de 0,9% en los partos vaginales. Se presenta en los recién nacidos grandes. Hasta 90% corresponde a anomalías unilaterales y se manifiesta por la aparición de una masa en la fosa renal, anemia e hiperbilirrubinemia prolongada. Las calcificaciones aparecen en dos y tres semanas. Los signos y síntomas dependen de la extensión y el grado de la hemorra-

gia. Las formas bilaterales son raras y pueden producir choque hemorrágico e insuficiencia suprarrenal secundaria. Frecuentemente, el diagnóstico es retrospectivo y se establece por la presencia de calcificaciones observadas en estudios radiológicos. El diagnóstico es ecográfico y el tratamiento conservador es con observación y transfusiones en caso necesario.

TRAUMATISMOS DE GENITALES EXTERNOS

En los partos de nalgas es frecuente observar el hematoma traumático del escroto o la vulva que no requiere tratamiento.

En resumen, en esta sección se describen en forma breve los traumatismos perinatales más frecuentes. Algunos pocos son inevitables. Muchos son evitables con los cuidados adecuados y si somos conscientes en todo momento de la fragilidad de un neonato y su necesidad de ser cuidado con cuidado. El ***síndrome del niño golpeado*** o abusado por los familiares, llamado trauma X o síndrome de Kempe (por ser quien lo describe por primera vez), lamentablemente también ocurre en perinatología. Todos los integrantes del equipo de salud, actuando en conjunto, pueden analizar los datos y hechos, y lograr una marcada reducción o una casi completa eliminación del trauma perinatal en su centro de trabajo.

SECCIÓN

6 ASFIXIA PERINATAL. FISIOPATOLOGÍA, BASES FISIOLÓGICAS PARA LA REANIMACIÓN Y RECIÉN NACIDO POST ASFÍCTICO

Roeric H. Phibbs | Yolanda P. Saldeño

Creí que era una aventura y en realidad era la vida.

J. Conrad

Aunque todas las posibles preguntas de la ciencia recibiesen respuesta, ni siquiera rozarían los verdaderos problemas de nuestra vida.

L. Wittgenstein

INTRODUCCIÓN

Asfixia significa sin pulso. Desde hace muchos años que este término se utiliza en forma más amplia, sin restringirse exactamente a su significado etimológico. La evolución de los conocimientos nos permite comprender que en el período perinatal no es necesario que haya hipoxemia (una PaO_2 por debajo de cierto valor) ni hipercarbia (una $PaCO_2$ por encima de cierto valor) para que haya existido asfixia. Es más acertado comprender la asfixia como una disminución o un cese del ***flujo sanguíneo*** y de la ***entrega de oxígeno*** a diversos órganos y tejidos, independiente del nivel o contenido de oxígeno en la sangre. De perdurar esta alteración, se acumularán ácidos, y es por ello que en la asfixia siempre habrá acidosis metabólica. También se acumulará CO_2, en mayor o menor grado según la causa de asfixia.

Las condiciones que requieren tratamiento en la sala de partos dan lugar a uno de los problemas frecuentes de la medicina neonatal. Una pequeña demora o algún error u omisión en los primeros minutos de vida puede significar la muerte o ser causa de discapacidad severa y permanente. Así, cada centro asistencial tiene una responsabilidad ineludible y fundamental en cuanto a la organización, capacitación, anticipación y evaluación periódica de la atención en sala de partos. El ejercicio de esta responsabilidad permite asegurar que la transición de la vida fetal a la neonatal se produzca con éxito, evitando o disminuyendo al máximo el daño orgánico y las secuelas adversas para el resto de la vida.

CAUSAS DE ASFIXIA

El feto y el recién nacido son particularmente vulnerables a la asfixia durante el trabajo de parto, el parto e inmediatamente después del nacimiento (Cuadro 1).

Existen cuatro mecanismos básicos para la producción de ***asfixia*** durante estas circunstancias:

a. ***Asfixia fetal*** por interrupción del flujo sanguíneo umbilical, como ocurre en la compresión del cordón durante el trabajo de parto.
b. Asfixia fetal por alteración del intercambio de oxígeno a través de la placenta, como ocurre en el desprendimiento placentario.
c. Asfixia fetal por inadecuada perfusión de la cara placentaria materna, por ejemplo, en la hipotensión materna severa.
d. Asfixia neonatal por fracaso en la expansión pulmonar al nacer o en el incremento del flujo pulmonar, o ambos.

El último mecanismo puede producirse como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea, de excesiva cantidad de líquido en los pulmones o por esfuerzos respiratorios débiles. Por otra parte, puede ser secuela de la asfixia fetal debido a una de las tres primeras causas, dado que esa asfixia fetal puede causar que el RN al nacer esté acidótico y en apnea. Los cambios debidos a asfixia en los gases sanguíneos variarán con el mecanismo causal de ésta.

En la asfixia fetal, los cambios predominantes son la hipoxemia y la acidosis metabólica secundaria, y muchas veces persiste un flujo y un intercambio placentario suficientes como para proveer un intercambio adecuado de CO_2. La excepción a esta situación es la oclusión completa del cordón umbilical. Por otra parte, en la asfixia neonatal con inadecuada expansión pulmonar se produce una hipercapnia, que tiene una gravedad equivalente a la de la hipoxia.

La alteración del intercambio del gas fetal puede ser consecuencia de hipotensión arterial materna, debido a la posición supina o actividad uterina tetánica secundaria a oxitocina. La separación de la placenta, la placenta previa o el prolapso del cordón umbilical también pueden alterar agudamente el intercambio gaseoso y provocar acidosis en muy pocos minutos. La severidad de la lesión afecta el resultado inmediato y también el grado de disfunción neurológica.

>> CUADRO 1. Factores asociados con la necesidad de tratamientos de emergencia

FACTORES ANTEPARTO	FACTORES INTRAPARTO	FACTORES POSPARTO
Edad materna <16 y >40 años	Presentación anormal	Depresión por drogas
Hipertensión materna	Abrupto de placenta	Anomalías del SNC
Anemia materna	Placenta previa	Injuria del SNC
Infección materna	Compresión del cordón	Injuria medular
Drogas maternas	Parto "en avalancha"	Obstrucción de vía aérea
Enfermedades maternas**	Trabajo de parto prolongado	Inmadurez
Tratamientos maternos		EMH Severa
▪ Magnesio	▪ Segunda fase prolongada;	▪ Neumonía
▪ Bloqueo adrenérgico	▪ Narcóticos <4 h del parto	▪ Hernia diafragmática
▪ Carbonato de litio	▪ Líquido amniótico anormal	▪ Neumotórax
		▪ Deformidades
Hemorragia (2°- 3° trimestre)	Meconio	Anomalías Abdominales
Polihidramnios	Cesárea de emergencia	Anomalías Cardíacas
Oligohidramnios	FC fetal anormal*	
Postérmino	*pH de cuero cabelludo <7,24* Tetania uterina	
Gestación multifetal	Pretérmino	
Distocia	Ruptura membranas >24 h	
Inmadurez pulmonar	Anestesia regional o general	
Actividad fetal disminuida	Hipotensión materna	

CONTINUACIÓN CUADRO 1

▫ Malformaciones fetales ▫ Bajo peso para EG ▫ Eritroblastosis fetal ▫ Placenta previa ▫ Desproporción cefalopélvica	▫ Fórceps	

** Anormalidad de la frecuencia cardíaca fetal: a) patrones anormales de la frecuencia cardíaca (desaceleraciones variables o tardías), b) pérdida de la variabilidad de latido o latido de la frecuencia cardíaca fetal, c) bradicardia, d) taquicardia.*

*** Toxemia (Preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo). Diabetes. Enfermedad cardíaca. Obesidad. Fiebre materna. Historia previa de muerte fetal o neonatal. Nutrición inadecuada. Falta de control prenatal. Niveles de estriol anormales.*

FISIOPATOLOGÍA DE LA ASFIXIA FETAL

El crecimiento fetal normal depende de un aporte ininterrumpido de oxígeno a los tejidos. Una reducción crónica en la entrega de ese elemento ocasiona retardo del crecimiento intrauterino. Si esa entrega se ve afectada en forma aguda, según el grado de hipoxia, el feto puede morir rápidamente o exhibir signos de asfixia (por ejemplo, disminución de los esfuerzos respiratorios o de los movimientos fetales, taquicardia, bradicardia, pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, eliminación de meconio o acidosis metabólica).

Los factores que afectan la entrega de oxígeno y el intercambio de CO_2 a través de la placenta alteran la respiración fetal. Este intercambio de gases se produce por difusión simple, y depende de los gradientes de presión entre la sangre materna que perfunde el útero y la sangre fetal que circula a través de la placenta.

Las condiciones que resultan de la interrupción parcial y prolongada de la circulación (insuficiencia uteroplacentaria o comprensión de cordón) ocasionan fluctuaciones en la PO_2 fetal de valores normales de 29-34 mmHg hasta 4 mmHg y en la PCO_2 de valores normales de 35-45 mmHg hasta 70-145 mmHg. Las consecuencias prenatales que pueden producirse son frecuentes e incluyen la hipoxemia (disminución de la tensión de oxígeno) y la isquemia (disminución del aporte de sangre a los tejidos). La acidosis metabólica y respiratoria o mixta resultantes dependen de la severidad de la injuria.

CAMBIOS CARDIO-CIRCULATORIOS DURANTE LA ASFIXIA

En el feto y en el RN, la asfixia es un proceso progresivo, potencialmente reversible. La velocidad y el grado con los que evoluciona este proceso son altamente variables. La asfixia súbita y severa puede ser letal en menos de 10 minutos; la leve puede empeorar progresivamente en media hora o más. También pueden producirse episodios breves y repetidos de asfixia leve, durante una hora o más, que se invierten de modo espontáneo pero que poseen efecto acumulativo y determinan una asfixia progresiva.

En etapas tempranas, la asfixia puede invertirse espontáneamente si se suprime su causa. No obstante, una vez que la asfixia evolucionó hasta un estado muy severo, la resolución espontánea es poco probable, a causa de los cambios neurológicos y circulatorios que la acompañan.

En una etapa temprana de la asfixia, el ***volumen minuto cardíaco*** se mantiene, pero su distribución cambia radicalmente: se produce una vasoconstricción regional selectiva, que reduce el flujo sanguíneo hacia los órganos y tejidos menos importantes, como el intestino, el riñón, los músculos y la piel, mientras que el flujo sanguíneo de órganos vitales como cerebro, miocardio y glándulas adrenales, se mantiene o aumenta. Este alto flujo sanguíneo ayuda a mantener un aporte adecuado de oxígeno a los órganos vitales, aunque el contenido de oxígeno de la sangre arterial esté disminuido. En el feto también se mantiene el flujo sanguíneo hacia la placenta, a menos que el proceso asfíctico se deba a oclusión del cordón umbilical.

El ***flujo sanguíneo pulmonar*** es bajo en el feto y disminuye aún más, ya que la hipoxia y la acidosis producen vasoconstricción pulmonar. Esto no tiene consecuencias inmediatas sobre el feto, pero en el RN produce hipertensión pulmonar y cortocircuito de sangre de derecha a izquierda.

En esta etapa temprana de la asfixia, el RN efectúa vigorosos intentos para expandir sus pulmones. Si estos intentos son exitosos, el pulmón estará adecuadamente ventilado y perfundido, pero la sola presencia del "gasping" no asegura que esto suceda.

En una etapa más tardía, cuando la asfixia se hace más severa, se deprime el centro respiratorio, y disminuyen las posibilidades del niño para establecer en forma espontánea la ventilación y la perfusión pulmonar. Cuando el aporte de oxígeno se reduce, el miocardio depende de sus depósitos de glucógeno para la producción de energía. Si esta reserva se consume, el miocardio simultáneamente está expuesto a niveles de PO_2 y pH progresivamente más bajos, cuyo efecto combinado lleva a la disminución de la función miocárdica, con una disminución del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales. Durante esta etapa, puede comenzar el daño cerebral.

Esta secuencia de sucesos cardiovasculares se manifiesta por cambios en la frecuencia cardíaca y en las presiones aórtica y venosa central, que se miden con facilidad en el RN, inmediatamente después del nacimiento. La **bradicardia** y la **hipertensión** precoces se deben a reflejos que desvían la sangre de órganos no vitales (redistribución del flujo). En las

primeras etapas de la asfixia, la presión venosa central (aurícula derecha) puede subir levemente debido a la hipertensión pulmonar y a la vasoconstricción sistémica. Cuando el miocardio finalmente falla, la presión venosa central sube aún más, mientras que la aórtica cae y se acentúa el descenso de la frecuencia cardíaca.

HIPOVOLEMIA – NORMOVOLEMIA – HIPERVOLEMIA

El feto puede perder un gran volumen de sangre durante el trabajo de parto y el parto.

a. Puede existir hemorragia placentaria: El sangrado vaginal materno es uno de los antecedentes más comunes de hipovolemia y shock neonatal. El feto puede sufrir hemorragia por incisión de la placenta durante una operación cesárea.
b. El feto puede sangrar a través de la placenta hacia un gemelo o, lo que es más raro, hacia la madre, perdiendo volúmenes lo suficientemente considerables como para causar shock.
c. Puede quedar atrapada cantidad excesiva de sangre fetal en la placenta en el momento de la ligadura del cordón umbilical. Esto puede ocurrir por la comprensión recurrente del cordón umbilical, debido al retraso en la salida de la cabeza de un RN en presentación podálica.
d. Los partos traumáticos pueden causar hemorragias internas. La fractura de huesos largos, la hemorragia intracraneal o la ruptura de vísceras intraabdominales pueden producir un sangrado suficiente como para originar shock.

Por lo común, los niños hipovolémicos desarrollan hipotensión después de que se trató la asfixia y que cedió la vasoconstricción secundaria a ella. La asfixia puede imitar o enmascarar el shock.

La asfixia también redistribuye la sangre entre el feto y la placenta, en cualquiera de las dos direcciones. La asfixia presente *durante el trabajo de parto* desvía la sangre desde la placenta hacia el feto, proporcionándole al RN un **gran volumen sanguíneo**. La asfixia que sólo se produce *durante el parto* tiene efecto opuesto. La hipotensión materna también permite que la sangre fetal circule hacia la placenta. Ambas producirán hipovolemia.

"La mayoría de los RN con shock hipovolémico al nacer también sufrió asfixia intraparto. Sin embargo, sólo una muy pequeña fracción de los RN asfixiados tiene hipovolemia. La mayoría tiene normovolemia o ***hipervolemia****. La expansión del volumen sanguíneo de un niño asfixiado que esté normo o hipervolémico es perjudicial".*

CIRCULACIÓN PULMONAR

La resistencia vascular pulmonar debe caer dramáticamente después del nacimiento. Esto es subsiguiente a la expansión del pulmón y al aumento de PaO_2, ambos coincidentes con el comienzo de la respiración. Así, en los RN asfixiados, la ***resistencia vascular pulmonar*** permanece elevada, lo que resulta en un aumento de las presiones de la arteria pulmonar, del ventrículo derecho y de la aurícula derecha. Si la presión de la arteria pulmonar es mayor que la presión sistémica, se producirá un shunt a través del ductus arterioso y del foramen oval. La hipotensión arterial puede agravar este cortocircuito. Esta condición se denomina *hipertensión pulmonar persistente del recién nacido* (véase capítulo correspondiente).

CIRCULACIÓN CEREBRAL

En el RN asfixiado, algunos factores rápidamente cambiantes afectan el ***flujo sanguíneo cerebral***. La disminución del flujo sanguíneo puede llevar a que se produzcan isquemia e infarto. El incremento del flujo sanguíneo o la congestión venosa pueden producir hemorragia.

El cerebro tiende a regular su flujo intentando mantener un aporte constante de oxígeno, pero este mecanismo fracasa con frecuencia en los RN.

La $PaCO_2$ tiene un efecto poderoso sobre la ***circulación cerebral***: la hipercarbia produce **vasodilatación**, mientras que la hipocarbia lleva a la vasoconstricción cerebral. La ***hipocarbia*** además puede ser una causa de hipotensión. La hiperventilación manual o con el respirador puede causar hipocarbia y por ello vasoconstricción cerebral y, por lo tanto, una disminución en la presión de perfusión cerebral. La ventilación excesiva también puede causar hipotensión por disminuir el retorno venoso y el volumen sistólico. Hace muchos años se demostró en experimentos en corderos recién nacidos que la asociación de hipotensión con hipocarbia es muy deletérea para la circulación cerebral y para la entrega de oxígeno cerebral, y puede producirse isquemia cerebral importante.

En adultos y animales, en condiciones fisiológicas adecuadas, la ***hipotensión*** *per se* induce ***vasodilatación cerebral***, en un intento de mantener la presión de perfusión y el flujo sanguíneo cerebral. Esto se logra dentro de los límites de la ***autorregulación cerebral***, que es deficiente en los RN enfermos para lograr una compensación adecuada. La ***hipertensión*** genera ***vasoconstricción cerebral*** para intentar evitar un aumento exagerado del ***flujo sanguíneo cerebral***, lo que también es deficitario en los RN. Por otra parte, pero con igual sentido fisiológico, la hipoxia y la anemia son **vasodilatadores** cerebrales. Cuando más de una de estas variables es anormal, el cerebro puede ser incapaz de regular su flujo sanguíneo en forma óptima. Por ejemplo, en la asfixia aguda existen hipoxia, hipercarbia e hipertensión refleja sistémica. Si los vasos de resistencia se dilatan como consecuencia de la hipercarbia y de la hipoxia, entonces el cerebro puede estar expuesto a muy altas presiones arteriales. La hipoxia y la acidosis previas pueden interferir en la capacidad cerebral de regulación del flujo sanguíneo, sometiendo la microcirculación cerebral a grandes variaciones del flujo en respuesta directa a cambios de presión.

La presión venosa yugular puede ser elevada por disfunción cardíaca o por uso excesivo del respirador o por la posición de la cabeza y el cuello. Administrar excesiva presión mediante un respirador o el neumotórax a tensión obstruye el retorno

venoso hacia el corazón y esto aumenta la presión venosa, disminuye el retorno venoso cerebral, se incrementa la presión en los vasos de la matriz germinativa y aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal.

Muchas situaciones clínicas y maniobras terapéuticas pueden actuar sobre el flujo sanguíneo cerebral normal y las presiones intravasculares cerebrales. Así, una ventilación inadecuada puede producir hiper o hipocarbia. Si se administra bicarbonato de sodio rápidamente, cambia bruscamente el pH; si se lo hace sin incrementar de modo adecuado la ventilación para eliminar el exceso de CO_2, producido, se producirá hipercarbia. El shock no tratado puede causar isquemia cerebral. Por otra parte, se realiza una expansión excesivamente rápida del volumen sanguíneo la presión incrementará con brusquedad, y posiblemente el flujo cerebral, si los vasos cerebrales de resistencia aún permanecen en máxima dilatación.

SISTEMA RESPIRATORIO

La asfixia puede afectar la respiración después del nacimiento de varias formas (véase Cuadro 2).

>> CUADRO 2. Efectos de la asfixia sobre el aparato respiratorio

Disminución del surfactante, más grave el SDR.
Edema (intersticial/perivascular; alveolar).
Hipoventilación central (depresión del SNC).
Eliminación de meconio: aspiración pre o posnatal.
Alteración de las prostaglandinas.
Aumento de la resistencia vascular pulmonar (isquemia alveolar).
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

No está clara la importancia de la asfixia en la etiología de la ***enfermedad de membrana hialina.*** Se postula que la asfixia, con la hipoxia que ocurre, puede aumentar el efecto y la gravedad de la enfermedad de membrana hialina, al disminuir la síntesis de lecitina. Asimismo, la asfixia puede redundar en daño para las células alveolares, debido a la isquemia pulmonar que se produce. No parece haber una diferencia significativa en los valores del estado ácido-base entre los grupos de RN pretérmino que desarrollan enfermedad de membrana hialina y aquellos que no lo hacen. Al principio, se creía que la mortalidad del RN pretérmino estaba directamente relacionada con el grado de acidosis que se desarrollaba durante el trabajo de parto y el parto en sí mismo. Esto no parece ser cierto para los RN prematuros. Además, el grado de acidosis no necesariamente se correlaciona con la frecuencia de la enfermedad de membrana hialina en los RN con peso de nacimiento <1.750 gramos.

En cuanto al edema, éste puede deberse al aumento de la permeabilidad capilar, pero si este factor existe probablemente es transitorio y se corrige con rapidez. Mucho más importante parece ser el aumento de las presiones de la aurícula izquierda, de las venas pulmonares y de los capilares pulmonares. Este aumento de las presiones hidráulicas del sistema vascular, asociado con una disminución del drenaje linfático, conduce a la presencia del edema pulmonar.

La depresión respiratoria es común en el RN severamente asfixiado, debido al efecto depresor central de la hipoxia. Esto es diferente de la respuesta que se observa en el niño de mayor edad y en el adulto, que aumentan la ventilación cuando se lo somete a la hipoxia. Por lo tanto, el RN hipoxémico sólo iniciará la respiración espontánea después de que se lo estimule o ventile en forma artificial.

La eliminación de ***meconio*** y el síndrome asociado se describen en otra sección.

El aumento de la resistencia vascular pulmonar puede deberse a hipercarbia, al edema perivascular y también a la hiperinflación o sobredistensión alveolar, que puede producirse en forma iatrogénica. Este último fenómeno puede disminuir el flujo sanguíneo pulmonar, aumentar la resistencia vascular pulmonar y también ocasionar una depresión cardiovascular refleja.

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES CARDIORRESPIRATORIAS

Con el uso del respirador se debe ser cauto para lograr buena oxigenación, pero con especial atención en no aplicar presión de manera exagerada que pudiera disminuir aún más el gasto cardíaco y producir un mayor incremento de la presión venosa central. Además, se debe recordar que la mejoría del cuadro pulmonar puede ser rápida y, por lo tanto, se debe estar atento para disminuir con rapidez y en forma dinámica los parámetros del respirador, en respuesta a esta mejoría de la compliance pulmonar.

Para el manejo específico es muy útil medir la presión arterial sistémica, la presión venosa central y realizar una ecocardiografía para estimar la función cardíaca y la presión de la arteria pulmonar.

Los regímenes terapéuticos comprenden:

a. *RN de término con hipotensión:* ***Dopamina*** a dosis bajas (2,5-4 mcg/kg/min). Esto mejora la función miocárdica sin efecto sobre receptores adrenérgicos alfa o beta; aumenta la presión arterial sin aumentar las resistencias vasculares pulmonar ni sistémica en el recién nacido post-asfíctico. Segun la respuesta ir aumentando dosis paulatinamente hasta 10-15 mcg/kg/min (¿Dobutamina?).

b. *RN de término con hipertensión y PVC elevada:* Dopamina y ***nitroprusiato*** (2-6 mcg/kg/ min). La respuesta se observa en 20-30 minutos (disminución de presión arterial y venosa central, con mejoría del pH y PO_2). (¿Dobutamina?).

c. *RN de pretérmino con PVC elevada e hipotensión:* ***Isoproterenol*** (cuando la FC no es elevada o incluso esta baja se puede utilizar isoproterenol. La mejoría definitiva se observa en 24-36 horas).

d. *RN de pretérmino con hipertensión sistémica:* Dopamina (2,5-6 mcg/kg/min). A dosis bajas se espera un efecto vasodilatador que puede ayudar a disminuir la postacarga, disminuir la presión arterial y mejorar la ventilación y oxigenación.

Siempre deben tenerse en cuenta algunos diagnósticos diferenciales, que si no se detectan puede agravarse y hasta ser irreversibles. Ellos son:

1. Shock hipovolémico secundario a pérdida de sangre fetal oculta.
2. Hipoglucemia severa asociada con insuficiencia cardíaca.
3. Taquicardia paroxística supraventricular intrauterina.
4. Constricción o cierre ductal preparto.
5. Diabetes materna, con cardiomiopatía hipertrófica o hipertrofia septal asimétrica. Cuando cursa con hipoglucemia puede existir dilatación cardíaca, lo que confunde más el cuadro.
6. Insuficiencia suprarrenal; cardiomiopatías virales o por protozoos (rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, otros).

En resumen, el ***shock cardiogénico*** secundario a disfunción miocárdica asfíctica tiene grados variables de severidad. Si el cuadro se reconoce con rapidez y se utilizan las medidas terapéuticas adecuadas, por lo general se obtiene una recuperación completa del RN. Sin embargo, todavía no se conoce el pronóstico a largo plazo de esta condición.

EFECTOS DE LA ASFIXIA EN OTROS ÓRGANOS

Se resumen en el Cuadro 3.

Durante la asfixia, la sangre se redistribuye y llega menos cantidad al intestino, lo que le puede ocasionar daños isquémicos a este órgano, daños que se pueden manifestar como enterocolitis necrotizante, descamación de la mucosa gastrointestinal y perforación intestinal. Por estas razones, en el recién nacido asfixiado la alimentación siempre debe comenzarse con mucha cautela. Si la asfixia fue lo suficientemente severa, recomendamos una evaluación muy minuciosa del recién nacido y, por lo menos, 24 horas de observación sin alimentación.

>> CUADRO 3. Efectos de la asfixia en diversos órganos

Intestinales: Enterocolitis necrotizante; pérdida de mucosa; perforación.

Renales: Necrosis tubular y medular; parálisis vesical; alteraciones del sistema renina-angiotensina.

Metabólicos

- Hipoglucemia
- Hipocalcemia (y calcio fónico)
- Acidosis metabólica
- Hipomagnesemia
- ↑ Triglicéridos
- ↑ Catecolaminas
- Daños tisular y celular con:
  - ↑Productos nitrogenados
  - ↑CPK y LDH
  - ↑P fósforo
  - ↑ xantinas

Hematológicos: Leucocitosis transitoria (especialmente formas inmaduras); aumento de eritroblastos.

Hepáticos: Necrosis celular y congestión centrolobular; "síndrome de colestasis"; ↓ disminución de producción de factores de coagulación.

La insuficiencia renal, secundaria a la necrosis tubular aguda, por lo general acompaña a la asfixia perinatal. La fase inicial de oliguria puede ser muy corta, y se caracteriza por la elevación de la urea y creatinina sanguíneas. En el sedimento se pueden hallar cilindros celulares, hematuria y proteinuria. Además de la retención hídrica secundaria a la disfunción renal, estos pacientes pueden desarrollar un cuadro clínico secundario a la ***secreción inadecuada de hormona antidiurética*** o al aumento del factor antinatriurético, lo que producirá hiponatremia y retención hídrica. También puede producirse necrosis de las pirámides y de la médula renal, pero éstos son hallazgos más raros.

La incidencia de la ***hipoglucemia*** aparece elevada en los recién nacidos con asfixia. La frecuencia es mayor aún en aquellos asfixiados con retraso del crecimiento intrauterino. Durante la asfixia, el feto muestra una disminución rápida de la glucemia. En estudios practicados sobre animales se observa que incluso si la glucemia permanece dentro de los límites normales, existe una disminución del contenido de glucosa en el cerebro. Se postuló que la supervivencia de los animales asfixiados se prolonga si la madre recibe una infusión de glucosa antes de la lesión. Sin embargo, en estudios recientes, los animales que estaban hipoglucémicos y sin alimentación antes de la lesión asfíctica demostraron menores daños del sistema nervioso central, que los grupos control con niveles de glucemia normales. Esto parece relacionarse con el menor nivel de ácido láctico tisular del cerebro que se observa en los animales hipoglucémicos.

Los niveles del *calcio y magnesio* séricos también son inferiores en los animales asfixiados. La etiología de esto no es clara, pero puede relacionarse con un aumento de la carga de fosfato, subsiguiente al daño cerebral hipóxico. Los signos de ***hipocalcemia*** también pueden verse agravados por la administración de bicarbonato de sodio en el período postnatal inmediato, lo que provocaría una disminución del calcio iónico. Además de estos fenómenos, la secreción de ***calcitonina*** aumenta de modo notable durante un episodio de asfixia, y también puede provocar hipocalcemia.

ASPECTOS IMPORTANTES EN EL NACIMIENTO DE UN RN ASFIXIADO

SECUENCIA DE LA REANIMACIÓN

Las guías prácticas de reanimación se describen en la sección siguiente. La reanimación debe guiarse por mediciones fisiológicas en serie para determinar en qué punto de la secuencia fisiopatológica se encuentra el RN.

PRIMERA ETAPA

Tratamiento inicial y evaluación de la seriedad de la asfixia.

a. Mantener la temperatura corporal. Evitar hipertermia.
b. Desobstruir la vía aérea.
c. Vigilar la frecuencia cardíaca.
d. Estimular la respiración.
e. Si la ventilación es inadecuada, asistir la ventilación y la oxigenación.
f. Si la bradicardia no responde de inmediato a la ventilación, comenzar con masaje cardíaco.
g. Si la asfixia es severa, pasar por la arteria umbilical un catéter previamente conectado con un transductor y registrar la presión.
h. Corregir en forma parcial la acidosis metabólica severa (nunca dar bicarbonato de sodio, a menos que la $PaCO_2$ sea normal y la ventilación sea efectiva).

SEGUNDA ETAPA

Reevaluación para verificar que hubo progresos en la inversión de los cambios producidos por la asfixia.

a. Reevaluar la ventilación asistida, usar la medición de PaO_2 y $PaCO_2$, para modificar la FiO_2, las presiones y las frecuencias.
b. Si se inició el masaje cardíaco, utilizar mediciones de presión para determinar cuándo se lo puede suspender.
c. Verificar complicaciones de la ventilación, por ejemplo, extubación, intubación selectiva de un bronquio, hiperoxia, hipocapnia, taponamiento del retorno venoso cardíaco, neumotórax.
d. Evaluar el estado circulatorio.

TERCERA ETAPA

Fase de recuperación.

a. Continuar ajustando el apoyo respiratorio.
b. Evitar la hipoglucemia y la posible hiperglucemia secundaria al stress. No dar bolos de glucosa sin antes cerciorarse de que hay hipoglucemia y se haya corregido la hipoxia y la acidosis.
c. Evitar la hipocalcemia y la hipokalemia.
d. Si hubo asfixia severa con isquemia intestinal, evitar la alimentación temprana.
e. Vigilar la función renal para descubrir evidencias de daño isquémico, ajustando el aporte de líquidos y electrolitos. Una reanimación controlada, guiada por mediciones fisiológicas, exige una preparación previa.
f. Evaluación neurológica detallada.

PREPARACIÓN Y ANTICIPACIÓN

Partos que deben ser asistidos por un médico con experiencia práctica en reanimación

1. Cesáreas de emergencia por sufrimiento fetal.
2. Sufrimiento fetal demostrado por:
   a. Patrones de frecuencia cardíaca anormales (bradicardia, desaceleraciones tardías).
   b. Acidosis fetal (pH menor que 7,24).
   c. Prolapso del cordón umbilical.
3. Embarazo de menos de 34 semanas de edad gestacional.
4. Enfermedad hemolítica severa.
5. Placenta previa y *abruptio placentae*.
6. Eclampsia y preeclampsia severa.
7. Retardo del crecimiento intrauterino severo.
8. Líquido amniótico meconial.
9. Corioamnionitis o sepsis materna.
10. Parto vaginal en presentación podálica.
11. Madre con diabetes complicada.

ÁREA DE RESUCITACIÓN

El mejor lugar para la reanimación se logra cuando se puede llevar la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) al área de partos. Una sala especialmente preparada para la reanimación o estabilización de casos complejos evita riesgos y daños innecesarios. Esta sala es como una mini UCIN en su control de temperatura, iluminación, espacio para personal y equipos, fuentes eléctricas y de gases, cunas radiantes, monitores y bombas de infusión. De ser posible habrá un laboratorio cercano para determinar hematocrito, gases en sangre, calcemia, glucemia y otros datos según necesidad. Mejor aún, existen pequeños equipos portátiles para lectura instantánea por micrométodo de ésas y otras pruebas de laboratorio, que pueden ser utilizados al lado del bebé en toda reanimación compleja. Esta sala además siempre tendrá disponible todo el equipamiento, los medicamentos y el material necesarios para una reanimación y estabilización exitosa (ver Sección de Reanimación). Será responsabilidad del personal de cada turno de la UCIN supervisar y mantener siempre adecuadamente disponibles todos los elementos del área. Sólo así se estará siempre listo para todas las emergencias neonatales que puedan ocurrir en la sala de partos. (Las puertas deben ser lo suficientemente amplias para facilitar el tránsito y también el pasaje de equipos de radiografía y ecografía).

La anticipación con programación y planificación para proceder rápida y correctamente ante lo imprevisto son los requerimientos más importantes para una reanimación neonatal exitosa. Esto incluye:

a. Todo el equipamiento especializado *siempre* listo.
b. Personal adecuadamente entrenado inmediatamente disponible para cada nacimiento.

c. Métodos de comunicación infalibles.

d. Guías claras de procedimiento con responsables claramente asignados (especialmente para las emergencias imprevistas).

La supervivencia y la calidad de vida del RN asfixiado en parte dependen de la anticipación, el reconocimiento y el manejo adecuado de las complicaciones antes mencionadas. La reanimación debe dirigirse al acortamiento del período en el que el recién nacido está asfixiado y a la disminución de las secuelas de la lesión inicial. Por lo que hemos visto hasta ahora, resulta claro que el tratamiento debe incluir esfuerzos para prevenir la progresión del daño inicial. Se cree que este proceso ocurre en la primera hora o dos posteriores al episodio asfíctico.

TERMORREGULACIÓN

Un RN de término, con su piel húmeda y desnuda, si está ubicado en una cuna abierta, pierde 4° C de temperatura cutánea en *menos* de 5 minutos y 2° C de temperatura central en menos de 20. Durante este mismo lapso, si el RN está seco y bajo una fuente de calor radiante, prácticamente no pierde calor. Es fundamental evitar ***hipertermia*** en los RN con asfixia. La hipotermia también debe ser evitada salvo en protocolos terapéuticos. Esto se logra fácilmente manteniendo la temperatura templada en sala de partos, ubicando al RN rápidamente en un área precalentada (en una fuente de calor radiante, como una cuna radiante o servo-cuna) y secando la cabeza y el cuerpo del RN con compresas tibias. Todos estos simples pasos deben ser garantizados para cualquier RN con asfixia, ya que su sistema termorregulatorio es inestable y rápidamente desarrolla acidosis y déficit de oxígeno. La injuria por frío y la hipertermia también demoran la recuperación de episodios de acidosis y de aumento del consumo de oxígeno. La hipertermia se asocia con peores resultados a largo plazo (ver capítulo de EHI e hipotermia).

APGAR

Cuando el RN nace se le asigna el puntaje de Apgar (ver Sección de Reanimación). Muchos casos de asfixia comienzan en útero, por lo que no se puede esperar a que transcurra un minuto antes de iniciar la reanimación, ya que esperar este tiempo retrasaría la utilización de medidas que pueden prevenir injurias permanentes del cerebro. Si al quinto minuto el puntaje total es menor a 7, se continúa repitiendo esta evaluación cada 5 minutos hasta que el puntaje alcance 7 o más, o hasta los 20 minutos de vida. Es fundamental recordar que el puntaje de ***Apgar*** solamente sirve como guía para la intervención, *y no es lo que determina* qué terapéutica se habrá de seguir. Además, debe recordarse que el puntaje de Apgar y el examen físico inicial suelen no reflejar con exactitud el estado cardiovascular y el ácido-base del neonato. Por lo tanto, la terapéutica no la puede dictar solamente la evaluación clínica y sí en cambio las mediciones frecuentes de los gases en sangre arterial y las determinaciones de las presiones venosa central y arterial, para evitar el uso innecesario de tratamiento. El cuadro siguiente analiza algunas de las causas de un puntaje bajo de Apgar (Cuadro 4).

>> CUADRO 4. Etiología de puntaje de apgar bajo

1. Asfixia intraparto.
2. Drogas (meperidina, morfina, Valium, anestésicos, sulfato de magnesio).
3. Insuficiencia circulatoria (septicemia, hemorragia, anemia).
4. Enfermedades del sistema nervioso central (hemorragia intraventricular o subdural, malformaciones, meningitis).
5. Problemas mecánicos (neumotórax, atresia de coanas, diafragmas laríngeos, hernia diafragmática).
6. Enfermedad pulmonar (neumonía, hipoplasia, enfermedad de membrana hialina severa).
7. Enfermedad muscular (miastenia gravis, distrofia miotónica).
8. Trauma (daño medular o cerebral).

OXÍGENO, VENTILACIÓN Y CIRCULACIÓN

¿Por qué NO se debe usar oxígeno frío, no humidificado, sobre la cara de los RN, después del nacimiento? Ésta es una práctica injustificada y puede estimular que el área trigeminal facial sensible a la temperatura y ocasionar una apnea o una bradicardia reflejas.

En otras secciones la concentración de ***oxígeno*** durante la reanimación se describe en más detalle. Sólo en casos excepcionales es necesario utilizar 100% y siempre se debe evitar la hiperoxia. *El oxígeno* puede ser necesario en la sala de partos para prevenir la hipoxemia, evitando metabolismo anaeróbico secundario y acidemia. Sin embrago, se debe suministrar oxígeno sólo para mantener una PaO_2 entre 50 y 70 mmHg. Hay que intentar obtener cuanto antes un estado ácido-base o aplicar un monitor de saturación de oxígeno y disminuir rápidamente la dosis de oxígeno. Si la saturación es *<75-80%* se debe dar oxígeno. Si bien durante la reanimación es muy importante corregir la hipoperfusión tisular y corregir la hipoxemia, también es importante *EVITAR hiperoxia* durante el período postasfíctico. En 1.939, Comroe demostró que la inhalación de oxígeno en asfixia ocasionaba un descenso brusco de la presión arterial. Además, la hiperoxia también puede deprimir la ventilación y retrasar la recuperación de hipopnea. El objetivo es EVITAR hiperoxemia pero para nada permitir hipoxemia.

La oxigenación de la sangre y la expansión del pulmón constituyen el principal tratamiento de la bradicardia persistente en el RN con asfixia. Las causas más comunes de bradicardia persistente en un RN asfixiado con apnea o ventilaciones inefectivas son: a) ventilación inefectiva con bolsa y máscara, b) intubación esofágica y c) presiones insuficientes para lograr inflación pulmonar. Las tres conducen a insuficiente expansión pulmonar.

La **expansión pulmonar** disminuye el tono vagal y aumenta la FC. Sin embargo, la FC aumenta aun antes de que ocurran cambios en los gases sanguíneos secundarios a la ventilación. Esto demuestra que la expansión pulmonar *per se* es importante. La causa más común de una expansión pulmonar inadecuada durante

la reanimación es el uso de presiones inspiratorias insuficientes por temor a causar un neumotórax. Sin embargo, en ausencia de anormalidades pulmonares y con el tubo endotraqueal en posición correcta, el neumotórax iatrogénico es muy raro.

Las primeras ventilaciones pueden exigir una presión de 30 a 35 cm H_2O para expandir los pulmones. Las presiones ventilatorias subsiguientes dependerán del tipo de patología pulmonar, de la evaluación clínica de la entrada de aire, de la expansión torácica, del color y de la frecuencia cardíaca del RN. La ventilación y la presión administrada siempre se deben controlar por medio de un ***manómetro de presión*** conectado a la bolsa; si no se cuenta con este manómetro, *no hay manera correcta para determinar cuál es la presión que se está utilizando.* La utilización de un manómetro de presión en la vía aérea disminuye la frecuencia del neumotórax, al permitir que la persona encargada de la reanimación evite utilizar presiones pico excesivas. Cuando se usan (en forma voluntaria o no) Ti prolongados, raramente es necesario usar presiones inspiratorias que superen los 25 cm H_2O. Así como es de fundamental importancia establecer rápidamente la expansión y la aireación pulmonar, también es importante evitar la sobredistensión una vez que el pulmón se ha expandido. Si esto no se hace, habrá más daño pulmonar y se inactivará el surfactante. Una vez establecida la capacidad residual funcional, deben disminuirse rápidamente la presión inspiratoria y el Ti, utilizando los valores mínimos posibles que permitan suficiente (NO perfecta) oxigenación (saturación 85%-92%). Así, presiones de 16-20 cm H_2O y Ti de 0,30-0,35 segundos suelen ser suficientes si se usa PEEP. La ventilación de los pulmones no debe ser excesiva. La PaCO no debe bajar mucho; hay que mantenerla a no menos de 35-45 mmHg para evitar disminución del flujo coronario por vasoconstricción e hipotensión por vasodilatación sistémica. Por esto es fundamental ventilar los pulmones con frecuencias respiratorias y presiones que no induzcan hipocarbia. Esto no es lo mismo que permitir hipercarbia de 60-65 mmHg o más, lo que también podría ser perjudicial para el cerebro, sobre todo en los RN pretérmino (más sobre esto en la sección de reanimación).

La frecuencia respiratoria a emplearse dependerá de la respuesta del paciente: se comenzará con frecuencias de 30 a 40 respiraciones por minuto. Si existiese una patología pulmonar, como enfermedad de membrana hialina o prematuridad (<1.500 g al nacer), durante las primeras inspiraciones, se recomienda utilizar *las presiones más bajas posibles con PEEP suficiente* (3-5 cm H_2O) para lograr la estabilización del surfactante. Después, se seguirán las frecuencias mencionadas con tiempos inspiratorios de 0,3 segundos.

El tubo endotraqueal se debe introducir en la tráquea hasta 7, 8 y 9 cm aproximadamente, contados desde la comisura labial para los niños que pesan 1, 2 y 3 kg, respectivamente. Si existiese alguna duda en cuanto a la posición del tubo endotraqueal o el RN no mejora, o ambas cosas a la vez, es muy probable que se haya practicado una intubación esofágica o que el tubo endotraqueal esté introducido por demás. Para confirmar esto se debe observar la tráquea en forma directa. Sin embargo, *no hay que confiar en la auscultación gástrica o pulmonar solamente,* ya que ella puede hacer perder segundos o minutos valiosos. Si persiste la duda sobre la posición del tubo, y el RN se encuentra inestable, hay que volver a intubar. Si se usó ventilación con bolsa y máscara, puede introducirse una sonda nasogástrica en el estómago. En el caso de que haya intubación esofágica, se producirá un burbujeo al introducir el extremo proximal de esta sonda en algún recipiente con agua. Otra maniobra posible es la aspiración con una jeringa, lo que permitirá extraer una gran cantidad de aire si el esófago está intubado. Si el RN no respira o las respiraciones son tipo *gasping* o no son suficientes para mantener FC >100 x min, se iniciará ventilación con presión positiva.

En relación con el ***masaje cardíaco***, los detalles están descritos en la sección siguiente. Baste decir aquí que en los RN de término el masaje debe generar una presión sistólica de unos 80 mmHg. Con frecuencia de masaje de 120/min se mantendrá una presión diastólica de 20-25 mmHg, lo que será adecuado para mantener la perfusión de las arterias coronarias durante la diástole. (Por esto también es importante no usar una relación masaje-ventilación >3:1 y no dar más de 90-110 compresiones por minuto).

Cuando se inicia la ***reanimación*** hay que recordar las posibles complicaciones *(ver Cuadro 5)*. Es crucial determinar cuál es la ubicación del RN dentro de la secuencia de la asfixia descrita al comienzo. Si la asfixia progresó hasta producir fallo cardíaco, la resucitación debe incluir la restauración del volumen minuto cardíaco, así como establecer adecuada ventilación y perfusión pulmonar. Sin embrago, por lo general, el fallo miocárdico no se produce hasta tanto el pH como la PaO_2 sean extremadamente bajos: en el rango de 6,90 y 20 Torr, respectivamente. El ***volumen minuto cardíaco*** se restablece mediante la rápida corrección de la hipoxia y la acidosis severas; hasta conseguirlo, ese volumen se debe mantener mediante el masaje cardíaco. En estos casos, existirá una hipotensión severa. Tan pronto como el pH llega a 7,10 y la PaO_2 a 40-50 torr, el miocardio responde con rapidez, aumenta la frecuencia cardíaca, asciende la presión aórtica y el pulso es más amplio, mientras que la presión venosa disminuye. En este momento, el RN habitualmente estará hipertenso debido a que la vasoconstricción aún persiste en los órganos no vitales, y sólo disminuye cuando se mantiene una adecuada oxigenación y se corrige la hipercarbia y la acidosis: sólo entonces la presión descenderá hasta la normalidad. Mientras la vasoconstricción esté presente, se manifestará por intensa palidez cutánea. Cuando comience a ceder, la piel adquirirá coloración rosada, estará bien perfundida y se observará un rápido relleno capilar, después de la compresión digital. Cuando el flujo sanguíneo periférico mejora, el ácido láctico secuestrado en estos tejidos entra en la circulación central y reaparece un gran déficit de bases (que puede haber sido normal con anterioridad).

Si la asfixia sólo es de gravedad **moderada**, la reanimación comienza en la mitad de la secuencia en donde existe hipertensión, lo que indica que el miocardio aún no claudicó. La ventilación efectiva con la necesaria concentración de oxígeno puede ser suficiente, tanto para corregir la acidosis mediante el descenso de la $PaCO_2$ como para oxigenar la sangre adecuadamente y dilatar el lecho vascular pulmonar. Sin embargo, en algunos casos **severos**, si persiste una acidosis significativa después de la corrección de la hipercarbia, se podrá considerar administrar productos alcalinos

para corregir la acidosis metabólica en forma parcial y, mediante la inversión de la vasoconstricción pulmonar, establecer una buena perfusión pulmonar. Esto tiene importancia especial en los RN de término, que tienen una mayor respuesta vasoconstrictora a la asfixia que los de pretérmino. Por lo general, el incremento del pH hasta el rango de 7,15-7,25 puede ser suficiente.

Cuando se corrigen los cambios producidos por la asfixia, retornan los esfuerzos respiratorios espontáneos. El período comprendido entre el comienzo de la reanimación y la reaparición de los esfuerzos respiratorios espontáneos es directamente proporcional a la gravedad de la asfixia y también al grado de daño cerebral que se haya producido. En los niños que sufrieron una asfixia severa con pH comprendido entre 6,95 y 7,00, pero que luego no presentaron daño cerebral, los esfuerzos respiratorios reaparecieron entre los 10 y los 20 minutos. Aquellos que sufrieron un serio daño cerebral pueden permanecer apneicos durante horas después de la normalización de los gases sanguíneos.

VÍAS Y ADMINISTRACIÓN DE DROGAS

Si el RN permanece sin respuesta a las maniobras de reanimación (frecuencia cardíaca por debajo de 60 lpm, palidez extrema), a pesar de una ventilación adecuada y un masaje cardíaco efectivo, debe comenzarse con la administración de medicamentos. Esto está descrito en la sección siguiente. Las drogas se pueden administrar en venas periféricas, vena umbilical, tráquea o excepcionalmente en el corazón. La inyección endovenosa por una vía periférica es difícil de establecer y estabilizar durante un paro cardiorrespiratorio, sin embargo, hay situaciones en las que están dilatadas y son de fácil acceso. También se puede canalizar la vena umbilical, ya que es de fácil acceso y se puede mantener con seguridad durante este procedimiento. Para evitar daño hepático, el catéter debe estar en posición central en la vena cava inferior, por encima del diafragma. Si la punta del catéter no puede ser ubicada correctamente, en casos de urgencia el catéter debe introducirse solamente 2-3 cm por debajo de la piel del abdomen. Siempre se debe tener extremo cuidado para asegurar que no entre nada de aire a la circulación, ya que cruzará el foramen ovale y podrá alcanzar una arteria coronaria o cerebral. La arteria se canaliza hasta el nivel de la vértebra lumbar 4. La ubicación adecuada de los catéteres es importante, ya que la infusión de soluciones hipertónicas a través de un catéter ubicado en forma incorrecta puede producir complicaciones muy serias (como necrosis hepática, infartos renales, etcétera).

Por la ***vía intratraqueal*** sólo se puede administrar adrenalina y atropina (droga no requerida en reanimación), después de que se las haya diluido con agua destilada estéril. Sin embargo, los accesos todavía serán necesarios para administrar medicamentos e infusiones de volumen si son requeridas y para medir la presión arterial.

La ***inyección intracardíaca*** de medicación sólo se debe utilizar como una última posibilidad. En los animales de experimentación no hay diferencias significativas entre las inyecciones intracardíaca, intratraqueal o intravenosa de adrenalina, en cuanto al tiempo transcurrido desde la inyección hasta el comienzo de una frecuencia cardíaca adecuada. La inyección intracardíaca se asocia con neumotórax y con hemorragia intra-pericárdica. La vía de acceso para la inyección intracardíaca puede ser el *cuarto* espacio intercostal, inmediatamente a la izquierda del esternón. Esta vía produce una elevada frecuencia de neumotórax, y es menos confiable que la vía de entrada *subxifoidea.* Para ésta última, la aguja se introduce entre el apéndice xifoides y la unión costocondral izquierda, y se dirige hacia el hombro izquierdo, luego avanza a través del diafragma, entra al ventrículo izquierdo, mientras se aplica con suavidad presión negativa en la jeringa, para demostrar la obtención de sangre.

En el pasado, el ***bicarbonato*** de sodio se administraba rápida y frecuentemente porque ciertos estudios experimentales habían demostrado que en animales asfixiados prolongaba el tiempo que se tardaba para llegar a la apnea terminal y porque se creía que la acidosis aumentaba la gravedad de la membrana hialina. En un trabajo realizado por Tooley y cols. se demuestra que un pH bajo no aumenta necesariamente *la mortalidad* en la enfermedad de membrana hialina ni incrementa *la frecuencia* de esa enfermedad. Estos descubrimientos, además de la relación con el aumento de frecuencia de la hemorragia intraventricular en los recién nacidos de pretérmino, y la disminución del flujo sanguíneo cerebral en los niños de término asfixiados que habían recibido infusiones rápidas de bicarbonato de sodio, demuestran que no es necesario administrar con urgencia ni con rapidez bicarbonato de sodio a un RN con puntaje bajo de Apgar, sobre todo si la frecuencia cardíaca aumenta y se mantiene, una vez que se hubo establecido una ventilación adecuada.

En una situación *aguda* se puede suministrar bicarbonato de sodio si el pH es inferior a 7,20, cuando la ventilación es adecuada y la PCO_2 es normal o baja. En este caso, el bicarbonato debe administrarse por vía endovenosa durante 30-60min. La dosis es de 2 a 3 mEq/kg, diluyendo la preparación de mercado según la relación 1 a 1 con *agua destilada.* Esta solución se debe suministrar lentamente: no más de 0,5 mEq/min (1 mL de esta solución por min), en función de la situación clínica. Cuando hay hipercarbia y acidosis metabólica muy severas y no reversibles, el ***THAM*** (trometamine 0,3 mol/L) puede ser útil a 3-5 mL/kg. Éste se une al CO_2 y a los iones hidrógeno e ingresa a la célula rápidamente, mejorando así el pH intracelular. Una complicación es la hipokalemia. Si bien no tiene sodio, es igual de hiperosmolar que el $NaHCO_3$.

Si existe hipomagnesemia, ésta debe ser corregida con ***sulfato de magnesio*** 25-50 mg/kg/dosis IM o EV muy lento.

Si la bradicardia es refractaria a la secuencia mencionada (ventilación, masaje cardíaco, y adrenalina), las drogas se deben repetir cada 3 a 5 minutos. En este momento puede administrarse ***gluconato de calcio*** (1 mL/kg diluido en 1 mL de *agua destilada* para lograr una concentración del 5%). Esto puede mejorar la contractilidad miocárdica y facilitar la actividad eléctrica, en especial si hay signos de alteración eléctrica cardíaca.

La fibrilación ventricular es rara en el RN postasfíctico. Su tratamiento correcto es con ***desfibrilación*** con 2 Joules de energía por kg de peso. Esta dosis puede ser repetida y/o duplicada

(4 J/kg) varias veces hasta lograr la desfibrilación. En las ***taquicardias supraventriculares***, si la ***adenosina*** no da resultado se usa cardioversión sincrónica a 0,5 J/kg, dosis, que también puede ser repetida y/o duplicada (1J/kg).

El Cuadro 5 muestra las dosis de drogas que pueden ser requeridas en un RN postasfíctico.

Debe recordarse que los RN con asfixia perinatal presentan vasoconstricción placentaria con redistribución de la sangre de la placenta hacia el feto, por lo tanto, muchos RN con asfixia perinatal pueden tener volúmenes mayores de glóbulos rojos y de plasma que los RN sin asfixia, aun con ligadura precoz de cordón. Debido a estos hallazgos, cuando no hay evidencia firme de depresión del volumen o hipovolemia, hay que evitar la expansión del volumen con plasma, sangre o solución fisiológica ya que el aumento excesivo de volumen puede sobredistender los vasos de la matriz germinativa en el nivel del cuerpo y de la cabeza del núcleo caudado. En el recién nacido de pretérmino, ésta puede ser la causa de la hemorragia intraventricular. La infusión rápida de volumen, suministrada en ausencia de evidencias claras de shock hipovolémico, se relaciona con hemorragia intraventricular masiva en los recién nacidos pretérmino.

Al tratar de evaluar clínicamente cuáles son los recién nacidos que requieren expansión de volumen es importante recordar que los datos clínicos subjetivos (como la perfusión y el color que se observan en la piel y el relleno capilar) son útiles, pero la mala perfusión también puede encontrarse en las siguientes entidades clínicas que *no* cursan con hipovolemia: presión excesiva en la ventilación manual o del respirador, neumotórax, neumopericardio, shock cardiogénico, posición inadecuada del tubo endotraqueal, hipoglucemia, hipotermia, hemorragia intraventricular y vasoconstricción severa debida a un episodio importante de asfixia perinatal. Por lo tanto, en la sala de partos no se debe proceder a suministrar expansores de volumen. Con la evaluación continuada e intensiva durante los primeros 15 a 60 minutos de vida, la situación podrá aclararse. En estas circunstancias, la medición de la presión venosa central es muy útil.

COMPLICACIONES DE LA REANIMACIÓN

El seguimiento posterior a la reanimación debe incluir la vigilancia continua en una unidad de terapia intensiva, el control de gases arteriales en sangre, la glucemia, la calcemia y la presión arterial, y la administración adecuada de líquidos, midiéndose la diuresis en las primeras horas siguientes al nacimiento. Se pudo demostrar que el restablecimiento y el mantenimiento de la presión arterial sanguínea dentro de límites normales, durante el período postisquémico, mejora la recuperación de la función neurológica. Después de la reanimación se debe prestar especial atención a la presencia de complicaciones (Cuadro 6).

>> CUADRO 5. Medicamentos que podrían ser requeridos en el manejo de un RN postasfíctico

DROGA	INDICACIÓN	DOSIS	VÍA	RESPUESTA	COMPLICACIÓN
Atropina	Bradicardia	0,03 mg/kg	EV, SC, ET	Aumenta FC	Taquicardia
Gluconato de calcio	Bajo gasto cardíaco	100 mg/kg en 5-10 minutos (ECG)	EV	Mejora arritmias	Bradicardia
Adrenalina	ECG plano; asístole, bradicardia	0,1 ml/kg/ev 0,3-1mL/kg/ETde solución 1:10.000	EV, ET	Aumenta FC y gasto cardíaco	Hipertensión; fibrilación ventricular
Isoproterenol	Bradicardia	4 mg/250 mL de Dex. 5% hasta que aumenta FC	EV	Aumenta FC y gasto cardíaco	Arritmias, FC >180 220/min
Dopamina	Hipotensión	40 mg/100 mL; 5 mg/kg/min	EV	Aumenta TA y gasto cardíaco;	Arritmias (infrecuente)
Naloxona	Apnea	0,1 mg/kg	EV, ET, SC	Respiraciones	Ninguna (abstinencia)
Bicarbonato	Acidosis metabólica	1-2 mEq/kg (0,5 mEq/mL)	EV lento	Corrige acidosis	Ver texto
Adenosina	Taquic. Supravent.	0,1-0,2 mg/kg	EV	FC normal	
THAM	Acidosis metabólica	3-5 mL/kg	EV lento	Corrige acidosis	Ver texto

EV=endovenoso; ET=endotraqueal; SC=subcutáneo.

>> CUADRO 6. Complicaciones de la reanimación

1. PULMONARES

a. Mala posición del tubo endotraqueal.
b. Barotrauma (neumotórax, neumomediastino, etcétera).
c. Hemorragia secundaria a los procedimientos de intubación.
d. Fractura de costillas.
e. Sobredistensión alveolar (presiones excesivas de respirador).
f. Aspiración de meconio.
g. Ventilación excesiva (↓PCO_2 ↓flujo cerebral; hipotensión sistémica).

2. CARDIOVASCULARES

a. Expansión de volumen/HCO_3.
   - Hipervolemia
   - Hipertensión endocraneana
   - Hemorragia intraventricular
   - Hipoflujo cerebral (por brusco fde pH)
   - ↑PCO_2 (P flujo cerebral; vasoconstricción sistémica)
   - ↑osmolaridad
b. Neumopericardio, hemopericardio
c. Estimulación vagal excesiva
d. ↓ Gasto cardíaco, hipotensión; ↓ Retorno venoso

3. CATETERISMO UMBILICAL

- Hemorragia
- Infecciones
- Necrosis hepática
- Tromboembolismos
- Perforación de los vasos

4. GASTROINTESTINALES

- Perforación faríngea
- Dilatación gástrica

5. TEMPERATURA

- Hipotermia

6. METABÓLICAS

- Hipoglucemia o hiperglucemia
- Hipocalcemia
- Hiponatremia o hipernatremia

7. INFECCIONES

CONSECUENCIAS DE LA ASFIXIA NEONATAL Y CUIDADOS DEL RECIÉN NACIDO POSTASFÍCTICO

En los casos más severos el impacto es multiorgánico (ver Cuadro 7). El impacto de la asfixia en el SNC se describe en otro Capítulo. También podrán encontrarse alteraciones respiratorias, cardiovasculares, renales, hidroelectrolíticas y gastrointestinales asociadas con la asfixia en otras secciones de este libro. El manejo terapéutico del RN postasfíctico dependerá de el/los órganos afectados. Las secuelas más importantes son las del SNC.

Todo RN que precise maniobras de reanimación y que no responda de *inmediato* en la sala de partos, corre el serio riesgo de presentar alguno de estos problemas. Por lo tanto, el RN se debe observar en una unidad de cuidados intensivos. Si no se dispone de ella, el RN debe ser trasladado a un centro donde pueda realizarse su evaluación intensiva, para el manejo adecuado de cualquiera de las situaciones mencionadas en el cuadro.

Con respecto al uso del O_2 y de la ventilación asistida (manual o mecánica), se debe recordar que si el problema *sólo* fue la asfixia, *sin* patología pulmonar asociada, tanto el estado del pulmón como la circulación pulmonar y la compliance pulmonar pueden mejorar con mucha rapidez. Por eso, se debe estar alerta para bajar el PEEP, la presión inspiratoria máxima (PIM) y la frecuencia respiratoria. La utilización de cualquiera de ellas en forma excesiva puede impedir la mejoría del RN o inclusive agravar el cuadro. La PIM o el PEEP excesivos pueden, por sí mismos, ocasionar un cuadro similar al shock, hipertensión pulmonar, hipoventilación, disminución del retorno venoso, disminución de la perfusión sistémica, y demás. Si se usa el respirador por apneas o hipoventilación central (por alteración neurológica o por el uso de drogas), se buscarán los parámetros *mínimos* que brinden suficiencia respiratoria. Por último, si fue realmente necesario administrar O_2, debe descenderse con rapidez. De este tema se escribe mucho en este libro en otras secciones.

La ***hipocarbia*** puede ocasionar hipotensión sistémica (por vasodilatación o aumento del continente) y reducción del flujo cerebral, no sólo por hipotensión sistémica, sino también por vasoconstricción cerebral. Si la volemia era adecuada, pero se aumenta el continente (por ejemplo, con hipocarbia marcada), puede alterarse la relación continente/contenido, y producirse hipotensión. Por ello es importante evitar la PCO_2 baja.

Si la volemia se estima adecuada en relación con el continente, y se piensa que existe una disfunción miocárdica o una hipervolemia, o ambas, se podrán utilizar drogas inotrópicas (ver sección correspondiente). Los diuréticos casi nunca están indicados.

Evitar la hipertermia es fundamental (ver capítulo de hipotermia). Lo mismo que mantener una glucemia adecuada. Si estos dos problemas no se prevén y no se practican todas las medidas preventivas en formas estricta y rigurosa, seguirán complicando los cuadros clínicos de los RN que padecieron un

>> CUADRO 7. Consecuencias de la asfixia perinatal

SIST. NERVIOSO CENTRAL	SISTEMA RESPIRATORIO	SISTEMA CARDIOVASCULAR
Edema cerebral	Apnea	Hipertensión/hipotensión
Hemorragia intracraneal	Retención líquido pulmonar	Insuf. miocárdica
Encefalopatía hipóxica isquémica	SDR/EMH	Shock
Convulsiones	Síndrome de aspiración de meconio	Hipertensión pulmonar persistente
Infartos cerebrales	Taquipnea	Regurgitación tricuspídea
Infartos ganglios basales		Infarto de miocardio
		Necrosis músculo-papilar
SANGRE	**RENAL**	**GASTROINTESTINAL**
Eritroblastos	Oliguria	Vaciamiento gástrico lento
Leucocitosis	Anuria	Intolerancia alimentaria
Linfopenia	Retención urinaria	úlceras gástricas
Trombocitopenia	Insuf. renal	Enterocolitis necrotizante
Coagulación intravascular diseminada	Necrosis córtico/tubular/medular	

episodio asfíctico y empeorando su pronóstico. Frecuentemente son fenómenos *iatrogénicos*, por fallo directo del personal responsable de la atención del RN.

En general, las exigencias de calcio son elevadas, y pueden llegar a los 50-75 mg/kg/día de calcio **elemental** para mantener una calcemia adecuada. Esto puede ser importante en los casos de disfunción miocárdica. El potasio sérico tiende a descender si se preserva la función renal. Por eso es importante comenzar en forma precoz con el aporte necesario que, en algunas ocasiones, llega a ser de 4-7 mEq/kg/día en el RN postasfíctico con volumen urinario normal.

En lo concerniente al sodio, siempre se debe recordar la cantidad suministrada si se utilizó bicarbonato. Los problemas pueden ser de hipo o hipernatremia. La primera puede ocurrir por un aporte excesivo de líquido. En estos RN, 50 mL/kg/día a veces pueden ser excesivos en relación con la diuresis, que puede estar muy disminuida por insuficiencia renal o por secreción inadecuada de la hormona antidiurética o de arginina-vasopresina. En estos casos de ***hiponatremia***, el tratamiento es la restricción hídrica, *y no* el aumento del aporte de sodio. Si existe ***hipernatremia***, ésta puede provenir, en forma secundaria, del aporte excesivo (bicarbonato) o de un déficit de agua libre administrada. En el primer caso, si junto con el sodio se administró abundante cantidad de líquidos, la volemia es adecuada y se mantiene la función renal, el RN puede corregir espontáneamente la anormalidad inducida. En pocas ocasiones es realmente requerida la administración de diuréticos, y se conserva el aporte hídrico según balance. Por otro lado, si la hipernatremia se relaciona con importante descenso de peso (*déficit de agua libre*), deberán realizar los cálculos para aportar en forma adecuada la suficiente cantidad de agua libre para descender la natremia (ver sección correspondiente). En los RN con grave disfunción miocárdica con acidemia severa puede intentarse lograr que el pH sea más cercano al normal, a diferencia de lo que sucede habitualmente en otras patologías neonatales. No hay estudios controlados que demuestren que mejorar un poco el pH en estos casos mejora alguna variable de importancia, pero tampoco se puede recomendar dejar a un RN con un pH de 7,00 si tiene **grave** disfunción miocárdica que no mejora Cuadro 8.

Si el puntaje de Apgar es <3 a los 15 minutos de vida, la mortalidad es como mínimo del 50%, y el 60% de los que sobreviven desarrolla secuelas neurológicas severas irreversibles a largo plazo. Si el puntaje de Apgar es 0 durante >10 minutos, el 100% muere o queda con daños muy severos. Se sabe que algun RN <25 semanas con Apgar <3 y *necesidad* de masaje cardíaco/adrenalina en sala de partos puede sobrevivir y ser normal. Sin embargo, más del 75-80% muere (a corto o *largo plazo*, con altísimos costos económicos y emocionales) o sobrevive con múltiples problemas severos y/o irreversibles.

Los RN que desarrollan convulsiones en el período neonatal inmediato relacionadas con la asfixia, tienen déficit de base durante la primera hora de vida, que son mayores que los de aquellos RN asfixiados que no desarrollan convulsiones u otras manifestaciones neurológicas de asfixia. Los RN con convulsiones y evidencia de daño neurológico (al menos transitorio) presentan déficit de base >11 mEq/L. Un déficit de base inicial ≤11 mEq/L, sugiere un pronóstico neurológico más favorable.

>> CUADRO 8. Recién nacido postasfíctico

1. REEVALUAR LA VENTILACIÓN ASISTIDA Y LA NECESIDAD DE O_2

a. ¿Necesidad de continuar ventilando?
b. *Complicaciones (posición de tubo; extubación; neumotórax; cardiovasculares).*
c. *Rápidas modificaciones de parámetros iniciales, según necesidad (el estado pulmonar se puede modificar rápidamente).*
d. *Mayor* riesgo de hipertensión pulmonar, pulmón de shock y otras patologías cardio-pulmonares.

2. EVALUAR ESTADO CARDIO-CIRCULATORIO:

a. *Hipocarbia* – hipotensión = < *flujo sanguíneo sistémico y cerebral.*
b. *¿Shock?*
c. *¿Hipervolemia?*
d. ¿Hipovolemia? *(T.A. baja; PVC baja; Hto; acidosis metabólica persistente; extremidades frías; relleno capilar lento; PO_2 venosa baja (<30 mmHg).*
e. *¿Miocardiopatía? (ECG, enzimas, cardiomegalia).*
f. *Mantener* perfusión tisular adecuada (Volemia; Dopamina o Dobutamina o ambas).

3. MANTENER TEMPERATURA CORPORAL: 36°-36,5° C. ES FUNDAMENTAL EVITAR *HIPERTERMIA* (SALVO QUE EL RN ESTÉ TRATADO CON HIPOTERMIA; VER SECCIÓN CORRESPONDIENTE)

4. PREVENIR HIPOGLUCEMIA E HIPERGLUCEMIA:

a. *Dextrosa 10% (5-8 mg/kg/min) (después del tratamiento de hipoxia y acidosis).*
b. *Mediciones frecuentes.*

5. MANTENER BALANCE HIDROELECTROLÍTICO:

a. *Riesgo de hipocalcemia (dar 20-70 mg/kg/día de calcio elemental). Riesgo de hipomagnesemia (25-50 mg/kg/dosis).*
b. *Riesgo de hipokalemia. Después de diuresis: dar 2-4 mEg/kg/día.*
c. *Natremia: Considerar si se administró bicarbonato; evitar exceso de Na corporal.*
d. *Líquidos: Restricción inicial de unos 30-50/kg/día. Considerar todos los líquidos administrados durante la reanimación. Evitar exceso de líquidos.*
e. *¿Acidosis metabólica persistente? Considerar lo mencionado en el punto 2 y en la sección de Acidosis metabólica*

6. FUNCIÓN RENAL

Referimos al lector al capítulo de función renal. En asfixia puede haber un cuadro de ***necrosis tubular aguda*** o necrosis medular con oligo-anuria y sodio urinario *alto.* Esto mismo puede suceder en la ***secreción inadecuada de hormona antidiurética***. El síndrome se acompaña de urea normal o baja, natremia baja, natriuria elevada y densidad urinaria elevada. El manejo es la restricción hídrica. Si la oligo-anuria es *pre-renal,* el sodio es *bajo* en la orina. Siempre debe palparse la vejiga y en algunos casos, debido a la parálisis vesical (drogas o asfixia), se debe recurrir al uso de sonda vesical sondeo para poder conocer de manera correcta la producción de orina y no considerar que el RN tiene oligo-anuria.
Evaluar lo siguiente:
a. Volumen urinario y densidad (u osmolaridad).
b. Examen citoquímico de orina (proteinuria, hematuria).
c. Uremia; creatinina (recordar valores normales en primera semana, ver sección).
d. Índices urinarios (excreción fraccional de Na; insuficiencia renal).

7. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL *(VER CAPÍTULO CORRESPONDIENTE)*

8. SISTEMA GASTROINTESTINAL

a. *Insuficiencia hepática.*
b. *Mayor riesgo de enterocolitis.*

Si la asfixia fue **grave** y el RN manifestó síntomas o signos postasfícticos en las primeras horas de vida, puede ser prudente no dar alimentos durante unas horas. Es un tema debatible cuántas horas esperar antes de comenzar a alimentar, pero **no** es recomendable mantener un ayuno prolongado innecesariamente de 3, 5, o aun 7 días, como se hacía hace un tiempo. Tal vez, esperar entre 4 h y hasta unas 36-48 h, hasta que se haya podido evaluar adecuadamente la función intestinal (deposiciones sin sangre, examen abdominal normal, radiología) y conocer algo mejor la situación clínica y hemodinámica general del RN. En los casos de asfixia **grave**, se recomienda avanzar la alimentación con cautela, no sobrepasando 25-35 mL/kg/día, midiendo el residuo, evaluando la presencia de sangre en la materia fecal y con frecuencia haciendo un examen abdominal. Ante la menor sospecha de enterocolitis, la alimentación se debe suspender de nuevo. Por supuesto, se debe usar aporte de líquidos endovenosos y alimentación parenteral hasta lograr una adecuada nutrición enteral

9. PRONÓSTICO

a. Con asfixia **severa** hay elevada mortalidad (hasta 50%).
b. Más del 90% de los supervivientes de asfixia tendrá un desarrollo normal, si no se presentan importantes manifestaciones neurológicas iniciales.
c. Con asfixia **severa y encefalopatía, convulsiones y pH muy bajo con déficit de base >20 mEq/l**: los resultados a largo plazo son mucho peores.

La asfixia perinatal severa también se asoció con la ***hiperamoniemia***. Esto se relaciona, en forma parcial, con el aumento de la actividad proteolítica asociada con la asfixia y en parte con el daño hepático también. Los valores de ***amonio*** sanguíneos de 302 a 960 mcg/100 mL (valor normal: menos de 100 mcg/mL) se encontraron desde las 4 a las 120 h posteriores a una lesión asfíctica. De los supervivientes con estos valores se hallaron alteraciones del desarrollo y neurológicas severas. Los niveles de ***lactato*** <13 mg% y una relación lactato piruvato <11-12 al nacer, indican que el feto no experimentó un estrés hipóxico importante in útero. Los valores de creatinina-fosfoquinasa (CPK) totales y las fracciones de CPK-BB (cerebro-cerebro) en los RN asfixiados también se encuentran significativamente más elevadas que en los RN no hipóxicos. Estos niveles aumentan en forma exponencial con el estrés hipóxico y pueden ser útiles como marcadores de la gravedad de la asfixia. **Estos estudios no deben conducir a realizar estas mediciones de rutina en los RN con asfixia.**

BIBLIOGRAFÍA

- Low J.A., Pancham S.R., Worthington D., et al. The Incidence of Fetal Asphyxia in Six Hundred High-Risk Monitored Pregnancies. Am. J. Obstet. Gyncecol. 121:456,1975.
- Brown J.K., Purvis R.J., Forfar J.O., et al. Neurologic Aspects of Perinatal Asphyxia. Dev. Med. Child Neurol. 16:567,1974.
- Windle,W.F. Brain Damage by Asphyxia at Birth. Se. Am., 221:76,1969.
- Estrada F., Goldberg R.N., Bauer C.R., et al. Base Deficit as an Early Indicator of Immediate Neurologic Outcome. Pediatr. Res. 14:596 A, 1980.
- Goldberg R.N., Cabal L.A., Sinatra F.R., et al. Hyperammonemia Associated with Severe Perinatal Asphyxia. Pediatric, 64:336, 1979.
- Low J.A., Pancham S.R., Worthington D., et al. Acid-Base, Lactante and Pyruvate Characteristics of the Normal Obstetric Patient and Fetus During the Intrapartum Period. Am. J. Obstet. Gynecol. 120:862,1974.
- Cuestas R.A.:Creatine-Kinase Isoenzymes in High Risk Infants. Pediatr. Res. 14:935, 1980.
- Myers, R.E. Two Patterns of Perinatal Brain Damage and their Conditions of Occurrence. Am. J. Obtet. Gynecol. 112:246,1972.
- Nemoto E.M. Pathogenesis of Cerebral Ischemicanoxia. Crit. Care Med. 6:203, 1978.
- Volpe J.J. Observingthe Infants in the Early Hours after Asphyxia. En: Gluck, L. (Ed).: Intrauterine Asphyxia and the Developing Fetal Brain. Yearbook Medical Publishers, Pg. 263, 1977.
- Westin B., Nyberg R., Miller I. Hypothermia and Transfusion with Oxygenated Blood in the Treatment of Asphyxia Neonatorum. Acta Paediatr. Scand. Suppl. 139:7, 1962.
- Gregory G.A., Gooding C.A., Phibbs R.H., et al. Meeonium Aspiration in Infants - A Prospective Study. J. Pediatr. 85:848, 1974.
- Fujikura T., Klionsky B. The Significante of Meconium Staining. Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 45, 1975.
- Merritt T.A., Farrell P.M. Diminished Pulmonary Lecithin Synthesis in Acidosis: Experimental Findings as Related to the Respiratory Distress Syndrome. Pediatrics, 57:32, 1976.
- Tooley W.H., Phibbs R.H., Schlueter M.A. Delivery Room Diagnosis and Immediate Management of Asphyxia. En: Gluck, L. (Ed).: Intrauterine Asphyxia and the Developing Fetal Brain. Year Book Medical Publishers, Pg. 251, 1977.
- Cohn H.E., Sacks E.J., Heymann M.A., et al. Cardiovascular Responses to Hypoxemia and Acidemia in Fetal Lambs. Am. J. Obstet. Gynecol. 120:817, 1974.
- Bucciarelli R.J., Nelson R.M., Egan E.A., et al. Transient Triscupid Insufficiency of the Newborn: A Form of Myocardial Dysfunction in Stressed Newborns. Pediatrics, 59:330, 1977.
- Levin D.L., Heymann M.A., Kitterman J.A., et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Infant. J. Pediatr. 89:626, 1976.
- Siassi B., Goldberg S.J., Emmanouilides G.C., et al. Persistent Pulmonary Vascular Obstruction in Newbom Infants. J. Pediatr. 78:610, 1971.
- Hutchinson A.A., Russell G. Effective Pulmonary Capillary Blood Flow in Infants with Birth Asphyxia. Acta Paediatr. Scand. 65:669, 1976.
- Dauber Lm., Krauss A.N., Symchych P.S., et al. Renal Failure Following Perinatal Anoxia. J. Pediatr. 88:851, 1976.
- Myers R.E. Experimental Models of Perinatal Brain Damage. En: Gluck L. (Ed).: Intrauterine Asphyxia and the Developing Fetal Brain. Year Book Medical Publishers, Pg. 37, 1977.
- Tsang R.C., Chen I., Hayes W., et al. Neonatal Hypocalcemia in Infants with Birth Asphyxia. J. Pediatr. 84:428,1974.
- Merenstein G., Blackmon L. Care of the High Risk Newborn, San Francisco, Children Hospital, 1971.
- Swyer P.R. The Organization of Perinatal Care with Particular Referente to the Newborn. En: Avery G.B. (Ed).: Neonatology. P. 26. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1975.
- Goldberg R.N., Platzker A.C.G. Neonatal Resuscitation: A New Approach to Organization of Equipment. Anesth. Analg. 58:442, 1979.
- Dahm L.S., James L.S. Newborn Temperature and Calculated Heat Loss in 1/U Room. Pediatrics, 49:504, 1972.
- Apgar, V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newbom Infant. Anesth. Analg. 32:260, 1953.
- Coldiron, J. Estimation of Nasotracheal Tube Lenght in Neonatas. Pediatrics, 41:823, 1968.
- Ting P., Brady J.P. Tracheal Suction in Meconium Aspiration. Am. J. Obstet. Gynecol. 122:767, 1975.
- Carson B.S., Lose Y.R.W., Bowes I. Combined Obstetric and Pediatric Approach to Prevent Meconium Aspiration Syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 126:712, 1976.
- Moya F., James L.S., Burnard E.D., et al. Cardiac Massage in the Newborn Infant through the Intact Chest. Am. J. Obstet. Gynecol. 84:798, 1962.
- Dunn, P.M. Localization of the Umbilical Catheter by Post-Mortem Measurement. Arch. Dis. Childh. 41:69,1966.
- Rosenfeld W., Biagtan J., Schäeffer H., et al. A New Graph for Insertion of Umbilical Artery Catheters. J. Pediatr. 96: 735, 1980.
- Oh W., Omori K., Emmanouilides G., et al. Placenta to Lamb Fetus Transfusion in Utero during Acute Hypoxia. Am. J. Obstet. Gynecol. 122:316, 1975.
- Goldberg R.N., Chung D., Goldman, et al. The Association of Volume Expansion and Intraven Tricular Hemorrhage. J. Pediatr. 96:1060, 1986.

- Ito U., Ohno K., Suganuma Y., et al. Effect of Steroid on Ischemic Brain Edema. Stroke, 11:166, 1980.
- Safar P., Detre K., Monroe J., et al. Brain Resuscitation Clinical Trial Study Group: Thiopentai Loading in Cardiopulmonary Resuscitation Survivors, Crit. Care Med. 12:227, 1984.
- Goldberg R.N., Bloom F.L., Bauer C.R., Moscoso P., Curless R., Burke B., Ban Calari E. The Use of Barbituate Therapy in Severe Perinatal Asphyxia: A Randomized Controlled Trial. Pediatr. Res. 19:342A, 1985.
- Sola A., Spitzer A., y col. Effects of Arteria Carbon Dioxide Tension on the Newborn Lamb's Cardiovascular Responses to Rapid Hemorrhage. Pediatri Research, 17:70, 1983.
- Morin F., Sola A., y col. Hipoxia Disrupts the Newborn Lambs Response to Hemorrhage. Pediatri Research: 15:673, 1981.
- American Heart Association. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care. VII. Neonatal Resuscitation. JAMA; 268:2276-2281, 1992.
- American Heart Association/American Academy of Pediatrics: T °+Book of Neonatal Resuscitation, Dallas, 1995.
- Apgar V., et al. Further Observations of the Newborn Scoring System. Amer. 1/Jis. Child., 1962;104: 419-428.Bjorklund L.J., Ingimarsson J., et al. Manual Ventilation with a Few Large Breaths at Birth Compromises the Therapeutic Effect if Subsequent Surfactant Replacement in Immature Lambs. Pediatric. Res., 42:348, 1997.
- Burchfield D.J., et al. Effects of Graded Doses of Epinephrine during Asphyxia-Induced Bradycardia in Newborn Lambs. Resuscitation, 25:235, 1993.
- Graf H., et al. Evidence for a Detrimental Effect of Bicarbonate Therapy in Hypoxic Lactic Acidosis. Science, 227:754, 1985.
- Gregory G.A. Laryngoscop. En Schnider, Moya, Eds. The Anesthesiologist, the Mother and the Newborn. Williams And Wilkins, 1974.
- Sims D.G., et al. The Use of Adrenaline and Atropine in Neonatal Resuscitation. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed., 1994; 70: F3-F10.
- Gregory G.A. Resuscitation of the Newborn. Anesthesiology, 43:225, 1975.
- Gunn A.J., et al. Dramatic Neuronal Rescue with Prolonged Selective Head Cooling after Ischemia in Fetal Lambs. J. Clin. Invest., 99:248,1997.
- Hoskyns E.W., et al. A Simple Method of Face Mask Resuscitation at Birth. Arch. Dis. Child,. 1987; 62: 376-378.
- Houri P.K., et al. A Randomized Controlled Trial of Two-Thumb vs Two-Finger Chest Compression in a Swine Infant Model of Cardiac Arrest. Prehosp. Emerg. Care, 1:65-67, 1997.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Kattwinkel J., et al. ILCOR Advisory Statement: Resuscitation of the Newly Born Infant: An Advisory Statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation, 99:1927-1938, 1999.
- Levene M., et al. Acute Effects of Two Different Doses of Magnesium Sulphate in Infants with Birth Asphyxia. Arch. Dis. Child., 73:F 174;1995.
- Lucas V.W., et al. Epinephrine Absorption Following Endotracheal Administration: Effects of Hypoxia-induced Low Pulmonary Blood Flow. Resuscitation 27: 31, 1994.
- Nelson K.B., Ellenberg J.H. Apgar Scores as Predictors of Chronic Neurologic Disability. Pediatrics, 68:36, 1981.
- Patterson S.J., et al. Neonatal Resuscitation Using the Laryngeal Mask Airway. Anesthesiology. 80:1248-1253, 1994.
- Orlowski J.P. Optimum Position for External Cardiac Compression in Infants and Young Children. Ann. Emerg. Med., 15: 667-673, 1986.
- Preziosi M.P., et al. Metabolic Acidemia with Hypoxia Attenuates the Hemodynamic Responses to Epinephrine During Resuscitation in Lambs. Crit. Care Med., 21:1901, 1993.
- Ramji S., et al. Resuscitation of Asphyctic Newborn Infants with Room Air of 100% Oxygen. Pediatr. Res., 34:809, 1993.
- Sameshima H., et al. Pretreatment with Magnesium Sulfate Protects against Hypoxic-Ischemic Brain Injury but Postasphyxial Treatment Worsens Brain Damage in Seven Day Old Rats. Am. J. Obst. Gyn., 180:725, 1999.
- Saugstad O.D., et al. Resuscitation of Asphyxiated Newborn Infants with Room Air or Oxygen: An International Controlled Trial: The Resair 2 Study. Pediatrics (Electronic Pages) 102:1, 1998.
- Saugstad O.D. Resuscitation with Room-Air or Oxygen Supplementation. Clinics In Perinatology. 25(3):741-56, Xi, 1998.
- Sola A., et al. Effects of Arterial Carbon Dioxide Tension on the Newborn Lamb's Cardiovascular Responses to Rapid Hemorrhage. Pediatr. Res., 17:70, 1983.
- Wiswell T.E., Fuloria M. Management of Meconium-Stained Amniotic Fluid. [Review] [65 Refs] Clinics in Perinatology, 26(3):659-68, 1999, Sep.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I Y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Gregory G.A. Delivery Room Emergencies and Resuscitation. In Rudolph Textbook of Pediatrics, Williams And Wilkins, 2002.

7 REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR EN EL RECIÉN NACIDO

Yolanda P. Saldeño | Sonia Marcos-Alonso

"Mira cada día como una oportunidad para invertir en la vida. Una oportunidad para compartir tu experiencia con alguien más. Cada día es una oportunidad de crear milagros en la vida de los demás".

Jim Rohn

"Cuando se ve de cerca a la muerte, la vida se te hace mucho más dulce".

K. Douglas

INTRODUCCIÓN

La ***reanimación cardiopulmonar*** (RCP) en el recién nacido (RN) abarca el conjunto de medidas aplicadas para conseguir la recuperación de la función de los órganos vitales inmediatamente posterior al nacimiento. Se estima que un 10% de los RN necesitará algún tipo de asistencia y sólo un 1% necesitará medidas de reanimación mayores (intubación, masaje cardíaco, fármacos).

Para la adecuada asistencia al RN se deben recoger los posibles factores de riesgo durante el embarazo o el curso del parto con el fin de anticipar posibles problemas y preparar las medidas necesarias (Tabla 1).

>> **TABLA 1.** Factores de riesgo neonatal

PARTO	MATERNOS	FETALES
Sufrimiento fetal Disminución de los movimientos fetales antes del parto Presentación anómala Prolapso del cordón umbilical Rotura prolongada de membranas Hemorragia anteparto Líquido amniótico meconial Instrumental: fórceps, ventosa/cesárea	Hipertensión severa inducida por el embarazo Sedación materna profunda Drogadicción Diabetes Mellitus Enfermedades crónicas	Gestación múltiple Pretérmino (<35 semanas) Postérmino (>42 semanas) Retraso de crecimiento intrauterino Isoinmunicación Rh/Hídrops Polihidramnios y oligoamnios Malformaciones congénitas Infección intrauterina

PREPARACIÓN PARA LA REANIMACIÓN DEL RECIÉN NACIDO

PERSONAL

El personal involucrado en la reanimación neonatal debe haber recibido la formación necesaria y mantener su entrenamiento de manera permanente. Algunos hospitales ya cuentan con *centros de simulación* de situaciones críticas y alteraciones cardiorrespiratorias que permiten el entrenamiento del personal implicado. Esta medida permite optimizar el manejo, lo que mejora la calidad de la asistencia y reduce así el riesgo de los pacientes. Al menos una persona entrenada en la reanimación neonatal básica debe estar presente en todos los nacimientos.

Para llevar a cabo una reanimación avanzada es necesario un mínimo de dos personas. Una de ellas, la de mayor experiencia

y capacitación, debe asumir el rol de *líder* del equipo y, antes del nacimiento del RN, asignar las tareas a desarrollar por cada uno (por ej., evaluación clínica y registros detallados de procedimientos, evolución y tiempos; masaje cardíaco; intubación; ventilación; fijación del tubo; colocación de vías y catéteres; extracción de sangre; administración de medicamentos y procedimientos especiales, como toracocentesis y paracentesis). La asistencia debe realizarse de manera coordinada con el resto de los que conforman el equipo, anticipando las necesidades del neonato y de los otros miembros del personal asistencial.

MATERIAL

En la Tabla 2 se lista el material necesario para llevar a cabo RCP en el RN. Cada día se debe revisar y comprobar su funcionamiento adecuado. Además, se debe asegurar la temperatura apropiada de la sala de partos (en torno a 25° C) y mantener encendida una fuente de calor.

>> TABLA 2. Material necesario para la reanimación cardiopulmonar del recién nacido

Cuna de calor radiante
Humidificador de gases
Fuente de oxígeno y aire
Flujímetro y tubuladuras apropiadas
Aspirador con manómetro y adaptador al tubo endotraqueal para aspirar meconio
Sondas de aspiración (5 a 10 Fr)
Mezclador de los dos gases
Mascarillas faciales (diferentes tamaños, redondas y transparentes)
Bolsa autoinflable (250, 500 mL)
Cánulas orofaríngeas (tamaños 0 y 00)
Laringoscopio de pala recta 00, 0 y 1
Tubos endotraqueales (2,5-4,0 mm de diámetro interno)
Sistema de ventilación asistida, con presión del final de espiración (PEEP)
Manómetros para conocer presión en vía aérea
Fonendoscopio
Esparadrapo, alcohol, soluciones de lavado y desinfectantes
Catéteres para vasos umbilicales (3,5 y 5 Fr) e instrumentos estériles
Material de sutura, guantes
Jeringas (1-60 mL); llaves de tres vías, agujas y catéteres
Medicación: sdrenalina 1/1.000 (diluida 1/10.000), bicarbonato 1M (diluido al medio), naloxona
Suero fisiológico
Glucosa (5 y 10%)
Pulsioxímetro
Material opcional: monitor de ECG, presión arterial
Bombas de infusión
Bolsas de polietileno

MANIOBRAS DE REANIMACIÓN

Los elementos que conforman la RCP del RN son:

1. Estabilización inicial y valoración
2. Asegurar oxigenación adecuada (NO excesiva)
3. Ventilación ± intubación endotraqueal
4. Masaje cardíaco
5. Administración de fármacos y fluidos

En el Algoritmo 1 se muestran los pasos a seguir en la reanimación del RN de término.

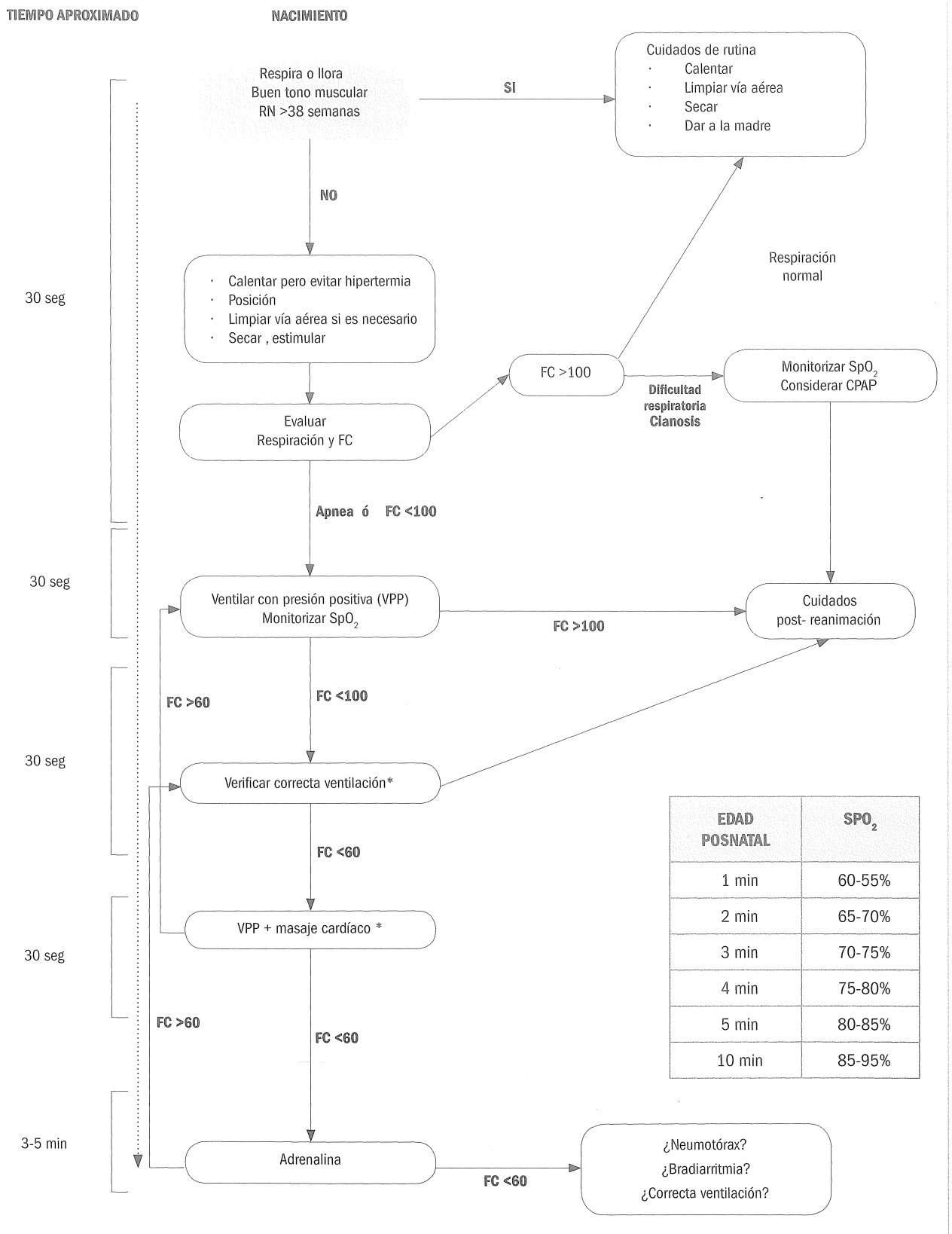
ESTABILIZACIÓN INICIAL Y VALORACIÓN

Tras el nacimiento se debe ligar el cordón umbilical y colocar al RN bajo la cuna de calor radiante en una posición neutra con ligera extensión del cuello. La hiperextensión o la flexión del cuello pueden dificultar la adecuada ventilación al producir obstrucción de la vía aérea. Por lo general, se deben evitar las aspiraciones. En caso de ser necesario, se deben realizar a intervalos no superiores a 5 segundos, primero la boca y después la nariz con presiones que no excedan de 100 mmHg. No hay que realizar aspiraciones repetidas de la orofaringe profunda, ya que esto causa estimulación vagal y puede inducir bradicardia y/o apnea. Por lo tanto, durante las maniobras de aspiración hay que controlar la frecuencia cardíaca (FC). Si aparece bradicardia se debe suspender el procedimiento e iniciar la ventilación. (Para el tratamiento en casos de meconio ver situaciones especiales).

La estimulación suave que se produce al secar al recién nacido junto con el proceso de nacer suelen ser suficientes para inducir una respiración efectiva. Otros métodos adecuados y seguros de proveer estimulación táctil adicional son: dar palmadas suaves en la planta del pie y frotar suavemente la espalda en sentido caudo-craneal. Una estimulación demasiado vigorosa puede causar daños serios. Algunas medidas como: golpes en la espalda o en los glúteos, apretar la caja torácica, forzar los muslos hacia el abdomen, dilatación del esfínter anal, y compresas calientes o heladas, pueden producir hematomas fracturas, rotura de los órganos internos y daño cerebral u otras consecuencias.

Apgar al primer minuto entre 0-3 y sin embargo el pH de cordón puede ser mayor de 7,25. El Apgar de los 5 minutos refleja la condición del RN y la respuesta de éste a la reanimación, y tampoco sirve para predecir el futuro. Un Apgar <3 a los 5 min indica severidad y tal vez podría asociarse a problemas del neurodesarrollo en el futuro si el puntaje continúa bajo por más de 10 min. Sin embargo, hay RN con 15 min de alteraciones neonatales severas que en el seguimiento no tienen problemas neurológicos y otros con parálisis cerebral en los que se documentó un score de Apgar normal. El score de Apgar se diseñó para monitorizar la transición neonatal y la respuesta a la reanimación, y se lo debe utilizar para esto y no para predecir un pronóstico.

>> ALGORITMO 1. Modificado de reanimación neonatal (Pediatrics, Volumen 125 Nº 5, e1.400, 2.010)



EDAD POSNATAL	SPO_2
1 min	60-55%
2 min	65-70%
3 min	70-75%
4 min	75-80%
5 min	80-85%
10 min	85-95%

* *Considerar intubación en diferentes momentos*

>> **TABLA 3.** Puntaje de APGAR

SCORE	0	1	2
Frecuencia Cardíaca	Ausente	<100 lpm	>100 lpm
Respiraciones	Ausentes	Lentas, irregulares	Efectivas, llanto
Tono muscular	Fláccido	Algo de flexión	Movimientos activos
Respuesta Refleja (p. ej., catéter en nariz)	Ausente	Algún movimiento	Tos, estornudo, llanto
Color	Azul, pálido	Cuerpo: rosado. Extremidades: azul	Completamente rosado

3.2. OXIGENACIÓN

El uso de ***oxígeno*** debe ser controlado de manera estricta en el neonato desde su nacimiento. Para ello, se recomienda usar mezclador de oxígeno, fuente de aire, y oxímetro de pulso con el fin de monitorizar la administración de oxígeno durante la reanimación (ver secciones correspondientes).

La mejor manera de administrar oxígeno es a través de un mezclador de gases y de un calentador-humidificador. Flujos altos de oxígeno (mayores de 10 L/min) pueden causar pérdida de calor por convección y enfriar al recién nacido. Una vez que el RN está rosado y el resto de los vitales son normales, el oxígeno se debe de retirar gradualmente. ***NO*** se debe administrar oxígeno dejándolo fluir a través de una bolsa autoinflable, ya que el gas sólo fluye cuando se comprime la bolsa.

Hay que tener en cuenta que en útero, la saturación de oxígeno fetal es aproximadamente 60-75% y se sabe que en los RN de término puede llevar más de 10 minutos alcanzar una saturación adecuada (más de 95% en aire ambiente). Por ello hay que tener paciencia y no apresurarse en la administración de oxígeno mientras se controla por pulsoximetría que la saturación de oxígeno suba gradualmente de 60-85% durante los primeros 10 min (Ver algoritmo 1). Se sabe que todos los RN están expuestos a posible daño hiperóxico. Existen datos suficientes para afirmar que se debe evitar el oxígeno puro al inicio de la reanimación. Esto aumenta la mortalidad neonatal, incrementa el estrés oxidativo al menos durante 4 semanas después del nacimiento, puede agravar la función miocárdica y renal, y retrasar la recuperación en la RCP (Apgar, FC, primera respiración, tiempo de necesidad de reanimación y de oxígeno). Además, se ha asociado a un mayor riesgo de leucemia y de cáncer infantil (ver capitulo de Oxígeno).

VENTILACIÓN

La ***ventilación*** pulmonar es el paso más importante y más efectivo en la RCP de un RN comprometido ya que la apnea es muy frecuente en paro cardiorrespiratorio a esta edad.

La ventilación debe realizarse a través de mascarilla y bolsa autoinflable o de anestesia con presión positiva. Hay que iniciarla si tras 30 segundos el RN presenta apnea, una FC menor de 100 latidos por minuto o si persiste la cianosis a pesar de administrar oxígeno suplementario. Ante la sospecha o el diagnóstico prenatal de ***hernia diafragmática*** está contraindicado el uso de bolsa y máscara, y se requiere intubar directamente para ventilar a través del tubo endotraqueal.

Se recomienda el uso de mascarillas faciales transparentes del tamaño adecuado al RN, que no debe sobrepasar el mentón ni apoyarse sobre los ojos, ejerciendo un sellado efectivo de la boca y la nariz. La bolsa autoinflable debe ser de no más de 250 mL en los RN prematuros y de no más de 500 mL en los RN de término. Además, debe tener una válvula de PEEP y un manómetro para poder controlar la presión ejercida en la vía aérea. Éstos disminuyen la frecuencia del neumotórax, al permitir que la persona encargada de la reanimación evite utilizar presiones pico excesivas. La capacidad residual y el inflado pulmonar son facilitados si se usa PEEP (3-5 cm H_2O) desde la primera respiración asistida. Durante las primeras inspiraciones con PEEP hay que intentar no usar presiones ni volúmenes excesivos ni frecuencias altas.

La ventilación de los pulmones no debe ser excesiva. La ***PaCO*** hay que mantenerla entre 35-45 mmHg. Con frecuencia, cuando se mide la $PaCO_2$ durante la reanimación, se encuentra que hay ***hipocarbia*** secundaria a ventilación con frecuencia respiratoria excesiva. Ésta debe evitarse ya que puede inducir daño cerebral y pulmonar. Además, la hipocarbia también puede ser causa de hipotensión, ya que la hipocarbia ocasiona constricción de la circulación coronaria y dilatación de la circulación sistémica. ¿Qué frecuencia respiratoria (FR) usar? ***Esto no está claramente establecido***. Como sabemos la ventilación alveolar depende de muchas variables. La primera es si hay o no patología pulmonar y de que severidad es. La ventilación alveolar está también relacionada al volumen corriente, al espacio muerto y a la frecuencia respiratoria. Lamentablemente la única variable que hasta hoy se mide de rutina en la reanimación es la FR, es decir que humildemente debemos aceptar que tenemos una "visión unidimensional" mientras que la ventilación alveolar es multidimensional. Como sabemos del manejo clínico en ventilación mecánica muchos RN tienen

ventilación alveolar adecuada o excesiva ($PaCO_2$ normal o baja) con FR en el respirador de 25-30 rpm. Si bien la mayoría de los RN sanos respiran entre 30-65 rpm, su Ti y Vt son bajos. Sin usar volúmenes corrientes amplios ni presiones inspiratorias excesivas, la FR puede ser de unas 30-40 respiraciones por minuto (rpm).

INTUBACIÓN

Las indicaciones de ***intubación endotraqueal*** son:

- Frecuencia cardíaca menor de 100 lpm y/o no mejora con ventilación con bolsa y mascarilla.
- Necesidad de realizar masaje cardíaco.
- Cuando se prevé una ventilación prolongada con bolsa y mascarilla.

La laringe neonatal se encuentra en posición más cefálica que la laringe del adulto. La extensión de la cabeza ubica a la laringe en posición aún más anterior, obstruye la vía aérea neonatal y dificulta la intubación. Es por ello que es fundamental mantener la cabeza en posición neutra durante la ventilación manual y durante la intubación traqueal.

TÉCNICA

El laringoscopio se sostiene entre el pulgar y el dedo índice de la *mano izquierda*; la pala u hoja del laringoscopio (tipo Miller tamaños 00-0-1) se introduce por el lado derecho de la boca y a medida que se introduce se desplaza la lengua. Después, la hoja se hace avanzar hacia la valécula y, finalmente, se eleva la pala. Esto impulsará la epiglotis hacia delante, con lo que se podrán ver las cuerdas vocales. Los otros dedos de la mano izquierda mantienen la mandíbula firme, para estabilizarla. En ocasiones, una ligera presión sobre la laringe con el quinto dedo de la mano izquierda puede facilitar la visión de las cuerdas vocales. Seguidamente, se introduce el tubo endotraqueal con la mano derecha a lo largo del lado derecho de la boca hasta la epiglotis para introducirlo entre las cuerdas vocales. No se recomienda utilizar un estilete rígido para la introducción del tubo, pues así se aumenta la posibilidad de producir efectos colaterales serios. El tubo endotraqueal debe introducirse 1-1,5 cm, aproximadamente, por debajo de las cuerdas vocales (ver diámetro del tubo y distancias según el peso y la edad gestacional en Tabla 4.) Posteriormente, se retira el laringoscopio con precaución para no desplazar el tubo y se fija el tubo para conectarlo al sistema de ventilación. El proceso de intubar no debería durar más de 10-15 segundos.

El tubo endotraqueal debe ser de tamaño adecuado y quedar ubicado en la tráquea media, por encima de la carina. El tamaño del tubo **debe permitir** la pérdida de gas peritubo. En la Tabla 4 se muestran los tamaños adecuados y los centímetros que se deben introducir los tubos endotraqueales para los distintos pesos de nacimiento y edades gestacionales. La correcta colocación del tubo endotraqueal requiere una radiografía de tórax. Algunas señales de una posible correcta posición del tubo son:

- Mejoría de los signos vitales (frecuencia cardíaca, color y actividad).
- Sonidos respiratorios sobre ambos campos pulmonares pero disminuidos o ausentes sobre el estómago.
- No presencia de distensión gástrica durante la ventilación.
- Presencia de CO_2 exhalado determinado por un detector de CO_2.

>> TABLA 4. Tamaño del tubo según el peso de recién nacido

PESO DEL RECIÉN NACIDO	SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL	TAMAÑO DEL TUBO ENDOTRAQUEAL
<1.200 g	25 sem-29 sem	2,5 mm
1.200-2.500 g	30 sem-35 sem	3 mm
2.500-3.500 g	35 sem-40 sem	3,5 mm
>3.500 g	>40 sem	4 mm

El tubo endotraqueal debe introducirse 1-1,5 cm por debajo de las cuerdas vocales, según la regla: 6 + Peso (kg) = cm a introducir desde la comisura bucal. Por ejemplo, 1 kg = 7 cm; 2 kg = 8 cm; 3 kg = 9 cm.

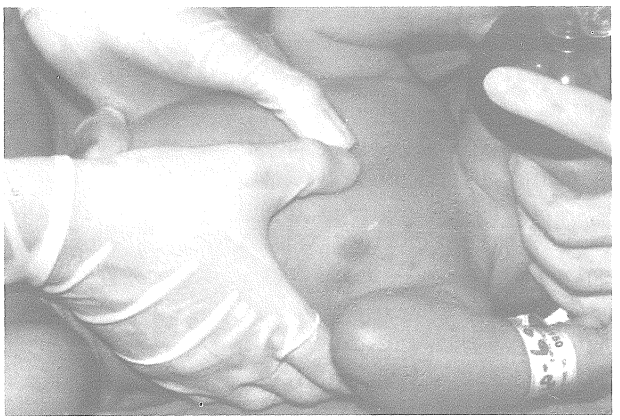
MASAJE CARDÍACO

Se debe iniciar ***masaje cardíaco*** si, tras iniciar ventilación con presión positiva, la frecuencia cardíaca es menor de 60 lpm (ver Figura 1).

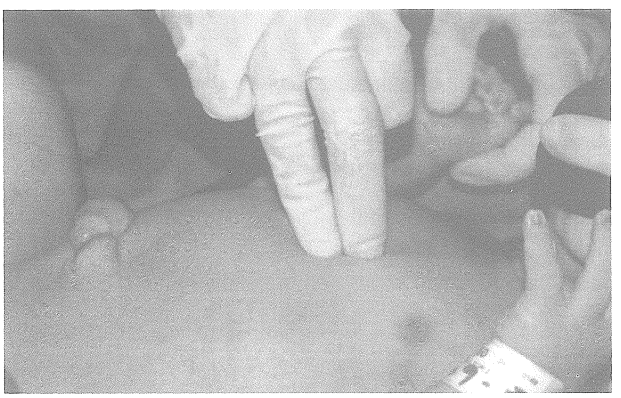
- **Técnica de los dos pulgares**: Las compresiones del tórax se realizarán con los pulgares colocados en el tercio inferior del esternón, justo por debajo de una línea media inter-mamilar mientras el resto de los dedos abrazan el tórax para brindar apoyo a la espalda neonatal (como muestra la Figura 2). El esternón se comprime 1-2 cm (1/3 de la distancia entre el esternón y la parte anterior de los cuerpos vertebrales) aplicando presión durante la compresión y liberando la presión posteriormente para que el tórax se recupere y se ventile. Esta técnica es menos cansada y provee de mejor control de la profundidad de la compresión.
- **Técnica de los dos dedos**: Las puntas del dedo medio e índice o anular de una mano comprimen el esternón, los dedos se sitúan de forma perpendicular al esternón y la otra mano sirve de apoyo para la espalda.

Se recomienda que el ***ritmo de masaje-ventilación*** sea 3/1. Cuando este ciclo de 3 compresiones torácicas y 1 respiración dura 2 segundos se garantiza una FC de 90 lpm y una FR de 30 rpm. Seguramente todos podemos comprender que si el ciclo dura menos tiempo, la FC y la FR serán más altas. Por ejemplo si el ciclo 3/1 dura 1,30 segundos la FC será 130 lpm y la FR 40 rpm. En la mayoría de las ocasiones, a diferencia de los adultos, los problemas en los RN son de origen ventilatorio o del sistema nervioso. Por ello es importante mantener este ritmo de 3/1 con una duración *máxima* de 2 segundos incluso

>> **FIGURA 1.** Tecnicas de los dos pulgares



>> **FIGURA 2.** Técnica de los dos dedos



en aquellos RN que precisan RCP después de una intervención quirúrgica o que ingresan en la UCIN tras varios días de vida con sepsis o alguna otra complicación. La FC de un RN sano suele ser de 120-150 lpm y la FR de 35-65 rpm. Es decir, ellos tienen una relación de FC/FR de 2,3-3,4/1. Si nosotros damos un ritmo de 3/1 en 2 segundos, damos una FR de 30 rpm. Si pasamos a dar un ritmo de 5 compresiones torácicas por cada 1 respiración, o sea un ritmo de 5/1, en general la FC será de alrededor de 100 lpm pero disminuimos la ventilación a unas 20 rpm (ya que se suele alargar la duración del ciclo). Con una FR de 20 rpm puede haber hipoventilación o, para intentar evitar esto, los clínicos pueden aumentar el volumen o la presión de cada respiración lo que puede llevar a daños en el pulmón neonatal. Si por otro lado, no disminuimos la duración del ciclo (sigue siendo 2 seg), el RN sigue recibiendo 30 rpm pero la FC aumentará a 150 lpm. Esto podría ser perjudicial para el RN puesto que con esta FC puede no asegurarse el llenado ventricular y volumen sistólico adecuados.

Cada compresión debe conseguir una profundidad de 1/3 del tórax. Se debe realizar suavemente y mantener la misma relación compresión/relajación. El pulso debe comprobarse cada 30 segundos mientras dure la reanimación.

MEDICACIÓN Y FLUIDOS

El uso de fármacos en la reanimación neonatal es poco frecuente. La vía de elección es la vena umbilical, de fácil acceso y por la que se pueden administrar todas las medicaciones. En situaciones de reanimación se debe introducir el catéter sólo unos 2-3 centímetros hasta que refluya sangre, para evitar en la proximidad de la vena porta y dañar el hígado en forma irreversible.

Fármacos (ver Tabla 5):

a. ADRENALINA: Sobre el sistema cardiovascular actúa aumentando la frecuencia cardíaca y la contractilidad, también incrementa la presión arterial. **Indicaciones:** Asistolia o frecuencia cardíaca <60 lpm a pesar de adecuada ventilación y masaje cardíaco durante al menos 30 min. La ***adrenalina*** no está indicada hasta que se haya establecido una ventilación adecuada. **Dosis:** La adrenalina se presenta en una dilución de 1:1.000, por lo tanto, se debe diluir 10 veces para alcanzar la concentración de 1:10.000. De esta dilución, la dosis a administrar es de 0,1-0,3 mL/kg por vía intravenosa. Esta dosis se puede repetir cada 3-5 min en caso de indicación. No mezclar no bicarbonato. En el caso de utilizar la adrenalina vía intratraqueal, la dosis inicial y posteriores son 0,3 -1 mL/kg (adrenalina diluida 1/10.000). Se debe tener en cuenta que la efectividad de la adrenalina se encuentra muy disminuida cuando el pH está por debajo de 7,2.

b. CALCIO: Puede agravar el daño hipóxico isquémico y por ello no debe usarse de rutina en la RCP. Sin embargo, en los RN con enfermedad cardíaca o con trastornos del ritmo o la conducción puede aumentar el gasto cardíaco, por lo que se debe considerar su administración. También es necesario administrarlo cuando se ha documentado hipocalcemia e hiperkalemia. **Dosis:** 100-200 mg/kg/dosis de gluconato cálcico 10%. Se debe diluir 1:1 en agua destilada y dar 2-4 mL/kg/dosis. O bien, usar cloruro de calcio (ioniza más rápidamente que el gluconato). La administración intravenosa debe ser lenta durante 10-30 min.

c. BICARBONATO SÓDICO: La utilización de éste en los RN hoy en día es mucho menos frecuente (ver Sección de Acidosis). Podría estar indicado en casos de acidosis metabólica mantenida documentada por gasometría, siempre que se haya establecido una correcta ventilación con adecuado soporte ventilatorio. Dosis: 1-2 meq/kg de una dilución que contenga 0,5 mEq/mL (diluir bicarbonato 1M en agua bidestilada a partes iguales). La administración debe ser lenta a un ritmo de 0,5 mEq/kg/min. No se debe mezclar con adrenalina, calcio o fosfato. En los prematuros debe extremarse la precaución en su administración puesto que debido a su osmolaridad aumenta el riesgo de hemorragia intraventricular.

d. NALOXONA: Sólo debe ser administrada en los niños en los que existe una depresión respiratoria y antecedente de administración de narcóticos a la madre en las 4 horas previas al parto. Antes de su administración el niño

debe ser ventilado correctamente. La dosis recomendada es 0,1 mg/kg (la preparación comercial disponible es de 0,4 mg/mL).

e. GLUCOSA: En casos de ***hipoglucemia*** documentada, ésta se debe corregir con suero glucosado al 10% en dosis de 2 mL/kg. La glucosa no se debe dar en infusión rápida de rutina, ya que la hiperglucemia puede agravar la severidad de la injuria cerebral inducida por la asfixia.

EXPANSORES DE VOLUMEN

Se deben administrar ***expansores de volumen*** en caso de existir o sospechar con alta incidencia de probabilidad la presencia de hipovolemia. Por ejemplo, un RN que no responde a la reanimación, tiene palidez, pulsos débiles, frecuencia cardíaca persistentemente baja, sin mejoría en el estado circulatorio durante la reanimación. También se sospechará hipovolemia en los casos de historia clínica asociada con pérdida sanguínea fetal (sangrado vaginal extenso, abrupto de placenta, placenta previa, transfusión feto-fetal, etcétera. **Dosis:** 10 mL/kg en 10-20 min. El expansor de volumen recomendado es el suero fisiológico o sangre grupo O Rh negativa en los casos de gran pérdida sanguínea. Está contraindicado el uso de albúmina.

Una precaución clínica de importancia es que los RN con asfixia perinatal presentan vasoconstricción placentaria con redistribución de la sangre de la placenta hacia el feto. Por lo tanto, muchos RN con asfixia perinatal pueden tener volúmenes ***mayores*** de glóbulos rojos y de plasma que los RN sin asfixia. Debido a estos hallazgos, cuando no hay evidencia firme de depresión del volumen o hipovolemia, hay que evitar la expansión del volumen con glóbulos, sangre o solución fisiológica. El aumento excesivo de volumen puede distender los vasos de la matriz germinal. En el RN de pretérmino, ésta puede ser la causa de la hemorragia intraventricular. El exceso de volumen se ha asociado con peores resultados pulmonares, mayor incidencia de enterocolitis y de ductus hemodinámicamente significativo.

SITUACIONES ESPECIALES

ASPIRACIÓN DE MECONIO

Algunos estudios han demostrado que la aspiración directa de la tráquea se debe de hacer en los casos de líquido amniótico con ***meconio*** **espeso** y si el RN tiene la respiración deprimida, el tono muscular disminuido y/o la frecuencia cardíaca menor a 100 lpm (ver la sección de meconio). Si el RN nace vigoroso, tiene buen esfuerzo respiratorio, buen tono muscular y una frecuencia cardíaca por encima de 100 lpm, no se recomienda la intubación y aspiración traqueal. En ese caso, usar una perilla o un catéter de succión (12F o 14F) para limpiar las secreciones, si hay meconio espeso en la boca y la nariz. En caso de

>> **TABLA 5.** Fármacos que pueden precisarse en la reanimación cardiopulmonar del recién nacido

DROGA	INDICACIÓN	DOSIS	VÍA	RESPUESTA	COMPLICACIÓN
Gluconato de calcio 10%	Bajo gasto cardíaco Hipocalcemia	100-200 mg/kg/dosis en 10 minutos (ECG) (diluido 1:1)	IV	Mejora arritmias	Bradicardia
Adrenalina	Asistolia, FC <60 lpm a pesar de ventilación y masaje	0,1 -0,3 mL/kg/iv 0,3-1 mL/kg/ET de solución 1:10.000	IV, ET No vía arterial	Aumenta FC y gasto cardíaco	Hipertensión; fibrilación ventricular
Naloxona	Apnea	0,1 mg/kg	IV, ET, SC	Respiraciones	Ninguna (Abstinencia)
Bicarbonato	Acidosis Metabólica severa y **confirmada**	1-2 mEq/kg (0,5 mEq/mL)	IV lento No mezclar con adrenalina o calcio	Corrige acidosis	Hipercarbia HIV
Suero glucosado 10%	Hipoglucemia <30	2mL/kg	IV lento	Corrige hipoglucemia	Hiperglucemia

IV= intravenoso; ET= endotraqueal ; SC=subcutáneo.

precisar aspiración debe hacerse de manera controlada y de manera intermitente. La estimulación de la faringe posterior durante los primeros minutos de vida puede causar un reflejo vagal que da lugar a bradicardia severa o apnea.

Si el RN no respira, el tono muscular y/o la frecuencia cardíaca es menos de 100 lpm, está indicado aspirar (limpiar) la tráquea inmediatamente después del nacimiento sin secarlo ni estimularlo, antes de que haya respiración espontánea o se use ventilación asistida. Mediante laringoscopia directa, se procederá a aspirar hipofaringe e intubar y succionar la traquea. El tubo endotraqueal se conectará directamente al dispositivo de aspiración meconial, retirando el tubo mientras se succiona. Este procedimiento de succionar se debe de repetir si es necesario hasta que todo el meconio espeso se haya sacado o hasta que la frecuencia cardíaca del RN indique que se debe proceder a resucitar sin más retraso. La presión de aspiración se debe ajustar de tal forma que cuando el tubo se bloquea, la presión negativa (vacío) sea menos de 100 cm de agua (80 suele ser suficiente). Es importante monitorizar la frecuencia cardíaca durante este procedimiento.

PREMATURIDAD

La Tabla 6 muestra los riesgos añadidos a considerar a la hora de reanimar RN ***prematuros***.

>> TABLA 6. Precauciones necesarias en RCP en los RN de pretérmino

Pérdida de calor excesiva con control térmico muy pobre.
Mayor susceptibilidad a la ***hipotermia***.
Mayor vulnerabilidad al daño hiperóxico.
Pulmones inmaduros y con esfuerzo respiratorio disminuido y músculos débiles hacen que la respiración espontánea sea difícil.
Posible déficit del surfactante.
Mayor vulnerabilidad a la infección
Fragilidad de la matriz germinal y posibilidad de hemorragia intracraneal.
Volumen sanguíneo pequeño, que aumenta las implicaciones de la pérdida sanguínea.
Volumen pulmonar pequeño, lo que facilita el daño pulmonar.

Las probabilidades de que un RN prematuro necesite reanimación avanzada son mayores que en un RN de término. Cuanto menor la edad gestacional, más frecuente es la necesidad de intubación, por ello se necesita que estos niños nazcan en centros con personal experto capaz de realizar todas la maniobras de reanimación. Las medidas que evitan la pérdida de calor deben ser rigurosas, aumentando la temperatura de la sala de partos y precalentando la cuna térmica. En los RN ≤28-29 semanas se recomienda el uso de bolsas de polietileno para introducirlos en el momento del parto y durante el transporte a la UCIN, donde se introducirá en la incubadora anteriormente preparada.

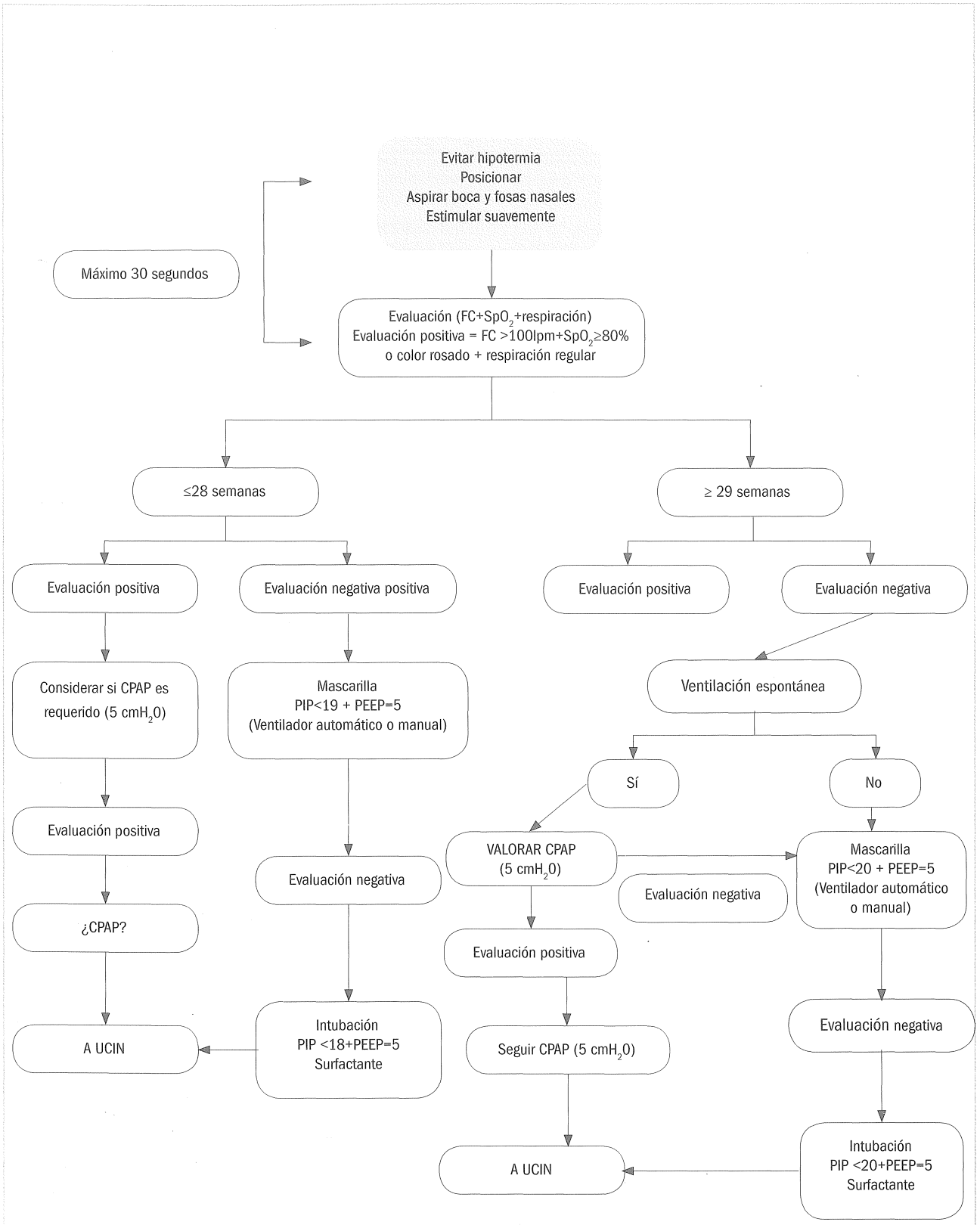
El uso de oxígeno en la sala de partos debe ser controlado cuidadosamente (ver sección correspondiente). Los prematuros tienen más tendencia al daño hiperóxico puesto que tienen menos mecanismos antioxidantes y se sabe que el daño hiperoxia/reperfusión puede ser más significante en los bebés prematuros. Se desconoce la saturación óptima para bebés prematuros en los primeros minutos de vida, pero sí se sabe que una ***saturación de oxígeno*** del 95% puede ser muy alta si se les está administrando oxígeno. Se debe ajustar la concentración de oxígeno para alcanzar saturación 88-93%, sin intentar que esto suceda en los primeros 2-3 minutos de vida. En los RN prematuros pequeños que han requerido RCP, estudios recientes demuestran que 100% oxígeno es muy excesivo, y que la mayoría responde con 30% aproximadamente.

En cuanto a la ventilación, hay que seguir los mismos criterios para iniciar la ventilación a presión positiva de los niños de término, recordando que la ***capacidad pulmonar total*** es mucho más pequeña y que el daño pulmonar crónico puede iniciarse desde la reanimación en sala de partos. En algunos casos de RN prematuros con dificultad respiratoria, cianosis persistente, o saturación de oxígeno baja y si no precisan reanimación hay que considerar el uso de CPAP si el bebé está respirando espontáneamente y si la FC está por encima de 100 lpm. No hay evidencia de beneficios para el uso rutinario de CPAP durante la reanimación, pese a muchos estudios. Una vez que se ventila al prematuro hay que controlar la presión máxima e intentar que sea la presión más baja de inflación para alcanzar una adecuada respuesta. Tener en cuenta que puede haber un déficit de surfactante, por lo que es bueno anticiparse y tenerlo preparado.

Para disminuir el daño hay que intentar disminuir al máximo el dolor, evitar la posición de Trendelenburg, evitar las altas presiones de la vía aérea cuando sea posible y evitar hipercarbia e hipocarbia. Debido a la fragilidad de la matriz germinal, la administración de bolos de líquidos intravenosos rápidos y soluciones hipertónicas como el bicarbonato se deben evitar ante la alta posibilidad de hemorragia intracraneal. Es importante ajustar la ventilación gradualmente basada en el examen físico, oximetría y gases arteriales. Hay que tener cuidado con la FR que transmitimos al bebé cuando lo ventilamos con bolsa y mascarilla puesto que si nos excedemos en esto y la PCO_2 baja, puede tener efectos muy perjudiciales como mayor riesgo de leucomalacia periventricular y de parálisis cerebral, afectación del desarrollo cognitivo, pérdida de audición. Por todo ello, es importante ventilar con BAJOS volúmenes corrientes y presiones lo más bajas posible proporcionando PEEP para aumentar la capacidad residual del prematuro.

Después de una RCP avanzada hay que monitorizar y controlar la glucosa sanguínea, las posibles apneas, bradicardia o desviación de los rangos de saturación de oxígeno (ya sea alta o baja) e intervenir oportunamente. Monitorizar y controlar oxigenación y ventilación. Considerar retardar la alimentación si el compromiso perinatal fue significativo (Algoritmo 2).

>> **ALGORITMO 2.** Reanimación de un bebé prematuro en sala de partos (modificado de la SEN)



ASPECTOS ÉTICOS

Ver detalles en el capítulo de Ética. Se debe valorar cada caso individualmente llegando a un consenso entre los neonatólogos, obstetras y los padres. El médico tiene que considerar en su decisión la probabilidad de éxito para una recuperación completa, la probabilidad de daño neurológico severo y la probabilidad de vida con pocas lesiones. Desde el punto de vista ético, es lo mismo no iniciar medidas extraordinarias que suspenderlas después, por lo que ante la duda es mejor iniciar la reanimación y suspenderla después. Es un error demorar el inicio de la reanimación para ver qué pasará. En casos así, es frecuente que el RN comience a respirar después de algunos minutos y que se empiece una reanimación tardía de un RN mucho más enfermo. Cuando esto sucede, los resultados siempre son malos. Por ello, si se decide no reanimar (en conjunto con los padres) la decisión debe ser muy bien evaluada con anticipación. Si no, es más recomendable iniciar todos los pasos, que serán interrumpidos (en conjunto con los padres) si se hace claro que existe daño neurológico severo o muerte inminente.

Las guías de actuación ante estos casos deben evaluarse según los resultados de cada centro.

- No está indicada la reanimación en prematuridad extrema con EG <23 sem o peso <400 g, en anomalías congénitas que se asocian a muerte segura (anencefalia, trisomias 13 y 18 confirmadas) o en RN absolutamente sin signos de vida.
- La reanimación está indicada en prematuros >24-25 sem de EG.
- En la "zona gris" (23-25 semanas) se debe individualizar la situación clínica de cada paciente y los resultados del centro en el que nacerá.
- Las maniobras de reanimación se deben suspender si a los 10-15 min de una reanimación adecuada no hay signos de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Perlman J.M., Risser R. Cardiopulmonary Resuscitation in the Delivery Room. Associated Clinical Events. Arch Pediatr Adolesc Med.1995; 149: 20-25.
- Manual de reanimación cardiopulmonar avanzada pediátrica y neonatal. 5ª Edición. 2006. Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal. ISBN 84-933345-0-2.
- Leimoine J.B., Daigle S.C. Neonatal Resuscitation Simulation: Improving Safety While Enhancing Confidence and Competence. Nurs Womens Health. 2010 Apr; 14(2):143-5.
- Http://Www.Se-Neonatal.Es.
- Vento M., Saugstad O.D. Resuscitation of the Term and Preterm Infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2010 May 5 (Epub Ahead Of Print).
- Manual de Reanimación Neonatal. Sociedad Española de Neonatología. 2ª Edición. Octubre 2007.
- Iriondo Sanz M., Burón Martínez E., Thió Lluch M. y Grupo Español de RCP Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones en reanimación del recién nacido. En: De guardia en neonatología. Editores: Manuel Moro y Máximo Vento. 2ª Edición. 2008. Pags 120-134. ISBN: 978-84-8473-626-4.
- Castillo A., Sola A., Baquero H., Neira F., Alvis R., Deulofeut R., Critz A. Pulse Oxygen Saturation Levels And Arterial Oxygen Tension Values In Newborns Receiving Oxygen Therapy In The Neonatal Intensive Care Unit: Is 85% To 93% An Acceptable Range? Pediatrics. 2008 May;121(5):882-9.
- Sola A., Deulofeut R. Oxygen and Oxygenation in the Delivery Room. J Pediatr. 2006 Apr;148(4):564-5.
- Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ.Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. Pediatrics. 2010 Jun;125(6):e1340-7.
- Meyer A., Nadkarni V., Pollock A., Babbs C., Nishisaki A., Braga M., Berg R.A., Ades A. Evaluation of the Neonatal Resuscitation Program´S Recommended Chest Compression Depth Using Computerized Tomography Imaging. Resuscitation. 2010 May; 81(5):544-8.
- Biarent D., Bingham R., Richmond S., Maconochie I., Wyllie J., Simpson S., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. Resuscitation. 2005;67S1: S97-S133.
- AHA. Neonatal Resuscitation Guidelines. Circulation. 2005; 112;IV-188-IV-195.
- Cloherty J., Eichenwald E., Stark A. Manual of Neonatal Care. Sixth Edition 2008.
- Sola A., Saldeño Y.P., Favareto V. Clinical Practices in Neonatal Oxygenation: Where have we Failed? What Can we Do? J. Perinatol. 2008 May;28 Suppl 1:S28-34.
- Spector L.G., Klebanoff M.A., et al. Childhood Cancer Following Neonatal Oxygen Supplementation. J Pediatr. 2005 Jul;147(1):27-31.
- Naumburg E., Bellocco R., et al. Supplementary Oxygen and Risk of Childhood Lymphatic Leukaemia. Acta Paediatr. 2002;91(12):1328-33.
- Bell E.F., Acarregui M.J .Restricted versus Liberal Water Intake for Preventing Morbidity and Mortality in Preterm Infants .Cochrane Database Syst Rev 2008.
- Special Report Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Pediatrics online Oct 18, 2010.
- Rabi Y, Yee W, Chen SY, Singhal N. Oxygen saturation trends immediately after birth. J Pediatr. 2006;148:590 -594.
- DawsonJA<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Dawson%20JA%22%5bAuthor%5d> et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. Pediatrics. 2010 Jun;125(6):e1340-7.

Capítulo

IV

DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DE OXÍGENO DEL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO Y PRETÉRMINO

1. Adaptación fisiológica en la transición fetal-neonatal
2. Oxígeno como factor de riesgo para la salud neonatal
3. Cuidados de enfermería del recién nacido durante la administración de oxígeno: halo y cánula nasal

ADAPTACIÓN FISIOLÓGICA EN LA TRANSICIÓN FETAL-NEONATAL

Máximo Vento | Marta Aguar | María de Brugada

I.1. METABOLISMO ENERGÉTICO, RADICALES LIBRES Y ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO, DEFENSAS ANTIOXIDANTES Y ESTRÉS OXIDATIVO

I.1.1. METABOLISMO ENERGÉTICO

La energía que se precisa para el mantenimiento de las funciones fisiológicas como son las cardio-circulatorias, respiratoria, movimiento muscular, actividad neuronal, digestión, etcétera, así como el crecimiento y desarrollo, se obtienen mediante el paso de los trifosfatos de adenosina y guanosina (ATP) a difosfatos (ADP y GDP).

$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + HPO_4^{2-} + H^+ \quad \Delta G^\circ = 30{,}5 \text{ kJ}$$

Para la formación de ATP, la energía proveniente de los alimentos ingeridos es transformada metabólicamente, dando lugar a la formación de dos agentes reductores NADH (nicotin adenin dinucleótido reducido) y $FADH_2$ (flavin adenin dinucleótido reducido). Por ejemplo, la glucosa, un hidrato de carbono de 6 átomos de carbono, es uno de los principales nutrientes que darán lugar a energía. Cuando se rompen los enlaces químicos que conforman la molécula de la glucosa, se produce una liberación de energía. La completa metabolización de la glucosa a CO_2 (anhídrido carbónico) acontece en dos procesos: la glicólisis y el ciclo del ácido tricarboxílico o **ciclo de Krebs**, tal y como se muestra en el esquema:

$$\text{GLUCOSA} \rightarrow \underset{\text{(Glicólisis)}}{2 \text{ PIRUVATO}} \rightarrow \underset{\text{(Paso intermedio)}}{2 \text{ ACETIL-COENZIMA A}} \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{\text{(Ciclo Krebs)}}{2\ CO_2 + NADH + FADH_2}$$

Este proceso dará lugar tan sólo a la formación de 4 moléculas de ATP o de GTP, totalmente insuficientes para mantener el adecuado funcionamiento del organismo. Pero también se forman NADH y $FADH_2$, que tienen la peculiaridad de que se pueden oxidar (ceder electrones) de forma espontánea. El organismo utiliza estos agentes reductores en una reacción de óxido-reducción en la que se libera una gran cantidad de energía. El acoplamiento de la oxidación de NADH y $FADH_2$ y la fosforilación del ADP a ATP se conoce como **fosforilación oxidativa**, y en este proceso se forman hasta 30 moléculas de ATP a partir de una molécula de glucosa.

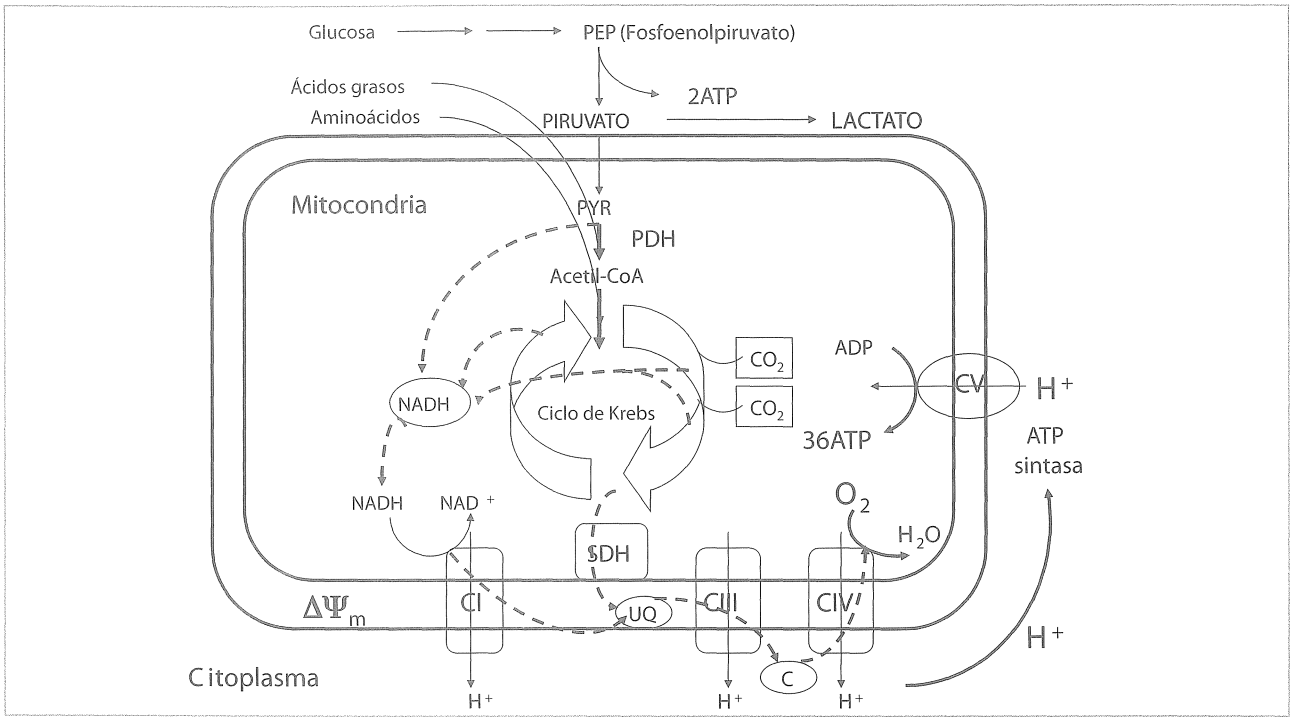
Éste sería el esquema de la fosforilación oxidativa:

Fosforilación	$ADP^{3-} + HPO_4^{2-} + H^+ \rightarrow ATP^{4-} + H_2O$
Oxidación	$NADH \rightarrow NAD^+ + H^+ + 2e^-$
Reducción	$\frac{1}{2}\ O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O$
Suma	$ADP^{3-} + HPO_4^{2-} + NADH + \frac{1}{2}\ O_2 + 2H^+ \rightarrow ATP^{4-} + NAD^+ + 2H_2O$
Energía generada:	189.6 kJ

Las reacciones de **fosforilación oxidativa** se llevan a cabo en las mitocondrias. Los electrones son transferidos hasta el **oxígeno** molecular mediante la acción de una serie de proteínas transportadoras de electrones. La **reducción** completa de la molécula de dioxígeno requiere la aceptación de 4 electrones. Los transportadores de electrones están insertados en las membranas que forman las paredes internas de las mitocondrias. Durante el proceso de transporte de electrones, se produce un gradiente de protones (H^+) a través de la membrana interna mitocondrial que genera la liberación de una gran cantidad de energía que es captada para la síntesis de ATP (Figura 1).

La cadena transportadora de electrones es un complejo formado por 5 proteínas transportadoras que actúan de forma concatenada, transportando los electrones desde el ciclo de Krebs hasta el dioxígeno molecular. Las proteínas que forman la cadena respiratoria son: NAD-Q reductasa, ubiquinona, citocromo reductasa, citocromo C y citocromo oxidasa. Entre ellas, la NAD-Q reductasa, la citocromo reductasa y la citocromo oxidasa también son bombas de protones, y simultáneamente al transporte de electrones bombean protones desde la matriz mitocondrial al espacio inter-membranal completando la reacción de **óxido-reducción**. La ATP sintetasa, permite que los protones difundan de nuevo a la matriz, y aprovecha la energía que se libera en este proceso para la síntesis de ATP. Los electrones son finalmente cedidos al oxígeno con lo que se completa la reacción (Figura 1).

>> FIGURA 1.



Los electrones de alta energía liberados en el ciclo de Krebs (ciclo del ácido tricarboxílico) son transportados por Nicotin Adenin Dinucleótido (NAD) y Flavin Adenin Dinucleótido (FAD) a la cadena respiratoria donde se libera la energía acumulada que sirve para establecer un potencial de membrana mitocondrial (Ym). Los protones (H+) extruidos a través de los componentes de la cadena respiratoria son recuperados por la ATP sintasa (componente V) y esta entrada de protones permite la resíntesis del ATP a partir del ADP. Los electrones son finalmente captados por el oxígeno (aceptor de electrones) que unido a los protones formará agua. La reducción incompleta del oxígeno dará lugar a la formación de especies reactivas de oxígeno.

I.1.2. RADICALES LIBRES Y ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

CONCEPTO

El final de toda combustión aeróbica completa de un producto orgánico es la formación de CO_2 y H_2O. La estabilidad molecular del **oxígeno** (en realidad es una molécula de di-oxígeno), requiere la reducción tetravalente con 4 electrones que completen sus orbitales externos. Sin embargo, en la realidad no siempre ocurre así. En un 2% de ocasiones, el oxígeno es sometido a una reducción incompleta (mono, di o trivalente). Como consecuencia de ello, se formarán moléculas altamente reactivas que se conocen como **especies reactivas** de oxígeno (ERO). La especie reactiva más conocida y que se genera con mayor frecuencia es el radical **superóxido** ($O_2^{\bullet-}$), pero también son frecuentes los radicales **peróxido de hidrógeno** (H_2O_2) e **hidroxilo** ($OH^{\bullet}$).

Los **radicales libres** son moléculas, iones o especies químicas capaces de existir independientemente y que se caracterizan por tener uno o más electrones desapareados. Esta peculiaridad les confiere una gran reactividad. Para estabilizar sus orbitales en régimen de baja energía tienden a sustraer los electrones de cualquier molécula presente en su proximidad, convirtiéndola a su vez en un radical libre y provocando de este modo una reacción en cadena. La desnaturalización de las moléculas vecinas dará lugar a alteraciones estructurales (daño a las membranas celulares), funcionales (alteración de enzimas, proteínas transportadoras, receptores de membrana) o genéticas (oxidación de bases de DNA, ácidos nucleicos).

No hay que confundir el término radical libre con el de "especie reactiva de oxígeno" (ERO, *reactive oxygen species*), que comprende algunas moléculas que pueden ser definidas como radicales libres, pero también otras que son **especies oxidantes** relacionadas con el oxígeno molecular, pero que no poseen electrones desapareados, como es el caso del peróxido de hidrógeno y por lo tanto, no son radicales libres.

FORMACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ERO)

¿Cómo se forman las especies reactivas de oxígeno? Las fuentes de especies reactivas de oxígeno en la célula son muy variadas y pueden tener un origen enzimático y no enzimático. En condiciones fisiológicas, un 2% del oxígeno es reducido de forma incompleta en la cadena respiratoria mitocondrial de los mamíferos, lo que genera principalmente anión superóxido y peróxido de hidrógeno. Otras fuentes importantes de ERO se deben a la acción del citocromo P450 en el retículo endoplásmico o en las membranas nucleares que contienen una gran

cantidad de citocromo oxidasa y peroxisomas. Igualmente, se forman ERO por la acción de enzimas solubles como **xantina oxidasa**, aldehído oxidasa, flavoproteína deshidrogenasa y triptófano deshidrogenasa. Finalmente, se forman ERO por la auto-oxidación de pequeñas moléculas como dopamina, adrenalina, flavinas e hidroquinonas. De la xantina oxidasa hablaremos más adelante en el apartado relativo a la isquemia-reperfusión. El hierro en exceso (ver Capítulo de Nutrición) también es generador de estrés oxidativo.

El radical superóxido se forma por la reducción *monovalente* del oxígeno. El anión superóxido en presencia de metales de transición, como el hierro y el cobre, puede dar lugar a la formación de especies reactivas adicionales según las reacciones de Haber – Weiss y de Fenton, amplificando la posibilidad de estrés oxidativo. El producto final de estas reacciones es el anión hidroxilo (**OH•**), de enorme reactividad, ya que no existe ningún **antioxidante** enzimático que lo pueda bloquear. Además, en presencia de óxido nítrico (**NO**), el anión superóxido puede dar lugar a **peroxinitrito** (**ONOO-**). Esta molécula se caracteriza por poseer una relativa estabilidad, una alta reactividad y la capacidad de actuar como anión superóxido y de liberar superóxido, o especies reactivas similares en lugares distantes de donde se ha producido. Todo ello la convierte en una molécula potencialmente muy dañina (Figura 2).

Existe una serie de situaciones no fisiológicas que se caracterizan por un incremento importante en la producción de ERO:

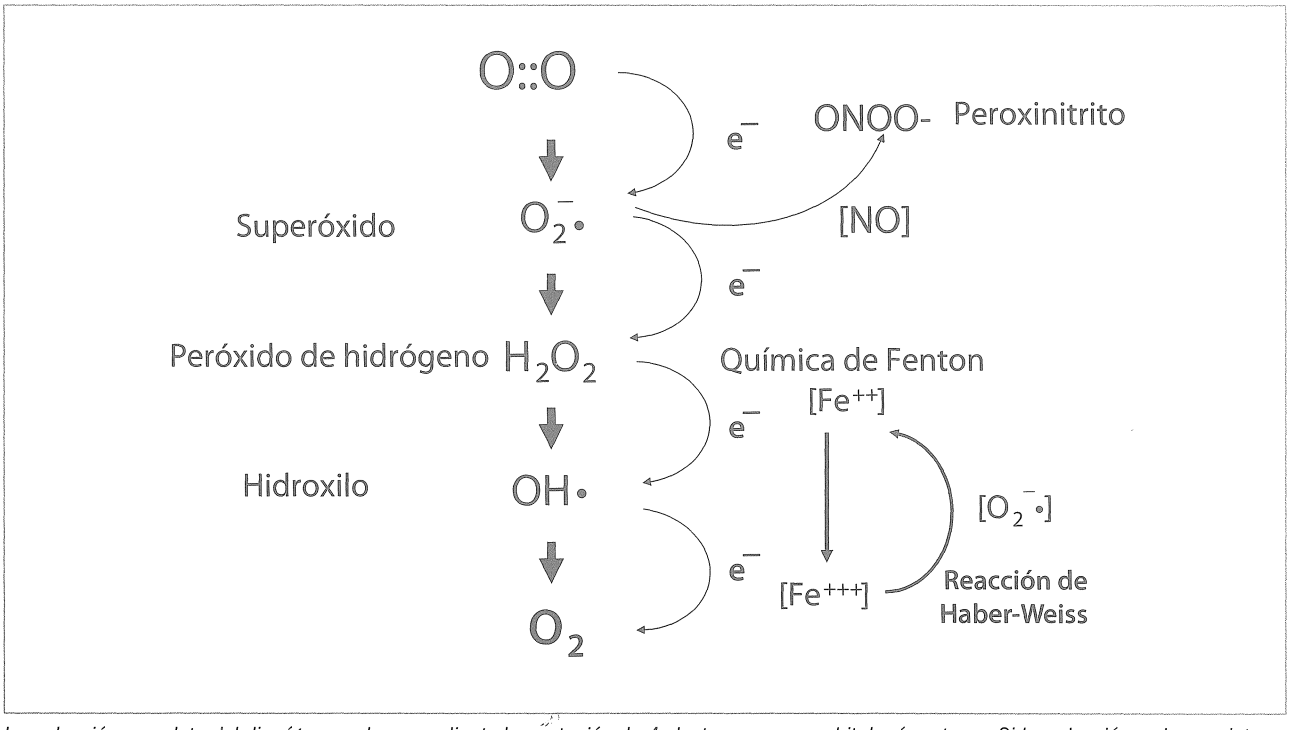
- Exposición a concentraciones suprafisiológicas de oxígeno.
- Acción de las células inflamatorias.
- Incremento de la circulación de metales de transición libres (hierro libre).
- Situaciones caracterizadas por una isquemia seguida de reperfusión cuyo paradigma es la asfixia intraparto.

I.1.3. DEFENSAS ANTIOXIDANTES

La capacidad de utilizar el oxígeno como aceptor de electrones en la cadena respiratoria y así multiplicar la eficiencia energética se ha debido al desarrollo de un sistema antioxidante que permite neutralizar las ERO generadas en el metabolismo oxidativo celular. Los **antioxidantes** pueden actuar de forma preventiva, evitando la formación de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno, como lo hacen los quelantes de metales (hierro o cobre), o bien disminuyendo la reacción inflamatoria (acetilsalicílico). Pero los más comunes, al menos con una aplicación clínica, son aquellos que son capaces de interceptar al radical libre una vez formado y secuestrarlo o bloquearlo.

Los antioxidantes son clasificados en dos grandes grupos: enzimáticos y no enzimáticos, que generalmente son **vitaminas** (A, E, C) o pequeñas moléculas como el **glutatión**, la tioredoxina, la periredoxina, etcétera.

>> FIGURA 2.



La reducción completa del di-oxígeno se hace mediante la captación de 4 electrones en su orbital más externo. Si la reducción es incompleta se genera anión superóxido, peróxido de hidrógeno o radical hidroxilo. En presencia de óxido nítrico, el anión superóxido se combina con él formando el radical perioxinitrito de gran agresividad. Igualmente, en presencia de hierro ferroso se produce la química de Fenton que es capaz de generar grandes cantidades de anión superóxido.

Podemos diferenciar los siguientes grupos:

Sumideros enzimáticos ("*scavengers*") tales como **superóxido dismutasa** (SOD), que favorece la dismutación o el cambio del radical superóxido a hidroperóxido; la **catalasa** (CAT) y glutatión **peroxidasa** (GPx), que convierten el hidroperóxido en agua.

Sumideros de radicales hidrofílicos tales como ascorbato, urato y glutatión.

Sumideros de radicales lipofílicos tales como los tocoferoles, flavonoides, carotenoides y ubiquinol.

Enzimas implicadas en la reducción de las formas oxidadas de pequeños antioxidantes moleculares (GSH reductasa; dehidroascorbato reductasa) o responsables del *mantenimiento de los tioles* proteicos (tioredoxina reductasa).

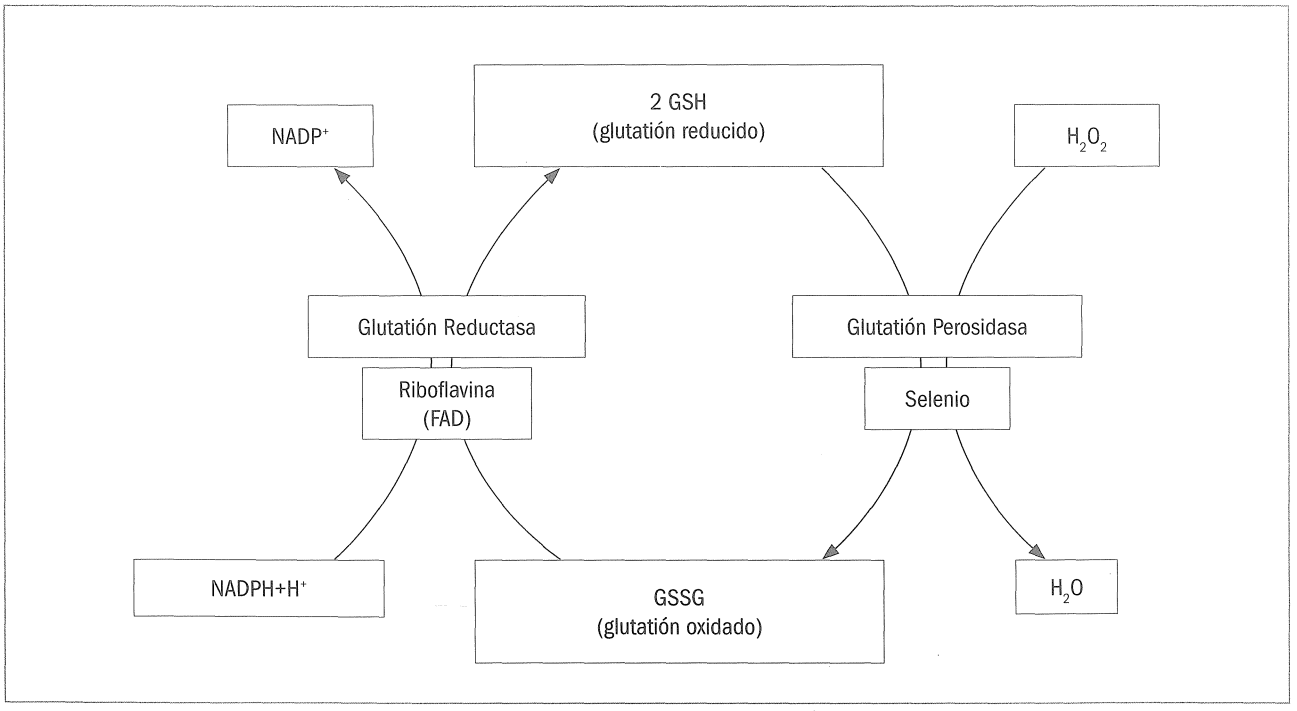
La maquinaria celular que mantiene un ambiente de reducción en el interior de la célula (así como la Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa que regenera el NADPH).

El **glutatión** es un tripéptido (L-γ-glutamil-L-cisteinil-glicina) ubicuo y que está considerado el **buffer redox** más importante a nivel intracelular. Se sintetiza por acciones consecutivas de dos enzimas dependientes del ATP, la γ-glutamil-cistein sintetasa (GSC) (EC 6.3.2.2) y la GSH sintetasa (EC 6.3.2.3). Ésta última es la enzima limitante y su actividad se retroalimenta por los niveles fisiológicos de GSH. En recientes experimentos se ha visto que la GSC se expresa y está activa en el hígado humano, el pulmón y el riñón desde el segundo trimestre de la gestación. De estos hallazgos se puede concluir que la GSC está totalmente operativa en los prematuros y, por lo tanto, el factor limitante de la síntesis de glutatión sería el aporte adecuado de **L-cisteína** dependiente de la vía de la transulfuración hepática (enzima limitante la γ cistationasa) y la integridad funcional de los tejidos mencionados (el hígado, el pulmón y el riñón).

El glutatión está presente en las células en su forma tiol-reducida (**GSH**) y di-sulfuro (GSSG). Aproximadamente el 90% del GSH celular está en el citosol, alrededor de un 10% está en las mitocondrias y un pequeño porcentaje en el retículo endoplásmico. La GSH proporciona un elevado pool de equivalentes reductores y, por lo tanto, se considera que el ciclo redox del glutatión es el sistema buffer redox más importante de la célula. La señalización celular implica cambios en el estado tiol de las proteínas, debido a cambios en el entorno redox de la célula que puede modular la transducción, la síntesis de DNA y RNA, la síntesis proteica, la activación enzimática e incluso el ciclo celular. El GSH también tiene una utilidad importante como almacén de L-cisteína, ya que la cisteína es inestable en el medio extracelular y se auto-oxida rápidamente a L-cistina en un proceso que puede dar lugar a radicales libres potencialmente tóxicos.

El valor fundamental del glutatión reducido como antioxidante es que puede unirse a otra molécula de GSH mediante puentes di-sulfuro, convirtiéndose en GSSG y donar dos

>> FIGURA 3.



El glutatión es un tripéptido formado por glutamina, glicina y cisteína que tiene la peculiaridad que al unirse dos moléculas de su forma reducida por un puente disulfuro son capaces de ceder electrones al peróxido de hidrógeno y convertirlo en agua. Es el antioxidante no enzimático más abundante en el citosol celular, y sólo está escasamente representado en los fluidos extracelulares. En el ciclo redox del glutatión, el glutatión oxidado (GSSG) es transformado por acción de la reductasa de nuevo en dos moléculas de su forma reducida (GSH). El cociente GSH/GSSG es uno de los índices más fiables de la presencia de un estrés oxidativo intracelular.

electrones que permiten neutralizar radicales libres ávidos de electrones. A su vez, el GSSG mediante la acción de la glutatión reductasa y captando electrones del FADH e indirectamente del NADPH puede regenerarse de nuevo a GSH y estar preparado para actuar otra vez. Este proceso es conocido como ciclo redox del glutatión (Figura 3).

I.1.4. ESTRÉS Y DAÑO OXIDATIVO

Se conoce como **estrés oxidativo**, según la definición clásica de Helmut Sies, al desequilibrio entre la producción y neutralización de radicales libres a favor del primero. En situación de desequilibrio se puede producir daño a las moléculas constitutivas de los seres vivos produciendo daño oxidativo de proteínas, lípidos y genes (ADN) entre otros, que puede ser inmediato y a largo plazo.

Respecto de los lípidos, se sabe que un radical hidroperóxilo sustrae un átomo de hidrógeno del doble enlace de un lípido insaturado vecino formando un hidroperóxido y un radical alquilo, que a su vez reacciona con el oxígeno para regenerar un radical lipídico hidroperóxilo capaz de iniciar de nuevo el proceso oxidativo. Una consecuencia importante de la oxidación de los lípidos de las membranas celulares es la alteración de la fluidez y por ende de las propiedades de éstas que pueden producir la disrupción de las proteínas unidas a las membranas.

El daño oxidativo a los ácidos nucleicos puede revestir características muy complejas. El ácido desoxirribonucleico (**ADN**) es uno de los objetivos más importantes para las ERO. El daño puede producir "cross-links" a las proteínas, lesiones a la estructura básica de desoxirribosa, así como cambios específicos de las bases del ADN. Las modificaciones oxidativas de las bases del ADN pueden dar lugar a mutaciones, mientras que la oxidación de la desoxirribosa induce la liberación de bases o la rotura de cadenas de ADN.

Las propiedades electroquímicas de la 8-oxo-guanina (oxo-8gua) y de la 8-oxo-dihidroxi-2 deoxiguanosina (**8oxodG**) han permitido el acoplamiento de sistemas de detección electroquímicos extraordinariamente sensibles a la cromatografía líquida de alta precisión (HPLC), lo que ha permitido el estudio de su formación, la acumulación y la excreción en seres vivos. La identificación de reparaciones enzimáticas específicas de lesiones oxidativas ha proporcionado la prueba de la significación del daño oxidativo al ADN, así como herramientas para manipular la carga de daño *in vivo* por mecanismo de knock-out genético.

La oxidación de proteínas no ha sido tan bien caracterizada, aunque se han podido documentar daños específicos como la oxidación de grupos sulfhidrilos, la reducción de disúlfidos, la aducción oxidativa de residuos de aminoácidos, la reacción con aldehídos, la fragmentación peptídica, etcétera. Un hallazgo esencial muy reciente es la inactivación de ciertas enzimas que poseen en su núcleo activo clusters de hierro-azufre y que son muy sensibles a la acción de los radicales superóxido, como por ejemplo la aconitasa, enzima integrante del ciclo del ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs; ver Figura 1), cuya inactivación supone la liberación de hierro libre de la enzima, con las consecuencias desastrosas (activación de la reacción de Fenton) que ello puede suponer.

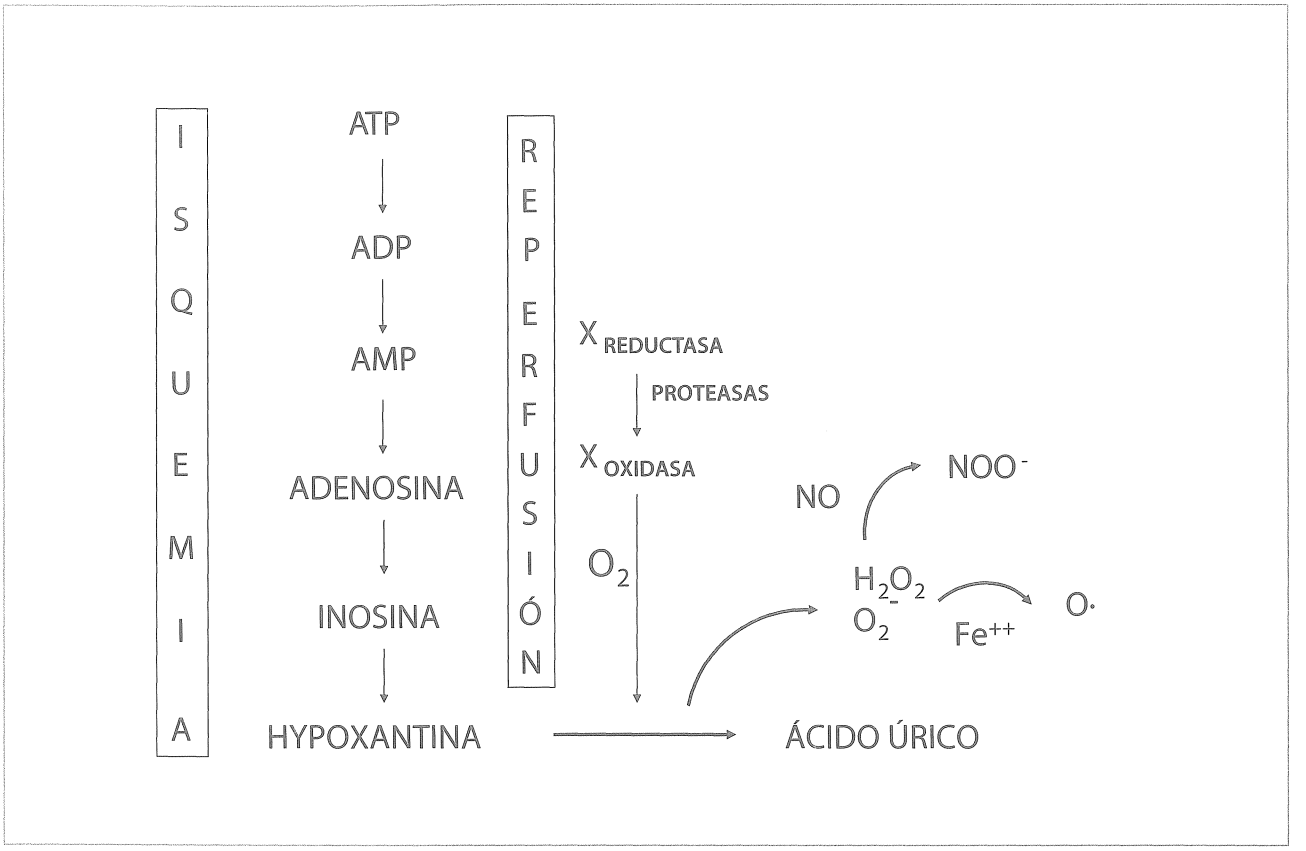
I.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOXIA – REOXIGENACIÓN

La **asfixia** intraparto se caracteriza por la sucesión intermitente de períodos de hipoxia (anoxia) y de reperfusión (reoxigenación), que si se prolongan en exceso pueden dar lugar a daño irreversible multiorgánico. La reanimación puede provocar la llamada "*paradoja del oxígeno*", es decir que la reintroducción de un exceso de oxígeno a tejidos previamente hipóxicos provoque una amplificación del daño inicial.

Los cambios metabólicos que acontecen en el proceso de **isquemia/reperfusión** son extremadamente complejos y no se comprenden todavía en su totalidad. Durante los períodos de hipoxia se producen cambios específicos en las células que afectan a la actividad de determinadas enzimas, a la función mitocondrial, a la estructura cito-esquelética, al transporte a través de las membranas y a la disminución de las defensas antioxidantes. Todos estos cambios en conjunto predisponen a los tejidos a sufrir daño durante la reoxigenación. El incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno durante la hipoxia está asociado a cambios en los componentes de la cadena respiratoria mitocondrial. Así, la inhibición de la expresión de la multi-subunidad citocromo-oxidasa (*complejo IV*) de la cadena respiratoria conduce a la producción de una gran cantidad de ERO, debido a la falta de un aceptor final de electrones. Por otra parte, se produce una inhibición de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD), que favorece la acción deletérea de los radicales superóxido. El mecanismo por el cual la SOD es inhibida durante la hipoxia todavía no se conoce. Además, durante los períodos de hipoxia, el contenido de hierro en los eritrocitos se ve incrementado, lo que favorece la reacción de Fenton, que produce el radical hidroxilo, altamente tóxico, lo cual no hace sino agravar la situación.

Durante la reperfusión/reoxigenación, dos enzimas íntimamente ligadas, la xantina oxidasa (XO) y la aldehído oxidasa, son capaces de provocar un incremento adicional de la formación de ERO. La XO está presente en los tejidos de forma habitual como xantina deshidrogenasa (XD) dependiente de NAD^+, y no es capaz de generar ERO. La XD es convertida de forma activa en una oxidasa, por oxidación sulfhidrílica o por proteólisis parcial, condiciones ambas que se dan durante la reoxigenación. Esta oxidasa produce tanto anión superóxido como peróxido de hidrógeno y, a diferencia de la XD que utiliza el NAD^+ como sustrato, la XO utiliza el oxígeno, y por lo tanto durante la hipoxia no puede catabolizar la transformación de **hipoxantina** en xantina, lo que explica la acumulación de la primera en los períodos de hipoxia. Cuando se reintroduce el oxígeno durante la reperfusión, la conversión del exceso de hipoxantina en xantina por acción de la XO da lugar a la formación de una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno altamente tóxicas (Figura 4).

>> FIGURA 4.



Durante la isquemia se produce un consumo de ATP que origina la acumulación de grandes cantidades de purinas (hipoxantina, adenosina, AMP). Durante la reoxigenación proteasas específicas transforman a la xantina reductasa en xantina oxidasa que utiliza el oxígeno como co-factor para convertir las purinas en ácido úrico. Como consecuencia de la activación de esta oxidasa y de otras muchas durante la reoxigenación de un tejido isquémico se generan gran cantidad de radicales libres de oxígeno, especialmente anión superóxido.

En los últimos años, se ha descubierto que las ERO también actúan como reguladores de la función celular y como señalizadoras celulares mediante un doble mecanismo de actuación. Por una parte, son capaces de alterar el estado de óxido-reducción (redox) intracelular, y por otra, de producir modificaciones oxidativas de las proteínas del citosol. El citosol se mantiene de forma habitual en un estado altamente reducido, gracias a la capacidad buffer redox de los tioles (proteínas con enlaces disulfuro) intracelulares, en especial el complejo GSH/GSSG y la tiorredoxina. Las formas reducidas de ambos tioles se regeneran por la acción de las reductasas de GSH y tiorredoxina. Se sabe que los niveles intracelulares de GSH total, así como el cociente GSH/GSSG, son esenciales en la regulación de la señalización redox dependiente. La depleción de GSH se asocia a alteraciones en la proliferación celular e incluso puede disparar mecanismos de apoptosis o muerte celular programada. Por ello, se especula en la actualidad acerca del papel mutagénico y/o carcinogénico que puede tener el oxígeno administrado en períodos especialmente sensibles del desarrollo como es la transición fetal neonatal.

II. ASFIXIA INTRAPARTO: TRANSICIÓN FETAL NEONATAL, REANIMACIÓN CON OXÍGENO PURO FRENTE A AIRE AMBIENTE EN EL NEONATO A TÉRMINO Y CARACTERÍSTICAS ESPECIALES Y NECESIDADES DE OXÍGENO DEL PREMATURO EXTREMO

II. 1. TRANSICIÓN FETAL NEONATAL: GENERALIDADES

II. 2. OXIGENACIÓN EN LA TRANSICIÓN FETAL NEONATAL

En las últimas décadas, la medición de la saturación de oxígeno de la sangre arterial se ha consolidados como uno de los parámetros más útiles en la vigilancia del neonato ya que

proporciona dos parámetros esenciales: la saturación de oxígeno presente en la hemoglobina de la sangre arterial y la frecuencia cardíaca. Además, posee la ventaja de no precisar calibración y sus valores tienen correlación con los valores de PaO_2 siempre dentro de un rango de saturaciones y presiones parciales. La **pulsoximetría** se basa en las características específicas de absorción de la luz roja e infrarroja por la hemoglobina oxigenada y desoxigenada. Los cambios en la absorción de luz producidos en el flujo pulsátil arterial y en el componente no pulsátil de la señal son analizados, y mediante un cálculo matemático transformados en la cifra de saturación. La curva de **saturación** de la oxihemoglobina tiene una forma de *S itálica*, por lo que los valores determinados en la pendiente de la curva se corresponden con fidelidad a los de PaO_2. Sin embargo, los valores situados en la parte superior de la curva que se corresponden a saturaciones ≥95-97% dejan de correlacionarse, de modo que para un mismo valor de $SatO_2$ la presión parcial de oxígeno puede diferir mucho y llegar a cifras de hiperoxemia franca (>100 mmHg). Una de las grandes ventajas de la pulsoximetría en la transición fetal neonatal es que permite la adquisición de información fiable con extremada rapidez. En trabajos recientes se ha descrito la técnica ideal para optimizar la obtención de una señal rápida y fiable en la mesa de **reanimación** de la sala de partos. Básicamente, consiste en colocar primero el sensor en la muñeca derecha (se mide $SatO_2$ pre-ductal) ya que en esta localización el pulso es más enérgico, lo que facilita la lectura precoz y correcta dentro del primer minuto de vida. Una vez colocado el sensor, se conecta al pulsoxímetro, que a su vez se pone en funcionamiento para evitar falsas lecturas previas. Es conveniente para mayor precisión utilizar un **pulsoxímetro** que tenga un programa informático adecuado que filtre las señales anómalas (artefactos) con la tecnología de extracción de señal (Masimo SET®), que tenga la sensibilidad adecuada para captar la señal incluso en situaciones de hipoperfusión, y que se permita ajustar el intervalo de lectura a 2 segundos para optimizar la información recibida.

La transferencia de oxígeno a través de la placenta probablemente está limitada por flujo, y el intercambio está impulsado por las diferencias de presión parcial de oxígeno entre el espacio intervilloso materno y los capilares fetales. La presión parcial de oxígeno (pO_2) *in utero* en el cordón umbilical en el segundo y tercer trimestres del embarazo oscila entre 4,0 y 7,0 kPa, y tanto los valores de PO_2 como los de PCO_2 y el exceso de bases tienen una correlación directa con la edad gestacional. Los valores contrastados y reproducibles de pulsoximetría fetal ($FSpO_2$) *arterial* oscilan entre 43 y 45%, aunque valores tan bajos como 30% son considerados normales. La administración de oxígeno a la madre puede incrementar en un 10-20% la $FSpO_2$.

En la transición fetal-neonatal con la expansión pulmonar y el inicio de la respiración aérea, la presión parcial de oxígeno alveolar (PaO_2) se incrementará de forma abrupta y proporcionará la fuerza impulsora para la difusión del oxígeno a la red capilar pulmonar.

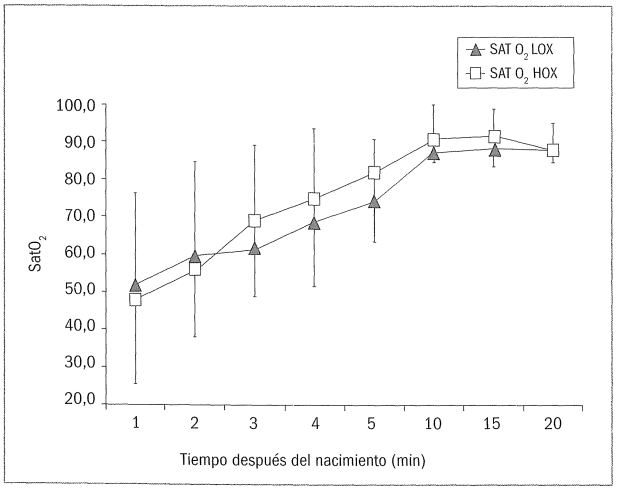
La evolución de la SpO_2 inmediatamente después del parto ha sido estudiada por diferentes autores. House y colaboradores evaluaron un total de 100 recién nacidos de 850 a 5.230 g nacidos por vía vaginal o por cesárea. La SpO_2 preductal mostró valores promedios de 59% al minuto, 68% a los 2 minutos, 82% a los 5 minutos y 90% a los 10 minutos. Mariani et al realizaron estudios de pulsoximetría pre-y-postductal entre los 5 y 15 minutos postparto, y observaron que las diferencias se mantenían prácticamente hasta los 15 minutos y no desaparecían totalmente hasta pasadas 24 horas. Rabi y colaboradores detectaron que los recién nacidos por cesárea tenían una SpO_2 un 3% inferior que los nacidos por vía vaginal y tardaban más en alcanzar valores estables de 85%. Así, a los 5 minutos de vida, los niños nacidos por vía vaginal tenían una SpO_2 de 87% (80-95%) frente a 81% (75-83%) en los nacidos por cesárea. Kamlin et al informaron que los recién nacidos de menos de 37 semanas que no precisaron reanimación alcanzaron una SpO_2 de 75% a los 4,2 minutos de vida, y llegaron a una SpO_2 del 90% a los 6,5 minutos. Estos estudios han demostrado que los primeros minutos los valores normales de SpO_2 pueden ser de 50% (el intercuartil más bajo al minuto de vida) y que ello no supone ninguna anomalía ni hay necesidad de administrar oxígeno, sino que refleja una persistencia por breve tiempo de la situación fetal en su transición normal a la vida neonatal. Además, es importante destacar la posibilidad de obtener lecturas fiables de pulsoximetría dentro de los primeros 60 a 90 segundos después del parto, lo que permite disponer de dos parámetros esenciales en la evaluación de la adaptación postnatal (frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno), y esto puede ser una herramienta imprescindible para monitorizar al recién nacido enfermo en la sala de partos.

II. 3. PECULIARIDADES EN LA ADAPTACIÓN POSTNATAL DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO

El proceso de adaptación postnatal del recién nacido pretérmino acontece más lentamente que el del nacido a término y, generalmente, no está exento de complicaciones, especialmente en los prematuros extremos de <30-32 semanas de gestación. Por lo general, estos pacientes requieren de una intervención activa por parte del personal de la sala de partos, principalmente en forma de ventilación con presión positiva y mezcla aire/oxígeno. En estas circunstancias, es difícil que los datos de pulsoximetría obtenidos reflejen una adaptación postnatal fisiológica. En los últimos 2 años se han realizado 3 estudios prospectivos aleatorizados en los que se ha evaluado la utilización de concentraciones variables de oxígeno durante la reanimación de recién nacidos extremadamente prematuros. Escrig et al estudiaron prematuros con una edad de gestación ≤28 semanas que precisaron reanimación activa en la sala de partos. Se les asignó de forma aleatoria una fracción inspiratoria (FIO_2) de 30 ó 90% para el inicio de la reanimación. La concentración de oxígeno se ajustó de acuerdo con los valores de $SatO_2$ y de frecuencia cardíaca. No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a necesidades de ventilación, pero el grupo de FIO_2 inicial del 30% recibió menos carga de oxígeno. Además, las curvas de $SatO_2$ entre los dos grupos no difirieron, ya que ambos alcanzaron una $SatO_2$ de 85% a los

5 minutos de vida postnatal (ver Figura 5). En el estudio realizado por Wang et al se reclutaron prematuros de <32 semanas para ser reanimados inicialmente con aire ambiente o 100% de oxígeno. El objetivo era alcanzar una $SatO_2$ de 70% a los 3 minutos de vida y de 85% a los 5 minutos. La FIO_2 se ajustaba con incrementos del 25% si los objetivos de saturación no se alcanzaban. Todos los prematuros del grupo de aire ambiente precisaron suplementación de oxígeno para alcanzar los objetivos de saturación. Un tercer estudio comparó tres estrategias distintas para la administración de oxígeno durante la reanimación. Así, Rabi et al aleatorizaron 106 prematuros de <32 semanas en tres grupos: 100% de FIO_2 durante toda la reanimación; 100% inicial y ajustada de acuerdo con la $SatO_2$, o 21% inicial y luego ajustada a la $SatO_2$. El objetivo era alcanzar una $SatO_2$ de 85-92%; ambos grupos con estrategia de ajuste de la FIO_2 según la saturación concluyeron la reanimación con valores similares de FiO_2 (33-36%), lo que coincide con los hallazgos de Escrig y Wang. En 2.007, se cambiaron los protocolos de reanimación en Australia de modo que a partir de enero, todos los recién nacidos tanto a término como pretérmino recibían aire ambiente en vez de 100% de oxígeno como mezcla gaseosa inicial, y posteriormente se realizaba un ajuste ("titration") del aporte de oxígeno de acuerdo con la respuesta del paciente bajo control de pulso y oximetría. En un reciente trabajo, Dawson y colaboradores analizaron de forma retrospectiva la experiencia tras el cambio del protocolo.

>> FIGURA 5.

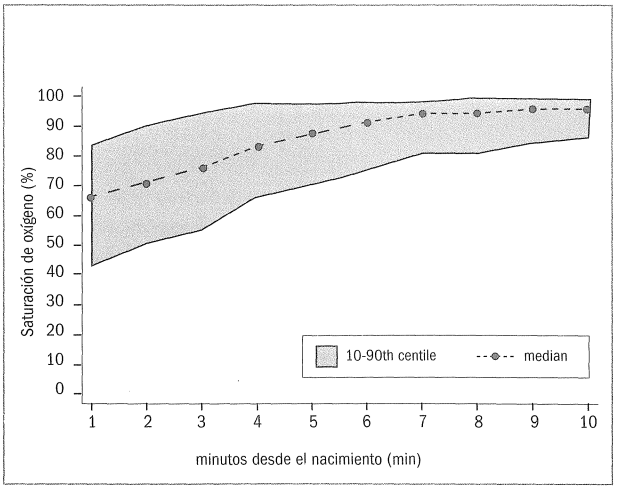


Nomograma de la saturación de oxígeno medida por pulsoximetría en recién nacidos desde 24 a 30 semanas de gestación que no han precisado ninguna intervención en la sala de partos. Se representan los centiles 10 y 90% y la mediana durante los primeros 10 minutos de vida (with permission of Dawson JA et al EPAS 2.009; 3.860.186)

El procedimiento utilizado por este grupo consistía en cambiar de 21 a 100% a los 5 minutos si la $SatO_2$ estaba por debajo de 70%, o si la frecuencia cardíaca era de <100 lpm después de 60 segundos de ventilación, o en caso de que fuese necesario realizar compresiones torácicas. El 92% de los pacientes que recibieron aire ambiente inicial precisó suplementos de oxígeno adicional a lo largo de la reanimación. La mediana de los valores de $SatO_2$ a los 2 y 5 minutos fue de 31% y 54%, y se incrementó a 81% tras la administración de 100% de oxígeno. Por el contrario, de los 20 pacientes evaluados antes del cambio de práctica clínica y que fueron inicialmente reanimados con 100% de oxígeno, la mediana de $SatO_2$ era de 84 y 92% a los 2 y 5 minutos de vida, respectivamente. De todos estos estudios se deduce que un porcentaje elevado de los recién nacidos extremadamente prematuros precisa de ayuda ventilatoria, y sobre todo de oxígeno suplementario para alcanzar valores estables de $SatO_2$ a los 20 minutos de vida postnatal. El problema principal se plantea en el hecho de que la administración de aire ambiente (21%) en muchos casos no consigue que el prematuro alcance niveles superiores a los valores fetales, mientras que la administración de elevadas concentraciones de oxígeno puede conducir a la hiperoxemia con las consecuencias derivadas del estrés oxidativo. Por ello, como se verá en el apartado de reanimación, la tendencia actual es ajustar la FiO_2 de acuerdo con las medidas continuadas de $SatO_2$ y la frecuencia cardíaca de forma individualizada.

Finalmente, Dawson J. y colaboradores han registrado valores de saturación de oxígeno durante los primeros minutos de vida en un grupo amplio de recién nacidos a término y pretérmino monitorizados con pulsoximetría y que no precisaron ninguna intervención activa en la sala de partos (ventilación o administración de oxígeno). El procesado de los datos obtenidos mediante el uso de un modelo matemático ha permitido configurar un nomograma de valores "normales" de $SatO_2$ durante los primeros 10 minutos de vida (ver Figura 6), tanto en nacidos a término como pretérmino. Este nomograma puede servir de orientación durante la reanimación para facilitar el ajuste de la FiO_2 de acuerdo con los valores que se vayan obteniendo mediante pulsoximetría.

>> FIGURA 6.



Parámetros estudiados en la reanimación de recién nacidos a término asfixiados reanimados con aire ambiente versus oxigeno al 100% en distintas publicaciones (with permission of Niermeyer S, Vento M J Fetal Maternal & Neonatal Med 2.004)

II. 4. REANIMACIÓN CON AIRE AMBIENTAL: FUNDAMENTOS Y EXPERIENCIA CLÍNICA

II.4.1. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

La **reanimación** del recién nacido es uno de los procedimientos médicos más ampliamente extendidos, ya que se calcula que de los 130 millones de partos que tienen lugar cada año en el mundo, unos 4 millones precisarán de maniobras activas de reanimación por **asfixia** intraparto. De estos recién nacidos afectados, un 25% fallece durante el período neonatal y otro 25%, es decir un millón de neonatos, desarrolla algún tipo de secuela. Por lo tanto, lograr una óptima reanimación y, por ende, una disminución de la mortalidad y morbilidad secundarias a la asfixia intraparto, es un gran reto para los neonatólogos.

Las recomendaciones más generalizadas realizadas por los organismos internacionales más representativos sugieren el uso de oxígeno puro como mezcla gaseosa ideal para realizar la reanimación del neonato asfíctico. Sin embargo, esta recomendación fue introducida sin experiencia previa adquirida mediante estudios clínicos aleatorizados. Se asumió, basándose en la experiencia clínica, que el uso de oxígeno al 100% favorecería una más rápida normalización de la hipoxemia. En gran medida, esta convicción se basaba en el hecho de que la ventilación durante la asfixia con elevadas concentraciones de oxígeno favorecía la vasodilatación de los vasos pulmonares y, por lo tanto, la hematosis. En ciertos trabajos experimentales se comprobó cómo conejos sometidos a isquemia miocárdica transitoria presentaban una menor área de infarto cuando se les administraba oxígeno hiperbárico durante el período isquémico y a continuación de éste. Sin embargo, la mayoría de los trabajos experimentales realizados en los últimos años en modelos animales ha venido a demostrar que la reanimación con aire ambiental era igual de eficiente que el oxígeno al 100%. Es más, la utilización de bajas concentraciones de oxígeno durante la resucitación del cerdo asfixiado disminuye las concentraciones tisulares de hipoxantina, y por lo tanto, la generación de radicales libres de oxígeno. Asimismo, la utilización de oxígeno al 100% provocaba situaciones de hiperoxia prolongada (PaO_2>100 mmHg) que disminuían la capacidad de respuesta a la ventilación. Los valores de gasto cardíaco, flujo cerebral, resistencia vascular cerebral, así como flujo regional a determinados órganos como miocardio, bazo, riñón, músculos esqueléticos, dermis o intestino, no diferían entre los animales reanimados con aire o con oxígeno puro. Por otra parte, los estudios necrópsicos del cerebro realizados en animales con asfixia severa experimental reanimados con aire y con oxígeno puro no mostraron diferencia alguna[7]. Es más, en estudios recientes, se observó cómo los niveles de hipoxantina en el tejido cerebral se normalizaban más rápidamente en animales reanimados con aire que en aquéllos en quienes se había usado oxígeno al 100%. La disminución de la resistencia vascular pulmonar es uno de los argumentos más utilizados para defender el uso de altas concentraciones de oxígeno. Trabajos realizados en modelo experimental de cerdo recién nacido asfixiado han demostrado fehacientemente que el uso de aire ambiental reduce de forma eficaz y muy similar las resistencias vasculares pulmonares. El tema es evitar hipoxia y NO inducir hiperoxia, y estos hallazgos confirman hipótesis previas que indicaban que subir la PaO_2 por encima de 50 mmHg no producía una mayor o más rápida vasodilatación de los vasos pulmonares. De hecho, existe evidencia actual que 100% de oxígeno aumenta la presión pulmonar y que antioxidantes podrían ser útiles en modelos animales.

II.4. 2. ENSAYOS CLÍNICOS EN NACIDOS A TÉRMINO

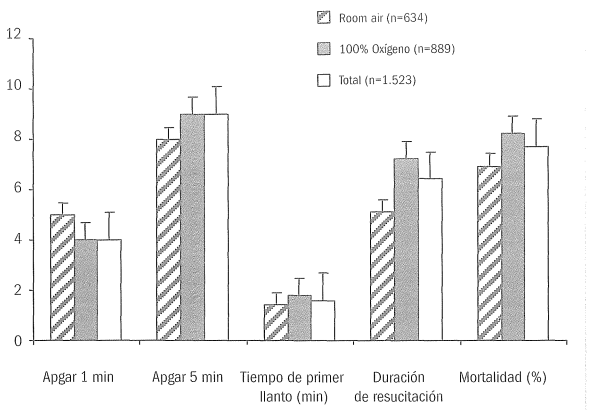
En total, desde 1.993, se han realizado 11 estudios que han comparado la reanimación con aire ambiental frente al uso tradicional del oxígeno puro. Los estudios tienen características diversas. Así, tres de ellos comprenden recién nacidos pretérmino hasta un peso de 1.000 gramos como límite inferior, mientras que los otros tres sólo comprenden recién nacidos a término. Por otra parte, tres estudios realizan una pseudo-aleatorización, de modo que los casos se reanimaron con aire o con oxígeno de acuerdo a si el día de nacimiento fue par o impar. Sin embargo, en otros estudios se realizó la randomización mediante el uso de números aleatorios asignados a la historia de la madre de forma totalmente secreta y que sólo en el momento de la reanimación fue revelado. Los estudios aleatorizados también están cegados para la fuente de gas utilizada para la reanimación, ya que en estos estudios la enfermera abría un sobre en el que un número aleatorio le indicaba qué tipo de mezcla gaseosa debía utilizar, y a continuación ella cambiaba el mezclador de aire-oxígeno de la reanimadora a 21 ó 100% de oxígeno, sin que el equipo de reanimación tuviera conocimiento de la concentración de gas que utilizaban.

En todos los estudios se han excluido recién nacidos con malformaciones congénitas. En tres estudios, además, se excluyeron gestantes y recién nacidos con hipertermia o con un pH de cordón umbilical superior a 7,05.

Entre los criterios de inclusión constaba la presencia de una bradicardia de menos de 80-100 latidos por minuto al nacimiento, hipotonía no responsiva a estímulos táctiles, apnea y palidez mucocutánea. La valoración de Apgar al minuto resultó inferior a 4 en la mayoría de los recién nacidos.

Los parámetros clínicos más relevantes que se han estudiado en los distintos trabajos han sido: i) Apgar al minuto y cinco minutos; ii) tiempo de inicio del primer llanto; iii) tiempo de establecimiento de una respiración espontánea y mantenida (o tiempo total de reanimación); iv) frecuencia cardíaca; v) saturación de oxígeno y vi) mortalidad. En realidad, lo que se ha valorado ha sido el tiempo inicial de respuesta a la reanimación y el tiempo total que ha precisado el neonato asfíctico para establecer una autonomía respecto al equipo reanimador. Los resultados están expresados gráficamente en la Figura 7.

>> FIGURA 7.



i. TEST DE APGAR

Los valores clínicos del test de Apgar no han sido sustancialmente diferentes, aunque se observa una tendencia a una disminución del Apgar al minuto en los pacientes reanimados con oxígeno al 100% y ello es debido a que la sobre-oxigenación puede reducir la respuesta de los quimiorreceptores periféricos carotídeos, retrasando el inicio de la respiración espontánea y alterar uno de los parámetros valorados por el test de Apgar.

II Y III. INICIO DEL LLANTO Y ESTABLECIMIENTO DE UNA RESPIRACIÓN MANTENIDA

Tanto el tiempo para el inicio del primer llanto como para el establecimiento de una respiración autónoma mantenida fueron menores, en forma significativa, en el grupo reanimado con aire ambiente, en todos los ensayos realizados. Las diferencias pueden oscilar en el parámetro referido al primer llanto entre 24 segundos y 1 minuto de retraso en el grupo con oxígeno puro. Si consideramos el tiempo para establecer una respiración autónoma, y por lo tanto la duración de la reanimación, la media para el grupo reanimado con 100% de oxígeno fue de 6,8 ± 1,2 minutos, mientras que en el grupo reanimado con aire ambiente fue de 5,5 ± 1,5 minutos, lo que es altamente significativo. Por otro lado, si tenemos en cuenta la diferencia de tiempo y de concentración de oxígeno, los niños reanimados con oxígeno puro recibieron un promedio de 350 mL más de oxígeno que los neonatos reanimados con aire.

IV. FRECUENCIA CARDÍACA (FC)

Con toda seguridad, el parámetro más fiable indicativo de éxito en la reanimación es la FC. Ésta debe ser monitorizada de forma continua a lo largo del proceso de reanimación por auscultación, ya que incluso con los monitores más precisos, existe la posibilidad de fallos y, además, no siempre están disponibles.

Al minuto de vida, la mediana para la FC en una población que necesita desde un punto de vista clínico soporte ventilatorio al nacimiento está en torno a los 90 latidos por minuto (lpm) (percentil 10-90: 55 - 135 lpm). Estos recién nacidos están bien bradicárdicos (FC <80-100 lpm) o apnéicos. Después de 30 segundos, la FC se incrementa a 113 lpm (percentiles 10-90: 80-144 lpm), y 3 minutos después, el ritmo cardíaco se sitúa en 130 lpm (percentiles 10-90: 100-155 lpm). Por lo tanto, una reanimación con éxito incrementa la FC en una media de 23 lpm en los primeros 1,5 minutos, y en 40 lpm a los 3 minutos de vida. Aunque algunos estudios han mostrado claramente que la frecuencia cardíaca se normaliza con un ritmo idéntico ya sea con aire ambiente que con oxígeno puro, seguimos recomendando el uso de oxígeno en el caso de que a los 1,5 minutos de vida no se haya iniciado una recuperación adecuada de dicha frecuencia.

V. SATURACIÓN DE OXÍGENO

La curva normal de saturación de oxígeno debería ser seguida con la mayor aproximación posible. La elaboración de esta curva de saturación está siendo realizada con nuestra base de datos y será publicada próximamente. En recién nacidos que precisan intervención al nacimiento, con un Apgar al minuto >6 y que recibieron aire ambiente con bolsa y mascarilla, la mediana de la SaO_2 al minuto de vida fue del 65%, con unos percentiles 10-90 con una horquilla entre 43-80%. A los tres y cinco minutos, la cifra de saturación era de 85% (percentiles 10-90: 60-90%) y de 90% (percentiles 10-90: 75-95%), respectivamente. En forma sorprendente, aquellos niños que fueron reanimados con oxígeno puro no tenían saturaciones más elevadas a los 10 minutos de vida. Esto indicaría que un recién nacido no parece que deba tener saturaciones por encima del 90% incluso entre los 5 y 10 minutos de vida.

VI. MORTALIDAD

En el más reciente estudio realizado por Saugstad OD y colaboradores (2.008) se revisaron todos los estudios aleatorizados y cuasi aleatorizados en un meta-análisis sobre recién nacidos con depresión postnatal que fueron reanimados con aire ambiente u oxígeno al 100%. Se identificaron 10 estudios en total que incluyeron 1.082 recién nacidos a término que recibieron oxígeno puro, y 1.051 recién nacidos que fueron reanimados con aire. Los resultados del meta-análisis indican que hay una reducción significativa del riesgo relativo para la mortalidad neonatal en el grupo que recibió aire ambiente de 0,69 (Intervalo de confianza (IC) 95% 0,54-0,88) con un riesgo relativo de 0,32 (IC 95% 0,12-0,84) para aquellos que fueron verdaderamente aleatorizados y 0,74 (IC 95% 0,57-0,95) para los cuasi aleatorizados. Además, este estudio también revisó la tendencia a padecer encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, confirmándose una menor tendencia en el grupo reanimado con aire ambiente. Los autores concluyen que no sería ético realizar ensayos clínicos prospectivos aleatorizados comparan-

do aire ambiente frente a oxígeno puro dados los resultados ya existentes en la literatura. Ante esta tesitura, se promueve la idea de monitorizar estrechamente la saturación de oxígeno y el pulso durante la reanimación para ajustar ("titrate") de forma individualizada los suplementos de oxígeno a la respuesta del paciente. El concepto de **Unidad de Cuidados Intensivos en la Sala de Partos** (UCIN-SP; *Delivery Room Intensive Care* – DRICU) va adquiriendo progresivamente más aceptación ya que permite atender óptimamente al recién nacido en la sala de partos con toda la tecnología disponible evitando causar un daño evitable, y complicar la evolución posterior del RN. Algunos autores, sin embargo, han mostrado reticencias en relación al uso del aire ambiente como mezcla gaseosa para el inicio de la reanimación, especialmente en aquellos pocos pacientes más graves con situación de colapso circulatorio y bradicardia severa. Su argumento es que la utilización de aire ambiente no facilitaría el retorno a una circulación espontánea ni garantizaría la perfusión del sistema nervioso central. No obstante, existen estudios recientes experimentales en un modelo de cerdo asfixiado en el que el tiempo de retorno a una circulación espontánea es idéntico en animales reanimados con aire ambiente y con oxígeno al 100%. Además, sólo hace falta reflexionar que los adultos que han sido reanimados "boca a boca", asegurando ventilación y circulación, recibieron sólo una FiO_2 de alrededor de 17% (mucho menos que aire ambiente, debido al CO_2 expirado por el reanimador).

VII. RESULTADOS BIOQUÍMICOS: GASES EN SANGRE

Los neonatos asfícticos no han mostrado diferencias significativas en relación con el pH (evaluado como – Log $[H^+]$), independientemente de la mezcla gaseosa utilizada para su reanimación. Tampoco se han observado diferencias significativas respecto a los valores de P_aCO_2. Sin embargo, la PaO_2 fue significativamente más elevada en los recién nacidos reanimados con 100% de oxígeno que en aquellos que lo fueron con aire ambiente, e incluso se mantuvo a los 15 minutos de vida en el grupo que recibió 100% de oxígeno. La hiperoxemia se ha asociado a una serie de efectos negativos que incluyen un aumento del consumo de oxígeno y del ritmo metabólico, un incremento en la activación de leucocitos y células endoteliales, y una mayor formación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno. Éstas últimas son reguladores extremadamente importantes de las vías de señalización intracelular que modulan la síntesis de ADN y ARN, de proteínas, activación enzimática, e influyen directamente en el ciclo celular. Por lo tanto, el estrés oxidativo puede influir en el crecimiento y desarrollo normal de las células e inducir la muerte por apoptosis o necrosis.

VIII. RESULTADOS DE ESTRÉS OXIDATIVO

Los estudios del estrés oxidativo se han basado en las determinaciones del tripéptido glutatión tanto en su forma reducida (GSH) como oxidada (GSSG), cuyo cociente (GSH/GSSG) es uno de los parámetros más fiables de estrés oxidativo intracelular. Asimismo, hemos estudiado las enzimas relacionadas con el ciclo redox del glutatión en su totalidad. Así, glutatión oxidasa (GPx), glutatión reductasa (GSH-reductasa) y glutatión transferasa (GSH-transferasa). De igual manera, en los distintos trabajos hemos evaluado la actividad de enzimas antioxidantes como indicadores indirectos de la presencia de un estrés oxidativo. Se ha estudiado la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT). Finalmente, el daño oxidativo al ADN se ha determinado mediante la valoración de la excreción urinaria de 8-oxo-di-hidroguanosina, una base oxidada del ADN.

La **asfixia intraparto** produce una disminución significativa del cociente GSH/GSSG indicativa de estrés oxidativo en el postparto inmediato, sin haber diferencias significativas entre los neonatos reanimados con aire ambiente o con oxígeno a los 3 días de vida postnatal. Sin embargo, desde un primer momento se observa una mayor activación de las enzimas redox del ciclo del glutatión así como la actividad de las enzimas antioxidantes en el grupo reanimado con oxígeno puro. Esta activación correlaciona significativamente con el tiempo de duración de la reanimación, así como con las cifras de PaO_2, lo que sugiere que la **hiperoxemia** es un factor causal de estrés oxidativo. Estudios realizados a largo plazo demuestran que a las cuatro semanas de vida postnatal, los valores del cociente GSH/GSSG siguen siendo indicativos de estrés oxidativo en los neonatos que fueron reanimados con oxígeno puro, mientras que los que fueron reanimados con aire ambiente no presentan esta alteración. Idéntico resultado se ha observado con la eliminación urinaria de 8-oxo-di-hidroguanosina, que es significativamente más elevada en los pacientes que fueron reanimados con oxígeno puro, incluso a las ocho semanas de vida postnatal.

IX. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA MORBILIDAD A LARGO PLAZO

El seguimiento de pacientes asfixiados reanimados con aire ambiente o con oxígeno al 100% ha sido motivo de un estudio publicado recientemente. Un total de 213 pacientes (91 reanimados con aire ambiente – 42,7%- y 122 con oxígeno puro – 57,3%) fueron evaluados con un cuestionario diseñado ex profeso para el estudio. El cuestionario utilizado era muy sencillo y pretendía detectar trastornos neurológicos obvios. Se registró la edad a la que se alcanzaron los hitos o puntos clave del desarrollo. Se definió la prensión inteligente con el oponente del pulgar; se contaron las palabras del vocabulario del niño/a y si podía formar frases de dos palabras; la audición se registró si la madre observaba que el niño/a se giraba al sonido de una campana; la marcha se consideró normal si el paciente era capaz de estar de pie solo y sin apoyo. Se diagnosticó ***parálisis cerebral*** (PC) si el examinador encontró al paciente espástico y con un incremento de los reflejos tendinosos profundos. Se revisó el desarrollo mental mediante una entrevista sencilla con el examinador. Se anotó cualquier patología que pudiera tener relevancia, como septicemia/meningitis, error innato del metabolismo, traumatismos craneales, malnutrición grave u otras causas que pudieran provocar un retraso en el desarrollo. El examinador incluyó en la evaluación un estudio clínico neurológico exhaustivo.

No hubo diferencias significativas en cuanto al logro de hitos del desarrollo, dl uso de la pinza inteligente o la marcha entre los grupos de aire ambiente y oxígeno puro. Asimismo, tampoco se detectaron diferencias respecto a la adquisición del lenguaje o en la capacidad auditiva. De los pacientes, 17 desarrollaron parálisis cerebral y uno hemiparesia. Nueve pertenecían al grupo de aire ambiente (siete con di/hemiplejia espástica, uno con cuadriplejia espástica y otro con parálisis cerebral mixta), y nueve al grupo de oxígeno puro (seis con diplejia espástica; dos con PC mixta y uno con hemiparesia), sin diferencias significativas entre ambos. Dos pacientes en cada grupo presentaron convulsiones febriles. Otros trastornos neurológicos como retraso mental o retraso motor grave fueron hallados en cinco pacientes del grupo de aire ambiente y cuatro niños del grupo de oxígeno puro. De todo ello se concluye que no existen diferencias significativas en el neurodesarrollo de los pacientes asfícticos si se los reanima con aire ambiente, o sea independientemente del tipo de reanimación utilizado.

La reanimación con aire ambiental del recién nacido asfixiado a término o prematuro de más de 1.000 g es tan segura y eficaz a corto y largo plazo como se demuestra en los trabajos publicados hasta la fecha. Es más, el uso del aire ambiente favorece el inicio precoz de la respiración espontánea (tiempo para el primer llanto) y reduce el tiempo de reanimación (tiempo de establecimiento de un patrón mantenido de respiración espontánea). Con el empleo de aire ambiente se reduce, en promedio, 380 mL la cantidad de oxígeno puro recibido durante la reanimación. El seguimiento de estos pacientes a los 18-24 meses no indica diferencias significativas en el neurodesarrollo ni en la incidencia de parálisis cerebral o trastornos importantes del desarrollo mental o motor.

Respecto a la mortalidad, los estudios de meta-análisis indican que la reanimación con aire ambiente reduce significativamente la mortalidad. No se trata de estudios aleatorizados en su totalidad (algunos estudios incluyen pseudo-aleatorización) y el número de pacientes no es el óptimo, pero, con todo, los resultados a favor del aire ambiente son significativos y deben ser tenidos en cuenta para considerar los efectos deletéreos de 100% de oxígeno.

Por último, la presencia de un mayor grado de estrés oxidativo a corto y largo plazo en los pacientes que recibieron oxígeno puro frente a los que recibieron aire ambiente, nos debe llevar a reflexionar acerca de la posibilidad de que estemos induciendo, en un período especialmente sensible de la vida (transición fetal-neonatal), cambios en la señalización celular que puedan provocar trastornos a largo plazo con consecuencias imprevisibles.

II.4. 3. ENSAYOS CLÍNICOS EN NACIDOS PREMATUROS

La utilización de restricciones de oxígeno en la reanimación de los recién nacidos con prematuridad extrema parte del conocimiento de la inmadurez del sistema antioxidante, pero también de la citoarquitectura y fisiología pulmonares. La agresión precoz, incluso en los primeros minutos con elevadas concentraciones de oxígeno, puede causarle daños irreparables a la estructura pulmonar, y también dar lugar a un proceso inflamatorio que tiene traducción en otros órganos de la economía como el hígado, el intestino o el sistema nervioso central.

Hasta el momento, sólo se han publicado unos pocos ensayos clínicos en prematuros extremos con un número reducido de pacientes. Wang CL et al aleatorizaron recién nacidos ≤32 semanas de gestación para iniciar la reanimación con aire ambiente o con oxígeno puro. Las saturaciones "diana" eran de 75% a los 3 minutos de vida y 85% a los 5 minutos. Si la saturación diana no se alcanzaba, la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) se incrementaba en tramos de 25% cada vez. Sin embargo, en los pacientes que mostraban bradicardia intensa, la FiO_2 se cambiaba inmediatamente al 100%. La conclusión más relevante de este estudio fue que ninguno de los prematuros pertenecientes al grupo reanimado con aire pudo ser satisfactoriamente reanimado sin recibir un suplemento de oxígeno. En otro estudio, Rabi J. y colaboradores combinaron 3 estrategias diferentes. Un grupo se reanimó con oxígeno puro y otros dos grupos recibieron inicialmente 100 o 21% de FIO_2, pero ésta se fue ajustando de acuerdo con las medidas del saturímetro. El objetivo era lograr una estabilización de la SpO_2 de 85-92% al final de la reanimación. Es interesante señalar que ambos grupos experimentales alcanzaron el objetivo utilizando una FiO_2 similar, entre el 27-45%. El tercer estudio publicado en este ámbito fue realizado por el grupo de M. Vento en el Hospital La Fe (Valencia). Escrig R. y colaboradores aleatorizaron recién nacidos de extremada baja edad de gestación (≤28 semanas) y que precisaban reanimación activa con una FiO_2 inicial de 30% o 90%, y su diana de saturación fue de 75% a los 5 minutos y de 85% a los 10 minutos de vida. La FiO_2 fue continuamente ajustada de acuerdo con los requerimientos de los pacientes. Es de destacar que el grupo que inició la reanimación con una FiO_2 del 30% precisó incrementos progresivos de la cantidad de oxígeno administrada, mientras que el grupo que comenzó con 90% precisó la retirada progresiva de éste. Al llegar a los 5 minutos de vida, ambos grupos precisaban una FiO_2 alrededor del 40-45%, lo que coincide con los resultados de Rabi y col. Es más, no hubo diferencias en la SpO_2 en ambos grupos, pero la carga de oxígeno fue mayor en el grupo de alta concentración inicial de oxígeno. Adicionalmente, en un segundo estudio, Vento y col. demostraron que los prematuros reanimados con bajas concentraciones de oxígeno presentaban valores de los marcadores de estrés oxidativo e inflamación significativamente más bajos que los que recibieron alta concentración de oxígeno. Es más, éstos últimos desarrollaron displasia broncopulmonar con una incidencia que fue el doble del grupo reanimado con baja concentración de oxígeno.

Otro aspecto muy importante es el modo de la administración del oxígeno. En un reciente estudio de Rabi y col. se demostró que la SpO_2 preductal aumentaba mucho más lentamente en los recién nacidos que recibían oxígeno mediante flujo libre durante la reanimación, comparado con recién nacidos normales cuyo incremento en la SpO_2 era similar al de aquellos pacientes reanimados con oxígeno al 100% pero con presión positiva en la vía respiratoria.

Como conclusiones de este capítulo podríamos indicar que a todo recién nacido que precise reanimación en la sala de

partos se le debería colocar lo antes posible un pulsioxímetro pre-ductal, es decir, en la muñeca derecha. Los paritorios deberían disponer de tomas de aire y oxígeno, y de mezcladores que permitiesen ventilar con la FiO_2 elegida por el reanimador, de acuerdo con lo considerado necesario y no excesivo con los conocimientos actuales. Aquellos RN a término que precisan reanimación en la sala de partos no deben recibir 100% de oxígeno (a menos que se demuestre su necesidad) y, de no haber otra posibilidad, deben recibir inicialmente un 21% de oxígeno. Luego se debe ajustar la concentración de oxígeno de acuerdo con la respuesta obtenida, evidenciada en el incremento rápido de las pulsaciones, mejoría de la SpO_2 (evaluar de acuerdo con el nomograma), inicio de movimientos espontáneos y adquisición de tono y/o llanto. En los casos extremadamente graves, la falta de respuesta puede obligar al clínico a cambiar rápidamente a oxígeno puro. En el caso del recién nacido muy prematuro, la mayor parte de las veces no será necesaria una reanimación propiamente dicha, sino un apoyo para que pueda realizar una transición fetal neonatal más eficiente. Para ello, podemos empezar con FiO_2 entre 21-30% aplicada con presión positiva (CPAP-nasal; CPAP-mascarilla) de 4-6 cm H_2O o presión positiva intermitente con presión positiva al final de la espiración (presión máxima de 14-20 cm H_2O según el peso, la edad gestacional y enfermedad pulmonar, con presión al final de la espiración de 5 cm H_2O). Se observará durante unos minutos la respuesta del pulso y la saturación de acuerdo con las referencias del nomograma para no precipitarnos a incrementos excesivamente rápidos. El objetivo aceptado es de 85% a los 10 minutos de vida. Es importante destacar que la sala de partos debe estar equipada con la tecnología más moderna (CONCEPTO de UCIN-SP) para evitar daño al prematuro por hiperpresión, exceso de volumen corriente, hiperoxemia, hipocapnia, hipotermia y otros.

Para finalizar, referimos al lector al CAPÍTULO XVII: Cuidados de enfermería del RN con oxígeno suplementario.

BIBLIOGRAFÍA

REVISIONES GENERALES DE REANIMACIÓN

- American Heart Association. 2005 American Heart Association (AHA). Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC) of Pediatric and Neonatal Patients: Pediatric Basic Life Support. Pediatrics 2006; 117: e989-1004.
- Leone T.A., Finer N.N. Neonatal Resuscitation: Beyond the Basics. NeoReviews 2005; 6:177- 183.
- Saugstad O.D. Resuscitation of the Asphyctic Neonates: New Insights Lead to New Therapeutic Possibilities. Biol Neonate 2001; 79:258-260.
- Perlman J.M. Delivery Room Resuscitation. Semin Fetal Neonatal Med 2008; doi:10.1016/j.siny.2008.07.001.
- Vento M., Aguar M., Leone T.A., Finer N.N., Gimeno A., Rich W., Saenz P., Escrig R., Brugada M. Using Intensive Care Technology in the Delivery Room: a New Concept for the Resuscitation of Extremely Preterm Neonates. Pediatrics 2008; 122:1113-1116.
- Australian Resuscitation Council. Section 13. ARC Manual of Guidelines. Neonatal Guidelines. http://www resus org au/ 2006 February. Available from: URL: http://www.resus.org.au/.
- Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Manual de Reanimación Neonatal (Sociedad Española de Neonatología). Second ed. Madrid: Ergon. Available from www.se-neonatal.es; 2007.
- Jobe A.H., Hillman N., Polglase G., Kramer B.W., Kallapur S., Pillow J. Injury and Inflammation from Resuscitation of the Preterm Infant. Neonatology 2008; 94:190-6.
- Vento M., Cheung P.Y., Aguar M. The First Golden Minutes of the Extremely Low Gestational Age Neonate: a Gentle Approach. Neonatology 2009; 95:286-298.

EXPERIMENTACIÓN EN REANIMACIÓN

- Jankov R.P., Negus A., Tanswell A.K. Antioxidants as Therapy in the Newborn: Some Words of Caution. Pediatr Res 2001; 50:681-687.
- Chapados I., Cheung P.Y. Not All Models are Created Equal: Animal Models to Study Hypoxic-Ischemic Encephalopathy of the Newborn. Neonatology 2008; 94:293-99.
- Maltepe E., Saugstad O.D. Oxygen in Health and Disease: Regulation of Oxygen Homeostasis – Clinical Implications. Pediatr Res 2009; 65:261-8.
- Cheung P.Y., Obaid L., Emara M., Brierley Y., Johnson S.T., Chan G.S., Jewell L., Korbutt G., Bigam D.L. Cardio-Renal Recovery of Hypoxic Newborn Pigs after 18%, 21% and 100% Reoxygenation. Intensive Care Med 2008; 34:1114-21.
- Lakshminrusimha S., Russell J.A., Steinhorn R.H., Swartz D.D., Ryan R.M., Gugino S.F., Wynn K.A., Kumar V.H., Mathew B., Kirmani K., Morin F.C. 3rd. Pulmonary Hemodynamics in Neonatal Lambs Resuscitated with 21%, 50% and 100% Oxygen. Pediatr Res 2007; 62:313-8.
- Patel A., Lakshminrusimha S., Ryan R.M., Swartz D.D., Wang H., Wynn K.A., Kumar V.H. Exposure to Supplemental Oxygen Downregulates Antioxidant Enzymes and Increases Pulmonary Arterial Contractility in Premature Lambs. Neonatology 2009; 96:182-92.
- Markus T., Hansson S., Amer-Wåhlin I., Hellström-Westas L., Saugstad O.D., Ley D. Cerebral Inflammatory Response after Fetal Asphyxia and Hyperoxic Resuscitation in Newborn Sheep. Pediatr Res 2007; 62:71-7.
- Bookatz G.B., Mayer C.A., Wilson C.G., Vento M., Gelfand S.L., Haxhiu M.A., Martin R.J. Effects of Supplemental Oxygen on Reinitiation of Breathing after Neonatal Resuscitation in Rat Pups. Pediatr Res 2007; 61:698-702.
- Andresen J., Carlsen B., Solberg R., Mokrid L., Goverud I.L., Loben E.M., Saugstad O.D. Newborn Piglets Exposed to Hypoxia after Nicotine or Saline Pretreatment: Long-Term

Effects on Brain and Heart. J. Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22:161-8.

- Solberg R., Andresen J., Escrig R., Vento M., Saugstad O.D. Resuscitation of Piglets with Oxygen Induces a Dose-Dependent Increase in Markers of Oxidation. Pediatr Res 2007; 62:559-63.

PULSOXIMETRÍA

- Finer N., Leone T. Oxygen Saturation Monitoring for the Preterm Infant: the Evidence Basis for Current Practice. Pediatr Res 2009; 65:375-80.
- Mariani G., Brener P., Ezquer A., Aguirre A., Esteban M.L., Perez C., Jonusas S.F., Fustiñana C. Pre-Ductal and Post-Ductal O_2 Saturation in Healthy Term Neonates After Birth. J. Pediatr 2007; 150:418-421.
- Kamlin C.O., O'Donnell C.P., Davis P.G., Morley C.J. Oxygen Saturation in Healthy Infants Immediately after Birth. J. Pediatr 2006; 148:585-89.
- O›Donnell C.P.F., Kamlin C.O.F., Davis P.G., Morley C.J. Obtaining Pulse Oximetry Data in Neonates: a Randomised Crossover Study of Sensor Application Techniques. Archives of Disease Child Fetal neonatal Edition 2005; 90:F84-F85.
- Saugstad O.D. Oxygen Saturations Immediately after Birth. J. Pediatr 2006; 148:569-70.
- House J.T., Schultetus R.R, Gravenstein N. Continuous Neonatal Evaluation in the Delivery Room by Pulse Oximetry. Journal of Clinical Monitoring 1987; 3:96-100.
- Castillo A., Sola A., Baquero H., Neira F., Alvis R., Deulofeut R., Critz A. Pulse Oxygen Saturation Levels and Arterial Oxygen Tension Values in Newborns Receiving Oxygen Therapy in the Neonatal Intensive Care Units: is 85% to 93% an Acceptable Range? Pediatrics 2008; 121:882-9.
- Dawson J.A., Kamlin O.C., Vento M., Wong C., Donath S.C., Davis P.G., Morley C.J. Defining Normal Range for Oxygen Saturation in Newly Born Infants. EPAS 2009; 3860.186.
- Rabi Y., Yee W., Chen S.Y., Singhal N. Oxygen Saturation Trends Immediately After Birth. J. Pediatr 2006; 148:590-94.

MANEJO DEL OXÍGENO

- Stola A., Schulman J., Perlman J. Initiating Delivery Room Stabilization/Resuscitation in Very Low Birth Weight Infants with an FiO_2 less than 100% is Feasible. J. Perinatol 2009 April 9. [Epub ahead of print].
- Clark R.L., Lui K., Oei J.L. Use of Oxygen in the Resuscitation of Preterm Infants: Current Opinion and Practice in Australia and New Zealand. J. Paediatr Child Health 2009; 45:31-5.
- Sola A., Saldeño Y.P., Favareto V. Clinical Practices in Neonatal Oxygenation: Where have we Failed? What can we do? J. Perinatol 2008; 28 Suppl 1:828-34.
- Vento M., Sastre J., Asensi M.A., Viña J. Room Air Resuscitation Causes Less Damage To Heart And Kidney Than 100% Oxygen. Am J. Respir Crit Care Med 2005; 172:1393-8.
- Vento M., Sastre J., Asensi M., Pallardo F., García-Sala F., Viña J. Resuscitation With Room Air Instead Of 100% Oxygen Prevents Oxidative Stress In Moderately Asphyxiated Term Neonates. Pediatrics 2001; 107:642-647.
- Saugstad O.D., Ramji S., Soll R., Vento M. Resuscitation With Room Air Or Pure Oxygen: An Updated Meta-Analysis. Neonatology 2008; 94:176-82.
- Saugstad O.D., Rootwelt T., Vento M. Response to Resuscitation. Acta Paediatrica 2005; 94:1-6.
- Ten V.S., Mastsiukevich D. Room Air Or 100% Oxygen For Resuscitation Of Infants With Perinatal Depression. Curr Opin Pediatr 2009; 21:188-193.
- Dawson J.A., Kamlin C.O.F., Vento M., Wong C., Donath S.M., Davis P.G., Morley C.J. Defining The "Normal" Range For Oxygen Saturation In Newly Born Infants. EPAS 2009; 3860.186. Wang C.L., Anderson C., Leone T.A., Rich W., Govindaswami B., Finer N.N. Resuscitation Of Preterm Neonates Using Room Air Or 100% Oxygen. Pediatrics 2008; 121:1083-89.
- Rabi Y., Singhal N., Nettel-Aguirre A., Yee W.H., Proud D. Effect Of Oxygen Exposure During Newborn Resuscitation On Lung Injury. EPAS 2008; 5894.7
- Escrig R., Arruza L., Izquierdo I., Villar G., Saenz P., Gimeno A., Moro M., Vento M. Achievement Of Targeted Saturation Values In Extremely Low Gestational Age Neonates Resuscitated With Low Or High Oxygen Concentrations: A Prospective, Randomized Trial. Pediatrics 2008; 121:875-881.
- Vento M., Roberts J.L., Escrig R., Arduini A., Arruza L., Gimeno A., Izquierdo I., Villar G., Moro M., Sastre J., Asensi M.A., Ledo A. Lung Oxidative Stress And Inflammation Can Be Prevented Using Lower FiO2 In The Resuscitation Of ELBW Infants. Arch Dis Child 2008; 93 (Suppl II): espnic13.
- Rabi Y., Chen S.Y., Yee W.H., Singhal N. Relationship Between Oxygen Saturation And The Mode Of Oxygen Delivery Used In Newborn Resuscitation. J. Perinatol 2009; 29:101-105.
- Rabi Y., Nettel-Aguirre A., Singhal N. Room Air Versus Oxygen Administration During Resuscitation Of Preterm Infants (ROAR Study) [5127.5]. 2008 Jun 5; Hawaii: Pediatric Academic Societies; 2008.
- Sola A. Oxygen For The Preterm Newborn: One Infant At A Time. Pediatrics 2008; 121:1257.
- Sola A., Rogido M.R., Deulofeut R. Oxygen As A Neonatal Health Hazard: Call For Detente In Clinical Practice. Acta Paediatr 2007; 96:801-12.

OXÍGENO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA SALUD NEONATAL

2

Augusto Sola | Richard Deulofeut

Lo que sabemos es uno de los peores obstáculos para aprender lo que no sabemos. El peor de los impedimentos es lo que creer que sabemos y estar equivocados.

Nuestro conocimiento es necesariamente finito, mientras que nuestra ignorancia es necesariamente infinita.

Karl Popper

Tres clases hay de ignorancia: no saber lo que debiera saberse; saber mal lo que se sabe, y saber lo que no debiera saberse.

Francois de la Rochefoucauld

Saber qué no se sabe constituye tal vez el más delicado y difícil saber.

José Ortega y Gasset

No saber creyendo saber, eso es una enfermedad.

Lao-Tse

Los doctores son hombres que prescriben medicinas de la cuales ellos saben poco, para curar enfermedades de las cuales ellos saben menos, para seres humanos de los cuales ellos no saben nada.

Voltaire

Querer saber puede deberse a muchos motivos, como curiosidad, vanidad, egoísmo o ser conocido. Querer saber para servir mejor a un recién nacido y para poder ayudar al prójimo a que lo haga mejor es una virtud.

INTRODUCCIÓN

No hay droga de uso más frecuente en el recién nacido (RN) que el oxígeno. Pero no lo hemos empleado bien y aún hoy, en muchos casos, no sabemos cómo utilizarlo perfectamente. Lamentablemente, en la actualidad, muchos RN todavía reciben este potencial tóxico en forma caprichosa y azarosa. Varios autores, entre ellos el grupo del Dr. Vento, el del Dr, Saugstad y nuestro grupo han publicado estudios clínicos originales, revisados por pares, sobre el uso y los riesgos del **oxígeno**. Resumiré aquí mucho de lo conocido hasta hoy, con el objetivo de mejorar la administración del oxígeno y de disminuir los riesgos potenciales de su utilización en exceso, cuando NO es requerido. Algunos de estos aspectos están elegante y completamente descritos por Vento y colaboradores en la Sección 1 de este capítulo.

El empleo inapropiado del oxígeno es un peligro para la salud neonatal; su daño potencial está relacionado con el envejecimiento, con el ADN, con el cáncer, con retinopatía del prematuro, con el desarrollo del cerebro, con infecciones y demás. En sistemas biológicos, el estrés oxidativo y los daños al ADN son, en su mayoría, inducidos por los radicales hidroxilos (OH) y por la unión del hierro al ADN. La química de Fenton ilustra cómo formas activas de radicales hidroxilos y especies reactivas de oxígeno y de hierro son potencialmente dañinas. Los radicales de oxígeno le dan una batalla sin tregua a nuestro genoma, la cual puede ser aumentada por influencias del ambiente, tal como ha sucedido con el abuso en la administración de O_2. Por lo tanto, es hora de hacer una pausa reflexiva y juiciosa, que nos lleve a revisar la administración de este medicamento en nuestra práctica clínica.

J.H. Comroe Jr., un pionero en fisiología respiratoria clínica, expresó esta premisa: *"Ninguna droga produce sólo el efecto para el cual es prescrita, ellas invariablemente afectan otras funciones de sistemas y órganos"*. Nosotros no conocemos mucho acerca de la **oxigenación neonatal**, damos oxígeno sin conocer la dosis o los "niveles sanguíneos" a incontables recién nacidos que no siempre lo necesitan y de quienes no sabemos mucho. Además, lo hacemos sin preocuparnos por sus efectos en diferentes sistemas y órganos que potencialmente pueden causar daño y dejar secuelas. En 1.940, Comroe ya nos había advertido acerca de lo efectos adversos del oxígeno en los pulmones, el control respiratorio y el estado mental. Nosotros debemos recordarnos constantemente a nosotros mismos que mucho de algo bueno quizá venenoso. La **hiperoxemia** puede ser perjudicial y no hay enfermedades clínicas o condiciones fisiopatológicas conocidas que la causen. Cada vez que ocurre excesivo **estrés oxidativo**, probablemente es causado por el médico que administra oxígeno en exceso o sin ser necesario.

Estar atentos a evitar la hiperoxemia y las fluctuaciones amplias en la oxigenación durante el desarrollo resulta útil en el control y/o la prevención de algunos resultados adversos. Teniendo presente que no conocemos las dosis óptimas de ***oxígeno*** en todos los casos, algunas prácticas erróneas deben ser abandonadas. En la búsqueda de mejores resultados, es oportuno parafrasear a Karl Popper cuando dice que *"la ciencia es la habilidad para descubrir errores, no la verdad"*.

En esta sección, el objetivo es repasar los conceptos fisiológicos importantes de la **oxigenación neonatal** y analizar la información reciente de enfermedades asociadas al uso de oxígeno durante el período neonatal, incluyendo el papel del estrés oxidativo en el daño al ADN y al cerebro en desarrollo, el envejecimiento, el peligro por el aumento del riesgo de cáncer, la retinopatía del prematuro y la displasia broncopulmonar.

BREVE RESUMEN DE LA HISTORIA DEL OXÍGENO EN NEONATOLOGÍA

El O_2 fue descubierto como un compuesto químico hace más de 230 años, independientemente por Scheele en 1.773 y por Priestley en 1.774. Priestley fue acreditado como el descubridor por su publicación más temprana en 1.775. Lavoisier nombró al gas "oxígeno", que significa formador de ácido, y dio inicio a la "revolución química". Por lo que se sabe, Priestley fue la primera persona que inhaló aire enriquecido con O_2. Sin embargo, él nunca supo que lo había descubierto. Se encerró en una teoría incorrecta, insistió hasta su muerte en que él había descubierto el "aire deflogisticado" y advirtió a otros que se unieran a la evidencia y que no se dejaran llevar por sus prejuicios. Pronto, el valor del O_2 como gas respiratorio se entendió mejor y su uso médico se generalizó. Parece que, en 1.780, Chaussier administró O_2 a los bebés. En 1.917, se recomendó la administración intragástrica de oxígeno, práctica que duró hasta 1.950. En 1928, Flagg describió un método para la reanimación de los recién nacidos asfixiados utilizando O_2 y dióxido de carbono. Por una gran cantidad de años, la dosis de oxígeno administrada y su presión parcial en sangre no podían ser medidas. Mucho ha sucedido durante los últimos 30 a 60 años en este campo. La disponibilidad de mezcladores y analizadores de O_2 dio a los clínicos la posibilidad de controlar y conocer la dosis de O_2 (FiO_2) administrada. Sin embargo, en la actualidad, éstos no son usados siempre que un neonato es tratado con oxígeno.

La historia del desarrollo de los monitores de O_2 y de los dispositivos desarrollados para controlar su administración y evitar su toxicidad es muy interesante y la hemos resumido en algún artículo. La medición transcutánea continua no invasiva de la PaO_2, por más útil que haya sido, está actualmente en desuso. La medición de la saturación de O_2 con monitores de SpO_2 fue posible en los años 80 y su historia todavía está evolucionando. Aunque el cuidado efectivo verdadero esté basado en las revisiones sistemáticas de la evidencia obtenida de estudios clínicos, todavía no es posible demostrar los niveles óptimos y seguros de PaO_2 y SpO_2 durante la terapia con O_2.

La historia del uso del oxígeno evidencia posturas y actitudes similares a las que Priestley mencionara anteriormente. Mejorar una práctica tan familiar como es la administración de O_2 está tomando mucho más tiempo del que debería, en parte por la demora en aceptar los peligros y los riesgos del uso de O_2 excesivo y/o innecesario y por las guías escritas por organismos autorizados sin la evidencia suficiente. La historia de la oxigenación neonatal no ha concluido porque, como casi siempre sucede en la ciencia, algunas preguntas requieren ser bien entendidas para ser contestadas. Sin embargo, con los conocimientos actuales no podemos seguir demorando el mejorar el cuidado neonatal evitando el exceso de O_2, tanto en los RN de término, como en los de pretérmino.

CONCEPTOS BÁSICOS DE LA OXIGENACIÓN NEONATAL Y ASPECTOS CLÍNICOS PRÁCTICOS

La relación entre PaO_2 y SpO_2, las características de la molécula de hemoglobina (Hb) y conceptos básicos de la ecuación de gas alveolar necesitan ser tenidos en mente cuando se monitorea a RN con SpO_2. Muchos médicos ignoran algunos de los conceptos básicos y fundamentales en lo referente a oxigenación y su

monitoreo en esta era. Acabamos de finalizar una encuesta multinacional con respuestas de más de 4.800 profesionales del cuidado médico neonatal. Sólo el 15% reportó que había recibido educación formal en los conceptos de oxigenación neonatal, menos del 6% dijo que sabía cómo funcionan los monitores de SpO_2, y únicamente el 18% contestó correctamente las preguntas relacionadas con la ***ecuación del gas alveolar***, shunting y la curva de disociación de la ***oxihemoglobina***, demostrando una falla del proceso de educación en este tema.

La entrega de O_2 a los tejidos (mL de O_2/min) es algo que nosotros no medimos actualmente en la práctica clínica, pero al cuidar neonatos no podemos olvidar los factores fisiológicos fundamentales. La entrega de oxígeno a los tejidos es determinada por el contenido de O_2 de la sangre y su flujo a los tejidos u órganos específicos. Dicha entrega depende muy poco de la PaO_2. La oxigenación tisular y celular puede ser adecuada con una PaO_2 baja, siempre y cuando la SpO_2 sea de, por lo menos, 85-90% y sean adecuados, el volumen sistólico, el gasto cardíaco, el flujo de sangre y la concentración de Hb. Los factores implicados en la oxigenación de los tejidos son:

- Contenido de O_2 de la sangre.
- Concentración y calidad de la Hb, su capacidad de unirse al O_2 y la saturación resultante.
- Volumen sistólico (cantidad eyectada en cada latido sistólico).
- Gasto cardíaco (volumen sistólico por frecuencia cardíaca).
- Flujo de sangre a los tejidos (depende de gasto cardíaco y resistencia).
- Factores celulares y tisulares locales (muy variados y complejos).
- PaO_2.

Es decir, el contenido de O_2 de la sangre (mL de O_2/dl), el gasto cardíaco, las resistencias vasculares, el flujo sanguíneo y los fenómenos locales interactúan y determinan si la oxigenación es suficiente o no. Es de interés recordar que, en muchas células, la PO_2 **local** de 4-20 mmHg es suficiente para la oxigenación si todo el resto funciona adecuadamente.

La PaO_2 entre 6,7 kPa (50-55 Torr) y 53,2 kPa (400 Torr) tiene muy poco impacto en el ***contenido de O_2***. Cada 1 g/dl de Hb puede transportar, como máximo, 1,36 mL de O_2. El contenido de O_2 es la concentración de Hb x Saturación x 1,36/100. Un ejemplo: 15 x 90 x 1,36/100 = 18,3 mL/dl (o volúmenes de O_2 %) es el contenido de O_2. En RN cuando, las PaO_2 >75-80 mmHg con saturación 97-100%, el O_2 va disuelto en la sangre (no transportado por la Hb) y contribuye muy poco (casi nada) al ***contenido de oxígeno de la sangre***.

La mala entrega de O_2 e hipoxia tisular se puede deber a SpO_2 <80-85%, baja concentración de Hb (bajo contenido de O_2), bajo gasto cardíaco o alteraciones locales. Cuando la SpO_2 es >95% en RN, *respirando oxígeno* suplementario ocurre hiperoxemia frecuentemente. Pero esto no asegura adecuada oxigenación celular. Una alta resistencia vascular y un ***bajo flujo sanguíneo*** sistémico o en algún tejido específico pueden llevar a hipoxia tisular, a pesar de PaO_2 alta y SpO_2 normal o alta.

La fórmula de la ***ecuación del gas alveolar*** nos muestra que podemos estimar la presión inspiratoria de O_2 (PiO_2), la presión alveolar de O_2 (PaO_2) y una PaO_2 máxima en RN que respiran aire ambiente u O_2 suplementario (cualquier FiO_2 >0,21). Las SpO_2 y PaO_2 máximas en aire ambiente y con O_2 puro (100%) a nivel del mar y en altitud se muestran en la Tabla 6 hacia el final.

Cuando un RN respira O_2 suplementario (cualquier FiO_2 >0,21) y el monitor de SpO_2 lee valores normales (es decir, >95- 96%) no podemos saber cuál es la PaO_2, a menos que la midamos con frecuencia. En una publicación en Pediatrics, hemos demostrado que en muchas de estas circunstancias el neonato en UCIN puede estar hiperoxémico (alrededor del 66% de las veces). Los monitores de SpO_2 se diseñaron para detectar hipoxemia, pero NO hiperoxemia.

Los mismos cambios de la oxigenación y la hiperoxemia pueden suceder en RN sanos y enfermos (con enfermedad pulmonar, apneas centrales u obstructivas y otras condiciones), a quienes en la sala de partos, UCI (Unidad de Cuidados intensivos), traslado o cirugía se les administra oxígeno suplementario. Si la FiO_2 dada es suficiente (no deficitaria ni excesiva) con relación al grado de shunt o ***corto circuito intrapulmonar*** (áreas *no* ventiladas del pulmón que están bien perfundidas), la SpO_2 será aceptable (92-95%) con suficiente PaO_2, de 6-9,3 kPa (45-70 Torr). Sin embargo, si se usa más FiO_2 de la que se necesita, va a haber hiperoxemia. Cuando los neonatos desarrollan eventos agudos acompañados de desaturación, los enfermeros y los clínicos aumentan la FiO_2 apropiadamente. En estos casos, cuando el neonato regresa a la línea de base, habrá hiperoxemia significativa si la SpO_2 es dejada >95% y la FiO_2 no se regresa al nivel original. Un buen ejemplo de todo esto es la ***apnea del prematuro***. Un niño que está en aire ambiente con una SpO_2 de 95-100% y desarrolla un episodio significativo de apnea con desaturación puede necesitar tratamiento. Para la apnea el tratamiento es la *ventilación*, no el O_2 en exceso, igual que cuando un neonato con pulmones normales es anestesiado para un procedimiento quirúrgico. Como parte del tratamiento para recuperarse de la apnea, solamente en casos excepcionales es necesario el O_2 suplementario cuando los pulmones son normales. Si se da una FiO_2 de 1,0 pero el neonato no respira, morirá de hipoxia. Si respira, o si sus respiraciones son asistidas con FiO_2 de 1,0, desarrollará hiperoxemia significativa (PaO_2 hasta 300-400 Torr); esto ocurre en la práctica clínica con mucha más frecuencia de lo que debería (ver los cálculos en la Tabla 6).

CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA HB-O_2.

La hemoglobina es esencial para el transporte de oxígeno. Esta fascinante molécula ha llevado a numerosos descubrimientos que han formado la ciencia biológica moderna.

En 1.925, Adair escribió *"aunque la curva de la disociación del oxígeno ha sido atacada por muchos investigadores no se ha propuesto ninguna solución dando una razón completamente satisfactoria de por qué la curva tiene una forma adaptada a las necesidades del organismo, en vez de que la forma sea dada siguiendo leyes simples de la física y de la química".*

Se ha trabajado mucho en esta curva y su significado desde Bohr y colaboradores. No podemos hacer justicia a todos los puntos de vista en este capítulo. En 1.923, Adair publicó que la Hb y la HbO_2 no son estrictamente homogéneas ni sustancias separables. Los cuatro átomos del hierro se juntan y el sistema con cuatro moléculas de O_2 es mucho más estable que los intermedios. La Hb regula activamente el transporte de O_2 y la ***curva de disociación de la hemoglobina*** nos da una idea clara de la afinidad de la Hb por el O_2 y su inmensa importancia clínica y fisiológica, resumida elegantemente por Hsia. Bohr mostró que la curva de la disociación teñia una forma sigmoidea (similar a una S itálica o a una S aplanada), dejando a Hill postular que había múltiples sitios de unión para el O_2 en la Hb y derivar en una aproximación empírica con la relación entre O_2 y Hb. En resumen, la curva sigmoidea tiene una porción inicial relativamente horizontal, seguida por una muy vertical, terminando otra vez con una forma horizontal, en una relación siempre cambiante. Dentro del rango de saturación entre 15% y 95%, la posición o ubicación de esta curva sigmoidea se puede describir según el valor de PaO_2 con el cual se produce una saturación del 50%, llamado P50. El ***P50*** de una curva de disociación ubicada más hacia la izquierda es más bajo. O sea, en dicha curva la Hb tiene una saturación del 50% con PaO_2 más baja, lo que significa una mayor afinidad de la Hb por el O_2. La Hb fetal (HbF) tiene más afinidad y menor P50 que la Hb del adulto (HbA).

En los territorios en los que la PaO_2 es baja, la Hb no desea recoger mucho O_2 y se deshace de él muy fácilmente (así, el oxígeno disponible puede ser fácilmente entregado a los tejidos). En esta curva, es fascinante descubrir que la afinidad de la Hb por el oxígeno se incrementa a medida que moléculas sucesivas de O_2 se unen después de alcanzada cierta PaO_2. Después de determinado punto, la Hb comienza a atraer cada vez más y más O_2 y más moléculas se unen a medida que la PaO_2 aumenta, hasta que se "ocupan todos los lugares disponibles" en la Hb y se alcanza lo máximo que puede unirse (100% de saturación). Cuando se alcanza éste límite, la curva se nivela horizontalmente en su parte superior y la PaO_2 puede seguir subiendo pero la saturación no (no va a pasar de 100%, ¿cierto?) y aparece más y más O_2 disuelto en la sangre, que contribuye poco o nada a la oxigenación. Por esto, la PaO_2 puede ser estimada sólo cuando sus valores están en la porción más lineal (o vertical) de la S itálica.

Como dijimos, la curva de disociación de la oxihemoglobina no es estable ni fija y se desplaza horizontalmente, de izquierda a derecha y viceversa. Esto se llama ***efecto Bohr***. Esto sucede muy fácil y rápidamente en los RN, una razón más y muy importante por la cual es imposible predecir con certeza la PaO_2 a partir de una SpO_2 en la UCIN. En la Tabla1, se resumen conceptos del ***desplazamiento*** de izquierda a derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina. Éste es un tema importante y complejo de la fisiología humana, que no puede olvidarse en la práctica clínica neonatal cuando se administra O_2 y se usan los monitores de SpO_2.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS CURVAS DE DISOCIACIÓN DE LA HEMOGLOBINA Y LA OXIGENACIÓN NEONATAL

Hemos demostrado recientemente en 1.000 muestras apareadas en RN que reciben O_2 que, cuando la SpO_2 está entre 85 y 93%, la normoxemia es mucho más frecuente que con SpO_2 >93%. Estos valores se asocian frecuentemente con PaO_2 anormalmente altas (>80 Torr). Los valores entre 88 y 93% están muy infrecuentemente asociadas con bajas PaO_2.

La relación de la Hb con el ***monóxido de carbono*** (CO) ha sido descrita muchos años atrás. El envenenamiento por CO es una condición peligrosa. Un nuevo desarrollo es que un monitor de SpO_2 con una nueva plataforma y longitudes de onda del "arco iris" (Masimo SET) puede ahora detectar exactamente el nivel en porcentaje de CO-Hb. Generalmente, la ***metahemoglobinemia*** es una forma *adquirida* de Hb anormal con una clásica presentación de cianosis y desaturación (SpO_2 <85-90%) incluso

>> TABLA 1. Posición de la curva de disociación de oxihemoglobina. Características y causas de desplazamientos

CURVA MÁS A LA IZQUIERDA (HBF)	CURVA MÁS A LA DERECHA (HBA)
Menos liberación de O_2 (más afinidad). *Menor* P50 . A igual PaO_2 (entre 25-75 mmHg), la SpO_2 es > que en una curva desviada a la derecha. A igual SpO_2 (entre 50-95%) la PaO_2 es < que en una curva desviada a la derecha. **Causas de desplazamiento a la izquierda:** ▫ *Menos* 2-3 DPG. ▫ *Menos* iones H^+ (pH alto). ▫ *Menos* Ttmperatura. ▫ *Menos* CO_2 (hipocarbia).	*Más* liberación de O_2. (menos afinidad) . *Mayor* P50. A igual PaO_2 (entre 25-75 mmHg), la SpO_2 es < que en una curva desviada a la izquierda. A igual SpO_2 (entre 50-95%), la PaO_2 es > que en una curva desviada a la izquierda. **Causas de desplazamiento a la derecha:** ▫ *Más* contenido de 2-3 DPG. ▫ *Más* iones H^+ (pH bajo). ▫ *Más* temperatura elevada. ▫ *Más* CO_2 (hipercarbia).

La $PaCO_2$, el pH y la temperatura pueden cambiar rápidamente en RN enfermos y eso modifica la relación entre PaO_2 y SpO_2.

El 2-3 DPG aumenta con transfusiones de glóbulos rojos con HbA.

con FiO_2 1,0, pero la PaO_2 es **normal** en aire ambiente y alta en un RN que recibe O_2 suplementario. Para saber el porcentaje de metahemoglobina, tiene que ser medida en un co-oxímetro, pero también lo hace el monitor Masimo SET de SpO_2 en forma continua. El tratamiento más seguro de la metahemoglobinemia (MetaHb) es la ***vitamina C***, pero si la situación es aguda y severa, puede administrarse el azul de metileno. Esto debe hacerse con extrema precaución en neonatos, porque el azul de metileno causa por sí solo MetaHb e hipertensión pulmonar.

Dos temas de interés práctico:

a. Las PO_2 capilar y venosa (PcO_2, PvO_2) no son útiles para determinar la hiperoxigenación, ya que un valor de 5,3 kilo Pascalaes (kPa) (ó 40 Torr) puede corresponder a una PaO_2 de 6,6 kPa o ser >10,64 – 13,3 (>80-100 Torr).

b. Los valores de la saturación reportados por las máquinas de gases sanguíneos no tienen sentido en RN. La saturación verdadera se obtiene de un cooxímetro o de un adecuado monitor de SpO_2.

LOS PELIGROS PARA LA SALUD Y LAS MORBILIDADES ASOCIADAS AL EXCESO DE OXÍGENO

ENVEJECIMIENTO, DAÑOS AL ADN Y CÁNCER

Bajo condiciones fisiológicas, una pequeña fracción del O_2 consumido por la mitocondria se convierte constantemente en aniones radicales superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y otras ***especies reactivas del oxígeno*** (ROS). Dentro de cierto rango de concentración local, los ROS juegan un papel importante en la regulación de algunas funciones celulares y actúan como segundos mensajeros para activar factores específicos de trascripción tales como N-F kappa Beta. Los niveles muy bajos de ROS pueden ser mitogénicos, pero un exceso en la producción es dañino para las células. El estado redox celular es controlado por complejos no enzimáticos tales como los sistemas de tioredoxina (Trx) y glutatión (GSH) que "limpian" ROS intracelulares dañinas. Un estado redox relativamente estable dentro de la célula, el cual está alrededor de -180 a 250meV, es necesario para una adecuada diferenciación y división celular. El consumo excesivo de Trx, de GSH y del periredoxin, en un esfuerzo por limpiar el exceso de ROS, conduce a cambios significativos en el estado redox intracelular. Ésta es una alteración que conduce al envejecimiento y al cáncer. Cualquier señal o estímulo ambiental que desencadene la superproducción de ROS (como demasiado O_2) va a inducir niveles muy altos de ROS, los que se asocian con varias alteraciones, resumidas en la Tabla 2.

Claro que existen respuestas adaptativas transitorias en la expresión génica que permiten a las células y a los tejidos sobrevivir. Tales mecanismos de adaptación se consideran de importancia en la evolución. Las revisiones bioquímicas de estos temas han sido publicadas desde hace más de 15 años. Cuando respiramos aire ambiente 10 moléculas de O_2 entran a cada una de los billones de células cada día. La mayor parte de estas moléculas es metabolizada y manejada por los sistemas antioxidantes. Sin embargo, a través de la reacción de Fenton y otros mecanismos, aproximadamente el 2% del O_2 consumido por los seres humanos produce ROS; 1 en 100 moléculas daña proteínas y 1 en 200 daña el ADN.

>> TABLA 2. Alteraciones asociadas con exceso de ROS

- Abertura de los poros de permeabilidad de la membrana de la mitocondria y liberación del citocromo c y otros factores.
- Alteración de señales de transducción.
- Alteración de enzimas.
- Alteración de síntesis de proteínas.
- Alteración de síntesis de ADN y de ARN.
- Daño de las bases purínicas y pirimidínicas.
- Quiebre o fractura de los filamentos de ADN.
- Influencia directa sobre el ciclo celular, el crecimiento y el desarrollo de la célula. Detención del crecimiento celular (transitorio o permanente).
- Todo esto conduce, en última instancia, a la muerte celular y ***apoptosis celular.***

El genoma, entonces, es dañado por el ***estrés oxidativo*** y el daño del ADN puede causar mutaciones, resultando en enfermedades hereditarias, ***cáncer*** y envejecimiento. La generación de radicales libres de oxígeno, un efecto previsible y normal de la vida aerobia, causa un daño estructural en nuestro genoma, que puede aumentar por muchas influencias ambientales, tales como el exceso de O_2. El proceso de envejecimiento es complejo, pero por más de 35 años hemos sabido que el ROS y la mitocondria están implicados. La literatura ha demostrado una relación causal entre el envejecimiento con el aumento de la peroxidación lipídica y la modificación oxidativa de proteínas en la mitocondria con mutaciones del ADN mitocondrial. La mitocondria puede ser el "reloj biológico" en el envejecimiento, ya que la tasa de consumo de oxígeno determina la tasa de acumulación de daño mitocondrial producido por los radicales libres. Los mecanismos en detalle por los cuales estos eventos moleculares y bioquímicos causan envejecimiento todavía están por establecerse. ¿Podría el exceso o el uso innecesario de oxígeno durante la etapa neonatal aumentar estos cambios moleculares?

El estudio del daño dependiente de radicales de O_2 al ADN se ha convertido en una parte importante de la investigación de la carcinogénesis. Los niveles del ***daño oxidativo*** del ADN reportados en muchos tejidos humanos o en modelos animales de carcinogénesis exceden aquéllos inducidos por la exposición a otros compuestos carcinógenos exógenos. Así, parece que el daño oxidativo del ADN es importante en la etiología de muchos cánceres humanos.

Los sistemas de defensa contra ROS, como la inactivación enzimática del superóxido por la superóxido dismutasa y la

inactivación del peróxido de hidrógeno por la catalasa, son deficientes en los RN. Si los daños por ROS no se reparan, pueden contribuir a un número de procesos degenerativos, incluyendo el cáncer. El papel exacto del O_2 excesivo en la carcinogénesis y su sinergia con otros eventos genéticos y epigenéticos para acelerar la transformación celular y la progresión maligna no es muy bien conocido aún. Sin embargo, la evidencia experimental y humana del daño causado por el O_2 y el ROS en la célula, en componentes subcelulares, en las proteínas y el ADN, no pueden ser ignorados a la luz de la asociación epidemiológica de un riesgo más alto para la ***leucemia*** y el cáncer de la niñez con la exposición neonatal de O_2 al 100% desde el nacimiento, descrito por dos investigadores independientes en países diferentes. En un estudio sueco de más de 500 casos de leucemia de la niñez, el "odds ratio" de las probabilidades para la leucemia de la niñez fue de 3,5 veces mayor con resucitación con O_2 al 100% con ventilación manual con máscara facial y bolsa durante 3 minutos o más. En los E.E. U.U., un análisis del Proyecto Perinatal de Colaboración Nacional de 54.795 niños nacidos entre 1.959 y 1.966 y seguidos por muchos años, examinó la asociación entre la historia de O_2 neonatal y el cáncer en la niñez. El estudio encontró que el cociente del peligro ("hazard risk ratio") para O_2 al 100% fue 2,87 cuando el O_2 fue utilizado por 3 ó más minutos, un valor notablemente similar al estudio sueco. Remarco que éstos son RN **de término** y que este tema del exceso de O_2 de NO es sólo para RN de pretérmino. Desde una perspectiva de la salud pública, se ha calculado que cerca del 15% de los cánceres hubieran podido ser prevenidos si el O_2 no hubiese sido utilizado en el nacimiento. No habría, entonces, una manera fácilmente disponible en la actualidad de eliminar cerca de uno de cada siete cánceres de la población infantil. Por otra parte, desde la perspectiva de un individuo, el riesgo es bastante pequeño y es una razón por la cual algunos pueden hacer caso omiso a los hechos. Según estos estudios, 17 a 18 niños pueden desarrollar cáncer por cada 10.000 RN expuestos en la sala de partos a 3 ó más minutos de O_2 al 100%, comparados con seis casos de cáncer en los niños no expuestos. Es un hecho epidemiológico bien conocido que, cuando las exposiciones comunes están vinculadas a una condición anormal o a una enfermedad, la mayoría abrumadora de los individuos expuestos no desarrollaran la enfermedad en cuestión. Por ejemplo, a un 90-95% de los fumadores nunca se les diagnostica cáncer de pulmón. El riesgo es pequeño, pero los RN, a diferencia de los fumadores, no eligen lo que respiran, solamente el personal de salud elige lo que inhalan los recién nacidos. Si la exposición a una sustancia tóxica peligrosa no es voluntaria, es innecesaria y sin ningún beneficio potencial, como sabemos sucede a muchos RN expuestos al O_2 puro en la sala de partos, entonces el riesgo, tan bajo como pueda ser, es totalmente insostenible. Casi nunca hay necesidad de utilizar FiO_2 de 1,0 en la sala de partos; hay 78 opciones a elegir entre una FiO_2 de 0,21 y una de 1,0, basando la dosis del O_2 en las necesidades de oxigenación de cada recién nacido.

RETINOPATÍA DE LA PREMATUREZ (ROP)

La ***retinopatía*** sigue siendo una causa principal de alteraciones en la visión y de ceguera en los niños alrededor del mundo, a pesar de los avances significativos en el diagnóstico y en el manejo de esta enfermedad. La patogénesis de la ROP aún no es clara y es compleja (ver referencias y el capítulo correspondiente). El O_2 puede afectar los factores implicados en la estimulación del crecimiento de vasos sanguíneos y la proliferación incontrolada de vasos retinianos, como el factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). ***Hipoxia*** e ***hiperoxia*** alternantes durante la terapia con oxígeno se han asociado con un aumento del riesgo de ROP severa o umbral en animales y seres humanos. Por esto, la terapia con oxigeno debe ser cuidadosamente ajustada, pero no restringida o acortada cuando es necesaria. Hemos investigado las consecuencias del control estricto de la SpO_2 en el desarrollo del ROP severa en RN con peso al nacer de 500 a 1.500 g y en <1,250 g, y hemos concluido que la severidad de la ROP y la necesidad de terapia con láser pueden reducirse con el uso de un equipo de monitoreo de oximetría de pulso adecuado, la educación del equipo de salud y el manejo de un protocolo con especial atención a la administración de O_2 desde el nacimiento, en busca de prevenir tanto la hiperoxemia, como las fluctuaciones en la oxigenación, con metas de la saturación de oxígeno entre 85-93%. Otros han mostrado resultados similares. De hecho, nosotros hemos reportado recientemente que la saturación de oxígeno en un rango entre 85-93% y un proceso educativo similar no sólo está asociado con una disminución de las tasas de ROP, sino también con mejores resultados con relación a BPD y a mejores resultados a largo plazo. Un estudio aleatorizado y reciente en 20 centros compara dos "objetivos" de SpO_2 en 1.316 RN muy pequeños (24-27 semanas). El estudio es "doble (2 x 2) factorial" (se estudió en conjunto con CPAP), de "intención de tratamiento" y con otros problemas en el diseño. Algunos son: ROP severa con incidencias muy diferentes en los distintos centros, ROP severa definida como: tipo 1 umbral, cirugía y/o *uso de bevacizumab* (una droga no aprobada para uso neonatal) y otros. De todas maneras, lo que compara es un objetivo de SpO_2 de 85%-89% con otro de 91%-95%. No se incluyen objetivos de SpO_2 >95%, que estarían frecuentemente asociados con hiperoxemia. Los autores encuentran una muy significativa disminución (p <0,001) en la incidencia de ROP severa y en el uso de O_2 a las 36 semanas en los RN con intención de tratamiento de SpO_2 85-89% y, a la vez, una asociación con peor mortalidad (19% vs. 16%, p <0,045). Si bien la significación estadística existe (pero "casi no lo es"), como sabemos, la muerte neonatal es multicausal. En la publicación, no se menciona que las causas de muerte se hayan asociado con hipoxia. La intención de un tratamiento con objetivos de rangos estrechos de SpO_2 (4% en cada grupo este estudio) no es lo que le sucede en la realidad clínica a todos los RN según la literatura, pero no se menciona en el artículo cuántos RN tuvieron SpO_2 <85% ni por cuánto tiempo ni cuántos del otro grupo tuvieron SpO_2 >95% (posible hiperoxia). Sea como

fuere, nuestra recomendación ha sido y es evitar hiperoxemia, pero NO permitir hipoxia. SpO_2 85-89% puede ser hipoxia en algunos RN prematuros, como demostramos en nuestro estudio en *Pediatrics*.

DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN EN LA UCIN EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS EXPUESTOS A OXÍGENO

Éste es un tema que no ha sido investigado en detalle. Sin embargo, tiene sentido que si la meta de saturación se mantiene alta mientras se respira oxígeno y si hay mayor morbilidad con esta práctica, la permanencia hospitalaria podría ser más prolongada. Nosotros publicamos el único estudio clínico detallado hasta la fecha, que compara la estancia hospitalaria en prematuros <1,250 g con diferentes objetivos de saturación. Encontramos que, cuando el objetivo de saturación es 85-93%, la estancia hospitalaria es, en promedio, de 76,5 días, significativamente más corta que con objetivo 92-100% (85,9 días, p= 0,01).

DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)

La DBP es una enfermedad compleja con un amplio espectro de severidad y una causa importante de morbilidad en prematuros, caracterizada por la detención del crecimiento del tejido pulmonar e inhibición de la alveologénesis. Esta patología compleja ha sido estudiada y revisada extensamente, sin embargo, los mejores adelantos para prevenir esta enfermedad han sido esquivos para los investigadores y los clínicos. Los efectos tóxicos del oxígeno en los pulmones se han reportado desde 1.899, cuando Lorraine Smith mostró que los ratones expuestos a 79% de O_2, desarrollaron congestión pulmonar y consolidación, y cerca de la mitad de los animales murieron. Desde la década del 60, hay múltiples reportes del efecto deletéreo de las altas concentraciones de oxígeno en los pulmones neonatales. Sin embargo, la ***DBP*** es de origen multifactorial, con contribuciones significativas de la inflamación, el daño ocasionado por la ventilación, el no uso de PEEP y el volumen tidal excesivo. Además, la presencia de infecciones nosocomiales, el exceso de administración de sal y agua, el balance hídrico positivo y el ductus significativo también se asocian con DBP. No obstante, el exceso de O_2 continúa siendo un factor importante. En prematuros con ventilación mecánica, las concentraciones de N-F-kappa-Beta en lavados traqueobronquiales se correlacionan significativamente con la inflamación pulmonar y con la exposición al O_2 durante los 3 primeros días de vida, con concentraciones mucho más altas en los RN que murieron o tuvieron DBP. Estudios recientes en monos prematuros a quienes se les administró O_2 al 100% por 10 días demostraron un aumento de los mastocitos y eosinófilos en el parénquima, aumento del volumen del tejido alveolar, engrosamiento septal y disminución del área de superficie alveolar, comparados con animales a quienes se les administró oxígeno de acuerdo con lo que necesitaban. La hiperoxia también conduce a la detención de la alveolarización. Los mecanismos son complejos y se relacionan con cambios en la señalización del TGF-beta/BMP pulmonar y el aumento de la expresión del gen p53, que induce la transcripción del inhibidor de la quinasa, que podría conducir a la detención del ciclo celular e inhibir la proliferación de las células pulmonares. Por todo esto, cambiar los objetivos de saturación de O_2 intentando evitar la ***hiperoxia*** en el cuidado clínico de RN desde el momento de su nacimiento, puede tener algún valor. Nosotros demostramos que haciendo esto se logra una disminución de la incidencia de DBP (definido como requerimiento de O_2 a las 36 semanas) de 51 a 35% en RN <1,250 g (p <0,001).

INFECCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la UCIN. En la sepsis hay un estado de estrés oxidativo severo, con defensas antioxidantes endógenas superadas. El organismo neonatal inmaduro trata de montar una respuesta inflamatoria sistémica, secretando mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNTα), y radicales superóxido inducidos principalmente por endotoxinas. Las células inmunes necesitan niveles adecuados de defensas antioxidantes para evitar los efectos de la producción de radicales superóxido. Si el mecanismo antioxidante es deficiente o es sobrepasado por el exceso de oxígeno, los efectos tóxicos y perjudiciales de los radicales superóxido teóricamente pueden llevar a un efecto negativo en el sistema, diseñado para defender al niño contra la sepsis. Modelos in vitro sugieren claramente que la hiperoxia puede afectar el sistema inmune. Un estudio reciente doble ciego, randomizado y controlado, mostró una tasa de infección del doble durante los primeros 14 días postquirúrgicos en los pacientes asignados perioperatoriamente a recibir 80% de O_2,comparado con los que recibían O_2 al 35% (25% vs. 11%, p <0,02). Los autores concluyen que el uso rutinario de altas dosis de oxígeno perioperatorias en una población quirúrgica general aumenta la incidencia global de infecciones y puede tener efectos deletéreos. Los autores recomiendan que los pacientes quirúrgicos generales reciban oxígeno, teniendo en cuenta la fisiología cardiorrespiratoria como determinante principal, y no hacerlo en forma rutinaria. Aunque la FiO_2 perioperatoria óptima todavía necesita ser evaluada, evitar la hipoxia y evaluar la perfusión tisular y la entrega de oxígeno son vitales para la curación optima y la resistencia a la infección en todos los tipos de heridas. La restauración de la microcirculación y la nutrición del tejido no dependen necesariamente de altas PaO_2.

La sepsis neonatal, especialmente en niños inmaduros, no ha sido claramente asociada a hiperoxia y a la formación de radicales libres. Recientemente, nosotros presentamos el análisis de una cohorte de RN <1.000 g y la asociación entre hiperoxemia y el riesgo de sepsis bacteriana tardía. Los datos sugieren que evitar la hiperoxia tiene una asociación significativa con la reducción de sepsis bacteriana tardía de 48% a 28% en RN de extremo bajo peso (p <0,0001). Las respuestas inmunes durante la hiperoxemia en la etapa neonatal todavía necesitan ser investigadas más a fondo.

DAÑO AL CEREBRO EN DESARROLLO INDUCIDO POR EL OXÍGENO

ESTUDIOS EXPERIMENTALES Y EN HUMANOS

Avances en la fisiología fetal y una mejoría en el cuidado intensivo neonatal han resultado en un gran aumento de la tasas de supervivencia de los niños prematuros. Sin embargo, el daño neurológico severo afecta a un gran porcentaje de los RN de muy bajo peso que sobreviven. El oxígeno aparece como un posible factor neurotóxico. El cerebro en desarrollo es particularmente susceptible a los efectos tóxicos de este gas, debido a que es rico en hierro libre, tiene una limitada capacidad antioxidante y las neuronas inmaduras tienen una vulnerabilidad aumentada al H_2O_2. Desde que Comroe, en 1.950, describió cambios en el estado mental de adultos que recibían oxígeno puro, ha existido preocupación acerca de los efectos del O_2 en el cerebro adulto. Evidencia reciente de modelos animales adultos indica que el resultado neurológico mejora en los pacientes con normoxemia, comparados con resucitación hiperoxémica en adultos con infartos, reduciendo la oxidación de lípidos cerebrales y protegiendo contra el estrés oxidativo hipocampal, la disfunción metabólica y la muerte neuronal. Un rápido incremento de datos experimentales en modelos animales neonatales y algunos datos clínicos demuestran que el cerebro en desarrollo puede, de hecho, ser dañado por el exceso de oxígeno. La resucitación con oxígeno al 100% produce lo siguiente:

- Incrementa el daño cerebral en cerdos hipoxémicos.
- Resulta en aumento de las concentraciones de H_2O_2 en los leucocitos de la circulación cerebral y es tóxico en algunas células cerebrales inmaduras.
- Aumenta el daño cortical.
- Empeora el resultado neurológico temprano.

Con hiperoxia también hay alteraciones del flujo sanguíneo cerebral. En ratones transgénicos, la pérdida de la sintetasa de óxido nítrico endotelial o neuronal y las isoformas de la óxido nítrico sintetasa (ONS), ocasiona una disminución inicial en la circulación cerebral en respuesta a la terapia con oxígeno seguida por un aumento tardío en el flujo sanguíneo. El oxígeno también induce apoptosis, la cual está asociada con un incremento de la expresión de la caspasa 1 (enzima convertidora de IL-1β), involucrada en la activación de la apoptosis y la inflamación. El consecuente aumento de las interleucinas proinflamatorias IL-1β y IL-1-8 tiene una función esencial en la muerte celular inducida por el oxígeno. Es de gran preocupación que la hiperoxia desencadene una apoptosis difusa en el cerebro inmaduro de roedores con un pico entre los 3 a 7 días postnatales, un período particularmente vulnerable correspondiente a la última etapa de crecimiento cerebral de los roedores. En humanos, este tiempo se extiende desde el inicio del último trimestre de embarazo hasta los primeros años de vida. Recientemente, hemos mostrado, en ratones de 5 días de edad, que la exposición a hiperoxia por sólo 90 minutos causa un incremento marcado del estado de peroxidación lipídica y del daño al ADN, junto con apoptosis masiva en zonas corticales y periventriculares. En estos animales, se observó también una proliferación significativa de células madres progenitoras neuronales, posiblemente en respuesta al incremento de la muerte celular inducida por la hiperoxia.

La hiperoxia también causa aumento de las isoformas del óxido nítrico sintasa (ONS) y aumento de las proteínas en las células microgliales del cerebro inmaduro de ratones y lleva a la formación de peroxinitrito en las neuronas. Estos hallazgos experimentales han sido relacionados con estudios en humanos. Como lo mostró Vento y colaboradores, RN resucitados al nacer con oxígeno al 100% mostraron hallazgos bioquímicos llamativos, aún presentes luego de 4 semanas de edad postnatal. Entre ellos, la disminución en la proporción o relación de glutatión reducido a oxidado (GSH/GSSG), reflejando estrés oxidativo. Publicaciones recientes asociaron la disminución de la relación GSH/GSSG con pérdida de la actividad de la telomerasa y envejecimiento. Además, la exposición a altas concentraciones de oxígeno al nacer produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral en prematuros. En dos estudios retrospectivos separados que calculan los riesgos, se encontró que la hiperoxia contribuía independientemente a un incremento marcado (de 2 a 3 veces) de riesgo de parálisis cerebral en RN de muy bajo peso en ventilación mecánica y a un incremento de 3,8 en el riesgo de resultados adversos como parálisis cerebral severa, luego de encefalopatía hipóxico isquémica en RN **de término**. Adicionalmente, nosotros mostramos, no hace mucho, que el resultado a largo plazo a los 18 meses en RN <1,250 g mejora cuando las prácticas clínicas tratan de evitar la hiperoxemia y la saturación >94%. La prevalencia de RN afectados severamente fue más baja (18% vs. 26%) y la media del puntaje en la evaluación de Bayley fue significativamente más alta (89 vs. 80, p= 0.02) en aquellos niños tratados con bajas saturaciones de oxígeno para evitar la hiperoxemia. Este estudio es el primero en dar detalles del seguimiento de pacientes prematuros tratados con objetivo de menor SpO_2 comparados con aquéllos tratados con altas SpO_2 en el mismo centro. Tranquiliza que no haya habido peores resultados cuando el propósito era evitar la hiperoxemia. La mejoría de los resultados es intrigante y se necesitan más estudios de las hipótesis manejadas. En resumen, los modelos animales y experimentales, juntos con los hallazgos clínicos preliminares, indican efectos deletéreos potenciales del estrés oxidativo para estructuras celulares inmaduras en el cerebro de neonatos, debido al exceso de oxígeno administrado.

Por otro lado, dos minutos de 100% de oxígeno en niños de 8-15 años de edad y sanos provoca cambios importantes y potencialmente dañinos en el cerebro, evidenciados por resonancia magnética funcional.

RESUCITACIÓN EN SALA DE PARTOS SIN OXÍGENO AL 100%

El efecto deletéreo de la hiperoxia no sólo es relevante durante la estancia en la UCIN, sino también en los primeros minutos de vida. En la sala de partos, la hiperoxia puede ser la causa de daño oxidativo inicial y, además, desencadenante de una cascada de eventos que puede ser imposible de parar a pesar de

un excelente cuidado en la UCIN. Este tema ha sido estudiado y revisado con investigaciones originales, metanálisis y comentarios por Saugstad y Vento. Por sus contribuciones, ahora, sabemos que los RN no tienen que estar rosados en los primeros minutos de vida y que el oxígeno puro debe evitarse en el inicio de la resucitación neonatal, ya que es tóxico incluso por poco tiempo luego del nacimiento. Ellos han mostrado que el oxígeno al 100% durante la resucitación neonatal incrementa la mortalidad neonatal, el estrés oxidativo a las 4 semanas de vida, el daño miocárdico y renal, el tiempo requerido de resucitación, y retrasa la recuperación inmediata y el primer llanto. Este trabajo, sumado a la preocupación por el cáncer, por el daño cerebral, por el impacto en el ADN y por la muerte celular descritos antes muestran que el inicio de la resucitación no debe hacerse con FiO_2 del 100% en la mayoría de los casos. La resucitación en el RN puede ser exitosa en algunas situaciones con aire natural (0,21 de FiO_2) o con resucitación boca a boca (FiO_2 <0,21, aproximadamente 0,17). Su efectividad ha sido claramente probada en adultos con pulmones normales. Algunos niños necesitarán FiO_2 entre 21 y 100%. En Suiza, por ejemplo, la resucitación se ha iniciado con 40% por más de 10 años, una práctica que se considera segura y con puntajes de Apgar que se incrementan más rápido al minuto y a los 5 minutos. Como mencionó Saugstad y colaboradores, entre 1.992 y 2.005 ha habido cambios dramáticos en actitudes y recomendaciones hechas por la Sociedad Americana de Cardiología (AHA), el Comité Internacional en Resucitación y el Consejo de Resucitación Europea con relación al uso de oxígeno en la reanimación neonatal. Estos investigadores y otros alertaron acerca del potencial peligro de iniciar la reanimación neonatal con FiO_2 del 100% en niños con pulmones sanos y recomendaron la urgente necesidad de instalar mezcladores en cada sala de partos. Esto es fundamental para RN de término y también para los de pretérmino. Nosotros hemos explicado la importancia de la necesidad del uso de monitores de SpO_2 adecuados durante la resucitación en la sala de partos y donde se administre O_2. Fundamental para ordenar bajar la FiO_2 para escoger en cada individuo el mínimo nivel necesario para evitar la hipoxia y prevenir la hiperoxemia.

INFLUENCIA DEL GÉNERO EN LA RESPUESTA A CAMBIOS EN LA PRÁCTICA

Nosotros y otros hemos reportado diferencias específicas según el género a terapias potencialmente dañinas para el sistema nervioso central, pero ningún estudio ha analizado el efecto del tratamiento por género de las prácticas relacionadas con la oxigenación neonatal. Últimamente completamos un estudio con 497 recién nacidos <1,250 g, diseñado para examinar si existen diferencias específicas de género en respuesta a los objetivos de SpO_2 propuestas para evitar la hiperoxia. En él encontramos que, de hecho, hay diferentes efectos del tratamiento según el género. El femenino tuvo un efecto mayor en las variables de resultado como estancia hospitalaria más corta, menor ***displasia broncopulmonar*** y retinopatía del prematuro (p <0,01). Estos hallazgos sugieren que los efectos específicos del género en intervenciones perinatales-neonatales son más prevalentes que lo que previamente reconocimos. Futuros estudios pueden aclarar acerca de la necesidad de estratificar por género y tener diferentes tamaños de muestras para evaluar los efectos y las respuestas de evitar la hiperoxia entre niños y niñas.

¿QUÉ HACER EN UN RN CON UN NEUMOTÓRAX? ¿Y EN UNO CON POSIBLE CARDIOPATÍA CONGÉNITA? ¿Y EN UNO CON HIPOFLUJO PULMONAR?

Se nos ha enseñado que un RN con un ***neumotórax*** **no** grave ni a tensión, en cuyo caso se debe drenar con rapidez y experiencia, podemos dar 100% de O_2 inspirado para lograr el ***lavado de nitrógeno*** del espacio pleural. Así, en dicho espacio, el gas se reabsorberá más rápidamente, por el amplio gradiente de difusión, entre una PO_2 de 680-710 mmHg en el espacio pleural y la PO_2 de 45-50 mmHg en el lecho capilar-venoso. Sin embargo, nadie demostró que hubiera mejoría real ni en alguna variable de importancia a corto o a largo plazo. *Tal vez con 100% de O_2 el neumotórax se resuelva en 48 h y sin 100% de O_2 en 2 días.* Esta práctica debe ser erradicada, ya que, en estos casos, la PaO_2 puede ser de 80 a 350 mmHg o más. Entonces, en neumotórax, igual que en toda otra circusntancia, dar sólo la dosis (concentración) de O_2 que sea requerida por el RN, de término o de pretérmino.

Ante la sospecha de ***cardiopatía congénita cianótica***, se nos enseñó, y hemos repetido, que se debe hacer una ***prueba de la hiperoxia*** para intentar diferenciarla de una patología severa pulmonar. Hoy no debemos seguir haciendo eso. El diagnóstico diferencial se puede alcanzar de muchas maneras y la ecocardiografía, que debe estar disponible para la UCIN, suele ser definitiva. El mensaje para esta prueba diagnóstica era: dar 100% de oxígeno por 10-15 minutos y ver si la PaO_2 supera 100 mmHg y/o la SpO_2 alcanza >94-95%. Si la patología es pulmonar y el RN responde, estará hiperóxico por muchos minutos. Si la patología es cardiopatía cianótica, el O_2 podría conducir al cierre del ductus, lo que sería desastroso en lesiones ductus dependientes. Esta prueba, que de por sí es inespecífica y poco sensible, debe dejarse de lado por los riesgos potenciales que presenta.

En ***hipoflujo pulmonar*** o hipertensión pulmonar del RN se ha escrito mucho de evitar hipoxemia y favorecer algún grado de hiperoxemia. Se refiere al lector a la sección correspondiente. Basta decir que una SpO_2 de 95% y una PaO_2 de 55-70 Torr en territorio preductal serán adecuadas para la oxigenación, si la Hb, el gasto cardíaco y el flujo sistémico son normales. Por supuesto hay que evitar hipoxemia, hipercarbia y acidemia grave, lo que empeora aun más el flujo sanguíneo pulmonar.

Se pueden hacer estos cálculos con cualquier FiO_2 que esté administrando. Los RN sanos tienen mucho más cortocircuito intra y extrapulmonar (ductus, foramen oval) que el adulto sano, quien en aire ambiente a nivel del mar tiene una PaO_2 de alrededor de 100 mmHg y respirando 100% de O_2 una PaO_2 que suele ser más de 600 mmHg.

UN RESUMEN Y SUGERENCIAS PRÁCTICAS

› TABLA 3. Medidas para evitar hiperoxemia en RN de término y pretérmino

1.	Todas las medidas deben comenzar en la sala de partos, desde el momento de nacer, y continuar en traslados, cirugía, UCIN, pruebas diagnósticas y cualquier lugar donde se administre oxígeno.
2.	Dar oxígeno suplementario sólo cuando es realmente necesario.
3.	Contar con alguna manera de mezclar aire y oxígeno.
4.	Siempre saber la dosis (concentración, FiO_2) del O_2 suplementario que recibe un RN. Es decir, medir FiO_2 cada vez que se da O_2 a un RN.
5.	Nunca dar O_2 puro (100%, FiO_2 1,0) a menos que se compruebe que es **realmente** necesario.
6.	NO use "lavado de nitrógeno" con FiO_2 1,0) para un neumotórax. La PaO_2 puede ser muy alta (>150 mmHg) por un largo período de tiempo.
7.	No use la prueba de la hiperoxia para intentar hacer un diagnóstico diferencial (Ver texto).
8.	Nunca deje a un RN (*de cualquier edad gestacional*) respirando O_2 suplementario (en la incubadora, por "tubuladura", por bolsa, en CPAP o en respirador) por ningún período de tiempo sólo porque tiene taquipnea, quejido, antecedentes maternos o del puntaje de Apgar, o porque así se lo ve "más rosadito". Siempre documente que, en realidad, el RN **necesita** recibir O_2 y cuánto era la PaO_2 o la SpO_2 antes de comenzar con dicho tratamiento.
9.	***Ventilación manual***: En un RN intubado, nunca se debe hacer ventilación manual con el O_2 fluyendo en la bolsa directamente del flujímetro de la pared. Esto es O_2 puro, 100%, o FiO_2 1,0, y el gas es frío y seco. Una aberración para el cuidado de la vía aérea y los pulmones del RN. Las bolsas con "reservorio" permiten no dar O_2 puro, pero NO permiten regular la FiO_2 como se debe ni calentar y humidificar los gases.
10.	Medir niveles de "oxigenación" lo mejor posible, con tecnología moderna de monitores de SpO_2.
11.	Los monitores de SpO_2 fueron desarrollados para detectar hipoxemia (y bradicardia) y no sirven para detectar hiperoxemia. Para esto, los clínicos debemos recordar los conceptos vertidos en este capítulo.
12.	No permitir que los monitores de SpO_2 lean >94-95% cuando un RN respira O_2 suplementario (FiO_2 >0,21). En algunos casos, infrecuentes y especiales, podrá ser necesario usar SpO_2 algo más alta.
13.	Usar un monitor SpO_2 adecuado a las necesidades neonatales con tecnología moderna; elegir y poner las alarmas de mínima y de máxima, y NO apagarlas nunca.
14.	La SpO_2 en RN sanos y normales respirando **aire ambiente** es >94% después del período de la transición (ver valores en dicha sección). La PaO_2, por la ecuación del gas alveolar, no será más alta que 65-80 mmHg a nivel del mar, y <65 mmHg en la altura.
15.	No buscar los valores normales de SpO_2 (>94-95%) cuando un RN está respirando O_2 suplementario. Éstos son "valores altos" que se asocian frecuentemente con PaO_2 alta, innecesaria y muy probablemente deletérea.
16.	Cuando un RN recibe O_2 suplementario, y la SpO_2 es 96-100%, la PaO_2 puede ser >80mm Hg y, a veces, hasta 200-300 mmHg.
17.	Elegir el "objetivo" de SpO_2 para ese RN ese día y hacerlo con un rango de SpO_2 lo suficientemente amplio. Así habrá menos posibilidad de cambios asiduos y de "estar persiguiendo", con frecuentes modificaciones en la FiO_2, *un valor* de SpO_2.
18.	Siempre que la SpO_2 sea >95%, descender la FiO_2 lentamente. Si la SpO_2 >95% en aire ambiente (FiO_2 0,21), será una indicación clara y precisa de que el RN no precisaba O_2 suplementario.

Hacer todo lo anterior NO es, para nada, lo mismo que "permitir hipoxemia". Se trata de evitar hiperoxemia. No sabemos cuál es "la" mejor práctica, pero algunas erróneas deben ser erradicadas.

>> **TABLA 4.** El Complejo mecanismo de la oxigenación. Resumen de los diversos factores que conducen a una oxigenación celular adecuada

Ecuación del gas alveolar: gas inspirado, presión inspiratoria (Pi) de O_2, pulmones, gas alveolar, PaO_2
Concentración de Hb, % SaO_2, (1,36) - **Contenido de O_2** (mL/dl)
Gasto Cardíaco (FC x Volumen sistólico)
Flujo sanguíneo Regional
Entrega de O_2 (mL/min):
- Contenido de O_2 y contractilidad, resistencia vascular sistémica, factores dinámicos locales.

Entrega de O_2 a las células:
- Distancia (micrones) que el O_2 tiene que atravesar, reactividad vascular, metabolismo y situaciones dinámicas locales.

Oxigenación celular suficiente:
- Ocurre a PO_2 locales "bien bajas" (4-20 mmHg)

¿DÓNDE HEMOS FALLADO Y QUÉ PODEMOS MEJORAR EN LA OXIGENACIÓN NEONATAL?

La naturaleza tóxica del exceso de O_2 ha sido motivo de preocupación desde hace más de 200 años. Como hemos visto, ha aumentado nuestro entendimiento de que el O_2 es más tóxico de lo que creíamos hasta ahora en RN (de término y de pretérmino). En nuestro objetivo clínico para prevenir y revertir la hipoxia, hemos fallado al exponer innecesariamente a muchos RN alrededor del mundo a niveles altos de oxígeno y a estados hiperóxicos, a pesar del claro riesgo que la hiperoxia representa para ellos. Debemos continuar con el objetivo de prevenir el daño hipóxico pero, al mismo tiempo, tenemos que intentar evitar la hiperoxemia. Puede no haber hoy una forma *perfecta* de unir esto, pero hay mejores enfoques clínicos que los usados ampliamente por doquier. Por ejemplo, los extremos rígidos de dar 21% ó 100% durante la resucitación pueden llevar a hipoxia innecesaria a algunos niños y a hiperoxemia a otros. La FiO_2 óptima para cada individuo puede ser considerada la que permite una adecuada oxigenación en un momento en particular y no necesariamente en un extremo u otro. En la mayoría de los casos de la reanimación, puede ser suficiente el aire ambiente (21% de oxígeno) y, en algunas situaciones raras, llegar a requerirse 100% de O_2. Para esto, cada vez que se use oxígeno suplementario, desde el nacimiento en adelante, en un RN de término o en uno de pretérmino, debe conocerse la concentración de oxígeno y regularse con un mezclador, conociendo la FiO_2 y evitando usar O_2 puro, al 100%, en todos los casos que no sea realmente necesario. Buscando erradicar prácticas que permitan la hipoxemia o que llevan a la hiperoxemia, estrés oxidativo y daño, es necesario evaluar la oxigenación lo mejor posible, con las herramientas que tengamos a mano. Una importante precaución es que, ***actualmente,*** las medidas de rutina para valorar clínicamente la oxigenación son solamente el monitoreo continuo de la SpO_2, con monitores adecuados y confiables, y la medición intermitente de la PaO_2. En niños tratados con oxígeno, nosotros no sabemos exactamente la PaO_2 ni la SpO_2 óptimas, menos en RN de pretérmino y durante los primeros 8-10 minutos después del nacimiento (para un resumen de estos valores, ver sección de transición). Sea como fuera, nosotros podemos y debemos medir la SpO_2 con monitores fidedignos desde el nacimiento y durante la estancia en la UCIN, para tratar de evitar la hiperoxemia. Hasta que aparezcan mejores medidas de oxigenación que se vuelvan confiables, sería aconsejable que cada vez que se deba dar oxígeno suplementario, se lo haga con conocimiento de la FiO_2 y reduciéndola al nivel más bajo necesario para evitar SpO_2 >94% - 95%; hay que prevebir amplias fluctuaciones de la oxigenación. El monitoreo preciso de la SpO_2 es esencial en todo momento en RN que reciben O_2 suplementario. Los límites de saturación que pueden ser más adecuados cuando se tratan con RN prematuros son, en la mayoría de los casos, 85-88% en el valor mínimo y 94% en el máximo. Mientras que la concentración de Hb, el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo sean adecuados, no debería haber problemas de hipoxia tisular. Esta práctica está relacionada con una disminución de la tasa de ROP, DBP y disminución del tiempo de estancia hospitalaria, sin evidencia de aumento de la mortalidad o empeoramiento de los resultados neurológicos a corto plazo. El evitar la hiperoxemia no se asoció con empeoramiento del desarrollo neurológico a los 18 meses de seguimiento. En realidad, los mejores índices de desarrollo mental calculados por el test de Bayley sugieren que evitar la hiperoxemia está asociado con mejores resultados a largo plazo; sin embargo, esto necesita ser estudiado en más detalle.

>> **TABLA 5.** Condiciones asociadas con el uso innecesario del oxígeno

ROP.	Colapso alveolar, atelectasia.
DBP.	Alteraciones del ADN, cáncer.
Prolongación de estancia hospitalaria.	Envejecimiento.
Daño al SNC en desarrollo.	Alteraciones endócrinas (insulina, glucagón).
Infección.	Reducción de contractilidad miocárdica.
¿Más mortalidad?	Efectos en flujo renal.

Además, debemos colaborar apoyando el proceso educativo de los trabajadores de la salud y hacernos parte de un cambio en la práctica clínica, dirigido a evitar altas saturaciones de oxígeno y la hiperoxia. Al mismo tiempo, debemos evitar la hipoxemia y la hipoxia en cada RN que recibe oxígeno. Basados en los peligros para la salud descritos para la oxigenación excesiva durante el período neonatal, una exposición breve a oxígeno puro y a SpO_2 ≥95% cuando se respira oxígeno suplementario durante el período neonatal no debe ser considerado como algo típico, costumbrista, habitual y mundano en ***ningún*** RN. No debe ser así, a pesar de nuestras pasadas experiencias o de lo que cualquiera de los grandes consensos puedan recomendar para la práctica clínica. Reforzando estos puntos en todos los que tienen en sus manos la administración de oxígeno a un RN, se mejorará la posibilidad de evitar hiperoxemia y sus daños asociados y se preverá, a la vez, hipoxemia e hipoxia tisular. Ahora, "tómese un respiro, pero sin oxígeno si no le hace falta".

>> TABLA 6. *Ecuación del gas alveolar* en recién nacidos

A: RESPIRANDO AIRE AMBIENTE A NIVEL DEL MAR	B: RESPIRANDO OXÍGENO PURO (100% DE OXÍGENO) A NIVEL DEL MAR
Presión Atmosférica (PAtm) 101 kPa (760 mmHg). Menos PH_2O vapor de agua, 47 mmHg). Presión del gas ***SECO***: 94,8 kPa (713 mmHg). **Presiones inspiradas (Pi):** Nitrógeno 79%; PiN= 75,5 kPa (568 mmHg) Oxigeno 21%; PiO_2= 20 kPa (150 mmHg) **PRESIÓN EN ALVÉOLOS:** $PACO_2$: 5,3 kPa (40 mmHg) PaO_2: 14,6 kPa (110 mmHg) PAN: 75,5 kPa (563 mmHg) **Presión arterial y saturación:** PaO_2: 6,6-10 kPa (50-75 mmHg). SpO_2 >95%	PAtm 101 kPa (760 mmHg), Menos PH_2O vapor de agua, 47 mmHg. Presión del gas ***SECO***: 94,8 kPa (713 mmHg) **Presiones inspiradas (Pi):** Nitrógeno 0%; PiN= 0 mmHg (0kPa) Oxígeno 100% PiO_2= 94.8 kPa (713 mmHg) **PRESIÓN EN ALVÉOLOS** $PACO_2$: 5,3 kPa (40 mmHg) PaO_2 : 90,1 kPa (673 mmHg) PAN: 0 kPa (0 mmHg) **Presión arterial y saturación:** PaO_2: >40 kPa (>250-300 mmHg); SpO_2 >95%
C: RESPIRANDO AIRE AMBIENTE EN BOGOTÁ (2.600 MTS SOBRE EL NIVEL DEL MAR)	**D: RESPIRANDO OXÍGENO PURO (100% DE OXÍGENO) EN BOGOTÁ.**
PAtm: 560 mmHg. (Menos PH_2O vapor de agua, 47 mmHg) Presión del gas ***SECO***: (513 mmHg) **Presiones inspiradas (Pi):** Nitrógeno 79%; PiN= 75,5 kPa (483 mmHg) Oxigeno 21%; PiO_2= (120 mmHg) **PRESIÓN EN ALVÉOLOS:** $PACO_2$: 40 mmHg PaO_2: 80 mmHg PAN: 383 mmHg **Presión arterial y saturación:** PaO_2: 55-60 mmHg. SpO_2 >95%	PAtm: 560 mmHg. (Menos PH_2O vapor de agua, 47 mmHg) Presión del gas ***SECO***: (513 mmHg) **Presiones inspiradas (Pi):** Nitrógeno 0%; PiN= 0 mmHg Oxigeno 100%; PiO_2= (513mmHg) **PRESIÓN EN ALVÉOLOS:** $PACO_2$: 40 mmHg PaO_2: 473 mmHg PAN: 0 mmHg **Presión arterial y saturación:** PaO_2: >250-300 mmHg. SpO_2 >95%

BIBLIOGRAFÍA

- Rudolph A.M. Acceptance of the Howland Award. Pediatr Res 2001; 49: 14-7.
- Comroe J.H. Jr., Forster R.E., Dubois A.B., Briscoe W.A., Carlsen E. The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests. Chicago, Illinois: Year Book Medical Publishers, 1955.
- Comroe J.H. Jr., Bahnson E.R., Coates E.O. Jr. Mental Changes Occurring in Chronically Anoxemic Patients During Oxygen Therapy. J Am Med Assoc 1950; 143: 1044-8.
- Comroe J.H. Jr., Fowler W.S. Lung Function Studies. VI. Detection of Uneven Alveolar Ventilation During a Single Breath of Oxygen. Am J Med 1951; 10: 408-13.
- Comroe J.H. Jr. Retrospectroscope. Insights into Medical Discovery. Von Gehr Press, Menlo Park, California: 1977; (How to Delay Progress Without Even Trying, p. 114-9).
- Priestley J. Experiments and Observations on Different Kinds of Air. Vol. II. London: Johnson, 1775. Available at: http://www.mtsinai.org/pulmonary/papers/ox-hist/ox-hist1.html.
- Silverman W.A. Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable. New York: Grune and Startton, 1980. Available at: http://www.neonatology.org/classics/parable/default.html.
- Howell M., Ford P. The Paradoxes of a Small American Disaster. In: The Beetle of Aphrodite. New York: Random House, 1985.
- Leon A., Rogido M., Sola A. Blood Gas Analysis: Almost 80 Years of Fascinating History Behind a Two Minute Critical Test. Pediatr Res 2003; 53: 303A.
- Cole C.H., Wright K.W., Phelps D.L. Commentary: Resolving Our Uncertainty About Oxygen Therapy. Pediatrics 2003; 112: 1415-9.
- Silverman W.A. A Cautionary Tale About Supplemental Oxygen. Pediatrics 2004; 113: 394-6.
- Saugstad O.D. Is Oxygen More Toxic Than Currently Believed? Pediatrics 2001; 108: 1203-5.
- Silverman W.A. Negative Discovery. Paed Perinat Epidemiol 2002; 16: 192-3.
- Silverman W.A. The Unresolved Oxygen-Level Issue: Hijacked by Anti-Trialists. J Perinatol 2004; 24: 109-11.
- Tin W. Oxygen Therapy: 50 Years of Uncertainty. Pediatrics 2002; 110: 615-6.
- Tin W., Milligan W.A., Pennefather P., Hey E. Pulse Oximetry, Severe Retinopathy, and Outcome at One Year in Babies of Less Than 28 Weeks Gestation. Arc Dis Childh F & N Ed 2001; 84:F106-10.
- Anderson C.G., Benitz W.E., Madan A. Retinopathy of Prematurity and Pulse Oximetry: A National Survey of Recent Practices. J Perinatol 2004; 24: 164-8.
- Rabi Y., Yee W., Chen S.Y., Singhal N. Oxygen Saturation Trends Immediately After Birth. J Pediatr 2006; 148: 590.
- Hsia C.C. Respiratory Function of Hemoglobin. NEJM 1998; 338: 239-48.

- Hagadorn J., Furey A.M., Nghiem T., Schmid C., Phelps D., Pillers D., et al. Achieved Versus Intended Pulse Oxymeter Saturation in Infants Born Less Than 28 Weeks' Gestation: the AVIOX Study. Pediatrics 2006; 118: 1574–82.
- Sola A., Lee B. Uniform Application of Neonatal Guidelines Without Adequate Evidence: the Illusion of Knowledge? PAS,Toronto, 2007.
- Sola A., Chow L., Rogido M.R. Pulse Oximetry in Neonatal Care in 2005. A Comprehensive State of the Art Review An Pediatr 2005; 62: 266–80.
- Baquero H., Alviz R., Sola A. Avoiding Hyperoxemia During Neonatal Resuscitation: Time to Response of Different SpO2 monitors. E-PAS Annual Meetings 2007, electronic.
- Castillo A., Deulofeut R., Sola A. Clinical Practice and SpO2 Technology in the Prevention of ROP in ELBW Infants. E-PAS Annual Meetings 2007, electronic.
- Sola A. Education in Neonatal Oxygenation Has Been Insufficient: A Need for Darning. E-PAS Annual Meetings 2007, electronic.
- Shapiro B.A., Peruzzi W.T. Clinical Application of Blood Gases. 5th ed. St Louis, MO: CV Mosby, 1994.
- Guyton A., Hall J. Textbook of Medical Physiology. 9th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1996.
- Ganong W.F. Review of Medical Physiology. 16th ed., Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1993.
- Grippi M.A. Pulmonary Pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995.
- Kelman G.R. Digital Computer Subroutine for the Conversion of Oxygen Tension into Saturation. J Appl Physiol 1966; 21: 1375–6.
- Severinghaus J.W. Simple, Accurate Equations for Human Blood O2 Dissociation Computations. J Appl Physiol: Respir Environ Exercise Physiol 1979; 46: 599–602.
- Gamponia M.J., Babaali H., Yugar F., Gilman R.H. Reference Values for Pulse Oximetry at High Altitude. Arch Dis Child 1998; 78: 461–465.
- Adair G.S. The Hemoglobin System. VI. The Oxygen Dissociation Curve of Hemoglobin. J Biol Chem 1925; 63: 529–545 (Downloaded from www.jbc.org).
- Bohr C., Hasselbalch K.A., Krogh A. Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlens¨aurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung ¨ ubt. Skand Arch Physiol 1904; 16: 402–12.
- Perkins J.F. Jr. Historical Development of Respiratory Physiology. In: Fenn WO, Rahn H, editors. Handbook of physiology. Section 3. Respiration. Vol. 1. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1964: 1–62.
- Fowler W.S., Comroe J.H. Lung Function Studies. I. The Rate of Increase of Arterial Oxygen Saturation During the Inhalation of 100 per cent O2. J Clin Invest 1948; 27(3 Pt 1): 327–34.
- Wilkinson A.R., Phibbs R.H., Heilbron D.C., Gregory G.A., Versmold H.T. In Vivo Oxygen Dissociation Curves in Transfused and Untransfused Newborns with Cardiopulmonary Disease. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 629–34.
- Castillo A., Baquero H., Neira F., Deulofeut R., Sola A. Levels of (SpO2) Between 85% and 93% Are Associated with Normoxemia in Newborns (NB) Receiving Oxygen Therapy (FiO2 > 0.21) in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). PEDIATRICS, May 2008.
- Roughton and Darling Effect of Carbon Monoxide on the Oxyhemoglobin Dissociation Curve. Am J Physiol 1944; 141: 17–31.
- Bolton D.P.G., Cross K.W. Further Observations on the Cost of Preventing Retrolental Fibroplasia. Lancet 1974; 1: 445–8.
- Yau-Huei Wei and Hsin-Chen Lee. Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Mutation, and Impairment of Antioxidant Enzymes in Aging. Exp Biol Med 2002; 227: 671–82.
- Acworth I.N., Bailey B. The Handbook of Oxidative Metabolism. ESA, Inc., Chelmsford, MA, 1996.
- Aust A.A, Eveleigh F. Mechanisms of DNA Oxidation. Proc Exp Biol Med 1999; 222: 246–52.
- Sastre J., Pallardo F.V., Viña J. Mitochondrial Oxidative Stress Plays a Key Role in Aging and Apoptosis. IUBMB Life 2000; May; 49: 427–35.
- Sastre J., Pallardo F.V., García de la Asunción J., Vina J. Mitochondria, Oxidative Stress and Aging. Free Radic Res 2000; 32: 189–98.
- Marnett L.J. Oxyradicals and DNA damage. Carcinogenesis 2000; 21: 361–70.
- Brozmanova J., Dudas A., Henriques J.A. Repair of Oxidative DNA Damage–An Important Factor Reducing Cancer Risk. Minireview Neoplasma 2001; 48: 85–93.
- Slupphaug G., Kavli B., Krokan H.E. The Interacting Pathways for Prevention and Repair of Oxidative DNA Damage. Mutat Res 2003 Oct 29; 531: 231–51.
- Naumburg E., Bellocco R., Cnattingius S., Jonzon A., Ekbom A. Supplementary Oxygen and Risk of Childhood Lymphatic Leukaemia. Acta Paediatr 2002; 91: 1328–33.
- Spector L.G., Klebanoff M.A., Feusner J.H., Georgieff M.K., Ross J.A. Childhood Cancer Following Neonatal Oxygen Supplementation. J Pediatr 2005; 147: 27–31.
- Paneth N. The Evidence Mounts Against Use of Pure Oxygen in Newborn Resuscitation. J Pediatr 2005; 147: 4–6.
- Sola A., Deulofeut R., Rogido M. Oxygen and Oxygenation in the Delivery Room. J Pediatr 2006; 148: 564–5.
- Gilbert C., Rahi J., Eckstein M., O'Sullivan J., Foster A. Retinopathy of Prematurity in Middle-Income Countries. Lancet 1997; 350: 12–4.
- Good W.V., Hardy R.J., Dobson V., Palmer E.A., Phelps D.L., Quintos M. et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Incidence and Course of Retinopathy of Prematurity: Findings From the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. Pediatrics 2005; 116: 15–23.
- Silverman W.A. Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable. New York: Grune and Startton, 1980. Available on:

  http://www.neonatology.org/classics/parable/default.html.
- Sola A., Chow L., Rogido M. Retinopathy of Prematurity and Oxygen Therapy: A Changing Relationship. An Pediatr (Barc) 2005 Jan; 62: 48–63. Cross K.W. Cost of Preventing Retrolental Fibroplasia? Lancet 1973; 2: 954–6.
- DeJonge M.H., Khuntia A., Maisels M.J., Bandagi A. Bilirubin Levels and Severe Retinopathy of Prematurity in Infants with Estimated Gestational Ages of 23 to 26 Weeks. J Pediatr 1999; 135: 102–4.
- Brooks S.E., Marcus D.M., Gillis D., Pirie E., Johnson M.H., Bhatia J. The Effect of Blood Transfusion Protocol on Retinopathy of Prematurity: A Prospective, Randomized Study. Pediatrics 2000; 106: 379.
- Wilkinson-Berka J.L., Babic S., De Gooyer T., Stitt A.W., Jaworski K., Ong Kelly D.J. et al. Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor Promotes Pericyte Loss and Angiogenesis in Ischemic Retinopathy. Am J Pathol 2004; 164: 1263–73.
- Penn J.S., Henry M.M., Tolman B.L. Exposure to Alternating Hypoxia and Hyperoxia Causes Severe Proliferative Retinopathy in the Newborn Rat. Pediatr Res 1994; 36: 724–31.
- Rowland R., Newman C.G.H. Pulmonary Complications of O2 Therapy. J Clin Path 1969; 22: 192–8.

- York J.R., Landers S., Kirby R.S., Arbogast P.G., Penn J.S. Arterial Oxygen Fluctuation and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants. J Perinatol 2004; 24: 82-7.
- Chow L.C., Wright K.W., Sola A., for the CSMC Oxygen Administration Study Group. Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants? Pediatrics 2003; 111: 339-45.
- Kim T.I., Sohn J., Pi S.Y., Yoon Y.H. Postnatal Risk Factors of Retinopathy of Prematurity. Paediatr Perinat Epidemiol 2004; 18: 130-4.
- Tin W., Milligan W.A., Pennefather P., Hey E. Pulse Oximetry, Severe Retinopathy, and Out Come at One Year in Babies of Less Than 28 Weeks Gestation. Arc Dis Childh F & N Ed 2001; 84: F106-10.
- Deulofeut R., Critz A., Adam-Chapman I., Sola A. Avoiding Hyperoxia in Infants ≤1250 g is Associated with Improved Short- and Long-Term Outcomes. J Perinatology 2006; 26: 700-5.
- Smith JL. J Physiol 1899; 24: 19.
- Jobe A.H., Ikegami M. Antenatal Infection/Inflammation and Postnatal Lung Maturation and Injury Respir Res 2001; 2: 27-32.
- Jobe A., Bancalari E. Broncopulmonary Dysplasia Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-9.
- Bancalari E. Changes in the Pathogenesis and Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity. American Journal of Perinatology 2001; 18: 1-9.
- Bourbia A., Cruz M.A., Rozycki H.J. NF-kappaB in Tracheal Lavage Fluid from Intubated Premature Infants: Association with Inflammation, Oxygen, and Outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: F36-9.
- Chang L.Y.L, Subramaniam M., Yoder B.A., Day B.J., Ellison M.C., Sunday M.E. et al. A Catalytic Antioxidant Attenuates Alveolar Structural Remodeling in Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 57-64.
- Alejandre-Alcázar M.A., Kwapiszewska G., Reiss I., Amarie O.V., Marsh L.M., Sevilla-Pérez J. Hyperoxia Modulates TGF/BMP Signaling in a Mouse Model of Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 292: L537-L549. 2007.
- Maniscalco W.M., Watkins R.H., Roper J.M., Staversky R., O'Reilly M.A. Hyperoxic Ventilated Premature Baboons Have Increased p53, Oxidant DNA Damage and Decreased VEGF Expression. Pediatr Res 2005; 58: 549-56.
- Wen T.C., Rogido M., Peng H., Genetta T., Moore J., Sola A. Gender Differences in Long-Term Beneficial Effects of Erythropoietin Given After Neonatal Stroke in Postnatal Day-7 Rats. Neuroscience 2006; 139: 803-11.
- Bona E., Hagberg H., Loberg E.M., Bagenholm R., Thoresen M. Protective Effects of Moderate Hypothermia After Neonatal Hypoxia-Ischemia: Short- and Long-Term Outcome. Pediatr Res 1998; 43: 738-45.
- Hindmarsh G.J., O'Callaghan M.J., Mohay H.A., Rogers Y.M. Gender Differences in Cognitive Abilities at 2 Years in Extremely Low Birth Weight Infants. Early Hum Dev 2000; 60: 115-22.
- Ment L.R., Vohr B., Makuch B., Westerveld M., Katz K., Schneider K., et al. Prevention of Intraventricular Hemorrhage by Indomethacin in Male Preterm Infants. J Pediatr 2004; 45: 832-4.
- Ohlsson A., Roberts R., Schmidt B., Davis P., Moddeman D., Saigal S., et al. The Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. Male/Female Differences in Indomethacin Effects in Preterm Infants. J Pediatr 2005; 147: 860-2.
- Edwards D. Brain Protection for Girls and Boys. J Pediatr 2004; 145: 723-4.
- Deulofeut R., Dudell G., Sola A. Treatment -by- Gender Effect When Aiming to Avoid Hyperoxia in Preterm Infants in the NICU. Acta Paediátrica 2007.
- Victor V.M., Rocha M., Esplugues J.V., De la Fuente M. Role of Free Radicals in Sepsis: Antioxidant Therapy. Curr Pharm Des. 2005; 11: 3141-58.
- Tamashevski A., Slobozhanina E., Sergienko T., Bakkun A., Taras I., Medved I. et al. Apoptosis of Peripheral Human Blood Lymphocytes Induced by Physical-Chemical Influences and Generation of Reactive Oxygen Species. Ann N Y Acad Sci 2005; 1048: 449-50.
- Pryor K.O., Fahey T.J. 3rd, Lien C.A., Goldstein P.A. Surgical Site Infection and the Routine Use of Perioperative Hyperoxia in a General Surgical Population: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2004; 291: 79-87.
- Greif R., Akca O., Horn E.P., Kurz A., Sessler D.I. Supplemental Perioperative Oxygen to Reduce the Incidence of Surgicalwound Infection. Outcomes Research Group. NEJM 2000; 342: 161-7.
- Mayzler O., Weksler N., Domchik S., Klein M., Mizrahi S., Gurman G.M. Does Supplemental Perioperative Oxygen Administration Reduce the Incidence of Wound Infection in Elective Colorectal Surgery? Minerva Anestesiol 2005; 71:21-5.
- Kabon B., Kurz A. Optimal Perioperative Oxygen Administration. Curr Opin Anaesthesiol 2006; 19: 11-8.
- Deulofeut R., Sola A. Risk for Late Bacterial Sepsis in Infants ≤1,000 Grams: Another Beneficial Effect of Avoiding Hyperoxia? E-PAS 2006; 59: 148.
- Bregman J. Developmental Outcome in Very Low Birthweight Infants. Current Status and Future Trends. Pediatr Clin North Am 1998; 45: 673-90.
- Tin W., Wariyar U., Hey E. Changing Prognosis for Babies of Less Than 28 Weeks' Gestation in the North of England Between 1983 and 1994. Northern Neonatal Network. Br Med J 1997; 314: 107-11.
- Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.M., Mele L., Verter J., Steichen J.J., et al. Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. Pediatrics 2000; 105: 1216-1226.
- Gressens P., Rogido M., Paindaveine B., Sola A. The Impact of Neonatal Intensive Care Ractices on the Developing Brain. J Pediatr 2002; 140: 646-53.
- Aspberg A., Tottmar O. Development of Antioxidant Enzymes in Rat Brain and in Reaggregation Culture of Fetal Brain Cells. Brain Res Dev Brain Res 1992; 66: 55-8.
- Mischel R.E., Kim Y.S., Sheldon R.A., Ferriero D.M. Hydrogen Peroxide is Selectively Toxic to Immature Murine Neurons in Vitro. Neurosci Lett 1997; 231: 17-20.
- Liu Y., Rosenthal R.E., Haywood Y., Miljkovic-Lolic M., Vanderhoek J.Y., Fiskum G. Normoxic Ventilation After Cardiac Arrest Reduces Oxidation of Brain Lipids and Improves Neurological Outcome. Stroke 1998; 29: 1679-86.
- Vereczki V., Martin E., Rosenthal R.E., Hof P.R., Hoffman G.E., Fiskum G. Normoxic Resuscitation After Cardiac Arrest Protects Against Hippocampal Oxidative Stress, Metabolic Dysfunction, and Neuronal Death. J Cereb Blood Flow Metabol 2006; 26: 821-35.
- Munkeby B.H., Borke W.B., Bjornland K., Sikkeland L.L. et al Resuscitation with 100% O2 Increases Cerebral Injury in Hypoxemic Piglets. Pediatr Res 2004; 56: 783-90.
- 99. Kutzsche S., Ilves P., Kirkeby O.J., Saugstad O.D. Hydrogen Peroxide Production in Leukocytes during Cerebral Hypoxia and Reoxygenation with 100% or 21% Oxygen in Newborn Piglets. Pediatr Res 2001; 49: 834-42.
- Tyree M., Dalgard C., O'Neill T. Impact of Room Air Resuscitation on Early Growth Response Gene-1 in a Neonatal Piglet Model of Cerebral Hypoxic Ischemia. Pediatr Res 2006; 59: 423-7.

- Shimabuku R., Ota A., Pereyra S., Veliz B. et al. Hyperoxia with 100% Oxygen Following Hypoxia Ischemia Increases Brain Damage in Newborn Rats. Biol Neonate 2005; 88: 168–71.
- Temesvari P., Karg E., Bodi I., Nemeth I., Pinter S., Lazics K. et al. Impaired Early Neurologic Outcome in Newborn Piglets Reoxygenated with 100% Oxygen Compared with Room Air After Pneumothorax-Induced Asphyxia. Pediatr Res 2001; 49: 812–9.
- Atochin D.N., Demchenko I.T., Astern J., Boso A.E., Piantadosi C.A., Huang P.L. Contributions of Endothelial and Neuronal Nitric Oxide Synthases to Cerebrovascular Responses to Hyperoxia. J Cereb Blood Flow Metab 2003; 23: 1219–26.
- Felderhoff-Mueser U., Sifringer M., Polley O. et al. Caspase-1-Processed Interleukins in Hyperoxia-Induced Cell Death in the Developing Brain. Ann Neurol 2005; 57: 50–9.
- Felderhoff-Mueser U., Bittigau P., Sifringer M., Jarosz B., Korobowicz E., Mahler L. et al. Oxygen Causes Cell Death in the Developing Brain. Neurobiol Dis 2004; 17: 273–82.
- Dobbing J., Sands J. Comparative Aspects of the Brain Growth Spurt. Early Hum Dev 1979; 3: 79–83.
- Handley S., Wang X.P., Sola A., Wen T.C., Genetta T., Moore J.E. et al. Hyperoxia Causes Oxidative Stress and Increases Neural Stem Cells Proliferation in the Murine Developing Brain. Pediatr Res E-PAS 2006; 59: 5168.6.
- Hoehn T., Felderhoff-Mueser U., Maschewski K., Stadelmann C., Sifringer M., Bittigau P., et al. Hyperoxia Causes Inducible Nitric Oxide Synthase-Mediated Cellular Damage to the Immature Rat Brain. Pediatr Res 2003; 54: 179–84.
- Vento M., Asensi M., Sastre J., Garcia-Sala F., Pallardo J. Resuscitation with Room Air Instead of 100% Oxygen Prevents Oxidative Stress in Moderately Asphyxiated Term Infants. Pediatrics 2001; 107: 642–7.
- Lundstrøm K., Pryds O., Greisen G. Oxygen at Birth and Prolonged Cerebral Vasoconstriction in Preterm Infants. Arch Dis Child 1995; 73: F81–6.
- Collins M.P., Lorenz J.M., Jetton J.R., Paneth N. Hypocapnia and Other Ventilation-Related Risk Factors for Cerebral Palsy in Low Birth Weight Infants. Pediatr Res 2001; 50: 712–9.
- Klinger G., Beyene J., Shah P., Perlman M. Do Hyperoxaemia and Hypocapnia Add to the Risk of Brain Injury After Intrapartum Asphyxia? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: F49–52.
- Saugstad O.D., Ramji S., Vento M. Resuscitation of Depressed Newborn Infants with Ambient Air or Pure Oxygen: A Metaanalysis. Biol Neonate 2005; 87: 27–34.
- Dohlen G., Carlsen H., Blomhoff R., Thaulow E., Saugstad O.D. Reoxygenation of Hypoxic Mice with 100% Oxygen Induces Brain Nuclear Factor-Kappa B. Pediatr Res 2005; 58: 941–5.
- Saugstad O.D., Ramji S., Vento M. Oxygen for Newborn Resuscitation: How Much is Enough? Pediatrics 2006; 118:789–92.
- Vento M., Asensi M., Sastre J., García-Sala F., Vina J. Six Years of Experience with the Use of Room Air for the Resuscitation of Asphyxiated Newly Born Term Infants. Biol Neonate 2001; 79: 261–7.
- Saugstad O.D., Rootwelt T., Aalen O. Resuscitation of Asphyxiated Newborn Infants with Room Air or Oxygen: An International Controlled Trial: the Resair 2 Study. Pediatrics 1998; 102: 1.
- Saugstad O.D. Resuscitation of Newborn Infants with Room Air or O2. Semin Neonatol 2001; 6: 233–9.
- Saugstad O.D. Oxygen Toxicity at Birth: the Pieces are Put Together. Pediatr Res 2003; 54: 789.
- Saugstad O.D. Optimal Oxygen Therapy in the Newborn Period. Pediatric Pulmonol 2004; S26: 112–3.
- Saugstad O.D. Resuscitation with Pure Oxygen at Birth: It Is Time for a Change. J Matern Fetal Neonatal Med 2004; 15: 73–4.
- Hellstrom-Westas L., Forsblad K., Sjors G. et al. Earlier Apgar Score Increase I Severely Depressed Term Infants Cared for in Swedish Level III Inits with 40% Oxygen vs. 100% Oxygen Resuscitation Strategies: A Population Based Register Study. Pediatrics 2006; 118: e1798–804.
- Sola A. Turn Off the Lights and the Oxygen, When Not Needed: Phototherapy and Oxidative Stress in the Neonate. JPediatr (Rio J). 2007; 83(4):293-296.
- Sola A, Rogido M., Deulofeut R. Oxygen as a Neonatal Health Hazard: Call for Detente in Clinical Practice. Acta Paediátrica 2007; Vol 96-6: 801-12.
- Sola A., Rogido M. Iron, Oxidant Injury, and Practice Choices in Preterm Infants. J Pediatr. 2008; 152(2):295-6.
- Castillo A., Sola A., Baquero H., Neira F., Alvis R., Deulofeut R., Critz A. Pulse Oxygen Saturation Levels and Arterial Oxygen Tension Values in Newborns Receiving Oxygen Therapy in the Neonatal Intensive Care Unit: Is 85% to 93% an Acceptable Range? Pediatrics 2008 May; 121(5):882-9.Sola A. Oxygen for the Preterm Newborn: One Infant at a Time. Pediatrics 2008 Jun; 121(6):1257. Sola A. Oxygen in Neonatal Anesthesia: Friend or Foe? Curr Opin Anaesthesiol 2008 Jun; 21(3):332-9.
- Sola A., Perez Saldeño Y., Favareto V. Clinical Practices in Neonatal Oxygenation: Where Have We Failed? What Can We Do? Journal of Perinatology 2008; 28, S28–S34.
- Various and Sola A. ("Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico para la Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro"). Recommendations for Retinopathy of Prematurity Screening in at-Risk Populations. Arch Argent Pediatr 2008 Feb; 106(1):71-6.
- SUPPORT Study Group of NICHD. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. New England Journal of Medicine. May 16. 2010.

SECCIÓN

3 CUIDADOS DE ENFERMERÍA DEL RECIÉN NACIDO DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO: HALO Y CÁNULA NASAL

Rose Mari Soria | Guillermina Chattás | Ana Quiroga (Con modificaciones de Augusto Sola)

"No acepten lo habitual como cosa natural, pues en tiempo de desorden, de confusión organizada, de arbitrariedad consistente, de humanidad deshumanizada, nada debe parecer natural, nada debe parecer imposible de cambiar".

E. Galeano

INTRODUCCIÓN

El período inmediatamente posterior al nacimiento representa uno de los momentos más complicados e inestables en el ciclo de la vida humana. De la dependencia materna, el recién nacido debe adaptarse a un medio completamente distinto al ambiente intrauterino e independizarse de la relación fisiológica que mantenía con su madre.

Durante el período fetal, los pulmones no son funcionantes para la respiración y la sangre del feto se oxigena en la **placenta**, llevada hasta allí por las arterias umbilicales. El pulmón fetal está expandido en el útero, pero los alvéolos están llenos de líquido, en vez de aire. Estas arterias se capilarizan en la placenta y, a través de ella, intercambian oxígeno y nutrientes con la sangre materna. Al nacimiento se produce una disminución de las presiones pulmonares debido a la expansión mecánica de los pulmones y a la elevación arterial de la presión parcial de oxígeno como consecuencia de la respiración del recién nacido. Luego del corte del cordón, el recién nacido dependerá de los pulmones como única fuente de oxigenación. En pocos segundos, los pulmones se llenarán de oxígeno, y los vasos sanguíneos del pulmón deberán relajarse para perfundir al alvéolo, absorber el oxígeno, transportarlo y distribuirlo al resto del organismo.

Hay muchos episodios durante el período de transición que determinan que el recién nacido tenga una mala adaptación respiratoria. La falta de respiración efectiva, episodios de hipoxia, hipotermia, hipoglucemia y muchas enfermedades respiratorias como la enfermedad de membrana hialina, la hipertensión pulmonar del recién nacido, entre otras, aumentan el requerimiento de oxígeno, y determinan una disminución de la PaO_2. Esto determina que sea necesaria la administración suplementaria de oxígeno.

GENERALIDADES DE LA ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO

La oxigenoterapia es la administración de oxígeno (O_2) con fines terapéuticos, en concentraciones superiores a las que se encuentran en el ambiente[1].

Se indica la administración de O_2 en presencia de hipoxemia documentada, *(PO_2 por debajo de 50 mm de Hg en los recién nacidos de término, y 45 mm de Hg en los recién nacidos pretérmino),* ante la sospecha clínica de hipoxia en situaciones de emergencia, o frente a eventos patológicos que impliquen un aumento del consumo de oxígeno y conduzcan a hipoxemia documentada.

Los objetivos planteados en la administración de oxígeno son lograr la normoxemia, disminuir el gasto cardíaco asociado y prevenir las complicaciones derivadas de la hipoxia. A la vez, no debe causarse hiperoxemia con la terapéutica.

Para administrar oxígeno en los recién nacidos es necesario conocer algunos conceptos que serán determinantes para el buen uso del dispositivo elegido[2].

El **flujo** es la velocidad con que se administra el gas, la cantidad de gas administrado, medida en litros por minuto. La FiO_2 es la fracción inspirada de oxígeno, expresa la concentración en que se administra el O_2 y se mide en porcentaje.

El oxígeno es la droga más utilizada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), y como toda droga, debe estar

indicada y dosificada. El O_2 tiene riesgos y beneficios, que no deben ser olvidados. Cada UCIN deberá desarrollar un protocolo sobre el uso del O_2 y límites de saturación permitida para evitar las fluctuaciones de éste y someter al RN a episodios de hipoxia e hiperoxia.

El O_2 para ser administrado en neonatos se utiliza mezclado con aire, humidificado, calentado y monitorizado, con una FiO_2 o concentración conocida. Existen numerosas formas de administración del oxígeno. La elección estará relacionada con la duración de la terapéutica, las características y la patología del paciente y el efecto buscado.

El oxígeno, como toda droga, tiene efectos colaterales. Los recién nacidos expuestos a concentraciones de oxígeno inadecuadas pueden, por estrés oxidativo, tener mayor incidencia de envejecimiento, cáncer, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar, sepsis bacteriana tardía y disminución del flujo cerebral en prematuros[3,5].

Las modalidades más conocidas son:

- Administración de oxígeno a flujo libre – debe medirse la FiO_2 y no seguir dando sólo O_2
- Halo
- Cánula nasal
- CPAP
- Ventilación mecánica en sus diversas modalidades

ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO MEDIANTE UN HALO

El halo es un hemicilindro de acrílico transparente, abierto en sus extremos, que se coloca rodeando la cabeza del recién nacido, con el fin de concentrar la mezcla inspirada. Se utiliza en neonatos con alteración en la oxigenación, que pueden sostener una mecánica ventilatoria espontánea efectiva, generalmente en la fase aguda de la enfermedad respiratoria (Figura.1).

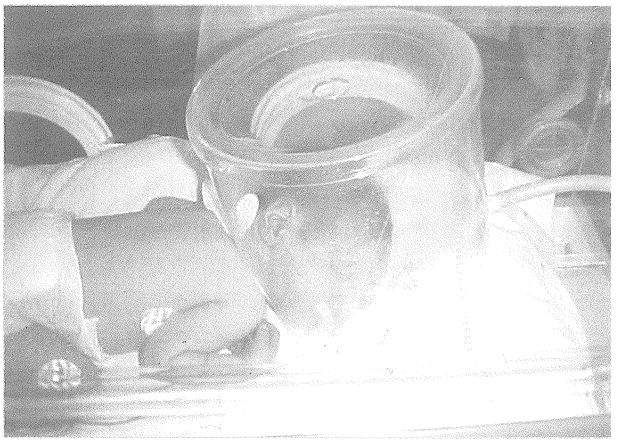
VENTAJAS

- Es un método que permite ofrecer concentraciones constantes de oxígeno, entre 0,21 (21%) y 1,0 (100%), en forma estable ya que la contaminación con el aire ambiente es mínima.
- Permite un monitoreo continuo de la FiO_2 aportada.
- Favorece la fluidificación de secreciones respiratorias, ya que se utiliza un humidificador calentador en la administración por este método.
- Es más sencillo el destete del O_2 por este método, porque la única variable que se tiene en cuenta es la FiO_2.

DESVENTAJAS

- Durante la movilización del neonato, puede disminuir el aporte de FiO_2 si el dispositivo se levanta del colchón de la incubadora o servocuna. ***"Flip-flop"*** es el denominado fenómeno provocado por un descenso de la FiO_2 ("Flip"), que puede ser brusco y accidental, pero también leve y planeado (por ejemplo, de 40% a 35%). Cuando ese "Flip" provoca una disminución de la PaO_2 *desproporcionada al descenso de* la FiO_2, los agentes de salud aumentan la FiO_2 por encima de los valores previos ("Flop"), por ejemplo a 50% y aun así el RN muchas veces no se recupera hasta que se eleva la FiO_2 aún más. Esto es debido al desarrollo de hipoflujo pulmonar y a un cortocircuito de derecha a izquierda en respuesta a la baja PaO_2.
- Disminuye la observación del paciente, sobre todo de la cabeza, no permitiendo valorar adecuadamente la aparición de cianosis peribucal y aleteo nasal.
- Dificulta el examen físico y los procedimientos.
- Interfiere con el vínculo con su madre, ya que no es posible alzar al recién nacido.
- Anula la posibilidad de alimentar por succión.
- Dificulta la aspiración de secreciones y la higiene de la cavidad oral.
- El alto flujo del gas puede provocar ruido molesto para el RN.
- Aumenta el riesgo de infección.
- Requiere internación en la UCIN[6].

>> **FIGURA 1.** Paciente con halo cefálico.

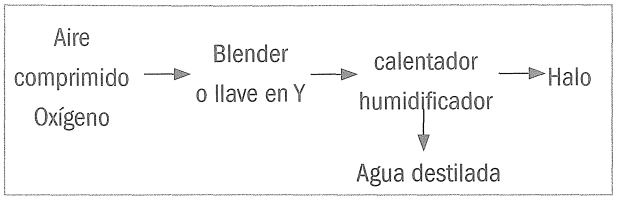


EQUIPAMIENTO Y MATERIALES

- Halo de acrílico con tapa
- Tubuladuras plásticas flexibles
- Adaptadores
- Agua destilada
- Calentador humidificador
- Fuente de oxígeno
- Fuente de aire comprimido
- Mezclador de gases o blender
- Flujímetro o flowmeter de 15 litros
- Analizador de oxígeno

PROCEDIMIENTO

Para armar correctamente un halo, observe el siguiente esquema:



Es conveniente armar el equipo fuera de la unidad del paciente, chequear las conexiones y el correcto funcionamiento, antes de exponer al neonato al tratamiento.

El flujo apropiado de gases en el halo es de 4-10 litros/min; superar esta velocidad de flujo genera alteraciones en la calidad de la humidificación, el control de temperatura de la mezcla y turbulencia dentro del hemicilindro, lo que provoca molestias e irritabilidad en el neonato. Pese a muchas "creencias", es prácticamente imposible que aumente la concentración de CO_2 dentro del halo. El halo no está cerrado y la CO_2 es muy difusible y volátil, y es rápidamente difusible, con un gradiente mucho más alto que el O_2 (20:1).

En algunas situaciones especiales, como en los niños prematuros, se puede utilizar un flujo menor y la recomendación es de 2 a 3 litros por kilo de peso, pero con un mínimo de 4 litros. Es decir, que el menor flujo a administrar en un halo es de 4 litros. El flujo siempre debe mantenerse constante, y ante la necesidad del paciente de mayor o menor requerimiento de oxígeno, se modifica la FiO_2 o la mezcla de los gases a través del blender o se modifica la cantidad relativa de los litros de oxígeno y aire comprimido.

Si el servicio de Neonatología no cuenta con administración central de gases o mezcladores (blenders), se puede utilizar gas envasado, un tubo de aire comprimido y de oxígeno, y se realiza la mezcla con una llave en Y para conectar las tubuladuras entre sí, y luego conectar al halo, regulando la cantidad de litros de aire y oxigeno según la FiO_2 que requiere el paciente. (Tabla 1). Es fundamental asegurar la relación óptima entre O_2 y aire comprimido para lograr la FiO_2 adecuada. Lo mejor es tener un mezclador o como mínimo un oxímetro para analizar la FiO_2 y hacer los cambios necesarios según ese valor y la necesidad del RN.

No existe evidencia sobre la temperatura adecuada para la administración de gases en el halo, si bien hay consenso de que NO se debe dar gas frío pero tampoco caliente (puede producir hipertermia-fiebre). Se estima que alrededor de 32-36° es un valor aceptable según la edad gestacional y posnatal, para no alterar demasiado el ambiente térmico del RN. Si el calentador humidificador no permite regular la temperatura en grados centígrados, y lo realiza en valor numérico, es adecuado utilizarlo con valores entre 3 y 4, y se mide la temperatura con un termómetro de ambiente.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

- Valorar el nacimiento, el esfuerzo respiratorio, la frecuencia cardíaca y el color del recién nacido permite evaluar la adaptación respiratoria en el período de transición.
- Detectar signos de dificultad respiratoria en el recién nacido: taquipnea, retracción intercostal y xifoidea, aleteo nasal, quejido espiratorio y cianosis[6].
- Administrar oxígeno al recién nacido utilizando el criterio de esforzarse por conocer la necesidad de cada RN, y no según "la experiencia", una rutina de años o una guía consensuada en alguna sociedad. La FiO_2 puede ser entre 21% a 100%, o sea que hay 79 posibilidades entre las que tenemos que elegir, y lo podremos hacer mejor si existe un oxímetro de pulso para medir la saturación de oxígeno en sala de recepción del recién nacido. Ningún RN debería recibir O_2 de menos, pero tampoco más de lo que necesita. Es muy importante tener la disponibilidad de este equipamiento, como el correcto uso que se le dará a éste, colocando límites de alarma superior e inferior para limitar la administración de oxígeno innecesaria.
- Controlar la saturación del paciente en forma permanente con límites de alarma según recomendaciones para el peso y la edad gestacional (ver Tabla 3). Modificar la FiO_2 en forma dinámica de acuerdo con la saturación del RN.
- Colocar al recién nacido en decúbito ventral preferencial para mejorar la mecánica ventilatoria y favorecer al reclutamiento alveolar[8].
- Valorar la presencia de secreciones y realizar aspiración de éstas.
- Disminuir los eventos que provoquen un cambio en la concentración del halo, tener en cuenta que abrir el sistema puede disminuir la FiO_2 y afectar el aporte de O_2 al neonato.
- Pesar al neonato con aporte de oxígeno, a través de flujo libre con la misma FiO_2, minimizando el tiempo del procedimiento.

>> TABLA 1. Puede servir de "guía" en los casos mencionados (según el flujo de los gases en litros/min)

FIO_2 EXPRESADA EN %	O_2 EN LITROS/MINUTO	AIRE COMPRIMIDO EN LITROS/MINUTO
30	1	9
40	2	8
50	4	6
60	5	5
70	6	4
80	7,5	2,5
90	9	1

- Realizar registros de enfermería en relación con valoración del estado clínico del neonato y de las modificaciones de la FiO_2.
- Siempre que se modifique la FiO_2 debe quedar adecuadamente registrado en las notas de enfermería.

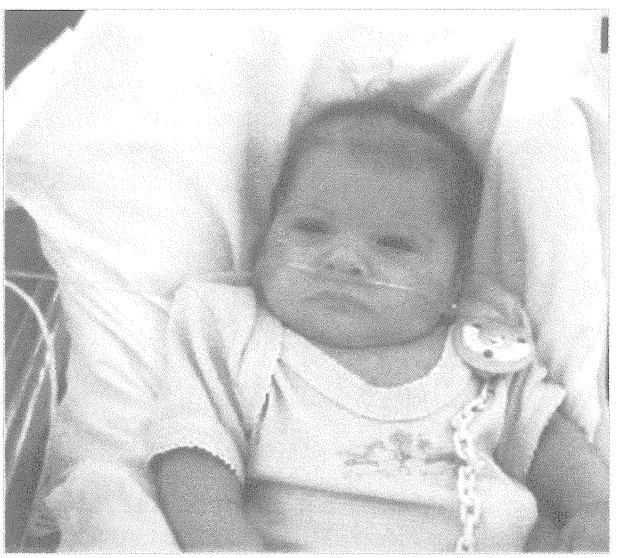
DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO CON HALO, REALIZAR LOS SIGUIENTES CONTROLES AL SISTEMA

- Chequear las conexiones del sistema, una vez por turno para valorar la permeabilidad.
- Controlar la temperatura y humidificación, verificando el nivel de agua del calentador humidificador.
- Monitorizar la FiO_2 a través del analizador de O_2, poniendo el sensor lo más cercano a la nariz del recién nacido.
- Cambiar y rotular el sistema de tubuladuras, de acuerdo con las normas de servicio de Control de infecciones de la institución.

ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO MEDIANTE UNA CÁNULA NASAL

Es un sistema de administración de oxígeno de bajo flujo que provee una FiO_2 variable de acuerdo con el flujo inspiratorio del neonato donde la nasofaringe actúa como reservorio (Figura 2).

>> FIGURA 2.



VENTAJAS 1

- Permite la observación directa del neonato.
- Facilita el examen físico y los procedimientos.
- Favorece la movilidad del neonato.

>> TABLA 2. Recomendaciones para el control de la saturación de oxígeno en RN prematuros (ESTO es sólo una guía y también depende del tipo de saturómetro utilizado). Hay algunos saturómetros muy pero muy inadecuados en el mercado y sólo uno cuenta con la técnica de extracción de señal ("SET"): Masimo®

PESO Y EG EN SEMANAS	SATURACIÓN DESEADA	ALARMA MÍNIMA	ALARMA MÁXIMA
<1.200 gr o <32 semanas	88 a 92%	85%	93%
>1.200 gr o >32 semanas	88 - 93%	85%	95%

- Permite usar la vía oral para alimentar.
- Facilita la aspiración de secreciones y la higiene de la cavidad oral.
- Optimiza el vínculo ya que permite que los padres sostengan al recién nacido en brazos cuando lo deseen.
- Puede usarse a largo plazo, en pacientes crónicos.
- Apto para uso en domicilio.

DESVENTAJAS

- Puede provocar lesión de narinas y de la piel circundante.
- Frecuentemente, y con el movimiento de la cabeza del recién nacido, es factible el desplazamiento del dispositivo.
- Si se administran más de 2 litros/minuto puede lesionar mucosas y provocar presión en la vía aérea (CPAP), causando el efecto de PEEP inadvertido[10].
- Aumenta el riesgo de disconfort del neonato por el flujo directo de gases en las narinas.
- La FiO_2 en la hipofaringe se ve afectada por múltiples factores, entre ellos si la respiración es nasal o bucal, si el volumen corriente es más o menos alto, y el tiempo inspiratorio del RN. La FiO_2 en la hipofaringe es variable, pero aunque no sepamos exactamente la FiO_2 que recibe el RN, podemos medir la saturación y ajustar el flujo y/o la FiO_2 usando cánulas de bajo flujo que brinden altas concentraciones de O_2. Además, el bajo flujo reduce al mínimo la sequedad e irritación de la mucosa de las vías respiratorias[11].

EQUIPAMIENTO Y MATERIALES

- Cánula nasal del tamaño adecuado (nº 0 a nº 4), de preferencia de material siliconado.
- Frasco testigo de burbujeo.
- Protector de piel (tipo hidrocoloide extra fino).
- Tela adhesiva.

- Flujímetro o flowmeter de distintos tamaños.
- Fuente de oxígeno.
- Fuente de aire.
- Mezclador (blender).

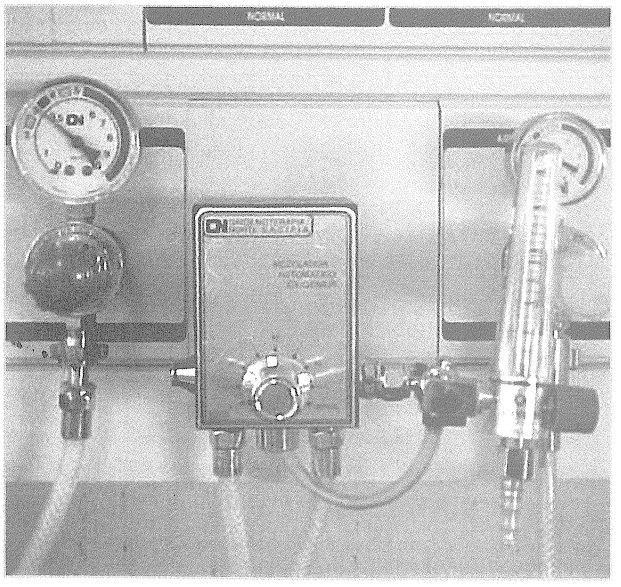
PROCEDIMIENTO

Para armar correctamente una cánula nasal, observe el siguiente esquema:

Aire comprimido Oxígeno → Blender o llave en Y flowmeter → frasco testigo → Cánula nasal

Es recomendable armar el dispositivo y chequear su funcionamiento antes de colocárselo al paciente. Para administrar la FiO_2 usar mezclador. En caso de no contar con ello, consultar la relación flujo/FiO_2. Es importante tener en cuenta que entre las limitaciones del uso de la cánula nasal, se encuentran las diferencias de flujo y la concentración según el flowmeter y mezclador (blender) que se utilice (Figura 3).

>> FIGURA 3.



Hay distintos tipos de flujímetros o flowmeter, de acuerdo con la cantidad de flujo que permite utilizar. Los más comunes son de 15 litros, pero para las cánulas nasales, es dificultoso dosificar flujos bajos. Desde hace unos años hay dispositivos que permiten la regulación del flujo entre 0,1 y 2 litros. Estos flowmeter de bajo flujo son una alternativa segura para no exceder los 2 litros/min como máximo en la cánula nasal. Al ser un dispositivo que maneja flujos bajos, no requeriría humidificación y calentamiento extra, dado que la velocidad de flujo de los gases permite que naturalmente la vía aérea cubra esta función y en algunos servicios se utiliza un frasco bitubulado con agua destilada para que el burbujeo actúe como testigo visual del pasaje de gases.

Cuando se necesita modificar el aporte, se baja la concentración gradualmente, hasta llegar a 0,21, con control permanente de saturometría y luego se procede a bajar paulatinamente el flujo. Se puede considerar utilizar el oxígeno con una FiO_2 al 100%, si la saturación no es >94%, y bajar el flujo hasta que el requerimiento sea de 0,1 litros/minuto y luego implementar la mezcla de gases si el paciente presenta valores de saturación por encima de la alarma superior programada según las recomendaciones.

No consideramos necesario ni muy correcto el objetivo de querer calcular la FiO_2 en la hipofaringe ya que esto es muy variable según el estado del RN.

>> TABLA 3. Características de los dispositivos de administración de oxígeno

CARACTERÍSTICAS	HALO	CÁNULA NASAL
Duración de uso	Pacientes agudos	Pacientes crónicos
Flujo	8 a 10 litros/minuto	0,1 a 1 litro/minuto
FiO_2 administrada en %	0,21 a 1,0	0,21 a 1,0 pero < en la hipofaringe
Medición de la FiO_2	Exacta	No es posible
Humidificación	Sí	Posible. Necesaria si flujos altos. Frasco testigo
Calentamiento de los gases	Sí	Necesaria si flujo altos
Interfiere en el vínculo	Sí	No
Visibilidad del paciente	Baja	Alta
Uso en el hogar	No	Sí

Fuente: Contemporary Diagnosis and Management of Neonatal Respiratory Diseases, 2nd Ed, 1.998.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

CUIDADOS ESPECÍFICOS DEL NEONATO

- Elegir el tamaño de cánula adecuado, midiendo la distancia que hay entre las narinas.
- Proteger la piel de la zona de la fijación.
- Fijar sobre la protección sin exceder los bordes.
- Valoración clínica frecuente, priorizando los aspectos respiratorios.
- Controlar la saturometría y colocar las alarmas según las recomendaciones.

- Valorar la presencia de secreciones y sus características.
- Mantener las narinas permeables.
- Rotar decúbito del recién nacido.
- Realizar los registros de enfermería en relación con el inicio de la terapia con oxígeno, valoración del estado clínico del neonato y de las modificaciones de la FiO_2 y el flujo.
- Documentar la aparición de zonas enrojecidas de la piel perinasal.

CUIDADOS DEL SISTEMA

- Revisar las conexiones antes de colocar la cánula nasal en el recién nacido.
- Controlar el flujo.
- Observar burbujeo del frasco testigo.
- Realizar recambio del dispositivo y rotular de acuerdo con las normas de servicio.

A modo de resumen, sobre las diferencias entre ambos dispositivos de administración de oxígeno, se presenta el siguiente cuadro: (Tabla 3).

Optimizar el cuidado integral de los neonatos que reciben esta terapéutica requiere de enfermeras/os con habilidades en la valoración clínica, sólidos conocimientos acerca de los beneficios y riesgos de la administración de O_2, de las indicaciones precisas para el uso de cada uno de los dispositivos, y los principios que rigen su funcionamiento.

Del tema del oxígeno se escribe en varias secciones en este libro. Descubrir las necesidades de cada recién nacido no es fácil, pero es imprescindible en este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera O., Oxigenoterapia. En: Fielbaum O., Herrera O.: Enfermedades respiratorias infantiles. 2ª Ed. Mediterráneo, Santiago 2002; 68:482-7.
2. Kenner Carol, Rockwern Amlung Stephanie, Applewhite Flandermeye, Protocols in Neonatal Nursing. Saunders 1998.
3. Sola A, Deulofeut R, Rogido M.Oxygen as a Neonatal Health Hazard:call for détente in Clinical Practice. Acta Paediatric 2007; 96:801-812.
4. Chow L., Wright K.W., Sola A., The CSMC Oxygen Administration Study Group. Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants Pediatrics. 2003; 111:339 -345.
5. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP). A Randomized, Controlled Trial. Pediatrics 2000; 105 (2):295-308.
6. Frey B., Shann F. Oxygen Administration in Infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88:F84 -F88.
7. American Heart Association, American Academy of Pediatrics, Reanimación Neonatal 5ª edición, Distribuna Editorial Médica, 2006.
8. Pelosi P., Brazzi L., Gattinoni L. Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. Eur Respir J 2002; 20:1017-28.
9. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Estudios Fetoneonatales. Recomendaciones para saturación óptima en recién nacidos prematuros. Arch. Argent. Pediatr 2004; 102:308-311.
10. Benaron D.A., Benitz W.E. Maximizing the Stability of Oxygen Delivered Via Nasal Cannula. Arch Pediatr Adolesc Med. 1994;148:294 -300.
11. Finer N.N., Bates R., Tomat P. Low Flow Oxygen Delivery Via Nasal Cannula to Neonates. Pediatr Pulmonol. 1996; 21:48 -51.

OTRAS REFERENCIAS UTILIZADAS

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A.; Rogido, M. Cuidados especiales del feto y recién nacido Vol I y II ; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

Capítulo

TERMORREGULACIÓN Y HUMEDAD AMBIENTE EN EL RECIÉN NACIDO

Incubadoras, cunas radiantes y unidad de flujo laminar

V

A. DESCUBRIENDO LAS DIFICULTADES PARA LA TERMORREGULACIÓN DEL RECIÉN NACIDO

1. Regulación de temperatura en prematuros. Principios fisiológicos. Balance térmico
2. Ambiente térmico neutro
3. Incubadoras y servocunas
4. Incubadoras de transporte

B. ¿CAMBIO DE PARADIGMA PARA EL FUTURO PRÓXIMO? UNIDAD NEONATAL CON FLUJO LAMINAR

DESCUBRIENDO LAS DIFICULTADES PARA LA TERMORREGULACIÓN DEL RECIÉN NACIDO

A

Analía Gaidimauskas | Juan Carlos Guerra

Cuidar la temperatura del recién nacido y evitar hipotermia ha sido uno de los pocos grandes y muy significativos adelantos en neonatología. Comprender la necesidad de temperatura y humedad ambiente de cada recién nacido parece simple, pero no lo fue ni lo es.

A. Sola

INTRODUCCIÓN

Al nacer, el bebé abandona el confort térmico que tenía dentro del útero. De un medio ambiente cálido y húmedo en el útero hay una transición hacia un medio ambiente frío y seco. El bebé nace mojado para enfrentarse a un medio ambiente con una temperatura y humedad relativas generalmente inferiores a las que estaba acostumbrado. Es el momento de comenzar a ejercitar su mecanismo termorregulador.

>> FIGURA 1.



Nacimiento. Primer contacto con la temperatura ambiente para ejercitar el mecanismo termorregulador

La termorregulación es el mecanismo de control fisiológico que poseen los seres humanos como animales homeotérmicos y que los hace capaces de mantener un ambiente térmico interno casi constante durante la exposición a una amplia gama de condiciones climáticas para asegurar una función celular óptima.

Los recién nacidos, y especialmente los recién nacidos prematuros, no tienen este mecanismo de control completamente desarrollado, por lo que es necesario proveerles un medio ambiente con temperatura y humedad controladas, y con mucho más control a menor peso y edad gestacional.

La primera exposición al aire ambiente produce un enfriamiento de la piel del bebé a una razón de 0,2° C a 1° C por minuto, dependiendo de la madurez del recién nacido y las condiciones ambientales con las que se encuentra. Desde que en 1.830 un médico francés, ***Tarnier***,[1] adaptó las incubadoras para aves utilizadas en el zoológico de París y aplicó el principio de incubación para lograr la sobrevida de los recién nacidos, se han realizado numerosos estudios para demostrar que la caída significativa en la temperatura del bebé incrementa el riesgo de mortalidad[2,3]. Existen métodos para evitar las pérdidas de calor inmediatamente después del parto, como por ejemplo envolver al bebé en ropa de plástico[2,4], colocarlo sobre la madre, bajo un calefactor radiante o aislarlo dentro de una incubadora.

TERMORREGULACIÓN

PÉRDIDAS Y GANANCIAS DE CALOR. BALANCE TÉRMICO

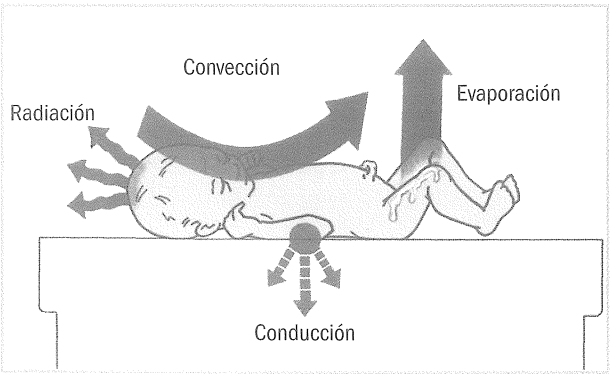
Para evaluar el ambiente térmico es importante considerar todas las fuentes de pérdida y ganancia de calor. La transferencia de calor se debe a un gradiente (de más alta a más baja temperatura). A mayor gradiente, mayor es el flujo de calor. Existe un gradiente de temperatura interno (temperatura central frente a periférica) y un gradiente de temperatura externo (temperatura de la piel frente a temperatura ambiente). La temperatura del bebé es el balance entre el calor que él mismo produce (metabolismo) y el calor que pierde.

El calor se gana o se pierde por **convección**, **conducción**, **radiación** y **evaporación** (Figura 2). El entendimiento de estas formas de intercambio calórico proporciona las bases científicas para las intervenciones destinadas a modificar el **ambiente térmico** que

rodea al neonato y tratar de obtener un balance térmico tratando de evitar la mayor cantidad de pérdidas posibles. Esto es, que las pérdidas estén compensadas de alguna forma para que el recién nacido no gaste energía en termorregular sino en crecer.

Los bebés producen calor por medio de su actividad metabólica, utilizando sus reservas de ***grasa parda***. Los bebés prematuros tienen un escaso o nulo depósito de gasa parda. Las pérdidas de calor se dan hacia el medio ambiente a través de los cuatro mecanismos mencionados.

>> **FIGURA 2.** Mecanismos físicos de intercambio de calor



Los factores ambientales que afectan la temperatura en un recién nacido son:

- la temperatura del aire,
- la humedad ambiente,
- la velocidad del aire circundante,
- las características de los objetos en contacto directo,
- las características de los objetos circundantes que no están en contacto directo.

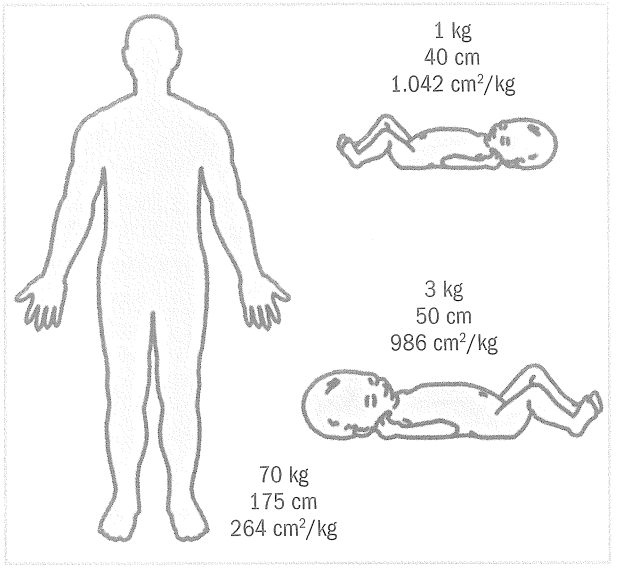
La Tabla 1 muestra las fuentes de ganancia/pérdida de calor y la prevención de hipotermia.

El balance térmico en los recién nacidos está altamente influenciado porque su capacidad de perder calor es cuatro veces mayor que un adulto, ya que la superficie de piel expuesta al medio ambiente es cuatro veces mayor (Figura 3).

>> **TABLA 1.** Fuentes de ganancia/pérdida de calor y prevención

MECANISMO	FUENTES DE PÉRDIDA DE CALOR	PREVENCIÓN
CONVECCIÓN	Temperatura baja en la sala de neonatología	Mantener la temperatura de la sala entre 20° C y 30° C
	Corrientes de aire	Posicionar las cunas alejadas de ventilaciones de aire acondicionado, exponer la mínima cantidad de piel durante procedimientos, usar ropa de polietileno para aislar al bebé que no pueda ser vestido
	Administración de oxígeno	Humidificar y calefaccionar el oxígeno suministrado a través de circuitos del paciente o bien direccionar el flujo para que no apunte directamente sobre la cara y la cabeza del neonato
	Transporte de neonatos dentro del hospital	Transportar en incubadora precalentada o envuelto en sábanas tibias
	Procedimientos (baño, exámenes clínicos)	Usar un calefactor radiante u otras fuentes de calor
	Pérdida de temperatura en la incubadora	Usar mangas portillo
CONDUCCIÓN	Neonato acostado sobre una superficie fría	Proveer aislación entre el neonato y la superficie sólida, calentar las superficies (colchones) antes de que entren en contacto con el bebé, precalentando la incubadora, por ejemplo
EVAPORACIÓN	Bebé mojado al nacer	Secar al bebé inmediatamente después del parto, en especial la cabeza, colocar al bebé bajo un calefactor radiante o envuelto en sábanas tibias, poner al bebé sobre el pecho de la madre en contacto piel a piel si las condiciones lo permiten
	Baño	Demorar el baño inicial hasta que la temperatura corporal se estabilice, usar calefactores radiantes, evitar baño rutinario en bebés muy prematuros
	Humedecer la piel con soluciones	Si es posible, calefaccionar las soluciones antes de usar
RADIACIÓN	Proximidad de un medio exterior frío	Posicionar las cunas alejadas de paredes y/o ventanas, especialmente a los prematuros extremos
	Paredes de la incubadora frías	Usar incubadoras de doble pared

>> **FIGURA 3.** Relación superficie corporal/peso



Los factores fisiológicos que condicionan las mayores pérdidas de calor en los recién nacidos son la alta relación superficie/peso corporal y el escaso aislamiento cutáneo. La piel está poco desarrollada, sin estrato córneo desarrollado y con un escaso o nulo depósito de grasa subcutánea. Esto favorece las pérdidas por evaporación, conocidas como perspiración o pérdidas insensibles de agua. Los factores modulantes de las pérdidas son la postura, el control vasomotor y la sudoración. De todos ellos, solamente el control vasomotor está presente en los bebés prematuros.

ZONA TÉRMICA NEUTRAL – AMBIENTE TÉRMICO NEUTRO

La estabilidad térmica es esencial para cada bebé, especialmente para aquéllos con capacidad metabólica limitada debido a su prematurez, enfermedad o bajo peso al nacer.

Tanto el estrés por calor como el estrés por frío pueden conducir a que el bebé use más de su capacidad metabólica limitada para termorregular y menos para crecer y sobrevivir.

Para lograr una estabilidad térmica optima, la temperatura del bebé debe ser mantenida dentro de su ***Zona Térmica Neutral*** (ZTN), también llamada Zona de Confort. Ésta es la franja de temperatura ambiente dentro de la cual el metabolismo y el ***consumo de oxígeno*** son mínimos y la regulación de la temperatura se efectúa por mecanismos físicos no evaporativos, manteniéndose la temperatura corporal profunda en rangos normales[5].

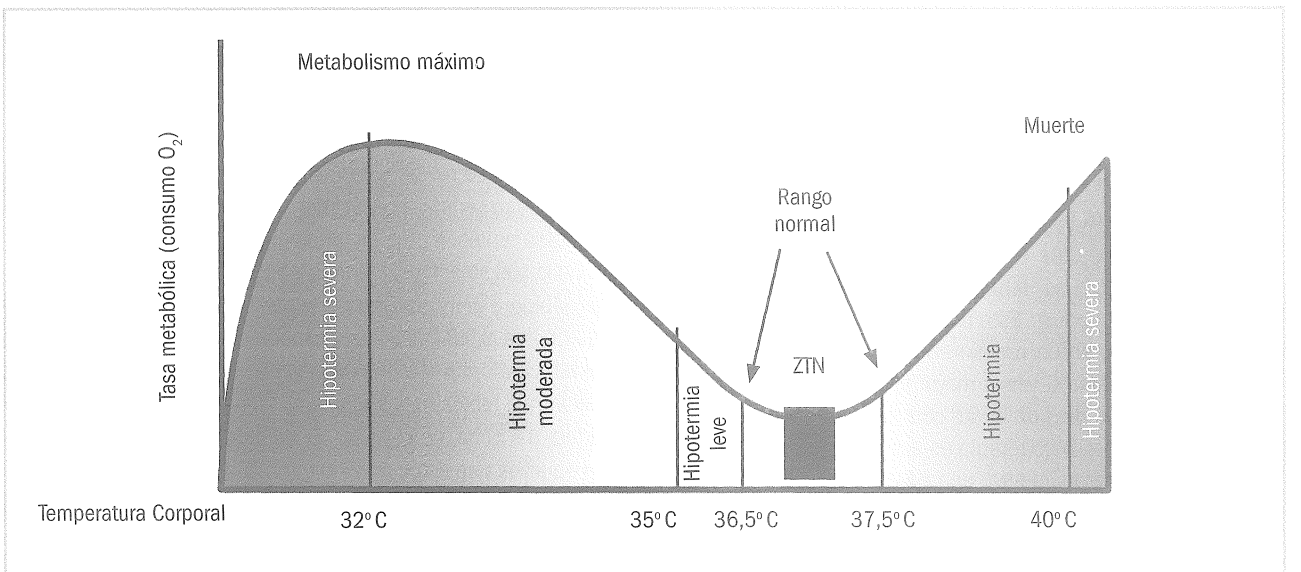
La ZTN es el ambiente ideal para el crecimiento y la sobrevida del prematuro y el recién nacido enfermo. La ***zona de termorregulación*** es aquel rango de temperatura ambiental en el que es posible mantener la temperatura corporal central en rangos normales (37° a 37,5° C) (Figura 4).

El estrés por frío produce un incremento del metabolismo y consumo de oxígeno, y el comienzo de un círculo vicioso que puede llevar a la muerte (Figura 5). Por el contrario, si la temperatura ambiente comienza a aumentar, las pérdidas de calor del bebé empezarán a disminuir. Entonces, por acción del centro termorregulador se producirá una serie de modificaciones fisiológicas tales como vasodilatación periférica y un aumento de la superficie corporal expuesta (el bebé se estira) para aumentar la disipación de calor. Sin embargo, aquéllas no podrán disminuir la producción de calor que le signifique su propio metabolismo vital. Si la temperatura ambiente continúa incrementándose, su temperatura corporal comenzará a subir. En los neonatos, esto provoca episodios de apnea, fiebre, taquicardia, y culmina con su muerte si no se vuele al equilibrio térmico.

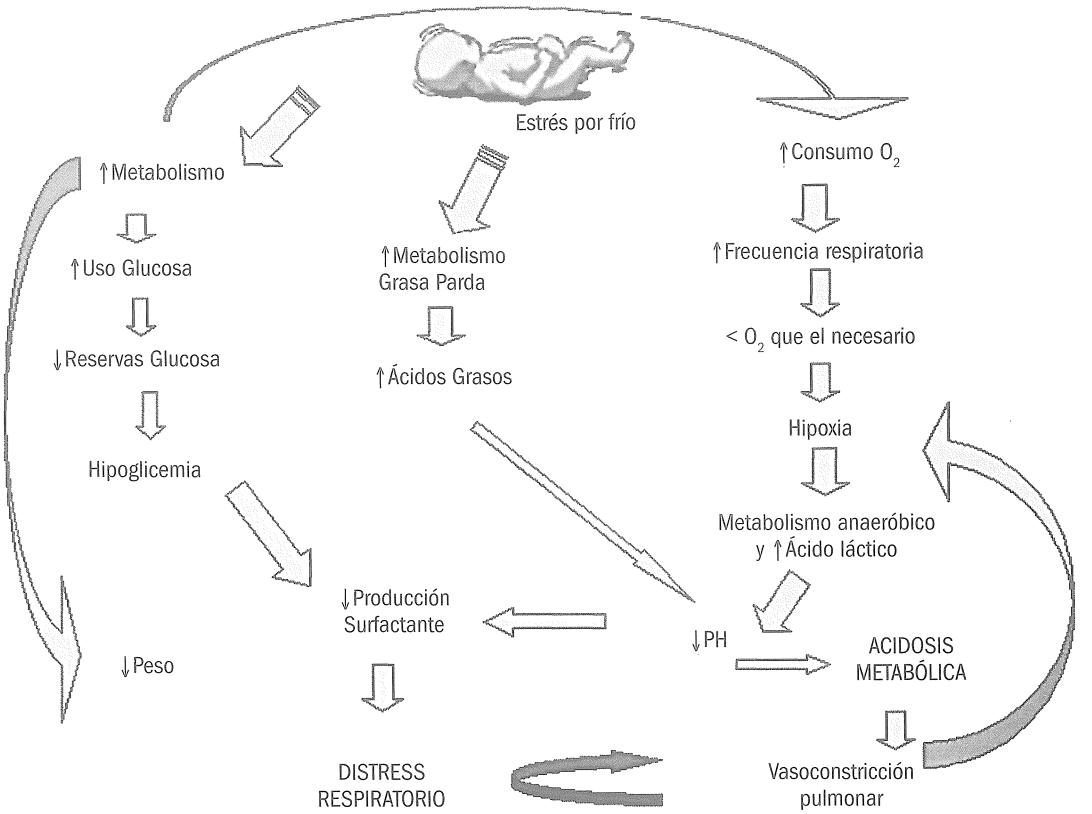
IMPORTANCIA DE LA HUMEDAD

Las pérdidas insensibles de agua a través de la piel y del tracto respiratorio son una de las vías más importantes de pérdida de calor[6]. Además de la pérdida de calor por radiación hacia

>> **FIGURA 4.** Zona Térmica Neutral (ZTN)



>> **FIGURA 5.** *Consecuencias fisiológicas* del estrés por frío



las superficies vecinas y las pérdidas por convección hacia el aire circulante de la incubadora, la evaporación de agua a través de la piel del bebé es de significado crucial. Estudios clínicos han demostrado que la pérdida de agua del neonato cambia exponencialmente dependiendo de la edad gestacional dentro de las primeras cuatro semanas después de nacido[7]. De esta forma, la mayor pérdida de agua se registrará en los bebés prematuros. Ya que cada gramo de agua evaporada significa una pérdida de calor corporal de 560 cal, este tipo de pérdida de calor durante los primeros días de vida de un neonato con baja edad gestacional es un factor decisivo para mantener la temperatura corporal.

Un cuarto de la pérdida de calor tiene lugar durante la respiración, el otro 75% se debe a la difusión pasiva de agua a través de la piel inmadura. Esta pérdida de calor por unidad de superficie corporal en un prematuro con edad gestacional de 26 semanas es hasta 5 veces mayor que la de un adulto. Un bebé de uno o dos días de edad, con menos de 30 semanas de edad gestacional, bajo terapia en una incubadora sin humidificación, puede experimentar una pérdida de calor debida a la evaporación, que en ese momento excede la producción de calor metabólica. Esto significa que aun con una temperatura pre-fijada a 37° C dentro de la incubadora, el bebé no alcanzará la temperatura corporal necesaria. La experiencia clínica diaria además ha demostrado la utilidad de la humidificación controlada que se adapta a la edad gestacional del bebé[8].

MÉTODOS PARA MEDIR LA TEMPERATURA DEL RECIÉN NACIDO

La medición de la temperatura del recién nacido puede ser tomada de distintas formas, como rectal, axilar, piel o timpánica. La temperatura rectal ha sido usada históricamente para medir la temperatura central, a pesar de que la axilar comúnmente es usada como representativa de la temperatura central. La temperatura de la piel se enfriará o calentará antes que la temperatura axilar debido a la mayor relación superficie/peso del neonato. Esta mayor área expone una mayor proporción del bebé a los cambios de temperatura ambiente. De esta forma, es la temperatura de la piel la que refleja más inmediatamente la habilidad termorreguladora del bebé, en especial en los recién nacidos prematuros y en aquellos que están térmica o clínicamente inestables[9].

En general, existen dos motivos por los cuales se obtiene una temperatura axilar alta. Primero, el bebé puede tener fiebre. En este caso, debe haber un gradiente amplio de temperatura en-

tre la axila y la temperatura de piel. La axila debe ser monitorizada regularmente y se debe encontrar la causa de la fiebre. En segundo lugar, la temperatura ambiente del bebé puede estar más fría, fuera de su ZTN. En este caso, el bebé está quemando su grasa parda para generar calor como intento de llegar a un balance térmico. La termogénesis es el proceso en el que el bebé quema el tejido adiposo (grasa parda) en un esfuerzo por generar calor. La grasa parda es más abundante en la zona escapular y axilar, y rodea los riñones y las glándulas adrenales. La grasa parda no se regenera y por lo tanto es una fuente finita de generación de calor. Como el bebé trata de generar calor a través de la termogénesis termorreguladora, se produce una temperatura elevada en la axila.

MICRO Y MACRO AMBIENTES

Desde que a fines de 1.800 el Dr. ***Budin***, médico francés discípulo de Tarnier, definió el concepto de una incubadora neonatal, los avances para desarrollar equipos que cumplan con la función de mantener un ***ambiente térmico neutral*** para un bebé prematuro fueron muchos.

El objetivo de cualquier incubadora es crear un microclima donde el bebé esté confortable, dentro de su ZTN. En la actualidad, existen dos formas de crear un microclima para un bebé prematuro: incubadoras cerradas e incubadoras abiertas.

En una incubadora cerrada, las mayores pérdidas de calor de un bebé son por radiación (Figura 6). Estas pérdidas se reducen notablemente si se utilizan incubadoras de doble pared, ya que la circulación de aire calienta la pared interna y el fenómeno de pérdida de calor por radiación se reduce. Las pérdidas de calor por convección no son significativas. Al contrario, en una incubadora cerrada, las ganancias de calor son por convección, siempre y cuando la velocidad del aire circulante sobre el bebé no sea demasiado rápida, con lo cual las pérdidas aumentan. En cuanto a las pérdidas por evaporación, se pueden compensar al agregar humedad relativa al aire circulante, mediante algún sistema de generación de humedad. De esta forma, se puede lograr que el balance térmico se equilibre y al reducir las pérdidas, la producción de calor metabólica sea mínima, que es el objetivo primario.

En una incubadora abierta, que de aquí en adelante llamaremos cuna radiante, el principio de calentamiento es por ***radiación***. Como se observa en la Figura 7, las ganancias son mayores que las pérdidas por radiación, lo que da un balance positivo. En cuanto a las pérdidas de calor por convección, se debe tener la precaución de no colocar las cunas radiantes donde haya corrientes de aire, por ejemplo de puertas o ventanas, para evitar que estas pérdidas sean mayores. En estos equipos es muy importante el control hidro-electrolítico que se convierte en la única forma de compensar las pérdidas de calor por evaporación (perspiración o pérdidas insensibles de agua).

También es importante tener en cuenta el macroclima que se crea en la sala de neonatología. Un bebé no está completamente aislado en una incubadora. Está rodeado de ruidos, luces y estímulos por manipulación continua (Figura 8). Todo esto debe estar controlado para ayudar a su desarrollo en todo sentido[10].

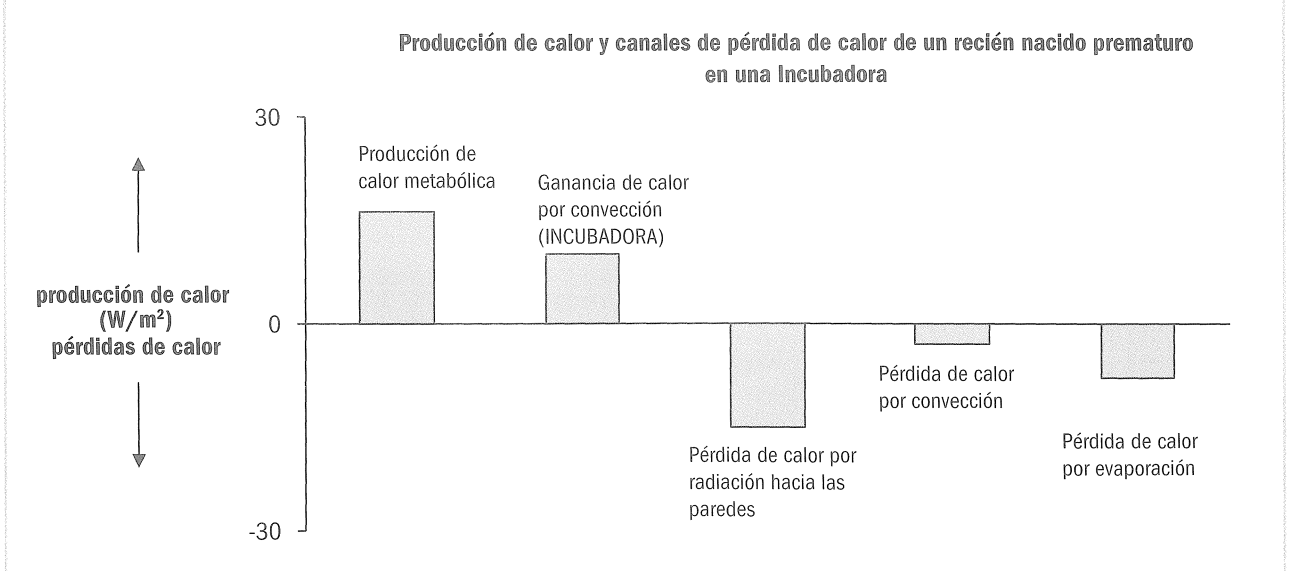
RESUMEN

Como vimos, un neonato prematuro tiene las siguientes deficiencias:

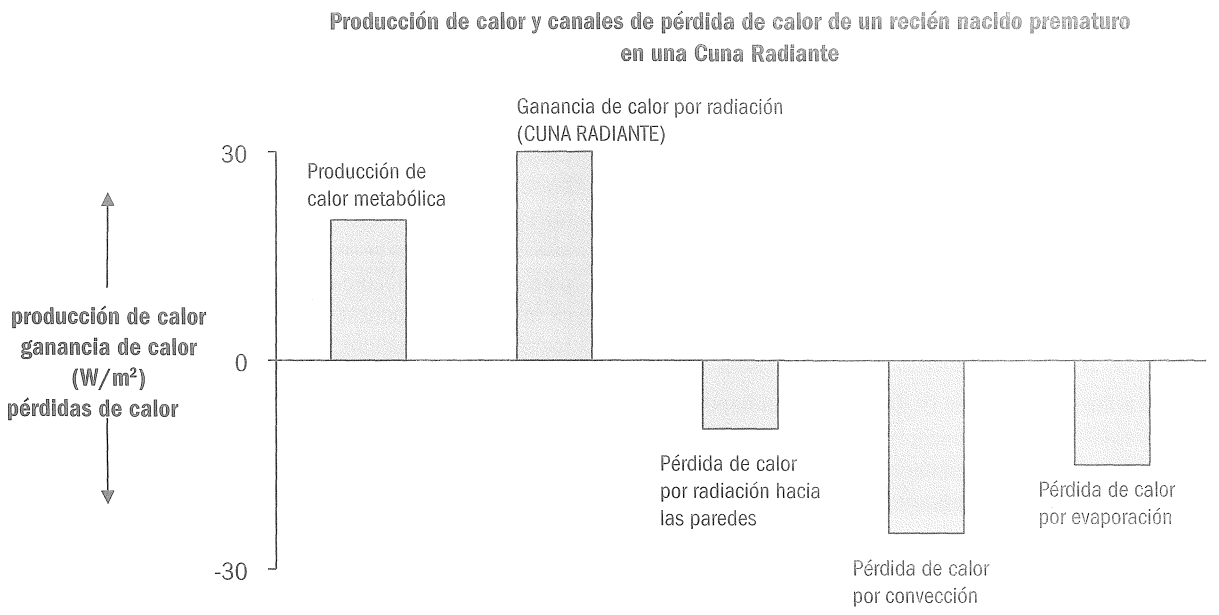
DÉFICIT CALÓRICO/TÉRMICO

- Metabólico: su desproporcionada relación de superficie de piel frente a masa corporal hace que pierda más calor de lo que puede generar. La capacidad de aumentar la termogénesis en respuesta al estrés por frío es extremadamente limitada debido a las escasas reservas de grasa parda.
- Evaporación: la evaporación de los fluidos perspirados a

>> FIGURA 6. Balance térmico en incubadoras



>> **FIGURA 7.** Balance térmico en cunas radiantes



>> **FIGURA 8.** Sala de neonatología, Buenos Aires, Argentina (2.005)



través de su delgada piel, más el vapor de agua espirado en sus pulmones genera una pérdida adicional de calorías.

- Radiación: es un fenómeno físico, independiente de su condición de prematuro. Todo cuerpo a determinada temperatura radia energía infrarroja hacia su entorno, y es mayor cuanto más frío sea ese entorno. Se comprobó que el 60% de las pérdidas de calor en una incubadora cerrada son por radiación.
- Conducción: dependerá de la temperatura y la transmisión térmica de las superficies en contacto con su piel (por ej., colchón). Normalmente, muy baja.
- Convección: la transmisión de calor entre la piel y el aire circundante.

CONCLUSIONES

Para compensar estas deficiencias térmicas del prematuro se utilizan dispositivos que crean un microclima adecuado para proveer calor y evitar las pérdidas por radiación, evaporación, convección y conducción. Esto se logra con las incubadoras, ya sea de circuito cerrado (principal aporte de calor por convección) o abierto (principal aporte de calor por radiación). Las ***incubadoras*** también proveen control sobre la humedad ambiente (que compensa la perspiración), enriquecen la atmósfera con oxígeno y otras funciones adicionales para el control del estado del recién nacido que veremos en la siguiente sección.

INCUBADORAS

Los avances en Neonatología desde los años 1.950-1.960 son cada vez mayores, y hoy en día se salvan bebés de menor peso y edad gestacional, y esto genera discusiones éticas sobre el límite de viabilidad en los congresos de la especialidad. Estos bebés presentan mayores cantidades de problemas clínicos. Estos problemas y la necesidad del equipo médico de dar mayores cuidados, llevó a un aumento en la demanda de incubadoras más sofisticadas.

Los fabricantes de incubadoras respondieron a esa demanda ofreciendo incubadoras de doble pared (para minimizar las pérdidas de calor por radiación), desarrollando sistemas de humidificación activos para el control preciso de la humedad, sistemas de control microprocesados con elección muy precisa de la temperatura y una variedad de alarmas. Se diseñaron sistemas de flujo de aire sofisticados para mantener la estabilidad de la temperatura y minimizar el efecto de la apertura de las puertas. Se ofrecieron los modos de funcionamiento (aire y servocontrol de la piel). Se sumaron funciones relacionadas que describen la versatilidad de la incubadora moderna, tales como balanzas incorporadas, la posibilidad de tomar placas de rayos X sin mover al bebé de su colchón, monitores de saturación de O_2 y de presión no invasiva. Las últimas incorporaciones incluyen memorias electrónicas que guardan y muestran en pantallas las variaciones de los distintos parámetros (temperatura, saturación de oxígeno, peso, humedad relativa, etcétera) en las últimas 24 horas y en algunos casos en los últimos 7 días (peso).

Podemos diferenciar tres tipos de incubadoras de acuerdo con su aplicación: incubadoras cerradas, incubadoras abiertas (o cunas térmicas) e incubadoras de transporte.

INCUBADORAS CERRADAS

Las ***incubadoras cerradas***, cuya principal forma de entregar calor al bebé es por convección haciendo circular una corriente de aire caliente sobre el cuerpo, se pueden clasificar de acuerdo con los pacientes tratados en incubadoras de baja o alta complejidad.

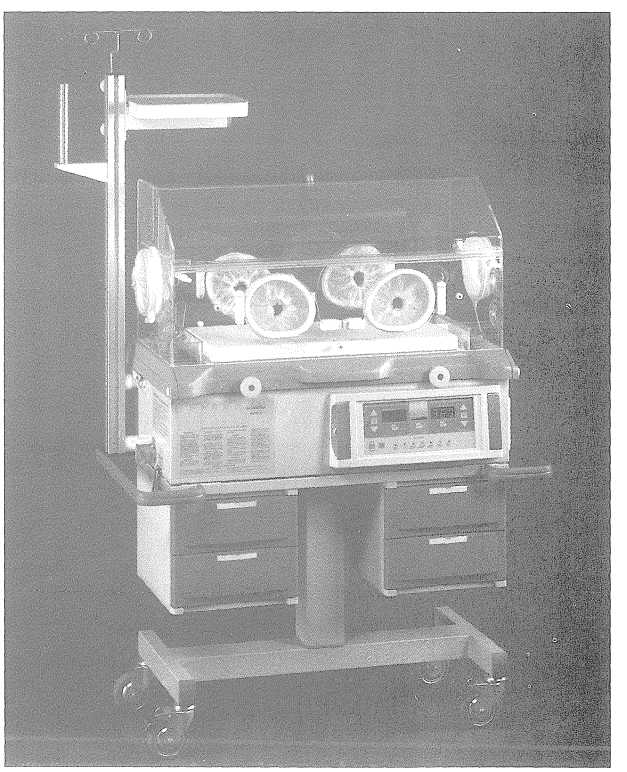
Las **incubadoras de baja complejidad** (Figura 9) están más dedicadas al control térmico y pueden tener como opcional un sistema sencillo de humidificación y enriquecimiento de oxígeno. Este tipo de incubadoras ofrece doble pared, inclinación del colchón en trendelemburg y anti-trendelemburg, presenta control de la temperatura del aire y control de la temperatura de la piel, humidificación pasiva, oxigenación directa y alarmas básicas.

Las **incubadoras de alta complejidad** (Figura 10) están destinadas al tratamiento de bebés en condiciones de terapia intensiva.

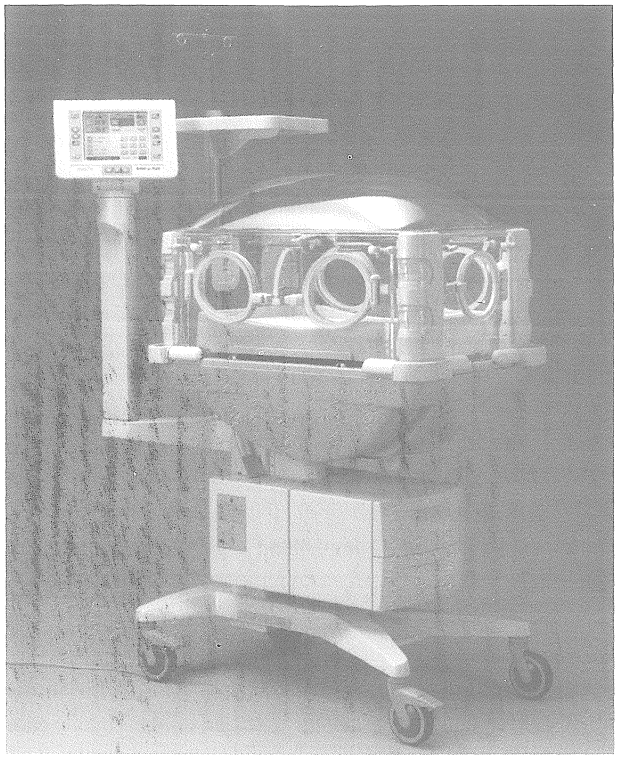
Estas incubadoras, además del control térmico, cuentan con las siguientes características:

- ***Servocontrol de humedad:*** sistema de generación de humedad activa, que genera vapor en cantidad suficiente para elevar el porcentaje de humedad relativa a valores de hasta 90% con temperaturas interiores de 36° C. Estas condiciones muchas veces son necesarias para los bebés muy prematuros en los primeros cinco días de vida.
- ***Termomonitorización (dos temperaturas)***[11]***:*** *se utilizan dos sensores de temperatura de la piel.*

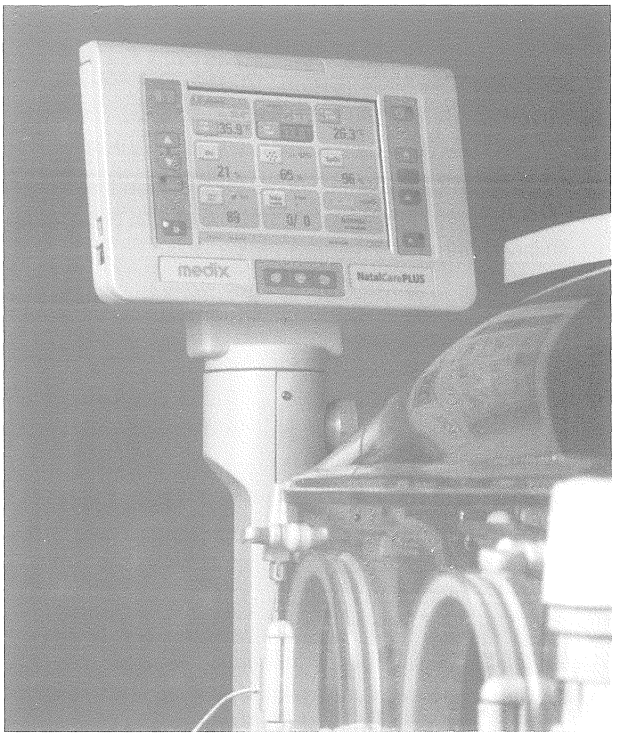
>> **FIGURA 9.** Incubadora de baja complejidad MEDIX PC-305



>> **FIGURA 10.** Incubadora de alta complejidad MEDIX NATAL CARE



>> **FIGURA 11.** Incubadora MEDIX NATAL CARE con pantalla con información centralizada



- *Servocontrol de oxígeno.*
- *Balanza electrónica.*

Otros accesorios incorporados:

- SpO_2, presión no invasiva (Figura 11).
- Registro de datos. Tendencias.
- Posibilidad de correlacionar datos, por ejemplo, la temperatura de la piel con la humedad relativa o el porcentaje de saturación de O_2 y oxígeno ambiental.

CONECTIVIDAD

Las incubadoras modernas pueden conectarse en red y centralizar la información, o bien ofrecen la posibilidad de tomar los datos de la pantalla y grabarlos en una memoria tipo pen drive, o imprimir los datos del paciente en una microimpresora incorporada en la columna.

- Alarmas diferenciadas por prioridad

EL CONTROL TÉRMICO. MODOS DE FUNCIONAMIENTO

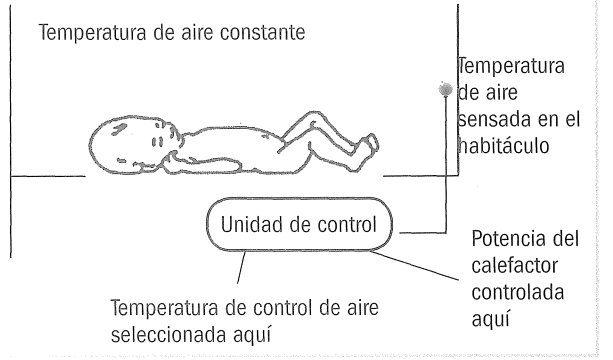
CONTROL DE LA TEMPERATURA DEL AIRE

En el modo aire, se selecciona una temperatura del aire (Figura 12) tratando de que sea en la ZTN, que el módulo de control de la incubadora se encargará de mantener constante, sin tener en cuenta la temperatura del recién nacido, que deberá ser controlada a intervalos regulares para verificar su valor.

Las tablas clínicas para determinar el ambiente térmico neutro (temperatura de aire) de un recién nacido basado en el peso y la edad gestacional han sido desarrolladas teniendo en cuenta que los bebés están desnudos dentro del habitáculo de la incubadora con un porcentaje de humedad relativa del 50% y con una diferencia con respecto a la temperatura ambiente inferior a 6° C[12].

El modo aire es el más comúnmente usado y le permite al bebé ejercitar su mecanismo de termorregulación a una temperatura ambiente más elevada que la temperatura ambiente del medio ambiente externo, fuera de la incubadora.

>>**FIGURA 12.** Incubadora en modo aire



CONTROL DE LA TEMPERATURA DE LA PIEL

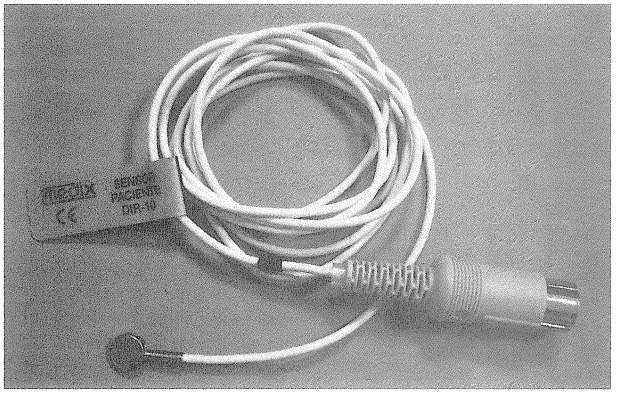
En este modo es necesario adherir un sensor de temperatura sobre la piel del bebé. Existen distintas teorías de sobre cuál es el mejor lugar para colocar el sensor. La mayoría coincide que deben evitarse zonas sobre huesos y que el mejor lugar es en el abdomen, sobre el hígado.

Existen sensores de piel reusables (Figura 13) y sensores de temperatura de piel descartables (Figura 14). Los sensores reusables tienen una superficie de contacto metálica, de aproximadamente 0,5 cm de diámetro, y el cable es bastante resistente. En cambio, los sensores descartables son más frágiles, la superficie de contacto es tipo cabeza de fósforo y el cable es más delgado. Éstos últimos son más apropiados para su uso con bebés muy prematuros.

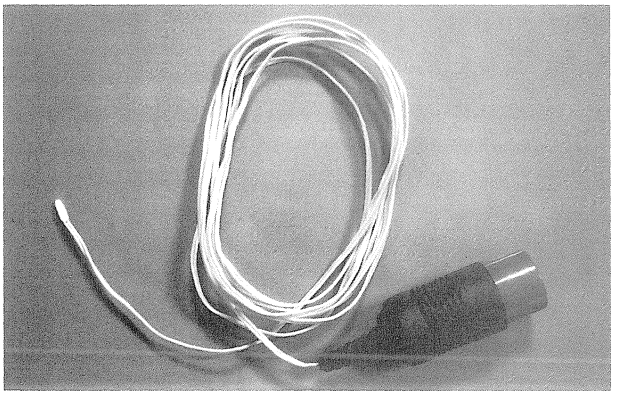
En el modo de control de la temperatura de la piel o servocontrol (Figura 15), se establece la temperatura a la que se desea que se mantenga la piel del bebé, en general 36,5° C, y la incubadora automáticamente acomoda la temperatura del aire ambiente para lograr ese objetivo. Éste es un modo de funcionamiento que se aproxima a la necesidad de mantener al bebé en su ZTN, pero que impide que éste ejercite su mecanismo de termorregulación e incluso puede encubrir fenómenos febriles. Es un modo muy recomendable para utilizar con los recién nacidos prematuros, aunque la forma de sacarlos o destetarlos de la incubadora es pasando por el modo aire durante por lo menos algunas horas.

Para que la temperatura de la piel se mantenga en el valor prefijado, la incubadora variará frecuentemente la temperatura del aire, compensando las variaciones del bebé, aportando más o menos calor. Estas variaciones de la temperatura de la incubadora no deben interpretarse como una falla, sino como su correcto funcionamiento. Por otro lado, si se observa que la temperatura de la incubadora es muy elevada, se deberá sospechar hipotermia del RN, aunque la temperatura de su piel sea normal. A la inversa, si la temperatura requerida en la incubadora es muy baja para mantener la temperatura de la piel del RN, se debe sospechar hipertermia del RN.

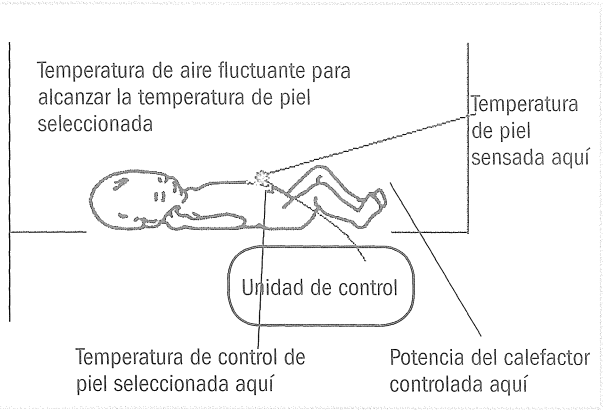
>> **FIGURA 13.** Sensor de piel reusable



>> **FIGURA 14.** Sensor de piel descartable



>> **FIGURA 15.** Incubadora en modo piel (servocontrol de temperatura de piel)



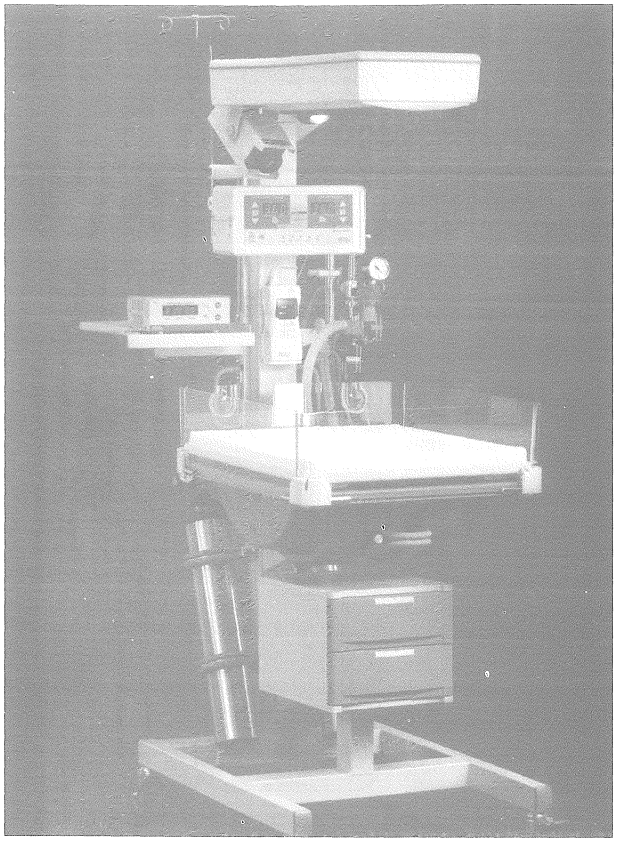
CUNAS RADIANTES

Una cuna radiante es un equipo que calefacciona al bebé desnudo acostado en una cuna abierta a través de calor radiante que proviene de un elemento calefactor ubicado arriba. Este elemento comúnmente está contenido dentro de una parábola que focaliza la radiación infrarroja en forma uniforme sobre el colchón ubicado por debajo y no hacia los costados.

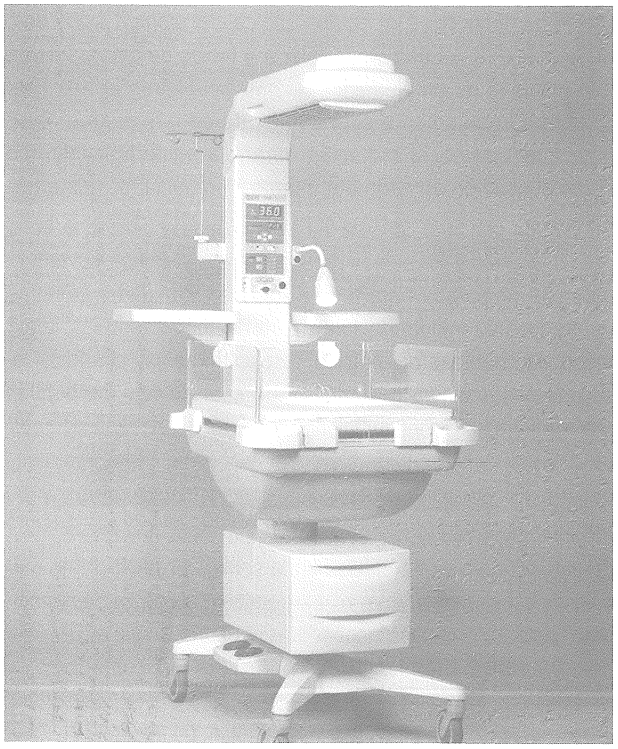
Su ventaja principal consiste en la facilidad de acceso al bebé para diferentes y frecuentes procedimientos. Además, su estructura está preparada para recibir una gran variedad y cantidad de equipos de monitorización o para diferentes terapias, como monitores, bombas de infusión, resuscitadores, aspiradores de secreciones, etcétera (Figura 16). De esta manera, se pueden lograr diferentes configuraciones para distintas aplicaciones. De acuerdo con el equipamiento asociado, las cunas radiantes pueden ser utilizadas en terapia intensiva, recepción en sala de partos o en cirugía..

Contribuyendo a su flexibilidad en la configuración, incluyen mecanismos de trendelemburg y anti-trendelemburg más pronunciados (hasta 20°) que las incubadoras cerradas, lo que es útil para determinadas patologías o post-quirúrgicos, así como también mecanismos de ajuste de la altura para justarla a la posición del operador y de los equipos auxiliares asociados (Figura 17).

>> **FIGURA 16.** Cuna radiante MEDIX SM-401 América con equipamiento auxiliar



>> **FIGURA 17.** Cuna radiante MEDIX SM-3000. Versatilidad para adaptarse a salas de parto, terapia intensiva o procedimientos de cirugía



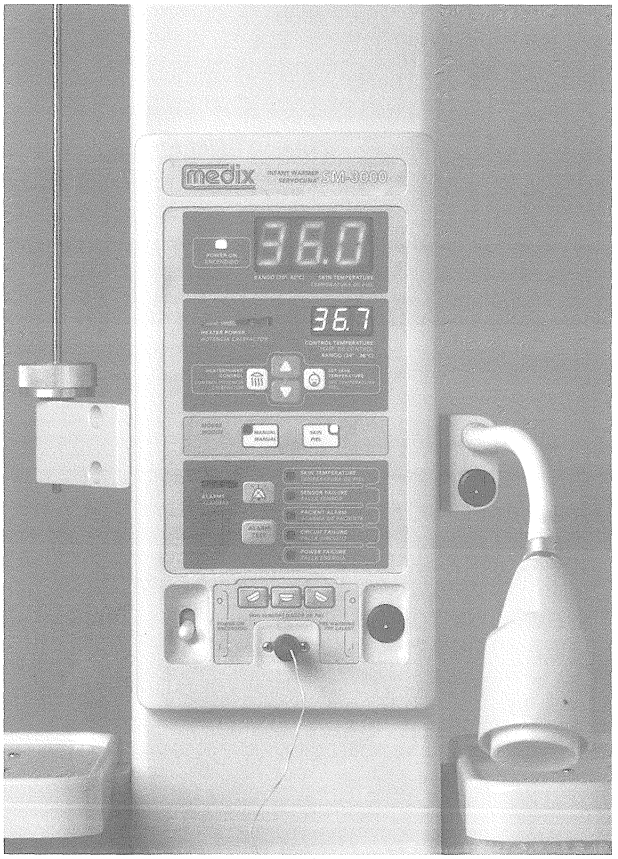
A diferencia de una incubadora cerrada, donde la temperatura ambiental se mide y se controla, en una cuna radiante (abierta) la única posibilidad de controlar y cuidar la temperatura del bebé es midiendo, en forma permanente, su temperatura cutánea. Para esto, se utiliza el correspondiente sensor de temperatura de la piel. Por seguridad, las cunas radiantes poseen dispositivos y alarmas que impiden utilizarlas sin el sensor de temperatura de la piel, salvo en función manual y por un tiempo reducido.

AJUSTE DE LA TEMPERATURA DEL CONTROL DE LA PIEL

Lo primero que debe establecerse es la temperatura que se propone para la piel del bebé. En general es 36,7° C como valor clínico habitual. Para esto, se introduce ese valor en la cuna como "temperatura de control" (Figura 18). A partir de ese valor, la cuna proveerá más o menos calor radiante para asegurar que la temperatura de la piel del bebé se mantenga en el valor elegido (por ej., 36,7° C).

La temperatura axilar debe ser monitorizada de acuerdo con el protocolo del hospital. Normalmente, se toman lecturas cada 2-4 horas. Cuando la temperatura del bebé no está estable, podría ser necesario monitorizar la temperatura axilar con más frecuencia.

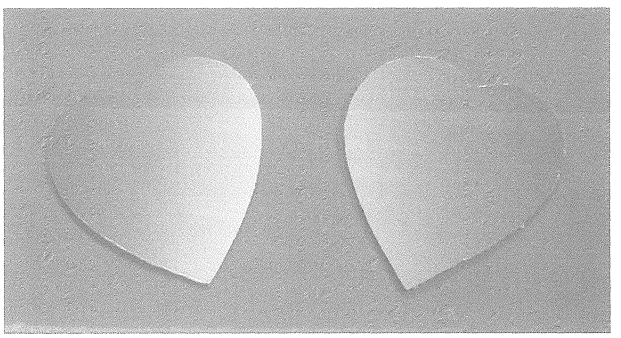
>> **FIGURA 18.** Módulo de control Cuna Térmica SM-3000. Indicador de potencia de calefactor



Antes de cambiar la temperatura de control, hay que verificar que el sensor está posicionado correctamente y adherido a la piel del bebé con un cobertor reflectante (Figura 19). Estos cobertores aíslan del calor radiante al sensor de piel para evitar falsas lecturas de temperatura.

Si es necesario un cambio en la temperatura de control, ésta deberá ajustarse en incrementos de 0,1° C solamente, esperando 15-30 minutos después de este cambio para permitir que el bebé se estabilice. El indicador de potencia del calefactor puede ser útil para determinar la condición clínica del bebé. El indicador de potencia informa la cantidad de potencia que el elemento calefactor está entregando. La barra de potencia en conjunto con otra información clínica puede ser útil para determinar los requisitos termorregulatorios del RN.

>> FIGURA 19. Cobertores reflectantes para sensores de temperatura de piel



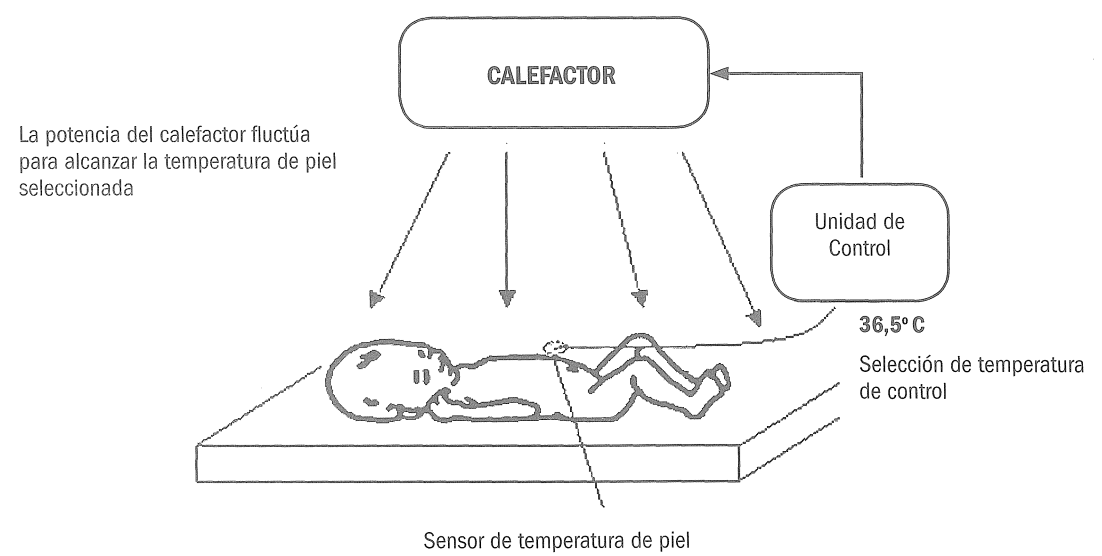
MODOS DE FUNCIONAMIENTO

MODO SERVOCONTROL DE LA TEMPERATURA DE LA PIEL

El modo servocontrol, al utilizar el sensor de la temperatura de la piel, permite seleccionar la temperatura de la piel deseada entre 34° C y 38° C. La cuna radiante automáticamente ajustará la potencia del calefactor para estabilizar la temperatura de la piel del bebé (Figura 20). El indicador de potencia mostrará cuánta potencia necesita el bebé para mantener una temperatura estable a la temperatura deseada. Al ser éste un modo muy dependiente del sensor de la temperatura de la piel, es muy importante verificar su correcta colocación. A fin de reducir el riesgo de sobrecalentamiento, estos equipos ofrecen una alarma paciente, que se dispara si el calefactor está entregando 100% de potencia por un período superior a 15 minutos.

Antes de ajustar la temperatura de control, se debería verificar el indicador de potencia del calefactor. Se podría provocar un sobrecalentamiento o enfriamiento del bebé si la barra de potencia no se consultara. En todos los casos, siempre es necesaria una monitorización de la temperatura del bebé, sin importar el modo de funcionamiento de la cuna radiante.

>> FIGURA 20. Cuna radiante con servocontrol de la temperatura de la piel



En este modo es muy importante la colocación del sensor de la temperatura de la piel, ya que existe riesgo de que se desprenda el termistor, la cima térmica siga aumentando la temperatura y el bebé se sobrecaliente.

MODO MANUAL

El modo manual permite ajustar la salida de potencia dependiendo de la temperatura del bebé. Si se usa el control correspondiente, se puede variar la potencia entre 0% y 100% (Figura 21). Por ejemplo, 100% debería utilizarse inicialmente en la sala de partos y si la temperatura del bebé está estable, se debería ir reduciendo la salida de potencia a 25-50% para mantener esa temperatura. Puede utilizarse durante un tiempo acotado.

El modo manual está previsto para evitar alarmas durante la preparación del bebé. El funcionamiento normal previsto para una cuna radiante es en modo servocontrol de la piel, con un el sensor de la temperatura de la piel debidamente colocado sobre la piel del bebé.

INCUBADORAS DE TRANSPORTE

Se trata de incubadoras cerradas, aisladas para proteger del medio ambiente extremo-externo y están destinadas al transporte de recién nacidos de baja (ver Figura 22) y alta complejidad (ver Figura 23).

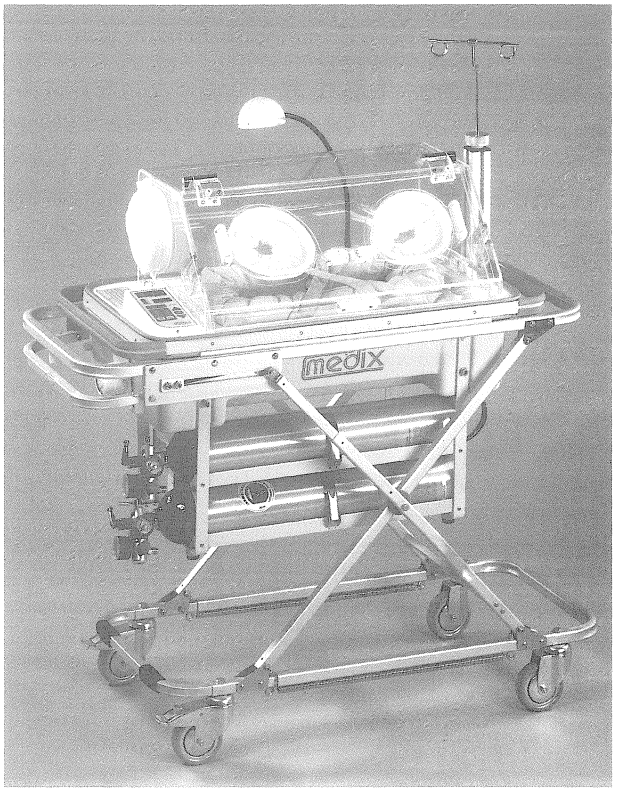
Contienen una fuente de energía independiente que les da una relativa autonomía (aproximadamente 4 horas) para efectuar un traslado. Las incubadoras de transporte también cumplen la función de traslados intra-hospitalarios (ver Figura 24).

Una incubadora de transporte debe cumplir con una serie de requisitos especiales para realizar su función con eficacia y confiabilidad. Además de cumplir con las características de una incubadora cerrada de nursery en lo que hace a control térmico, provisión de oxígeno y humedad, debe hacerlo en forma estable pese a las condiciones ambientales externas que ya no son las de una sala de neonatología. La incubadora debe poder conectarse a fuentes de energía auxiliares (baterías de ambulancias), además de contar con una fuente interna.

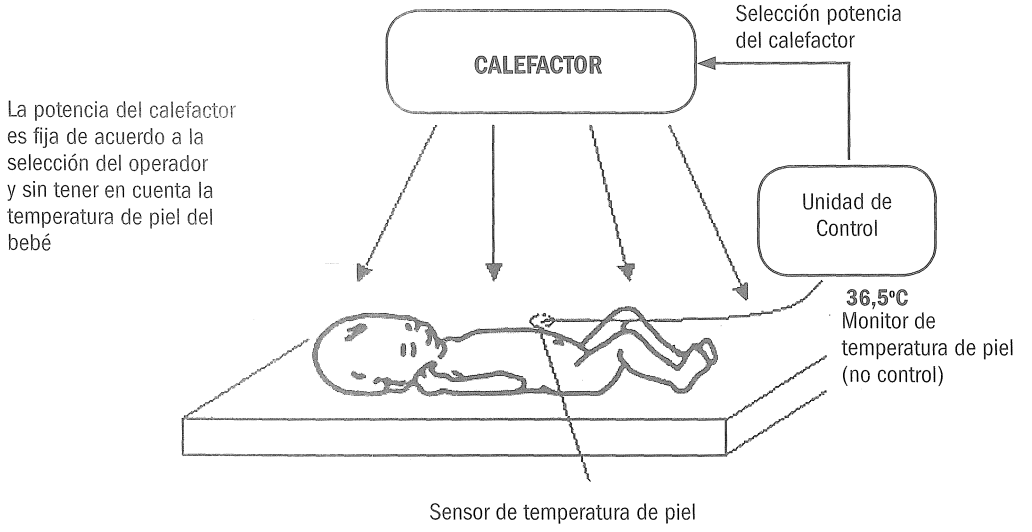
Deben adaptarse para los distintos tipos de transportes terrestres (ambulancias) o aéreos (aviones, helicópteros), proveyendo soportes y anclajes adecuados, además de un carro de transporte capaz de contener equipamiento auxiliar (bombas de infusión, monitores, etcétera) y en ciertos casos proveer alimentación a ese equipamiento auxiliar, como gas comprimido para los ventiladores de transporte.

La complejidad que incorporan estos equipos los hace pesados.

>> FIGURA 22. Incubadora de transporte de baja complejidad



>> FIGURA 21. Cuna radiante con control manual



INDICACIONES GENERALES A TENER EN CUENTA PARA LA LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DE INCUBADORAS Y CUNAS RADIANTES

Tanto la limpieza y la desinfección de las incubadoras son procedimientos necesarios para la prevención y el control de infecciones, ya sea entre los pacientes como para disminuir la contaminación del medio ambiente inmediato.

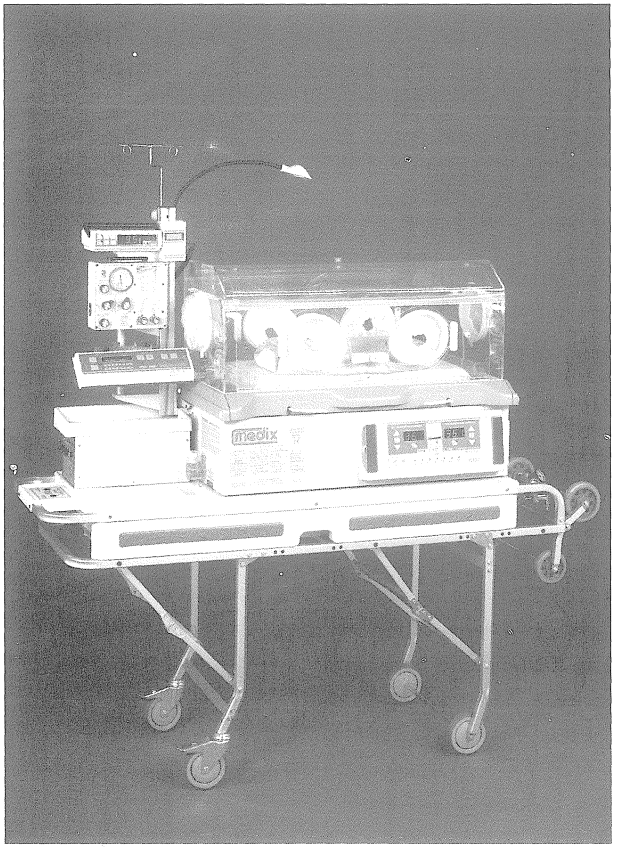
Según la clasificación realizada por Spaulding[13], las incubadoras son elementos no críticos puesto que toman contacto con la piel íntegra. Sin embargo, se debe recordar que la piel de los recién nacidos tiene mayor capacidad para absorber residuos químicos que le pueden provocar efectos tóxicos de distinta gravedad. Es importante elegir incubadoras diseñadas y construidas en forma tal que permitan realizar su higiene en forma fácil y segura. Todos los lugares asociados con el ámbito del bebé deben ser accesibles sin necesidad de uso de herramientas ni dispositivos especiales, las superficies deben ser de fácil limpieza y los materiales utilizados inalterables dentro de las condiciones normales de higiene.

Los sistemas de servocontrol de humedad merecen una mención en cuanto al cuidado en su limpieza, desinfección y en algunos casos esterilización, siguiendo las instrucciones de los fabricantes para minimizar los riesgos de infecciones y la proliferación de bacterias en los depósitos de agua. Es importante contar con equipos de eficacia y seguridad comprobadas en este aspecto[14].

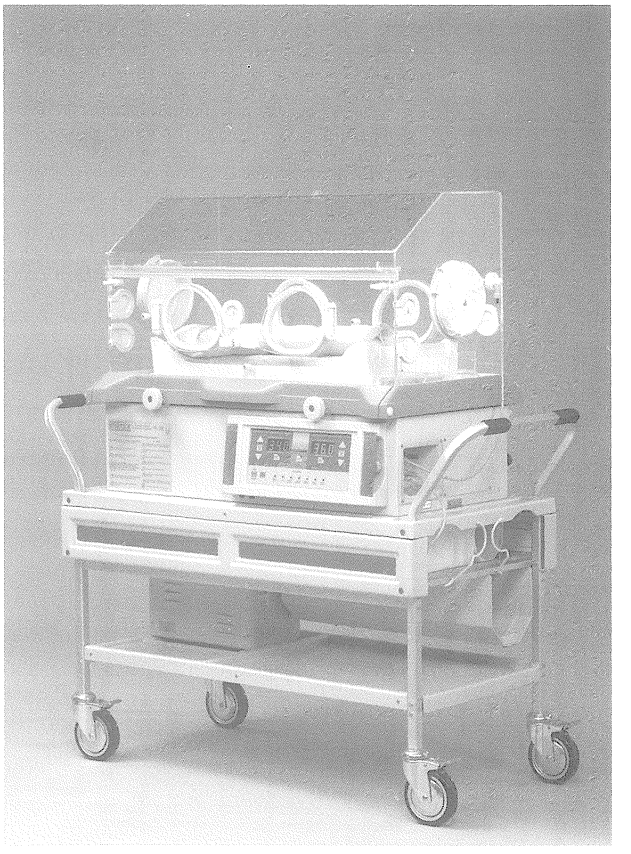
Algunos productos de limpieza/desinfección contienen sustancias químicas que afectan a los plásticos de los equipos médicos en general. La exposición a tales sustancias puede causar daños a los materiales que no siempre son visibles. Por tal motivo, se desaconseja la utilización de productos de limpieza/desinfección que contengan en su composición química: fenoles, formol, utaraldehído, clorhexidina, ácidos orgánicos fuertes, amonios cuaternarios de última generación, y en general todos aquellos que contengan sustancias tensioactivas que afectan la integridad de los plásticos.

Por ello, es importante seguir las recomendaciones de los fabricantes de incubadoras para la elección del producto para limpiar y desinfectar. Por otra parte, éstos deben ayudar a la conservación del buen estado de las superficies y los materiales de la incubadora.

>> **FIGURA 23.** Incubadora de transporte de alta complejidad



>> **FIGURA 24.** Incubadora de transporte intra-hospitalario



BIBLIOGRAFÍA

1. Sheldon B. Korones. An Encapsulated History of Thermoregulation in the Neonate, NeoReviews 2004;5;78; DOI:10.1542/neo.5-3-e78.
2. Silverman et al. The Influence of the Thermal Environment upon the Survival of Newly Born Premature Infants, Pediatrics, Vol. 22, 876-886, 1958.
3. Thomas Karen, Thermoregulation in Neonates, Neonatal Network, Vol.13 No.2, March 1994.
4. Vohra S. et al, Effect of Polyethylene Occlusive Skin Wrapping on Heat Loss in Very Low Birth Weight Infant at Delivery: A Randomized Trial, Journal of Pediatrics 1999; 134(5): 547-51.
5. Baumgart Stephen, Physics of Heat Exchange in the Neonate, AAMI, 1984.
6. Fanaroff et al, Insensible Water Loss in Low Birth Weight Infants, Pediatrics, Aug 1972, 236-245, Vol. 50, No.2.
7. Sedin et al, Measurements of Transepidermal Water Loss in Newborn Infants. Clin Perinatol 12:79-96, 1985.
8. J. Meritano et al., Comparison of Two Methods for Reducing Insensible Water Loss in Very Low Birth Weight Infants, PEDIATRIC RESEARCH Vol. 63, N4, 2008.
9. Thomas Karen A., Comparability of Infant Abdominal Skin and Axillary Temperatures, Newborn and Infant Nursing Reviews, Vol. 3, No. 4 (December), 2003, pp 173-178.
10. Lyon A.J. et al, Temperature Control in Very Low Birth Weight Infants during First Five Days of Life, Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 1997;76:F47-F-50 (January).
11. Als H., Nurturing the Preterm Infant in the NICU: Developmental Care, Brain Function and Structure, Develepmental NICU Care in Latin America Research and Practice, Centro Latino Americano NIDCAP-Otemendi, 2005.
12. Klauss M.H., Fanaroff A.A., Neutral Thermal Environmental Temperatures, The Physical Environment. En: Care of the High Risk Neonate, Ed. 3 editado por M.H. Klauss y Fanaroff, Philadelphia W.B. Sanders Company, 1986.
13. Spaulding E.H. 1972. Chemical Disinfection and Antisepsis in the Hospital. J. Hosp. Res. 9, 5 - 31.
14. Agostini Helga et al, Sistema de humidificación para incubadora neonatal. Ensayo funcional y bacteriológico, Revista Argentina de Bioingeniería, Vol. 11, N°1, p.16-23, junio 2005.
15. Dollberg Shaul, Hoath Steven B., Temperature Regulation in Preterm Infants: Role of the Skin-Environment Interface, NeoReviews 2001:2;282 (Accessed September 8, 2008), at http://neoreviews.aappublications.org/cgi/content/full/neoreviews;2/12/e282.
16. Sola A. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
17. Sola, A., Rogido, M. Cuidados especiales del feto y recién nacido Vol. I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
18. Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. EDIMED, Buenos Aires, 2009.

SECCIÓN

B NUEVO PARADIGMA EN EL CUIDADO DE TEMPERATURA Y AISLAMIENTO PARA EL RECIÉN NACIDO: LA UNIDAD DE FLUJO LAMINAR

José María Rodríguez Pérez | Raúl Isaac Sadir | Colaboración de Augusto Sola

"La creación de cosas nuevas no es dirigida por el intelecto sino por el juego instintivo de atender las necesidades".

Carl Jung

"La búsqueda de la verdad... no la va a hacer en profundidad nadie que tenga algo que perder si se encuentra una 'verdad diferente' a sus intereses personales (pecuniarios, de prestigio, económicos, o lo que fuere)".

A. Sola

"La verdad de las necesidades de un recién nacido no está necesariamente de parte de quien tiene más poder, de la gran industria ni del 'mejor' centro neonatal".

A. Sola

"Nadie se desembaraza de un hábito o de un vicio tirándolo de una vez por la ventana; hay que sacarlo por la escalera, peldaño a peldaño".

Mark Twain

INTRODUCCIÓN

El cuidado de recién nacidos enfermos consiste en un delicado manejo de sus parámetros vitales y de su microambiente, tanto durante el parto como después de su estabilización en sala de parto. Actualmente, los parámetros vitales principales del recién nacido, que debemos controlar adecuadamente, son" temperatura del cuerpo[1], hidratación[1] y oxigenación[1]. Por otro lado, también debemos estar atentos con el control del nivel de contaminación bacteriana en el microambiente, así como un bajo nivel de ruido[2], una buena fuente de calor[3] y humedad ambiente, para todo RN pero en especial para los más prematuros.

La búsqueda de aparatos que pudieran manejar el ***microambiente*** del recién nacido, con los aspectos ya descriptos, además de tener un buen control de los parámetros vitales del niño, se empezó hace más de un siglo y todavía podemos decir que no tenemos el equipamiento ideal. A continuación hablaremos un poco de la historia de las incubadoras, las cunas radiantes y los colchones térmicos que se confunden con la propia historia de la neonatología y que son en resumen los aparatos que tenemos hoy para la atención del recién nacido.

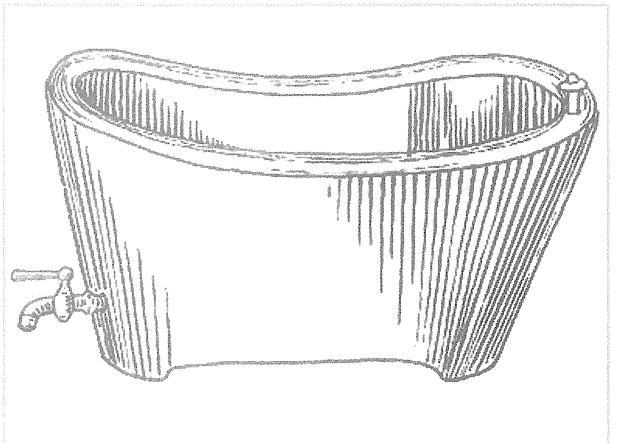
HISTORIA

Empieza con Jean Louis Denucé[4] en el año de 1.854, profesor de Ortopedia y cirugía pediátrica de la Universidad de Bordeaux en Francia, que idealizó lo que podemos decir fue el primer aparato con alguna posibilidad de manejo del microambiente del recién nacido. El aparato presentado por el Dr. Denucé se puede apreciar en la Figura 1.

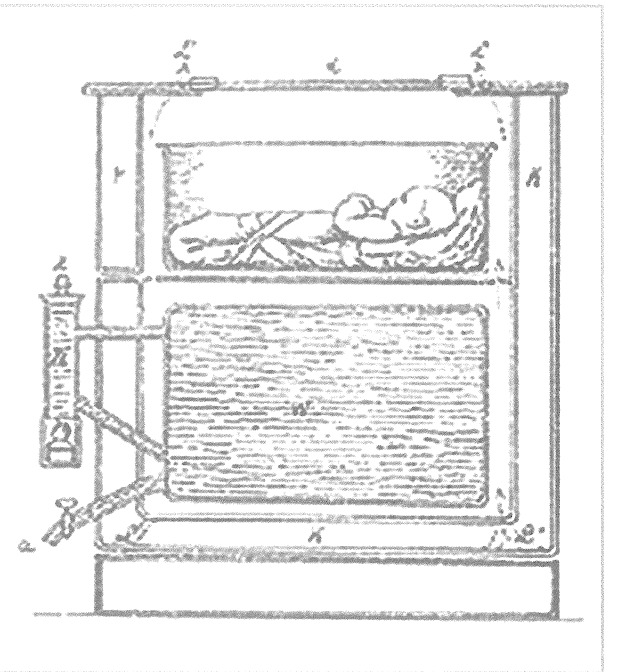
Lo que tenemos es una cuba de hierro de doble pared, con un grifo para el control de nivel del agua. Al poner agua caliente entre las paredes de la cuba se le podría ofrecer al niño calor por conducción, irradiación y un poco de humedad. Este aparato fue usado en niños prematuros[5]. En el año 1.878, un obstetra francés, el Dr. Stephane Tarnier[4] y su auxiliar, un obstetra alemán, el Dr. Martin Couney[4], presentaron lo que se puede denominar como la primera incubadora de la historia. En la Figura 2 podemos observar la idea básica de ésta.

Con este aparato era posible, por medio del vapor de agua generado por la transmisión de calor del aceite caliente al agua, proveer calor, predominantemente por convección y algo por irradiación y conducción, y además una cierta humedad. Esta posibilidad fue un gran avance en el cuidado del recién nacido y en poco tiempo fue un suceso, no solamente en el aspecto científico, sino también a nivel popular. Esto ocurrió principalmente porque el Dr. Couney viajó a Estados Unidos de América y llevó recién nacidos dentro de incubadoras a grandes exposiciones, como la exposición Transmissisipi/Omaha en 1.898[4], y la famosa exposición Panamericana en Nueva York en 1.901[4]. En la Figura 3 vemos una foto de la época de otra exposición de niños en incubadoras donde se puede observar al Dr. Couney.

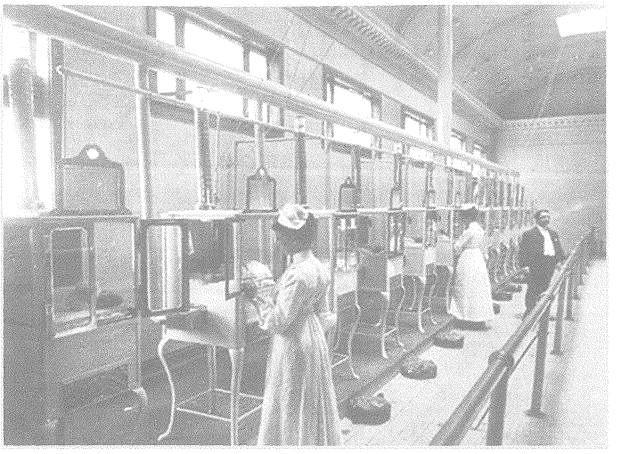
>> **FIGURA 1.** Primer aparato para calentar recién nacidos idealizado por el Dr. Denucé en 1.854



>> **FIGURA 2.** Primera incubadora idealizada por el Dr. Tarnier y el Dr. Couney en 1.878



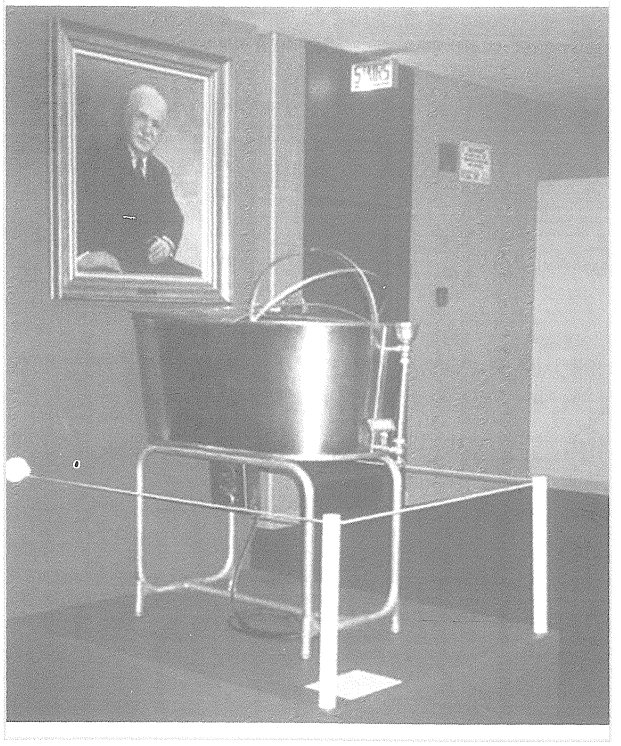
>> FIGURA 3. Foto de exposición de recién nacidos y del Dr. Couney en St. Louis en 1.904



Por todas estas exposiciones, donde el Dr. Martin Couney cobraba por la venta de tickets para los visitantes, él fue reconocido como el "Dr. Incubadora".

En los años 20 surgió la incubadora de Hess, creada por el Dr. Julius Hess en Chicago (EE. UU.),[5] que en verdad era la idea básica del Dr. Denoucé: una cuba de doble pared con agua por el medio, pero ahora calentándose por corriente eléctrica, como muestra la Figura 4.

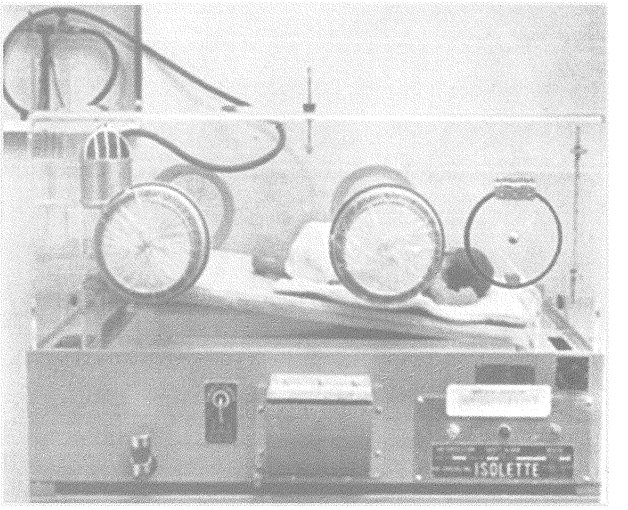
>> FIGURA 4. Incubadora idealizada por el Dr. Julius Hess en 1.922



En la década de 30, se empezó el uso de oxígeno en las incubadoras y la exposición "New York World's Fair" de 1.939[4] fue la última exposición a la que el Dr. Martin Couney pudo llevar recién nacidos en incubadoras a las ferias.

En los años 50 surgió lo que se puede llamar la primera incubadora de la era moderna, con la marca de incubadoras Isolette[6] (Figura 5), que de tan famosa el nombre se tornó sinónimo de incubadora hasta la actualidad.

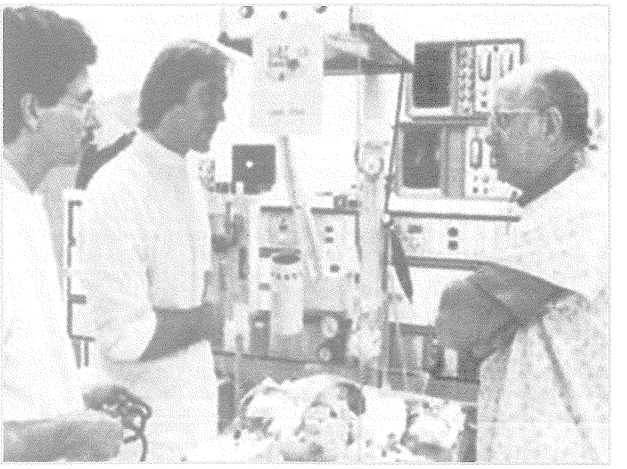
>> FIGURA 5. Incubadora Isolette de los años 50



Con este aparato logramos ofrecerle al niño calor predominantemente por convección y un poco por irradiación y conducción, un cierto aislamiento con una pequeña disminución del nivel de contaminación bacteriana y algún nivel de humedad en el microambiente. Sin embargo, surgen nuevas dificultades como poco acceso al manejo del niño, pérdida de temperatura con la abertura de las ventanas y un alto nivel de ruido. En la década del 60, con la muerte de un recién nacido prematuro por enfermedad de membrana hialina hijo del presidente de Estados Unidos de América y su esposa, John y Jacqueline Kennedy, el gobierno de E.E. U.U. invirtió para desarrollar la primera NICU (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) en ese país.

En la década del 70 surgió una nueva opción del manejo del microambiente del recién nacido: la cuna radiante[7] (Figura 6).

>> FIGURA 6. Cuna radiante de la década de 70



Con esta cuna se resolvió uno de los principales problemas que teníamos cuando usábamos una incubadora, que era la dificultad de acceso al niño, logrando ofrecer una fuente de calor que se transmitía más rápido (calor por irradiación). Sin embargo, con este aparato no somos capaces de ofrecer cualquier nivel de aislamiento y estudios comprobaron una mayor pérdida de líquidos, particularmente en los recién nacidos prematuros.[7] Estos resultados se confirman en estudios en meta-análisis de la Base Cochrane de datos.[8] Otros estudios también en meta-análisis de la Base Cochrane de datos que comparan incubadoras y cunas radiantes[9] nos confirman que además de la desventaja ya citada con la pérdida de líquidos, no se comprueban otras ventajas del uso de cunas radiantes en comparación a las incubadoras.

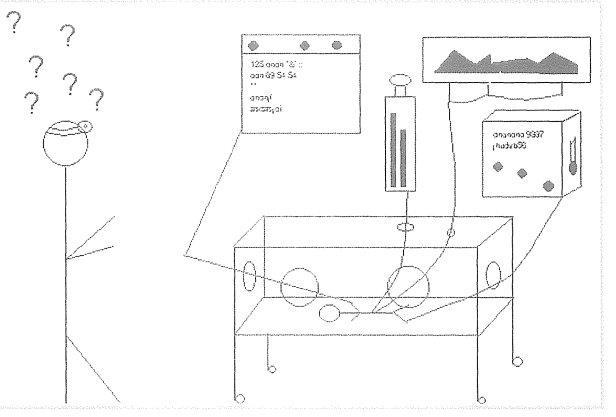
En los años 1.980 y 1.990 surgió una novedad con la presencia de los colchones térmicos[10] (Figura 7). Con este aparato es posible proveer calor por conducción y algo por irradiación. Sin embargo, no hay aislamiento ni tampoco ninguna humedad agregada. Estudios en meta-análisis de la Base Cochrane de datos que comparan cunas calientes con colchones térmicos e incubadoras,[8] nos muestran una mayor frecuencia de niños amamantados y una temperatura media mayor con el uso de cunas con colchones térmicos. No obstante, hay un mayor aumento de peso en la primera semana de vida de niños con el uso de incubadoras. O sea, un aparato resulta mejor en algunos aspectos y el otro en otros aspectos, y no hay clara evidencia de la desventaja del uso de las cunas con colchones térmicos en comparación a las incubadoras.

>> FIGURA 7. Colchón térmico de los años 90



Como vemos, los estudios presentados no son capaces de demostrar, inequívocamente, que el uso de incubadoras da mejores resultados, pero sin embargo en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales hay un claro predominio del uso de incubadoras en relación a los otros aparatos. Esto solo se puede explicar por los importantes logros iniciales de las incubadoras, que luego lleva a un concepto fuertemente arraigado por 100 años del uso. Cambiar un paradigma así no es fácil en ningún aspecto de la ciencia ni la clínica en general. Kuhn, en su libro *Revoluciones científicas, cambiando paradigmas* describe con sabiduría y elegancia los factores que arraigan paradigmas y lo difícil de cambiar esa visión. La neonatología no está exenta de estos temas. Si no, vean lo que ha sucedido y sucede aún para poder cambiar el tema del uso arraigado, pero inadecuado, del oxígeno en neonatología. El paradigma del uso actual de las incubadoras es algo llamativo ya que poco o nada cambió en todos estos años con muchos de sus problemas, como la dificultad de acceso al manejo del niño (Figura 8), la dificultad del contacto materno con su hijo (Figura 9), el alto nivel de ruido,[11,12] los niveles elevados de campos magnéticos[13] y el bajo nivel de aislamiento.

>> FIGURA 8. Ilustración del problema del manejo de los recién nacidos dentro de incubadoras que solamente funcionan cuando están cerradas



>> FIGURA 9. Foto en que se ve la dificultad de contacto entre el niño dentro de una incubadora y su madre



FLUJO LAMINAR

El Flujo Laminar, por definición, es una corriente de aire ultra filtrado con filtros HEPA de 99,97% de eficiencia mínima para partículas de 0,3 micrones. Sus características más importantes son:

- Se mueve a muy baja velocidad.
- Crea un flujo de velocidad uniforme en líneas paralelas.
- Es capaz de tomar la forma del cuerpo u objeto que se interpone al flujo.
- Crea con todo esto una barrera de aire libre de contaminación microbiológica y de partículas.
- Protege a ese cuerpo u objeto de la contaminación externa e interna.

El "corazón" del sistema es el filtro HEPA, cuya eficiencia permite eliminar cualquier tipo de bacteria. En el caso de los virus, a pesar de su menor tamaño, el filtro presenta aún mayor eficiencia de retención por dos motivos: el fenómeno Browniano de retención molecular se incrementa con la disminución del tamaño de la partícula y también porque los virus normalmente viajan asociados a partículas mayores.

Una vez eliminadas las fuentes de contaminación externa a través del filtro HEPA, la técnica del manejo del aire para crear un flujo unidireccional conforma la excelente protección contra las fuentes de contaminación interna.

Este sistema, bien diseñado, permite darle al paciente una protección del medio ambiente contaminado, del personal médico, las enfermeras, los visitantes, etcétera. O sea, crea una barrera de protección hacia cualquier fuente de contaminación externa o interna.

Desde los comienzos del uso de esta técnica en medicina, se han diseñado sistemas para salas quirúrgicas, manipulación de alimentación parenteral y enteral,[14] recuperación de quemados[15] e inmuno deprimidos, etcétera. En algunos casos, se crearon sistemas específicos desarrollados junto con procedimientos adecuados. Este trabajo es una especialidad de muy pocas empresas del mundo que buscan asociar la técnica a la ciencia. Resultados de esta importante asociación se ven en el campo de la genética, la reproducción humana y ahora en el control ambiental integral en el área neonatal. Tenemos que interpretar este sistema propuesto a seguir como un equipo simple, ya que lleva incluida toda una técnica de manipulación altamente sencilla y segura como ningún sistema actual posee.

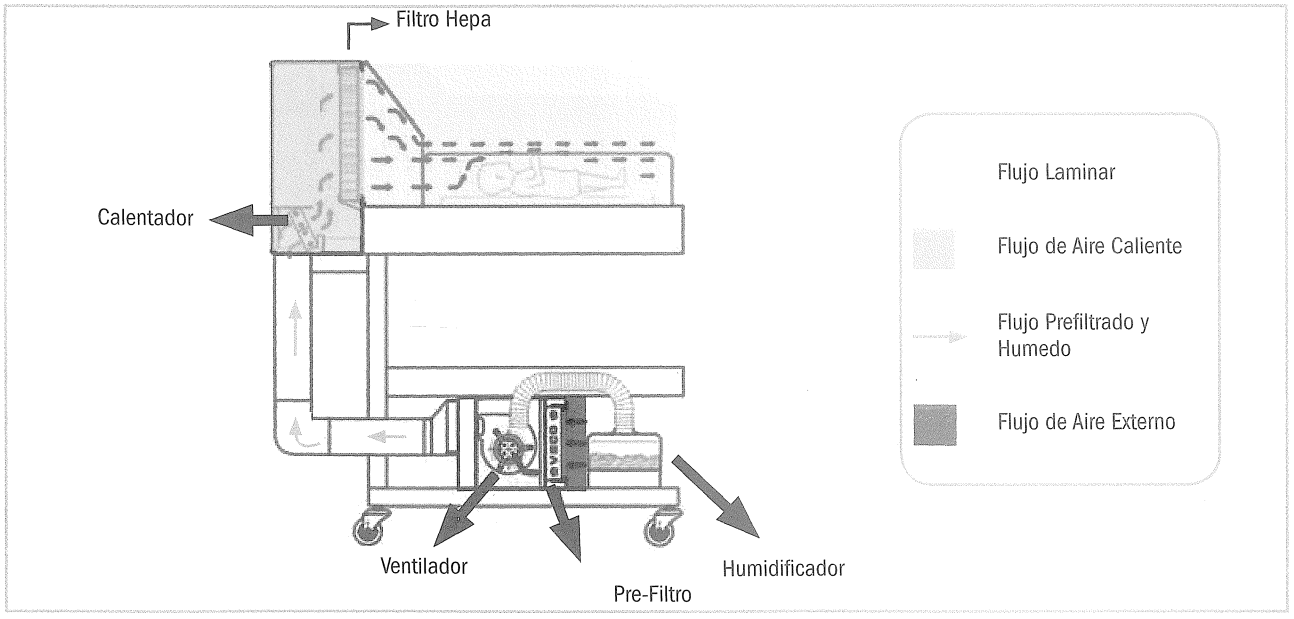
FLUJO LAMINAR Y MEDICINA

La primera descripción del uso del sistema de flujo laminar en Medicina fue de John Charrnley[16] en los años 70. Como ortopedista, él necesitaba de ambientes mínimamente contaminados en cirugías traumatológicas, donde la presencia de infecciones es una complicación muy grave. Con el uso de un quirófano con un sistema de flujo laminar, él logró un mejor control de infecciones en sus cirugías. Clark[17] en cirugías cardíacas y Petri[18] en cirugías vasculares demostraron un menor índice de infecciones con el uso de salas con flujo laminar. Deschamps[19] demostró la eficacia de salas con flujo laminar para la protección ambiental contra drogas contaminantes. Kojima[20] hizo lo mismo para gases y Brock[21] demostró la ventaja de la disminución de contaminaciones en una Unidad de Terapia Intensiva de Adultos con el uso de flujo laminar.

UN NUEVO CONCEPTO: LA UNIDAD NEONATAL DE FLUJO LAMINAR

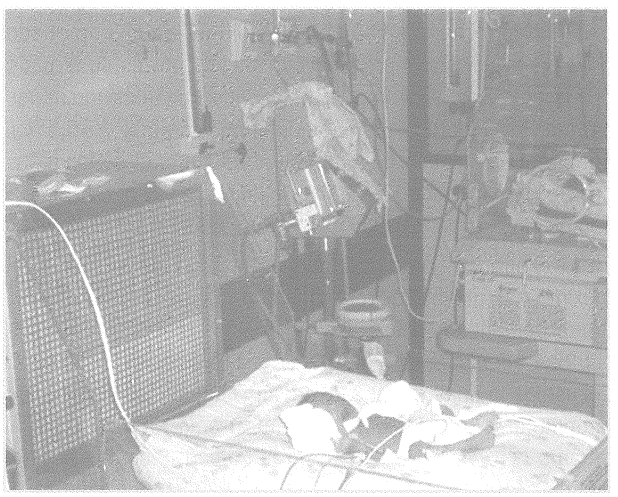
Basada en los conceptos ya descritos de flujo laminar y de calentamiento con calor por convección con humedad,

>> FIGURA 10. Dibujo de la nueva unidad neonatal de flujo laminar



en Brasil nuestro grupo inventó y desarrolló una nueva idea: la unidad neonatal de flujo laminar. Conforme vemos en la Figura 10, hay un motor que aspira el aire del ambiente, este aire es humidificado, calentado por un sistema de servo control (sensor conectado al recién nacido) y pasa por un filtro HEPA que retiene 99,97% de partículas mayores que 0,3 micras. De esta forma, el niño está envuelto por una capa de aire caliente y húmedo, aislado del medio ambiente (cerca de 100 veces más que con la incubadora). Con un contador de partículas encontramos cerca de 50.000 partículas mayores de 0,3 micras en una incubadora y dentro de la unidad de flujo laminar encontramos cerca de 600 partículas mayores de 0,3 micras sin el inconveniente de una barrera mecánica alrededor del niño como existe en las incubadoras, o sin ningún aislamiento como en las cuna radiantes o cunas calientes con colchones térmicos. En las Figuras 11 y 12 podemos ver fotos del prototipo con el que se hicieron los estudios, y en las Figuras 13 y 14 vemos el equipamiento en su versión casi final.

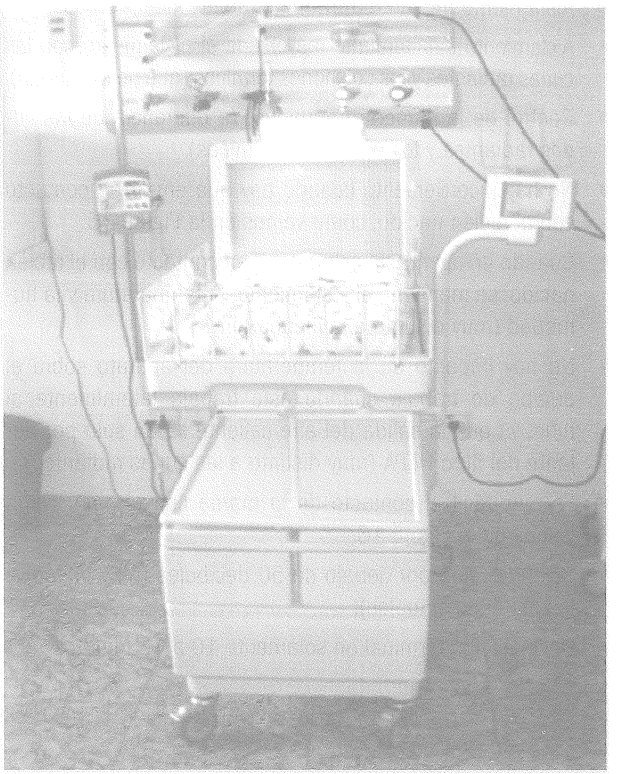
>> **FIGURA 11.** Foto comparativa entre gemelos, uno en uso de la incubadora y otro en uso de la unidad neonatal de flujo laminar



>> **FIGURA 12.** Foto en que se demuestra la facilidad de acceso y manejo del niño en la unidad neonatal de flujo laminar



>> **FIGURA 13.** Foto del modelo casi final de la unidad neonatal de flujo laminar



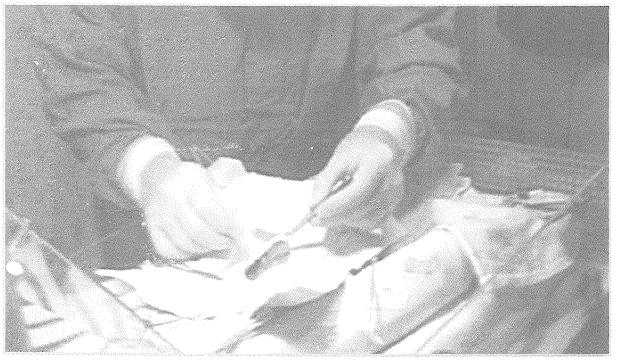
>> **FIGURA 14.** Otra foto de la unidad neonatal de flujo laminar



En resumen, la **unidad neonatal de flujo laminar** posee ventajas significativas:

- Aislamiento mucho mayor que el de las incubadoras.
- Aislamiento infinitamente mayor que el aislamiento con las cunas radiantes y los colchones térmicos (que no lo brindan).
- Control de la humedad ambiente (a diferencia de las cunas radiantes y los colchones térmicos).
- No hay inconveniente cuando hay que entrar en contacto con el recién nacido, como vemos en la Figura 15.
- Cuando un agente de salud entra en contacto con el recién nacido, se mantiene el aislamiento, la temperatura y la humedad (muy distinto a la incubadora).
- No hay impacto de la temperatura del aparato sobre el equipo de trabajo cuando éste trabaja lateralmente al niño, ya que la salida del aire caliente se da solo por delante del filtro HEPA (muy distinto a las cunas radiantes).
- Es muy fácil el contacto de la mamá con el niño, como vemos en la Figura 16.
- Nivel de ruido por debajo de 50 decibeles (muy inferior a los métodos actuales).
- Desinfección terminal en solamente 10 a 15 minutos.

>> **FIGURA 15.** Demuestra el fácil manejo del recién nacido en la unidad neonatal de flujo laminar



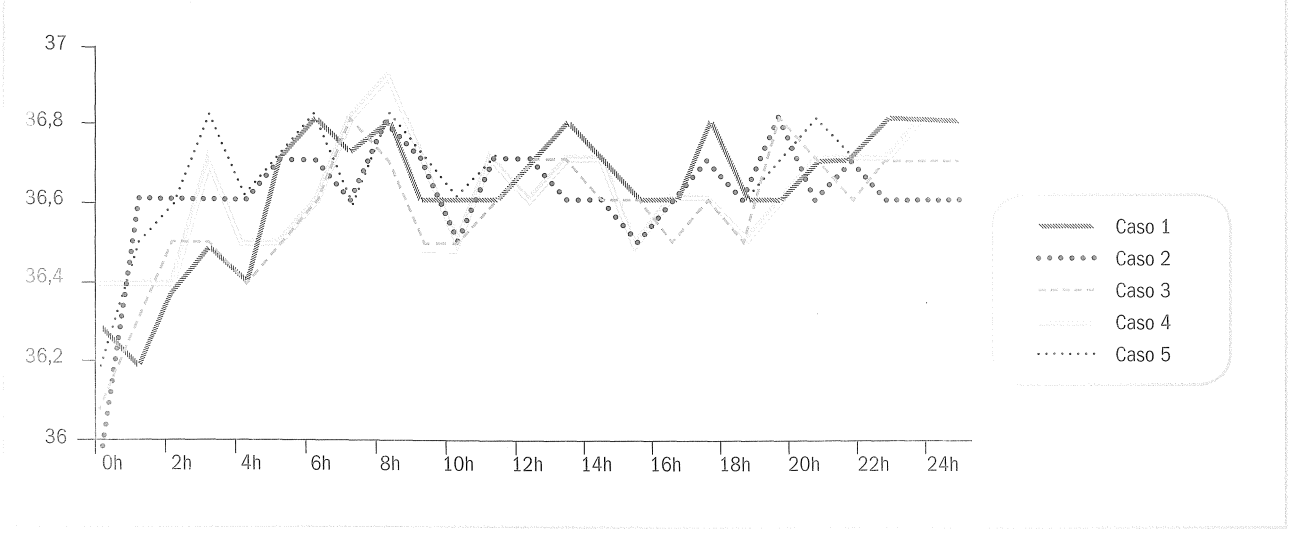
>> **FIGURA 16.** Fácil contacto de una madre con su hijo en la unidad neonatal de flujo laminar



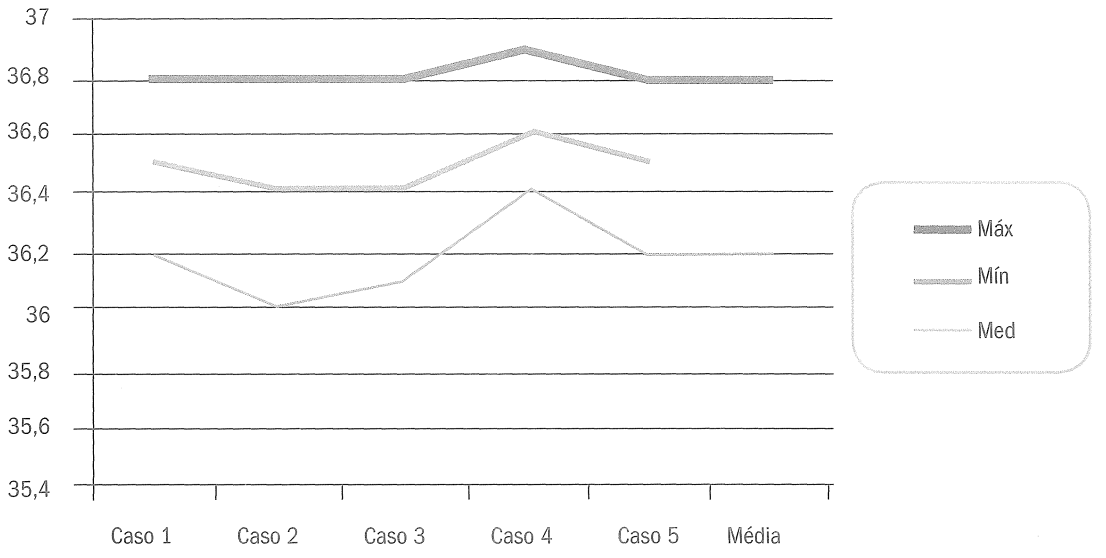
En el Congreso Pediatric American Society 2.007-Hawaii (E.E. U.U.), en el Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (Siben) 2.007-Granada (España) y en el Congreso Brasileño de Perinatología 2.007- Fortaleza (Brasil), presentamos los resultados de un estudio piloto con cinco recién nacidos de término, que con un protocolo de estudio aprobado por la comisión de ética y consentimiento informado firmado por los padres, llegaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales hipotérmicos (temperatura corporal <36,5°C). Analizamos el gráfico de la temperatura corporal de los niños cuidados en la unidad neonatal de flujo laminar por 24 horas, como vemos en la Figura 17.

En la Figura 18 vemos las curvas térmicas de la media, el máximo y el mínimo de la temperatura corporal de los niños. Como podemos observar, los cinco niños tenían temperatura corporal inferior a 36,5°C a la llegada y dos horas después del uso de la unidad neonatal de flujo laminar, todos ya tenían temperatura >36,5°C que se mantuvo entre 36,5°C y 37°C durante las 24 horas del uso de la unidad neonatal de flujo laminar.

>> **FIGURA 17.** Gráfico de temperatura corporal de recién nacidos en la unidad neonatal de flujo laminar



>> **FIGURA 18.** Gráfico del promedio de temperatura corporal de recién nacidos en la unidad neonatal de flujo laminar



En cuanto a la colonización bacteriana de la piel de los recién nacidos, hicimos un cultivo de piel al momento del ingreso de los niños y otro cultivo de piel a las 24 horas, con una variación de no más del 20%, como vemos en las Figuras 19 y 20. Los hallazgos muestran que no hubo un significativo crecimiento bacteriano en la piel de los niños a las 24 horas de haber ingresado a UCIN con el uso de este equipo.

En conclusión, el aparato fue efectivo en promover el calentamiento de los recién nacidos y en aislarlos, ya que no hubo un significativo crecimiento bacteriano en la piel de los niños a las 24 horas de uso del equipo (diferente de lo reportado con incubadoras y muy diferente con cunas abiertas).

Un segundo estudio piloto fue presentado en el Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (Siben) de 2.008 en Mar del Plata, Argentina, donde evaluamos en 48 recién nacidos de término y moderadamente pre término la capacidad de mantener la temperatura corporal entre 36,5° C y 37° C, la tasa de infección y el flujo urinario comparando RN en incubadora y en Unidad Neonatal de Flujo Laminar (Protocolo de estudio aprobado por la comisión de ética y consentimiento informado firmado por los padres).

No hubo diferencias significativas de peso ni edad gestacional. Los 28 niños en la incubadora tenían 37 semanas y los 18 niños en la unidad de flujo laminar tenían 37,1 semanas. En los dos grupos fue mantenido un régimen de hidratación de 60 mL/kg/día para los recién nacidos de término y 80 mL/Kg/día para los recién nacidos pre término, con una disminución de un 20% si los niños estaban en CPAP nasal o ventilación mecánica.

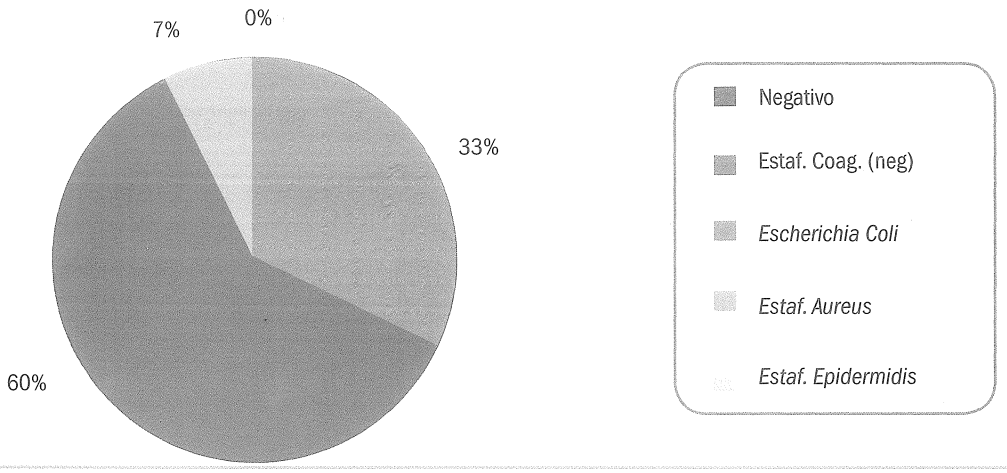
Vemos que la subida de la temperatura en los niños de la unidad de flujo laminar es mucho más rápida que la subida de la temperatura en los niños en incubadora. Además, observamos la caída de la temperatura cuando se entra en contacto con los niños en la incubadora, como ocurre en la hora 10 y en la hora 60.

En la Figura 22 vemos la comparación de la mediana de la temperatura corporal de los niños en la incubadora y las medidas de temperatura corporal de acuerdo con el tiempo de uso de la unidad neonatal de flujo laminar. Observamos que la temperatura corporal de los niños en la unidad neonatal de flujo laminar siempre era superior a la mediana de la temperatura corporal de los niños en la incubadora, sin importar si era medida en las 6 primeras horas, entre 7 y 11 horas o de 12 a 48 horas.

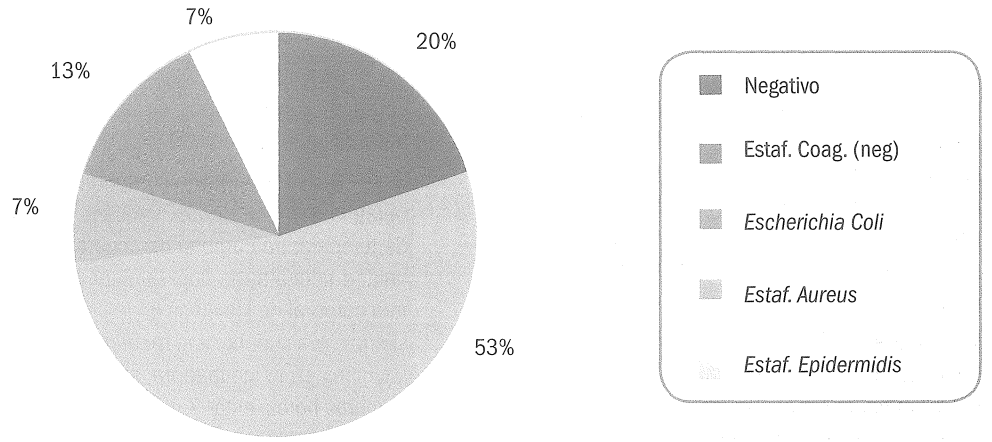
El número de infecciones fue de 2 casos en los niños de la unidad neonatal de flujo laminar y de 9 casos en los niños de la incubadora. No fue significativo debido al pequeño grupo de niños estudiados, ya que no tenemos suficiente poder para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencia significativa en el flujo urinario de los dos grupos (3,1 mL/Kg/h- Inc/3,22 mL/Kg/h-Unfla). En conclusión, en este estudio observamos que la unidad de flujo laminar se mostró efectiva en el mantenimiento de la temperatura de los niños, con una tasa de infecciones menor a la de los niños en incubadoras y sin necesitar de un mayor volumen hídrico.

En otra investigación todavía no publicada, hicimos un estudio comparativo con 19 recién nacidos con 32 semanas o menos de edad gestacional, 9 en uso de unidad neonatal de flujo laminar y 10 en uso de incubadora de doble pared, después de que el protocolo del estudio fuera aprobado por la comisión de ética y el consentimiento informado fuera firmado por los padres. El objetivo era mantenerlos con una temperatura corporal entre 36,5° C y 37° C. El volumen hídrico fue de 80 mL/Kg/día con una disminución de un 20% si estaban en ventilación mecánica o cpap nasal. En la Tabla 1 observamos los datos de los dos grupos tratados.

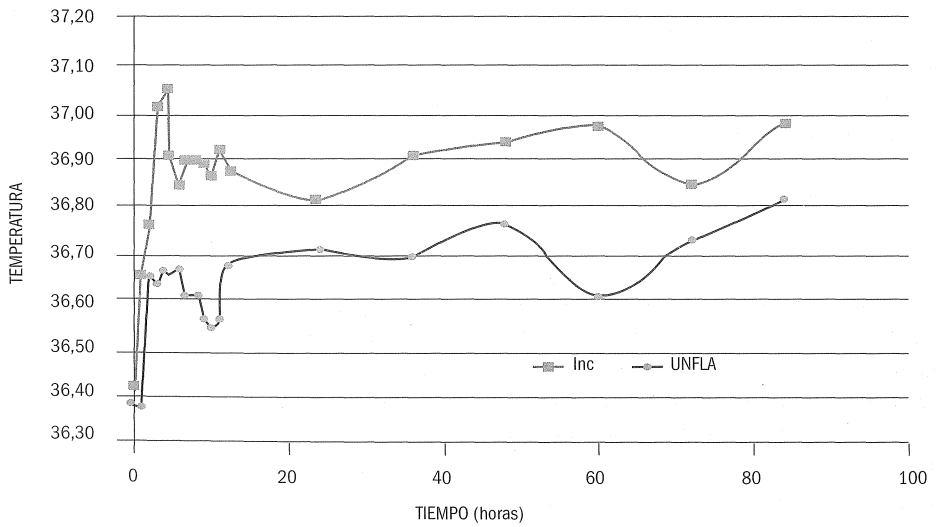
>> FIGURA 19. Gráfico de colonización de piel antes del uso de la unidad neonatal de flujo laminar



>> FIGURA 20. Gráfico de la colonización de piel de recién nacidos con 24 horas de uso de la unidad neonatal de flujo laminar

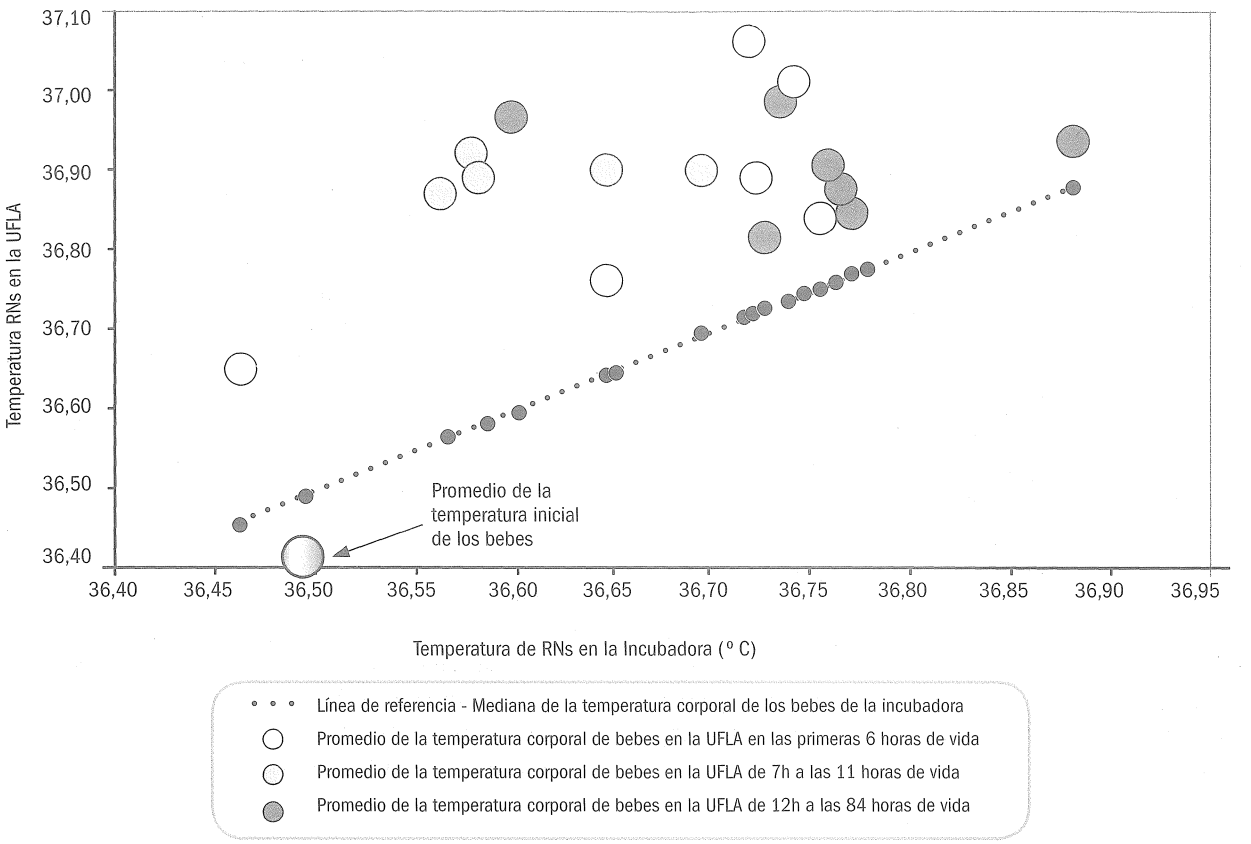


>> FIGURA 21. Gráfico del promedio de temperatura corporal de los recién nacidos en la incubadora y en la unidad neonatal de flujo laminar



En la Figura 21 vemos la curva térmica corporal media de los niños en la incubadora y la curva corporal térmica media de los niños en la unidad neonatal de flujo laminar (UNFLA).

>> FIGURA 22. Puntos del promedio de la temperatura corporal de los niños en la unidad neonatal de flujo laminar y la mediana de la temperatura corporal de los niños en la incubadora

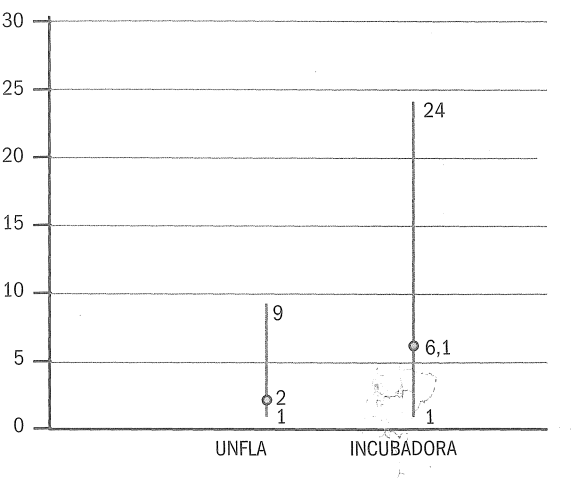


>> TABLA 1. Datos de los dos grupos de recién nacidos

	UNFLA	INCUBADORA
RN≤32s	9 Rn	10 Rn
Promedio de E.G.	31,1 s	30,7 s
Promedio de Peso	1.171,1 g	1.297,5 g
Apgar 1' (media)	6,5	6,1
Apgar 5' (media)	8,6	7,8
Apgar 10' (media)	9,2	8,9
Temperatura media inicial	35,9° C	36,2° C
Vent. Mec.Inicial	5 (9)	5 (10)
Vol. Urinario medio	3,64 mL/kg/h	4,0 mL/kg/h
Mortalidadad	**1 (9)**	**4 (10)**

La edad gestacional de los dos grupos no presentaba diferencia significativa (31,1s UNFLA/30,7 INC. P>0,05). El peso tampoco presentaba diferencias significativas (1.171 g UNFLA/ 1.297 g INC. P>0,05) y la temperatura corporal inicial media tampoco tenía diferencia significativa (35,9° C UNFLA/36,2° C INC. P>0,05), aunque los dos grupos estaban hipotérmicos. En la Figura 23 vemos el gráfico del tiempo de recuperación de la temperatura en los dos grupos.

>> FIGURA 23. Gráfico de comparación de recuperación de temperatura en los dos grupos de recién nacidos



Aunque la diferencia media no fue significativa (p>0,05), creemos que es por un error Tipo II y que lo será cuando tengamos un número mayor de recién nacidos tratados en la unidad neonatal de flujo laminar. Esto también lo pudimos observar en la curva de tendencia de temperatura corporal de los niños en la incubadora y en la unidad neonatal de flujo laminar (Figura 24).

A los 13 días de evolución hicimos un análisis del promedio de peso de los dos grupos, como vemos en el gráfico de la Figura 25.

Observamos una variación del promedio de peso positiva en los niños en uso de la unidad neonatal de flujo laminar y negativa en los niños en uso de la incubadora.

La incidencia de sepsis tardía no presentó diferencia significativa en los dos grupos (33% en el grupo de unidad neonatal de flujo laminar; 40% en el grupo de incubadora), y tampoco hubo diferencia en la necesidad inicial de ventilación mecánica (56% en el grupo de unidad neonatal de flujo laminar y 50% en el grupo de incubadora); y la mortalidad fue menor en el grupo de unidad neonatal de flujo laminar (11%) que en el grupo de la incubadora (40%).

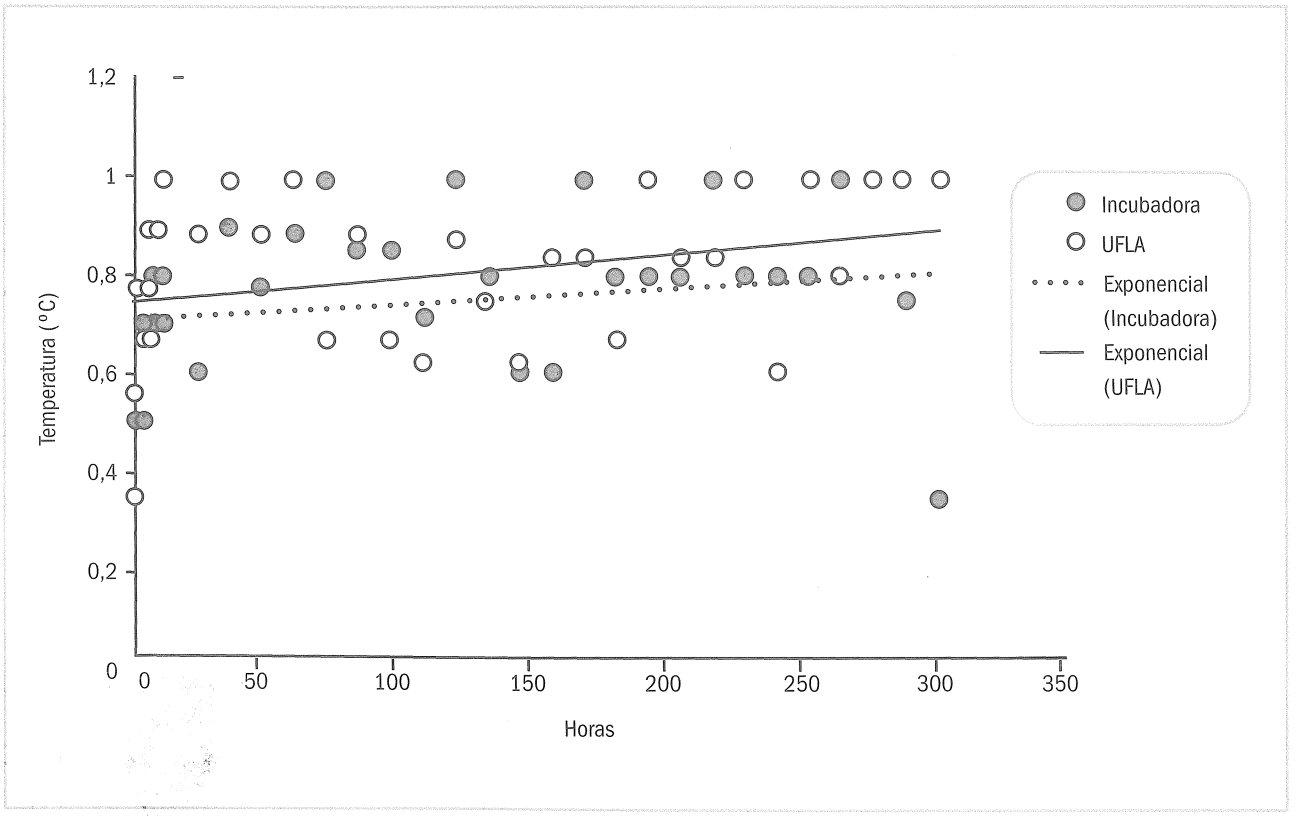
En resumen, la unidad neonatal de flujo laminar fue efectiva en el control de la temperatura, con curvas térmicas superiores al grupo en incubadora y no fue peor ("no inferioridad") en relación con la mortalidad y el aumento de peso. En cuanto a las pérdidas insensibles, al administrar un aporte hídrico semejante en ambos grupos, tampoco hubo diferencia significativa en el flujo urinario (3,64 mL/Kg/h UNFLA y 4 mL/Kg/h incubadoras).

En conclusión, hemos desarrollado una nueva herramienta en el manejo del recién nacido que tal vez en el futuro cambie el paradigma actual. La unidad neonatal de flujo laminar no es inferior a los equipos actuales y presenta ventajas importantes frente a los equipos que hoy hay disponibles. Muchas fueron mencionadas en este capítulo, como el fácil acceso al recién nacido (tanto del equipo de trabajo como de sus padres) con un aislamiento mucho más efectivo y con baja contaminación electromagnética y de ruido. Además, el costo de compra será muy ventajoso como lo es el mantenimiento y el más fácil manejo por el equipo de salud.

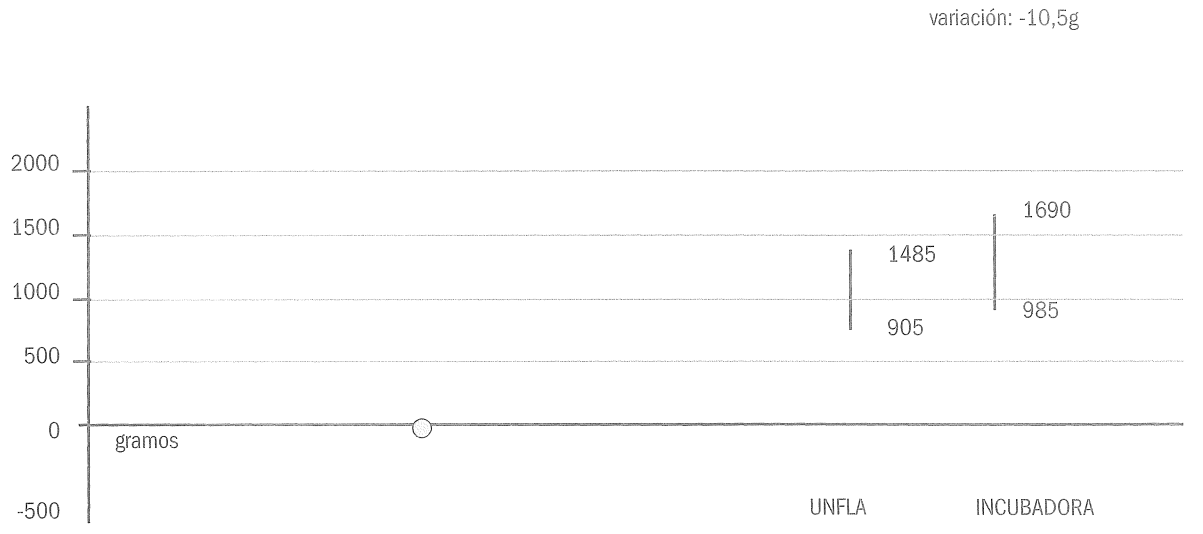
Como último mensaje, nuevamente mencionamos la importancia de los paradigmas y sus cambios. Y dejamos la palabra del famoso psicoanalista Dr. Carl Jung, que decía que *"la creación de cosas nuevas no es dirigida por el intelecto, sino por el juego instintivo de atender las necesidades"*. Nosotros como médicos y paramédicos tenemos que tener una visión crítica no solamente de los protocolos clínicos que usamos, sino también de los aparatos que nos ofrece la industria (¿este protocolo o este aparato atiende REALMENTE las necesidades de este recién nacido?), y no acostumbrarnos a recibir nuevos proyectos sin cuestionarnos su verdadera finalidad y efectividad.

Como dato antes de finalizar, deseamos compartir que ya hemos demostrado en forma preliminar que esta unidad de flujo laminar puede producir hipotermia sistémica muy bien controlada, lo que puede ser de utilidad en los RN con asfixia moderada-severa y encefalopatía hipóxico isquémica.

>> FIGURA 24. Gráfico de tendencia del promedio de temperatura corporal en los dos grupos de niños



>> FIGURA 25. Gráfico de la variación de peso a los 13 días de uso de los dos aparatos en los dos grupos



BIBLIOGRAFÍA

1. Klauss, M.A. ; Fanaroff, A.A. The Physical Environment. In Care of the High Risk Neonate. 5th Ed. Philadelphia, Saunders,2001.
2. Johnson, A.N. Neonatal Response to Control of Noise Inside the Incubator. Pediatric Nurs. 2001: 27(6):600-605.
3. Mcintosh, N; Lyon, A.J. Keeping Infants Warm. Pediatrics 2002:110(2):424.
4. Baker, J.P. The Incubator and the Medical Discovery of the Premature Infant. Journal Perinatology 2000:20(5):321-328.
5. Robertson, A.F. Reflection on Errors in Neonatology: The "Hands off" Years, 1920 - 1950. Journal Perinatology 2003:23:48-55.
6. Reichelderfer, T.E. A Controlled Study of the Use of the Blox Som Air Block. Pediatrics 1956 December: 18(6):918-928.
7. Dahur, L.S. Newborn Temperature and Calculated Heat Loss in the Delivery Room. Pediatrics 1972:49:504.
8. Gray, P.H, Flenady, V. Cot Nursing versus Incubator Care for Preterm Infants. Cochrane database Syst. Rev 2009.
9. Flenady, V., Woodgate, P.G. Radiant Warmers versus Incubator for Regulating Body Temperature in Newborn Infants. Cochrane database Syst. Rev 2009.
10. Sarman, I. Providing Warmth for Preterm Babies by Heated Water Filled Mattress. Archives of Disease in Childhood 1989 January: 64(1):29-33.
11. Johnson, A.N. Neonatal Response to Control of Noise Inside the Incubator. Pediatr. Nurs 2001:27(6):600-605.
12. Rodarte, M.O, Scochi, C.G.S. O ruído gerado durante a manipulação das incubadoras: implicações para o cuidado da enfermagem. Revista Latino Americana de Enfermagem 2005jan-fev: 13(1)79-85.
13. Soderberg,K.C., Naumburg, E., Anger, G.C. Childhood Leukemia and Magnetic Fields in Infant Incubators. Epidemiology 2002 Jan; 13(1):45-9.
14. Use of Laminar Flow in Manufacturing Large Volume Parenteral Products. Bull Parenter Drug Association; 1972: 26(3):104-108.
15. Br. J. Surg. Assessment of Wound Contamination during Surgery: a Preliminary Report Comparing Vertical Laminar Flow and Conventional Theatre Systems. 1976:63(6):431-2.
16. Aust. N.Z.J. Of Blood Inflammation and Gunshot Wounds: The History of the Control of Sepsis. Surg. 2000:70(12):855-61.
17. Clark, R. E. Laminar Flow for a Cardiac Operating Room. Aorn J.; 1972:15(5):61-5.
18. Pietri, P, Alagni, G., Minerva Chir. Use of Laminar Flow Apparatus in Vascular Surgery. 1980:35(19)1493-502.
19. Deschamps, F.J., Marinutti-Liberge, V. Risks Associated with Exposure to Cytostatics in Health Care Personnel. Preese Med.; 2001: 3; 30(32):1596-600.
20. Kojima, Y. Masui. Halothane Concentration Inhaled by Anesthesiologist during Anesthesia through Face Mask. 1995:44(12):1667-70.
21. Brook, L.Br. The Importance of Environmental Conditions, Especially Temperature, in the Operating Room and Intensive Care Ward. J. Surg.; 1975:62(4):253-8.

Capítulo

NECESIDADES DE LOS PADRES Y LA FAMILIA

VI

Contenidos

1. Los padres NO son visitas y el cuidado centrado en la familia
2. Relación de apego
3. Cuidados de los padres
4. Hablan los padres de un recién nacido enfermo: ¿Los escuchamos?
5. Actividades y reuniones para padres e información a los padres
6. La muerte de un recién nacido
7. Síndrome de desgaste y quienes cuidan a los que cuidan
8. Cuidados paliativos
    a. Pediátricos
    b. Neonatales

LOS PADRES NO SON VISITAS Y EL CUIDADO CENTRADO EN LA FAMILIA

1

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

El título de esta sección lo dice todo.

Hace ya muchos años comenzamos con este lema: ***Los padres NO son visitas***. Y en nuestro libro anterior describimos una utopía: que incluyamos la palabra FAMILIA para denominar a las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN). Producir un cambio de paradigma y/o de cultura no es fácil, y en general se enfrenta con mucha oposición. Desterrar preconceptos rígidos y pasar de la palabra a la acción es un desafío. Pero como equipo de salud hay dos preguntas que nos debemos hacer y responder sinceramente y con honestidad sobre este tema: ¿Qué es más importante? ¿Para quién?

En la actualidad, no puede haber dudas de que los cuidados especiales o intensivos fetales y neonatales han demostrado ser una estrategia muy efectiva para mejorar el estado de salud de la niñez y para descender en forma dramática la mortalidad infantil. Pero esto, por más importante que sea, no lo es todo. Así, muchos ***padres*** manifiestan su gratitud eterna por el personal, los cuidados y las tecnologías que han salvado a su hijo o hija. Otros, en cambio, hablan de su preocupación, aun de su angustia y desesperación, por la manera en que ellos y sus bebés fueron tratados en la sala de cuidados intensivos. El ingreso de los padres a la UCIN debe ser una parte esencial de la atención y los cuidados del RN críticamente enfermo. En relación con esto, consideramos importante que los padres no sean llamados visitas, ni que se los someta a horarios rígidos. Lamentablemente, aún hoy en 2.010 NO se respeta esto de que los padres ***NO son visitas*** en muchas UCIN. El tiempo de espera antes de ver al bebé debe ser abolido (salvo en situaciones muy extremas). Durante ese tiempo de espera los padres se llenan de las peores fantasías y se pueden cargar de ansiedad, angustia y miedo.

He observado, y sigo observando, carteles en la entrada de muchas UCIN que dicen cosas como: *Horarios de visita 10-10:30 y 16:00-16:30. Las únicas visitas autorizadas son los padres.*

Horarios de visita 10-12 y 16-18 horas. Los abuelos pueden visitar sólo los domingos.

Y más.

Este año he visto que en muchos centros o instituciones de salud, aun en algunos denominados "amigos de la madre y el niño", los guardias de seguridad no dejan entrar a la institución a los padres de los RN internados en UCIN fuera de los horarios autorizados de visita.

La responsabilidad de que esto cambie es del jefe o director médico y de la enfermera jefe de las UCIN. Responsabilidad que deben asumir, aunque ya estemos muy demorados. Si ellos no están convencidos y no desarrollan planes de acción, este concepto de considerar visitas a los padres de un RN enfermo nunca cambiará.

¿Es posible lograr un cambio de esta cultura? ¡Claro que lo es! ¿Cómo? Hay muchas posibilidades y muchos pasos para lograrlo. El primero es convencerse de que esto ES NECESARIO y que ¡sí, es posible!, aunque lleve más o menos esfuerzo y más o menos tiempo para lograrlo.

Barreras que se interponen en lograr avanzar en este concepto de que los padres NO son visitas

La lista es larga y compleja. Sólo mencionaremos algunas a modo de reflexión. Cada uno en su lugar de trabajo deberá analizar cuáles están operativas y si algunas no incluidas son aún más negativas y constituyen un obstáculo.

- Los padres aumentan la tasa de infección nosocomial.
- Los padres alteran el funcionamiento y la organización de la unidad.

- Los padres se meten en cosas que no deben y alteran el principio de confidencialidad.
- Los padres no deben estar presentes cuando se cambia el turno de enfermería.
- Los padres no deben estar presentes cuando los médicos hacen el pase de sala o pasan visita.
- Los padres no tienen por qué decirles a las enfermeras cómo cuidar algo mejor a sus hijos.
- Los padres detectan nuestros errores y por eso no pueden estar presentes cuando quieren.
- Los padres demandan cosas y consumen tiempo valioso para realizar nuestra tarea como nosotros sabemos hacerla tan bien.
- Los padres no entienden.
- Los padres quieren saber todo.
- Muchos padres no son respetuosos.
- Otras que usted pueda encontrar y reflexionar sobre ellas solo o con colegas médicos y enfermeras de su unidad

Y así, ... los padres ... los padres. ¿Desplazamos problemas?

AMPLIAR HORARIOS Y TIEMPOS PARA LOS PADRES

¡No considerar a los padres como visitas! Si de verdad los consideramos una parte integral para el cuidado y la sobrevida del niño, no pueden quedar excluidos ni por un instante. Es nuestra tarea contribuir a hacer que se sientan bienvenidos.

Si bien un servicio debe mantener su propia organización, no existirá un cuidado centrado en la familia, se hable lo que se hable, se diga lo que se diga, lo diga quién lo diga, si los padres no pueden estar cerca de sus hijos ***con libertad,*** como hacen todos los padres con sus hijos en otras circunstancias. Esto no quiere decir no poner límites en relación con lo que pueden y no pueden hacer en general dentro de la unidad. Pero estar al lado de sus hijos/hijas debe ser facilitado y estimulado. Hacerlos sentir siempre bienvenidos es parte de nuestra obligación, ya sea si llaman por teléfono o en cuanto llegan a la unidad. Debemos desarrollar normas operativas para no tenerlos en esperas tediosas y angustiantes, por cortas que sean. Y NO PUEDE HABER HORARIOS DE INFORMACIÓN (10-12 y 18-20 horas, por ejemplo).

Además, también se debe permitir y estimular la participación de los padres en el ***cuidado*** de sus niños, aun cuando están críticamente enfermos. En forma progresiva, por ejemplo, permitirles cambiarles los pañales, cambiar las sabanitas, introducir sondas, limpiar secreciones, aplicar cremas, etcétera.

Se ha hablado mucho, a veces hasta el cansancio, del ***cuidado de la familia*** de un feto o un recién nacido enfermo o que enfrenta la muerte. Las acciones, desafortunadamente, no han acompañado a las palabras.

El siguiente resumen incluye las necesidades y complejidades del cuidado feto-neonatal centrado en la familia.

DESAFÍOS PROFESIONALES

- Construir asociaciones efectivas entre los agentes de salud y la familia.
- Lograr la participación realmente multidisciplinaria y en equipo ("nadie patea en contra").
- Lograr un medio ambiente receptor y acogedor para la familia.
- Atender los factores económico-administrativos.
- Conseguir una comunicación abierta y honesta.
- Darles información clara a los padres.
- Estimular la participación de los padres en:
  1. Pases de sala o de visita, cuando se habla de su hijo/hija.
  2. Tomar decisiones terapéuticas complejas.
  3. Reconocer y aliviar el dolor de los recién nacidos.
  4. Asegurar la eficacia y seguridad de los tratamientos.
- Reconocer que el ***tratamiento inoportuno*** y/o excesivo puede dañar a los fetos y recién nacidos. (Concepto de tratamiento *tóxico*).
- Insistir que las leyes, regulaciones, normas y guías de tratamiento se basen en la **compasión**.
- Promover conciencia de las dificultades y necesidades de los sobrevivientes del cuidado intensivo con discapacidades, y procurar que sus necesidades y las de sus familias se vean satisfechas.
- ***Planear el alta*** con anticipación en forma adecuada, con participación de la familia.
- Promoción de un programa de seguimiento adecuado después del alta.
- Evitar las brechas o hendiduras en la que los padres pueden caer y quedar atrapados.

- Reconocer y aceptar que el padre y la madre son los únicos para ese recién nacido en ese momento. Sus acciones y reacciones se basan no sólo en su historia y su presente angustiante, sino también en *nuestras* acciones o inacciones.
- Evitar todo juicio de valores o crítica a los familiares por problemas que se desencadenen, o por sus acciones o inacciones ("nunca visita"; "visita mucho"; "qué pesada"; etcétera).
- Esforzarse por reconocer cuáles son *nuestros* propios mecanismos de defensa.
- Evaluar siempre: ¿Qué podemos hacer mejor nosotros? (a diferencia de quedarse en una defensa más común y fácil: ¡Qué padres difíciles!).
- Mantener *confidencialidad* al máximo y en todo momento. (Entre profesionales y con otros padres).
- *No considerar a los padres como visitas.* Considerarlos como una parte integral para el cuidado y la sobrevida del niño. Contribuir a hacerlos sentir bienvenidos.

¿QUÉ SE REQUIERE PARA AVANZAR EN EL CUIDADO CENTRADO EN LA FAMILIA?

Primero y fundamental, convencernos de que realmente este tipo de cuidado marca la diferencia. Segundo, aceptar que requiere de la participación de todos en el área: personal de enfermería, mucamas, médicos, trabajadores sociales y otros. Tercero, reconocer que no basta con hablar de este tipo de cuidados y que los desafíos son muchos.

CUIDAR LO QUE DECIMOS Y HACEMOS

El impacto para los padres de escuchar frases como: "¡¡ ¿Quién le dijo eso? !!"; "¡Yo no le hubiera dado ese tratamiento!"; "Esto pasó en el otro turno"; "No entiendo cómo hacen eso"; "Tanto tardaron para ponerle el suero"; "¿O sea que nadie le explicó esto antes? Siempre lo mismo con mis colegas..."etcétera, etcétera, produce realmente un impacto nocivo.

Otras dificultades en la familia también aparecen cuando ven el mal humor, los conflictos interpersonales entre los profesionales, las actitudes abandónicas y el lenguaje corporal negativo hacia el bebé. Cada una y todas estas situaciones generan desconfianza ("no me puedo ir de acá"; "en ese turno son peores"; "ese médico no cuida a mi hijo"). Y muchas veces conducen a **alianzas patológicas**.

Todos, de una manera u otra, deseamos la aprobación de los padres. Pero si ese objetivo se busca (y a veces se logra) para quedar cada vez más grande a los ojos de los padres, descalificando a otros profesionales, nos demos cuenta o no, el cuidado no está centrado en la familia. En realidad, se trata de un ***cuidado centrado en nosotros***, y eso puede tener efectos negativos para la familia. Para brindar un cuidado centrado en la familia, se requiere reflexionar grupalmente en relación con:

- ¿Qué escuchan los padres?
- ¿Cómo lo escuchan?
- ¿Cuándo lo escuchan?
- ¿Qué ven los padres?
- ¿Qué perciben los padres?
- O sea: ¿Qué decimos? ¿Qué hacemos? ¿Cómo y cuándo?
- ¿Qué les dijo alguien antes o después que nosotros? ¿Cómo?

MEJORAR EN FORMA CONTINUA LA INFORMACIÓN QUE RECIBEN LOS PADRES

La información provista a los padres no puede ser sólo técnica. Muchas veces usamos terminología difícil para mantener una distancia, para mostrar que sabemos, para infundir respeto. Muchas veces la usamos porque es así como vemos el mundo del cuidado intensivo neonatal. Nuestro paradigma ha sido ése por muchos años. Así, no sólo no nos preguntamos qué habrán comprendido los padres, sino que ni siquiera nos damos cuenta de lo que decimos.

¿O nos importa profundamente lo que comprenden? ¿***Empatía***? ¿Qué es?

Al menos dos o tres aspectos me parecen de importancia en esta área:

- **Los padres niegan, evitan, sienten culpa.** Esto les permite mantener esperanzas en el futuro, disminuir la desorganización de sentimientos y también disminuir la intensidad del dolor. Sienten culpa porque no tienen un rol central, se sienten inútiles y sienten disminuida su autoestima. Así, buscan sus propias fallas, o bien las fallas de otros. Están tristes y/o enojados. Y manifiestan su enojo, odio o bronca de maneras muy diversas. La relación confianza/desconfianza que comienza a operar se basa, entre otros factores, en su personalidad, su historia personal, y la ***información brindada*** y conversada con ellos. En este último punto, la *acción* y las *palabras* de los integrantes del equipo asistencial pueden favorecer o perjudicar seriamente el logro de la confianza familiar. Aumentar el rol de los padres en la interrelación con sus bebés ayuda a facilitar los mecanismos de adaptación, aceptación y reorganización del duelo.
- **Los padres escuchan lo que pueden.** Ellos tienen un grado variable y diferente de atención y comprensión. Si nos esforzamos por poner nuestros conocimientos a su servicio, nos acercaremos más a ellos y estaremos más a su nivel. (No por eso seremos menos médicos). Es recomendable usar ***lenguaje simple***, con conceptos básicos, conmensurados con la capacidad de comprensión de los padres en ese momento. La información no debe ser un *dumping* de información científica. Tenemos que estar dispuestos a repetir la información tantas veces como sea necesario. Y por ello es fundamental la consistencia de todos los miembros del equipo. Lo que los padres escuchan, cuándo lo escuchan y cómo lo escuchan produce impactos duraderos que pueden afectarlos negativamente e interferir con el cuidado centrado en la familia.

- **Los padres buscan confirmar lo que escucharon.** Así, a veces dicen que nunca escucharon esa información. Parece que tienen memoria selectiva. Es nuestro deber no sentirnos agredidos si habíamos pasado un largo tiempo explicando justo eso. Y también es nuestro deber no alimentar su visión negativa de algún miembro del equipo (diciendo por ejemplo: "¿Cómo puede ser que nunca le hayan explicado esto? Venga que yo sí se lo voy a explicar." Aún cuando esto sea objetivamente cierto, NO hay que poner a los padres en el medio, a punto de quedar atrapados). Y muchas veces los padres preguntan y repreguntan lo mismo a diferentes miembros del equipo. Por ello, es fundamental la consistencia de todos los miembros.

En resumen, en nuestro rol de informar como miembros de un equipo, el desafío es grande. Si somos ***fieles a los padres***, como debemos serles fieles a los recién nacidos, venceremos el desafío. Lo importante es clarificar y brindar apoyo. Desafortunadamente, a veces exageramos, juzgamos y confundimos con ***informaciones esotéricas.*** O bien abrimos brechas (pozos, agujeros) en las que los padres quedan atrapados.

MODIFICAR EL MEDIO AMBIENTE

Esto parece trivial pero es fundamental. No importa cuán lujosa o amplia es la oficina del director o administrador del hospital o del departamento de pediatría o neonatología, para nada. Lo importante es contar con áreas, oficinas y espacios para:

- Conversar en privado con los padres.
- Permitir privacidad de la familia para acompañar a su hijo en el momento de la muerte.
- Lactancia, extracción de leche.
- Salas para padres (espaciosas, confortables).
- Internación conjunta pre-alta.
- Más y mucho más: ENFERMERÍA, médicos que trabajan largas horas por día y por semana y por mes en el cuidado clínico "de trinchera", y no están escribiendo este capítulo como yo. Esas enfermeras y esos médicos precisan comodidad, como otros seres humanos, como los jefes, los "popes" (o los que ocupan cargos aunque no lo sean salvo actitudes unilaterales y dictatoriales).

RECORDAR LAS ALTERNATIVAS DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS QUE BRINDAMOS

El cuidado intensivo neonatal puede ser:

- Activo.
- Oportuno.
- Continuo.
- Con pasión.
- Con *compasión.*
- *Enfocado en la familia.*

Éstas son características muy positivas, y de hecho necesarias, para lograr el bienestar y la sobrevida de muchos niños.

Pero también debemos tener presente que el cuidado intensivo puede ser:

- Excesivo.
- Inoportuno.
- Asistemático.
- Intermitente.
- Exagerado o desproporcionado.
- Tóxico.
- Ignorando a la familia.

ASOCIAR EN LA TAREA A ADMINISTRADORES Y PAGADORES DEL ÁREA SALUD

Debemos ser capaces de demostrar con convencimiento que este tipo de cuidados centrados en el beneficio del recién nacido y en su familia es parte fundamental del cuidado intensivo neonatal actual, como lo son las ***enfermeras***, los monitores, las incubadoras y demás. Que como tales, este tipo *de cuidados centrados en la familia* debe ser reconocido. Por lo tanto, al planear proveer servicios especiales para los fetos y los recién nacidos enfermos se debe considerar evaluar, incorporar y cubrir los costos y el espacio físico necesarios para esos *cuidados centrados en la familia*. Los costos económicos en realidad no resultan elevados si se planea, programa y organiza bien. De hecho, esos costos pueden ser vistos como una muy buena inversión: los resultados de morbi-mortalidad serán mejorados, las familias ("los clientes") quedarán mucho más satisfechas y agradecidas, los costos asociados a acciones legales dejarán de aumentar y el personal tendrá menos motivos para quejarse. Además, es probable que con la implementación de esos cuidados aumente el número de "clientes".

RECONOCER SENTIMIENTOS AMBIVALENTES

Tenemos que sentarnos a reflexionar sobre nuestros propios sentimientos de ambivalencia. Por ejemplo, "Si atiendo mucho a los padres, no voy a cuidar bien al bebé"; o "el tiempo no alcanza para esto"; o bien "qué molestos son estos padres, pero yo sé que tienen que estar al lado del bebé cuando pueden"; y también "ojalá que hoy no vengan, no doy más después de la guardia", etcétera. "Los cuidamos rapidito, con poco personal ... ganamos más dinero". Además, tenemos que reflexionar y concientizar nuestra conducta de evitación del contacto cercano con los padres cuando estamos mal, cansados y con dificultades personales, o cuando el bebé no anda bien o los padres son hostiles al medio.

RESUMEN

Como agentes de salud en el área neonatal, cada uno de nosotros tiene diferentes responsabilidades. Cada uno un rol que cumplir, a veces distinto en momentos diferentes. Todas

y cada una de nuestras responsabilidades y funciones deben estar dirigidas, ***antes que nada***, hacia el beneficio del niño enfermo y su familia.

Mi visión fue hace ya mucho tiempo que las buenas unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) no son solamente un lugar con complejo equipamiento. Eso es fácil de lograr. Las buenas unidades son mucho más que eso: son una ***idea o una actitud mental***. Mi visión era que estas unidades neonatales iban a cambiar su denominación: dejar de llamarse UCIN para pasar a llamarse Unidad de Cuidados Especiales para la Familia y sus Recién Nacidos (la abreviatura para los neonatólogos, a quienes les encantan las abreviaturas, sería algo así como UCE-FAREN). En realidad, mi visión es que por encima de cambiar la denominación, el cuidado centrado en la familia se convierta en ***un estilo de vida*** del grupo asistencial neonatal. Realmente en beneficio del niño y su familia, realmente en los hechos, en la actitud cotidiana, en los hábitos, en la ética.

El verdadero ***cuidado centrado en la familia*** logra tremendos beneficios para todas las familias y provee las bases para brindar un apoyo organizado y sistemático. En definitiva es *un estilo de vida del grupo asistencial.*

Las secciones en este capítulo incluyen muchos de los factores que afectan a los ***padres*** de los recién nacidos enfermos y nuestra interacción con ellos. Nuestra esperanza es que esas secciones contribuyan a estimular la discusión y profundización de los diversos temas entre los miembros del equipo de salud de muchas UCIN en forma frecuente.

Los cuidados fetales y neonatales en el siglo XXI no pueden seguir basándose solamente en el concepto del cuidado óptimo del feto o recién nacido, considerado esto como el tratamiento del paciente. De alguna manera, en el área feto-neonatal debemos poner en verdadera perspectiva quiénes son los verdaderos "clientes", utilizando esta muy desafortunada terminología de los administradores de salud. El cuidado debe centrarse en la familia, con el feto y el recién nacido incluidos en ella. Cuando los agentes de salud incluimos en forma integral a los miembros de la familia como colaboradores, se mejoran notablemente nuestras percepciones sobre las familias y también las experiencias terapéuticas. Además, por supuesto, aparecen nuevos desafíos y nuevas dificultades que traen aparejadas nuevas complejidades en el accionar cotidiano del servicio feto-neonatal. Entre estos desafíos se incluye la necesidad de proveer apoyo a los agentes de salud en todas las dimensiones emocionales y sociales para tener éxito en esta práctica centrada en la familia.

Aparte de nuestros pensamientos y sentimientos *ambivalentes*, existen los de los padres. El mensaje que ellos nos dan parece siempre claro y enfático: "Por favor, brinden ayuda a mi bebé; hagan lo posible por salvar a mi bebé". Y eso nos gusta, porque de eso sabemos bastante y en general estamos capacitados para hacerlo. Sin embargo, se me ocurre que si les permitiésemos un poco más de apertura, más y más padres también dirían: "¡Ayúdeme por favor!".

Más allá de los padres con sus sentimientos ambivalentes, se me ocurre que los recién nacidos enfermos *también* nos piden muchas cosas. Y que una cosa importante que seguramente nos dicen es: "¡Por favor cuiden a mis padres! Si no, ¿quién me va a cuidar bien a mí cuando me vaya de aquí?"

BIBLIOGRAFÍA

1. Sola A. Family Centered Care. 10th Annual Perinatal Conference. Advances in Perinatal Practice, February 18, 1999. Parkview Medical Center.
2. Sola A. Families and Professionals Making a Difference in the NICU and Beyond. May. 16, 1998. Huntington Memorial Hospital.
3. Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
4. Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I Y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
5. Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
6. Lawlor M.C., Mattingly C.F. The Complexities Embedded in Family Centered Care. Am. J. Occup. Ther., Apr., 1998, 52 (4):259-267.
7. Pearson L. Family Centered Care and the Anticipated Death of a Newborn. Pediatr. Nurs., Mar.-Apr., 1997, 23 (2):178-182.
8. Palmer D.G. Family Centered Care: Controversities and Complexities. J. Perinat. Neonatal Nurs., Mar., 1997, 10 (4):4-8.
9. Sweeney M.M. The Value of Family Centered Approach in the NICU and PICU: One Family's Perspective. Pediatric Nursing. Jan.-Feb., 1997. 23 (1):64-66.
10. Heller R., Mcklindon D. Families as Faculty: Parents Educating Caregivers about Family Centered Care. Pediatric Nursing, Sep.-Oct., 1996, 22 (5):428-431.
11. Baker S. Family Centered Care: A Theory Practice Dilemma. Pediatric Nursing, Jul. 1995, 7 (6):17-23.
12. Haut C., Peddicord K., O'Brien E. Supportimg Parental Bonding in the NICU: A Care Plan for Nurses. Neonatal Network, Dec. 1994, 13(8) 19-25.
13. Letters/Comments; Various Authors; Pediatric. C, Jun. 1994; 6(1) 1023-1026.
14. Harrison, H. The Principles of Family Centered Care. Pediatrics, Nov. 1993; 92 (5): 643-650.
15. Lucey J.F. Parent Dissatisfaction with Neonatal Intensive Care Unit and Suggestions for Improvements. Pediatrics, Nov. 1993; 92 (5):724.

2 RELACIÓN DE APEGO

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

En nuestro libro anterior, la Dra. Acosta y el Dr. Picón escribieron acerca del contacto piel a piel y el programa ANAF®. Referimos a los lectores a ese capítulo en aquel libro. Mucho de lo escrito en esta sección ha formado parte de mis dos libros anteriores de 1.987 y 2.001. Algunas cosas nuevas han sucedido y se han escrito, pero lo fundacional estaba incluido en aquellos textos. Hay varios capítulos y varias secciones en este libro, como las de ética y algunas de enfermería, que de una u otra manera enfocan la relación y el cuidado de los padres de RN enfermos.

El apego (*bonding*) históricamente despertó una reacción de entusiasmo que trascendió a los medios de comunicación social. Esta línea de trabajo, continuada en el tiempo, produjo una humanización del cuidado perinatal, que incluye la participación activa de la pareja durante el parto y la aceptación del alojamiento conjunto madre-hijo (*rooming-in*) que, a su vez, facilitó el redescubrimiento de las ventajas de la lactancia materna. Claro que esto en Iberoamérica no sucede para todo RN y para cada familia. Tan publicitada como estos resultados positivos fue la inferencia negativa: que la alteración de esta relación de apego, que reconocería un período crítico en el posparto inmediato, producía efectos nocivos en la relación alejada madre-hijo. Aun más, en el caso de la separación directa, como ocurre con frecuencia en el recién nacido de pretérmino, se hacía hincapié en su contribución potencial al incremento de la frecuencia del síndrome del niño maltratado y al déficit de desarrollo, que se observaban en estos RN de alto riesgo.

Estos conceptos fueron objeto de críticas desde distintos ángulos:

a. **Consideraciones metodológicas:** Existen resultados contradictorios, entre distintos autores, en cuanto a la importancia clínica y la prolongación en el tiempo de las variables, evaluadas como diferentes, entre los grupos de estudio y sus controles. La mayoría de los estudios adolece de haber tomado una muestra pequeña.

b. **Cuestiones teóricas:** La hipótesis del período sensitivo para el apego se basa sobre un modelo de conducta animal (etológico). Se supone que en distintos animales se producen procesos biológicos diversos (cambios hormonales, contactos sensoriales) que inducen la aparición de conductas maternales. En el ser humano, estos mecanismos, si es que existen, no parecen ser tan rígidos y limitados en el tiempo.

c. **Extrapolación del recién nacido normal al recién nacido de riesgo:** La generalización peligrosa de que los presuntos beneficios transitorios, debidos a un contacto mayor, en la conducta de las madres de RN normales se pueden extender al RN de alto riesgo, no se demostró. Esto es especialmente cierto en el caso del pretérmino. Ni desde un punto de vista teórico, y mucho menos en la práctica, pueden evaluarse situaciones tan disímiles con un mismo patrón.

RESPUESTAS DE LOS PADRES DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO. EL DUELO

Con las experiencias de distintos autores que trabajaron en diferentes unidades se pudo establecer una secuencia temporal, con períodos diferenciales por los que transcurrirán los padres de estos recién nacidos. La duración, la intensidad y el tipo de manifestaciones de los padres durante cada período dependerán de los factores específicos de esa pareja (grado de enfermedad del recién nacido, antecedentes perinatales, solidez y madurez de la pareja, nivel socioeconómico-cultural, y otros).

De lo que se trata es de la elaboración del ***duelo***, no sólo por la muerte posible del recién nacido *(duelo anticipatorio)*, sino por algo menos concreto: el fracaso por no llevar a cabo un embarazo de término y la pérdida de la recompensa: un recién nacido sano, "normal". El que sea la pérdida de un sueño no lo hace menos doloroso y resulta más difícil de resolver aún.

¿Qué es lo que se pierde al nacer un RN prematuro?

a. La preparación final para el parto.
b. El rol central: no hay sensación de logro, de descanso merecido; el interés está en otra parte. Sensaciones de miedo, de tristeza.
c. El bebé fantaseado.
d. Un futuro predecible y planeado.

PERÍODOS EN LA RESOLUCIÓN DEL DUELO

1. **Crisis.** Es el período inicial. Existe una sensación de catástrofe, de desamparo, de irrealidad. Se instala un verdadero cuadro de shock emocional. En general, es el padre quien debe afrontar este momento y hacer de nexo con la madre.
2. **Desorganización.** No es sólo funcional sino también emocional y física. El sentimiento que surge es el *enojo* (por qué a mí, por qué a nosotros). Sus efectos dependerán de quién o quiénes sean sus depositarios.

>> **TABLA 1.** Grandes diferencias entre un RN de término y sano, y un RN pretérmino y/o enfermo

	RN TÉRMINO	RN PRETÉRMINO
Proceso madurativo psico-emocional del embarazo	Completo	Incompleto
Recién nacido	Sano - posibilidades motoras y sociales amplias	Pequeño – inmaduro físicamente Poco atractivo Frecuentemente enfermo
Sentimientos de los padres	Objetivo completado Orgullo Aumento de autoestima Expectativas cumplidas	Abrumados Sensación de fracaso Pérdida del RN fantaseado Temor a la muerte o secuela neurológica
Conducta del RN en el pos-parto (1-2 h)	Período de alerta Abre los ojos-mira, se prende al pecho, se comporta como en la fantasía de los padres	No tiene ninguna de las conductas atrayentes: no está alerta, no succiona y puede estar tan enfermo como para ni siquiera poder tenerlo en brazos

>> **CUADRO 2.** Efectos del duelo

EMOCIÓN	DEPOSITADO EN	EFECTOS
Enojo	Sí mismo	Depresión
Resentimiento	El otro miembro de la pareja Personal de la UCIN Familia extendida Recién nacido	Asignación de culpa Competencia, auto crítica Peleas familiares ▪ Sobreprotección ▪ Evitación

Durante este período, al personal de la unidad de cuidados intensivos neonatales le es casi imposible no ponerse a la defensiva: simultáneamente se sienten acusados, juzgados y condenados por aquellos a los que están tratando de ayudar. Es importante valorar estas reacciones agudas como un modo de enfrentar la crisis y no como un ataque a la competencia profesional del personal. Poco a poco sobreviene un período de transición para los padres, caracterizado por la *negación,* que provee tiempo y distancia.

>> CUADRO 3. Efectos de la negación

EMOCIÓN	EFECTOS
Negación	Disminuye la intensidad del dolor Permite tener espe ranzas para lo futuro Disminuyen los sentimientos de desorganización

Es una fase legítima del proceso de duelo, que debe ser reconocida y aceptada. Los padres no visitan la unidad, no hablan de sus preocupaciones o parecen alejados de la crisis en la que están. A medida que la negación se desvanece aparecen las preguntas, la duda y el miedo a lo futuro.

3. **Generación de esperanzas.** Se produce un reajuste emocional, que lleva hacia una relación más positiva para con la omnipresente amenaza de muerte. En este momento es importante para los padres ver que su papel puede ser más activo en relación con el cuidado de su hijo. Muchas de las rutinas usuales que se siguen en la UCIN no facilitan a que aumente el sentimiento de competencia de los padres.
4. **Ajuste.** Comienzo del apego. Entraña una reorganización personal de los sentimientos, que lleva a la consecución de una identidad más segura como padres. Se establece una relación de real apego, basada en las posibilidades de interaccionar que presenta el recién nacido en este momento. La superación del enojo y de la negación iniciales en el proceso de aceptar la pérdida del recién nacido fantaseado, y el crecimiento de la esperanza que deriva de la mejoría clínica del recién nacido, sumadas al comienzo del apego, llevan a la fase final del proceso: asegurarle al recién nacido un lugar en la familia.

En la Tabla 4 a continuación se esquematizan los puntos destacados.

>> TABLA 4.

ETAPAS	ACTITUDES DE LOS PADRES	SUCESOS MÉDICOS
Parto de pretérmino	Interrupción del embarazo antes de fijación de roles como padres potenciales Pérdida del RN fantaseado Período de crisis	Ingreso materno al hospital
Separación padres-hijo: distintas áreas del hospital o diferentes instituciones	Inversión del rol de cuidador: el padre, figura central Extrema desorganización-resentimiento enojo-problema de la muerte o la secuela neurológica	Transporte. Admisión en cuidados intensivos procedimientos-respirador catéteres
Alta de la madre	Adaptación al ambiente de la UCIN Sensación de inutilidad Máquinas y cifras Reacciones de negación-evitación	Recién nacido
Padres visitan juntos	Observan manejo de enfermería Comienzan a entender significado de equipos y números Notan que otros RN están bien Período de esperanza	Mejoría clínica: incubadora alimentación por sonda
Comienzo del cuidado por el RN	Competencia con personal Comienzan a mostrar afecto Traen juguetes	RN estable Todavía con monitores Aumento del peso es lo central
Comprensión de las claves sociales del RN	Tienen al recién nacido en brazos Dificultades para conocerlo Todavía no lo sienten propio	Se retiran monitores Pasa a cuna

CONTINUACIÓN TABLA 4

ETAPAS	ACTITUDES DE LOS PADRES	SUCESOS MÉDICOS
Cambios en características de las visitas	Sensación de cuidar al bebé Diferenciación papeles madre y padre Problema de alimentación al pecho Alegría por respuestas sociales	Evaluación del alta
Preparación para la vida en el hogar	Alternancia de miedo y ansiedad por el alta próxima Surgen múltiples preguntas: ¿qué necesidades especia les?	Alta médica
Aprendiendo a vivir juntos	Sensación de autosuficiencia Nuevas preguntas ¿Sobreprotección? ¿Ya es totalmente normal?	Visitas en consultorio de seguimiento

INTERVENCIONES EN LA UNIDAD

Una serie de intervenciones están destinadas a influir positivamente en la difícil situación padres-hijo que se plantea aquí.

1. **Estimulación.** Se basa en proveerle estímulos diversos al recién nacido pretérmino en recuperación (auditivos, táctiles, cenestésicos y otros), mediante diferentes maniobras: hablarle, tocarlo, mecerlo. Si bien se describieron mayores incrementos del peso y la aceleración de la maduración (succión por ejemplo) además de disminución de las crisis de apnea, los resultados no son terminantes. En muchos sentidos, la unidad de cuidados intensivos neonatales es una fuente de demasiados estímulos que invaden al recién nacido.
2. **Transporte de la madre.** En los casos de derivación de un recién nacido, cuando es posible se recomienda el traslado posterior de su madre, lo que facilitará los contactos iniciales.
3. **Alojamiento conjunto.** Su permanencia hace posible incluir a las madres en tareas no sólo relacionadas con el cuidado concreto de sus hijos o como fuente potencial para una nutrición adecuada, sino también en tareas que brinden cariño al niño y faciliten el apego durante el ***alojamiento conjunto***.
4. **Anidamiento pre-alta.** La permanencia de la madre junto a su hijo en un ambiente fuera de la unidad pero dentro del hospital unos días antes del alta, la facilitará al darle a la madre una mayor sensación de seguridad, sobre la base de su competencia para el cuidado.
5. **Alta precoz.** El alta no debe relacionarse con un peso determinado, sino con la capacidad de la familia para integrar a su nuevo miembro, cuidando de sus necesidades básicas.
6. **Grupos de padres.** Durante la internación, los ***grupos de padres*** cumplen una importante tarea de apoyo, ya que proveen un espacio de discusión para las experiencias comunes. (Descrito en detalle en otra sección).

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown J.V., Lorossa M.M., Aylward G.P., y col. Nursery Based on Intervention with Prematurely.
2. Born Babies and their Mothers: Are there Effects? J. Of Pediatr., 97:487, 1980.
3. Chess S. Mothers are Always the Problem - Or are They? Pediatr., 71: 974,1983.
4. Davies D.P., Derbyshire F.M. Discharging Pretera Babies from Neonatal Units. En: Parent Baby Attachment in Premature Infants. Ed. Davis J.A., Richards M.P.M., Roberton N.R.C.P., 211 St. Martin's Press, 1984.
5. Klaus M., Kennell J. Parent-Infant Bonding. C. V. Mosby, 1982.
6. Klaus M., Kennell J. Interventions in the Premature Nursery: Impact on Development. Ped. Clin. of North America, 29:1263, 1982.
7. Koesch B. More on Parent-Infant Bonding. J. Of Pediatr. 101:249, 1983.
8. Leiderman P.H., Seashore M.J. Mother-Infant Neonatal Separation: Some Delayed Consequences. En: Parent-Infant Interaction, Ciba Found. Sympos., Jun., N° 33, 1975.
9. Lowry F.M., Jones M.R., Shanahan M.D. Discharging of Small Babies from Hospital. Arch.: Dis. Childh. 53:522, 1978.
10. Minde K. The Impact of Prematurity on the Later Behavior of Children and on their Families. Clin. In Perinatology, 11:227, 1984.
11. Minde K., Shosenberg N., Marton P., y col. Self-Help Groups in a Premature Nursery: A Controlled Evaluation. J. Of Pediatr., 96:933, 1980.
12. Richards, M.P.M. Parent-Child Relationships: Some General Considerations. En: Parent-Babs Attachment in Premature Infants. Ed. Davis,J.A., Richards M.P.M., Roberton N.R.C. P.3. St. Martin Press, 1984.
13. Ross C. Parental Responses to Infants in Intensive Care: The Separation Issue Revaluated. Clin. Tperinatalogy, 7:47, 1980.

3 CUIDADO DE LOS PADRES

Augusto Sola

Dentro de las tantas palabras que nos dirían los recién nacidos enfermos si pudieran, unas muy importantes seguramente serían: **"Cuiden mucho a mis padres".**

INTRODUCCIÓN

Como ha sido mencionado, en mis libros anteriores se cubren algunos de estos temas. Agradezco la colaboración en aquel momento de los Dres. Goldsmit y Novali, y de la licenciada Menéndez. Mucho de lo escrito por ellos se incluye en esta sección.

La incorporación y autorización al ingreso de los padres en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) tuvo un proceso lento, que se fue logrando gracias a los cambios en la concepción y los paradigmas del personal que tiene a su cargo el cuidado transitorio de recién nacidos (RN) críticamente enfermos. Lamentablemente, esto aún no sucede en forma adecuada en muchas unidades de la región Iberoamericana.

El primer estudio en el que se investigó la posibilidad de permitir el acceso de los padres a la UCIN se realizó en 1.964 (¡hace medio siglo!), en la Universidad de Stanford, California. Durante 2 años estudiaron la conveniencia de permitirles a las madres entrar a la UCIN después del nacimiento de un RN enfermo, permitiendo el contacto físico con sus hijos y la colaboración en algunas rutinas como la alimentación, el cambio de pañal, etcétera. Al principio se temía porque la entrada de los padres a la UCIN aumentaría el riesgo de infección, pero múltiples trabajos no demostraron un aumento del riesgo de sepsis neonatal, que está asociado a los equipos y al personal de atención. Varios estudios comprobaron que las madres en realidad son más obsesivas que los médicos y las enfermeras en relación con el lavado de manos. Por otro lado, su ingreso a UCIN no altera la organización de la tarea del personal.

También hubo estudios donde se hicieron entrevistas a las madres. Ellas manifestaban que el íntimo contacto con su hijo recién nacido refuerza sus sentimientos de ***apego*** y disminuye el impacto de la incertidumbre del estado de salud/enfermedad de su hijo.

Cuidemos a los padres siempre, desde el primer contacto antes del nacimiento y también la primera vez que ingresan a la UCIN para compartir con su hijo. Esto debe ocurrir lo antes posible, sin demoras innecesarias después del nacimiento. Esto ayuda a prevenir el duelo anticipado y facilita el comienzo del ***vínculo***. Los padres, al visitar por primera vez a sus hijos en la UCIN, se encuentran con un mundo desconocido hasta entonces (luces, alarmas, tecnología incomprensible y hasta un idioma a veces difícil de entender). Los médicos y las enfermeras deben obrar con prudencia para que en ese primer contacto con su hijo ellos puedan comenzar el vínculo. En este primer acercamiento, es muy importante apoyar con afecto a los padres y describirles con claridad cómo están sus hijos y cómo ellos los verán (por ejemplo, con sonda nasogástrica, sonda vesical, tubo endotraqueal, respirador). Dentro de lo posible, la primera visita debería ser con la presencia del médico o la enfermera de cabecera, quien participará en la explicación de cada objeto que rodea al bebé y contribuirá a darles más confianza a los padres. El objetivo fundamental es que miren y toquen a sus RN y que pregunten las dudas que tienen en relación con lo que escuchan y ven a cada momento. En esta primera oportunidad y en todas las oportunidades subsiguientes en las que los padres desean estar con sus hijos, el tiempo de espera antes de ver al bebé debe ser abolido, como se menciona en la Sección 1.

Muchas veces, la información puede contribuir a tranquilizar a los padres, pero no olvidemos que ellos están en pleno estado de shock por estar viviendo dos situaciones opuestas, con ambivalencia: el nacimiento de un hijo y la noticia de que requiere cuidados especiales. Cuando los padres le pierden miedo a la UCIN y adquieren más confianza, se los debe invitar a colaborar en las tareas de cuidado de su bebé (p. ej., darle de comer por biberón o sonda nasogástrica, cambiar los vendajes o las sondas, alzar al RN, acunarlo, etcétera).

La ***enfermera*** puede ser un factor determinante de apoyo a los padres para su difícil tránsito, pero también puede ser fuente de conflictos con los familiares. Las enfermeras que desarrollan lazos fuertes con el RN pueden ayudar a los padres por medio de técnicas que favorecen el apego, con frases alentadoras como "su bebé está hermoso". Muchas veces a la enfermera le cuesta, en mayor o menor grado, adaptarse a la presencia de la madre y aceptar, facilitar y colaborar para que ella intervenga cuanto antes. El territorio de la enfermera no sólo no se verá amenazado cuando esto se lleva a cabo, sino que crecerá, y mejorará así el cuidado del RN y su familia. Son frecuentes los celos de ambas partes. A veces la madre siente que ha perdido la posibilidad de un contacto de amor con su hijo debido a la interferencia de la enfermera entre ella y su bebé. La enfermera comprometida con el bienestar del RN hará diagnóstico de esta situación y dejará que la madre pueda actuar como madre y no como visita en la UCIN. Así, la madre progresivamente se convierten además en cuidadora responsable, y la enfermera actuará cada vez más como consultora. Poco a poco, el corazón y los ojos de los padres verán y sentirán al bebé sin distracciones, aun frente a tantos tubos y monitores. La enfermera puede facilitar estos importantes pasos.

FOLLETO INFORMATIVO E INSTRUCTIVO PARA PADRES

Éste puede ser preparado en cada unidad o utilizar alguno disponible comercialmente. Es útil dárselos a los padres apenas ingresa el bebé a la UCIN o en el momento del traslado, o bien en una reunión donde estén los padres y las madres de los bebés en cuidado intensivo.

INSTRUCCIONES/INFORMACIÓN MÍNIMA PARA PADRES

1. La sala de neonatología está abierta las 24 h para ustedes.
2. Estamos a su servicio para responder a todas sus preguntas y en todo momento.
3. Algunas veces tenemos mucho trabajo; quizá de vez en cuando debamos pedirle que espere unos minutos.
4. Si quiere, llámenos por teléfono; hágalo a cualquier hora.
5. Todo lo que Ud. observe sobre su bebé es importante; por favor, comuníquelo.
6. Cada bebé tiene un médico asignado al que Ud. podrá identificar y de quien recibirá información diaria. También conocerá a las enfermeras que cuidan a su bebé (a lo largo del día y de los diferentes turnos las enfermeras cambian, pero hay continuidad en el cuidado).
7. Si Ud. desea colaborar en el cuidado de su bebé, por favor hágalo.
8. Su bebé escucha, siente y percibe. Si puede, en su tiempos aquí, téngalo bien cerca, converse, cante y acaricie a su bebé.
9. El lavado de manos es un paso que todos tenemos que hacer en esta unidad para cuidar mejor a su bebé. Juntos nos recordaremos su importancia.

Algunos folletos describen el nombre del personal médico y de supervisoras y jefas de enfermería, brindan números telefónicos, aclaran la organización asistencial y mencionan algunos cuadros, problemas o procedimientos neonatales comunes en el cuidado intensivo. La descripción puede ser de extensión variable en el folleto general. Además, puede ser conveniente desarrollar y contar con material impreso (con figuras aclaratorias según el caso); en cada uno se describe uno de los problemas neonatales menos frecuentes y se les ofrece a los padres si el bebé desarrolla uno de estos problemas o alguna de estas complicaciones.

ACTIVIDADES Y REUNIONES PARA PADRES

INFORMACIÓN A LOS PADRES

Véase también otras secciones. La ***información a los padres*** debe ser acorde con las variables necesidades de cada familia y los miembros del equipo de salud deben ser muy flexibles para esta actividad tan importante. Puede desarrollarse en la UCIN, al lado del bebé. Algún miembro del equipo (asistente social en general) estará alerta para detectar necesidades especiales. En los casos más complejos o cuando se proyecta una internación más prolongada, son necesarias las conversaciones *o reuniones con la familia en forma individual,* en una habitación privada, sin ruidos ni distracciones. En estas

reuniones con la familia (una vez cada 5-10 días) se escucha a los padres y se les brinda información en forma calmada, completa y comprensible. Es de mucha utilidad juntar en la misma reunión a los neonatólogos a cargo del cuidado, a los consultores, a la(s) enfermera(s) primarias o principales, a la asistente social y a cualquier otro miembro del equipo, según la organización de la UCIN.

La información es parte del acto médico, como tal, tiene consecuencias significativas e implica una seria responsabilidad. Como todo proceso de comunicación, implica cuestiones subjetivas, culturales y también éticas, que hacen que el proceso sea complejo. Lo primero es *disponer del tiempo suficiente* para tal acto de comunicar diagnósticos, pronósticos y terapéuticas y procedimientos involucrados. Y también para escuchar a los padres. No hay peor mensaje para los padres en las circunstancias que viven que el comunicador no conozca el nombre y/o el género del bebé. La empatía y el respeto son piezas fundamentales para esta información, que debe ser directa y abierta. El proceso de ***información a los padres*** debe, además, reunir las siguientes características:

- *Veraz:* los padres tienen el derecho de conocer en detalle lo que sucede con su hijo.
- *Adecuada:* ajustada a lenguaje y capacidad de comprensión, sin abundar en tecnicismos.
- *Suficiente:* ni más ni menos que lo que está ocurriendo (no retacear información,
- no adelantarse, no dar pronósticos inciertos, no especular).
- *Dosificada:* en forma gradual, respetando tiempos de asimilación y comprensión.
- *Con evaluación:* la misma u otra persona cotejará lo que se informó con lo que los padres comprendieron, evaluando si hay distorsiones, negación y/o confusión.

LA REUNIÓN GRUPAL PARA PADRES

Por favor, ver la sección correspondiente. Es de importancia establecer una ***reunión grupal para padres*** ya que es un tiempo y un espacio *para* los padres, *de los* padres. Los facilitadores pueden de hecho ser padres de niños que estuvieron muy enfermos. Sea como fuere, la característica necesaria es la capacidad de comprensión. Los programas de apoyo realizados de padres a padres brindan la posibilidad de un modelo que personaliza los servicios de apoyo a la familia y los desarrolla basándose en las preferencias familiares. Existen muchos de estos programas, que proveen apoyo emocional y de información, pero muchas unidades aún deben crecer en este tema tan fundamental.

Los programas de contacto estrecho madre o padre e hijo, de piel a piel, cada vez muestran más beneficios, sobre todo cuando no son obligados ni impuestos con presión y/o culpabilidad. Otras actividades a ofrecer a los padres dependen de la capacidad creativa e imaginativa de los miembros del equipo de salud. La carencia de creatividad, imaginación y flexibilidad del personal en UCIN son los límites externos más importantes para que los padres puedan ser padres en la UCIN. Mencionamos que en esta era informática se desarrollan e implementan sistemas de contacto y comunicación virtual. Prestando una computadora y conexión a Internet a los padres que no la poseen, y con una web-cam enfocada en el bebé, los padres no sólo pueden recibir información (escrita o verbal) del momento, sino que además pueden ver a su hijo. Este plan puede ser muy útil para acercar aún más a los padres, especialmente durante períodos laborales o durante aquellos de incertidumbre y angustia, frecuentes durante la noche o al estar lejos físicamente.

Con esto también se abre una puerta para un futuro con mucho más potencial de salud. Es responsabilidad de todos y cada uno lograr esto en toda UCIN.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica,.Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

HABLAN LOS PADRES DE UN RECIÉN NACIDO ENFERMO: ¿LOS ESCUCHAMOS?

4

Yolanda P. Saldeño | Javier Casares Mouriño | (Con la colaboración de Augusto Sola)

¿Qué significa domesticar? "Crear lazos".

Sólo se conocen las cosas que se domestican. Si me domesticas, tendremos necesidad el uno del otro. Serás para mí único en el mundo. Seré para tí único el mundo. Si me domesticas, mi vida se llenará de sol.

Eres responsable para siempre de lo que has domesticado.

Antoine de Saint-Exupéry, El Principito

INTRODUCCIÓN

La neonatología se trata de una subespecialidad en la que cada día aparecen nuevos retos y mayores avances tecnológicos. Es un campo que está alcanzando un grado de desarrollo muy importante, se investiga más, y el número de casos y enfermedades a estudiar es más elevado. La visión de la neonatología ha cambiado con el correr de los años. Hoy en día se realiza una medicina multidisciplinaria integrada que comienza antes de nacer o al menos desde los primeros minutos de vida. Esto se traduce en un descenso de la mortalidad perinatal. Sin embargo, hay un aumento de la morbilidad y de las secuelas de estos niños. Debido a esto, un reto debería ser intentar disminuir esta brecha entre el descenso de la mortalidad y el aumento de la morbilidad. Con la infraestructura y los medios de los que disponemos hoy en día puede sobrevivir un porcentaje de niños que hace unos años no imaginábamos, pero lo importante es realizar un seguimiento terapéutico de estos niños en detalle, con calidad, para intentar que tengan una vida digna, con las mínimas secuelas posibles y con una buena calidad de vida. Esto es un beneficio para cada recién nacido enfermo, las familias de estos pacientes, y la sociedad entera. Además, también lo es para nosotros como personal sanitario.

Todos los profesionales que diariamente desarrollan su trabajo en las Unidades de Neonatología son testigos cotidianos, no solo del nacimiento de un niño en "riesgo vital", sino del nacimiento de una relación más temprana entre el niño y sus padres, en un contexto adverso, y además, en ***"riesgo psicosocial"***. Así como el riesgo orgánico exige una intervención médica precoz capaz de brindarle cuidados intensivos al neonato orientados a lograr su supervivencia, el riesgo psíquico al que se ven expuestos sus padres por el impacto emocional que supone el internamiento del hijo recién nacido también requiere de cuidados intensivos emocionales orientados a conseguir la mayor vinculación de los padres con el bebé. Ante esta realidad, uno de los retos más importantes que se plantea el personal que cuida a los recién nacidos es ofrecerles a los bebés una atención integral óptima con el objetivo de aumentar la tasa de supervivencia y al mismo tiempo mejorar continuamente el cuidado de los padres.

El Dr. Sola escribió hace ya un cuarto de siglo en su primer libro de neonatología del año 1.987: "Una unidad de Cuidados intensivos neonatales no es solo un lugar con complejo equipamiento y gente "experta". En realidad es una idea o actitud mental de gente que tiene (o quiere tener) el conocimiento, la experiencia, la destreza, el tiempo y el compromiso para hacerla funcionar". En la actualidad, la mayoría de las unidades de neonatología forman espacios sofisticados, dotadas de la más moderna tecnología puesta a disposición de médicos y enfermeras, que se ha de utilizar en beneficio del recién nacido. Pero si la tecnología que se utiliza, así como la adecuada preparación del personal adscrito a estas unidades, son aspectos fundamentales para un correcto tratamiento del niño, no lo es menos la participación de sus padres en todo el proceso que se desarrolle hasta el momento del alta. Ello requiere que las unidades de neonatología dispongan de un plan o programa de humanización en el que participen en forma coordinada todo el personal de la unidad y los familiares de los niños.

Para la humanización de las Unidades de Neonatología es necesario mejorar en forma continua los conocimientos de todo el equipo en bioética y someter el trabajo cotidiano a controles de calidad. Para ello es importante mantener una coordinación periódica con grupos de neonatólogos y enfermeros, y todo el equipo que trabaja en la unidad (terapia respiratoria, nutrición, farmacia, psicólogos y otros), así como con expertos en bioestadística y epidemiología, que permitan valorar la eficacia de las intervenciones médicas para aproximarse al ejercicio de una medicina centrada en la familia y basada en la evidencia.

Un aspecto importante a tener en cuenta es la continua y correcta evaluación del dolor de los recién nacidos. Una forma de prevenir su sufrimiento es disminuir los procedimientos dolorosos, circunscribiéndolos a aquellos que son estrictamente necesarios, y utilizar medidas de tratamiento del dolor no farmacológicas y farmacológicas, de forma escalonada, según su intensidad, tratando de rodear al niño hospitalizado de un ambiente lo más cómodo y placentero posible, intentando que sea lo más semejante a un hogar, tanto para ellos como para sus familias. Con ello estaremos facilitando la creación del vínculo entre padres e hijos. Es importante que en estas tareas exista una adecuada relación del equipo de salud con los padres, y que las Unidades neonatales estén abiertas a la familia, estimulándolas a que mantengan contacto físico con su hijo y colaboren activamente en sus cuidados. Con estas medidas les estaremos ofreciendo la estimulación adecuada a los niños que precisen hospitalización prolongada. El lema "los padres no son visitas" ha sido acuñado y reiterado ya desde hace muchos años por el Dr. Augusto Sola.

Proporcionar a todo neonato en fase terminal asistencia humanitaria y medidas de sostén que faciliten una ***muerte digna***, y llegado el momento, apoyar emocionalmente a la familia e implementar las medidas que faciliten el proceso de **duelo**, y prestar las facilidades necesarias para que la familia pueda acompañar a su hijo durante el proceso de la muerte.

Ser conscientes de la importancia de implicarse personal y colectivamente en llevar adelante medidas encaminadas a humanizar las Unidades de Neonatología supone un paso importante en su consecución e implantación, ya que el grado de compromiso de los médicos, las enfermeras y todo el equipo de salud que desarrollan su trabajo en estas unidades es clave para transformar cada ingreso y cada estancia de los recién nacidos en oportunidades excepcionales de interacción y de aporte, con alcances más allá del paciente y de su familia, llegando a impactar en la comunidad y en la sociedad misma.

APOYO A LOS PADRES

La llegada de un recién nacido que nace a su tiempo y sano al seno de una familia supone una "*fiesta*" que implica a un número importante de personas. Los padres se ven desbordados por todo tipo de atenciones y la habitación de la madre está repleta de sonrisas, flores y de los primeros obsequios para el recién llegado. Al contrario, cuando nace un niño antes de tiempo o con un problema que no imaginaban y requiere ser ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, esa "*fiesta*" se transforma en miedos e incertidumbres, en un mundo donde el acecho de la muerte aparece, paradójicamente, en el inicio de la vida. En estos casos, es importante entender la situación por la que están pasando esos padres, que tendrán que asociar a una mala noticia que afecta al núcleo familiar, la separación temporal, a veces por largos períodos de tiempo, de su hijo. Además, todo ellos lleva la responsabilidad de tener que afrontar, frecuentemente, decisiones difíciles. En este contexto, los padres tendrán que aprender a vincularse con el "*hijo real*".

En general, estos padres se sienten perdidos y depositan mucha de su esperanza en los profesionales que cuidan de su hijo. Debemos estar atentos a los padres de los niños ingresados, entender la situación por la que pasan, las demandas que hacen y lo importante que tanto médicos como enfermeras somos para ellos. Una ayuda podría ser la de promocionar charlas conjuntas con padres de prematuros, o patologías similares, para que entiendan mejor las posibles enfermedades de sus hijos, para que puedan compartir sus miedos y ansiedades. Esta labor deberíamos hacerla desde el momento en el que se conoce que un prematuro nacerá, en sesiones conjuntas con ginecólogos, e informarles a los padres incluso antes del nacimiento de las posibles adversidades por las que tendrá que pasar su hijo.

PARTICIPACIÓN DE LOS PADRES

Uno de los objetivos básicos y desafíos de hoy en día dentro de la neonatología es la humanización de las unidades, la integración de la familia en las UCIs, que los padres no sean una visita sino el apoyo continuo y diario de sus hijos, una herramienta

fundamental para el desarrollo y la maduración de los más prematuros, favoreciendo de esta manera el vínculo madre-hijo.

Los padre no son visitas. Los regímenes de visitas en unidades de neonatología deberían ser más amplios o incluso inexistentes. Se deberían permitir estancias prolongadas de los padres en las unidades, y así estaremos contribuyendo a disminuir el estrés, la ansiedad y la frustración que situaciones como éstas conllevan. En este sentido, es fundamental la actitud positiva y facilitadora por parte de enfermería. Hay que tener en cuenta que no todas las situaciones serán las mismas y habrá casos en los que debido a la poca preparación, la juventud o el bajo nivel económico, se requerirá una mayor implicación y dedicación por parte del equipo de la unidad.

Los padres deberían poder estar junto a su hijo todo el tiempo que quieran, participando activamente en el cuidado de éste. Para ello, es necesario que exista un compromiso orientado a promover el apego del padre y de la madre con el recién nacido. Se debe propiciar el contacto táctil (es importante extender el método de *"piel con piel"*) y visual con su bebé, además de estimularlos a que participen en los cuidados básicos: aseo, cambio de pañal, alimentación, incluso cuando ésta se lleve a cabo por sonda oral. La realización de estas tareas permiten estrechar el vínculo familiar y la integración con el equipo que cuida a su hijo. Los padres pueden ser de gran ayuda tanto a sus hijos como a los profesionales de la salud que trabajan en las UCIs.

Otra situación a valorar sería si en el momento del alta, en determinadas situaciones, podría ser importante establecer un servicio de visita diaria por parte de una enfermera, lo que supondría una supervisión de la situación y un entrenamiento complementario al que ya recibieron en el hospital.

SERVICIOS DOMICILIARIOS

Para poder llevar adelante un programa de apoyo a aquellas familias que por su situación especial requieran prolongar la actuación del equipo sanitario más allá del hospital, los directivos de los centros tendrían que facilitar la creación de servicios domiciliarios. Estos servicios no solo supondrían una garantía de seguimiento supervisado en casos previamente seleccionados, sino que permitirían, en muchas ocasiones, reducir las estancias hospitalarias, con lo que esto supone de cara a la normalización de la vida cotidiana de muchas familias. Por otra parte, esta supervisión domiciliaria puede alertar de situaciones que requieren la intervención de otros profesionales, como puede ser la asistencia social o el apoyo psicológico.

En el momento en que se produce el alta hospitalaria, junto con la alegría que supone este evento no debemos olvidarnos que también conlleva una situación de estrés y afloran muchos miedos ante la situación de tener que afrontar en solitario tareas que hasta ese entonces eran supervisadas y compartidas con el personal de la Unidad. En este sentido, debemos brindarles, para estos primeros momentos, el apoyo de la Unidad que ha atendido a su bebé.

PERÍODOS DE RESOLUCIÓN DEL *DUELO*

A la hora de interactuar con los padres debemos tener en cuenta el momento por el que pasan para poder interpretar sus acciones. La ***primera fase del duelo*** es la de *crisis* con una sensación de catástrofe e incredulidad. Se instaura un verdadero cuadro de shock. Posteriormente, llega la fase de *enfado, ira, angustia y culpa* "¿por qué a mí?". Sus efectos dependen en quién se deposite ese sentimiento, según qué personas será en ellas mismas, en la pareja, en el personal de la UCI e incluso en el recién nacido. Poco a poco, sobreviene un período caracterizado por la **negación,** en la que algunos padres evitan las visitas a la unidad, parecen alejados de la crisis por la que están pasando y no hablan de sus preocupaciones. Cuando se produce el ajuste emocional comienzan una nueva etapa más positiva con *generación de esperanzas* pero con la amenaza continua de la muerte. Éste es un momento fundamental para hacerles ver lo importante que ellos son en el cuidado de su hijo. Finalmente, llega la **fase de aceptación** en la que se establece una relación real de apego, aceptando la pérdida del recién nacido fantaseado y basada en las posibilidades que presenta ese recién nacido en ese momento.

INFORMACIÓN A LOS PADRES

La información es una parte más de la medicina, tal vez de las más importantes, fundamentalmente en la tarea que nos ocupa, y que sin embargo, no se enseña. En general, se aprende observando a colegas haciéndolo, aunque también se requieren unas aptitudes que no todo el mundo tiene igualmente desarrolladas.

Para trasmitir la información que tenemos que darles a los padres, tendremos en cuenta una serie de principios: que el ambiente sea el más idóneo posible, procurando la máxima privacidad, lo que no es óbice para que, en determinadas circunstancias, consideremos oportuna la presencia de algún miembro relevante de la familia o la de algún miembro del equipo médico y/o de enfermería. Es importante crear un clima de confianza en el que los padres puedan comprender, sin ningún tipo de dudas, el problema que se les está planteando, que debe ser expuesto con un léxico adecuado para cada interlocutor, escapando a términos incomprensibles que puedan aumentar todavía más su angustia. La actitud y reacción de los padres, sobre todo al inicio, ante la información que les estamos proporcionando, nunca será uniforme. Podremos encontrarnos con padres reacios a admitir la información desfavorable, pensando que el médico trata de cubrirse las espaldas, trasmitiendo de manera exagerada, la supuesta gravedad de su hijo. Pero también podremos encontrarnos con el caso contrario, como es el caso de aquellos padres cuya visión pesimista les hace percibir que se les está ocultando información y que el pronóstico es peor que el expuesto. Al detectar estas actitudes, habrá que hacer todo lo posible por desterrarlas en las informaciones sucesivas, para lo cual es fundamental ganar su confianza y que vean en nosotros a unos informadores, próximos, sensibles ante sus problemas, pero objetivos.

Existen situaciones complejas, sobre todo en el caso de aquellos pacientes con larga evolución en las unidades, con procesos de pronóstico infausto, en los que la información diaria es rutinariamente desfavorable o sin visos de mejora. En estos casos, se corre el peligro de que el profesional adquiera una actitud defensiva a nivel emocional que puede provocar que se vaya despegando afectivamente del paciente con un proceso irreversible, con lo cual, el proceso informativo se puede hacer cada vez más distante, breve y siempre reiterativo. Este hecho es detectado por los padres con facilidad, y provoca malestar y pérdida de confianza, al tiempo que se crea una situación de incomodidad en la relación. Otro de los elementos de confusión y, en ocasiones, fuente de verdaderos problemas es, dada la multiplicidad de profesionales que se encuentran en el entorno del paciente, la coexistencia de diferentes versiones de la información que se proporciona. Todo esto supone una fuente de disfunciones y conflictos que pueden multiplicarse en función de los días de ingreso, los acontecimientos adversos, las complicaciones o del resultado final del proceso.

Con el objetivo de conseguir que la información que proporcionamos, sin perder su objetividad, se adapte a las características particulares de los padres, será de gran utilidad promover reuniones periódicas de todo el personal de la Unidad para tratar, además de los aspectos netamente médicos, el intercambio información de la impresión que cada uno de los miembros del equipo tiene de la actitud de los padres de nuestros pequeños pacientes: sus miedos, sus angustias, sus inquietudes e incluso sus silencios. Esta información compartida será de gran utilidad a la hora de marcar la mejor estrategia informativa para cada caso.

MUERTE DIGNA EN UNA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA

Actualmente, los neonatólogos, con los adelantos de los que se dispone para el tratamiento de los bebés que necesitan cuidados en Unidades muy tecnificadas y sofisticadas, a veces se ven en la alternativa de tener que limitar tratamientos en determinadas situaciones clínicas. Estas situaciones suelen ocurrir fundamentalmente con prematuros extremos en los límites de la viabilidad, con alta mortalidad y alto riesgo de padecer secuelas no deseadas. Ante estas situaciones, los profesionales que intervienen en la actividad sanitaria tienen que regirse por unos principios éticos ya conocidos: los principios de *no maleficencia, justicia, autonomía* y *beneficencia*.

A partir de los años 70, con las técnicas de soporte vital, se ha incrementado la manipulación de la muerte hasta límites que, unos años antes, eran insospechables. Lo que plantea el dilema es hasta cuándo hay que seguir actuando sobre el cuerpo de un ser que se halla en una situación vital comprometida.

La tesis médica clásica era que el médico no debía abandonar nunca a un paciente e intentaría llevar adelante todo lo médicamente posible, mientras quedase el más mínimo resquicio de vida. Con el tiempo, se ha ido imponiendo la tesis de que no es digno ni prudente seguir agrediendo a un ser enfermo cuando sus posibilidades de vida son nulas o casi nulas. Se ha dicho que no es lo mismo ayudar a vivir a un bebé que está viviendo, que impedir que muera cuando está muriendo (encarnizamiento terapéutico). Es necesario entender que no todo lo técnicamente posible es éticamente correcto y que la *lucha por la vida* ha de tener límites racionales más allá de los cuales se vulnera la dignidad de los seres humanos.

En cualquier caso, en el campo de la Neonatología nos enfrentamos a un gran problema a la hora de tomar decisiones en este sentido: la extrema dificultad para establecer un pronóstico exacto, fundamentalmente en los primeros días de vida de nuestros pequeños pacientes, que es cuando se plantea la conveniencia o no de instaurar o proseguir un tratamiento. Frente a la incertidumbre del pronóstico, podemos adoptar tres estrategias. La primera es esperar, o tener la certeza o *casi* la certeza de que estamos ante un recién nacido viable, lo que reduce el riesgo de error, paro a costa de instaurar un tratamiento excesivo, con un mayor número de supervivientes con secuelas. La segunda es utilizar un criterio estadístico, es decir, no iniciar tratamiento en aquellos recién nacidos cuyo pronóstico es estadísticamente muy malo. Esta actitud tiene la ventaja de ahorrarles sufrimientos a bebés destinados finalmente a morir, o a tener secuelas graves, pero tiene el inconveniente de dejar de tratar a un pequeño número de niños que se hubieran salvado. El tercero es un criterio individualizado que consiste en iniciar el tratamiento y plantearles a los padres su interrupción en el momento en que exista la sospecha fundada de encontrarnos ante un muy mal pronóstico futuro. Este criterio parece el más aconsejable, suponiendo una actitud de los neonatólogos más responsable con su propia actuación.

Hay que tener presente que la muerte de un recién nacido genera en los padres una intensa respuesta de duelo. Casi siempre experimentan ***culpa*** por aquello que hicieron o que dejaron de hacer y se hacen planteamientos de su relación con la muerte del hijo. Con la muerte de un hijo se afecta la base familiar, la pérdida se vive como un fracaso personal, generador de profunda culpa y sensaciones de ***impotencia y frustración.***

En el momento de la muerte de un hijo se debería dejar que sus padres se impliquen en este difícil transito, acompañando a su hijo, lo que, sin duda, les será de ayuda para la resolución del duelo.

HABLAN LOS PADRES DE UN RECIÉN NACIDO ENFERMO

Como este capítulo se basa en gran parte en los padres de los recién nacidos que están en las UCIs neonatales, les pedimos a algunos que nos contaran su experiencia y su paso por la UCIN. Poder oír lo que nos cuentan los padres de un recién nacido enfermo puede ser de mucha utilidad para todos los que trabajamos en estas unidades. A continuación, se transcribe textualmente lo que algunos padres nos han dicho para este capítulo. Son vivencias reales, sin modificar nada. Elegimos sólo algunas de ellas. El lector podrá o no haber escuchado o vivido algo similar, mejor o peor, pero deseamos enfatizar que **escuchando** a los padres de cada recién nacido que cuidamos se puede aprender mucho de lo que aún debemos cambiar en los cuidados neonatales.

DICEN LOS PADRES DE UXÍA, "NUESTRO PEQUEÑO MILAGRO"

Hacía tiempo que deseábamos ser padres. Por eso, cuando nos dijeron que estábamos esperando gemelos pensamos que no podíamos ser más felices. A los pocos días empecé con sangrados vaginales debidos a un hematoma uterino y, ante el peligro de un posible aborto, me recomendaron reposo absoluto. Fueron cuatro meses de angustia en los que no nos permitimos ilusionarnos, por miedo a que el embarazo se interrumpiera en cualquier momento, hasta que el hematoma se reabsorbió.

A las 17 semanas de embarazo se me practicó una amniocentesis, lo que tuvo como consecuencia la rotura de una de las bolsas. Entré por urgencias en el hospital con un ataque de ansiedad y permanecí ingresada durante una semana en reposo absoluto. Los ginecólogos nos recomendaron interrumpir el embarazo porque la evolución más probable era que se produjera una infección en la bolsa rota y que esta infectara a la otra, lo que haría que perdiéramos a los dos bebés. Nos explicaron que, por la falta de líquido amniótico, el bebé de la bolsa rota moriría en los próximos días y que las posibilidades de que el otro sobreviviera, dado lo poco avanzado de mi embarazo, eran mínimas. Pasamos de un sentimiento de incredulidad a la rabia de no entender por qué nos pasaba esto a nosotros, cuando deseábamos más que nada ser padres y teníamos tanto que ofrecer. A pesar de que todo estaba en nuestra contra y que sabíamos que no iba a ser fácil, sentirlos mover dentro de mí me daba una fuerza que no sabía que tenía, así que decidimos seguir adelante con el embarazo. Me hacían ecografías y análisis de sangre cada semana por temor a una posible infección y, ante la sorpresa del equipo de ginecólogos, los días pasaban y el bebé que tenía la bolsa rota seguía con vida y ganaba peso con normalidad. El ginecólogo nos dijo que no entendía que fuera así en unas condiciones tan adversas, pero que si contra todo pronóstico nacía con vida, tendría serias malposiciones en las extremidades. Eso nos hundió todavía más y nos preguntábamos qué más podría pasarles. Estábamos aterrados, yo acariciaba continuamente la tripa y les decía a mis bebés que tenían que ser fuertes porque aunque aún no los habíamos visto, ya los queríamos más que a nada y a nadie. A veces nos podía la desesperación y nos veníamos abajo, pero cada día que pasaba era una batalla que le ganábamos a la mala suerte.

A las 26 semanas y media me practicaron una cesárea de urgencia. A las pocas horas, la pediatra que llevaba a los bebés nos explicó que Uxía estaba bien, pero que Brais había sufrido una insuficiencia respiratoria y que no sobreviviría. Pensé que era como una broma macabra del destino porque justo cinco años antes, el mismo día y a la misma hora, había perdido a mi madre por un paro cardíaco. Me había preparado mentalmente durante todo el embarazo para que algo así pudiera pasar, pero aun así sentí un dolor inmenso no comparable a nada de lo que había vivido hasta entonces y, aunque no llegué a verlo a Brais, supe que me pasaría el resto de la vida pensando en él y en cómo sería si hubiera tenido la oportunidad de vivir.

Cuando fuimos a la UCI a ver a Uxía, me pareció la niña más bonita del mundo, pero tan pequeña e indefensa que no podía dejar de llorar. Pesaba tan sólo 940 gramos. Nos explicaron que estaba bien pero que era una niña muy prematura y que iba a ser un proceso largo en el que habría días en los que estaría estancada o que incluso retrocedería.

Las dos primeras semanas todo fue tan bien que hizo que nos relajáramos y pensáramos que al final se había acabado nuestra mala suerte, pero cuando Uxía empezó a encadenar una infección tras otra nos volvimos a hundir. A pesar de que nos habían advertido que era muy probable que pasara y que las vías por donde le suministraban la medicación eran fuentes de acceso de bacterias, no podíamos entender que esas cosas pasaran en un hospital donde se supone que todo está esterilizado. Estuvo mucho tiempo con alimentación parenteral porque no toleraba la comida y no ganaba peso. El ductus que ya se había cerrado volvió a abrirse por una infección, le hacían transfusión tras transfusión ... Sentíamos desesperación, rabia e impotencia porque pasaba el tiempo y no veíamos ninguna evolución positiva. El poco tiempo que nos permitían estar con ella se nos hacía cada vez más corto y lo pasábamos mirando el monitor al que estaba conectada con angustia. Deseábamos más que nada en el mundo tenerla en brazos, pero a la vez nos aterraba la idea de tocarla por si le transmitíamos alguna infección. Cada noche nos cogíamos de la mano, pensábamos en ella e intentábamos mandarle toda nuestra fuerza para que saliera adelante. Cuando no estábamos en el hospital temíamos permanentemente que sonara el teléfono por si eran malas noticias y cuando llegábamos a la UCI esperábamos siempre con miedo la valoración del pediatra. A veces, por los comentarios de las enfermeras o por sus miradas de compasión, entendíamos que no siempre nos informaban de la gravedad de la niña. Eso nos enfurecía y nos provocaba mayor ansiedad.

Cuando Uxía tenía poco más de un mes nos dieron la peor de las noticias: la pediatra nos informó que tenía los leucocitos altísimos y que si era producido, como sospechaban, por una nueva infección, no podían hacer nada más por ella porque ya la estaban tratando con un antibiótico muy fuerte. Sentí tanto dolor que creí que iba a perder la razón y no podía entender que después de todo lo que habíamos luchado y de la fuerza que ella había demostrado tener, todo acabara así. Odiaba al mundo, odiaba a los médicos por haberse dado por vencidos y me odiaba a mí misma por haber tomado la decisión de seguir adelante con el embarazo y hacer pasar a Uxía por todo este sufrimiento para nada. Estábamos desesperados pero queríamos luchar por ella hasta el final y pensamos en trasladarla a otro centro hospitalario. Uno de los pediatras nos lo desaconsejó por lo débil que se encontraba la niña, pero nos comentó que había tratamiento para la infección que Uxía había contraído y que teníamos que confiar en la medicina y en ella. Le cambiaron el antibiótico y el sistema de alimentación, y dos días después había mejorado tanto que supimos que nuestra niña había ganado otra nueva batalla.

Después de 57 días en la UCI, por fin la trasladaron a la Unidad de Neonatología y pudimos cogerla en brazos. Estábamos felices pero a la vez seguíamos teniendo miedo por si le contagiábamos alguna infección y porque Uxía ya no estaba conec-

tada a ningún monitor y pensábamos que si le pasaba algo, quizá no se dieran cuenta a tiempo. Cuando llevaba 28 días en la Unidad de Neonatología consiguió llegar a los 2 kg de peso, le dieron el alta hospitalaria y nos la llevamos por fin a casa. La mirábamos y no podíamos dejar de llorar de felicidad porque a pesar del agotamiento físico y emocional, nos sentíamos las personas más afortunadas del mundo. Sabíamos que nunca podríamos olvidar el dolor y la desesperación que sentimos en los primeros meses de vida de Uxía, pero tampoco olvidaríamos nunca la profesionalidad y la capacidad humana de algunos médicos y algunas enfermeras, que con su apoyo hicieron más llevadero nuestro dolor.

Ha pasado casi un año y Uxía ha tenido que seguir superando obstáculos como dos operaciones por una retinopatía de grado III, una bronquitis, un hemangioma, problemas gástricos ... y nosotros seguimos teniendo miedo de que todo lo que ha vivido le deje alguna secuela física o le cause algún efecto emocional en un futuro, pero cada día le damos gracias a la vida por su sonrisa y porque esté con nosotros.

NOS HABLAN LOS PADRES DE MARIELA

Mariela nació el 8 de julio de 2.009 en Orense. 29 semanas y su peso fue de 614 gramos. Su bajo peso se debe a que tenía un retraso de crecimiento por yo tener la tensión alta. Creo que lo tomé con bastante calma hasta el segundo día, que es cuando realmente empiezo a reaccionar y veo que las cosas se empiezan a complicar. Se le detecta que el ductus no se ha cerrado. También tiene dificultad para respirar y necesita transfusiones. Tuvimos que trasladarnos a Coruña para operar al bebé. Es realmente triste y frustrante ver que tu bebé tan pequeñita e indefensa está conectada a una máquina y con varias vías tomadas, te empiezas a sentir culpable. Muchas veces mirándola me hice la pregunta de qué le hecho, mi cuerpo no le dio lo que ella necesitaba para crecer. Tanto que la he deseado y ahora podría perderla. Constantemente, miraba las máquinas y controlaba la medicación que le estaban suministrando, tenía miedo de todo. El médico siempre nos recordaba que teníamos que vivir día a día. Después de tantos bajones, hemos empezado a subir y estamos en una línea estable, nos queda mucho por recorrer, pero tengo confianza, sé que la están tratando muy bien. Realmente muchas cosas no serían posibles sin la tecnología que hay hoy en día, pero el trabajo de los médicos y las enfermeras es genial. Sin duda tenemos grandes profesionales a nuestro lado. Creo que lo mejor es que los médicos y las enfermeras te puedan explicar y hacerte sentir más cómodo en la situación que se vive. Es duro que te digan todas las complicaciones que puedan surgir pero es necesario. Lo hemos pasado muy mal, pero estamos aquí llenos de esperanza. Ya han pasado casi 8 semanas y nos quedarán otras. Nuevamente, damos gracias a todo el equipo de neonatos, gracias por darnos la alegría de tener a nuestra pequeñita Mariela.

NOS HABLAN LOS PADRES DE DAVID

La experiencia de ser padres es algo tan especial que se convierte en inolvidable, y es muy difícil de describir, un momento mágico. Nosotros tenemos dos hijos maravillosos. Con Laura, la mayor, fue todo tan bien que deseábamos repetir la experiencia, pero las cosas no fueron como esperábamos. Con David, nuestro segundo hijo, se rompió la bolsa tras 28 semanas de gestación. Después de 15 días en que su mamá estuvo ingresada y en reposo total, tuvieron que practicarle una cesárea y sacar al niño con sólo un kilito de peso. Durante ese tiempo se multiplicaron los miedos y las incertidumbres. Una vez en la UCIN, la profusión de aparatos, cables y alarmas impresiona tanto como el aspecto de un bebé tan pequeño, aunque en parte tranquiliza ver un control tan exhaustivo. Los horarios son muy estrictos y sentíamos mucha ansiedad si por alguna razón no podían informarnos todos los días, ya que se percibe con mucha nitidez la certeza de que estos niños viven en total equilibrio entre la vida y la muerte. David tuvo muchas complicaciones (infecciones, transfusiones, hiperbilirrubinemia, no ganaba peso ...) y algunos bebés estuvieron muy graves y no consiguieron salir adelante.

Después de dos meses pudimos volver todos a casa, contentos pero con la sensación de que lo más duro empezaba entonces. Se puede decir que ha sido así, ya que a lo largo de un año David ha tenido siete ingresos por bronquiolitis (dos de ellos en UCI), una intervención por hernia inguinal, come mal, crece y progresa muy despacito, y aún le esperan dos intervenciones para resolver una hidrocefalia y al menos tres por ***hipospadias***, sin contar que todo ello afecta también, de algún modo, a su hermanita, tan sólo dos años mayor.

Para afrontar todo esto con la mentalidad adecuada, nos pareció decisiva la experiencia hospitalaria previa. Por un lado, la atención del personal sanitario a los padres. Por otro, el trato y el apoyo mutuo entre las distintas familias. Nosotros tuvimos mucha suerte en ambos aspectos, por lo que nos gustaría hacer hincapié en que los pediatras deberían informar todos los días a los padres, con realismo pero tratando de ponerse en su lugar (lo que implica una gran coordinación entre todos los miembros del personal, ya que no siempre se trata con los mismos), y quizá fomentar el apoyo mutuo entre familias (de importancia capital para manejar el aspecto emocional).

Nos gustaría darles las gracias a todos por salvar la vida de nuestro hijo y por permitirnos haber aprendido a valorar las cosas realmente importantes con esta experiencia.

NOS HABLAN LOS PADRES DE ANABEL

Somos los papas de Anabel, una niña que nació el 21 de julio. El parto fue muy bueno pero las cosas se complicaron cuando después del parto al limpiarla vieron que tenia una "herida" en la cabeza y se la llevaron a la UCI neonatal. Nuestra experiencia no fue muy buena. Le diagnosticaron ***aplasia cutis*** y tuvo que ser operada a las 24 horas de nacer para poner un injerto. Además, nos dijeron que se podía morir por alguna infección al tener el cerebro al descubierto, y cuando la vimos allí tan

pequeña e indefensa nos derrumbamos. Poco a poco, la niña fue mejorando y le damos gracias al personal que la atendió porque todos fueron muy buenos con nosotros y con Anabel.

NOS HABLAN LOS PADRES DE MICHELLE

Nuestra hijita nació con 1.150 gramos. Nos dicen que tuvo todo lo que lamentablemente puede tener un prematuro enfermo (dificultad respiratoria severa, infecciones, ictericia severa con dos recambios de sangre, enterocolitis, hemorragias, anemia). Muchas veces nos acordamos de lo que sucedió y de lo mucho por lo que transitamos. Aquí, compartimos sólo algunas cosas.

Uno de los tantos días, después de transitar dolor, tristeza, culpa y un sube y baja casi continuo, nos dicen que las cosas no van nada bien. Ese día sentimos que era el último. Le pedimos al médico que nos mantuviera completamente informados. Nos despedimos de Michelle, fuimos a casa y pudimos llorar juntos. A las 4 de la mañana sonó el teléfono. ¡Qué imborrable recuerdo! Lo que escuchamos fue algo como... *"Michelle está sorprendentemente mejor. Me dice que les diga que se siente mucho mejor y que los quiere mucho. Con esta respuesta y este mensaje estoy casi seguro de que cuando vengan a verla se sorprenderán de lo mejor que está. Falta mucho camino aún, pero Michelle va a sobrevivir".*

Esta llamada nos dio más fuerzas, además de esperanzas. Hoy Michelle tiene 28 años. Es una mujer sana, sin ninguna secuela.

De todos aquellos momentos muchos están borrosos, pero recordamos lo importante y valiosos que fueron algunas personas, algunos médicos y algunas enfermeras, que nos ayudaron a transitar un período tan vulnerable y difícil, en el que la vida y la muerte ronda cada día. Y también recordamos que en esos momentos es difícil lidiar con algunos profesionales que no acompañan, o que "se sienten Dios", o que no tratan a Michelle como una persona, que no saben si es niña o niño, que no te dejan ver o tocar a tu hija, que ponen horarios estrictos de visita.

PALABRAS DE LOS PADRES DE GERÓNIMO

Gerónimo está vivo, pero con muchísimos problemas. Vimos el esfuerzo de los profesionales, pero también la desorganización y la falta de continuidad y la competencia vana entre algunos. Viene uno y nos dice una cosa. El fin de semana otro nos dice lo opuesto. Por la noche, el médico de guardia está preocupado por lo que alguien ha hecho durante el día. La enfermera culpa de lo que pasó a la del otro turno. Nos damos cuenta de que algunos intentan sutilmente desprestigiar a otros médicos, justo a los que a nosotros nos parece que más se ocupan de nosotros y de nuestro hijo. Y nos queda una pregunta con sabor amargo: ¿Cómo es posible que profesionales que son expertos en el arte de cuidar y curar manifiesten envidia, celos y hasta rencor o persecución hacia otros en el mismo lugar de trabajo, cuidando a los mismos recién nacidos? Esto nos ha dado mucho miedo, y generado desconfianza e inseguridad.

¿Podemos reflexionar sobre lo dicho por cada uno de estos padres? ¿Comprendemos los mensajes explícitos o implícitos de lo que dice cada uno de ellos, y cada uno de los padres de los recién nacidos que cuidamos? ¿Nos esforzamos para escuchar y comprender con empatía? ¿O estamos más frecuentemente en "postura crítica"?

Nuestra labor no puede ser solamente ocuparnos del recién nacido enfermo. Deberíamos intentar esforzarnos por incluir a los padres en todo momento, haciéndolos sentir bienvenidos, escuchándolos, dándoles información honesta, y ayudarlos a sentir lo importante que son para su hijo recién nacido que a nosotros nos toca cuidar, como un accidente en su vida. *"Si los padres nos **domestican**, nuestra vida, la de los padres y la del recién nacido se llenarán de sol."*

BIBLIOGRAFÍA

1. Farrell M.F., Frost C. The Most Important Needs of Parents of Critically Ill Children: Parent's Perception. Intensive Crit Care Nurs. 1992;8:130-9.
2. Gabriela Muniagurria. Intervenciones psicosociales en la UCIN. "Cuidado al recién nacido y su padres". Simposio de seguimiento neonatal. Congreso Perinatológico Argentino. Buenos Aires. Argentina 1998.
3. Perlman N.B., Freedman J.L., Abramovitch R., Whyte H., Kirpalani H., Perlman M. Informational Needs of Parents of Sick Neonates. Pediatrics, 1991, 88(3):512-518.
4. Tibby S.M., Taylor D., Festa M., Hanna S., Hatherill M., Jones G, et al. A Comparison of Three Scoring Systems for Mortality Risk among Retrieved Intensive Care Patients. Arch Dis Child. 2002;87:421-5.
5. Fleischmann A.R., Nolan K., Dubler N.N. Caring for Gravelly Ill Children. Pediatrics, 1994, 94:433-439.
6. Palomeque Rico A. y Cambra Lasasoa F.J. El niño críticamente enfermo. ¿Cómo informamos en UCIP? Anales de Pediatría (Barcelona). 2007; 66(4):341-4.
7. Mª Remey Tarragó Riverola. PDG: tarragó-intervenciones-psicoterapeuticas-neonatología.pdf (Revista: 35-36). 2003.

OTRAS REFERENCIAS UTILIZADAS

- Sola, A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola, A.; Rogido, M. Cuidados especiales del feto y recién nacido Vol I y II; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

5 ACTIVIDADES, REUNIONES E INFORMACIÓN PARA LOS PADRES

Augusto Sola

La unidad neonatal que no organiza estas actividades, de una u otra manera, no **debería** *ser acreditada como tal.*

Las necesidades de cada familia son únicas y *variables con el correr de los días. Los miembros del equipo de salud debemos ser muy* flexibles para esta actividad tan importante que *puede desarrollarse en la UCIN, al lado del bebé o en recintos más privados. Algún miembro del equipo (asistente* social, enfermero, médico) siempre debe estar bien alerta para detectar necesidades especiales.

En los casos más complejos o cuando se proyecta una internación más prolongada, son *necesarias las conversaciones o* ***reuniones con la familia*** *en forma individual, en una habit*ación privada, sin ruidos ni distracciones. En estas reuniones con la familia (una vez cada *5-10 días), se escucha a los padres y se les brinda* información en forma calma, completa y comprensible. Es de mucha utilidad juntar en *la misma reunión a los neonatólogos a cargo del cuidado, a los consultores, a la/s enfer*mera/s "primarias" o principales, a la asis*tente social y a cualquier otro miembro del equipo, según la organización de cada UCIN.*

La ***información*** *es parte del acto médico.* Como tal, tiene consecuencias significativas e *implica una seria responsabilidad. Como todo proceso de comunicación, implica cue*stiones subjetivas, culturales y también éti*cas, que hacen que el proceso sea más complejo. Lo primero es disponer del tiempo suficiente para tal* acto de comunicar diagnósticos, pronósticos, terapéuticas y procedimientos involucra*dos. Y también para* ***escuchar a los padres****. No hay peor mensaje para los padres en las* circunstancias que viven que el "comunica*dor" no conozca el nombre y/o el sexo del* bebé. La ***empatía*** y el respeto son piezas fundamentales para esta información, que debe *ser directa y abierta. El proceso de* ***información*** además debe reunir las siguientes ca*racterísticas:*

- *Veraz: los padres tienen el derecho de c*onocer en detalle lo que sucede con su hijo.
- *Adecuada:* ajustada al lenguaje y la capacidad de comprensión, sin abundar en tecnicismos.
- *Suficiente: ni más ni menos* de que lo que *está ocurriendo (no retacear información, no adelantarse, no dar pronósticos inciertos, no especular).*
- *"Dosificada":* en forma gradual, respetan*do tiempos de asimilación y comprensión.*
- *Con evaluación:* la misma u otra persona *cotejará lo que se informó con lo que los* padres comprendieron, evaluando si hay distorsiones, negación y/o confusión.

LA REUNIÓN GRUPAL PARA PADRES

Es una actividad que debe ofrecerse de rutina al menos una vez por semana. Los objetivos son múltiples y variados, muy diferentes a los de la información. Se invita a los padres a participar en forma personal y/o por medio de tarjetas en la incubadora del bebé, pero no se exige su asistencia ni participación. Es un tiempo y un espacio *para* los padres, *de* los padres. Si bien se pueden planear anticipadamente diversas actividades a lo largo de los meses, éstas estarán sujetas a variaciones según las características y necesidades de los padres, la enfermedad de sus bebés y su concurrencia. Los conductores o facilitadores de estas reuniones grupales son de diferente formación profesional en diversos centros. No es recomendable que éstos sean neonatólogos ni enfermeras vinculados directamente con el cuidado en ese momento, si bien alguno puede estar presente para algún concepto informativo o educativo en algún momento de la reunión. Dichos "facilitadores" de hecho pueden ser padres de niños que estuvieron muy enfermos. Sea como fuere, la característica necesaria es la capacidad de comprensión, la de facilitar, la de permitir, la de estimular y no la de controlar. Esto último puede ser muy perjudicial para los padres. Tampoco sería saludable que ese espacio fuera solamente un lugar de quejas o críticas, que sí tienen que escucharse cuando aparecen y no ignorarlas porque provienen de "un padre agobiado o enojado". Con la guía y la sabiduría del conductor, facilitador o moderador, los padres no se quedarán en las críticas externas (por más válidas que sean) y podrán llegar a encontrarse con sus propios dilemas, tristezas y ambivalencias. Además, en estas reuniones para padres, unos padres apoyarán a otros, intercambiando sus roles en forma dinámica. Los programas de apoyo realizados de padres a padres brindan la posibilidad de un modelo que personaliza los servicios de apoyo a la familia y los desarrolla basándose en las preferencias familiares. Existen más de 500 de estos programas en los Estados Unidos, que proveen apoyo

emocional y de información. Esto se logra "apareando" padres que tienen hijos con problemas o dificultades similares, donde los padres más "experimentados" o más "veteranos" apoyan a los padres que recién empiezan a transitar esa experiencia. Tales programas complementan y mejoran los servicios de salud ya que les brindan más "poder" a los padres. Así se han ido convirtiendo en un componente esencial del sistema de apoyo familiar en general y de muchas reuniones de padres con hijos en UCIN en particular.

Los programas de contacto estrecho madre o padre e hijo, "de piel a piel", cada vez muestran más beneficios, sobre todo cuando no son obligados ni impuestos con presión y/o culpabilidad. Estas actividades maternas y paternas no sólo deben ser permitidas en la UCIN, sino que deben ser facilitadas y apoyadas. Además de la satisfacción de los padres, en muchos casos el bebé duerme mejor, tiene menos episodios de desaturación y crece más rápido. Este tipo de contacto estrecho se realiza en forma intermitente o continua con una duración variable. Lamentable y desafortunadamente para la relación madre-hijo, esta actividad es llamada "*programa canguro*" por algunos clínicos y autores. Esto, si bien puede haber surgido de la semejanza en el aspecto externo, tal vez sea aún otra forma más -en la historia del desarrollo del cuidado neonatal centrado en la familia- de distorsionar (¿disminuir?) una ***relación humana*** fundamental: la relación y el ***contacto humano*** entre los padres y recién nacidos que debemos estimular como tal, sobre todo durante los períodos de especial sensibilidad y vulnerabilidad de ambos.

El caso de los padres de bebés gemelares o de embarazos múltiples es un desafío aún mayor, que también requiere de esfuerzos múltiples. Las acciones, como en todos los casos, se deben individualizar. Parecería que cuidarlos en la misma incubadora o cuna (programa de ***cuna compartida***) en cuanto empieza la recuperación de los bebés genera efectos y respuestas insospechados, tanto en los bebés como en los padres.

Otras actividades a ofrecerles a los padres dependen de la capacidad creativa e imaginativa de los miembros del equipo de salud. La carencia de creatividad, imaginación y flexibilidad del personal en UCIN son los límites externos más importantes para que los padres puedan ser padres en la UCIN. Las actividades que los padres pueden realizar son muchas de las mismas que realizarían en su hogar con su hijo y también pueden incluir cualquiera de las actividades cotidianas de la UCIN, estén o no relacionadas directamente con sus hijos. Deseamos sugerir que también hay oportunidades que no conviene dejar pasar. Por ejemplo, hay muchos padres y madres que tienen que pasar muchas semanas en centros donde están sus hijos enfermos. Ese período podría ser la oportunidad para ofrecerles programas de instrucción o de educación básicos. El programa puede organizarse sobre la base de tiempo voluntario de maestros o técnicos, o médicos o enfermeros, o bien teniendo una persona contratada para tal fin. Finalmente, mencionamos que en esta era informática estamos desarrollando e implementando un sistema de contacto y comunicación virtual. Esto se hace con una computadora y conexión a Internet para a los padres que no la poseen, y con una web cam enfocada en el bebé. Los padres no sólo pueden recibir información (escrita o verbal) en el momento, sino que además pueden ver a su hijo. Este plan puede ser muy útil para acercar aún más a los padres, en especial durante períodos laborales o durante aquéllos de incertidumbre y angustia, frecuentes por la noche o al estar lejos físicamente.

La participación activa, voluntaria y deseada de los padres es de utilidad para su propio bienestar. Con ello no sólo mejora el cuidado necesario de los recién nacidos en ese presente intensivo, sino que también se abre una puerta para un futuro con mucho más potencial de s*alud. Los padres NO son visitas.*

BIBLIOGRAFÍA

Referimos al lector a los muchos artículos disponibles. Desde 1987 escribimos sobre esto y otros datos pueden encontrarse en:

1. Sola, A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
2. *Sola, A., Rogido, M. Cuidados especiales del feto y recién nacido Vol. I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.*
3. *Sola, A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.*

6 LA MUERTE DE UN RECIÉN NACIDO

Augusto Sola

La muerte es una vida vivida. La vida es una muerte que viene.

Jorge Luis Borges

La muerte es la única cosa más grande que la palabra que sirve para designarla.

Jean Rostand

Más triste que la muerte es la manera de morir.

Marcial

INTRODUCCIÓN

Desearía comenzar con algunas preguntas: ¿Qué pasa en su centro de trabajo cuando muere un recién nacido? ¿Existe una guía o un protocolo para cuando fallece un recién nacido, así se cumplen, en todos los casos, unos mínimos pasos de compañía y empatía para con el recién nacido y su familia?

Como lo hice previamente en este capítulo, agradezco a los que colaboraron en capítulos similares en mis libros anteriores. En esta sección, le doy las gracias especialmente al Dr. Novali. Además, refiero a los lectores al capítulo de Ética, donde también se reflexiona sobre la muerte y la interrupción de los tratamientos.

LA MUERTE EN EL PERÍODO NEONATAL

La ***muerte de un recién nacido*** parece significar, para el equipo profesional que lo atiende, el fracaso y la conclusión de su tarea. Sin embargo, para los padres de este niño, recién comienza un largo proceso de duelo. Las evidencias indican que muchos de los factores que tradicionalmente les sirvieron de apoyo, hoy parecen ser insuficientes, observándose una alta frecuencia de duelos patológicos.

Este análisis permitió tomar conciencia de la necesidad de que el equipo de salud continúe su tarea: les brinde a las familias el cuidado que precisen para transitar adecuadamente este proceso y descubra, en forma temprana, la aparición de manifestaciones patológicas. También se evidenció la necesidad de que este equipo reciba apoyo, con el objeto de elaborar adecuadamente las alteraciones que el contacto con la muerte produce en sus miembros, preservándolo del deterioro y manteniendo su operatividad.

En una forma continua, debemos seguir analizando cuáles son los fundamentos para apoyar adecuadamente a las familias en duelo, cuál es la mejor manera de llevarlos a la práctica y qué significa realmente "brindar apoyo adecuado". Las respuestas a estos interrogantes no pueden ser únicas y uniformes, sino que variarán de acuerdo con la realidad sociocultural de la comunidad hacia la que esta tarea va dirigida, con las personas intervinientes (padres, equipo de salud), con los medios con que se cuente y con la formación (educación e instrucción) que ha recibido el equipo de salud. Así, las reacciones frente a la muerte de un recién nacido pueden ser muy diversas y se relacionan con las vivencias y las valoraciones previas que se hacen en el nivel individual, dentro de un contexto o marco sociocultural.

Se debe tener presente que la muerte de un recién nacido genera en sus padres una intensa respuesta de ***duelo***, igual a/mayor que la que puede sentirse por un niño mayor o por un adulto. Esto es así porque el comienzo del vínculo entre padres e hijos tiene lugar en un momento difícil de ubicar en el tiempo, pero siempre previo y lejano al nacimiento. Aun antes de la formación de la pareja, cada uno de sus integrantes puede haber iniciado la elaboración de una imagen todavía imprecisa y lejana de su descendencia en la que, a través del tiempo, irá invistiendo afecto, sueños, proyectos. Dicha proceso es máxima durante el embarazo. En este marco, el hijo representa la posibilidad de trascender la muerte.

Cuando ocurre el fallecimiento de un hijo, se afecta la base de la estructura familiar. La muerte en el período neonatal desencadena una intensa reacción de duelo -que tiene más de una vertiente- por el niño ideal al cual se estaba ligado por viejos vínculos de afecto. Es tal vez por todo lo que se depositó en el hijo que

resulta difícil la elaboración de este duelo. Sobreviene, entonces, un primer período de reacciones intensas, que puede durar meses, incluso, la familia puede experimentar tristeza durante años, cuando algún acontecimiento recuerda la pérdida. Las fases del duelo normal se resumen en el Cuadro 1. ***Duelo*** significa "dolor" y "desafío o combate entre dos". Es el proceso de asimilación de una pérdida, que se transforma en una presencia interna o en la negación de dicha pérdida. En el proceso, el dolor se atenúa progresivamente, pero con un desgaste emocional importante, con falta de interés en el mundo exterior y con conflictos en los vínculos interpersonales.

>> CUADRO 1. Fases del duelo normal

1. "Shock" e incredulidad: manifestaciones somáticas, "no puede ser".
2. Ira, angustia, hostilidad, culpa, búsqueda: "¿por qué a mí?".
3. Idealización y desesperación: más conciencia de la pérdida.
4. Aceptación y reorganización: depresión, apatía, retorno gradual a la actividad normal.

Contrariamente a lo que suele creerse, el duelo es más difícil cuando se trató de un embarazo no deseado, ya que la culpa se ve incrementada y existe mayor tendencia a un duelo patológico.

Para la madre de un recién nacido sano se producen "pérdidas": la del feto en su útero, la del cuerpo de embarazada y la del papel y la identidad de embarazada. La gratificación y la tranquilidad que produce la relación con el hijo sano hacen que, lentamente, se produzca el trabajo del duelo durante el puerperio. En este período, se alternan momentos de felicidad, euforia y plenitud con gran angustia, cansancio, depresión y dolor. Cuando el hijo muere o está gravemente enfermo, la dimensión de lo perdido es mucho más importante y profunda. Al duelo habitual del puerperio se agregará otro. Suele haber manifestaciones somáticas, como sensación de ahogo, agotamiento, inapetencia, insomnio, que se asocian con llanto, una profunda sensación de vacío interior y la tendencia al aislamiento social. El equipo de salud debe tener presente el carácter normal y esperable de estas manifestaciones para tranquilizar a los padres que, ante la intensidad de sus sentimientos y reacciones, pueden pensar que están enfermando psíquicamente. Además, hay que informar a los parientes y a los amigos de los padres que éstas son manifestaciones de una etapa difícil y dolorosa, pero que se *deben* expresar sin interferencias, por lo que no hay que caer en actitudes de negación o reducción de la importancia del duelo. El padre suele no expresar sus sentimientos, dado que en nuestra cultura se tiene la creencia de que su función es la de mantenerse "fuerte", para servir de apoyo a la familia; con mucha frecuencia se ocupa exageradamente de su trabajo y trata de distraerse y de distraer a su esposa con salidas y diversiones. Esto dificulta la comunicación entre ambos padres: la madre tal vez piense que su esposo es menos sensible a la pérdida y, por otra parte, estas actividades interfieren con la expresión del duelo y en su elaboración. Todo esto puede llevar tanto a conflictos en la relación de pareja como a un duelo patológico.

En los otros hijos que viven el clima de la casa, el duelo puede tener manifestaciones distintas, de acuerdo con sus caracteres y edades: son frecuentes los sentimientos de culpa, las somatizaciones y las regresiones. La familia ingresa progresivamente en una segunda etapa, en la que predomina la depresión. Estos padres casi siempre experimentan culpa por aquello que hicieron u omitieron hacer y se plantean si pudieron haber tenido relación con la muerte de su recién nacido. Con frecuencia, este sentimiento se proyecta a los integrantes del equipo asistencial y puede traducirse en hostilidad hacia ellos. Esta actitud debe interpretarse como un intento de explicación de lo sucedido y no tomarse como un ataque o juicio real sobre la competencia profesional.

Poco a poco, hacia el fin del primer año, la mayoría de los padres aceptó la realidad de la pérdida, manifestando deseos de seguir adelante, retornando a la vida habitual y a los intereses personales y familiares previos.

No debe confundirse aceptación con resignación: la *aceptación* es una adaptación a la realidad, que se traduce en una reorganización tendiente a la vida, mientras que la resignación es un sometimiento que entraña odio contra la muerte, por no haber podido evitarla. El duelo se completa cuando se logra la paz con el niño fallecido y la afectividad queda disponible para ser dirigida a otras personas y actividades. En el duelo normal se tolera la desorganización y se puede llevar a cabo la reorganización para una nueva etapa de la vida. Por más éxito que tenga su elaboración, siempre permanecerá en los padres alguna "cicatriz", como resultado de un proceso tan doloroso. El proceso de elaboración del duelo son las lentas y graduales aceptación e integración de la pérdida. Esto toma entre 6 y 12 meses. Para dicha elaboración se precisan varias condiciones (véase el Cuadro 2).

Cuando el duelo se perpetúa en alguna de sus fases o cuando es prolongado (más de 12-14 meses), se habla de *duelo patológico.* Varios factores pueden influir para ello:

1. Personalidad.
2. Momento y circunstancia de la muerte (peor en casos sorpresivos).
3. Duelos previos no elaborados.
4. Personas que rodean a los padres.
5. Acciones (o "no acciones") del equipo de salud.

>> CUADRO 2. Condiciones necesarias para la elaboración del duelo

1. Que el odio no haya anulado al amor (aunque hubiera sentimientos encontrados).
2. Sentimientos de culpa no agobiantes.
3. Diferenciarse del hijo muerto, sin sentirse arrastrado a un destino común.
4. Cierta aceptación de la propia muerte.
5. Ausencia de duelos anteriores no elaborados.

Las siguientes pueden ser manifestaciones clínicas del ***duelo patológico:***

1. Exceso de actividad, sin sentimiento de pérdida.
2. Alteraciones psicosomáticas importantes o permanentes.
3. Agresividad intensa contra una persona en particular.
4. Aislamiento, decaimiento, conducta autodestructiva, intentos o ideas de autoeliminación, inapetencia.
5. Depresión patológica.
6. Alteraciones importantes del rendimiento laboral y de las relaciones sociales.

A veces, es difícil distinguirlo de desviaciones leves del duelo normal. En el patológico, *la persona* se siente empobrecida y despreciable, pudiendo creerse merecedora de un castigo serio. En algunas ocasiones, se manifiesta euforia como mecanismo de negación; en otras, no hay resignación a dar al niño por muerto; y hay casos en los que se intenta evitar el dolor a través de la despersonalización.

Las acciones de los integrantes del equipo de salud estarán orientadas a:

- Ayudar a los padres a convertir la vida y la muerte de su hijo recién nacido, a veces tan fugaces y rápidas, en hechos reales.
- Favorecer el normal desarrollo del proceso de duelo y preservar la integridad familiar.
- Detectar precozmente la aparición del duelo patológico.

Es frecuente encontrar una serie de prácticas que se oponen a estos objetivos y es así como se eliminan con rapidez los rastros de la existencia del bebé: no se ofrece a los padres la posibilidad de tomar contacto con su hijo muerto; se seda a la madre, impidiéndole expresar su dolor; se informa fríamente de la muerte y se procede a pedir autorización para la necropsia; y no se encaran planes de seguimiento para estas familias.

Al encarar acciones en este terreno, debemos tener en cuenta que, en realidad, no hay normas, porque cada familia, y hasta cada miembro de esas familias, tiene características y necesidades especiales que hay que descubrir, *escuchando* lo que expresen. Debemos recordar que tan importante como el contenido de lo que decimos es la *forma en* que lo decimos: muchas veces, los padres no recuerdan la información que se les suministró porque, en su dolor, no llegan a entenderla o la niegan, pero sí tienen presente la actitud con que se la expresó.

¿QUÉ ACCIONES PUEDEN ENCARARSE PARA CUMPLIR CON EL OBJETIVO DE HACER REALES LA VIDA Y LA MUERTE DE UN RECIÉN NACIDO PARA SUS PADRES?

Es importante el contacto de los padres con el niño gravemente enfermo o moribundo: hay que sugerir empáticamente a que le pongan nombre, reforzando así la identidad de ese hijo. A ambos padres se les debe brindar información en forma exhaustiva, comprensible y en un ambiente adecuado, cuidando la forma y la actitud que se adopta durante la conversación. Además, se los debe *escuchar* para poder acompañarlos en su dolor. Se posibilitará que los padres vean y toquen al bebé fallecido, en un ambiente adecuado, donde puedan expresar libremente su dolor; con ese objeto se intentará prescindir del uso de tranquilizantes. Se ofrecerá a los padres objetos pertenecientes al bebé, confirmatorios de su existencia. Se recomendará efectuar un funeral sencillo, que permita que parientes y amigos expresen su apoyo a la familia, y que ponga de relieve la sensación de conclusión: esto permite que los deudos comiencen a aceptar que la pérdida es real. Si la madre no se encuentra en el lugar donde el niño falleció, se le podrá enviar una fotografía de él. Si todavía debe permanecer internada, no se la debe aislar del todo ni prohibirle el acceso a la nursery o a las otras puérperas, pues eso reafirma sus fantasías de ser "diferente", "rechazable", o la idea de que ella no ha sido madre. Nuestros objetivos de favorecer el normal desarrollo del proceso de duelo y de descubrir sus alteraciones se completarán a través de planes de seguimiento. Para ello se intentará no perder contacto con los padres, entrevistándolos en forma periódica para controlar el normal curso del duelo, *escuchar,* apoyar y orientar a los padres. Es recomendable que se realicen tres entrevistas durante los primeros seis meses. Los objetivos son:

1. Permitir que los padres expresen sus sentimientos y necesidades, así como los de sus hijos, y comenten las actitudes de quienes los rodean. Escucharlos.
2. Brindar información sobre la normalidad de sus reacciones y fenómenos del duelo, para ayudar a que acepten sus sentimientos y evitar, así, culpas y hostilidades agobiantes.
3. Inducir la comunicación en la pareja.
4. Aconsejar que se explique a los otros hijos lo sucedido, aclarando, de esta manera, el motivo de las reacciones de dolor que ven y ayudándolos a expresar lo que sienten.
5. Advertir sobre posibles actitudes en parientes y amigos, tendientes a reducir la importancia o a negar el duelo, las que no se deben interpretar como falta de comprensión, sino como erróneas tentativas de ayuda.
6. Informar sobre el resultado de la necropsia: esto ayuda a desprenderse de culpas y refuerza, al confirmar el diagnóstico, la confianza en el equipo de salud.
7. Observar cómo la familia se va reinsertando en la vida cotidiana y social, en función de descubrir la aparición del duelo patológico.
8. Aconsejar sobre la oportunidad de futuros embarazos, para evitar el nacimiento del niño de reemplazo, es decir, aquél que en la familia tomará el lugar del perdido. No recomendar un embarazo inmediato.
9. Conectar con grupos de apoyo para padres. De preferencia, coordinados por un psicólogo.
10. Investigar sobre la utilización de psicofármacos de rutina y desaconsejarlos.

11. Evitar que la supresión de la lactancia signifique una supresión de la femineidad.
12. Si la madre solicita esterilización o se niega totalmente a la posibilidad de un embarazo futuro, es necesaria una cuidadosa evaluación de los factores psicológicos intervinientes. ("Madre mortífera", repetición de experiencia dolorosa, y otros).

Dentro de la realidad de cada servicio, la familia debe ser el objeto de la labor de un equipo, el que deberá actuar en permanente comunicación y con coherencia. Pero: ¿qué ocurre con el *grupo de profesionales* que asistió al recién nacido fallecido? El médico suele sentirse, y ser visto, como el responsable final de lo ocurrido. Por su formación académica y por el clima de omnipotencia que suele vivirse en las unidades de cuidados intensivos, la muerte se transforma en algo difícil de aceptar. A menudo, la pérdida se vive como un fracaso personal, generador de una profunda sensación de culpa, impotencia, frustración y tristeza. Se plantea, entonces, la posibilidad de equivocaciones u omisiones en el tratamiento, de las que el médico deberá responder ante sí mismo, ante sus pares y ante los padres. Aunque, hasta cierto punto, esto puede ser útil, la excesiva y poco realista autocrítica puede dañar la confianza del médico en sí mismo y disminuir su efectividad profesional.

Las reacciones ante estas situaciones son diversas: es frecuente que evada el contacto con los padres o que adopte una actitud fríamente profesional, escudándose en una abundante información de tipo técnico, para evitar preguntas de aquellos temas relacionados con los sentimientos y, así, proyecta en la familia sus propios sentimientos de culpa, manifestando hacia ella una actitud hostil, o pone en juego mecanismos de negación, que pretende sean compartidos por los padres. La actitud que el médico adopte estará profundamente influida por su propia postura ante la muerte pero ¿cómo y dónde se aprende a manejar los propios sentimientos y reacciones en función de poder ayudar a otros?

La imagen tradicional del médico, introyectada por la mayoría de los profesionales y compartida en gran medida por los pacientes, hace que le sea muy difícil expresar a la familia lo que siente ante la muerte de su paciente.

Algunas actitudes que pueden observarse en el personal de salud se enumeran a continuación:

1. Autoritaria: se brinda apoyo siempre y cuando los padres sigan sus indicaciones y actúen de acuerdo con las expectativas del médico.
2. Pragmática: se intenta mantener la jerarquía y se reduce la importancia de las situaciones en las que son valiosos los aspectos psicológicos.
3. Insegura: necesita ser valorado y reafirmado por los padres y por los resultados. Capta las necesidades psicológicas, pero la angustia que le generan le da dificultad para el manejo.
4. Evitativa: se evitan los encuentros personales con los padres. Aparenta estar siempre ocupado y sin tiempo para esas conversaciones. Esquiva las preguntas difíciles y habla lo menos posible con los padres.
5. Integradora: es receptiva de los padres como seres humanos íntegros, con características propias. Intenta comprender, escucha. Puede recibir y manejar la angustia de los padres. Cuida todas las necesidades del recién nacido y las de sus padres. Es coherente, tanto en los mensajes verbales como en los que no lo son.

Todos estos sentimientos también los experimentan el resto de los integrantes del equipo de salud: con la muerte de un recién nacido, dicho equipo debe enfrentar problemas técnicos, intelectuales y emocionales. Tiene que enfrentarse a esa muerte, es decir, a su propia muerte. Se piensa en lo que se hizo, en lo que se pudo haber hecho y siempre parece que se podría haber hecho algo más. Se contrasta la omnipotencia con la impotencia ante la muerte del recién nacido.

Debido a que puede no haberse recibido ningún tipo de preparación previa, muchas veces se niega la existencia de muchas de las vivencias, no sólo las propias sino también la de los compañeros de trabajo. No se habla de lo que se siente. En oportunidades, la angustia es tan intensa y tan cotidiana que ni siquiera se reconoce o acepta su existencia. Se puede quedar atrapado en esa imagen de perfección y profesionalismo que los demás tienen de él, pero en la que él también cree. Al decir de Berenstein: *"la muerte del paciente se convierte en un espejo de la muerte del médico: funciona como un cascanueces que, de alguna manera, rompe la cápsula de la propia muerte. Por eso provoca la huida"*. Si la angustia permanece oculta y es intensa, genera un gran desgaste personal y un elevado costo en el rendimiento profesional. En la medida que el personal de salud pueda reconciliarse con la muerte, la angustia disminuye.

La enfermera, por la naturaleza de su tarea, permanece mucho tiempo en contacto directo con el paciente y con su familia, con los que desarrolla vínculos de afecto. Ella también tendrá una pasada experiencia personal y profesional con la muerte, que influirá sobre su comportamiento: podrá sentir culpa y estar de acuerdo con lo decidido por el médico o no, entre otros sentimientos. Existen pocas tareas que requieren un compromiso personal más profundo que el apoyo a los padres de recién nacidos fallecidos.

La muerte es un hecho relativamente frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Es importante, pues, que los integrantes del equipo asistencial posean un espacio donde puedan expresar y reflexionar sobre sus sentimientos, analizar lo actuado, compartir responsabilidades, revisar sentimientos de culpa y efectuar autocríticas realistas, reparar la autoestima, reconocer si el compromiso con el duelo no limita la perspectiva y la capacidad de ayudar, etcétera. Sólo así podrá el equipo evitar el deterioro que produce el contacto asiduo con la muerte, conservando su capacidad de ser útiles a estas familias.

Finalizo enfatizando que no puede un RN morir en solitud. Si los padres lo desean, el RN debe llevarse a una sala privada y calma para transitar este momento de vida. En algunos casos, esto no es posible y la unidad debe contar con la posibilidad de ofrecer privacidad, silencio y respeto durante ese momento. También, se los debe estimular y apoyar a que tengan al bebé en brazos, en compañía. Es posible, cuando los padres no estén presentes, que alguna enfermera o médico deba acompañar al bebé en su

tránsito de la vida a la muerte. He escuchado muchas críticas sin sentido cuando se requieren estas acciones o se planean protocolos para los casos que el RN muera. Algunas de las cosas escuchadas: "esto es una unidad de cuidados intensivos no una casa de velatorios", "estos que quieren hacer protocolos de la muerte, ¿será por qué no saben cuidar en vida?", "no podemos perder tanto tiempo con los familiares de un RN muerto, tenemos que trabajar por los vivos" y más. En esta profesión que elegimos, en esta subespecialidad, la muerte existe (a veces por nuestros errores, comisiones u omisiones). Aceptando que la empatía individual es muy variable, cada unidad debe tener un protocolo que sirva de guía y que describa qué se debe hacer y no hacer cada vez que fallece un RN. El "cómo" se será dependiente de los diversos profesionales que estén involucrados, pero habrá pasos que estarán siempre allí.

Algunos puntos con respecto a qué hacer:

- Ante todo: RESPETO (de todos y cada uno).
- Permitir ingreso y participación de los padres y de otros familiares (hermanos, abuelos).
- Privacidad (cortinas, mamparas) y comodidad (sillones, espacio).
- Mantener silencio, limitando conversaciones y ruidos en la unidad.
- Si es posible, tener una habitación o salita fuera de la unidad, donde puedan ir el RN y sus familiares.
- Sacar fotos que luego la familia deseará conservar o no.
- Guardar objetos o ropa que haya utilizado el RN, que luego la familia deseará conservar o no.
- Conversar con los padres y escuchar qué desearían. En algunas culturas y/o religiones es solicitado el bautismo, realizar oraciones, guardar un poco del cabello del RN y otras cosas.
- Si el RN estaba intubado, tenía vías endovenosas o catéteres umbilicales, se debe decidir con los padres el momento de retirar estos elementos (algunos prefieren que sea delante suyo una vez que el RN falleció y, otros, que se retire todo antes que ellos estén con el RN).
- Si hay autopsia, realizar todo con el mayor respeto posible.
- Colaborar con información de procedimientos postmortem, como certificado de defunción, qué hacer con el cuerpito, funeraria, entierro, etcétera.

Las palabras muchas veces sobran. Muchas palabras sobran mucho. Acompañar con empatía, escuchar e intentar satisfacer lo que los padres pidan suele ser de apoyo.

Muchas cosas son las que ***no*** se deben decir o hacer: "ustedes son jóvenes y pueden tener otros niños en el futuro próximo", no dejar estar a los padres con su hijo muriente o ya fallecido.

DESPUÉS DE LA MUERTE DE UN RECIÉN NACIDO

La familia queda triste, afectada, dolida. La unidad debe poder tener algún sistema que ofrezca a los padres entre 1 y 3 "conferencias o reuniones" en los meses siguientes. Allí se los escucha y se les da toda la información que necesiten. Además, es de comprensión y apoyo el ofrecer una reunión anual para los padres y familiares de RN fallecidos en la unidad. Una reunión que puede llamarse "Diciendo adiós", o "Por siempre en nuestros corazones" o algo del estilo para los que deseen participar. Allí se juntan los padres, hermanos, familiares, enfermeras y médicos tratantes para compartir, expresarse, saludar y honrar la vida del niño. Suelen ser reuniones emotivas y se describe que ayudan en el proceso del duelo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisio*patología y Terapéutica*. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Bartolome W. G. Parental Hereavernent. En: Nelson N.M. (Ed.) Current Therapv in Neonatal-Perinatal medicine.1985; 129.
- Defey D. y col. "Duelo por un niño que muere antes de nacer". CLAP, N° 1086, Dic., 1988.
- Elliot B., Hein, H. Neonatal Death: Reflections for Physicians. Pecliutric 1978; 2:98.
- Forrest G. C. Mourning Perinatal Death. En: Davis J. A., Richards M. P., Roherton N. R. (Eds.).
- Kirk E. P. Psychological effects,, and Management Rol Perinatal Loss. Am. J. Ohstetr. Ginceol. 1984; 46:149.
- KlausM., Kenell, J. "Asistencia a los padres del niño que va a morir". En: *La relación madre hijo.* Panamericana, 1978; 188.
- Lewis E. Mourning by the Family After a Stillbirth or Neonatal Death. Archieves of diseases in Childhood 1979; 54:303-306.
- Marshatl R., Cape L. S. Coping with Neonatal Death. En: Marshall R. E., Khushmon C., Cape S. (Eds.). Saunders 1982; 31.
- Me Intosh N., Eldridge C. Neonatal Death the Neglected Side of Neonatal Care? Archives of Disease in Childhood 1984; 59:585-587.
- Poznanski E. The Replacement Child: A Saga of Unresolved Parental Grief. J. Of: Pediatrie, vol. 81, N° 6, 1972; 1190.
- Solnit A. J., Green, M. Psychologic Considerations in the Management of Death on Pediatric Hospital Services. En: The Doctor and the Child's Family. Pediatrics 1959; 106.

SÍNDROME DE DESGASTE Y QUIÉNES CUIDAN A LOS QUE CUIDAN

Augusto Sola

"Cuando se está en medio de las adversidades ya es tarde para ser cauto".

Lucio Anneo Séneca

"El secreto de la felicidad está en la libertad, y el secreto de la libertad en el coraje".

Tucídides (369 a.C.)

"Hablando de nuestras desgracias, las aliviamos".

Pierre Corneille (1.680)

DESGASTE ("BURN OUT") DEL PERSONAL DE UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

El equipo profesional que trabaja en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales opera, de modo cotidiano, en situaciones de estrés generadas por las condiciones de trabajo que el mismo equipo se impone y por la naturaleza de la tarea que realiza.

Como ocurre con otras ocupaciones que exigen contacto absoluto y permanente con otros seres humanos -de cuya salud, bienestar, seguridad, se es responsable-, los integrantes de este equipo pueden sufrir lo que se ha llamado "síndrome de burn out" o ***síndrome de desgaste***.

Según William Holt es útil conocer cuál es el significado que, en inglés, el diccionario asigna al verbo "to burn out": fracasar, desgastarse o estar exhausto por demandas excesivas de energía, fuerza o recursos. Quienes trabajan en una UCIN deben enfrentar exigencias y sobrecargas emocionales, intelectuales y físicas muy altas, para las que ni su experiencia habitual ni su formación los prepararon. Estos acontecimientos, según Marshall y Kasman, se traducen en la pérdida de motivos para ejercitar la tarea con compromiso y con creatividad. De modo muy gráfico, la doctora Maslach compara esta situación con la de un cable (profesional) que conduce energía eléctrica en cantidad excesiva para sus características (sobrecarga psicofísica sin preparación previa ni apoyo) y que, finalmente, se funde y desconecta (pérdida de motivación, compromiso y afectividad por la tarea a realizar).

¿Cuáles son las causas que determinan que quienes trabajan en una UCIN sufran desgaste? Son múltiples y varían de una unidad a otra, pero las que se reconocen con más frecuencia son:

a. Largas horas de intensos esfuerzos en un ambiente restringido.
b. Necesidad de adquirir y mantener destrezas técnicas complejas.
c. Frecuente existencia de situaciones éticas de difícil solución: el problema muchas veces no es tanto qué *podría* sino qué *debería* hacerse.
d. Exposición constante a intensas reacciones emocionales propias y de los padres.
e. Cuidado de recién nacido, cuyas condiciones rápidamente variables demandan decisiones correctas inmediatas y su pronta instrumentación.
f. Frecuente dificultad para conseguir personal y equipos en cantidad y en calidad adecuadas.

Las posibilidades de cometer equivocaciones de graves consecuencias son grandes, lo que produce un elevado nivel de ansiedad general. Situaciones diarias como una venoclísis infiltrada pueden derivar en reacciones de inadecuación, frustración, culpa o enojo. Para todos los relacionados con ella, parecería que en la UCIN se oscila entre dos situaciones fantaseadas y extremas: absoluto control o total desamparo.

El personal de la UCIN necesita ser perfeccionista, y los éxitos y los sentimientos de omnipotencia proveen los motivos para librar batallas heroicas, que llevan consigo los peligros del desengaño. Aun sin que se cometan errores, un porcentaje de los pacientes ingresados en una UCIN tienen mortalidad. Si las metas del grupo son exageradas e irreales, el fracaso inevitable en el alcance de los objetivos fijados lleva a una pérdida importante de la autoestima. Además, pocas veces se reconoce algo que el grupo, o que alguno de sus integrantes, haya hecho bien ("eso era lo que se esperaba"). Todo el tiempo y la energía disponibles parecen dedicarse al paciente que no mejora y a investigar la posibilidad de que alguien cometa una equivocación.

Se espera que el personal de la UCIN sea *firme y objetivo,* pero que, a la vez, transmita *simpatía y calor humano.* Ésta es una combinación difícil de lograr, incluso en las mejores circunstancias (ambigüedad del papel o rol). A veces es posible observar una sobre valoración de los equipos de monitoreo electrónico: después de todo, las máquinas no se equivocan o, por lo menos, ése es un supuesto de aceptación general. El personal se orienta hacia los monitores y percibe a los RN y a sus padres como incapaces de comunicarse. Al mismo tiempo, se vive un sentimiento de frustración por la carencia de algunos equipos que se fantasean que son casi mágicos.

Sobre estas bases, son frecuentes los problemas (latentes o manifiestos) dentro del grupo, que atentan contra su desempeño óptimo ¿Cómo se manifiesta este síndrome? Si bien los afectados presentan la ya descripta caracterización general de Marshall y Kasman, su forma de expresión es diferente en distintos individuos. Se reconocen varios signos y/o síntomas:

SÍNTOMAS FÍSICOS

- Fatiga crónica que no desaparece ni con sueño ni con descanso adecuados e insomnio.
- Dolores y contracturas musculares.
- Cefaleas y resfríos frecuentes.
- Trastornos gastrointestinales.
- Palpitaciones.
- Tics, etcétera.

SÍNTOMAS EMOCIONALES

- Depresión.
- Desaliento y desesperanza.
- Frustración y desencanto.
- Resentimiento y hostilidad.
- Sensación de aislamiento.
- Culpa.

SÍNTOMAS DE CONDUCTA

Existe un extenso rango de conductas que van desde el desinterés hasta el sobre compromiso. Hay actitudes extremas que, paradójicamente, pueden seguirse una a otra, cerrando un verdadero círculo vicioso. Dentro de este rango de conductas se actúa el desgaste de estas formas:

1. Evitar estar en la unidad.
2. Pérdida de afecto hacia los RN y hacia sus familias, a los que se trata de forma deshumanizada, fría, distante y hasta agresiva.
3. Actitudes negativas que transmiten desaliento: "para qué esforzarse si ..."
4. Actitudes cínicas: "espero que este paciente no sea trasladado a la unidad".
5. Oposición a cambios: toda demanda de modificaciones en su manera de hacer las cosas se transforma en un esfuerzo inconcebible.
6. Ante un problema, evita pensar sobre su naturaleza y usar su creatividad para resolverlo. O aplica una norma que frecuentemente lo protegerá ante decisiones difíciles, o que no tiene solución. Se transforma en un burócrata que resuelve sobre la base de fórmulas.
7. Se considera aislado, perseguido, no reconocido en su trabajo y en su esfuerzo (estado paranoide). Se vuelve susceptible e irritable.
8. Invierte mucho tiempo de trabajo con escasos resultados, lo que refuerza su desgaste y, evidentemente, su frustración.
9. No admite sugerencias, no ayuda ni delega responsabilidades. No deja la unidad, aun cuando se siente extenuado.
10. Se siente culpable y no comparte con otros lo que le pasa.

La doctora Maslach estableció que el "burn out" desempeña un papel fundamental en la pérdida de la moral del grupo, el ausentismo y el recambio frecuente de personal. Además, lo correlaciona con la frecuencia del alcoholismo y del uso de tranquilizantes, de la enfermedad mental, de los conflictos familiares y de los suicidios.

ENFOQUE PREVENTIVO

Sólo plantearemos estrategias generales, ya que los mecanismos operativos óptimos deben definirse en cada unidad. Es importante reconocer que estos problemas afectan al miembro del grupo tanto en su calidad de individuo como en su calidad de unidad de trabajo, por lo que el enfoque preventivo deberá plantearse en los niveles individual e institucional. En el plano personal, es fundamental el reconocimiento precoz de sus síntomas. En esta condición, será útil detenerse a pensar y a recordar cuáles fueron los motivos y las expectativas que nos llevaron al ejercicio de esta tarea.

Es importante hallar cierto equilibrio entre el tiempo invertido en el trabajo y fuera de él. Otras actividades (culturales, familiares, deportivas, sociales) también pueden ser fuente de gratificación. Debemos comprender que el tiempo que podemos trabajar, y aún ser útiles, tiene un límite.

La posibilidad de compartir lo que sentimos con otros compañeros de tareas no sólo nos aliviará, sino que nos permitirá conocer quiénes más están experimentando problemas similares y nos capacitará para incorporar otros enfoques sobre esos conflictos. Es importante fijarse objetivos razonables y aceptar convivir con lo inmodificable. Participar de sistemas de educación continua no sólo permitirá incorporar conocimientos y destrezas, y mejorar la asistencia -hechos de por sí gratificantes-, sino que dará la posibilidad -mediante la asistencia a cursos, congresos, etcétera-, de hacer un paréntesis en las tareas habituales.

En el nivel institucional, es importante contar con un liderazgo adecuado, que defina objetivos de trabajo, que dé unidad y

continuidad a la tarea, que distribuya responsabilidades y que aliente una atmósfera de estudio, mediante su presencia física en la unidad. Las normalizaciones y los protocolos, si bien ampliables, evaluables y modificables, pueden brindar una estructura de apoyo a quienes recién se incorporan a la tarea, y darle a ésta uniformidad y continuidad.

El personal debe ser preparado para enfrentar el desgaste a que lleva el trabajo en la UCIN: el conocimiento de sus manifestaciones es el mejor punto de partida para combatirlo. Es importante disponer de un espacio de reflexión grupal, donde esclarecer y volcar las tensiones y conseguir la solidaridad de los pares. Es conveniente plantear la rotación periódica del personal, por sectores o tareas menos exigentes. La visita a la unidad de ex pacientes en seguimiento ayuda a considerar de modo positivo la imagen del grupo. El trabajo en un medio físico adecuado, donde los estímulos agresivos hayan sido disminuidos a lo mínimo posible, y que ofrezca la posibilidad de poder sentarse y pensar en una atmósfera serena, contribuyen a disminuir el estrés. Una cantidad suficiente de personal permitirá trabajar en horarios más útiles y efectivos a cada uno de sus miembros (rotaciones por distintas tareas). En un medio conflictivo de por sí, el cultivo de la solidaridad, la calidez y el humor en las relaciones interpersonales contribuye a enfrentar el desgaste. El reconocimiento de que este síndrome es casi inherente al trabajo en las UCIN permitirá ensayar y probar, en lo futuro, nuevas estrategias para prevenirlo.

Un punto de importancia es "quiénes cuidan a los que cuidan". En los centros donde hay poca integración y reconocimiento de este tipo de situaciones, los problemas profesionales agravan las relaciones personales y viceversa. Solucionar esto no sólo mejora el bienestar de los profesionales, sino que también impacta favorablemente en los resultados del cuidado neonatal. Reflexiones grupales con un moderador experto en estos temas puede ser de mucha utilidad. En algunos lugares, esto sucede cada semana o cada mes. En otros, es resistido por los jefes o por los miembros del equipo. Los RN y sus familias precisan que los cuiden lo mejor posible y esto es un proceso multifactorial en el que intervienen muchos factores: uno de ellos es cuidarnos y cuidar a los que cuidan, ya que todos precisamos que nos cuiden.

BIBLIOGRAFÍA

- Bender, H., Swan-Parente, A. Psychological and Psychotherapeutic Support of Staff and Parents in an Intensive Tare Baby Unit. En: Davis, J. A., Richards, M. P. M., Roberton, N. R. C (Eds.). Parenthabv Attachment in Premature Infants. St Martin's press 1984; 165.
- Goodall, J. Balancing Options in Neonatal Tare. Arch. Dis. Childh.1984; 59:88.
- Hayden, W. Support Systems for Tare Givers: the Physician. En: Marshall, R. E., Kasman, C., Cap, L. (Eds.) Coping With Caring for Sick Nesrhorns. Saunders 1982; 66.
- Marshall, R. E., Kasman, C. Burnout in the Neonatal Intensive Care Unit. Pediatrics 1982; 65:1161.
- Walker, C. H. M. Neonatal, Intensive Care and Stress. Arch. Dis. Childh. 1982; 57:85.
- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

8a CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS EN EL MUNDO EN DESARROLLO: PRINCIPIOS Y PRÁCTICA

Verónica Dussel | Gabriela Medin (traducido y editado por Augusto Sola)

INTRODUCCIÓN

Cuando un niño tiene una ***condición que amenaza la vida*** (CAV) o una condición que limita su vida (CLV), son muchos los que se ven afectados. El niño, su familia y sus amigos sufren y necesitan adaptarse a la nueva situación. Los agentes de salud también quedan impactados por la enfermedad del niño. Es en este contexto de vulnerabilidades múltiples en el que se debe proveer cuidado. El desafío es transformar una experiencia potencialmente trágica en una ***oportunidad de crecimiento***. Si se puede ***aliviar el sufrimiento*** del paciente y los recursos familiares son explorados y traídos a la acción, es muy probable que esto sea posible, aun en situaciones de medios o recursos muy escasos.

Aquí pretendemos dar una visión general del ***cuidado paliativo pediátrico***, comentando sobre cómo la morbilidad y la sobrevida se afectan en el mundo en desarrollo cuando un niño tiene una CAV, haciendo una revisión de aspectos generales del control de síntomas y aspectos psico-sociales en los niños. Se describirán cuatro modelos de cuidado para finalizar con aspectos que pueden surgir hacia el ***fin de la vida*** (FdV). Al final del libro, en el apéndice, presentamos una lista de las drogas frecuentemente utilizadas y sus dosis pediátricas, junto con escalas de evaluación de síntomas.

CONDICIONES QUE AMENAZAN LA VIDA EN PAÍSES EN DESARROLLO

LA MAYORÍA DE LAS CAUSAS DE MUERTE EN LA NIÑEZ SON PREVENIBLES

La variabilidad regional y por país es muy amplia. Casi el 55% de las muertes de niños de menos de 5 años ocurre en sólo 19 países, debido a neumonía, diarrea y trastornos neonatales.

LAS DESIGUALDADES SOCIO-ECONÓMICAS IMPACTAN ENORMEMENTE LOS RESULTADOS EN SALUD

Dentro de cada país hay tremendas desigualdades. Las ***diferencias socio-económicas*** hacen que los niños de los sectores más pobres sufran el peor impacto, mientras que los más ricos tienen indicadores comparables a los de los mejores lugares de países industrializados. No existe ninguna intervención en salud que sea mayor que poder disminuir esta triste y lamentable brecha e inequidad.

En los países desarrollados se estima que 10 de cada 10.000 niños de 0-19 años de edad tendrán una CAV o CLV y que 1 morirá cada año. El 40% morirá por cáncer, 20% de enfermedad cardíaca y 40% de otras condiciones que limitan la vida. Poco es lo que se sabe de la prevalencia y la distribución regional de CAV en los países en vía de desarrollo, pero su morbilidad y pronóstico son peores. El diagnóstico y tratamiento de la CAV son costosos, complejos y requieren cuidado intensivo con entrenamiento especializado. Las evaluaciones de las tasas de morbilidad y sobrevida son escasas y no comparables con las de áreas desarrolladas. A pesar de todas estas dificultades, es necesario considerar brindar ***cuidado paliativo*** e implementarlo. Debemos recordar que la manera que se provee el cuidado pediátrico al final de la vida tiene un impacto a largo plazo. Esta experiencia modifica a las familias para siempre. Mientras se reducen las inequidades existentes, no existe ninguna contradicción en proveer **hoy** un cuidado empático y con compasión.

CONTROL DE SÍNTOMAS

Todos los niños sienten dolor desde el momento del nacimiento, puedan decirlo o no. La evaluación sistemática es esencial para el cuidado paliativo. **Los niños no son adultos pequeños ni son todos iguales.**

Los médicos deben estar familiarizados con los medicamentos que no sólo son efectivos sino que están disponibles y accesibles localmente. Paracetamol, codeína y morfina son de elección para el dolor leve, moderado y severo, respectivamente. El tratamiento con ***medidas no farmacológicas*** siempre debe tenerse en cuenta antes de usar drogas (contarles cuentos, leerles libros, relajación, arte, juegos). Además, es importante dar medicamentos que puedan ser utilizados en el hogar del niño y por las vías más simples (oral si es posible).

LOS PADRES SON DE FUNDAMENTAL IMPORTANCIA PARA EL CONTROL ADECUADO DE LOS SÍNTOMAS

Los tratamientos para prolongar la vida (¿o el proceso de morir?) deben recibir consideración muy seria. No se deben usar solo porque están disponibles y menos para prolongar la agonía.

ASPECTOS PSICO-SOCIALES

CUIDAR DE UN NIÑO O UNA NIÑA QUE MORIRÁ ES MUY DIFÍCIL PARA CUALQUIER ADULTO

Los niños son el futuro y se supone que no morirán antes que los adultos. La ***muerte de un niño*** puede poner en duda muchas de las creencias básicas de los adultos (justicia, Dios). La comunidad, los amigos, los familiares un poco más lejanos pueden aislar a la familia directa del niño. Pueden estar temerosos, críticos o simplemente no saber qué hacer.

CADA NIÑO ES ÚNICO

Cada familia también lo es. Nosotros debemos ser capaces de dejar de lado nuestros propios valores y juicios, y nuestras opiniones, y ver qué es importante y de significado para esa familia y ese niño.

LOS NIÑOS SON NIÑOS HASTA QUE MUEREN, A PESAR DE SU CONDICIÓN CLÍNICA O ENFERMEDAD

Tienen derecho a jugar, realizar sus actividades favoritas Y ESTAR EN CONTACTO CON SUS SERES AMADOS. Buscar como comunicarse con ellos de la mejor manera es fundamental.

LOS PADRES SIEMPRE TENDRÁN DIFICULTAD EN ACEPTAR QUE LA CURACIÓN NO ES POSIBLE

Es importante escuchar sus esperanzas y permitirles que no las pierdan. Ayudándolos a buscar otras opiniones o consultas y conversando del sufrimiento de su hijo y del de ellos, puede ayudarles a lentamente cambiar sus esperanzas de una cura total por unas algo más realistas como disminuir el sufrimiento. Los agentes de salud deben aceptar que la curación no es posible antes de poder ofrecer estrategias paliativas sin considerarlas un fracaso.

Sin embargo, algunos padres no aceptarán la muerte inminente de su hijo. En estos casos, tal vez lo mejor que podremos hacer es dejarlos mantener esperanzas en la posibilidad de un milagro mientras nos enfocamos en el confort del niño.

Algún grado de ***negación*** es necesario para poder continuar con actividades diarias y sentirse bien con cualquier logro que obtengan el niño y la familia. Algunas familias pueden tener trastornos serios (sociales o psicopatológicos) o un nivel de negación muy alto. En estos casos hay que buscar cómo crear mecanismos de apoyo alternativos para poder alcanzar el mejor interés del recién nacido.

LOS HERMANOS DE UN NIÑO CON CAV PUEDEN SER VÍCTIMAS DE NEGLIGENCIA

Los padres, preocupados y hasta sobre pasados con la situación de su bebé muy enfermo pueden prestar menos atención a sus otros hijos sanos. Los hermanos entonces se ven afectados en doble medida. Sufren por la enfermedad de su hermanito y por ser desertados por sus padres. Es recomendable que los padres los incluyan en las conversaciones sobre la enfermedad y que les dediquen tiempo de calidad. Explorar y conocer el estilo de cada niño, respetando sus tiempos y necesidades, manteniéndolos informados según su edad. A veces es necesario apoyarlos para que no sientan nada de culpa.

LA *COMUNICACIÓN* ES CRUCIAL PARA ESTABLECER UNA BUENA RELACIÓN CON LA FAMILIA

LOS PADRES PROVEEN CUIDADOS PERO TAMBIÉN NECESITAN SER CUIDADOS

Ellos tienen que ser incluidos y tomar parte en el proceso de la toma de decisiones, pero a la vez están profundamente afectados por la enfermedad de su hijo. La ***información*** debe ser individualizada, honesta, respetuosa, y empática, verificando con frecuencia que ha sido comprendida adecuadamente ... Tomar todas las medidas posibles para que los padres se sientan bien contenidos y apoyados, y no aislados.

LOS NIÑOS ENFERMOS ENTIENDEN LO QUE SUCEDE

Ellos son muy sensibles a lo que sus cuidadores y su familia sienten y expresan. Los niños gravemente enfermos que morirán tienen más conciencia de su enfermedad y pronóstico de lo que podemos reconocer y aceptar nosotros confortablemente. Siempre saben que algo inusual o malo está pasando. Si nos esforzamos, podemos descubrir que tiene cosas para decirnos.

PLANEANDO UNA ESTRATEGIA DE CUIDADO PALIATIVO CUANDO NO QUEDAN ESPERANZAS PARA LA CURACIÓN

Deben ser centradas en la familia, apropiadas al contexto, la realidad y las necesidades cambiantes. El cuidado puede brindarse en una variedad de lugares; decidir el más apropiado es responsabilidad del equipo en conjunto con la familia.

PLANEANDO UNA ESTRATEGIA PALIATIVA CUANDO LA EXPECTATIVA DE VIDA ES LARGA

Cada decisión involucra pérdidas (de apoyo, pertenencias, expectativas personales) y la adaptación lleva tiempo y esfuerzo. El cuidado prolongado de un niño en estas condiciones es drenante y puede dejar exhaustos a los padres. A pesar de esto, muchos padres se sienten culpables de tomarse un respiro y dejar a su hijo aun por solo algunas horas.

El tiempo de ocio, reposo y vacaciones cortas es esencial para mantener la salud física y emocional de la familia y los hermanos. La flexibilidad en los roles de los miembros de la familia y el encontrar alguna fuente formal y/o informal de apoyo (familiares, amigos, comunidad, escuela) puede aumentar marcadamente la adaptación y el bienestar familiar ante esta situación tan difícil.

ALGUNAS CONCEPCIONES EQUIVOCADAS SOBRE EL CUIDADO PALIATIVO

HAY UNA BUENA MANERA DE TRANSITAR ESTO

Todos pueden tener un ideal de qué es una buena muerte. Pero las familias lo transitan como pueden. Nuestro rol es colaborar y apoyar para que los miembros de la familia usen sus propios recursos.

INCURABLE ES IGUAL A MUERTE

Una enfermedad incurable no necesariamente es muerte inminente. En situaciones así, si los padres esperan la muerte en forma permanente esto puede evitar o impedir actividades que pueden agregar significado y confort a la vida del niño (y sus familiares).

LOS ASPECTOS PSICOSOCIALES SON RESPONSABILIDAD DE LOS ESPECIALISTAS EN SALUD MENTAL

Los aspectos emocionales son responsabilidad de todo el equipo. Se requiere un especialista en algunos casos específicos.

ES MEJOR MORIR EN CASA QUE EN EL HOSPITAL

En general, se cree que una muerte ideal debe ocurrir en la casa, rodeado de los seres amados. Sin embargo, no siempre las familias consideran esto ideal cuando se acerca realmente el momento de la muerte y pasan a considerar al hospital como un lugar donde pueden estar en más calma y con más apoyo. El hogar es un buen lugar para vivir. Donde uno muere es menos importante que cómo y con quién se muere.

MODELOS DE CUIDADO

El tipo de cuidado en cualquier momento de una enfermedad depende del diagnóstico, el curso de la enfermedad, los deseos de la familia y los tratamientos disponibles. Pueden ser intensivos, curativos, paliativos o una combinación. La *Bristish Association for Children with Life-Threatening Conditions* y el *Royal College of Pediatricians* describen cuatro modelos diferentes de cuidado. Se presentan en breve a continuación. En diferentes países, las enfermedades pueden corresponder a diferentes categorías, dependiendo de los tratamientos disponibles.

MODELO I: EXISTE UN TRATAMIENTO POTENCIALMENTE CURATIVO

Cáncer, insuficiencia orgánica (renal, hepática, cardíaca) y malaria son ejemplos. Algunas estrategias paliativas se deben incluir precozmente para mejorar la calidad de vida. Si la enfermedad progresa, las medidas paliativas son cada vez más necesarias hasta que ocupan todo el cuidado brindado.

- Los síntomas relacionados a la enfermedad son prevalentes al momento del diagnóstico.
- La manera de informar sobre el diagnóstico impacta las futuras acciones de los padres y su adhesión a recomendaciones.
- Durante el tratamiento no debe haber síntomas no detectados.
- Cuando estas enfermedades se hacen refractarias, debemos aceptarlo y los objetivos deben cambiar progresivamente ***hacia el cuidado paliativo.***

MODELO II: INCLUYE CONDICIONES CRÓNICAS PROGRESIVAS PARA LAS QUE EXISTEN TRATAMIENTOS INTENSIVOS QUE PUEDEN PROLONGAR LA VIDA Y PERMITIR PARTICIPACIÓN EN ACTIVIDADES NORMALES, PERO ES POSIBLE LA MUERTE PREMATURA

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS SEVERAS

DBP severa, trastornos neuromusculares, virus respiratorios, HIV y otros. Algunas enfermedades comunes de la niñez pueden

causar muerte prematura en los niños en países en vías de desarrollo.

> **Objetivos de tratamiento: Extender la vida y mejorar su calidad**

Y demorar el comienzo de la fase terminal. No es fácil definir cuándo las medidas intensivas (ventilación, antibióticos, antiretrovirales, traqueotomía, cirugías o marcapasos) no son ya medidas apropiadas. Las decisiones se deben tomar en equipo y deben estar enfocadas en la situación y los deseos del niño y su familia.

> **Aprender a vivir con una enfermedad crónica requiere de adaptaciones en muchos niveles**

El proceso es complejo. La negación (a veces favorecida por la escasez de síntomas graves) o la culpa (si es enfermedad hereditaria o contagiosa) hace esto aún más difícil.

MODELO III: INCLUYE CONDICIONES CRÓNICAS PROGRESIVAS PARA LAS QUE NO EXISTEN TRATAMIENTOS INTENSIVOS QUE PUEDAN PROLONGAR LA VIDA

En este grupo existen más de 50 enfermedades progresivas a veces por años y tienden a afectar el SNC, como trastornos lisosomales y peroxisomales (enfermedades neurodegenerativas y de depósito). Los objetivos principales son paliativos. Es cierto que algunos avances en transplante de órganos, reemplazo enzimático y transferencia de genes están cambiando dramáticamente la vida y el curso clínico de la enfermedad. Estos tratamientos todavía están en etapas de evaluación en sus efectos a corto y largo plazo, y son de costo muy elevado.

Estas entidades pueden diagnosticarse al nacer o después de un período de desarrollo normal. La vida y las manifestaciones clínicas de estos niños son muy variables. La espasticidad, las convulsiones, el dolor, la constipación y la disnea son frecuentes. Los objetivos son mejorar la calidad de vida del niño y su familia.

- Mantener una nutrición adecuada y suficiente descanso y horas de sueño son fundamentales para mejorar su calidad de vida.
- El cuidado de estos niños con condiciones que limitan su vida requiere de un trabajo emocional enorme.

MODELO IV: INCLUYE NIÑOS CON DISCAPACIDADES COGNITIVAS O MOTORAS SEVERAS, IRREVERSIBLES Y NO PROGRESIVAS. SU VULNERABILIDAD PUEDE CONDUCIR A COMPLICACIONES DE SALUD Y MUERTE PREMATURA

La parálisis cerebral o una injuria en la médula espinal son ejemplos. Las estrategias paliativas pueden ayudar a mejorar la calidad y la cantidad de vida. A veces las medidas intensivas pueden ser de valor (ventilación en el hogar), dependiendo de la calidad de vida y los deseos del niño y la familia.

Las alteraciones alimentarias y del sueño son prevalentes. Los signos y síntomas neurológicos pueden limitar las capacidades del niño y también conducir al aislamiento social o a discriminación.

LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS DEBEN CONSIDERAR LOS EFECTOS A LARGO PLAZO Y LOS DESEOS DEL PACIENTE. ÉL Y LOS PADRES DEBEN PODER LLEGAR A ACEPTAR QUE ES UN NIÑO DIFERENTE.

La muerte puede ser prematura (por un evento agudo como una infección seria), o resultar de la combinación de muchos factores, como espasticidad, escoliosis, insuficiencia respiratoria progresiva, malnutrición, infecciones y otras.

ACERCÁNDOSE AL FINAL DE LA VIDA

La fase terminal, cuando la muerte es inminente, puede durar horas o hasta algunos días, o una semana Durante el período del final de la vida, el objetivo es lograr el máximo alivio en el menor tiempo posible.

- **Planear anticipadamente cómo manejar emergencias. Esto eliminará o disminuirá marcadamente el estrés familiar.**
- **Los niños suelen distanciarse gradualmente antes de morir.**

Los padres deben saber a medida que se acerca la muerte, los niños disminuirán su interacción con el mundo externo, y comerán y beberán mucho menos o dejarán de hacerlo por completo.

- **Los niños necesitan permiso para morir**

A los niños no les gusta desagradar a sus padres. Pueden sentirse culpables de no ser capaces de vencer la enfermedad, una batalla que padres y médicos le han pedido que tenga. Cuando los padres pueden dejarlo ir y decir adiós, asegurando al niño que está muy bien que descanse y muera, los niños suelen morir con más paz.

- **Los niños no necesitan estar dormidos para morir**

ALGUNAS PALABRAS SOBRE NOSOTROS

Cuidar de niños que morirán es duro en cualquier lugar y a veces más aún en las regiones en vías de desarrollo. Muchos niños no solo están muriendo sino que también sufren de pobreza, hambre, poca educación y escasa seguridad. Los profesionales de la salud suelen tener exceso de trabajo, escasa remuneración y muchas veces falta de los recursos necesarios. Esta combinación puede dar lugar a frustración y ***desgaste profesional***. Incorporar estrategias de cuidado paliativo al cuidado clínico de rutina y no trabajar solos en esto puede transformar un trabajo duro en algo positivo. Los cuidadores de la salud están entrenados para hacer algo y por lo tanto pueden aceptar más fácilmente la irreversibilidad de una condición si tienen algo (mucho) que ofrecer. Compartir decisiones con

otros (colegas, familia, amigos, pastores, sanadores tradicionales, comunidad) disminuye la carga y trae nuevas perspectivas de diverso tipo. Establecer redes colaborativas a nivel local, regional, nacional e internacional también es de ayuda. Por último, vivir la vida de uno lo más completamente posible es una fuente de satisfacción y ayuda mucho a transitar mejor este trabajo tan desafiante y estimulante a la vez.

El ***cuidado paliativo*** debe serle provisto a cualquier niño con una condición que amenaza o limita su vida desde el momento del diagnóstico, en un balance adecuado con los enfoques curativos o intensivos disponibles. El objetivo es lograr la mejora de la calidad de vida posible para el niño y también apoyar a su familia durante las etapas de la enfermedad. Las estrategias deben ser centradas en la familia, con compasión y empatía.

Nota del editor: Agradezco profundamente esta importante colaboración de Verónica Dussel y Gabriela Medín. Recibida en idioma inglés, la he traducido y abreviado un poco, por la extensión general de este libro.

Dejo algunas citas, para el que las desee de reflexión final después de leer sobre este importante tema.

Hay mucha diferencia entre luchar por no morir y luchar por vivir; entre luchar por salvar la vida y luchar por conservarla.

Curzio Malaparte

La muerte, como el nacimiento, es propia de la vida.

R Tagore

Si quieres soportar la vida, debes estar dispuesto a aceptar la muerte.

S. Freud

El nacimiento y la muerte no son dos estados distintos, sino dos aspectos del mismo estado.

Gandhi

No es que tenga miedo de morir. Lo que no quiero es estar allí cuando ocurra.

Woody Allen

BIBLIOGRAFÍA

- Cancer Pain and Relief and Palliative Care in Children. Geneva, World Health Organization.(1998).
- Textbook of Pediatric Palliative Care. Eds. Hain R., Goldman A., Liben S. (In Press).
- Jankovic M., Eden T., et al. Guidelines for Assistance to Terminally Ill Children with Cancer: A Report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. [Comment]. Medical & Pediatric Oncology 33(4): 395-8. 1999.
- Spinetta J.J., Jankovic M., et al. Guidelines for a Therapeutic Alliance between Families and Staff: A Report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. Medical & Pediatric Oncology 32(1): 44-8. 1999.
- Spinetta J.J., Jankovic M., Ben Arush M.W., Eden T., Epelman C., Greenberg M.L., Gentils Martins A., Mulhern R.K., Oppenheim D., Masera G. Guidelines for the Recognition, Prevention, and Remediation of Burnout in Health Care Professionals Participating in the Care of Children with Cancer: Report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. Med Pediatr Oncol. 2000 Aug;35(2):122-5.

WEB

- ACT: http://www.act.org.uk/pages/star.asp. El sitio de la British Association for Children with Life-Threatening Conditions (ACT) has plenty of material about pediatric palliative care. Some of the resources include Guidelines to develop pallative care services, a discussion list, and Symptom Control Guidelines.
- The Pediatric Pain Sourcebook: http:/painsourcebook.ca/.
- Fundación Natalí Dafne Flexer: www.fundacionflexer.org (en español).

PROGRAMA DE CUIDADO PALIATIVO NEONATAL

Margarita Bidegain (Traducido por Augusto Sola, con pequeñas ediciones)

INTRODUCCIÓN

La Academia Americana de Pediatría y el Instituto de Medicina de EE. UU. han recomendado implementar un modelo de cuidado integrado, con coexistencia de esfuerzos curativos y confort paliativo, algo sumamente necesario para los RN con condiciones que amenazan su vida y condiciones médicas crónicas, más allá de cuál sea su resultado final. El programa, por supuesto, debe incluir a la madre y los familiares.

Un alto porcentaje de la mortalidad pediátrica ocurre antes del primer mes de vida, en unidades de cuidado neonatal, dentro de hospitales. Sin embrago, todavía es infrecuente que se les ofrezcan programas organizados de **cuidado paliativo** a estos RN y sus familias.

A pesar de que muchas muertes neonatales ocurren como consecuencia de anomalías congénitas complejas, inmadurez extrema o enfermedades muy serias, hay pocos datos publicados de programas de cuidados paliativos neonatales.

Un programa de cuidados paliativos en neonatología debe facilitar el confort y el cuidado médico, mejorar el ambiente donde ocurre la muerte de un recién nacido, proveer apoyo psico-socio-emocional y espiritual, y facilitar la planificación de directivas anticipadas. Un objetivo es que al final de la vida se acorte la estancia hospitalaria y el proceso de morir, y se disminuyan las extracciones de sangre, los procedimientos invasivos o no, y los días de ventilación mecánica. Para ello se debe proveer un cuidado holístico, con compasión, de apoyo en forma coordinada, continua y consistente. En la unidad de Duke, el proceso se resume a continuación.

La transición de los objetivos terapéuticos para pasar de ser curativos a ser paliativos presenta desafíos de comunicación y de enfoque, tanto a los agentes de salud como a los familiares. Se requiere desarrollar guías para optimizar el manejo del dolor y otros síntomas, mejorar la comunicación, brindarles mejor apoyo a las familias, facilitar la transición del cuidado en la unidad al cuidado domiciliario o en otro lugar "no tan intensivo". Además, se debe mejorar el apoyo para la tristeza, la pena y el duelo que la familia experimenta.

Un equipo multidisciplinario se forma y se encarga de desarrollar un protocolo con guías, planes de cuidado de enfermería y otros.

DESARROLLO DEL PROGRAMA

ASPECTO CLÍNICO

Nuestro programa, *Duke Neonatal/Infant Palliative Care Program*, incluyó dos neonatólogos, un eticista, una enfermera especializada, tres enfermeras de UCIN, un asistente social, una persona religiosa, un especialista en el desarrollo familiar, y un experto en temas de duelo y pérdidas. A lo largo de reuniones frecuentes fueron estableciendo las guías y un foro para educación, retroalimentación y evaluación del programa.

Se desarrolló una guía de interrupción de los tratamientos, medicamentos y registros, junto con plan de cuidados de enfermería y de educación para padres.

1. Signos y síntomas de muerte inminente: Dolor/agitación, disnea, ansiedad, letargo, y muchos otros seguramente conocidos por el lector.
2. Medicación: Manejo del dolor y otros síntomas, propósito de su utilización, efectos colaterales.

   Intentar mantener el puntaje en ≤3 en una escala de 1 a 10.

   Intervenciones no farmacológicas.

3. Recursos: Fascículo/documento: "Preparándose para las últimas horas de la vida". Servicio de apoyo para el duelo. Servicio Pastoral. Una línea telefónica.
4. Guardar recuerdos: Cosas que la familia desee mantener (fotos, cabello, ropita, ítems espirituales, etcétera). Rituales culturales y/o religiosos.
5. Cuidado paliativo: Comprendiendo el proceso de la enfermedad y el deterioro de la condición clínica del RN, planear para el proceso y el momento del final de la vida y la muerte. Proceso empático y compasivo para el retiro de la tecnología en uso. Presencia de la familia.

Todos los profesionales de la salud en UCIN también requieren educación y apoyo.

Evaluación del programa: Por medio de encuestas (cada 6-18 meses). Evaluar cuántos recién nacidos que fallecen y sus familia son incluidos en el programa de cuidados paliativos.

CUIDADO PALIATIVO NEONATAL

En el centro de esta actividad está un recién nacido con una enfermedad terminal o una que amenaza su vida. Los cuatro pilares fundamentales que deben interrelacionarse son:

- Optimizar la calidad de vida del recién nacido durante este tiempo, con manejo adecuado del dolor y otros síntomas.
- Apoyo emocional, cultural, psico-social y espiritual a la familia.
- Apoyo a las familias y al equipo profesional con etapas del duelo y tristeza.
- Comunicación abierta y empática sobre el fin de la vida. Educación, apoyo.

PROTOCOLO DE CUIDADO PALIATIVO NEONATAL, UNIVERSIDAD DE DUKE

IDENTIFICACIÓN ANTENATAL

1. El equipo de obstetricia solicita una consulta neonatal en los casos sospechados de fetos con diagnóstico de enfermedad letal.
2. El consultor neonatal analiza la condición del feto, las pruebas antenatales, el pronóstico, y los deseos de la familia en relación con el cuidado al nacer y después.
3. El plan de cuidado preliminar se elabora con obstetricia y se documenta en la historia clínica materna.

PARTO Y NACIMIENTO

4. El equipo neonatal asiste a todos los nacimientos donde se ha anticipado el cuidado paliativo.
5. Evaluar la condición del RN en detalle y, si hace falta, modificar el plan preliminar de cuidados.
6. El objetivo es mantener juntos a la madre y el hijo. Determinar el lugar físico para ese cuidado de la madre y su hijo, basado en los deseos de la familia y las necesidades esperadas de cuidado.

IDENTIFICACIÓN NEONATAL

7. Evaluar la enfermedad neonatal y su posible respuesta a tratamiento para determinar si es candidato al cuidado paliativo.
8. Juntar toda la información para poder describir todos los aspectos involucrados. El neonatólogo responsable del RN, la asistente social o el psicólogo neonatal y la enfermera que estará a cargo deben contar con toda la información. Determinar la necesidad de apoyo espiritual, según los deseos de la familia.
9. Documentar en la historia clínica todas las conversaciones en equipo e interdisciplinarias.
10. Llevar a cabo conferencias o reuniones con la familia tantas veces como sea necesario, y conversar y escuchar sobre los objetivos y deseos de ellos para con el bebé.
    a. Clarificar la comprensión de la familia sobre la condición del bebé y los objetivos del cuidado.
    b. Evaluar con empatía el estilo individual de la familia para la toma de decisiones y sus preferencias.
    c. Comunicar toda la información en forma clara, sensitiva, sin apuros y en un lugar con privacidad.
    d. Evaluar las necesidades físicas, emocionales y espirituales de la familia y sus preferencias.
    e. Desarrollar planes para sedación y analgesia.
    f. Identificar un profesional con quien la familia se pueda comunicar diariamente. Documentar que esto ocurre.
11. Documentar todas las conversaciones y las expectativas de la familia, y las limitaciones de intervenciones médicas.
12. En algunos lugares de EE. UU. se requiere escribir en las órdenes médicas la indicación de "No Resucitar". Considero que esa práctica debe desaparecer en el cuidado paliativo. Lo que se hace es cuidar al RN y su familia, y permitir la muerte natural.
13. Lograr al máximo posible la continuidad del cuidado de enfermería y médico.
14. Cuando haya cambios, anticiparlos y preparar a la familia presentándoles los nuevos profesionales.
15. Ningún nuevo profesional debe cambiar los planes elaborados previamente y en conjunto con la familia.

CANDIDATOS PARA CUIDADO PALIATIVO

PRENATAL

- Anencefalia
- Trisomía 18

- Trisomia 13
- Agenesia renal bilateral y similares (Potter, otros)
- Displasia Tanatofórica
- Anomalías múltiples complejas (incompatibles con la vida)

POSTNATAL

- **Problemas Genéticos.** Trisomías 13, 15, 18. Triploidía. Displasia Tanatofórica, osteogénesis imperfecta letal. Errores del metabolismo que pueden ser letales.
- **Problemas renales.** Síndrome de Potter. Agenesia renal con hipoplasia pulmonar. Algunos casos de enfermedad renal poliquística severa.
- **Anomalías del SNC.** Anencefalia, acrania, hidranencefalia, hidrocefalia con ausencia de tejido cerebral, enfermedades neurodegenerativas (atrofia espinal muscular y otras).
- **Problemas Cardíacos.** Anomalías inoperables. Pentalogía de Cantrell (ectopia cordis).
- **Anomalías estructurales.** Onfaloceles gigantes, siameses inoperables, anomalías craneofaciales severas (como agnatia-microstomia y otros) incompatibles con la vida.
- **Prematurez extrema.** Definir esto es complejo y local. Ver otras secciones.
- **Enfermedad desvastadora.** RN, de cualquier edad gestacional, en quienes el tratamiento, según la evaluación de los neonatólogos y padres, sólo está prolongando el proceso de morir y el sufrimiento, y tienen el derecho a una muerte más natural.

Nota del editor: En este breve resumen, la Dra. Bidegain (con pequeñas ediciones realizadas) nos deja claro la importancia y complejidad de establecer un programa de esta naturaleza. Deseo finalizar esta sección con algunas frases que tal vez puedan servir para aquellos que lleven adelante programas como éste.

Toda ciencia se convierte en poesía después de haberse convertido en filosofía.

Novalis

La manera de dar vale más que lo que se da.

Pierre Corneille

El bien que hemos hecho nos da una satisfacción interior que es la más dulce de todas las pasiones.

René Descartes

El sentimiento tiene casi siempre ideas justas, porque no hay tiempo para entregarse a reflexiones sutiles.

L.A. de La Beaumelle

Cuando el corazón es bueno, todo puede corregirse.

Goethe

Contra los valores afectivos no valen las razones, porque las razones no son nada más que razones, es decir, ni siquiera verdades.

Miguel de Unamuno

Manejar el silencio es más difícil que manejar la palabra.

Georges Clemenceau

Suavizar las penas de los otros es olvidar las propias.

Abraham Lincoln

El llanto es a veces el modo de expresar las cosas que no pueden decirse con palabras.

Concepción Arenal

(Las lágrimas son el sagrado derecho del dolor)

Nacemos con lágrimas, entre lágrimas transcurre nuestra vida y con lágrimas cerramos el último día.

Ovidio

¿Qué sería la vida si no tuviéramos el valor de intentar algo?

Vincent Van Gogh

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics (2000) Committee on Bioethics and Hospital Care. Palliative Care for Children. *Pediatrics,* 106; 351-357.
- Gale G. and Brooks A. Implementing a Palliative Care Program in a Newborn Intensive Care Unit. Advances in Neonatal Care, 6(1), 37-53. 2006.
- Brandon D.H., Docherty S.L. & Thorpe J. Infant and Child Deaths in Acute Care Settings: Implications for Palliative Care. Journal of Palliative Medicine. 10(4), 910-918. 2007.
- Catlin A. & Carter B. Creation of a Neonatal Palliative Care Protocol. J Perinatol. 22;184-195. 2002.
- Pierucci R.L., Kirby R.S., Leuthner S.R. End-of-Life Care for Neonates and Infants: The Experience and Effects of a Palliative Care Consultation Service. Pediatrics; 108: 653-660. 2001.
- Miniño A.M., Heron M.P., Murphy S.L. and Kochaneck K.D. Deaths: Final Data for 2004, National Vital Statistics Reports Vol. 55 No. 19, Hyattsville, MD. National Center for Health Statistics. 2007.

- Luethner S.R., Pierucci R.L. Experience with Neonatal Palliative Care Consultation at the Medical College of Wisconsin. Journal Of Palliative Medicine 4; 39-47. 2001.
- Field M.J., Behrman R.E. Eds. When Children Die: Improving Palliative and End-of-Life Care for Children and their Families. Committee on Palliative and End-of-Life Care for Children and their Families, Board on Health Sciences Policy. Institute of Medicine Washington, D.C. The National Academies Press. 2003.
- Moro T., Kavanaugh K., Okumo-Jones S. and Vankleef J.A. Neonatal End-of-Life Care: A Review of the Research Literature, Journal of Perinatal and Neonatal Nursing, 20, 262-273. 2006.
- Carter B.S. & Bhatia J. Comfort/Palliative Care Guidelines for Neonatal Practice: Development and Implementation in an Academic Medical Center. Journal Of Perinatology *21*:279-283. 2001.

WEB

- http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr55/nvsr55_19.pdf.

Capítulo

DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES ÉTICAS EN PERINATOLOGÍA Y SERVICIOS NEONATALES

VII

1. Ética. Conceptos generales
2. Ética en recién nacidos tratados con ventilación mecánica
3. Un enfoque narrativo a la ética y la reparación narrativa

ÉTICA. CONCEPTOS GENERALES

1

Augusto Sola | Roeric H. Phibbs

"Curar algunas veces, ayudar con frecuencia, consolar siempre".

(En la base de la estatua a orillas del lago Sarnac, NY. Honrando a Edward Trudeau [1.848-1.915] por su compromiso con los pacientes con tuberculosis antes de la era antibiótica)

"Lo peor del sufrimiento del moribundo está en la soledad que lo acompaña".

André Malraux, "La condición humana"

"Los relojes avanzan en forma regular, pero el hombre, tan irregular es el hombre que avanza, que nunca es constante, nunca avanza con certeza absoluta".

Thomas Otway (1.652-1.685)

INTRODUCCIÓN

Comenzaremos con algunas generalidades, muchas de ellas ya escritas en nuestro primer libro de 1.987. Iremos entrando en tema, cubriendo muchos y varios aspectos de la ética en neonatología. Hacia el final, pondremos ejemplos de la vida real para la reflexión ética.

La bioética es la rama de la ética que aspira a proveer los principios orientadores de la conducta humana en el campo biomédico. Etimológicamente, proviene del griego *bios* y *ethos*, que significa *ética de la vida*, la ética aplicada a la vida humana y no humana. En un sentido más amplio, sin embargo, la bioética no se limita al ámbito médico, sino que incluye todos los problemas morales que tienen que ver con la vida en general. La bioética es una disciplina relativamente nueva y el origen del término corresponde al oncólogo norteamericano Van Rensselaer Potter, quien utilizó el término por primera vez en 1.970 en un artículo publicado en la revista de la Universidad de Wisconsin *Perspectives in Biology and Medicine* (Perspectivas en biología y medicina) y cuyo título ostentaba por primera vez dicho término: "*Bioética: la ciencia de la supervivencia*". Posteriormente, Potter publicó un libro con el título *Bioethics: Bridge to the future* (*Bioética: Puente hacia el futuro*).

La ética en los cuidados intensivos neonatales se describe por primera vez a fines de la década del 70 en un manual del Dr. Al Jonsen, junto con pioneros neonatólogos de la Universidad de California en San Francisco, como W. Tooley, R.H. Phibbs, J.A. Kitterman y G.A. Gregory. En ese momento, yo era *fellow* en ese programa y nuestra formación incluía dos horas por semana con Al Jonsen conversando de vicisitudes cotidianas de recién nacidos muy enfermos o moribundos y de los hábitos y costumbres de nuestro accionar en la unidad. En definitiva, valiosísimas dos horas semanales de nuestra ética a los inicios de mi carrera profesional en neonatología. Siento una profunda gratitud para los que comenzaron con esto y me siento muy afortunado por haber tenido la oportunidad de estar ahí en ese momento histórico.

Por la íntima relación que existe entre la bioética y la antropología, la visión que de ésta se tenga condiciona y fundamenta la solución ética de cada intervención técnica sobre el ser humano. En la unidad neonatal y en nuestra práctica profesional, el criterio ético fundamental es el ***respeto*** al ser humano, a sus derechos inalienables, a su bien verdadero e integral, o sea, respeto a la dignidad de la persona.

La mayoría de las sociedades tiene reglas legales que gobiernan el comportamiento, pero las normas éticas son más amplias e informales que las leyes. La ética y la ley NO son lo mismo. Una acción puede ser legal pero no ética o ilegal y ética. Algunos dicen que la moralidad es sentido común. Si así fuera, ¿por qué hay tantas

disputas éticas y problemas en nuestra sociedad? Todas las personas, de una u otra manera, reconocen algunas normas éticas comunes. Pero personas distintas interpretan, aplican y equilibran estas normas de forma diferente, según sus propios valores y sus propias experiencias en la vida.

Los ***problemas éticos*** se presentan casi a diario en la práctica neonatal y frecuentemente son resueltos por médicos en formación y/o por médicos de mucha experiencia que pueden no haber tenido la oportunidad de reflexionar sobre todas las consecuencias de su accionar. Algunas veces, estas decisiones deben ser tomadas con rapidez sin mucho tiempo para la reflexión, pero en otras oportunidades el proceso es con más tiempo. Una consideración importante es la de anticipar y planificar, para que la falta o demora en la toma de decisiones no sea excesiva; a la vez, siempre se debe contar con el acuerdo al menos tácito de todos los que estén involucrados, y esto lleva su tiempo. Las decisiones son complejas, en una situación real y concreta, como lo son la vida y la muerte. Pero son ineludibles a la condición humana en el cuidado intensivo neonatal. Tanto los médicos que dan las indicaciones como las enfermeras que las implementan, los padres que soportarán las consecuencias de lo que se decida, las ***autoridades del hospital*** que son responsables de la disponibilidad y utilización de los recursos, como la ***comunidad*** a la que el hospital sirve, deben comprometerse en estos problemas.

Seguramente muchos de los lectores habrán estado personalmente involucrados en el proceso de morir de muchos recién nacidos, con buenas y con malas experiencias. No escribo estos párrafos desde la filosofía o la ética teórica, ni como miembro de algún comité de ética. Las enseñanzas que ellos me han provisto me ayudan a ayudar en la práctica. Me sirven cuando transito el proceso de morir de un niño y cuando estoy involucrado y comprometido emocionalmente con ese caso *único e individual*. La filosofía, la ética y los comités institucionales de ética, no pueden decirnos qué hacer ni cómo hacerlo en cada situación, única e irrepetible. Los clínicos y las enfermeras que pasan horas hablando con los padres, que transitan paso a paso cada situación, son los que tienen la responsabilidad de asumir esta tarea cada vez mejor. Escribo estos párrafos desde el punto de vista del clínico, combinando lo aprendido de cada familia con los aprendizajes ético-filosóficos. El objetivo es simple: que cada vez desempeñemos mejor nuestra tarea en beneficio de la familia que tenga que transitar esta experiencia tan difícil.

Debemos aceptar que mucha de nuestra moralidad como médicos radica en hacer bien nuestro trabajo, aplicando conscientemente los conocimientos y las habilidades que hemos adquirido. Muchos de los problemas aparentemente éticos pueden resolverse en términos casi técnicos cuando podemos responder en forma afirmativa a preguntas como las siguientes:

1. ¿Podemos reconocer la muerte o una lesión irreversible del cerebro en un recién nacido como se hace en el niño mayor o el adulto?
2. ¿Conocemos lo necesario sobre el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de determinadas patologías como para hacer una predicción pronóstica alejada exacta?
3. ¿Conocemos a los padres de nuestros pacientes lo suficiente como para entender las consecuencias alejadas para ellos de las opciones que les plantearemos o que haremos en su nombre? Y si no, ¿no sería conveniente encontrarnos con ellos antes de no asumir ninguna conducta con su hijo?
4. ¿Entendemos los problemas que pueden ocasionar las aparentes inconsistencias en la calidad de los cuidados que se brindan o en la actitud? Por ejemplo, ¿por qué se ventila a este recién nacido y no a aquél otro?

En muchos casos, existe tiempo disponible como para consultar con otras personas que tienen los conocimientos y la experiencia que ayudan a tomar la mejor decisión posible en circunstancias difíciles.

Muchos han hablado y escrito de ***Comités de Ética*** institucionales que preservando la responsabilidad del neonatólogo permitirían apreciar cada caso en toda su complejidad e individualidad. Esto es tema de controversia, ya que los sábados o domingos y los días de semana por la noche es imposible congregar a los miembros para debatir y dialogar de un caso que podría beneficiarse con ello. Los miembros de dichos comités muchas veces no transitan, no se involucran con la situación real y concreta, no conocen a los padres ni comprenden todas las patologías y/o pronósticos. Tienen utilidad y ayudan en muchas circunstancias, pero se ha dicho que su valor está más en la educación y en visiones globales que en casos concretos en tiempo real.

Es necesario preguntarnos qué es la ***ética***, cuál es su contenido y en qué medida el médico debe manejarse con los principios que aquélla establece y cómo los debe aplicar en su práctica asistencial.

La ética es la descripción filosófica que estudia y esclarece los principios y fundamentos de la ***moral***. Es la ciencia que trata de las acciones humanas en orden a su bondad, que importan al fuero interno o al aspecto humano *y no* al orden jurídico.

Ética en su raíz etimológica deriva de la palabra *ethos*, que significa hábitos o actos. La raíz griega *ethos* posee dos acepciones. La más antigua significaba residencia, lugar donde se habita, pero la más usual a partir de la filosofía aristotélica es el modo de ser o costumbre, todo aquello que el uso común ha aceptado, las normas que rigen la convivencia social. La voz griega *ethos* se tradujo al latín como *mos*, que también significa costumbre. Una definición de ética según Heideger: "Es un proceso del pensamiento que fortalece la identidad personal. Es el pensar que afirma la morada del ser". Según Aristóteles, es "un modo de ser; un carácter o una forma de vida, que se va adquiriendo al crecer". La ética intenta elucidar los principios o las bases de la vida moral. De alguna manera es la teoría de los hechos morales. Se ocupa de las acciones y los actos humanos, siempre dentro de una situación concreta y real (como lo son la vida y la muerte).

La preguntas fundamentales de la ética son las ***preguntas de la conducta***: ¿Qué debemos hacer en casos particulares? El estudio de la ética es lo que puede proveer la respuesta. O sea, podemos ver a la ética como la materia que intenta proveer dirección a la conducta.

El *objetivo de la ética médica* son los actos libres y deliberados ejecutados por el médico en su relación con los enfermos y con sus colegas en sus actos profesionales, utilizando para ello los principios generales de la moral.

Los ***dilemas éticos*** en medicina se plantean cuando coexisten estas tres condiciones:

1. El paciente presenta una condición con riesgo de muerte o potencialmente letal.
2. Existen formas o procedimientos terapéuticos que han demostrado tener éxito en el tratamiento de esta condición.
3. Esta terapéutica puede ocasionar o perpetuar algún perjuicio serio inaceptable para el paciente. Este daño puede traducirse en sufrimiento, dolor prolongado y extremo o el mantenimiento de la vida en un estado vegetativo, con escasa o ninguna oportunidad de alcanzar una interrelación humana normal en el futuro.

ASPECTOS FILOSÓFICOS Y CONCEPTO DE MUERTE

Han existido en la literatura abundantes trabajos relacionados con la definición de la ***muerte***. Antes del desarrollo de la moderna tecnología médica, la detención de la respiración y la suspensión de la circulación de la sangre se aceptaban universalmente como signos *suficientes* de muerte. Sin embargo, la tecnología ha hecho posible revertir estas alteraciones y devolver la vida a una persona, lo que sucede con relativa frecuencia en las unidades de cuidados intensivos, por ejemplo después de un paro cardiorrespiratorio. En la actualidad, la dificultad radica en que muchas funciones vitales pueden ser mantenidas mientras otras ya han cesado. Desde el punto de vista holístico existen variedades de estados intermedios entre la vida y la muerte. Por lo tanto, nos enfrentamos con el problema de que puede no haber una línea divisoria precisa entre la vida y la muerte. Lo que antes se aceptaba universalmente ahora es *reversible* y así surgen las preguntas: ¿Hay sólo *una* definición de muerte? ¿Existen muchas definiciones correctas que son válidas según los contextos en los que se las use?

Existen distintos criterios filosóficos sobre la definición de muerte, desde Platón y Aristóteles hasta el presente. La definición debe cumplir ciertos requisitos: a) no puede ser arbitraria (como podría ser alguna definición científico-matemática), b) debe ser persuasiva, ya que cualquiera que propone una definición de muerte estará *ipso facto* implícitamente plateando algún modo determinado de acción u omisión. Por lo tanto, la definición requiere una justificación ética y debe ser racional. No es suficiente que sea intuitiva, emotiva, o que apele a la práctica médica o autoridad.

Es altamente probable que el concepto de muerte *no* pueda ser *definido* en un sentido estricto debido a la complejidad de tener que incluir todas las propiedades que son lógicamente *necesarias* y *suficientes* para esta definición. Así, es tal vez comprensible que exista un *concepto* de muerte biológico, otro médico, otro legal, otro moral, teológico y/o metafísico. Ninguno de ellos es estrictamente igual a alguno de los otros.

La muerte es un proceso *continuo* pero *complejo*. Así, por lo menos en teoría, existen un número de procesos diferentes y la terminación de cualquiera de ellos puede ser utilizada como definición de muerte. Por razones obvias, los procesos cerebrales son los que más fácilmente podrían utilizarse en una definición de muerte, ya que el cese de la circulación o de la

respiración, si no son revertidas, conducirá en alguno u otro momento a la muerte del cerebro. Para ello, en medicina, más que utilizar *una definición* se han intentado definir ***criterios de muerte***. El único requisito para una definición de muerte sobre el que hay acuerdo es la condición absoluta y necesaria de *irreversibilidad*. Por supuesto que la irreversibilidad no es *suficiente*, ya que podemos especificar qué función particular se ha perdido en forma irreversible, y esto no significa esto muerte.

Se debe diferenciar entre los *signos* clínicos (o indicadores) y los *criterios* (o determinantes) de muerte. Los *criterios* se relacionan a las propiedades que pertenecen al significado de muerte; *los signos* son las evidencias clínicas de que esos criterios han sido satisfechos. Los signos son observables directamente por métodos clínicos o de laboratorio y las condiciones inferidas de ellos son los criterios de muerte. Así, por ejemplo, la relación entre un signo clínico como un EEG plano y su significado, muerte cerebral, es una *relación* empírica basada en la observación. Si la destrucción total del cerebro es una condición *necesaria* de muerte o un criterio de muerte, no es *una pregunta* empírica, sino un interrogante con gran significado de análisis conceptual.

Los filósofos contemporáneos sostienen que la muerte se produce cuando una *persona* deja de existir. ¿Debemos asumir que cuando el cerebro (o parte de éste) deja de funcionar esa persona deja de existir? ¿Es el coma irreversible suficiente para decidir que la muerte ha acontecido? ¿Cómo pueden resolverse estas preguntas?

Para la ***ética kantiana***, en el concepto de muerte se considera a las personas como el fin último y no simplemente como medios. La muerte ocurre en la persona como una unidad integral, o sea que es la persona en su totalidad la que muere y no sólo parte de ella, siendo a este respecto la personalidad simple e indivisible, no separada en partes o clasificada en grados. La muerte sucede en *forma continua*, y se produce en un *momento* determinado; es un fenómeno *holístico* (que le sucede a la persona como un todo) e *irreversible*. Éstos serían los requisitos formales del concepto de muerte, que podrían ser utilizados en forma práctica, moral y legal.

Desde el punto de vista material o médico, los diversos criterios de muerte establecidos proveen las condiciones *suficientes* para la muerte pero, sin duda, no establecen las condiciones *necesarias* de muerte. Pero hay muchas condiciones suficientes de muerte que son de escasa utilidad práctica. Por ejemplo, el haber nacido en el año 1.000 o el haber sido enterrado en 1.930 son condiciones suficientes de muerte, pero obviamente no son condiciones necesarias. Una condición necesaria de muerte es, por supuesto, el equivalente lógico a la ausencia de una condición suficiente de vida. ¿Pero quién puede decir con seguridad qué representa esto?

Muchos de los signos o criterios utilizados para determinar la muerte son condiciones suficientes de muerte bajo circunstancias normales, pero en situaciones anormales no lo son. Por ejemplo, es el caso del EEG plano no diagnóstico de muerte si es realizado bajo hipotermia o con uso excesivo de drogas, tal como lo consigna la ley de trasplantes de órganos (en Argentina el artículo 21 de la ley 21.541, presente en forma igual o similar en todos los países). Estas situaciones se complican y se encuentran cada vez más dificultades de naturaleza lógica como resultado de intentar definir la muerte en condiciones creadas por la tecnología médica moderna.

El punto crítico en la UCIN es que la tecnología moderna nos *brinda* el poder controlar en muchas oportunidades el momento y la manera de morir. No podremos revertir el deterioro de muchas funciones que mantienen la vida pero sí preservar muchos de los procesos a los que nos referimos como signos vitales. Debido a que muchas de estas modificaciones funcionales pueden ser *revertidas* (por ej., paro cardíaco, paro respiratorio, etcétera) no pueden ser utilizadas como criterios de muerte en forma simplística.

El resultado de estos avances es la paradoja de poder controlar el momento de la muerte. Los elementos materiales que determinan la existencia de la muerte pueden llevar a algunos sujetos a manejarlos por medio de la avanzada tecnología médica, pudiendo ser potencialmente reversibles. Paradójicamente, si podemos postergar la muerte al mantener una persona con respirador, entonces no podemos utilizar la presencia de la muerte para justificar apagar el respirador. *Una persona estaría muerta sólo si apagáramos el respirador, pero podemos apagar el respidaror sólo si esa persona está muerta. Parece kafkiano, pero no lo es.*

DECISIONES ÉTICAS EN EL PERÍODO NEONATAL

La mayoría de estas decisiones se confronta cuando se emplean métodos complejos para mantener la vida, incluida la ventilación mecánica asistida, las drogas y una variedad de opciones de cirugía mayor.

Las decisiones en el período neonatal se tornan difíciles, ya que el pronóstico en muchas de las condiciones no es conocido con certeza. También es más difícil porque el paciente no puede hablar por sí mismo. La mayoría de los autores está de acuerdo que los padres deben estar incluidos en las conversaciones, ya que ellos actuarán para el mejor beneficio del paciente. Sin embargo, hay algunas restricciones al respecto (ver más adelante). La decisión también es más difícil porque uno puede mantener la respiración artificial y los signos vitales cuando se ha alcanzado un estadio de irreversibilidad para la función cerebral. La definición y los criterios para la muerte cerebral en el recién nacido en muchas circunstancias no son tan precisos como lo son en la edad pediátrica o en el adulto.

Las decisiones que pueden asumirse son: a) continuar con la acción, b) no proporcionar tratamiento, o c) discontinuar el tratamiento instituido. Esto puede presentarse en diversos momentos de la vida del recién nacido.

La decisión de iniciar tratamiento o de no brindarlo es una decisión con idéntico contenido ético que la decisión que se tomará más adelante con relación a continuar el tratamiento o suspenderlo. La decisión de comenzar una terapéutica en el momento de nacer no impide que se tome una decisión más adelante para retirarla, cuando se conozcan más detalles del caso o cuando algunos factores se modifiquen. Así, se ha dicho que "*la buena ética comienza con buenos datos*" y es

por ello que es tan importante conocer el *pronóstico* de la *enfermedad* con la mayor certeza posible.

Uno de los tres componentes esenciales para que exista un ***dilema ético***, como se señaló previamente, es que se trate de una forma técnica terapéutica que sea estándar, que haya sido evaluada y que tenga probabilidad de éxito en un caso determinado. No hay requerimiento moral o ético de utilizar una terapéutica que *no* dará resultado. Muchos casos en neonatología en los que se decide a conciencia no brindar o suspender tratamientos que mantengan la vida en realidad no presentan un dilema ético. En los casos en que los hechos del caso son analizados cuidadosa y detalladamente y resulta obvio que la terapéutica no tendrá éxito y será inútil, no hay dilema.

Cuando se presenta un caso potencial de dilema ético, el primer paso para analizar el caso es obtener la mejor estimación de la posibilidad que la terapéutica tenga éxito. Para estimar el éxito de dicha terapéutica es fundamental poseer datos precisos sobre ésta. Los datos clave son los de ese hospital y los del equipo de enfermeras y médicos que planean proveer ese cuidado. Uno no puede basarse en datos de otros centros con otra tecnología ni en datos que ya sean antiguos. Por ejemplo, se presenta un niño de 800 g con síndrome de dificultad respiratoria severo que a las seis horas requiere ventilación mecánica con presiones elevadas y 100% de oxígeno. En su hospital existe una unidad de cuidados intensivos que no ventila un número elevado de recién nacidos con dificultad respiratoria, pero que tiene resultados adecuados con recién nacidos de peso de nacimiento mayor a 1.500 g. El éxito en esa unidad sólo es moderado para los niños entre 1.000 y 1.500 g. De los últimos diez niños menores de 800 g que se han ventilado con enfermedad pulmonar severa, ninguno ha sobrevivido. *Conclusión*: en esa unidad de cuidados intensivos no existe una forma efectiva de tratamiento para este niño. El hecho de que en algún otro centro o en alguna otra parte del mundo la sobrevida para este grupo de niños oscile entre un 40 y un 70% no modifica los hechos en esta unidad de cuidados intensivos neonatales. Intentar ventilar a este niño parecía ser inútil. Si se decide ventilarlo uno puede estar desarrollando medicina experimental o innovadora.

Otro problema en neonatología es la toma de decisiones inmediatamente después del nacimiento. El dilema en este caso puede presentarse frente a un niño extremadamente inmaduro y de muy bajo peso, y también frente a un niño con múltiples malformaciones congénitas. El peso de nacimiento es fundamental ya que es el mejor y el único indicador de viabilidad en los recién nacidos de muy bajo peso. El primer paso para la reanimación debería ser pesar al recién nacido, lo que sólo insume diez segundos y no demora significativamente la reanimación. Para poder tomar decisiones basadas en hechos y conocimientos reales se deberían conocer permanentemente las tasas de sobrevida para cada intervalo de peso de nacimiento en los niños de muy bajo peso. Estos datos deberían ser de intervalos de a 150-250 g para los niños con un peso entre 1.000 y 1.500 g y de intervalos de a 100 g para los niños <1.000 g. Si el recién nacido se encuentra en un grupo de peso donde la sobrevida tal vez no sea muy buena (25 a 40%) *no* se debe observar al recién nacido durante varios minutos para luego proceder con la reanimación si el niño aparenta responder más o menos en forma adecuada espontáneamente. Esto es muy probable que garantice un mal resultado. Consideramos que se debería dar la mejor posibilidad al niño realizando una reanimación óptima de comienzo inmediato. Luego, si el niño no evoluciona bien, podrá llegar el momento de retirar el apoyo terapéutico.

El pronóstico puede cambiar en estos niños de muy bajo peso de acuerdo con la patología presente. Así también podrá modificarse la decisión, basados en hechos reales cuando el cuadro puede ser observado en su totalidad. Por ejemplo, si en su hospital la sobrevida de los niños de 850 g es el del 33%, pero la sobrevida de los niños de 950 g *con* enfermedad de membrana hialina es de 0%, la situación podría contemplarse de la siguiente manera. Al nacer el niño de 850 g, el único signo pronóstico que tiene es el peso de nacimiento. Tal vez entonces debería brindarle una reanimación óptima. Si después de ocho horas de vida el recién nacido presenta síndrome de dificultad respiratoria severa y en agravamiento, el pronóstico ahora ha cambiado en este ejemplo hipotético. La posibilidad de un tratamiento exitoso ha variado del 33% al nacer al 0% a las ocho horas de vida Así, no existirá en su hospital una forma comprobada de tratamiento que tenga probabilidades de éxito para este niño.

Obviamente, también existen casos especiales en los niños de extremo bajo peso que nacen vigorosos. En ocasiones, puede nacer un niño cuyo peso de nacimiento sea aún inferior al de los sobrevivientes de más bajo peso que han sido tratados en el pasado. Este recién nacido podría aparentar ser muy vigoroso y sano al nacer. En este caso, tal vez lo mejor sea comenzar inmediatamente con la reanimación óptima. Éste podría ser un caso muy raro que evolucionará en forma adecuada y después de una prolongada internación presentará un buen pronóstico. Más frecuentemente, sin embargo, dicho recién nacido, si sobrevive, puede evolucionar con enfermedad pulmonar severa y el pronóstico será el que se había anticipado originalmente.

El otro problema se plantea en los niños con malformaciones múltiples congénitas. La decisión, si el niño nace asfixiado, es aquí aún más difícil. No es simple realizar un diagnóstico preciso de malformaciones congénitas y de síndrome pocos segundos después del nacimiento. Si quedan dudas, también recomendamos proceder con la inmediata reanimación, ya que hay muchos síndromes en los que la apariencia externa realmente es anormal e inusual, pero que cursan con adecuada función intelectual y psico-social durante los años posteriores. No reanimar a estos recién nacidos sería agregar la posibilidad de un daño permanente u obviamente contribuir a la muerte. Sin embargo, si después del tratamiento inicial y las primeras horas o los primeros días de observación en la Unidad de Cuidados Intensivos se puede diagnosticar ya con precisión la presencia de un síndrome que sería incompatible con la vida, entonces luego podrá retirarse el tratamiento que se estaba brindando o no reiniciar medidas terapéuticas que prolongan la vida si el recién nacido las requiriese.

Los conflictos éticos contemporáneos más agudos en torno a la muerte del recién nacido, asimilable a cualquier adulto, son:

a. Dejar morir en paz no es lo mismo que matar. La ***eutanasia pasiva*** es una virtud en ética médica cuando el recién

nacido y su familia o el médico consideran que es prudente no utilizar medios desproporcionados o extraordinarios para un determinado paciente agonizante. La ***eutanasia activa***, matar para aliviar el dolor o la agonía, vulnera el derecho a la vida y a la libertad de decisión, y transforma al médico en agresor.

Clásicamente, se hablaba de medios ordinarios y extraordinarios. Hoy se prefiere decir medios ***proporcionados*** y ***desproporcionados***. El ejemplo típico es el recién nacido con graves defectos congénitos, al que se le deben brindar sólo los medios proporcionados para una buena vida humana, y el médico y la familia no necesitan inquietarse (ni el profesional temer el juicio de mala práctica) si no se le brindan todos los medios desproporcionados a las posibilidades de la enfermedad que presenta, de la familia o de la unidad donde es asistido. Surge aquí el segundo conflicto.

b. Decidir a quién hay que dejar morir y a quién atender con más empeño.

El problema del *triage*, palabra de origen francés que significa elegir y separar el pescado fresco y descartar aquel que no lo es, fue planteado por vez primera por Jean Larrey, cirujano jefe de los ejércitos napoleónicos, al disponer la sistematización de la evacuación de los heridos en el frente de batalla. En la actualidad, el médico puede y debe asegurarle a su comunidad los derechos básicos de la salud y de la vida para todos, pero brindará el mayor cuidado a aquellos que más lo necesiten y aquellos que más se beneficiarán del tratamiento.

Como se mencionó antes, en general se piensa que los padres actuarán en el mejor interés de su niño. Sin embargo, ocasionalmente existen algunas excepciones en las que los integrantes del equipo de salud deberán interceder para proteger los derechos del niño. Esto se puede ejemplificar claramente en los casos en los que existe terapéutica efectiva que es estándar y se encuentra disponible, y con la cual es muy probable lograr un resultado excelente. Por ejemplo, un niño de 2 kg con enfermedad de membrana hialina moderada que requiere tratamiento con CPAP y 50% de oxígeno. La sobrevida en el centro donde este niño se encuentra para niños con este tipo de patología es, supongamos, del 97%. El seguimiento de estos niños muestra <5% con alteraciones neurológicas mayores. Este niño *debe* ser tratado. Si los padres manifestasen desacuerdo con este tratamiento, en este tipo de situación en general se debe a que ellos no entienden los hechos y están confundidos y atemorizados. Una vez que se ha comenzado con la terapéutica y ellos han tenido la oportunidad de comprender la situación, los padres se encuentran muy satisfechos de que el tratamiento se haya provisto. Desde el punto de vista médico-legal, el médico actuante estará exento de culpa, ya que habrá actuado frente a un real estado de necesidad, causando un mal para evitar otro mayor inminente a que ha sido extraño (art. 34, inc. 3° del Código Penal).

Existen decisiones éticas que no son fácilmente resueltas por el médico. Éstos son los casos en los que la terapéutica probablemente será efectiva pero su utilización implica un riesgo alto de producir dolor y prolongado sufrimiento o alteraciones y secuelas severas. Éstos son casos que se presentan con relativa frecuencia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Los padres deben desempeñar una función fundamental en la toma de esta decisión, ya que si el niño sobrevive, ellos serán los que vivirán con el problema por años y no el médico. Las decisiones en estos casos son muy complicadas por muchos motivos. Lo primero que hay que recordar es que se debe contar con *hechos* y no sólo con opiniones o presunciones. En este tipo de situación, en las que se contempla la posibilidad de retirar o de no administrar procedimientos terapéuticos, puede ser útil que el caso sea analizado por un comité de ética del servicio de neonatología o del hospital, creado para tal fin. Por supuesto que los integrantes de dicho comité deben haber tenido un entrenamiento especial en la toma de decisiones éticas en neonatología.

Otro punto que debe ser enfatizado es que muchas formas de *no acción* y omisiones tienen las propiedades lógicas ordinarias de acción. Esto es importante porque el simple "no hacer algo" no quiere decir que el problema esté resuelto. Un médico que se rehúsa a brindar tratamiento debe ser capaz de dar una razón para no tratar. En muchos casos, esto es posible. Así, dejar que un paciente muera, cae en esta categoría de no tratamiento o de no acción y representa una acción de la cual uno debe poder dar explicaciones y debe ser responsable, de la misma manera que uno lo podría hacer por tratar o por matar. Si estos dos extremos -*tratar y dejar de tratar* un enfermo- se manejan con criterio, muchos pacientes mejorarán y, lamentablemente, otros morirán, pero lo harán *con dignidad*. Es importante proteger en el momento de la muerte la dignidad de estos recién nacidos, que son personas humanas, contra el tecnicismo abusivo. Hablar del derecho a morir no significa procurar la muerte, sino permitir que la muerte ocurra cuando tiene que ocurrir, sin prolongar el acto de morir, sin ***cacotanasia***, sin tortura, preservando el derecho a morir con serenidad y dignidad cristiana. El objetivo en neonatología es una vida útil y no el tiempo durante el cual se puede mantener al corazón latiendo. El equipo de salud debe ser útil y no perjudicial, recordando y reflexionando que existen situaciones en UCIN cuando hacer todo lo que uno puede es perjudicial y no es útil ni beneficioso.

Las decisiones terapéuticas en la unidad de cuidados intensivos neonatales son complejas, técnica y socialmente. Con el avance de las técnicas médicas se han ido originando interrogantes vinculados a la aplicación o utilización de dicha tecnología en circunstancias determinadas. Las decisiones terapéuticas críticas deben ser basadas tanto en consideraciones médicas como en consideraciones éticas. ¿Quién debe ser el médico experimentado que toma las decisiones sobre la terminación o continuación del tratamiento? Gran parte del dilema que estas decisiones acarrean proviene del pronóstico incierto de muchos recién nacidos. Es razonable pensar que ese médico sea la persona con mayor experiencia en medicina neonatal y en el seguimiento a largo plazo de los recién nacidos de alto riesgo y que conozca el caso íntimamente.

Cuando se discuten pacientes que pueden ser candidatos para la suspensión del tratamiento es frecuente que médicos más jóvenes siempre prefieran optar por el tratamiento. También, en otras circunstancias, puede ser que, interpretando incorrectamente lo que parecería ser un pronóstico sin esperanza, favo-

rezcan su interrupción. Si los médicos con menos experiencia o las enfermeras no deben ser los que tengan la palabra final, entonces nunca se los debe dejar en una posición en la que ellos sientan que deben tomar la decisión porque ningún otro lo hará. Nunca deben sentir que el médico más experimentado piensa que el caso está perdido pero no toma la decisión de interrumpir el tratamiento. En dichas situaciones los médicos o las enfermeras de hecho pueden tomar la decisión de suspender el tratamiento al reducir, inconscientemente, la intensidad y calidad de sus esfuerzos. Esta decisión, obviamente, carece de los procesos de evaluación que consideramos esenciales para una decisión ética. Una solución para este problema es una discusión abierta sobre la situación de cada paciente que podría ser candidato para la interrupción de terapéuticas de apoyo vital. Si se decide la interrupción del tratamiento, se requiere que aquellos que son responsables inmediatos del cuidado del paciente estén informados de las razones de esta decisión y que se les permita expresar libremente su opinión al respecto. Si por otro lado no se retirará el tratamiento, es importante que aquellos que proveen la atención directa entiendan completamente las razones de esta decisión. En estos casos podría suceder que algunos de esos integrantes del equipo de salud consideren inapropiado continuar con el tratamiento de un paciente en particular, debiendo iniciarse una discusión abierta del caso. En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales activas, este tipo de discusiones deben suceder con frecuencia y según se presenten los casos.

La asistencia en la muerte es una etapa de la atención médica *irrenunciable* e *intransferible*, y se trata con mayor extensión en otra sección. Esta atención es patrimonio de todo el equipo de salud de la UCIN, ya que puede y debe ejercerla tanto el médico como la enfermera u otro miembro del grupo, y cada circunstancia en particular -en cuanto a los lazos y las relaciones del paciente- es la que determinará sobre quién o quiénes recaerá la responsabilidad operativa de esta atención.

La neonatología siempre ha tenido problemas éticos. No fue hasta que más y más pacientes recién nacidos sobrevivieron que se comenzó a pensar seriamente sobre lo que se empezó a llamar la calidad de vida para esos niños que se estaban recuperando de la muerte. El conocimiento moderno, la instrumentación y los productos tecnológicos y su aplicación en UCIN han sido cada vez más exitosos para evitar la muerte neonatal. Sin embargo, son menos capaces y algunas veces definitivamente incapaces, para ofrecer lo que la mayoría de la gente llamaría una calidad de vida aceptable ulteriormente. Por ello, es difícil o imposible que se pueda desarrollar alguna norma universalmente aplicable para resolver estos problemas éticos tan importantes.

ALGUNAS FRASES

A lo largo de más de 30 años de práctica neonatal, muchas frases me llevaron a reflexionar sobre temas en la ***ética neonatal***. Tal vez algún lector las haga propias.

"*Los relojes avanzan en forma regular, pero el hombre, tan irregular es el hombre que avanza, que nunca es constante, nunca avanza con certeza absoluta*".

Thomas Otway (1.652-1.685)

"Si no sabes dónde vas, cualquier camino te conducirá allí".

"Comienza al principio", dijo el Rey con solemnidad, "y continúa hasta que llegues al final: entonces detente".

Lewis Carroll, Alicia en el país de las maravillas

"El estándar de justicia depende de la igualdad en los poderes que se enfrentan. De hecho, los más fuertes hacen lo que tienen poder para hacer y los más débiles aceptan lo que tienen que aceptar".

(Guerra del Peloponeso, 400 AC)

"Si da resultado, sigue haciéndolo. Si no da resultado, deja de hacerlo. Si no sabes qué hacer, no hagas nada". (y consulta con quien respetes).

Konner, consejo a estudiantes de medicina; Becoming a Doctor: A Journey of Initiation in Medical School, NY, Viking, 1.987

"La vida sólo puede ser entendida para atrás, pero debe ser vivida para adelante".

Soren Kierkegaard

"La falta de creencias es un acto de fe; de lo único que podemos estar seguros es de la incertidumbre".

John Mortimer

"El sabio no es aquel que sabe todas las respuestas, sino quien entiende bien todas las preguntas".

Albert Einstein

"Los infiernos de las controversias son temporarios, mientras que sus beneficios son permanentes".

Reverendo R. HAI.I. 1.749

"No podemos dejar de lado la responsabilidad que nos viene cuando aceptamos tener en nuestras manos, de una u otra manera, el destino biológico de un hombre, una mujer o un niño".

Zuelzer

"Viajar con esperanzas muchas veces es mejor que la llegada".

R. L. Stevenson

Al decir de Isaiah Berlin: "*Los fines y propósitos humanos son muchos, no todos compatibles entre sí... Así, la posibilidad de conflicto - y tragedia- de tipo personal o social, no puede ser eliminada de la vicia humana. La necesidad de elegir entre hechos concretos es una característica inevitable y fundamental de la condición humana*".

Moltman (1.972): "*El poder de la naturaleza, o del destino, era ciego. El poder del hombre, si es que será humano y/o responsable, debe ser viendo.*"

"*No hay ninguna buena razón por la cual un niño que hubiese muerto rápidamente, en calma, en alguna época anterior, tenga que morir una muerte peor o permanecer vivo mucho más tiempo en circunstancias degradantes. ¿Por qué tenemos que aceptar esta clase de 'progreso médico'?*"

D. Callahan

"*Los tratamientos médicos incluyen medicación, el apoyo respiratorio y también el aporte nutricional o de hidratación cuando son administrados en forma artificial o tecnológica*".

(Judicial Council de la Ama. Ama News, 3/86)

"*Viajar es fatal para la gente con prejuicios, para los discriminadores y para los de mente cerrada*".

Mark Twain

"*Sólo quien transitó sus propias tormentas conoce el verdadero significado de la palabra paz*".

A. Leigard

"*Cuando un médico no sabe de lo que habla, lo mejor que puede hacer es callarse la boca...*"

Carlo Collodi, Pinocho

"*La mayor paradoja de esta era informática es que ha brindado un aura de importancia a la opinión desinformada*".

La explosión sin precedentes en la investigación biológica y en las aplicaciones médicas le ofrece a la humanidad alivio de algunos de sus sufrimientos importantes, pero a la vez presenta dilemas éticos de complejidad agobiante. En la actualidad, podemos mantener la vida de recién nacidos que hace dos décadas hubiesen fallecido prontamente. Pero a veces esto produce un impacto negativo, privando al bebé de su dignidad y causándole sufrimiento, prolongando el malestar de quienes lo aman y afectando o removiendo su *autonomía*.

En el manejo cotidiano de métodos que incluyen técnicas de cuidados y de diagnósticos complejos operan muchos factores. Uno de ellos, a veces relegado, es el de discernir entre tecnología y verdad. El uso de *muchas* de las tecnologías modernas de diagnóstico y tratamiento sin duda ha sido muy útil para muchos recién nacidos. Sin embargo, las opciones frente a su utilización muchas veces son difíciles. Sobre todo porque en muchos casos no hay certidumbre. Y si no se acepta la incertidumbre, se pierde parte de la verdad. Y la tecnología se queda así, sin verdad.

Las preguntas fundamentales de la ***ética*** son las ***preguntas de la conducta***: ¿Qué debemos hacer en casos particulares? El estudio de la ética es lo que puede proveer la respuesta. O sea, podemos ver a la ética como la materia que intenta proveer dirección a la conducta.

En este capítulo nos referimos solamente, por supuesto, a la ética en el cuidado intensivo neonatal. Sin embargo, la ética en el cuidado intensivo neonatal no puede ser comprendida sino dentro de algún panorama general, variable de región a región. Los signos visibles de una economía incierta, la globalización, los intereses espurios, el capitalismo salvaje, las elevadas tasas de desempleo y la pobreza, la falta de justicia y la abundancia de corrupción hacen cada vez más difícil satisfacer las demandas de justicia social en muchos países del mundo, incluidos aquellos llamados industrializados, desarrollados o del primer mundo. Si bien diversos países atravesaron o atraviesan actualmente situaciones bastante similares, los aspectos locales de cada zona son únicos, como lo son cada uno de los individuos que forman parte de una comunidad y de una Unidad de Cuidados Intensivos. Tal vez, cuando los tiempos son duros, las guías morales se hacen más necesarias y son buscadas más con más frecuencia por más seres humanos, porque la tentación durante esa época está al máximo nivel. Tal vez, ocurre lo contrario y muchas de esas situaciones de cierto temor e inseguridad aumentan la competencia desleal y hasta la persecución en el accionar profesional. Brevemente hacia el final de esta sección hablaremos de prácticas profesionales reñidas con la ética y hasta inmorales. En situaciones así, el pesimismo no sólo es comprensible, sino racional.

La tecnología que se suponía iba a salvar a muchos habitantes de países emergentes y desarrollados, en la actualidad presenta más problemas que soluciones. Los casos que incluyen decisiones éticas complejas son frecuentes y similares en todas las UCIN. Pero cada uno es único e individual. Si pensamos cuidadosamente, si reflexionamos sobre lo que estamos haciendo y si nos involucramos, no faltarán los dilemas éticos en nuestra actividad cotidiana en UCIN. En general, los casos que se presentan no son tan claros y prolijos como los escritos por filósofos y expertos en ética, en artículos y capítulos de la literatura. Por ello es que la ética en el cuidado intensivo neonatal en realidad es una práctica, y no una crisis ni una expresión de deseos. Tampoco es un comité o un artículo en una revista o en un libro de texto.

La *ciencia* de la medicina nos permite (a veces, no siempre) saber de presentes definidos y futuros posibles. Sin embargo, después de escuchar a un grupo de médicos expertos sobre los resultados de complejos estudios, unos padres escribieron: "*Nos fuimos a casa confundidos, agobiados y abrumados. Nos quedamos allí sin salir durante tres días, tratando de entender, tratando de saber qué hacer*". El *arte* de la medicina, por otro lado, es saber cómo trabajar con los bebés, los padres y las familias para obtener el mejor futuro posible. Los padres esperan certidumbre, por cierto. Para no confundirlos es recomendable que los que asumimos la responsabilidad científica asumamos que no hay certidumbre, hay sólo probabilidades. Tal vez, lo que nos debemos esforzar por lograr con certidumbre es el apoyo permanente a la familia.

Ésa será una de las pocas certidumbres que sí puede existir en el cuidado neonatal, a diferencia de los tratamientos, pronósticos y resultados. Éstos últimos siempre son inciertos y a veces ambiguos, ya que pueden salvar una vida pero también pueden dañar otra vida para siempre.

Desde el punto de vista del desarrollo humano, de su capacidad de sentir empatía o no, de su sensibilidad o la carencia de ella, de su personalidad e identidad, hay muchísimo escrito. Aquí, unas breves reflexiones sobre la ***identidad***. La identidad de una persona se basa en muchos factores, por cierto todos de importancia. Hay cuatro pilares fundamentales que seguramente no sólo forman parte de nuestra identidad, sino que son importantes en nuestras actitudes éticas. Estos pilares son:

- Lo que la persona en realidad es.
- Lo que la persona cree que es.
- Lo que la persona desearía ser.
- Lo que otros creen que es.

La ***actitud ética*** depende, tal vez en gran medida, de la interacción entre estos pilares y de cuál es el más importante o prevalente en una situación concreta. Aquella definición de ética de Heidegger incluye muy claramente la identidad: "*Es un proceso del pensamiento que fortalece la identidad personal. Es el pensar que afirma la morada del ser*". La ética intenta elucidar los principios o las bases de la vida moral. De alguna manera es la teoría de los hechos morales. Se ocupa de las acciones/actos humanos, siempre dentro de una situación concreta y real (como lo son la vida y la muerte).

DECISIONES EN LA TERAPIA NEONATAL

Las decisiones en la terapia intensiva neonatal pueden ser la puerta para un futuro de mucha salud o para uno sin ella, y también para la muerte. Los pasos que se siguen para llegar a esa decisión son tan importantes, o aun más importantes, que la decisión en sí misma. Por ello TRANSITAR, VIAJAR, PARTICIPAR, ACOMPAÑAR son tan fundamentales en las decisiones éticas.

>> TABLA 1. Circunstancias posibles frente a la toma de decisiones.

	COINCIDENCIA EN EL ENFOQUE DE PROVEER O CONTINUAR INTERVENCIÓN/ TRATAMIENTO		NO COINCIDENCIA EN EL ENFOQUE PARA PROVEER O CONTINUAR INTERVENCIÓN/ TRATAMIENTO		
Padres	Sí	No	Sí	No	¿Duda?
Equipo médico	Sí	No	No	Sí	Sí o No
	Resolución*		Dilema ético		

** La resolución sólo es verdadera cuando la coincidencia en el enfoque se toma teniendo como absoluta prioridad el mejor interés del recién nacido.*

El dilema existe cuando hay dos valores, ambos de importancia, y hay que elegir según diferentes posibilidades, ya que puede llegar el momento en el que haya que comprometerse con una de ellas sin estar seguro, con incertidumbre. De alguna manera, esto quiere decir que, al decidir así, sacrificamos una verdad en beneficio de otra. Este punto es técnica, humana y socialmente complejo en terapia intensiva neonatal. No sabemos qué puede hacerlo menos difícil. Sin embargo, podemos decir que las decisiones éticas suelen tomarse de una manera más apropiada cuando los integrantes del equipo de salud neonatal (médicos, enfermeros, trabajadores sociales y otros) reconocen, enfrentan y elaboran *sus propios sentimientos ambivalentes*. Claro que cuando esto también han podido realizarlo los padres del bebé, la decisión es más calma aún; podría decirse más sana para todos. Lo que es importante recordar es que la situación no se hace menos difícil al no transitarla. No decidir es una manera de decidir. Según A. Leigard: "*Sólo quien transitó sus propias tormentas conoce el verdadero significado de la palabra paz*".

Existen muchas facetas y varios pasos al intentar *tomar* una decisión en forma ética (o mejor, *al participar en la toma* de la decisión). En estos dilemas insolubles del cuidado intensivo neonatal hay preguntas, pero no suele haber una respuesta correcta. Hay elecciones difíciles que traen consigo valores morales contradictorios o que se conflictúan entre sí.

Se han escrito muchas fábulas para mostrarnos de qué se tratan los dilemas. Una que puede ejemplificar este conflicto de valores morales y de decisiones difíciles es la siguiente:

Un hombre cruzaba el río con su mujer y su madre cuando apareció una jirafa en la costa. Él levantó su arma para matarla y en ese momento la jirafa le dijo que si él disparaba, su madre moriría; si él no disparaba, su esposa moriría. ¿Qué haría usted si estuviese en su lugar?

Dicho simplemente, hay conflictos que no tienen una solución satisfactoria. Algunos teóricos llaman a esto el juego o la competencia de suma cero. Si gana uno, pierde el otro. Al elegir algo, se gana una cosa y se pierde otra. Muchos individuos responderán a la pregunta de la fábula basados en las consecuencias de cada uno de esos actos y en los valores que cada uno le asigna a esas consecuencias. A la especialidad neonatal en general, además de enfrentar cada uno de estos dilemas, le queda la posibilidad futura de disminuir la frecuencia de dilemas éticos de este tipo al intentar identificar nuevos caminos posibles.

¿QUIÉN ES EL QUE TOMA LA DECISIÓN? ¿CÓMO? ¿CUÁNDO? ¿CON QUÉ INFORMACIÓN?

Se ha escrito mucho sobre la gran importancia de la ***autonomía***. A los adultos en los países libres se les permite tomar decisiones con respecto a su salud y tratamiento, sean éstas buenas o malas, siempre que sean decisiones con completa información previa. A diferencia de esto, los médicos que tratan niños son los defensores del niño. Y muchas veces deben decidir si las de-

cisiones de los padres se basan en el mejor interés del niño. Allí desaparece, entre los padres y los médicos, la autonomía con relación a los niños. El territorio de la custodia conjunta del recién nacido entre padres y médicos es un territorio árido y sin mapas. Es parecido a navegar en el medio del océano sin cartas marinas. Sin tormentas, casi todos podemos seguir la corriente en forma tranquila. ¿Hacia dónde ir y qué hacer cuando se nubla, cuando hay tormentas y la corriente es turbulenta? Todo parece estar muy bien con la autonomía cuando los padres participan y toman decisiones con las que el médico está de acuerdo o cuando los padres siguen el camino trazado por el médico. Las cosas muchas veces cambian, y en algunos casos se producen serias dificultades, cuando hay pensamientos y opiniones diferentes.

Una de las preocupaciones importantes en las tomas de decisiones ético-médicas, sobre todo en el cuidado intensivo, es la *disparidad* que existe entre el poder de los médicos y el de los padres. La disparidad en conocimientos, autoridad, presencia, estado social e ingresos hace muy difícil mantener la igualdad en el poder. En la sala de partos o luego, a lo largo de la internación en la terapia intensiva, el poder es desigual y groseramente injusto. A veces, estas relaciones, donde operan mecanismos de poder, desafortunadamente siguen reglas parecidas a las descritas en las guerras del Peloponeso, más de 400 años antes de Cristo: "*el estándar de justicia depende de la igualdad en los poderes que se enfrentan. De hecho, los más fuertes hacen lo que tienen poder para hacer y los más débiles aceptan lo que tienen que aceptar*".

Otra consideración importante, y también de gran preocupación en la toma de decisiones éticas, es la gran (innecesaria) *variabilidad*. Los sesgos y los enfoques que tienen los médicos para con estos problemas son, desafortunadamente para muchos padres, muy variables. Los sesgos y la gran variabilidad no bien reconocidos ni bien elaborados se mezclan e interfieren con la ***tarea ético-profesional*** de los neonatólogos. El desafío de la especialidad, y de cada uno consigo mismo, es eliminar o disminuir al máximo posible la disparidad y los sesgos en las decisiones éticas complejas que afectan a otros.

Luego de brindar información relevante, detallando todas las consecuencias de cada una de las tantas facetas del impacto de la decisión que se tomará, un médico puede decir en relación a tal o cual tratamiento (p. ej., cirugía cardíaca, VAF oscilatoria, drogas experimentales, Óxido Nítrico, ECMO, etcétera): "*Es la última posibilidad que tenemos para ofrecer a su hijo, y si no la usamos no va a sobrevivir*". ¿Qué piensa usted dirán los padres ante esta ´sentencia´? O bien el médico, aceptando una realidad, dice: "*No hay ningún tratamiento que pueda cambiar o mejorar lo que afecta a su hijita*".

Veamos de la vida real en situaciones únicas, individuales y concretas. Un médico les dice a unos padres de un RN moribundo: "*Es la única posibilidad que nos queda para ofrecer*". ¿Qué impacto tiene este enunciado "solemne" en los padres? Si el médico sabe que ese enunciado es realmente cierto, y que no sólo incluye la posibilidad de vivir, sino también la de ser una persona en el futuro, ¿debe entonces enfatizar el concepto? Si sabe que sólo se está refiriendo a una pequeñísima posibilidad de vida, casi con seguridad sin ninguna función neurológica futura, ¿debe siquiera mencionarlo? De cualquier manera, decir frases como ésa compromete el concepto de autonomía y reintroduce los sesgos inherentes en el ***paternalismo médico*** (véase más abajo).

En su rol de defensor del niño, aun con empatía por los padres, es frecuente que un médico proceda directamente (decida por sí mismo) con tratamientos intensivos, sin previamente conversarlo con los padres. O bien puede suceder que el médico filtre, guíe y/o enfatice algunos hechos o algunas palabras para lograr que se lleve adelante la decisión que el médico considera la mejor. Y aquí introduzco una frase algo dura, que sirve de ejemplo para entender que lo que yo considero bueno para otros puede no ser así. Fue escrita durante los tristes años de plomo de la Argentina, y decía así: "***Aquellos que nos torturan por nuestro bien, nos torturarán para siempre***". Si yo lo hago por el bien del otro (como los militares torturaban y mataban por "el bien de la sociedad") y me convenzo de esto, puedo seguir y seguir, en una forma algo hasta psicopática. Por ello, es importante preguntarnos con frecuencia: **¿QUÉ ESTAMOS HACIENDO? ¿QUIÉN LE ESTA HACIENDO QUÉ A QUIÉN?** No vaya a ser que guiados por buenas intenciones, creyendo que hacemos lo mejor por el bebé y la sociedad, estemos "torturando" al niño. Si hay alta probabilidad de que así sea, debemos no usar un tratamiento o interrumpir el tratamiento que se está empleando.

En el pasado, este tipo de problemas no existía. El curso clínico de un recién nacido enfermo era poco modificable con las acciones médicas. En la actualidad, esto no es así. Al decir de Moltman (1.972): "*El poder de la naturaleza, o del destino, era ciego. El poder del hombre, si es que será humano y/o responsable, debe ser viendo*".

A veces, los padres, cuando se sienten agotados o agobiados o solos o abandonados, le preguntan al médico: "*¿Usted qué haría si fuese **su** bebé?*" Si lo preguntan, ¿debemos contestar? Si lo contestamos ¿sabemos la respuesta? Una manera adecuada de responder es la de primero aclarar que si fuese *nuestro* bebé nosotros estaríamos afectados como padres, como lo están ellos. Tristes, doloridos y confundidos, como lo están ellos. Luego podríamos agregar que lo que haríamos en una circunstancia así se basaría en *nuestra* historia única, individual, usando *nuestra* visión de estas situaciones, y basados también en *nuestra* experiencia de nuestra tarea profesional. Y entonces, en los casos en que estamos seguros de que sí sabemos la respuesta y cuando hemos reflexionado lo suficiente sobre estos temas, podemos decirles que sí, que podemos compartir con ellos lo que haríamos *nosotros*. Pero que eso no quiere decir que ése sea el mejor o el único camino para todos los niños, ni para el niño de ellos. Y que tampoco quiere decir que *ellos*, los padres, tengan que hacer lo mismo que nosotros. Siempre debemos agregar que los seguiremos apoyando, buscando lo mejor para su bebé en todo momento. Y que respetaremos su manera de ver y vivir esta situación tan difícil que transitan.

Deseo que elaboremos y reflexionemos sobre el hecho de que no hablar con los padres o no reflexionar sobre el tema no quiere decir que no estemos decidiendo. *Estamos tomando la decisión de no participar en la decisión*. Y si seguimos con los cuidados intensivos o agregamos nuevos tratamientos, nos

demos cuenta o no, hemos decidido continuar (¿solos, tal vez? ¿por nuestra cuenta?). En definitiva, lo que *elegimos* hacer y lo que *rechazamos* hacer cuenta, es importante.

¿CÓMO Y QUÉ ES UNA DECISIÓN ÉTICA EN UCIN?

No me resulta fácil contestar esta pregunta. ¿A alguien le resulta simple?

Puedo comentar sobre qué es lo que NO lo es:

- **No** es sólo un procedimiento técnico.
- **No** es continuar con los tratamientos y evitar las conversaciones al respecto.
- **No** es confundir con argumentos esotéricos.
- **No** es presentar simplificaciones falsas de situaciones complejas.
- **No** es negar los límites.
- **No** es aceptar la receta para dilemas individuales y únicos de expertos no involucrados con el RN y la familia.
- **No** es seguir normas de aplicación uniforme.
- **No** es una constante.
- **No** es tomar decisiones por consenso.
- **No** es la actitud del rescate permanente.
- **No** es la política del nunca morir.
- **No** es la satisfacción con el rescate.
- **No** es la decisión de no terapéutica por debajo de tal o cual peso o edad gestacional.

Veamos y volvamos a ver bien lo anterior. Cada vez que hagamos algunas de esas cosas no estaremos preservando una ética profesional fundamental. Los primeros pasos en la decisión incluyen decidir cuáles son los mecanismos aceptables o los pasos que nos ayudarán y ayudarán al recién nacido y su familia durante el proceso. **Éstos incluyen:**

- Hacer las preguntas difíciles.
- Responder a las preguntas planteadas (de alguna manera, involucrándose).
- Implementar las decisiones una vez que se toman.

LOS ENFOQUES EN LA TOMA DE DECISIONES PUEDEN DIVIDIRSE EN CINCO GRANDES GRUPOS

1. Esperar hasta que exista seguridad o casi seguridad (paternalismo).
2. Actuar en el rescate permanente (paternalismo y algo más).
3. Hacer una encuesta estadística y proceder según la mayoría.
4. Buscar el consenso unánime.
5. Proceso de toma de decisión individualizado, basado en el diagnóstico, el pronóstico y las circunstancias individuales.

PATERNALISMO

Existe ***paternalismo*** en la práctica ética cuando se asume el rol de *tomador* de decisiones. Este rol les quita a los padres su derecho y responsabilidad de ***autonomía***. En general, es mejor proveer la mejor y más completa información posible, sin caer en tecnicismos y elucubraciones esotéricas, difíciles de comprender. Siempre evaluando qué decir y cómo decirlo, aceptando nuestras incertidumbres. Sin actuar en forma ***paternalista***, ya que en ese rol es imposible ser fiel a un RN enfermo y apoyar realmente a los padres en sus dudas, sus temores, sus ambivalencias, sus angustias y en la opciones que ellos prefieran elegir dentro de las posibles. Hacer *recomendaciones* es parte del rol médico. Con ellas los padres no se sienten cargados, si éstas se hacen con empatía y fidelidad. Pero hacer recomendaciones *no* es lo mismo que tomar las decisiones unilateralmente o presentar la información según nuestros sesgos y/o convicciones. Eso es paternalismo.

TRATAMIENTOS FÚTILES

La palabra ***fútil*** deriva del griego y quiere decir permeable, que deja salir el contenido. Se deriva de la mitología griega. Las hijas de Danaus fueron condenadas por los dioses a transportar agua en baldes con agujeros, desde abajo hasta arriba de una colina, y entregar el agua allí. No importaba cuántas veces trataban, llenando el balde y corriendo de abajo hacia arriba, nunca pudieron lograr cumplir con el mandato de transportar agua. En forma análoga, no importa cuántas veces se repita la intervención o el tratamiento, no logrará un propósito con sentido. Esto es fútil. Es cierto que en la actualidad hay un debate sobre cuándo usar esta terminología en la práctica clínica de la ética neonatal, pero al menos pude ser útil para nuestra propia autorreflexión en los casos concretos e individuales en los que estemos involucrados.

LAS INTERVENCIONES SE CONSIDERAN FÚTILES CUANDO

- No tienen ninguna racionalidad fisiopatológica.
- El máximo tratamiento está fracasando.
- La misma intervención ya ha fracasado en el mismo paciente.
- La intervención no logrará los ***objetivos del cuidado***.

> **Otras características de las intervenciones fútiles se basan en:**

- Estado fisiológico del paciente.
- Muerte inminente.
- Condición letal (a corto o largo plazo).
- Evaluación cualitativa (calidad de vida).

> **Algunas características menos claras de futilidad son:**

- Pequeña probabilidad de éxito.
- No se podrán alcanzar ***objetivos del cuidado*** que valgan la pena.

- Asignación de recursos necesarios para otro paciente que está mejor.

Ahora bien, en la práctica cotidiana a veces es difícil dar una definición precisa de futilidad. Así, los juicios y las decisiones con relación a la futilidad del tratamiento o la intervención pueden ser equivocados o inconsistentes. Sin embargo, al decir de Halevy y Brody, "*debemos tratar a la futilidad como las cortes tratan a la pornografía: reconociendo que aun cuando no puede ser perfecta y completamente definida, ciertamente sabemos que está allí cuando la vemos*".

Los tratamientos que sólo preservan un estado de inconciencia permanente y/o aquellos que no pueden llegar a eliminar la dependencia en el cuidado médico intensivo pueden ser considerados fútiles.

La determinación de si una terapéutica, sea cual fuere, es fútil, tiene que estar basada en ***datos*** y en juicios objetivos (*no hay buena ética sin buenos datos*). Sin embargo, no se debe esperar el 100% de certidumbre ya que, como dijimos, muchas veces no existe. Y además, si siempre esperamos ese grado de certidumbre del 100%, seguramente brindaremos tratamientos desproporcionados y tóxicos a muchos niños. Los códigos de ética nos dicen que no hay ninguna obligación ética de proveer ***tratamientos fútiles***. De hecho, la obligación ética es la de NO proveerlos, aun cuando sean requeridos. Así, en condiciones clínicas específicas, no es necesario proveer un tratamiento que no sea efectivo para la condición más importante o la que amenaza la vida si sólo está dirigido a mejorar un problema no principal (o secundario). Esto no incluye, por supuesto, medidas para calmar el dolor o brindar confort. De hecho, los consensos de varias sociedades médicas (*Society of Critical Care Medicine, American Medical Association, Hastings Center*, etcétera) han aclarado que no se deben utilizar tratamientos que no ofrecen beneficios y solamente sirven para ***prolongar el proceso de morir***.

> *En los casos donde hay dudas siempre es recomendable lo siguiente:*

- Evitar definiciones no claras para considerar la futilidad del tratamiento.
- Obtener una segunda o tercera opinión imparcial. Pedir a otro(s) especialista(s) (del grupo o de afuera) que evalúe(n) el caso independientemente, con calma. La opinión de profesionales no prejuiciosos (en un sentido u otro) siempre es de gran utilidad.
- Conversar abiertamente con los padres.
- Conversar y discutir con el equipo involucrado en el cuidado.
- Establecer guías de cuidado para todas las situaciones imaginables del caso individual.
- Ser consistente.
- Implementar ***cuidados paliativos***.
- No olvidar enfatizar lo que *sí* hará: qué cuidados *sí* se brindarán (calor, confort, analgesia, etcétera), en contraposición a quedarse en lo que *no* se hará (cuando se decide no utilizar una intervención, no reanimar o interrumpir el tratamiento actual).

Los médicos que proyectan sus propios valores en sus juicios y evaluaciones sobre cuál es la calidad de vida con la que vale o no vale la pena vivir pueden tomar decisiones inconsistentes, arbitrarias, desleales, injustas o aun de mala fe. El proceso y los pasos para interrumpir o para no iniciar o no brindar un tratamiento deben estar justificados y basados en principios éticos enunciados abierta y claramente, y en estándares de cuidado aceptables. Procediendo con calma, dando los pasos necesarios y esperando los tiempos de la familia, se logra preservar el mejor interés para el niño y el mayor bienestar posible para la familia, en muchos casos a pesar de la tristeza y el malestar reinantes.

Es frecuente, por supuesto, que aparezcan *conflictos de valores*. Éstos pueden originarse en personas que ni siquiera están, ni estuvieron nunca, involucradas en el cuidado del niño o no conocen en detalle el caso individual y todas sus circunstancias. En general, esto también lo hacen las personas que proyectan sus propios valores, sin esforzarse por ser leales al mejor interés del niño. Con este tipo de profesionales pueden aparecer preguntas de esta índole:

¿Cómo es que siguen tratando con todo eso a ese niño?

¿Por qué no pararán de una vez, no se dan cuenta de lo que le están haciendo?

¿A quién se le ocurre que se puede suspender el tratamiento?

¿Ustedes son médicos o asesinos?

¡Y OTRAS!

En ocasiones, algunos profesionales involucrados y leales a la familia y al niño encuentran que los hechos objetivos, los datos y el pronóstico pueden ser valorados de una manera diferente a la que ustedes o yo lo estemos haciendo. Y aun en otras circunstancias, los padres esperan un milagro. Y piden que se siga haciendo todo lo posible. Pero, si las intervenciones y los tratamientos en realidad son fútiles, sólo dañaremos al niño al continuar empleándolos. Las demandas de continuar brindando intervenciones fútiles pueden llevar a la frustración de los agentes de salud, casi igual que las demandas de no tratar a éste o aquel niño porque es de extremado bajo peso, o porque no hay quirófano o porque no hay personal o equipos. O por que no me pagaron ayer.

Si la familia espera un milagro, hay que trabajar con ellos, apoyándolos y esforzándonos por entender los objetivos y las posibilidades que ellos ven que se pueden llegar a obtener con el cuidado y las intervenciones brindados. Además de permitirles tiempo para aceptar las malas noticias, podemos intentar corregir sus puntos confusos, brindarles confianza de que el cuidado adecuado será provisto y transitar con ellos uno de los momentos más traumáticos de la vida: la muerte de un niño.

"No hay ninguna buena razón por la cual un niño que hubiese muerto rápidamente y en calma en alguna época anterior tenga que morir una muerte peor o permanecer vivo mucho más tiempo en circunstancias degradantes. ¿Por qué tenemos que aceptar esta clase de 'progreso médico'?"

D. Callahan

RESPONSABILIDAD AL INTERRUMPIR UN TRATAMIENTO

Nuestra responsabilidad ante la interrupción del tratamiento incluye reconocer que:

- Decidir es responsabilidad médica.
- Debemos explicar la dura realidad.
- Hay que preparar y presentar un plan de acción.
- Se requiere esfuerzo para participar y lograr acuerdos.
- También es parte de nuestra responsabilidad remover el sentimiento de culpa de los padres y familiares (y hay que asumirla).

Con el correr del tiempo, el concepto de *cómo cuidar a un recién nacido con enfermedad irreversible* ha sido claro. Y esto no es lo que hace (hábito, acto, conducta) algún jefe o médico de alguna UCIN en algún lugar. El concepto de *cómo cuidar a un recién nacido con enfermedad irreversible* ha sido claro a lo largo de la historia milenaria, desde el cuerpo hipocrático y los moralistas medievales, hasta los eticistas médicos, las diversas religiones y asociaciones médicas, y aun algunas cortes legales de la actualidad.

"Proveer el máximo de dignidad, respeto y confort posibles a cada uno de ellos para el resto de sus días, sea cual fuese su número. Y acompañar a la familia".

¿Cómo se define un tratamiento? La pregunta es importante. A veces, en las últimas horas o los últimos días de la vida de un bebé con enfermedad irreversible, también es fuente de conflicto la decisión de qué suspender y qué no suspender. *Los tratamientos médicos incluyen medicación, apoyo respiratorio, y también aporte nutricional o de hidratación cuando son administrados en forma artificial o tecnológica.*

Habiendo estado personalmente involucrado en el proceso de morir de muchos recién nacidos a lo largo de más de 36 años, en diferentes épocas y culturas, he tenido buenas y malas experiencias al respecto. Pero afortunadamente he tenido las experiencias, he transitado los procesos, me he comprometido con niños, familias, colegas. No escribo estos párrafos y estas secciones como miembro de algún comité de ética, que también lo he sido en California y Buenos Aires. Tampoco, por supuesto, lo puedo hacer desde la filosofía o la ética teórica. Las enseñanzas que me han provisto algunos neonatólogos, algunas enfermeras, algunos filósofos, algunos eticistas neonatales y muchas madres y muchos padres me ayudan a ayudar en la práctica. Esas enseñanzas me sirven cuando transito el proceso de morir de un niño y cuando estoy involucrado y comprometido emocionalmente con ese caso único e individual. Y espero poder transmitir algunas de estas vivencias para que la práctica ética neonatal en cada situación, única e irrepetible, sea profundamente transitada por los agentes de salud involucrados. Los clínicos y las enfermeras que pasan horas hablando con los padres, que transitan paso a paso cada situación, son los que tienen la responsabilidad de asumir esta tarea cada vez mejor. Como una vez me han escrito los padres de AJ, luego del fallecimiento de su hermosa hijita que había nacido con hipoplasia de ventrículo izquierdo: "*Deseamos para todos los sufrimientos futuros que las responsabilidades de los profesionales del arte de curar se definan más claramente para que sepan cuándo usar su don para la vida y cuándo usarlo para la muerte*".

Y entre otras cosas, los padres de GP escribieron: "*... la lección simple y profunda de la vida ... honrar la vida, gozar de cada momento, y dejarla ir ...* "

Escribo estos párrafos desde el punto de vista del clínico, combinando lo aprendido de cada familia con los aprendizajes ético-filosóficos. El objetivo es simple: que cada vez desempeñemos nuestra tarea mejor, en beneficio de la familia que tenga que transitar esta experiencia tan difícil.

Las citas anteriores son de cartas enviadas por padres unas semanas o algunos meses después de haber transitado uno de los momentos más traumáticos de la vida: la muerte de un niño, la muerte de su hijo. Hay muchas recibidas. Baste compartir un breve poema escrito por A.M., de 10 años de edad, a los 12 días del fallecimiento de su hermanito:

No alcanzó el tiempo, no viniste a casa.

No alcanzó el tiempo, no reí con ganas.

No me quedó tiempo para cantarte al dormir.

No pude escucharte empezar a hacer pis.

Pero sí que hubo tiempo para alzarte y muy cerca.

Y justo fue el tiempo para bautizarte.

Y un tiempo muy lindo fue verte soñar.

Y un tiempo muy justo al verte ya en paz.

Los padres de AJ nos hablan de la poca necesidad que a veces tienen los padres de oír y oír, y cuánto más pueden escuchar lo esencial sin que haya palabras. Lo importante, lo verdadero, muchas veces puede decirse sin palabras y eso no puede escucharse con los oídos. Lo esencial se escucha con el alma, con el corazón, o no se escucha nada. "*Fue la sabiduría universal que yacía en tus ojos, no tus palabras, lo que le habló a nuestra alma. Como un maestro con dudas, nos trajiste mensajes de silencio y fe, estimulándonos a ...* "

TRANSITAR Y OPINAR

He utilizado varias veces la palabra transitar en esta sección. Transitar, viajar, involucrarse en estos procesos complejos no es fácil, pero ¿cuál es la alternativa? Vale la pena el intento. Claro que dar opiniones sin involucrarse, criticar y hablar de otros les resulta más fácil a algunos. Usted, estimado lector, estimada lectora, usted que llegó hasta aquí, ¿puede diferenciar en su alma y corazón la diferencia entre transitar y opinar?

Con la intención de dejar algún estímulo más para el pensamiento y la reflexión, termino con los breves párrafos siguientes.

"*El viaje (transitar) muchas veces es mucho más importante que la llegada*. Pero... *viajar es fatal para la gente con prejuicios, para los discriminadores y para los de mente cerrada*". Mark Twain. A raíz de ello, me he dicho lo siguiente: "Que otros viajen es desestabilizador para las personas mediocres".

"Si no sabes hacia donde vas, cualquier camino te llevará allí". Lewis Carroll, *Alicia en el país de las maravillas*. (O bien podría decirse: Si no sabes adónde vas, en cualquier momento estás o llegas ahí. O quizá ya estás ahí, sin siquiera saberlo).

En el libro de Pinocho, con relación a los profesionales convocados por el hada madrina para determinar si Pinocho estaba muerto o no, después de las opiniones muy profesionales de los consultores, Pepe Grillo dice: *"Cuando un médico no sabe de lo que habla, lo mejor que puede hacer es callarse la boca"*.

Nos enseñan a brindar atención, a atender pacientes, a *curar*, todo muy importante. Pero ¿nos enseñan a *cuidar*? Nos enseñan a implementar tratamientos, a ayudar a mejorar la salud y salvar vidas, todo de suma importancia. Pero eso no es ganar. No es mejor médico el que más usa tratamientos, el que más vidas salva, el que más pacientes atiende, el que más cura. En el fondo, todos, médicos y no médicos, sabemos que lo que importa en la vida, mucho más que ganar, es ayudar a los demás, aunque ello en muchos casos signifique disminuir el paso, cambiar el rumbo, cambiar el enfoque, y esto incluye transitar y reflexionar. En la UCIN, esto de cambiar el rumbo no puede ser un proyecto individual, sino que, paso a paso, debe ser un proyecto colectivo, en equipo. Entre todos, juntos, seguro que se puede.

ALGUNOS EJEMPLOS DE LA VIDA REAL, EN SITUACIONES CONCRETAS, ÚNICAS, INDIVIDUALES

SITUACIÓN 1. Una niña de 30 semanas ha estado muy enferma. Ahora está mejor. La madre está con ella, como ha estado muchas horas cada día en las últimas semanas. En el cambio de turno de enfermería, la enfermera entrante, conversando con la madre, le comenta que "menos mal que fue sólo un susto lo de ayer, ya que por fortuna su hijita respondió a la reanimación cardiopulmonar que el equipo puedo hacer en forma oportuna". La madre reacciona muy sorprendida y comenta que no sabía nada de esto, pese a que hacia una hora los médicos le habían informado que la evolución de su hija seguía tan bien como siempre esta última semana y favorablemente. En resumen, por más de 24 horas y con una conversación con los médicos, la madre no ha sido informada de un hecho tan importante en la vida de su hija. Ella decide ir a hablar con el médico a cargo o el jefe de neonatología. ¿Usted qué piensa?

a. Hay que sancionar a la enfermera por hablar de lo que no le corresponde.
b. Es una falta a la ética profesional reanimar y no informar a los padres.
c. A veces está bien no informarles a los padres de algo vital para sus hijos. Sobre todo si el equipo que realizó la reanimación luego está muy ocupado en UCIN.
d. No es responsabilidad de los médicos del día siguiente informar de algo que ellos no hicieron.
e. Está bien no informarles a los padres de algo vital para sus hijos cuando el resultado es adecuado y el RN está bien.

Cualquier opinión distinta a lo mencionado en b es una falta de tránsito ("viajar", involucrarse) y además una grosería ética desde el paternalismo a la mentira.

SITUACIÓN 2. *Un médico escribe una dosis de morfina equivocando el punto decimal. La RN recibe 10 veces la dosis habitual*. La niña desarrolla apnea y debe ser intubada y ventilada. Luego se descubre el error.

a. Hay que informarles a los padres.
b. Está bien que el médico vaya y corrija la dosis escrita en la hoja de indicaciones médicas.
c. Hay que sancionar a la enfermera por no conocer la dosis de morfina y seguir una indicación médica equivocada.
d. Hay que tener mejores sistemas de seguridad y protección del paciente para que cuando ocurran errores de este tipo se detecten antes de administrar la dosis.
e. Está fuera de lugar que un médico, colega o jefe de servicio le digan algo al médico que cometió el error ya que éste puede sentirse perseguido.
f. El médico, colega o jefe de servicio que sabe del error y niega u oculta el problema, no está cometiendo un error, sino una gran falla a la ética profesional.

¿Hay dilema ético en e y f? Según los códigos que he leído, hay consenso uniforme de que la e es incorrecta. Puede ser difícil la conversación, pero ¿quién dijo que la vida profesional en UCIN es fácil? La f es correcta. Ocultar el hecho o escaparse es lo mismo que cuando una persona lleva por delante un ciclista que se cruza en la ruta y se escapa y abandona la zona, y otro lo ayuda a hacerlo. Decisiones, elecciones. De eso se trata la ética profesional. De eso también se trata la vida. Con relación a las otras posibilidades: La a es correcta y necesaria. La d también. Y la f también es correcta. La b es una grave afrenta a la ética profesional. Además, es ilegal. NO es un error, y debe ser sancionado, con profesionalidad y respeto. La c es incorrecta y no resuelve nada. La e es incorrecta, y sólo aumentaría la complicidad.

SITUACIÓN 3. *Un medicamento tiene una presentación externa (color/tamaño del frasco, de la ampolla, la píldora o cual fuere) muy similar o exactamente igual a otro medicamento. Se administra el medicamento NO deseado ni indicado, que resulta ser muy tóxico y letal para varios recién nacidos, hasta que se descubre el lamentable error.*

a. Hay que informarles a los padres y asumir la responsabilidad del error.
b. Si el error fue en la farmacia, hay que echar a todo el personal.
c. Si el error fue de enfermería, hay que echar a las enfermeras involucradas y a la jefa o supervisora.
d. Hay que mejorar los sistemas de seguridad y protección del paciente para que NO ocurran errores de este tipo.
e. El jefe de servicio, el director del hospital y otros que sepan del error, lo ocultan para proteger al personal involucrado y para no causarles más dolor a los padres que han perdido a sus hijos.

La mayor paradoja de esta era informática es que ha brindado un aura de importancia a la opinión desinformada.

ÉTICA EN LAS RELACIONES PROFESIONALES

La ***ética en las relaciones profesionales*** ha sido muy estudiada y existen descripciones de sus violaciones desde hace muchos pero muchos siglos. Poco existe escrito específicamente en la neonatología, pero esta disciplina, una rama o subespecialidad de la pediatría, pertenece a la profesión médica, ¿verdad?

Podemos reflexionar en esta parte de este capítulo sólo sobre algunos puntos, que no cubren este amplio y vasto tema de las relaciones profesionales. Pensemos en los siguientes:

- No divulgar información confidencial.
- No discriminar a colegas.
- No sabotear la tarea profesional y los objetivos de salud de otros profesionales.
- No intentar destruir a otro profesional.
- Reconocer y agradecer a nuestros maestros, desde ***Hipócrates*** (ver más adelante).
- No aceptar sobornos.
- No cobrar el denominado *ana-ana* (un porcentaje o una comisión por derivar un paciente, o por solicitar radiografías o estudios de laboratorio o imágenes más complejas).
- No alargar las listas de espera en el sector público de la salud para luego estimular que esos pacientes con necesidad vayan a nuestra práctica privada.

La ética no es coactiva, ni impone sanciones, pero hay *códigos deontológicos* que regulan la actividad profesional. Los códigos se realizan para mantener una línea de comportamiento uniforme. La ***deontología*** forma parte de lo que se denomina *ética normativa* con principios y reglas. La ética profesional estudia las normas vinculantes recogidas por la deontología profesional. La ética sugiere aquello que es deseable y condena lo que no debe hacerse. La deontología cuenta con las herramientas administrativas para intentar garantizar que la profesión se ejerza de manera ética.

La deontología es la teoría normativa según la cual existen ciertas acciones que deben ser realizadas, y otras que ***no*** deben ser realizadas, más allá de las consecuencias positivas o negativas que puedan traer. Es decir, hay ciertos deberes o ciertas obligaciones que deben ser cumplidos más allá de sus consecuencias. El ***altruismo moral*** sostiene que la mejor acción es aquella que produce las mejores consecuencias para todos menos para el agente que realiza la acción. La ***ética de virtudes*** es una teoría relativamente reciente según la cual una acción es moral si hacerla sería propio de una persona virtuosa. Por ejemplo, si para el utilitarismo hay que ayudar a los necesitados porque eso aumenta el bienestar general, y para la deontología hay que hacerlo porque es nuestro deber, para la *ética de virtudes* hay que ayudar a los necesitados porque hacerlo sería caritativo y benevolente.

Según los principios Aristotélicos, sólo son morales las acciones en las que se puede elegir y decidir qué hacer. En cambio, no son morales ni inmorales las acciones padecidas, compulsivas o forzosas. Lo que es moral o inmoral, ético o no ético, es la acción que depende de la voluntad (ver algunos ejemplos de la vida real mencionados anteriormente). ¿Cuándo se actúa correctamente? La forma correcta de actuar esta pautada por las costumbres de la comunidad a la que se pertenece y se aprende con la educación. Cuando se actúa de acuerdo con estas pautas, "se vive bien y se es virtuoso" (***Aristóteles***).

Hipócrates, hace muchos muchos siglos desarrolló la doctrina que ha tenido una gran influencia en el ejercicio de la profesión médica. El ***Juramento Hipocrático*** es un juramento público que pueden realizar los que se gradúan en medicina ante los otros médicos y ante la comunidad. Su contenido es de carácter ético, para orientar la práctica de su oficio. Aun cuando en la actualidad sólo tenga un valor histórico y tradicional, allí donde se pronuncia, el tomarlo es considerado como un rito de pasaje o iniciación después de la graduación, y previo al ingreso a la práctica profesional de la medicina. El Juramento está completo al final de la bibliografía, para el que esté interesado. Destaco aquí algunos puntos:

A aquel quien me enseñó este arte, le estimaré lo mismo que a mis padres; él participará de mi mantenimiento y si lo desea participará de mis bienes. Consideraré su descendencia como mis hermanos.

Instruiré por precepto, por discurso y en todas las otras formas a los discípulos unidos por juramento y estipulación, de acuerdo con la ley médica.

Pasaré mi vida y ejerceré mi arte en la inocencia y en la pureza.

Iré por el beneficio de los enfermos, absteniéndome de todo error voluntario y corrupción.

Guardaré silencio sobre todo aquello que en mi profesión, o fuera de ella, oiga o vea en la vida de los hombres que no deba ser público.

El Juramento Hipocrático ha sido actualizado por la Declaración de Ginebra de 1.948 en la Convención de Ginebra de la Asociación Médica Mundial. El texto tiene como finalidad principal la de crear un nuevo documento que cumpla la función que tuvo el texto hipocrático en el momento de su creación, la de crear una base moral para todos los médicos, sobre todo considerando la experiencia de la II Guerra Mundial. Pese a su pretensión de ser un texto internacionalmente aceptado, lo cierto es que esta Declaración ha tenido relativamente poca repercusión pública. El texto ha sido enmendado en 1.986, 1.993 y 1.994, y revisado en su redacción por la 170ª Sesión del Consejo Divonne-les-Bains, Francia, en mayo de 2.005, y por la 173ª Sesión del Consejo, Divonne-les-Bains, Francia, en mayo de 2.006, con la adición consagrada en el presente texto de lealtad y honor en el siguiente Juramento Médico. "Prometo solemnemente:

CONSAGRAR mi vida al servicio de la humanidad.

OTORGAR a mis maestros el respeto y la gratitud que merecen.

EJERCER mi profesión a conciencia y dignamente.

ENSEÑAR mis conocimientos médicos con estricta sujeción a la verdad científica y a los más puros dictados de la ética.

VELAR ante todo por la salud de mi paciente.

GUARDAR Y RESPETAR los secretos confiados a mí, incluso después del fallecimiento del paciente.

MANTENER, por todos los medios a mi alcance, el honor y las nobles tradiciones de la profesión médica.

CONSIDERAR como hermanos y hermanas a mis colegas.

NO PERMITIRÉ que consideraciones de edad, enfermedad o incapacidad, credo, origen étnico, sexo, nacionalidad, afiliación política, raza, orientación sexual, clase social o cualquier otro factor se interpongan entre mis deberes y mi paciente.

VELAR con el máximo respeto por la vida humana.

NO EMPLEAR mis conocimientos médicos para contravenir las leyes humanas, incluso bajo amenaza.

HAGO ESTAS PROMESAS solemne y libremente, bajo mi palabra de honor".

La ética, como dijimos al principio, ocurre en situaciones reales y concretas. Aquí se proporcionan un par de ejemplos sobre este tema, dos situaciones de la vida real. Un médico hace emplear a un familiar en un servicio cuando, si hubiera jurados y/o evaluadores sin conflictos de interés, las posibilidades de ingreso por méritos propios serían nulas o casi nulas frente a otros postulantes. Ese mismo médico habla y escribe de ética, conflictos de interés y el valor objetivo de los jurados. ¿Qué piensa usted? ¿Qué dice la ética sobre las relaciones profesionales, lo haga quien lo haga?

Una médica no consigue trabajo porque algunos pocos con cierto poder se encargan de desprestigiarla. El motivo no es que no cuidaba bien a los RN, o que llegaba tarde a trabajar, o que corregía hojas de historias clínicas, o que tenía problemas de adicción al alcohol, sino porque demostró graves errores médicos donde trabajaba antes. Las primeras y tantas otras causas deben ser resueltas en términos profesionales. La última debe ser condenada por la comunidad médica toda.

En elecciones, actos y hábitos, NO en palabras, ahí yace la ética. *Es mejor no hacer nada que hacer daño*. Cada uno decide sobre esto. A continuación, algunas palabras sobre la hipocresía y la mediocridad.

Hipocresía: Es el acto de pretender constantemente tener creencias, opiniones, virtudes, sentimientos, cualidades o estándares que uno en realidad no tiene. La hipocresía es así un tipo de mentira. Muchas veces incluye la inconsistencia entre aquello que se defiende y aquello que se hace y siempre es la negativa a aplicar en nosotros mismos los mismos valores que aplicamos en otros. Éste es uno de los males centrales de nuestra sociedad médica, que promueve injusticias en un marco de autoengaño. En muchos idiomas, un hipócrita es alguien que esconde sus intenciones y verdadera personalidad. En el ejercicio de nuestra profesión decidimos qué hacemos frente a estas situaciones.

Mediocridad: El *hombre mediocre* se titula el libro del sociólogo y médico argentino José Ingenieros, publicado en 1.913, donde opone dos tipos de personalidades: la del hombre mediocre y la del idealista, analizando las características morales de cada uno. El hombre mediocre es incapaz de usar su imaginación para concebir ideales que le propongan un futuro por el cual luchar. De ahí que se vuelva sumiso a los prejuicios, vive según las conveniencias y no logra aprender a amar. En su vida acomodaticia se vuelve vil y escéptico, cobarde. Los mediocres no son genios, ni héroes ni santos. Un hombre mediocre no acepta ideas distintas a las que ya ha recibido por tradición, sin darse cuenta de que justamente las creencias son relativas a quien las cree, pudiendo existir hombres con ideas totalmente contrarias al mismo tiempo. A su vez, el hombre mediocre entra en una lucha contra el idealismo por envidia. Intenta opacar desesperadamente toda acción noble, porque sabe que su existencia depende de que el idealista nunca sea reconocido y de que no se ponga por encima de sí. A mí entender, los mediocres no tienen voz sino eco, y son mucho peor que los muertos: no hacen nada pero ocupan lugar, frenan a otros, calumnian, e intentan impedir que se hagan cosas que ellos/ellas no quieren que pasen (salvo que las hagan ellos, claro). Claro que hay muchas frases sobre mediocridad. Comparto algunas de mi lectura a lo largo de los años.

Los espíritus mediocres suelen condenar todo aquello que está fuera de su alcance.

François de la Rochefoucauld (1.613-1.680)

En esta vida, algunos hombres nacen mediocres, otros logran la mediocridad y a otros la mediocridad les cae encima.

Joseph Heller, 1.923-1.999, escritor norteamericano

La mediocridad no se imita.

Honoré de Balzac, 1.799-1.850, escritor francés. (Podríamos agregar que la mediocridad no se autolimita).

La mediocridad, posiblemente, consiste en estar delante de la grandeza y no darse cuenta.

Gilbert Keith Chesterton, 1.874-1.936, escritor británico.

La mediocridad es una *enfermedad sin dolores*, sin apenas síntomas visibles. La mediocridad es peor que el fracaso, porque éste permite cambiar, ya que cuando se toca fondo lo único que queda es subir. Pero los mediocres gozan con el fracaso de otros, y no reconocen lo que les pasa. Ellos parecen, si no felices, al menos tranquilos. Un mediocre ***no*** es un ignorante. La ignorancia no tiene nada de malo, salvo que no quiera ser superada. Pero un mediocre reverenciará a su más cruel adversario, si éste se encumbra, y desdeñará a su mejor amigo si nadie lo elogia.

Se ha dicho que los mediocres son incapaces de la virtud, no la conciben. Poco o nada alborota la sangre en su corazón. No vibran a las tensiones más altas de la energía, son fríos aunque ignoren la serenidad, apáticos sin ser previsores, acomodaticios siempre, calculadores muchas veces, nunca equilibrados. No saben estremecerse de escalofrío bajo una tierna caricia, ni abalanzarse de indignación ante una ofensa. No viven su vida para sí mismos, sino para el fantasma que proyectan en la opinión de sus similares. Cambian su honor por una prebenda y echan llave a su dignidad para evitarse un peligro, no

pueden gritar la verdad. Su cerebro y su corazón están entorpecidos por igual. Cuando se juntan son peligrosos. La fuerza del número suple a la originalidad individual, intentan oprimir a cuantos sean creativos y no aceptan encadenar su mente con los eslabones de la rutina o las rígidas pautas que ellos desean establecer. Aunque aislados no merezcan atención, en conjunto constituyen un régimen, representan un sistema especial de intereses inconmovibles. Subvierten la tabla de los valores morales, falseando nombres y logros, desvirtuando conceptos. A tal punto que pensar es un desvarío ("ése está loco") y se busca cómo descalificar, usando epítetos rígidos y descalificadores al no poder discutir la idea o el punto diferente al que ellos sostienen. Frases o términos como: "sos una mierda", "sos un revolucionario", "son unos bananeros", "están locos", y tantas otras son usadas para descalificar a alguien que piensa diferente, sin tener que entrar a discutir a fondo el argumento sobre el cual hay diferencias. Y de ahí a la calumnia hay un corto paso. Al que toma el camino de las cumbres, los mediocres envidiosos le carcomen la reputación con saña malévola. Para los mediocres, la dignidad es irreverencia, la justicia es lirismo, la sinceridad es tontera, la admiración una imprudencia, la pasión ingenuidad, la virtud una estupidez. Para Ernesto Sábato (escritor, ensayista, físico argentino, 1.911), ***ser original es en cierto modo poner de manifiesto la mediocridad de los demás.*** La mediocridad entonces es moralmente peligrosa y su conjunto es nocivo. Ingenieros dice que a diferencia del mediocre, el ***idealista*** contribuye con sus ideales a la evolución social, por ser original y único. Al perfilarse como un ser individualista que no se somete a dogmas morales ni sociales, los mediocres se le oponen y, si pudieran, lo destruirían. El idealista es soñador, entusiasta, de personalidad diferente, generoso, indisciplinado contra los dogmáticos. Como un ser afín a lo cualitativo, ***puede distinguir entre lo mejor y lo peor***, NO entre ***el más y el menos***, como lo hace el mediocre. Sin los idealistas no habría progreso: su juventud y renovación son constantes. El idealista tiene su propia verdad y no se supedita a la de los otros, no se mueve por criterios acomodaticios, sino según ideales más altos. En cuanto a las circunstancias, se levanta por encima de ellas: piensa por sí mismo. No busca el éxito, sino la gloria, ya que el éxito es solo momentáneo: tan pronto como llega, se va.

Cada uno, con poco esfuerzo, podrá comprender que la ética de estos individuos (mediocres e idealistas), con tan diversas características, sea profundamente diferente frente a situaciones vitales, como las relaciones profesionales.

Daré cuatro casos REALES en la ética profesional.

Un caso reciente en un centro académico de importancia en un lugar del mundo: La jefa de neonatología no es muy querida. Los superiores planean cómo echarla. Hablan con un jefe de neonatología de otro centro universitario a quien le ofrecen el cargo. Él se muda de ciudad, listo y a la espera para asumir su nuevo cargo en cuanto le digan. Un día, como todos los anteriores, la jefa de neonatología llega a su despacho pero no puede entrar. La cerradura está cambiada. A los pocos minutos el personal de seguridad del hospital se hace presente y le dicen que no tiene nada que hacer allí y la acompañan a la puerta. En pocas horas se anuncia que hay un nuevo jefe y que éste ocupa su cargo. ¡¿Ética?! Si usted es de los que dicen "algo habrá hecho la jefa", se queda sin evaluar los hechos. ¿Qué opina del jefe de pediatría y de los directivos del hospital que planean una acción así? ¿Qué opina de un colega (el jefe en la otra universidad) que acepta todo aquello en secreto? ¿Usted qué haría, se lleve mal, bien, muy bien o pésimo con la antigua jefa?

Otro caso: En tres conferencias o talleres diferentes de 2.009, personas de zonas muy diferentes me dijeron lo siguiente: "Dr., usted sabe que en algunos lugares tenemos que leer su libro a escondidas. Nuestros jefes nos dicen que no podemos leer su libro". No sé qué piensa usted, pero "seguro que algo habré hecho para que suceda esto". Sea como fuere, para mí, como profesional dedicado a la educación y mejora continua del bienestar neonatal, me resulta extremadamente lamentable. ¿Usted qué piensa? ¿Es esa una actitud ética?

Otro caso, del siglo pasado. En 1.986, mi primer libro no salía y estaba muy demorado. Finalmente, el editor llamó a una reunión para un tema muy delicado. Me dijo, "Lo siento pero debo decirle que hace unos meses entraron dos personas a la imprenta y le demandaron a la empleada que les diera varias figuras y fotos. No tenemos copias. Pensábamos que podíamos recuperarlas, pero no ha sido posible". ¿Qué piensa? ¿Que alguien que no es médico neonatólogo deseaba esas figuras para tener un buen cuadro en su casa? ¿O para venderlas? En fin, es fácil declamar de las relaciones profesionales. ¿Mediocridad y envidia?

Defensa y búsqueda de la verdad: Es muy infrecuente o no existe el ser humano que defienda la verdad y deje que otros la busquen con esfuerzo cuando esa verdad podría afectar negativamente sus propios intereses, o si con ella se pone en juego algo de importancia para ese ser humano (ver ejemplos anteriores en este capítulo). Podemos recordar lo que sucedió en la industria tabacalera, cuando se atacaba a quien buscaba la asociación del tabaco con el cáncer y escondía los hallazgos verdaderos. O también podemos pensar en un autor-investigador y/o jefe de servicio cuyo prestigio, cuya promoción y/o economía puedan verse afectados si se encuentran nuevas teorías o pruebas diferentes a lo que él o ella ha publicado, o si se descubren los graves errores médicos en el centro en el que ella o él tienen responsabilidad conductiva o directiva.

Me refiero a la *no defensa de la verdad* que muchas veces elegimos por motivos justificados (*siempre encontramos motivos o excusas para hacer lo que no se debe*). Incluyo la hipocresía y la mediocridad de uno mismo, no la de otros. No me refiero a hablar y hablar de estos puntos o temas (que muchos, si no todos, podemos hacer muy bien), si no a la propia falencia, nuestra falencia, que tenemos cuando hablamos de otros colegas, denigrándolos, calumniándolos, desprestigiándolos, faltando a la verdad o distorsionándola intencionalmente.

Un caso ya viejo de la vida real. En una fundación con un centro neonatal se encuentra una falsedad en un resultado de laboratorio. Esto conduce al jefe de neonatología a intentar averiguar de qué se trata. En situaciones largas y complejas, descubre que el director del laboratorio no es bioquímico y tiene un título falsificado. El resultado: el jefe (y luego el falso bioquímico) son echados de la institución. ¿Ética? ¿Mejor no haber buscado la verdad?

¿Cómo hacer mejor el tema de las relaciones profesionales? La realidad es que uno elige qué hacer, y muchas otras veces elige qué ***no*** hacer, o elige lo que se rehúsa a hacer. En estas bifurcaciones, en estas encrucijadas, es cuando mejor nos podremos llegar a conocer a nosotros mismos.

Para los que no hayan leído a Bertrand Russell en *La conquista de la felicidad*, a continuación presento un breve párrafo de ese libro: "Pocos hombres pueden ser genuinamente felices teniendo que llevar una vida que requiere una constante afirmación de sí mismo frente al escepticismo de la masa, a menos que se encierren en su círculo y olviden la frialdad del mundo exterior a ellos. El hombre de ciencias no necesita de tertulias, pues todo el mundo lo admira, con excepción de sus colegas".

SITUACIONES DE LA VIDA REAL Y OTROS TEMAS DE IMPORTANCIA RELACIONADOS A LA ÉTICA

A lo largo de la amplia región Iberoamericana hay una gran disparidad en los medios con que se cuenta, en los cuidados que reciben los recién nacidos y en los resultados neonatales. Sé que los lectores serán muy diferentes en muchos aspectos y también en su carrera profesional, en su formación de pregrado, de postgrado y que estarán en condiciones laborales, profesionales y económicas muy diferentes. Lo que debemos buscar, en un futuro mucho más posible, es la igualdad en la honestidad ética profesional, enfatizándonos que ***cuando un agente de salud hace lo que mejor sabe y puede en las circunstancias que le tocan, se preserva una ética profesional fundamental***. Y que cuando un agente de salud busca hacer honestamente lo mejor que sabe y puede en beneficio de otro(s), si lo apoyamos, si lo estimulamos, si no lo obstruimos, si no lo difamamos ni calumniamos, también se preserva una ética profesional fundamental. Además, si algo no se le puede ofrecer hoy al recién nacido y su familia, ¿qué nos impide pensar en un futuro mejor para ellos y ayudar a construir ese futuro, día tras día?

En la terapia neonatal, algunas veces se presenta la bifurcación de tomar el camino de elegir (*transitar*) lo que moralmente consideramos correcto a expensas de lo que es legalmente correcto, o viceversa. Es lamentable que por temor a lo legal los profesionales de la salud, "expertos en el arte de curar", cuidemos mal a algún recién nacido y su familia y dejemos de lado aquello con lo que comienza este capítulo: "***Curar algunas veces, ayudar con frecuencia, consolar siempre***". Y lo de André Malraux en La condición humana: "***El peor sufrimiento del moribundo está en la soledad que lo acompaña***".

El tema en ética es lo que hacemos. NO lo que decimos que hacemos. Nuestra ética son nuestros hábitos, nuestras costumbres, nuestra praxis, lo que hacemos y lo que rehusamos hacer.

Los cuatro principios de la bioética definidos por Beauchamp y Childress son:

Principio de ***Autonomía***.

Principio de ***Beneficencia***.

Principio de No maleficiencia

Principio de ***Justicia***.

¿Puede usted definir estos conceptos o principios? ¿Ha reflexionado alguna vez sobre ellos en detalle a lo largo del ejercicio de su profesión? ¿Cómo ha actuado con recién nacidos y sus padres? ¿Cuáles han sido sus acciones, su praxis? ¿Qué ha hecho ante situaciones variadas?

Si se esfuerza y puede responderse estas preguntas, podrá saber, o empezar a saber, cuál es SU ética.

ALGUNOS COMENTARIOS PARA REFLEXIONAR

La autonomía implica responsabilidad y es un derecho irrenunciable, incluso para una persona enferma. El principio de autonomía tiene un carácter imperativo y debe respetarse como norma. Cuando se dan situaciones en que las personas puedan ser no autónomas o presenten una autonomía disminuida (RN, niños menores de edad, personas en estado vegetativo o con daño cerebral, etcétera) es necesario justificar por qué no existe autonomía o por qué ésta se encuentra disminuida. En la praxis neonatal se debe incluir a los padres, que NO son visitas, son los padres. Esto hace más complejo y desafiante el concepto de autonomía en el cuidado intensivo neonatal. La información y comunicación abiertas y honestas son una base fundamental imprescindible para la ética. El consentimiento informado es una máxima expresión del principio de *autonomía*, y constituye un derecho del recién nacido y de sus padres y un deber del médico.

En el principio de *beneficencia*, sin duda la intención es promover el mejor interés del paciente, pero ¿sin tener en cuenta la opinión del paciente o sus padres? Es difícil para mí defender la primacía de este principio y defender este principio en términos absolutos. Si se toman decisiones médicas desde el médico (o de cualquier otro en posición de poder) sin incluir al paciente o sujeto al que se aplica la decisión, se dejan de lado otros principios válidos como la Autonomía, la Justicia o la No Maleficencia. Si fuera así, sería suponer que el médico la o médica, porque poseen una formación y conocimientos de los que el paciente carece, saben lo que es más conveniente para el paciente, y por lo tanto, deciden. Esto es ***paternalismo***, al asumir el rol de tomador de decisiones, removiendo el derecho y la responsabilidad de autonomía de los padres. Es decir, "*todo para el paciente, pero sin contar con él*". Me suena a un concepto duro y podría entonces suceder que "aquellos que nos torturan por nuestro bien, lo harán para siempre". El *primum non nocere* o el ***principio de no maleficencia*** es muy dicho, pero no tanto actuado. A veces, las actuaciones médicas dañan para obtener un bien mayor, y eso es deseable. Este principio trata de no perjudicar innecesariamente a otros, de que prevalezca el beneficio sobre el perjuicio. Las implicaciones médicas del principio de no maleficencia son varias; algunas a continuación:

- Tener una formación teórica y práctica rigurosa y actualizada permanentemente para dedicarse al ejercicio profesional.
- Conocer y capacitarse en nuevas técnicas y nuevos tratamientos y procedimientos para usarlos según su valor real y en forma proporcionada a las necesidades y objetivos de salud del paciente.

- Investigar sobre los efectos de tratamientos, procedimientos o terapias nuevas, para que siempre sean menos dolorosos y lesivos para los pacientes.
- Avanzar en el tratamiento del dolor.
- Evitar la medicina defensiva y con ello la multiplicación de procedimientos y/o tratamientos innecesarios.
- Evitar el encarnizamiento terapéutico.

En el principio de justicia se pretende que todos sean menos desiguales. Yo agregaría que en la salud neonatal no olvidemos la ***equidad***, o sea, dar más al que más lo necesita. Tratar a cada uno como corresponda con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad. La igualdad es sólo una aspiración, se pretende que todos sean menos desiguales, por lo que entonces se impone la obligación de tratar igual a los iguales y desigual a los desiguales para disminuir las situaciones de desigualdad. El principio de justicia lo podemos desdoblar en dos: a) *un principio formal* (tratar igual a los iguales y desigual a los desiguales) y b) *un principio material* (determinar las características relevantes para la distribución de los recursos sanitarios: necesidades personales, méritos, capacidad económica, esfuerzo personal). Las políticas públicas se diseñan de acuerdo con ciertos principios materiales de justicia. En Cuba y en España, por ejemplo, la asistencia sanitaria es (al menos teóricamente) universal y gratuita, y por lo tanto basada en el principio de la necesidad. En cambio, en Estados Unidos, la mayoría de la asistencia sanitaria de la población está basada en los seguros individuales contratados con compañías privadas de asistencia médica. Sin embargo, para los RN (neonatología) la asistencia es social y se le da a cada recién nacido lo que requiere (a alto costo). En la inmensa mayoría de los países de la región Iberoamericana la asistencia sanitaria es extremadamente desigual y no equitativa.

Para excluir cualquier tipo de arbitrariedad es necesario determinar qué igualdades o desigualdades se tendrán en cuenta para determinar el tratamiento que se dará a cada recién nacido. La política sanitaria se basa (o debería basarse) en el principio de justicia, y será tanto más justa en cuanto que consiga una mayor igualdad de oportunidades para compensar las desigualdades. Por otro lado, las unidades se deberían basar en el principio de equidad, dándole más al que más lo necesita. En UCIN: Un tratamiento no es necesario si sólo resuelve problemas pero no es efectivo para la condición importante que amenaza la vida o la calidad de vida. Los tratamientos que no ofrecen beneficios y sirven para prolongar el proceso de morir no deben ser empleados.

Seres humanos razonables pueden estar en desacuerdo sobre los objetivos terapéuticos. La definición de objetivos terapéuticos depende de la combinación del pronóstico médico, las circunstancias familiares, y la calidad de vida. **Decisión/Dilema**: Aparece cuando está la necesidad de elección entre posibilidades diferentes. Con frecuencia, hay dos valores que son igualmente importantes. Y NO hay certidumbre. Si la hubiera, no sería difícil tomar la decisión y no habría dilema. Una vez transitado el proceso y tomada la decisión, hay que comprometerse con ella, a menos que la circunstancias cambien. En UCIN, la toma de decisiones es un proceso complejo (técnica y socialmente). "*La necesidad de elegir entre alternativas diferentes es una característica inevitable de la condición humana*", Isaiah Berlin. Los padres y los miembros del equipo de salud deben reconocer, enfrentar y analizar sus propios sentimientos ambivalentes para poder ser capaces de adoptar decisiones éticas (adecuadamente). Incluye el hecho de que hay valores en conflicto. Pero no por eso debemos dejar de asumir nuestra responsabilidad y quedar a la espera de un milagro o de que otro tome la decisión.

La necesidad de tomar decisiones en UCIN está presente diariamente. (Nos demos cuenta o no). La ciencia en medicina nos ayuda a saber de futuros posibles. El arte en medicina es saber cómo trabajar y compartir con los padres y las familias para obtener el futuro posible más deseable. Transitando, compartiendo. Hay más de una decisión buena: CUALQUIER DECISIÓN, YA SEA DE TRATAR O DE NO TRATAR, PUEDE SER BUENA SIEMPRE Y CUANDO ESTÉ CENTRADA EN EL RN, BASADA EN SU MEJOR INTERÉS, HECHA CUIDADOSAMENTE Y SIGUIENDO LOS ELEMENTOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. No transitar, no actuar en estos dilemas, también es una forma de acción o de hábito. Hay preguntas frecuentes, como:

¿Quién debe tener acceso y recibir cuidado prenatal y neonatal especializado y/o intensivo? ¿Quién paga por estos cuidados? ¿Cómo hacer para asegurar este cuidado y para que sea brindado con equidad? ¿Hay algunos recién nacidos que son muy prematuros o están muy enfermos para recibir cuidado intensivo vital? ¿Quién decide si un recién nacido recibe cuidado intensivo vital o más y más medidas fútiles? ¿Cómo se toman esas decisiones?

Estas preguntas afectan a los profesionales en cuidado intensivo neonatal, se den cuenta o no. Son dilemas frecuentes si uno elige brindar cuidado intensivo neonatal. Sin embargo, usualmente, estas preguntas no se hacen de manera clara. A veces, la pregunta es "*¿estamos haciendo lo correcto para este bebé?*" Recordemos que una cosa es hacer las cosas bien y otra DIFERENTE es hacer bien las cosas que hacemos. "*¿Qué más podemos hacer por este bebé?* "*¿Será el recién nacido un buen candidato para este tratamiento o para uno diferente?*"

En *Diálogos en neonatología: Aprendiendo de las preguntas* (A. Sola, Edimed, Argentina) planteé preguntas que sólo pueden ser de algún valor si se las responde con calma y con reflexión interior, decidiendo cuál es verdad para el lector. Aquí, algunos comentarios al respecto.

Es muy importante aprender qué hacer con los errores, cómo enfocarlos, cómo entenderlos, qué conducta tomar. Si de este error no se habla, algo está mal, o tal vez muy mal. Y no hablar de un error NO es un error, es una elección. Un error debe ser enfocado como tal. Por supuesto que las complicaciones o los efectos adversos son importantes. Pero, aunque no haya ninguno, el error existió, y una complicación seria puede existir en el próximo caso. A los padres hay que informarles en un lugar tranquilo. Lo mejor sería que una enfermera, la jefa de enfermeras o la jefa de turno, estuviera presente en la conversación para darles apoyo y contención a los padres, manifestando que hay un equipo que busca y desea la mejoría al reconocer el error, que desea informarles de todo lo que sucede (incluido este error), y que tomará todas las medidas para que no vuelva a ocurrir, en

conjunto. También es recomendable que haya una persona que no sea del equipo asistencial directo (por ejemplo, un psicólogo, un asistente-trabajador social, un ministro de la religión correspondiente, etcétera). Esa persona puede hablar y escuchar a los padres, apoyándolos, después de que reciban la información. Una vez hecho esto (y más), habrá que comprender que el otro es el otro y que las reacciones pueden ser muy diferentes ante la misma información. Así, un grupo de padres podrá agradecer por la información honesta. Otros, hacer lo mismo pero preocuparse mucho sobre cómo se garantizará que algo similar no vuelva a suceder. Otros, expresar que desean saber quién cometió el error, o exigir que nunca más una enfermera o un médico cuide a su hijo/a. Otros podrán enojarse en cuanto escuchan algo así y comenzar a hablar con otros padres de lo terrible que es este lugar. ¿Se imaginan si el hijo queda ciego, sordo, anúrico, hipotenso o en shock, o lo que fuere, o fallece debido al error? De todas formas, la acción del equipo médico es lo ético, o no.

Cuánto hay que pensar y aprender en los casos difíciles cuando hay dilemas éticos. ¿Estamos ante un caso de lo denominado encarnizamiento terapéutico? Además, ¿es ético proceder así sin hablar con los padres? Transitar con los datos disponibles es fundamental, nada fácil pero fundamental. Y, si decide junto con el equipo y la participación de los padres que se acompañará en esta difícil situación sin agregar tratamientos, esa decisión se debe honrar. Si el fallecimiento no ocurre en poco tiempo, puede ser que no se esté respetando el acto de morir y puede estar ocurriendo una muerte dolorosa y prolongada, la ***cacotanasia***.

Sobre la ética en la práctica neonatal, ¿quién nos dijo que la práctica neonatal es sólo un mundo de risas y alegrías? Sin buenos datos no hay buena ética. La ética en la práctica neonatal no es para nada confundir con argumentos esotéricos ni creer que si uno sabe toda la ciencia y todos los procedimientos y toda la técnica, debe usarlos y que eso es ético. Que si la ecocardiografía, que si la cirugía, que si la resonancia, que si el iNO, que si el VAFO, tal o cual inotrópico, o lo que fuere. Eso no sólo no es ético en sí mismo, sino que muchas veces puede ser exactamente lo contrario.

¿Escuchamos a los padres dedicándoles tiempo, intentando comprender y agradeciéndoles por compartir sus temores y sentimientos? Más de la ***ética narrativa*** en la otra sección.

Sigamos pensando y reflexionando. Estas preguntas podrían ser aún más complejas. ¿Qué podemos hacer aún mejor cada día?

Cuando se debate el límite de la viabilidad, cambia la edad gestacional entre 23 y hasta aun las 27-28 semanas, según el lugar de nacimiento. En muchos de los casos similares a éstos nadie dice nada. Si el RN nace, respira y luego fallece, en muchos lugares aún se registra como mortinato. (Los centros o países que hacen esto tendrán tasas de mortalidad neonatal más baja que los que practican en forma diferente). En otros lugares y/o países se hace todo sin preguntarle a nadie porque, "¿Cómo no lo vamos a hacer si somos médicos?". Claro que muchos de estos RN inmaduros con reanimación cardiopulmonar completa fallecen en las primeas 12-24 horas, o en 3, 7, 14 días o, peor aún, en más tiempo. En el medio pueden suceder muchas cosas. Fuera de estos dos extremismos (no hacer nada y hacer todo), una situación grave es cuando algún miembros del equipo de salud decide no reanimar y brindar cuidados de confort, y luego el bebé respira y alguien a las 2-3 horas decide intubar y ventilar porque "¡qué barbaridad esta gente, mata a los RN y no respeta la vida!". (Un extremista, fundamentalista, único defensor de la vida en este mundo, mmmm ... ¡Cuidado!). O bien, alguien reanima en la sala de partos, no sale bien y lo deja por muerto, pero en 1, 2 ó 3 horas está vivo. ¿Qué hacer? Hay cientos de miles de historias similares (¿o más?), las haya visto yo o no. ¿Les cuento dos? En 1.987 nace un bebé, 900 gramos. El obstetra le dice a la madre que nacerá muerto o que se morirá poco después de nacer. Lo anotan como muerto al nacer. El obstetra les dice a las enfermeras que lo manden a la morgue, lo metan "en la palangana" o directamente en el frasco de formol. Se planea eso. Cambia el turno. Una enfermera lo va a sacar "de la palangana", y lo ve con movimientos, y con gasping ("¡Un resucitado de entre los muertos!"). Bueno, para hacer una historia muy larga bien corta, nos derivan ese niño, hoy con ya más de 20 años de edad, que vive más sano que muchos de nosotros. Claro que por esta historia de final feliz debe haber 100 muertos y 100 tristezas y 100 abogados con un coche nuevo. Hay millones de historias de neonatos vivos pero muertos o muertos pero vivos y de recién nacidos torturados por el cuidado neonatal en el mundo en el que vivimos, este mundo hermoso y cruel a la vez en el que ellos nacen. Su destino queda, de alguna u otra manera, en las manos de algunos de nosotros. ¡Qué responsabilidad! ¿La asumimos o seguiremos siendo dogmáticos, fundamentalistas o negadores? Si nos sentásemos a tomar un café, seguro que alguno de ustedes tendrían historias de vida y muerte similares a alguna de estas resumidas aquí. La pregunta es, ¿Qué hicimos nosotros en ese momento? ¿Qué podemos hacer mejor, con más ética profesional? Cómo procedamos y no procedamos (*ethos*) ante situaciones de este tipo es lo que somos y lo que no somos, nos guste o no.

Del ***secreto profesional***. "Me trataron por sífilis, pero no le dije nada a mi esposa". "Por favor no le diga nada".

Desde el punto de vista médico-legal la cosa es fácil. La madre es la madre, el padre no sabemos. La madre debe saber que su pareja ha tenido sífilis, por su propia salud y la de su hijo. Hay obligación de tratarla y de informarle lo que médicamente requiera su hijo. Desde el punto de vista humano, es una situación compleja y dolorosa. Desde el punto de vista ético, ¿Qué hacer? Primero: NO hablar del tema en los pasillos ni en los elevadores ni en el comedor. No bromear sobre un tema tan importante y complejo como el de las relaciones humanas, de lo cual usted se entera por su posición profesional (ver Juramento médico, antes). A las enfermeras no les puede dar esta información en detalle (violaría el secreto profesional) pero sí puede, y debe, decirles que el caso se trata de una situación infrecuente, que hay que investigar, y que por un motivo de ética les ruega prudencia y calma a la espera de los estudios unas 48 horas. ¿Y a la madre? Bueno, aquí la ética indica dos cosas. Primero, antes que nada, está la obligación para con su paciente (el RN). Para el cuidado del RN hay que conocer la serología materna y la madre debe estar informada. Segundo, como médico se le ha informado de algo que puede afectar seriamente a una persona que no es su paciente, pero que es

la madre de su paciente y usted conoce al obstetra seguramente. ¿Entonces qué hacer? Seguro, es una situación que uno desearía que nunca le toque, pero para comenzar, ofrecer acompañar al padre como médico en la conversación con la madre en esta difícil situación (aunque usted y muchos otros no estén para nada de acuerdo con la actitud del padre).

Una cesárea por madre con infección con ***virus de inmuno deficiencia humana*** (HIV). Aunque haya poco tiempo de notificación, el protocolo terapéutico debe estar muy bien pautado en todo centro. En la sala de operaciones usted se entera de que la madre ha ido a todos los controles prenatales y ha recibido tratamiento prenatal óptimo. El obstetra también le informa que la madre requirió total confidencialidad porque nadie sabe que tiene esa infección. La RN es internada para el tratamiento. Están los abuelos paternos que quieren saber por qué la internan y qué harán los médicos. El padre está un poco demorado y llegará en un rato. ¿Les dice a los abuelos y al padre que sólo pueden informarle a la madre por ley hospitalaria? ¿Les da la información de tratamiento de HIV? ¿Se enoja con la madre y le dice, "¡ay, ustedes las mujeres no piensan en el daño que les pueden hacer a los hombres!"? ¿No se mete mucho porque esto es un problema íntimo de los padres? ¿Escucha a la madre, y en un diálogo acompañándola, le reasegura de los excelentes resultados para la RN por el tratamiento prenatal y neonatal, y conversa con ella sobre quién es y qué sabe el padre y le pregunta si su pareja actual sabe del HIV y si usan la protección preventiva como corresponde? ¿Le dice al obstetra que cómo no informaron a la pareja de la madre de esta situación? ¿Alguna de estas preguntas le sirven para mejorar continuamente su práctica ética y la del servicio donde trabaja?

De nuevo, nuestras palabras o nuestros silencios, nuestras acciones o inacciones en situaciones como éstas son temas de la ética profesional, que no deben ser tomados a la ligera ni dejarse llevar por nuestros prejuicios o condicionamientos. Para usted como neonatólogo primero, antes que nada, está el RN. Sin embargo, no se puede eludir la responsabilidad profesional en forma ética, sería escapismo, ¿no es cierto? No es ético informarle a la pareja de la madre sin su autorización, o al padre si no es reconocido como tal o no tiene derechos legales. Y así, transitando. Claro que si la responsabilidad de los obstetras hubiese sido algo menos irresponsable, usted no tendría que verse envuelto en todo esto, pero así es la vida en neonatología.

Un feto de 27 semanas con hidrops fetalis y diagnóstico de canal A-V completo. ¿Consulta al comité de ética? ¿Recomienda corticoides inmediatamente y al nacer reanima en forma completa y luego verá qué pasa en los días siguientes? ¿Le dice al obstetra que derive a la madre, ya que en su unidad están muy ocupados? ¿Dialoga con los padres y les informa en detalle? Si ellos le dicen que no desean medidas extraordinarias, ¿Usted está de acuerdo?

Y sí, estas situaciones se presentan muchas veces a horas complejas. No hay comité de ética que aparezca y se reúna de emergencia en horarios habituales, menos a las 3:00 a.m. Además, un comité de ética no en realidad es para este tipo de situaciones. Podemos revisar lo escrito y estudiado en comités de ética, pero no alcanzaría todo este manual para ello. Algo se menciona en el comienzo del capítulo. Suficiente será decir, espero, que los médicos en cuidado intensivo NO podemos renunciar a nuestra responsabilidad profesional y, dentro de ello, a la ética en la práctica clínica. Si ante cada situación de este tipo los neonatólogos de todo el mundo llamásemos a un comité de ética, y el comité respondiese, habría que aumentar en forma logarítmica el número de personas en comités de ética en el mundo y, si bien disminuiría la tasa de desempleo, cuánto más burocrático y complicado sería todo. El comité debe participar regularmente (si puede, quiere y sabe cómo hacerlo) en forma educativa y, en casos reales en tiempo real, en dilemas difíciles y situaciones no agudas, de ardua resolución o conflictivas. Es importante no caer en el ***paternalismo*** clásico, sin respeto a los principios de autonomía y no maleficencia. En la práctica profesional se recomienda no actuar con escapismo y/o negación. Recordemos el concepto de futilidad y veamos cuál es el objetivo. Un feto de 27 semanas con hidrops fetalis y diagnóstico de canal A-V completo. O sea, ¿Quién lo opera a las 27 semanas? ¿Qué operación le hacen? ¿Y su curso clínico al nacer a las 27 semanas? ¿Y su posibilidad de vida? ¿Y su cerebro con la insuficiencia cardíaca in útero? Se enoja usted porque los padres no le van a decir usted (el doctor) lo que hay que hacer. Contra lo que digan los padres, lo reanima, drena el ascitis e hidrotórax, le pone catéteres, lo ventila, le aumenta el hematocrito si fuera necesario por medio de una exsanguino transfusión para no sobrecargar el corazón, llama a ecocardiografía, cardiología y cardiocirugía. Todos deberíamos saber cómo manejar un hidrops gravemente enfermo al nacer. Pero si debemos usar lo que sabemos o no, es otra cuestión, ¿no cree? Hacer todo eso cuando los padres bien informados de esta situación dicen "no por favor", es un acto de paternalismo o fundamentalismo médico. Un acto donde el que lo hace debe evaluar y reconocer su perfeccionismo (*"yo nunca fracaso y hago lo que hay que hacer"*), y debe esforzarse por evaluar y examinar su propia postura frente a su propia muerte. Y reconocer que un acto como el descrito podría llegar a convertirse en un acto de ensañamiento médico o de encarnizamiento terapéutico.

Si los padres le dicen que desean que usted haga todo lo posible tomando todas las medidas, aun medidas extraordinarias, y usted NO está completamente de acuerdo, ¿Qué hace? ¿Llama a un juez para no maltratar al RN? ¿Procede a reanimar, drena ascitis e hidrotórax, etcétera, etcétera? Complejo, difícil.

No todo lo que cuenta puede ser contado, y no todo lo que es contado cuenta. (Imposible cubrir todo lo importante en un libro de este tipo). Reflexionemos aunque sea en algo. Suele suceder que cuando los padres llegan a sentir (bien informados) que es mejor no hacer nada más para su hijo, algunos médicos están en profundo desacuerdo y piensan en llamar a un juez. Pero eso no sucede cuando los padres creen en milagros o cuando dicen "Dr. haga lo imposible" o "Dr., sabemos que usted puede, nuestra hija está en sus manos". Cuando los padres piden que se haga lo imposible, hay muchos otros factores que están en juego, entre ellos el duelo, la negación, la esperanza, el deseo, el amor, el dolor y otros. Comprender, empatizar y acompañar a los padres no significa hacer lo que puede llegar a ser ensañamiento médico o encarnizamiento

terapéutico. Esto no sería en el mejor interés del recién nacido. En casos así, como en tantos otros en UCIN, hay una pregunta clave que nos debemos formular y reformular con frecuencia: ¿Sólo porque podemos y sabemos hacer algo, está bien hacerlo? ¿Lo hacemos por temor a los abogados? Reflexionemos aquí, en calma, y luego hagámoslo cada vez que cuidemos a un recién nacido de mucha complejidad.

No puede haber buena ética cuando se mira de afuera y no se está muy comprometido con el RN críticamente enfermo y su familia, y se participa en la toma de decisiones en forma empática, participativa, colaborativa. Tampoco lo habrá si no se conoce el pronóstico de vida y la seriedad y gravedad de las secuelas en caso de sobrevida.

Otro caso de la vida real: Unos cirujanos descubren que por error no han ligado la fístula traqueoesofágica sino la tráquea. Los intentos de reparar este error desafortunadamente no dan resultado y el RN fallece. Usted es el neonatólogo. ¿Cómo procede? Decida lo que decida, los códigos que he leído sostienen que no decirles esto a los padres es una falta a la ética profesional. Reforzar y fortalecer nuestra propia concepción en estas situaciones y en la práctica ética es una tarea difícil pero casi cotidiana. ¿Cuál es la alternativa? ¿Vale la pena el esfuerzo de transitar esto?

Una situación más: Un RN está muy enfermo y luego de unos días se sabe que no podrá sobrevivir. Se decide que no conviene continuar con el tratamiento. Usted ¿cómo actúa? ¿Comienza a descender la frecuencia del respirador progresivamente? ¿Habla con los padres para explicarles lo que se hará para interrumpir el tratamiento? ¿Comienza a descender la frecuencia del respirador, el oxígeno y los inotrópicos progresivamente? ¿Apaga el respirador y les notifica a los padres el triste desenlace? ¿Lo deja en respirador hasta que se produzca la muerte espontáneamente? En el momento final, una vez que se hace claro que hay que interrumpir tratamientos o que todo es fútil, decidir cómo proceder es responsabilidad médica. Esto incluye explicar la dura realidad, presentar un plan de acción, lograr acuerdos y, asumiendo la carga, acompañar al recién nacido y remover el sentimiento de culpa de los padres y familiares. Claro que no es fácil ni hay reglas o normas para cómo hacerlo. Pero no hacerlo NO es una opción, al menos no para mí, y por lo que entiendo tampoco para la ética médica. No es una opción ética perpetuar la mentira, la falsedad o el ocultamiento de la verdad. Tampoco lo es faltar el respeto profesional a un niño que está por fallecer y a sus padres. Es de importancia ética (y humana) esforzarse por no prolongar el sufrimiento, por no prolongar la muerte, por no utilizar recursos en los niños que eventualmente morirán. Según el Cuerpo Hipocrático, los moralistas de la época medieval, los profesionales dedicados a la ética, y las cortes legales: "La responsabilidad médico-ética está en proveer el máximo de dignidad, respeto y confort posibles a cada paciente por el resto de sus días, sea cual fuere su número".

"Sin duda, un RN que no se tiene que morir, NO se tiene que morir. A su vez, un RN que se tiene que morir, se tiene que morir en paz, con su familia". "Parece una gran tragedia que los profesionales del arte de curar no sepan cuándo usar su don para la vida y cuándo usarlo para la muerte. Deseamos para todos los sufrimientos futuros que esas responsabilidades se definan más claramente." "Mensajes de silencio y fe, estimulándonos a regresar a una de las lecciones más simples de la vida: honrar toda la vida, gozar cada uno de sus momentos, y dejarla ir".

De la ética con los padres: Donde usted trabaja, ¿Los padres tienen horario de visita para ingresar a la unidad? ¿Existe un protocolo para el cuidado del recién nacido y su familia durante y después de la muerte del recién nacido?

Lo que hacemos, lo que no hacemos, lo que nos rehusamos hacer, lo que transitamos en una circunstancia real, única, eso es nuestra ética. Y en el tan mentado cuidado neonatal centrado en la familia, ¿Qué hacemos nosotros? ¿Cuál es nuestra ética? Tal vez nos demos cuenta de que algo tiene que cambiar en nuestras costumbres, nuestros hábitos, nuestras acciones, nuestras inacciones, o sea, en nuestra ética.

Un feto muere justo antes de nacer, a los siete meses de gestación. Era el primer embarazo de su mamá. Al nacer, a su padre no lo dejan entrar en la sala de partos y a la madre no la dejan que lo vea ni que lo tenga en brazos, como ella desea. Les dicen a los jóvenes padres que es una gran pena, que lo sienten mucho, pero que es mejor pensar en el próximo embarazo cuando seguro todo saldrá bien. ¿Usted me cree si le digo que algo similar sucede en lugares de la región Iberoamericana y también en otros lugares de otras regiones? ¿Usted qué haría si es el jefe de neonatología en un servicio así? ¿Usted qué haría si es el jefe de obstetricia o el director del hospital? ¿Usted qué haría si es la neonatóloga de guardia y la llama una enfermera a comentarle el hecho una hora después de ocurrido?

Ética, *ethos*, hábitos, costumbres, acciones, hechos. Reflexionar sobre este caso extremo, aunque usted no lo haya visto, puede serle de alguna utilidad para su vida como profesional y, más importante aún, puede ser de gran utilidad para algunos padres alguna vez. Si usted y la enfermera se quedan hablando de lo mal que está eso, criticando el sistema, diciendo "qué barbaridad", es un buen pasito, necesario, pero para nada suficiente. Tal vez les ayude a ustedes, pero no resuelven nada en ese hecho único que les toca vivir. No contribuyen de ninguna manera a mejorar el impacto presente y perdurable en el futuro que este hecho tiene y tendrá para esa pareja. Lo que hacemos, lo que no hacemos, lo que nos rehusamos hacer, lo que transitamos en una circunstancia real, única, eso es nuestra ética.

Veamos otra situación real. Piense si alguna vez le pasó y si haría algo para cambiar su ética, si usted hizo o dijo algo así. O si lo hizo o lo dijo algún colega médico o enfermero y si usted hizo o haría algo para que eso no suceda donde usted trabaja: "¿Pero quién le aumentó el volumen de alimentación a este recién nacido?" (y los padres escuchando). "Yo no sé quién hizo eso, pero no estoy de acuerdo" (y los padres escuchando). "¡Ay, estas enfermeras del turno X, no se ocupan bien de todo lo que hay que hacerle a su hijo, pero yo sí" (y los padres escuchando atentamente se asustan, y se quedan en el hospital, cuidando lo que pasa en ese turno X o sufren en su casa durante esos turnos pensando que no se ocupan bien). "Yo no sé cómo se llegó a este plan de dejar a su bebé intubado, pero lo voy a pasar a CPAP porque es mucho mejor" (y los padres escuchando

atentamente se asustan, y si el bebé sigue bien luego, aman a ese médico y odian al anterior, y si ese cambio fracasa será al revés). De cualquier manera, pierden confianza en el equipo y ven la discontinuidad del cuidado. "Estos padres son unos pesados", "Esta madre no viene nunca a ver a su hijo", "Esta madre está siempre acá y cómo molesta", "No podemos dejar entrar a los padres durante el pase de sala (o la visita médica) por un problema de confidencialidad" (por si escuchan lo que alguno dice de otro recién nacido), "No podemos dejar entrar a los padres durante el cambio de turno de enfermería" (por esto o por aquello), "Esto no es un velatorio, es una unidad de cuidados intensivos".

Ética, *ethos*, hábitos, costumbres, acciones, hechos. Reflexionar sobre esto, aunque usted no lo haya visto, puede serle de utilidad para mejorar la ética del cuidado neonatal centrado en la familia en su lugar de trabajo. Los padres son los padres. No los podemos hacer caer en la fosa (o brecha) que nosotros creamos, de la cual les resultará difícil o imposible poder salir. No podemos tratarlos de forma poco profesional (y humana) involucrando o afectando de alguna u otra manera a los padres. Algo más sobre esta ética se encuentra en varias secciones de este libro, entre los casos y las preguntas clínicas, y en las secciones del cuidado de los padres.

Como la ética, a mí entender, es un transitar, a veces un arduo viaje, comparto dos citas con relación a viajar, transitar: "Es fatal para las personas con mente cerrada, prejuicios y discriminadoras", "Puede ser mucho mejor que la llegada", Mark Twain.

LA ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y AL PUBLICAR

En los últimos 15-20 años, este tema ha llevado a muchas reflexiones de mucha gente, y a códigos, guías y publicaciones, ya casi en forma universal. No entraré en detalle con relación a las regulaciones en la experimentación en humanos y animales. Sólo quiero mencionar que el consentimiento informado es fundamental en la investigación en humanos. El Código de Nuremberg y luego, en 1.974, la Declaración de Helsinki, son clave en los puntos de investigación en humanos.

La confianza depositada en los científicos e investigadores parece estar erosionándose, y sólo durará si la comunidad científica se dedica de una manera u otra a trasmitir, enfatizar y garantizar los valores asociados con una conducta científica ética.

Se debe defender la integridad académica, además de la confidencialidad, la privacidad y los derechos de los sujetos de investigación. La honestidad y la integridad son deber de cada autor, cada revisor y miembro de comités editoriales de revistas.

Hay muchas razones porque es importante adherir a normas éticas en investigación. Una es que dichas normas promueven los objetivos de la investigación como el conocimiento, la verdad y evitar el error. Otra es que promueven valores esenciales para el trabajo colaborativo con respeto mutuo y responsabilidad ante colegas y el público en general. Existen códigos y normas para la ética en la investigación. Son muchos en diversas sociedades, uno es *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (*International Committee of Medical Journal Editors*). Todos incluyen en mayor o menor medida lo siguiente:

- Honestidad.
- Objetividad.
- Integridad.
- Ser cuidadoso y abierto.
- Aceptar críticas profesionales.
- Confidencialidad.
- Publicaciones responsables.
- Supervisión, educación y mentores responsables.
- Respeto por los colegas.
- Responsabilidad social.
- Conocimiento y competencia.
- Legalidad.
- Protección de los sujetos de investigación.
- Consentimiento informado.
- Protección de los animales.

Un caso: Un autor descubre un error estadístico en su propio trabajo. El error no es muy importante pero puede conducir a mala interpretación. El artículo está a punto de ser publicado en una revista y no queda tiempo para cambiar lo que está en impresión. El autor, para evitar problemas, decide no informar e ignorar el error. Los códigos coinciden en que el error NO es una conducta inadecuada en investigación. Pero muchos coinciden en que este autor debe informarle a la revista del error y si se considera necesario publicar en el volumen siguiente una corrección o fe de erratas. No hacerlo puede ser no ético, ya que viola normas de honestidad y objetividad en investigación.

Cada vez más se hace necesario para todo aquel que vaya a investigar tener formación en la ética de la investigación, por medio de cursos o talleres (ver más adelante). Las tasas reportadas de casos de conducta inadecuada en investigación varían de tan poco como 0,01% de los investigadores hasta 2% de los investigadores por año. Con relación al porcentaje de artículos luego de procedimientos no éticos o de mala conducta en investigación, éste es, por supuesto, más elevado, tal vez hasta el 5-7%, pero no se sabe con certeza. Si hacemos una analogía con asesinatos o violaciones en una comunidad (D.B. Resnik), ¿cuántos casos lleva para que se erosione la confianza y aumenten el temor y la paranoia? ¿Qué porcentaje de la población en esa comunidad comete estas atrocidades? Si la mala conducta en investigación o los crímenes más serios en la ciencia (plagio, falsificación, fabricación, ver a continuación) son raros, igual pueden tener un tremendo impacto negativo en la sociedad científica y en la humanidad toda.

Hay dos teorías de por qué los investigadores tienen malas conductas en investigación. Una sostiene que hay mala gente, pero que la mayoría de los que investigan son altamente éticos. Sólo aquellos que son corruptos moralmente, desesperados económicamente o alterados psicológicamente cometen estos hechos. La otra teoría habla del medio estresante e imperfecto.

Aquí el problema o las causas serían las presiones, los incentivos y las limitaciones institucionales. Entre éstas se encuentran la presión de "publicar o perecer", obtener becas o contratos, promociones académicas, fama, figuración, obtención de dinero, mentores y supervisión insuficientes, ambiciones en la carrera profesional y otras.

Sea como fuere, la investigación equivocada suele entrar en el registro público sin ser detectada por años, o suele quedar allí sin ser detectada.

Los cursos y la educación en ética de la investigación muy probablemente sean útiles para modificar y mejorar a los que se encuentran en la segunda teoría, ya que es muy difícil, o imposible cambiar a los que están en la primera teoría. Al mejorar la educación en ética de la investigación se comprende mejor qué sucede, se sensibiliza a la gente en preocupaciones éticas y se mejoran la autoevaluación ética y la toma de decisiones.

PLAGIO

El ***plagio*** o plagiarismo está condenado por todos los códigos ya que afecta la integridad académica. Algunos autores lo denominan "el pecado original" de la vida académica y educativa-docente. El plagio es robar el trabajo de otros y actuar como si fuera de uno sin dar crédito a quien lo ha hecho. Si un autor hace plagio, eso es malo. Pero si una revista decide ignorar una queja o presentación al respecto, el problema es mucho mayor que el del profesional que realizó plagio.

3La integridad académica es la búsqueda de una actividad escolástica de una manera honesta y responsable, respetando la dignidad, el derecho y la propiedad de otros. El plagiarismo es una deshonestidad académica.

Algunas culturas no insisten demasiado en que corresponde documentar las fuentes de palabras e ideas, otras lo hacen. En éstas últimas, si se demuestra plagio, el que lo comete puede no graduarse, ser expulsado, y como mínimo, perder credibilidad. Por eso, siempre debemos esforzarnos en dar crédito donde el crédito sea merecido y corresponde.

FALSIFICACIÓN DE DATOS

Éste también es un tema arduo dentro de la ética en publicaciones. Pero la falsificación y fabricación de datos existen en la realidad. Hay ejemplos llamativos y hasta atractivos, por lo sorprendente que han sido. Hasta han llegado órdenes de allanamiento de un juez para retirar el material con los datos originales de trabajo, para su verificación. Un investigador que fabrica datos puede dañar y aun matar pacientes sin siquiera saberlo.

En EE. UU. existe lo que se denomina Office of Research Integrity (*Oficina de integridad en la investigación*) y muchas universidades serias cuentan con comités efectivos y responsables para analizar quejas o disputas. A veces, se han llegado a retirar artículos ya publicados en revistas prestigiosas y a expulsar de la institución y de las sociedades científicas al autor.

He reflexionado que los trabajos (también los aleatorizados, prospectivos, enmascarados, multicéntricos) son culpables hasta que se demuestre lo contrario. NO los autores sino los trabajos, que pueden ser considerados como buenos perfumes franceses, excelentes para olerlos pero no para tragárselos debido a errores sistemáticos o sesgos, muy diferentes de la falsificación. Pero hay casos donde se hacen las estadísticas y se las ignora ya que no coinciden con lo deseado. La situación entonces es muy diferente. ¡Qué decir cuando se inventa el número de pacientes, aumentándolo para que haya significación! Peor aún cuando alguien denuncia esto a una revista (pseudo) científica y allí "se tapa" el problema.

Otros temas que no son éticos y que se han asociado con falsificación son el *someterse* a la industria para publicar algo con datos "algo torcidos", o bien tener acciones en la bolsa de dicha compañía o cobrar por dicha publicación. Es fundamental reconocer que no se debe fabricar información.

AUTORÍA DE TRABAJOS

Un tema que preocupa a la "Office of Research Integrity" Oficina de Integridad en la Investigación y a la integridad académica son los *autores fantasmas*: Aparecen mencionados en el trabajo y no saben de qué se trata. Suelen ser jefes de servicio, de departamento o de laboratorios, o amigos de los autores, quienes le deben algún favor. Por otro lado, están los *autores ausentes*: Trabajaron en el proyecto pero no son incluidos en la lista de autores. Otros hablan de sus publicaciones acerca de un tema y uno lo busca en PubMed y no lo encuentra.

Afortunadamente, estos y otros hechos no ocupan un porcentaje importante de las publicaciones del mundo. Pero existen, y suelen ser reiterados o repetidos por los mismos personajes, hasta que se demuestra lo que hacen (algunos casos esto nunca sucede). Cuando se pone en evidencia a estos "reconocidos y respetados" científicos, ellos contraatacan. Y, como se dice, "el ladrón hace a otros de su misma condición". Y entonces, calumnian, difaman y persiguen como pueden a quien los pone en evidencia. Como profesionales, debemos manejar estas situaciones con ecuanimidad e integridad profesional, no en forma personal. Nuestra evaluación debe ser de los hechos, los trabajos, y no por motivos personales de quién es el que lo ha hecho o quién el que lo ha denunciado. Cómo procedamos antes situaciones de este tipo es lo qué somos, nos guste o no.

Claro que, nos demos cuenta o no, lo que hagamos o no hagamos en este tema tiene un impacto en la sociedad y, lamentablemente, también puede tenerlo en muchos recién nacidos, quienes recibirán prácticas o cuidados equivocados o erróneos, o no serán cuidados con prácticas beneficiosas y efectivas.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I Y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Lantos John. Ética en neonatología. Traducido Por SIBEN y distribuido gratuitamente.
- Jonsen A.R., Garland M.J. Ethics of Newborn Intensive Care. Health Policy Program, School of Medicine, Institute of Governmental Studies, University of California, Berkeley, San Francisco, 1976.
- Baliña L.M. Problemas éticos vinculados con la muerte. En: Martí M.L. (Ed.) Etica en medicina. Fund. Alberto J. Roemmmers, Buenos Aires, 1982.
- Bruno A.M. Aspectos deontológicos. En: Yungano A.R., López Bolado J.D., Poggi V.L., Bruno A.M. Responsabilidad profesional de los médicos. Ed. Universidad, Buenos Aires, 1982.
- Committee on Bioethics. Am. Acad. of Pediatrics. Treatment of Critically Ill Newborns. Pediatrics, 72:565,1983.
- Duff R., Campbell A.GM. Moral and Ethical Dilemmas in the Special -Tare Nursery, N. Engl. y Med. 289:890, 1973.
- Fost, N. Treatment of Seriously Ill and Mandicapped Newborns. Crit. Care Clin., 2:149, 1986.
- Ladd J. Ethical Issues Relating to Life and Death. Oxford University Press, 1979.
- Leon C.A. Ética en Medicina. Ed. Científica Médica, Barcelona, 1973.
- Ley N° 21.541/77 Sobre ablación y trasplantes de órganos.
- López Bolado J.D. Los médicos y el Código Penal. Ed. Universidad, Buenos Aires, 1981.
- Stahlman M.T. Ethical Dilemmas in Perinatal Medicine. J. Pediatr. 94, 516, 1976.
- Victoroff M.S. The Bailad of Baby Doe: Parental Discretion or Medical Neglect? Primary Care, 13:271,1986.
- AMA Council on Ethical and Judicial Affairs, Code of Medical Ethics, 1994. AMA News, 3/86.
- A. Halevy, B.A. Brody; JAMA, 276, Págs. 571, 1996.
- Schneiderman L.J.; Ann Intern Med, 112: 949, 1990.
- Montalvo N., Vila B.P. Parent's Grand Rounds Speech on Neonatal Intensive Care Unit Experience. J. Perinatol., 19(7):525-7, 1999.
- Paris J.J., Singh J., Schreiber M.D., Reardon F.E. Unilateral Do-Not-Resuscitate Order in the Neonatal Intensive Care Unit. J. Perinatol., 19(5):3837, 1999.
- Ethics of Intensive Neonatal Care. Lancet, 8;355 (9198):79, 2000.
- Mchaffie H.E., et al. With Holding/with Drawing Treatment from Neonates: Legislation and Official Guidelines Across Europe. J. Med. Ethics., 25(6):440-6, 1999.
- Meadow W.L., Lantos J. Epidemiology and Ethics in the Neonatal Intensive Care Unit. Qual Manag. Health Care., 7(4):21-31, 1999.
- Siverman W. Where is the Evidence. Debates in Modern Medicine. Oxford Univ. Press, 2000.
- Koch T. Does the 'Sanctity of Human Life Doctrine Sanctify Humanness. Q. Health. Ethics., 8(4):557-60, 1999.
- Finer N.N., Tarin T., et al. Intact Survival in Extremely Low Birth Weight Infants after Delivery Room Resuscitation. Pediatrics., 104(4):E40. 1999.
- Boyle R.J., Kattwinkel J. Ethical Issues Surrounding Resuscitation. Clin Perinatol., 26(3):779-92. Sep. 1999.
- Cuttini M., et al. Parental Visiting, Communication, and Participation in Ethical Decisions: A Comparison of Neonatal Unit Policies in Europe. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal, 81(2):F84-91, Sep. 1999.
- Sizun J. et al. Attitudes of Healthcare Professionals Concerning Extremely Preterm Infants in the Delivery Room. A Regional Study. Acta Paediatr. 88(7):789-90, Julio 1999.
- Finnstrom O., Persson J. Ethical Aspects of Decision making at the Limit of Viability. Acta Paediatr. 88(7):708-9, Julio 1999.
- Ward C., Myers N.A. Babies Born with Major Disabilities: The Medical-Legal Interface. Pediatr. Surg. Int., 15(5-6):310-9, Sep. 1999.
- Kollee L.A., et al. End-Of-Life Decisions in Neonates. Semin. Perinatol., 23(3):234-41, 1999.
- Fost N. Decisions Regarding Treatment of Seriously Ill Newborns. JAMA. 2;281(21):2041, 1999.
- Savulescu J. Should Doctors Intentionally do Less than the Best? J. Med. Ethics., 25(2):121-6, Julio 1999.

LECTURAS

- Singer, Peter. Ethics.
- Balmes i Urpià, Jaime. Lógica y ética.
- Primera sección de Ridge, Michael. Moral Non-Naturalism, en Edward N. Zalta. Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2010 Edition).
- Sinnott-Armstrong, Walter. Consequentialism. En Edward N. Zalta. Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2008 Edition).
- Haines, William. Consequentialism. Internet Encyclopedia of Philosophy, consultado el 25 de marzo de 2010.
- Fieser James. Ethics. Internet Encyclopedia of Philosophy. consultado el 25 de marzo de 2010.
- Driver, Julia. The History of Utilitarianism. En Edward N. Zalta. Stanford Encyclopedia of Philosophy (Summer 2009 Edition).

- Sección 2 de Shaver, Robert. Egoism. En Edward N. Zalta. Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2008 Edition).
- Alexander Larry. Deontological Ethics. en Edward N. Zalta. Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2008 Edition).
- Hursthouse, Rosalind. Virtue Ethics. En Edward N. Zalta. Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2009 Edition).
- Athanassoulis, Nafsika. Virtue Ethics. Internet Encyclopedia of Philosophy, consultado el 25 de marzo de 2010.
- Robert Audi, ed. Bioethics. The Cambridge Dictionary of Philosophy (2nd Edition). Cambridge University Press. 1999.
- Robert Audi, ed. Professional Ethics. The Cambridge Dictionary of Philosophy (2nd Edition). Cambridge University Press. 1992.
- Robert Audi, ed. Applied Ethics. The Cambridge Dictionary of Philosophy (2nd Edition). Cambridge University Press. 1998.
- Cochrane, Alasdair. Environmental Ethics. Internet Encyclopedia of Philosophy, consultado el 26 de marzo de 2010.
- Badiou, Alain. La Ética. Ensayo sobre la conciencia del Mal. 1993.
- Aristóteles. Ética a Nicómaco.
- Aznar Hugo. Ética y oeriodismo. Códigos, estatutos y otros documentos de autorregulación. Paidós. 1999.
- Bello Reguera Gabriel. La construcción ética del otro. 1997.
- Cortina, Adela. Ética mínima. 1986.
- Georges Waked. La subjetividad en la ética. 2008.
- Eco Umberto, Martini, Carlo María. ¿En qué creen los que no creen?: Un diálogo sobre la ética en el fin del milenio. 1997.
- Ediciones Temas de Hoy, S. A.. ISBN 978-84-7880-876-2. 2006.
- Jordi Vallverdú. Una ética de las emociones. 2007.
- López Aranguren José Luis. Ética. 1958.
- MacIntyre Alasdair. Historia de la ética. ISBN 978-84-493-1930-3. 2006.
- Marina José Antonio. Ética para náufragos. 1995.
- Millán-Puelles Antonio. La libre afirmación de nuestro ser. Una fundamentación de la ética realista. Madrid: Rialp S. A.. ISBN 84-321-3028-1. 1994.
- Muguerza Javier. Desde la perplejidad. 1990.
- Zavadivker Nicolás. Una ética sin fundamentos. 2004.
- Maliandi, Ricardo. Ética: conceptos y problemas. 2004.
- Nicolás Zavadivker (comp.). La ética en la encrucijada. 2008.
- Rachels, James. Introducción a la filosofía moral. 2007.
- Savater, Fernando. Ética para Amador. 1991.
- Spaemann, Robert. Límites. Acerca de la dimensión ética del actuar. ISBN 84-8469-074-1. 2000.
- Tauber Ricardo., Brian Mariana, Etchegaray Ricardo. El problema ético. Filosofía y formación ética y ciudadana. a-Z editora, pp. 139-143. 2000.

CIENCIA ACADÉMICA

- National Academy of Sciences. 2009. On Being a Scientist: Third Edition. Washington, D.C. The National Academies Press. Available at: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12192.
- Shaw S.E., Petchey R.P., Chapman J., Abbott S. A double-Edged Sword? Health Research and Research Governance in UK Primary Care. Social Science & Medicine, 68: 912-918. 2009.
- Hubert Chanson. Digital Publishing, Ethics and Hydraulic Engineering: The Elusive or "Boring" Bore?. In: Stefano Pagliara 2nd International Junior Researcher and Engineer Workshop on Hydraulic Structures (IJREW'08), Pisa, Italy, Keynote, pp. 3-13, 30 July-1 August 2008. ISBN 978-88-8492-568-8.
- D. Mavinic. The "Art" of Plagiarism. Canadian Journal of Civil Engineering, NRC, Vol. 33, Iss. 3, pp. iii-vi. 2006.
- Hubert Chanson. Research Quality, Publications and Impact in Civil Engineering into the 21st Century. Publish or Perish, Commercial versus Open Access, Internet versus Libraries ? Canadian Journal of Civil Engineering, NRC, Vol. 34, No. 8, pp. 946-951 (DOI:10.1169/L07-027). 2007.
- AIAA. Publication Ethical Standards: Guidelines and Procedures. AIAA JI, Vol. 45, No. 8, Editorial, No. 8, p. 1794 (DOI: 10.2514/1.32639). 2007.
- Resnik D.B. What is Ethics in Research & Why is It Important? www.niehs.nih.gov/research/resources/bioethics/whatis.cfm (2010).
- Shamoo A. and Resnik D. Responsible Conduct of Research, 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2009.

PRIMUM NON NOCERE

Juro por Apolo el Médico y Esculapio y por Hygeia y Panacea y por todos los dioses y diosas, poniéndolos de jueces, que éste mi juramento será cumplido hasta donde tenga poder y discernimiento. A aquel quien me enseñó este arte, le estimaré lo mismo que a mis padres; él participará de mi mantenimiento y si lo desea participará de mis bienes. Consideraré su descendencia como mis hermanos, enseñándoles este arte sin cobrarles nada, si ellos desean aprenderlo.

Instruiré por precepto, por discurso y en todas las otras formas, a mis hijos, a los hijos del que me enseñó a mí y a los discípulos unidos por juramento y estipulación, de acuerdo con la ley médica, y no a otras personas.

Llevaré adelante ese régimen, el cual de acuerdo con mi poder y discernimiento será en beneficio de los enfermos y les apartará del perjuicio y el terror. A nadie daré una droga mortal aun cuando me sea solicitada, ni daré consejo con este fin. De la misma manera, no daré a ninguna mujer pesarios abortivos. Pasaré mi vida y ejerceré mi arte en la inocencia y en la pureza.

No cortaré a nadie ni siquiera a los calculosos, dejando el camino a los que trabajan en esa práctica. A cualesquier casa que entre, iré por el beneficio de los enfermos, absteniéndome de todo error voluntario y corrupción, y de lascivia con las mujeres u hombres libres o esclavos.

Guardaré silencio sobre todo aquello que en mi profesión, o fuera de ella, oiga o vea en la vida de los hombres que no deban ser públicos, manteniendo estas cosas de manera que no se pueda hablar de ellas.

Ahora, si cumplo este juramento y no lo quebranto, que los frutos de la vida y el arte sean míos, que sea siempre honrado por todos los hombres y que lo contrario me ocurra si lo quebranto y soy perjuro.

SECCIÓN 2

ASPECTOS BIOÉTICOS EN EL CUIDADO DEL RECIÉN NACIDO QUE REQUIERE VENTILACIÓN MECÁNICA

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

La explosión sin precedentes en investigación, cuidados y aplicaciones médicas neonatales ofrece a muchos recién nacidos gran alivio para algunos de sus importantes sufrimientos pero a la vez presenta dilemas éticos de complejidad agobiante. En la actualidad, con la ***ventilación mecánica neonatal*** (VMN) podemos mantener la vida en recién nacidos que hace dos décadas hubiesen fallecido prontamente por su patología pulmonar o su grado de inmadurez. Esto ha sido muy positivo, pero a veces produce un impacto negativo, privando al bebé muriente de su dignidad, prolongando o causando su sufrimiento y el malestar de quienes lo aman, dejando secuelas irreversibles a largo plazo. La VMN ha convertido a la ***muerte neonatal*** en algo muy diferente a lo que era. Una frase con profundo significado para el cuidado de neonatos que reciben VMN puede ser: **"Curar algunas veces, ... ayudar con frecuencia, ... consolar siempre"**. La he leído escrita en la base de una estatua (en el lago Sarnac, NY) honrando

a Edward Trudeau [1.848-1.915] por su compromiso con pacientes con tuberculosis antes de la era antibiótica. Podemos reflexionar sobre esta frase y también sobre el hecho que hasta la década de 1.940 la muerte era lo que ocurría en todo ser humano con infección severa. La penicilina ha sido la primera intervención que ha convertido a la muerte en algo más que un evento que simplemente ocurría, algo que podía o debía elegirse. Así sucede hoy en día en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) cuando se elige continuar o aumentar la VMN y los tratamientos intensivos en recién nacidos seriamente afectados. En muchos casos esto es médica y éticamente "correcto" pero en algunos no, sobre todo cuando pueden demorar el proceso de la muerte o cuando producen la sobrevida pero con consecuencias muy serias. Los clínicos debemos ser muy cautos y esforzarnos por individualizar cada situación y no utilizar estas técnicas en forma irreflexiva y rutinaria. Reflexionaremos en este capítulo sobre el tema complejo de la ética y la toma de decisiones en UCIN en recién nacidos que padecen insuficiencia respiratoria severa y requieren VMN por ser muy inmaduros o por su patología pulmonar.

ALGUNOS CONCEPTOS "BÁSICOS" EN ÉTICA NEONATAL

Una 'definición' de ***ética*** según Heideger: "Es un proceso del pensamiento que fortalece la identidad personal". "Es el pensar que afirma la morada del ser." Según Aristóteles es "un modo de ser; un carácter o forma de vida, que se va adquiriendo, al crecer." Ética en su raíz etimológica es derivada de la palabra "Ethos": hábitos o actos. La ética intenta elucidar los principios o bases de la vida moral. Es de alguna manera la teoría de los hechos morales. Se ocupa de las acciones o actos humanos, siempre dentro de una situación concreta y real (como lo es la vida y la muerte). La preguntas fundamentales de la ética son las preguntas de la conducta: ¿Qué "debemos hacer" en casos particulares? El estudio de la ética puede proveer la respuesta. O sea, podemos ver a la ética como la "materia" que intenta proveer dirección a la conducta.

Hay conceptos descritos en muchos libros de ética, y sobre muchos de ellos hay debate. Algunos, como los de beneficencia y no maleficencia, ***eutanasia*** y ***distanasia*** no los abordaremos aquí. Sólo nos recordaremos del importante "primum non nocere", primero no hacer daño. No hablaremos tampoco en esta sección de las mentiras ni de los plagios, ni de abandono de paciente, o de actos de negligencia o criminales, ya que este campo es muy amplio para abarcarlo en detalle aquí. Sólo escribiremos brevemente de algunos otros aspectos 'básicos' de la ética en medicina,

La ética en medicina y la ley: Los aspectos legales lamentablemente muchas veces confunden a los médicos y los llevan a tomar decisiones que no son éticas en sus actos individuales durante la ***relación médico paciente***. El mejor juicio médico, basado en el conocimiento médico y en prácticas habituales y razonables, es un concepto muy importante en la relación médico-paciente. Claro que es importante diferenciar el mejor juicio médico (o de un grupo de médicos) de la soberbia de un médico o de un grupo de médicos. Igual o más importante es reconocer y aceptar que un cuerpo legal colegiado, un congreso, un grupo de jueces, un gobernador o un presidente de una nación no pueden legislar sobre un tratamiento específico en la relación médico-paciente. Hacerlo sería "practicar medicina sin licencia", lo que sí es ilegal en cualquier país. A los médicos que practican muy mal la medicina los colegios médicos deben quitarles su licencia y aquellos médicos que cometen actos en contra de la ley deben ser sancionados igual que cualquier persona debe serlo. Pero eso es muy distinto a querer dictar leyes para decirle a los médicos como practicar medicina o que no utilicen el "mejor juicio médico" en su relación médico-paciente.

AUTONOMÍA

Esta es una característica fundamental de la persona en sociedades democráticas y libres. En la medicina neonatal y durante VMN es de fundamental importancia pensar en la ***autonomía*** del recién nacido y la de sus padres. Un punto básico, sin el cual no existe autonomía, es la información correcta y el consentimiento informado de aquellos que pueden darlo (los padres en este caso). Aspectos importantes para la autonomía es proveer ***información*** simple pero detallada, sin utilizar términos complejos, y escuchando con atención. Por supuesto que al hablar de autonomía no hablamos de aceptar lo que digan los padres si eso implica negligencia médica o "anarquía" en los cuidados. Hablamos, ni más ni menos, que de la autonomía de otro ser humano. Se requiere nuestro esfuerzo para no cercenar la autonomía en el cuidado intensivo neonatal y en la VMN.

PATERNALISMO

Existe cuando se asume el rol de tomador de decisiones. Este rol quita a los padres su derecho, su responsabilidad, su autonomía. Hacer recomendaciones es parte del rol médico y si éstas se hacen con empatía y fidelidad, los padres no se sienten "cargados" ni ignorados. Pero hacer recomendaciones no es lo mismo que tomar las decisiones unilateralmente o presentar la información según nuestros sesgos y/o convicciones. Si actuamos en forma ***paternalista***, es imposible ser fiel y apoyar realmente a los padres en sus dudas y angustias y en lo que ellos prefieran elegir dentro de las opciones posibles. Por ello, es siempre adecuado proveer la mejor y más completa

información posible en forma simple y con empatía, sin caer en tecnicismos y elucubraciones esotéricas, difíciles de comprender por los padres. Siempre evaluando qué decir y cómo decirlo, acompañando, aceptando nuestras incertidumbres. Al actuar en forma opuesta y siendo paternalista se estará afectando o removiendo, en mayor o menor medida, la "autonomía" de los padres del recién nacido.

TRATAMIENTOS FÚTILES

La palabra deriva del griego y quiere decir "permeable, que deja salir el contenido". Su significado deriva de la mitología Griega, que nos ayuda a comprenderlo en su dimensión en ética. Las hijas de Danaus fueron condenadas por los dioses a transportar agua en baldes desde abajo hasta arriba de una colina, y entregar el agua allí, pero los baldes eran con agujeros. No importaba cuántas veces trataban, llenando el balde y corriendo de abajo arriba, nunca pudieron lograr cumplir con el mandato (objetivo) de transportar agua. En forma análoga, no importa cuantas veces se repita, "la intervención o tratamiento" no va a lograr un propósito con sentido. Esto es cuando un tratamiento es ***fútil***. Por ejemplo, repetir día tras día la VMN en un recién nacido de 1.600 g de peso al nacer, con puntaje de Apgar de 0 a los 5 minutos, meningitis purulenta, trisomía 13 y síndrome de dificultad respiratoria es fútil. La determinación de si una terapéutica, sea cual fuere, es fútil, tiene que estar basada en datos y en juicios objetivos ("*no hay buena ética sin buenos datos*"). Sin embargo, no se debe esperar el 100% de certidumbre ya que, como insistimos en este capítulo, muchas veces la certidumbre no existe, aunque consideremos que sí. Y además, si siempre esperamos un grado de "certidumbre" del 100% seguramente brindaremos tratamientos desproporcionados y tóxicos a muchos niños.

ASPECTOS GENERALES DE DECISIONES E INCERTIDUMBRE

Si pensamos cuidadosamente, si reflexionamos sobre lo que estamos haciendo y si nos involucramos, no faltarán los dilemas éticos en nuestra actividad cotidiana en UCIN. Lo que sucede es que en las UCIN se habla siempre de signos vitales, de VMN, de dopamina y de antibióticos, del balance hidro electrolítico y la nutrición, pero mucho menos frecuentemente de la ética. Sin embargo, los recién nacidos que presentan situaciones éticas complejas son frecuentes. Para los temas médicos puede haber guías y protocolos de aplicación más o menos uniforme. Pero cada situación es única, cada recién nacido y su familia son únicos. Por ello es que la ***ética*** en el cuidado intensivo neonatal es en realidad una "práctica", una praxis y no una normativa, ni una crisis o una expresión de deseos. Tampoco es un comité o un artículo en una revista o un libro de texto. En general, las ***situaciones éticas*** que se presentan no son tan claras y "prolijas" como los descritos por filósofos y expertos en ética en artículos y en capítulos de la literatura.

La ***ciencia*** de la medicina nos permite (a veces, pero no siempre) saber de presentes definidos y futuros posibles y a veces los médicos nos rodeamos de un "aura científico" y nos "llenamos de certidumbre". El ***arte*** de la medicina, por otro lado, es saber como trabajar con los bebés, los padres y las familias para obtener el mejor futuro posible. Unos padres, después de escuchar a un grupo de médicos expertos sobre los resultados de complejos estudios de su hija, escribieron: "*Nos fuimos a casa confundidos, agobiados y abrumados. Nos quedamos allí sin salir durante tres días, tratando de entender, tratando de saber que hacer*". Los padres esperan certidumbre, por cierto. Para no confundirlos es recomendable que los que asumimos la responsabilidad "científica" asumamos que no hay certidumbre; hay sólo probabilidades. Tal vez, lo que nos debemos esforzar por lograr "con certidumbre" es el apoyo permanente a la familia. Esa será una de las pocas "certidumbres" que sí puede existir en la VMN en cuidado neonatal intensivo, a diferencia de la incertidumbre frecuente con tratamientos, pronósticos y resultados. Estos siempre son inciertos y a veces ambiguos, ya que pueden salvar una vida pero también pueden dañar otra vida para siempre. Un tema relacionado, a veces relegado, es el de discernir entre "tecnología y verdad". El uso de muchas de las tecnologías modernas de diagnóstico y tratamiento has sido muy útiles sin duda para muchos recién nacidos, igual que la VMN. Sin embargo, las opciones frente a su utilización son muchas veces difíciles. Sobre todo porque en muchos casos no hay certidumbre. Y si no se acepta la incertidumbre, se pierde parte de la verdad. Y así la tecnología se queda "sin verdad". Al decir de John Mortimer: "*La falta de creencias es un acto de fe; de lo único que podemos estar seguros es de la* **incertidumbre**."

DECISIONES Y DILEMAS ÉTICOS

Las ***decisiones*** en terapia intensiva neonatal pueden ser la puerta para un futuro de mucha salud o para uno sin ella, y también para la muerte. Los tratamientos intensivos y la VMN pueden ser proporcionados, con compasión, oportunos. Lamentablemente a veces son desproporcionados, tóxicos, inoportunos y fútiles y se llega a esto sin siquiera saberlo. Los pasos que se siguen para llegar a una decisión son tan importantes, o aún más importantes, que la decisión en sí misma. "*Viajar con esperanzas es muchas veces mejor que la llegada*" escribió R. L. Stevenson.

Existen muchas facetas y pasos al intentar tomar una decisión en forma ética, o mejor dicho aún, al **participar** en la toma de una decisión y no tomando decisiones unilateralmente. En estos "dilemas" del cuidado intensivo neonatal hay preguntas, siempre hay preguntas, pero muchas son sin "respuesta correcta". Hay elecciones difíciles que traen consigo valores morales contradictorios o que se conflictuan entre sí. Se han escrito muchas fábulas de los dilemas. Una que puede servir de ejemplo educativo en el enfoque de este ***conflicto de los valores morales*** y las decisiones difíciles es la siguiente: *Un hombre cruzaba el río con su mujer y su madre cuando apareció una jirafa en la costa. El levantó su arma para matarla y en ese momento la jirafa le dice que si el dispara su madre morirá; ... y que si él no dispara es su esposa quien morirá.* ¿Qué haría usted si estuviese en su lugar? Si el lector relee la fábula, se la imagina realidad, y acepta que hay que dar una respuesta elegida, comprenderá algo mejor el difícil tránsito de los dilemas éticos en VMN. Si el lector "no hace

nada", sin saberlo también ha elegido. Y con esa "parálisis" no dispara, ... "y su esposa morirá". Dicho simplemente: hay conflictos que no tienen una solución satisfactoria. Algunos teóricos llaman a esto el juego o la competencia de "suma – cero". Si gana uno pierde el otro. Al elegir algo, se gana algo y se pierde algo (o alguien, en el caso de la fábula). Además, al "no elegir" también se está decidiendo. Muchos individuos responderán a la pregunta de la fábula basados en las consecuencias de cada uno de los dos actos posibles y en los valores que cada uno le asigna a las consecuencias. Cuando existen dos valores, ambos importantes, y hay que elegir según diferentes posibilidades, puede llegar un momento en el que hay que comprometerse con una de ellas. Claro que es difícil, sino no sería un dilema ético. Cuando uno se compromete lo hace a veces con dolor y siempre con incertidumbre, sin estar seguro de que esa sea la mejor decisión. Cuando uno elige "no hacer nada", no comprometerse, también está decidiendo, a veces sin saberlo y todo "parece fácil". De alguna manera todo ésto quiere decir que, al decidir dentro de dilemas éticos, "sacrificamos" una verdad en beneficio de otra. Este punto es técnica, humana y socialmente complejo en terapia intensiva neonatal. No sabemos qué puede hacerlo menos difícil. Sin embargo, podemos decir que las decisiones éticas suelen tomarse de una manera más apropiada cuando los integrantes del equipo de salud neonatal (médicos, enfermeros, trabajadores sociales y otros) reconocen, enfrentan y elaboran sus propios sentimientos ambivalentes, sus propias "tormentas". Claro que cuando esto también lo han podido realizar los padres del bebé, la decisión es más calma aún. Podría decirse que cuando los padres participan y transitan por lo difícil y triste de la situación junto al equipo de salud, la decisión es una decisión más "sana" para todos. Nótese que no digo "más correcta" ni "mejor", sino más sana. En estos dilemas la situación no se hace menos difícil al no transitarla o "al no elegir". Podrá parecerlo, pero no es así ya que no decidir es una manera de decidir. Según A. Leigard: "*Sólo quien transitó sus propias tormentas conoce el verdadero significado de la palabra paz.*"

Imaginemos un recién nacido en VMN pero que por 10 días no ha respirado espontáneamente, no se ha movido, no tiene reflejos y su electroencefalograma es casi sin voltaje. Imaginemos que los cuidados intensivos siguen y que según los resultados de laboratorio aumentamos parámetros de la VMN. Nos demos cuenta o no, hayamos elegido concientemente o no, el hecho es que hemos decidido seguir. ¿Cómo se ha tomado o no esa decisión? ¿La hemos tomado solos, por nuestra cuenta, sin hablar en detalle con los padres? ¿Hemos valorado las consecuencias para el recién nacido? En definitiva, lo que elegimos hacer es importante. Y lo que rechazamos hacer es igual de importante, o a veces más importante aún. Nos demos cuenta o no.

¿CÓMO Y QUÉ ES "UNA DECISIÓN ÉTICA EN UCIN"?

No me resulta fácil contestar esta pregunta. Puedo comentar algo más fácilmente sobre qué no es una ***decisión ética*** en UCIN:

- No es **sólo un procedimiento técnico**.
- No es **"continuar con los tratamientos" y evitar las conversaciones al respecto**.
- No es **confundir con argumentos esotéricos**.
- No es **presentar simplificaciones falsas de situaciones complejas**.
- No es **"negar los límites"**.
- No es **aceptar de "expertos no involucrados" con el RN y la familia la "receta clara y final" para dilemas individuales y únicos**.
- No es **"seguir normas" de aplicación uniforme**.
- No es **"una constante"**.
- No es **tomar "decisiones por consenso"**.
- No es **la actitud de "el rescate permanente"**.
- No es **la política del "nunca morir"**.
- No es **la "satisfacción con el rescate"**.
- No es **la decisión y "norma" de "no terapéutica" por debajo de tal o cual peso o edad gestacional**.

Los primeros pasos en la decisión incluyen disipar cuales son los "mecanismos aceptables y razonables" o los pasos que nos ayudarán a ayudar al recién nacido y su familia durante el proceso. Estos incluyen:

- **Preguntar las preguntas difíciles.**
- **Responder a las preguntas planteadas (de alguna manera, involucrándose).**
- **Implementar las decisiones una vez que van siendo tomadas.**

Los enfoques en la "toma de decisiones" pueden dividirse en grandes grupos:

1. **Esperar hasta que exista "seguridad" o casi seguridad.**
2. **Actuar en el rescate permanente.**
3. **Hacer una "encuesta estadística" y proceder según la mayoría.**
4. **Buscar el consenso unánime.**
5. **Proceso de toma de decisión individualizado, basado en el diagnóstico, el pronóstico y las circunstancias individuales.**

¿Cuál considera usted dentro de los grupos anteriores es el que más acepta la incertidumbre, y que se asocia con mayor posibilidad de crecimiento y comprensión y de identificar nuevos caminos posibles? ¿Cuál con la mayor posibilidad de apoyo al mejor bienestar del niño y también de su familia? ¿Cuál con mayor probabilidad de resolución dentro de un marco ético?

Los dos primeros son ejemplos de ***paternalismo***. En el grupo 1: "esperemos, veamos, dejémoslo unos días" son palabras utilizadas. Y el niño fallece muchas veces "torturado" en VMN o vive con secuelas severísimas o en estado vegetativo, sin que nadie haya participado en forma activa en la toma de decisión. En el grupo 2 hay paternalismo y algo más. Por ejemplo, se ha escrito que el no aceptar la propia muerte o el asumir que uno cuenta con "poderes divinos" son características de los intensivistas que siempre agregan tratamientos y se ensañan con mantener la vida a toda

costa, sin mayores consideraciones del caso del bebé individual y su familia. Los grupos 3 y 4 involucran procesos complejos de las relaciones humanas, liderazgo, popularidad y otros. Sólo incluyo aquí que una mala decisión o una decisión 'torturante' o una decisión inmoral lo seguirán siendo así la tome una persona con poder o muchas personas en mayoría o en consenso. La bomba atómica, por ejemplo, se tiró por consenso democrático.

Muchas veces algunos médicos sostienen que su único interés es el "mejor interés del recién nacido". En este rol de "defensor" del niño, aún con empatía por los padres, es frecuente que un médico proceda directamente ("decida por sí mismo") con tratamientos intensivos, sin previamente conversarlo con los padres, ya que lo hace por "el mejor interés del bebé". Después de todo, quien más que él para hacer lo que es bueno para el bebé. También puede suceder que el médico "filtre o esconda", guíe y/o enfatice algunos hechos o palabras para lograr que se lleve adelante la decisión que él considera la mejor. Y aquí introduzco una frase algo dura, que sirve de ejemplo para entender que lo que yo considero que es "bueno" para otros puede e realidad no serlo. La recuerdo escrita durante los tristes "años de plomo" de la Argentina, y decía así: "*Aquéllos que nos torturan por nuestro bien, nos torturarán para siempre*". Por ello, en recién nacidos en VMN es importante preguntarnos con frecuencia: ¿QUE ESTAMOS HACIENDO? ¿QUIEN LE ESTA HACIENDO QUE A QUIEN? No sea que guiados por buenas intenciones, creyendo que hacemos lo mejor por el bebé y la sociedad, estemos "torturando" al niño. Si hay alta probabilidad de que así sea, debemos no usar o interrumpir "el tratamiento. En el pasado este tipo de problemas no existía. El curso clínico de un recién nacido enfermo era poco modificable con las acciones médicas. En la actualidad ésto no es así. Al decir de Moltman (1.972): "*El poder de la naturaleza, o el destino, 'eran ciegos'. El poder del hombre, si es que va a ser humano y responsable, debe ser 'viendo'*". Preservar la vida es un objetivo clave en la medicina. Aceptar la muerte sin causar daños innecesarios y fútiles también debe serlo.

RECIÉN NACIDOS EN VMN

Muchos de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son prematuros, pero hay otros dos grupos de recién nacidos que son admitidos en las UCIN; aquellos que han nacido a término con anomalías congénitas y los que han nacido con enfermedades agudas. Estos grupos de pacientes de UCIN son algo distintos, tanto ética como médicamente. El grupo de aquellos que *han nacido a término o casi a término con enfermedades agudas*, como neumonía o sepsis o aquellos recién nacidos con anormalidades anatómicas que podrán ser corregidas con cirugías, son bien diferentes a un segundo grupo que compromete a los *recién nacidos con anomalías congénitas* que hoy en día no pueden ser corregidas. Esto incluye anomalías cromosómicas como el síndrome de Down y la trisomía 13. Muchos de estos recién nacidos tiene problemas que pueden ser mejorados con tratamientos quirúrgicos o médicos pero no recuperados ni curados en su totalidad. El tercer grupo incluye a aquellos *recién nacidos muy prematuros* que son físicamente normales; es decir que salvo el ser prematuro o muy inmaduro, no tienen ninguna anomalía congénita. Estos grupos elevan distintas cuestiones médicas y éticas. Es importante reconocer estos tres grupos y entender sus diferencias. Si pensamos que todos los recién nacidos admitidos en la UCIN son relativamente parecidos, nos perderemos diferencias importantes que deben formar parte de la base de nuestra respuesta ética frente al uso de la VMN. Por lo general, *aquellos nacidos a término con enfermedades agudas* pueden ser tratados siempre y cuando sean los diagnósticos sean hechos con precisión y se utilicen las terapias apropiadas. El problema que surge con la toma de decisiones en estos casos es similar a los problemas relacionados con otros pacientes de alto riesgo y de cualquier edad. El diagnóstico debe ser hecho en forma inmediata e iniciarse el tratamiento en forma expeditiva. Sin embargo la situación es mucho más compleja en los niños de término con asfixia perinatal severa, en coma, que requieren VMN. En estos casos, los asuntos éticos son similares a los de recién nacidos con anomalías congénitas, a saber, planteos sobre la calidad de vida y sobre los beneficios y cargas relativos de los tratamientos ininterrumpidos.

En *los recién nacidos con anomalías congénitas* que requieren de los cuidados intensivos neonatales, los dilemas éticos de VMN se han centrado en síndromes como la trisomía 21 (síndrome de Down), espina bífida, múltiples malformaciones congénitas y otros. Generalmente, los asuntos éticos que han surgido con el cuidado de estos recién nacidos se ha concentrado en proveer un cuidado intensivo de por vida o un tratamiento correctivo para mejorar o curar algún problema pero no el síndrome congénito subyacente. La esencia de estos dilemas es que el síndrome que le subyace no puede ser curado; es generalmente 'satisfactorio' el tratamiento con VMN cuando existen manifestaciones que amenazan la vida; los recién nacidos que son tratados 'satisfactoriamente' con VMN serán dejados con un alguna disfunción o daño; si estas manifestaciones de amenaza de vida no son tratadas, "la naturaleza entonces tomará su curso" y los recién nacidos morirán. En tal situación, mucha gente piensa que a veces, dependiendo de los hechos puntuales, es preferible dejar que la naturaleza tome su curso y dejar morir al recién nacido antes que utilizar la VMN u otra intervención médica o quirúrgica que "salva la vida". Las controversias nos obligan a preguntarnos en cada caso individual si las medidas médicas disponibles que pueden salvar al recién nacido son poco aconsejables éticamente. En algunos casos la VMN sólo puede prolongar el proceso de morir o bien generar una vida en estado vegetativo o con muchas y severas secuelas que serían una gran problemática y no realmente una persona con vida.

Los recién nacidos extremadamente prematuros componen el tercer grupo en la UCIN. Las consideraciones morales para estos recién nacidos incluyen las mismas que los otros dos grupos sumándose una muy importante, la de un pronóstico incierto a largo plazo. Nacer antes de tiempo o prematuramente puede ser una crisis aguda o una condición crónica. La crisis aguda requiere de una reacción de emergencia según las indicaciones médicas. No obstante, en el momento en que se inicia la VMN, el pronóstico del recién nacido es generalmente incierto. Diferente en un recién nacido de término con una neumonía aguda en el que la VMN podrá ser un éxito con una resolución completa del problema, o

podrá fracasar y en tal caso el recién nacido morirá. No existe un punto intermedio. Con anomalías y síndromes congénitos, el tratamiento no puede curar la enfermedad subyacente y el pronóstico a largo plazo es predecible con relativa claridad para los que sobreviven. En contraste, en los recién nacidos extremadamente prematuros el pronóstico es radicalmente incierto. Las posibilidades varían desde la muerte temprana hasta la muerte tardía, la sobrevida con discapacidades severas, moderadas, o leves, y la sobrevida sin problemas médicos ni del desarrollo neurológico a largo plazo. En el momento que se debe iniciar la VMN en estos recién nacidos pequeñitos, la mayoría de los bebés se encuentran en una situación radical de pronóstico incierta. Los médicos no pueden decir cual será el resultado para cada bebé en particular. En cambio, el rango de posibilidades cubre la gama de resultados, que va desde lo mejor hasta lo peor. En estos casos generalmente los médicos les dan a los padres probabilidades estimativas. Por ejemplo, podrán decir que un bebé tiene un 50% de probabilidad de sobrevivir y que, entre los sobrevivientes, el 30% tendrá una ***discapacidad severa.*** Tales números, aunque exactos, no son de ayuda ya que el pronóstico formulado estima en general pero no indica con ninguna precisión el resultado esperado para un recién nacido en particular. En cambio, simplemente cuantifican la incertidumbre radical y describen un rango de posibilidades. Esta ***incertidumbre*** radical eleva otra serie de consideraciones éticas. En estos casos, la pregunta clave se concentra en el "umbral del grado de certeza" que se debe conseguir antes de que se tome una decisión definitiva. El umbral de la moralidad define aquellas situaciones y condiciones clínicas donde el tratamiento es tanto legal y moralmente obligatorio. No se les permite a los padres que rechacen la intervención médica en el caso que el pronóstico sea lo suficientemente bueno. En cambio, se toman las decisiones para tratar al recién nacido, evaluando que sería lo mejor para él o ella. Se encuentran en este grupo aquellos que han nacido después de las 25 semanas de gestación. Un segundo umbral es cuando los resultados tienen alta probabilidad de ser malos. Por lo tanto el tratamiento puede ser considerado legal y moralmente opcional. En estos casos, se les comunica a los padres los hechos de forma clara como con la mayor precisión posible, permitiéndoles tomar de una forma u otra una decisión - como la de continuar o no el tratamiento con VMN que mantiene con vida al recién nacido. Caen generalmente en esta categoría los que han nacido entre las semanas 23 y 25 de gestación. Un tercer umbral sería aquél donde el tratamiento es en vano y es inaudita la supervivencia. Los recién nacidos que caen en esta categoría son aquellos que han nacido antes de la semana 23 de gestación. No obstante, estas categorías son arbitrarias y cambiantes según el lugar de nacimiento y los resultados en ese lugar y son sólo el punto de comienzo para la toma de decisiones. Las ofrecemos aquí solamente como una ilustración del marco teórico por el cual podrán ser conceptualizados tanto la obligación moral, lo aceptable (razonable) moralmente, y los umbrales prohibidos moralmente.

La perspectiva general sobre la tipología de consideraciones morales ha establecido el marco para entender el desarrollo histórico del cuidado intensivo neonatal y la VMN y como transitar en los pasos de la toma de decisión clínica para los recién nacidos gravemente enfermos.

INICIAR O NO INICIAR VERSUS CONTINUAR O INTERRUMPIR VMN

Los ***códigos de ética*** nos dicen que no hay ninguna obligación ética de proveer tratamientos fútiles, incluyendo a la VMN. De hecho, la obligación ética es la de NO proveerlos, aún cuando sean requeridos. Así, en condiciones clínicas específicas, no es necesario proveer un tratamiento que no es efectivo para la condición más importante o la que amenaza la vida si sólo está dirigido a mejorar un problema no "principal" (o "secundario"). (Esto no incluye, por supuesto, medidas para calmar el dolor o brindar confort.). De hecho, los consensos de varias sociedades médicas (*Society of Critical Care Medicine, American Medical Association, Hastings Center*, etc.) han aclarado que no se deben utilizar tratamientos que no ofrecen beneficio y sirven solamente para prolongar el proceso de morir. Usando el mejor juicio médico en la relación médico-paciente, y sin confundirse por leyes arbitrarias y transitorias, puede ser indicado el no iniciar VMN o discontinuar su uso. En términos de ética no hay diferencia entre uno y otro paso, pero algunos clínicos tienen menos dificultad en no iniciar VMN que en suspenderla una vez iniciada. Los médicos que proyectan sus propios valores en sus juicios y evaluaciones sobre cuál es calidad de vida con la cual vale o no vale la pena vivir, pueden tomar decisiones inconsistentes, arbitrarias, desleales, injustas o aún de mala fe. El proceso y los pasos para interrumpir o para no iniciar VMN, debe estar justificado y basado en principios éticos enunciados abierta y claramente y en "estándares" de cuidado aceptables. En los casos que se decide no iniciar, se debe ser consistente en los minutos u horas siguientes. Por ejemplo, si se sabe que se va a producir el nacimiento de un niño de 23-24 semanas con 500 g de peso al nacer y los padres, con información adecuada, están de acuerdo en no iniciar VMN esto debe ser honrado al momento de nacer y en los minutos y horas siguientes si sobrevive y si se confirma que el bebé es de 23-24 semanas y unos 500 g de peso. Otro ejemplo puede ser que se haya decidido no usar VMN si un recién nacido que ya tiene 20 días, ha tenido un cuadro neurológico muy severo (p.ej.: hemorragia intracraneana grado IV) y yace en estado comatoso, deja de respirar. Por otro lado, en muchas situaciones la mejor indicación es discontinuar la VMN y no continuar con ella. Ejemplos son casos irrecuperables y fútiles donde la condición clínica dominante o primaria no es una patología pulmonar. Procediendo con calma, dando los pasos necesarios y esperando los tiempos de la familia, se logra preservar el mejor interés para el niño y el mayor bienestar posible para la familia. A pesar de la tristeza y malestar reinantes esto sucede en muchas situaciones si no se evita o niega el problema y se transitan las situaciones difíciles.

Sin embargo en casos como los anteriores, no es infrecuente que aparezcan ***conflictos de valores***. Estos pueden originarse en personas que ni siquiera están, ni estuvieron nunca, involucradas en el cuidado del niño o no conocen en detalle el caso individual y todas sus circunstancias. En general ésto también lo hacen personas que proyectan sus propios valores, sin esforzarse por ser leales al mejor interés del niño. (Así aparecen preguntas extremas cómo: ¿Cómo es que siguen tratando con todo eso a ese niño? ¿Por qué no pararán de una vez, no se dan cuenta lo

que le están haciendo? Y en el otro extremo ¿A quién se le ocurre que se puede suspender el tratamiento? ¿Ustedes son médicos o asesinos?). En otras ocasiones, algunos profesionales involucrados y leales a la familia y al niño encuentran que los hechos objetivos, los datos y el pronóstico pueden ser valorados de otra manera. Y aún en otras circunstancias, los padres esperan un milagro. Y piden que se siga "haciendo todo lo posible". Si la familia espera un milagro, hay que trabajar con ellos, apoyándolos y esforzándonos por entender los objetivos y posibilidades que **ellos** ven se puede llegar a obtener con el cuidado e intervenciones brindados. Además de permitirles tiempo para aceptar las malas noticias, podemos intentar corregir sus puntos confusos, brindarles reaseguro de que el cuidado adecuado será provisto pero que eso no necesariamente es la VMN. Si la VMN es en realidad fútil sólo vamos a dañar al niño al continuar empleándola. Las demandas de continuar brindando VMN fútil pueden llevar a la frustración de los agentes de salud, casi igual que "las demandas" de no tratar a este o aquel niño por que la "norma" del hospital es no usar VMN en algunos recién nacidos de extremado bajo peso, o porque no hay personal o equipos. La muerte en UCIN puede y deber ser una muerte decente, decorosa, moral y no tormentosa, por el mejor interés del bebé. Para ello es necesario incorporar a la práctica cotidiana la conversación de estos temas de ética, participar en reuniones de ética, involucrarse. Igual que se hace con tantos otros temas de cuidado intensivo neonatal.

REFLEXIONES FINALES

La mayoría de los recién nacidos en VMN se recuperan, y son dados de alta de la UCIN en buenas condiciones. Lamentablemente algunos no. En estos casos muchos fallecen en VMN con parámetros intensos y muchos días después del momento oportuno. Es interesante ver como ha transcurrido a lo largo de los años el uso de la VMN. Esta práctica se inicia sin consentimiento informado en recién nacidos inviables o que tienen una probabilidad mayor al 50-60% de serlo. Sin embargo, para interrumpir o para discontinuar la VMN se alega que hace falta el consentimiento paterno. Lo mismo sucede con la reanimación. Nunca, o en escasos lugares y situaciones, se pide "permiso" a los padres para reanimar a un niño de 550-750 gramos de 24 semanas de edad gestacional. Pero este procedimiento es aun experimental. En contraste, hay que solicitar un consentimiento para "no reanimar" cuando el bebé intenta morir en la UCIN después de muchos días y tormentos. La indicación de "no resucitar" o "no reanimar" es a mí entender algo claramente negativo (se utiliza el "no"). ¿No reanimar? ¿No sería más amplio y más humano el decir que se permite la muerte natural? Es mucho más constructivo el concepto de permitir la muerte natural, que para nada es lo mismo que inducir la muerte. Hablamos aquí de que reconociendo y aceptando la inevitabilidad de la muerte (o de una vida vegetativa o con secuelas muy severas) se pueden indicar medidas de confort y paliativas además de permitir la participación de la familia para decir adiós en un momento tan importante de la vida, como lo es la muerte. Todo esto logra, o al menos facilita, una muerte digna. Y esto es opuesto a la cacotanasia que es la muerte tormentosa, dolorosa, tardía, con reiterados intentos y más intentos fútiles de reanimar, "curar", "proteger" y para ello extender la VMN en situaciones claramente fútiles. No hay ninguna buena razón por la cual un niño que hubiese muerto rápidamente y en calma en alguna época anterior tenga que morir una muerte peor o permanecer vivo mucho más tiempo en circunstancias degradantes en esta época del avance tecnológico. ¿Por qué tenemos que aceptar esta clase de "progreso médico"? Algunas veces la VMN puede demorar el proceso de la muerte sin mejorar el índice de sobrevida. Los clínicos debemos ser muy cautos en no utilizar la VMN siempre en forma 'rutinaria o uniforme', "normatizada y reglada". Debemos considerar a cada recién nacido en forma individual, conociendo su nombre y su situación familiar y, cuando sea necesario, no negarnos a transitar el importante camino de tomar decisiones difíciles con honestidad. Sólo así se respetará una ética profesional fundamental en la ventilación mecánica neonatal. A la vez, si los agentes de salud transitan los pasos descritos, se involucran y comprometen con el niño y la familia e incluyen a los padres se puede lograr más armonía, equilibrio y solidaridad en uno de los momentos más traumáticos de la vida: ***la muerte de un niño***.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A y Urman E (editores).Cuidados Intensivos Neonatales - Fisiopatología y Terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, Argentina.1987.
- Sola A y Rogido M (editores). Cuidados Especiales del Feto y Recién Nacido, Fisiopatología y Terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, Argentina Noviembre 2001.
- Montalvo N, Vila BP. Parent's grand rounds speech on neonatal intensive care unit experience. J Perinatol. 1999;19(7):525-7. 1999.
- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. EDIMED, Buenos Aires, 2009 Paris JJ, Singh J, Schreiber MD, Reardon FE. Unilateral do-not-resuscitate order in the neonatal intensive care unit. J Perinatol. 19(5):383-7, 1999.
- Ethics of intensive neonatal care. Lancet. 8;355(9198):79, 2000.
- McHaffie HE, et al Withholding/withdrawing treatment from neonates: legislation and official guidelines across Europe.J Med Ethics.25(6):440-6, 1999.
- Sizun J, et al, Attitudes of healthcare professionals concerning extremely preterm infants in the delivery room.. A regional study. Acta Paediatr. Jul;88(7):789-90. 1999.
- Kollee LA, et al End-of-life decisions in neonates. Semin Perinatol.;23(3):234-41 1999.
- Lantos JD y Madow, WL. Neonatal Bioethics. The John Hopkins University press, Baltimore EEUU. 2006 - Traducido por SIBEN, para distribución en Hispano América.
- John D. Lantos. The Lazarus Case: Life-and-Death Issues in Neonatal Intensive Care The John Hopkins University press, Baltimore EEUU.

3 UN ENFOQUE NARRATIVO A LA ÉTICA Y LA REPARACIÓN NARRATIVA

Augusto Sola

Una perspectiva especial en el enfoque narrativo de la ética clínica: la de tener tres nietos recién nacidos muy enfermos.

INTRODUCCIÓN

Los lectores interesados en la ética neonatal ya habrán leído las secciones anteriores y tantos otros temas de varios lugares. Esta sección de ética y la dinámica familiar en el cuidado intensivo neonatal será desde una perspectiva especial de tener tres nietos recién nacidos muy enfermos. Hasta entonces, *pensaba que entendía, que comprendía. Pero estaba equivocado*.

Con 36 años de médico (1.973), 30 años de certificación de neonatólogo en EEUU (AAP/Boards) y Argentina (SAP), habiendo sido 25 años de Jefe de Neonatología y profesor titular de pediatría y obstetricia en diversas Universidades y Hospitales de dos países en América, con un largo período y un camino recorrido en salud neonatal internacional, habiendo realizado investigación básica, clínica y epidemiológica, con ya 100 artículos publicados en diversas revistas de diferentes naciones, con muchos capítulos en libros de pediatría y neonatología en varios países y habiendo escrito, con éste, 4 libros neonatales, *pensaba que entendía, que comprendía. Pero estaba equivocado*.

Con una larga vivencia desde los inicios del cuidado intensivo neonatal en Estados Unidos, habiendo contribuido a desarrollar centros de cuidados intensivos neonatales en no pocos lugares, con la ayuda y colaboración de mucha gente y cuidadores de salud neonatal, pensaba que entendía, que comprendía. Pero estaba equivocado.

A lo largo de estos años vi el altruismo de muchos y el egoísmo de otros, la gratitud y el reconocimiento de varios y la falta de gratitud, la envidia y persecución de "bastantes" otros. Vi la verdad y la falsedad. La apariencia de lo auténtico, "el "púlpito conferencista", la incapacidad de reconocer errores. Viví y aprendí de la diversidad de razas, grupos étnicos, y también de diversos paradigmas, sobre todo los de generosidad para con otros y los de egoísmo para con uno mismo. Paradigmas de ambición de poder, de calumnia, de desprestigio gratuito, de avaricia. También vi que no es fácil lograr el concepto de ***equidad*** en salud, concepto que implica darle más al que más lo necesita. Y también, habiendo transitado todo esto *pensaba que entendía, que comprendía. Pero estaba equivocado*.

Hasta que mis dos hijas tuvieron tres de mis nietos que estuvieron muy enfermos como recién nacidos, no comprendía muchas cosas del cuidado neonatal. Hoy con ocho nietos de mis cuatro hijos, cuyas madres ***transitaron*** un embarazo, un trabajo de parto, algunos con dificultades, comprendo mucho más. Y comprendo ***que la Ciencia no es sólo una acumulación de verdades sino también una acumulación de disparates***. Sigo intentando comprender cada vez más, sobre todo de la ***narración de la ética***, en neonatología y en la vida. Y comprendí que es muy cierto eso de que el amigo aparece cuando parece que todos se van. No es amigo, ni lo fue, el que saca cosas en las buenas pero se va en las malas. Es enemigo y falso de falsedad absoluta el que saca (muchas) ventajas en las buenas pero en cuanto puede calumnia, persigue o desprestigia falsamente.

No fue hasta que mis hijas fueron madres de mis tres nietos, críticamente enfermos al nacer, que comencé el largo camino de, verdaderamente, comprender la experiencia y el duro tránsito de tantos padres con hijos recién nacidos gravemente enfermos... y muertos ... a comprender ... *de una perspectiva muy pero muy diferente*.

Una INTERSECCIÓN INEVITABLE en el CAMINO de la VIDA, en el cuidado de RN muy enfermos es tener que elegir entre algo que *es moralmente correcto y algo que es legalmente correcto. La necesidad de elegir entre alternativas*

diferentes es una característica inevitable de la condición humana. (Isaiah Berlin). Seres humanos razonables pueden estar en desacuerdo sobre los objetivos terapéuticos. La definición de objetivos terapéuticos depende de la combinación del pronóstico médico, las circunstancias familiares, y la calidad de vida ... Ninguna regla o receta única -legal o médica- es posible.

Los padres y los miembros del equipo de salud deben reconocer, enfrentar y analizar sus propios sentimientos ambivalentes para poder ser capaces de adoptar decisiones éticas (adecuadamente).

COMUNICACIÓN Y NARRACIÓN

La comunicación debe comenzar antes de que nazca el bebé. Si bien son muchos los aspectos de una comunicación efectiva, se deben tener siempre presentes las siguientes

- Palabras usadas.
- Manera, lugar y tiempo para presentar conceptos.
- Lenguaje simple, conceptos básicos.
- Capacidad de comprensión de los padres.
- Repetir lo que sea necesario, cuantas veces sea necesario.
- Consistencia del equipo de salud.
- Decidir y acordar los mecanismos para realizar las preguntas difíciles.
- Contestar las preguntas.
- No confundir con argumentos esotéricos.
- Implementar las decisiones una vez tomadas.
- Comprometerse, aún en casos de gran incertidumbre, y ser fiel y leal a los padres. Si algo tiene que cambiar, hacerlo con empatía y comunicación abierta y honesta.

Además:

- Honrar los deseos de los padres en la medida de lo posible.
- Fidelidad/Apoyo (en cualquier opción seleccionada).
- Comprender que nos quieren decir cuando dicen: "Haga todo lo que pueda" (apropiado, necesario, posible, razonable, proporcionado).
- Esforzarse por no prolongar el sufrimiento, por no prolongar la muerte, por no utilizar recursos en niños que eventualmente morirán.
- No guiarse (sólo) por emociones.
- Remover el sentimiento de culpa de los padres y familiares.
- Defensa del paciente.
- Defensa de la familia.
- Defensa de la sociedad.

LA UCIN, LA FAMILIA, LA SOCIEDAD

Somos un "accidente" en la vida de algunas familias, un muy pequeño momento en la vida de comunidades. Afortunadamente para unos pocos, es muy importante que existan las UCIN y gente comprometida que dedica muchas horas de sus vidas al cuidado directo del RN enfermo. Pero en el contexto amplio del mundo, somos inexistentes para muchos. Pero para los RN que precisan del cuidado intensivo neonatal y para sus familias es de gran importancia e impacto lo que ELEGIMOS hacer y lo que "nos negamos" a hacer.

FAMILIA Y UN HIJO ENFERMO

Escapa a esta sección hablar del concepto de cada familia, pero deseo nos recordemos que *todos* empezamos nuestras familias con una idea de cómo será nuestra vida, con una historia y con un camino pasado y el que esperamos seguir.

El problema es que cuando hay un RN críticamente enfermo o en el límite de la viabilidad, o prematuro o de término con una enfermedad muy severa, en esa familia se produce una intrusión brusca e inesperada la aparición de algo imprevisto, insospechado, que "cambia todo aquello".

Como adultos podemos comprender que algunas veces a alguno de nosotros o a un ser querido algo nos "saca del camino". Por ejemplo, esto sucede cuando de "golpe y porrazo" uno se queda sin su pareja querida, cuando "de sopetón" se pierden muchos o todos los ahorros, cuando de imprevisto fallece un hermano querido, cuando inesperadamente uno se queda sin trabajo, cuando uno no consigue empleo, y más aún cuando ... todo esto sucede al mismo tiempo ... La experiencia de perder a alguien muy cercano a nosotros o algo valorado por nosotros puede ser dolorosa, desorientadora y hasta cambiar nuestra identidad, para poder comenzar o rehacer encontrando un nuevo significado de muchas cosas. Todos los profesionales de la neonatología deberíamos comprender que tener un hijo enfermo, prematuro o no, cambia todo y "saca del camino" a la madre, y muchas veces a la familia. Y al comprender que esto sucede, esforzarnos por empatizar con ello. Cuando algo así le sucede a una madre o pareja es algo como el "***el día D***" (en una mala analogía con la II Guerra Mundial). Es el día que desaparece el sueño de un hijo "normal", desaparece el sueño de una familia "sana y funcional". Día que cambia a la familia entera para siempre. Es como "la muerte de un sueño" o como una historia rota. Algo tan fuerte, tan triste, tan desconcertante y tan "explosivo" que puede llamar a un movimiento de restauración, reparación, renovación, hacia un orden, esperanza y significado ... nuevos.

En estos temas no existen respuestas claras a preguntas difíciles. No alcanzan las leyes ni los principios morales. Pero vamos comprendiendo y aprendiendo que el "pensamiento narrativo" puede ser de mucha ayuda.

REPARACIÓN NARRATIVA, PENSAMIENTO NARRATIVO Y "ÉTICA NARRATIVA"

Cuando por "viejas historias" no se pueden absorber nuevas pérdidas, esas historias y pérdidas deben pasar por una ***Reparación Narrativa***. No es algo simple definir los temas del ***pensamiento narrativo*** y la reparación. Creo que todo adulto puede llegar a comprender que cuando se "rompe una historia", hay que reparar la cohesión perdida, para "poner todo junto de nuevo". El pensamiento y la ***restauración narrativa*** son de valor por muchos motivos; algunos son:

- Es un importante mecanismo de cambio y recuperación.
- Es esencial para la sobrevida sicológica y emocional.
- Es percibir que una madre, un padre, una familia pueden estar diciendo (aunque no lo digan): "Mi historia está rota. Ayúdame a arreglarla por favor."

Según Lifton hay 3 elementos necesarios para "reconstruir el puente", para sanarse, para curarse ...

- Sentido de CONEXIÓN
- Sentido de COHESIÓN
- Sentido de MOVIMIENTO
- PASAR DE DISONANCIA A CONSONANCIA

Las decisiones morales tienen lugar en el contexto de las relaciones humanas *reales* y *complejas*. La ***narrativa*** puede capturar estos contextos de maneras que los sistemas morales basados en principios no lo pueden hacer. La narrativa abre las puertas para la una resolución y reparación y reinicio en situaciones en las cuales los principios están en conflicto y se deben tomar decisiones, a veces trágicas.

La ***ética narrativa*** brinda una oportunidad de compartir una responsabilidad moral. Es un paso necesario, al menos así lo considero, cuando hay necesidad de:

- Absolución al enfrentarse con elecciones trágicas.
- Poder seguir con una historia de vida.
- Compasión cuando se intenta hacer las cosas bien en circunstancias muy difíciles.

EXPERIENCIAS DE LOS PADRES

No podemos saber las "viejas historias" (o historias de la vida) de cada una de las madres y padres en UCIN. Debemos aceptar esto con humildad y compasión, dejando de lados juicios de valor apresurados y prejuicios y encasillamientos rígidos. Las experiencias de los padres con un hijo o hija grave en UCIN son profundas y muchas veces aun a ellos les lleva tiempo saber exactamente qué les pasa. En esta realidad, que debemos aceptar como agentes de salud neonatal, se puede hacer alguna simplificación con el objetivo de aumentar nuestra capacidad de comprensión y empatía en nuestro rol profesional.

En forma muy general y simplificada, podríamos decir que hay tres tipos de experiencias de los padres:

- Padres que están enojados por el sobretratamiento que damos a sus hijos.
- Padres que están más o menos satisfechos con las decisiones terapéuticas que tomamos.
- Padres que están enojados por "**falta de tratamiento**".

El primer grupo suele recibir más atención del equipo de salud. El segundo, son los más comunes y muchas veces los que nos dan "refuerzo positivo". Los padres del tercer grupo suelen ser frustrantes para el equipo de salud.

Hay un libro que se llama (traducido del inglés) "La larga muerte del bebé Andrés". Escrito por los padres de un bebé de 24 semanas y 800 g al nacer (¡en 1.976!). Andrés desarrolló retinopatía severa, displasia pulmonar, raquitismo, convulsiones y sepsis. Y ellos dicen (traducción): "Nuestros deseos, juicios, y pensamientos eran raramente de interés para los médicos, que tomaban decisiones como si no existiéramos". Y también escriben en relación a información incompleta o no brindada:

- Obtuvimos una copia de la historia clínica de Andrés y comparamos esa información con lo que nos habían dicho.
- Los neurólogos daban un mal pronóstico para la condición, pero nunca nos dijeron nada al respecto.

En relación a la falta de continuidad y su grado de confianza, escribieron: "Depender de información crucial y tener que expresar nuestras frustraciones más profundas y nuestros sentimientos de vulnerabilidad a un extraño cada semana o cada mes, nos crea una tensión destructiva especial".

Hay padres que con todo derecho pueden estar amargados y enojados. Escrito también, pero por otros padres (citado de Guyer RL. *Baby at risk*, 2.007), es lo siguiente: Pienso que los médicos se esforzaron por esconder información sobre la probabilidad de que David tuviera daño neurológico. Nunca nos dieron información sobre qué es una hemorragia grado III. Ellos decían 'Puede quedar un poquito afectado o demorado´. Y otros padres dijeron: "Si los doctores y enfermeras sabían qué iba a pasar en nuestra vida, por qué razón no teníamos que saberlo? Tienen que ser más honestos con los padres" (900 g, y 24 5/7 semanas).

Hay padres que se sienten "dejados afuera", y los miembros del equipo de salud o no lo perciben o sienten que esos padres "son unos pesados". Siento la necesidad de compartir que he escuchado directa o indirectamente que algunos médicos o enfermeras usan epítetos deplorables al referirse a algunos de estos padres.

Se sostiene que los padres prefieren la reanimación neonatal y el tratamiento intensivo sea cual fuere el resultado final, y que no quieren la presión de tener que tomar decisiones. Sin embargo, los padres que cuidan de hijos discapacitados frecuentemente hablan de graves problemas y se arrepienten de haber sido incapaces de rechazar el tratamiento, y que sus deseos hayan sido ignorados.

Hay otro libro que se llama "This lovely life" (Esta vida maravillosa), de Vicky Forman. Allí se narra la historia de gemelos muy, pero muy prematuros, donde los padres solicitan cuidado de

confort, pero los médicos intuban a los RN y los ingresan a la UCIN. La madre dice: "Deseamos que se escriba una orden de no reanimar. Así lo dijimos antes de nacer y no estamos de acuerdo con prolongar las medidas intensivas. Nuestros bebés nacieron demasiado temprano." El doctor dice: "No es común para nosotros poner una indicación de este tipo en la historia clínica."

Es cierto que la literatura muestra que antes del nacimiento más padres eligen no tratar y que después del nacimiento más padres eligen tratamiento, a pesar de las recomendaciones médicas. Por ello es fundamental participar de las conversaciones, escuchar, comprender, acompañar. Los padres satisfechos con el proceso de información sienten que sus pedidos fueron satisfechos y que los médicos pueden guiar las decisiones de los padres sin imponer las de ellos.

Con padres enojados por tratamiento insuficiente, puede haber al menos dos escenarios: No se les dice nada pero ellos lo descubren después o bien los padres se enfrentan directamente con una decisión médica de retirar o no dar algún tratamiento que mantiene la vida (¿o prolonga la muerte?). Estos padres suelen decir que desean sólo la verdad y que a veces perciben a los agentes de salud enojados con ellos porque no aceptan que su hijo o hija va a morir. En un caso de los tantos de la vida real unos padres escribieron: "Aprendimos pocas horas después de su ingreso a la terapia que una indicación de no reanimar había sido escrita sin nuestro conocimiento ni consentimiento. Dos dosis letales de narcóticos (morfina y fentanilo) se administraron sin autorización nuestra en las últimas horas. El informe de la administración final estaba ausente, sospechosamente". Un pediatra, o una enfermera, o muchos de ellos han dicho: "Algunas veces pasa que la familia simplemente no entiende y que deben comprender que los niños pueden vivir por mucho tiempo con tecnología moderna".

RESOLVER Y SOLUCIONAR

Resolver es algo como "limpiar" o sacar del medio las dudas, el miedo, el enojo, la negación. Es como en la música al pasar de una "disonancia" a una "consonancia". Viene del latín, desvanecer, disipar, liberar. Muy diferente a "solucionar" que es encontrar la respuesta correcta para un problema, concluyendo con precisión. Muy diferentes una de otra.

¿CÓMO PENSAR SOBRE LOS PADRES?

En esta sección seguramente usted podrá ver diversidad y diversos paradigmas. Pero ... los padres son los padres ¿no? Los únicos que ese RN tiene. Entonces, es imposible generalizar. Los padres enfrentan decisiones médicas y éticas una vez. Los médicos en cuidado intensivo casi todos los días. Algunos padres quieren que se haga todo, otros "nada", otros están en algún lugar en el medio. Muchos cambian en días diferentes por la intensidad de las emociones que les ocurren al tener un hijo grave en UCIN.

Un caso, de los miles y miles que existen. Padre 36 años, con empleos transitorios. Madre 34 años, maestra de niños con necesidades especiales. Los padres tienen una hija de 2 años que es normal y una hija adoptada de 7 años que está severamente dañada. Tienen un hijo varón con síndrome de Down, y canal aurículo-ventricular. El niño está muy enfermo y en respirador y los médicos del hospital donde nació lo derivan a un centro terciario. Los padres están "en estado de shock". Dicen que si hubieran sabido esto durante el embarazo hubiesen solicitado un aborto. En el centro terciario los padres comparten su frustración de que no se les haya consultado en la toma de decisiones de tratamiento "agresivo e invasivo". La madre dice que Dios y el bebé no quieren esto. Los médicos y enfermeras están molestos y hasta "enojados" por la visión de los padres y siguen tratando al bebé en forma intensa e invasiva. En conversaciones ulteriores los padres dicen que no van a dar autorización para la cirugía cardiovascular compleja. Se solicita una "consulta ética". En la reunión el ambiente es de enojo, rabia y frustración. En los días siguientes el bebé mejora, puede respirar adecuadamente y se retiran todos los catéteres. Los padres no se vinculan con el bebé, no lo alzan, y piensan darlo en adopción. Los médicos y enfermeras consideran que los padres son egoístas y sin amor. Sin embargo un médico se va acercando cada día más a la familia, y un día los escucha "contar su historia". Cuando él la comparte con el equipo de salud, se produce un cambio profundo, emotivo.

Los padres sienten y se preocupan que no van a ser la mejor familia para este niño. Sus recursos financieros son escasos para permitirles brindar lo necesario. Están muy preocupados por sus hijas de 2 y 7 años. Sienten que su matrimonio no va a durar con el bebé en la familia. Los médicos y enfermeras van aumentando su comprensión y empiezan a buscar maneras de ayudar a la familia, incorporando al ministro de su religión y a los amigos de la iglesia y su comunidad. ¿Qué sucedió? Los padres comienzan a aceptar la situación, a reparar, a restaurar. A las 2 semanas el niño va a la casa con sus padres y a los 6 meses se realiza la cirugía correctora. ¿Una solución? ¿Resolución? ¿Restauración?

Un caso ... "similar". Padre 40 años, economista-industrial con muchas propiedades e ingresos. Madre 30 años. Dos hijos sanos. En sala de partos en una institución religiosa administrada por monjas (hermanas de una congregación católica) el pediatra claramente ve que el RN tiene síndrome de Down y fuera de la alteración cromosómica el bebé es normal. Decide felicitar y ayudar a los padres a gozar del momento sin decir nada en esos minutos. Una o dos horas después va a la habitación de los padres a hablar de esta situación. El padre se pone muy nervioso, golpea la pared con fuerza, se enoja mucho. La madre llora en soledad. En los días 1-3 el padre repite y repite que no puede llevar ese niño a su casa. La madre amamanta a su hijo y lo tiene en su habitación todo el tiempo que el padre no está. Hay muchas conversaciones entre el pediatra y los padres, de apoyo, de información sobre la vida de un niño sano con síndrome de Down. El padre solicita pagar 6-7 días más para que su hijo se quede en la nursery mientras encuentra alguna institución para que viva el niño. Las enfermeras empiezan a estar muy enojadas con el padre, las monjas

también. La administración del hospital le dice que no se puede hacer eso con un niño sano en esa institución ya que eso "es abandono" de un hijo. El pediatra intercede, pero la administración es inflexible. El padre se enoja mucho más y resuelve que la madre del bebé vaya a la casa de su madre con el niño. En la familia se ha producido una intrusión brusca e inesperada, la aparición de algo imprevisto, insospechado, que "cambia todo aquello tan preciado" por ellos. Cambió todo y "sacó del camino" al padre, y a la familia. La pareja se separa. ¿Qué hubiese sucedido si la administración hubiese sido algo más considerada? ¿Si hubiese habido tiempo para facilitar y escuchar los primeros pasos de una reparación narrativa?

El primer caso fue pasando de la "disonancia" a la "consonancia". ¿El segundo? Para la institución hubo una solución, clara, precisa, según protocolos institucionales.

Los médicos quieren y piden algoritmos para guiar sus decisiones. Los padres son muy diferentes y mucho menos predecibles. Algunos saben lo que quieren, otros no. Algunos quieren la libertad de decidir, otros quieren evitar esa responsabilidad. En situaciones como éstas, los médicos viven en el mundo de los protocolos, la ciencia, los tratamientos. Los padres viven el mundo de sus sentimientos, de su historia, de su presente, de la religión o del arte o del amor. Los médicos, enfermeras, instituciones tienen objetivos de salvar la vida, "rescatar" a una persona, en nuestro caso a un recién nacido. Los objetivos de las familias, sus intereses, sus valores, están ligados de forma inseparable con el paciente (recién nacido). Hay que salvar a la familia y a esta otra persona (recién nacido). Por eso, la historia tiene que ser completa para los cuidadores de salud y las instituciones de salud. Tiene que incluir los diferentes puntos de vista. De las enfermeras, de los médicos, y TAMBIÉN los de la familia.

En la ***ética clínica*** no hay respuestas (o soluciones) claras y precisas para las difíciles preguntas. No son suficientes los principios morales ni la ley. En la **ética clínica** puede ser de mucha ayuda el pensamiento narrativo.

Como médicos y enfermeras en cuidado intensivo, ¿cómo tomamos buenas decisiones en casos muy complejos y difíciles? El pensamiento narrativo ayuda a los padres y también al equipo de salud, y los puntos siguientes deben ser tenidos en cuenta:

- Escuchar e interpretar los hechos narrados.
- Descubrir significado en las historias que otros narran (y escriben).
- Cuestionarnos frecuentemente nuestro rol como escuchadores y lectores.
- Cuestionarnos en los significados que nos parece encontrar sin emitir opiniones en forma "rápida" e irreflexiva.
- No tener prejuicios o darnos cuenta de los mismos.
- No emitir juicios derogatorios.
- No tratar de encontrar patrones comunes en historias de

¿CÓMO PODEMOS CONCEPTUALIZAR EL PENSAMIENTO NARRATIVO?

- Es una manera diferente de saber.
- Separar la ciencia de las humanidades.
- Menos análisis que síntesis.
- Encontrando patrones humanos que nos ayuden a encontrar el sentido de la evidencia.
- Encontrando significados.
- El conocimiento narrativo asocia a la ética con la empatía.
- ***Esforzarse por buscar e interpretar las historias únicas de otros.***

Para aprender de la ética narrativa hay que saber escuchar, y tener tiempo para ello. Es más fácil y simple, para comenzar a aprender a escuchar e interpretar las historias únicas de cada familia, el usar la literatura existente en novelas o el usar historias de la vida real no vividas por uno mismo, ya que ahí no hay una situación real y concreta donde debemos "actuar". A través de lo escrito en la literatura podemos observar la vida de otros y explorar lo que es descrito y destacable moralmente. Podemos "experimentar" las decisiones morales de los caracteres en la literatura, llegar a sentir lo que ellos sienten y evaluar y llegar a nuestras conclusiones con juicios del sentido común. La "ficción puede ser una laboratorio moral" y permitirnos explorar la complejidad de la toma de decisiones morales. Y así, con dedicación y compromiso podremos ver o responder que:

- Cada anécdota, cada historia, cada ficción, cada relación es del que la narra y de nadie más.
- La perspectiva es "todo".
- ¿Quién es el héroe o centro de la historia? ¿Quién debería serlo?
- En la trama o diseño del libro, en el "plan", o en la "intriga" o en la "conspiración": ¿Por qué las cosas sucedieron como lo hicieron?
- ¿Cómo sucedió "la vuelta" narrativa?

Así sucede en la toma de decisiones en la ética clínica. Tratando de resolver qué hacer en cada caso particular, con personas únicas en el contexto específico de esa vida vivida.

En el enfoque narrativo a la ética se abren más posibilidades para **resoluciones** morales en situaciones en que los principios están en conflicto y se deben tomar decisiones trágicas, a veces nefastas y aún deplorables. Estas decisiones morales ocurren en el contexto de relaciones humanas complejas y reales. La narrativa captura estos contextos de maneras que ningún otro sistema o principio moral puede hacerlo. Sin embargo, debemos ser prudentes y cautos y sobre todo empáticos: las historias de los médicos y las enfermeras con frecuencia dominan las historias de las familias. Es una tendencia natural que vayamos reforzando las "historias dominantes", lo que sucede o lo que debe suceder y que así no podamos aceptar otras historias únicas, verdaderas. La ***narrativa "del rescate"*** es dominante en la medicina: los médicos y enfermeros siguen sus protocolos y tratan de salvar a sus pacientes.

Pero lamentablemente, esa narrativa muchas veces anula, atrapa o domina a otras, que pueden ser mucho más aceptables moralmente.

En un caso real (describiendo brevemente algo largo, emocional y penoso), un niña hermosa llamada Ana nació con grave daño cerebral. No respiraba e ingresó a respirador. Los padres narran lo suyo: Algunos miembros del equipo asistencial no escuchan. Otros narran lo suyo: Con consulta del grupo de ética, después de varios días, se retira el respirador. Para sorpresa de muchos, Ana respira, pero no puede alimentarse al no tener succión ni deglución. Yace en su cunita, respirando y con su corazón latiendo, nada más. Los médicos dicen que hay que pasar una sonda de alimentación y luego hacer una gastrostomía. Los padres no están de acuerdo pero se procede con esos tratamientos médicos. Y Ana sobrevivió por varios años de esa manera. Al encuadrar las ideas de los médicos y de los padres como historias sobre el futuro de Ana se tiende a igualarlas y dar el mismo peso a la comprensión e historia de los padres con la de los médicos. ¿Cuál historia piensa o siente usted que era la mejor para la vida de Ana? ¿Cuál para los padres? Si nos preguntamos sobre la trama de esta historia, ¿fue este un buen final para una historia triste, que aumentó las esperanzas? ¿O un mal final que condujo a más tristeza, pena o infelicidad? Dos historias diferentes. La de los padres es la de un trágico accidente, la de una vida que no estaba destinada a continuar, la de una vida en las manos de Dios. La historia de los médicos es la de "triunfo" sobre la muerte, la del rescate de una tragedia, la de incertidumbre que requiere de más estudios y más tiempo de observación. También podemos preguntarnos entonces si la "narrativa del rescate" dominante en este caso sirvió para la historia de esta familia.

En otra historia de vida, muy diferente, Manuelito tenía 9 meses. Era muy sano. Adquirió una enfermedad aguda grave. Durante el tratamiento para comenzar diálisis peritoneal se perfora una arteria. Manuelito entra en shock hemorrágico grave y desarrolla un infarto hemorrágico cerebral además de una grave isquemia cerebral generalizada. El coágulo cerebral es operado. Luego de varios días de coma profundo, un nuevo sangrado cerebral y muchos estudios neuro-radiológicos, el pediatra recomienda interrumpir los cuidados intensivos. Los neurocirujanos inicialmente no concuerdan pero al pasar los días recomiendan lo mismo. Los padres narran y se los escucha, muchas veces, mucho tiempo. Entre otras cosas, ellos narran que no pueden vivir con suspender la terapia y que aman a Manuelito, sea cual fuere el resultado. Se continúa con el cuidado intensivo. Manuelito se va a su casa con gastrostomía y grave e irreversible daño cerebral. Vive en su casa en estado vegetativo con sus dos hermanos y sus padres, por 9 años. Al haber escuchado las ideas, sentimientos y narraciones de los padres como historias sobre el futuro de ellos con Manuelito, no se igualan ni se da el mismo peso a la comprensión e historia de los padres que a la de los médicos. La historia de los padres ante un trágico accidente, fue la de aceptar una vida que estaba destinada a continuar de esa manera, en las manos de Dios, con ellos. La historia de los médicos en este caso no fue la de "triunfo" sobre la muerte, la del rescate de una tragedia, sino la de empatía y comprensión de una historia única. ¿Cuál historia piensa o siente usted que era la mejor para la vida de Manuelito? ¿Cuál para los padres? Si nos preguntamos sobre la trama de esta historia, ¿Fue este un buen final para una historia triste, que aumentó las esperanzas? ¿O un mal final que condujo a más tristeza, pena o infelicidad? También podemos preguntarnos si la "narrativa" de los padres en este caso sirvió para la historia de esta familia. Sin poder entrar en detalles, por la extensión, puedo decirles que sí, así fue.

Finalmente, la larga historia de Wayne, un niño con "síndrome de Ondine" (hipoventilación central alveolar congénita) severo, dependiente del respirador. Después de 6 meses en el hospital, Wayne fue a su casa. Muchos a lo largo de los meses recomendaban enfáticamente que se lo sacase del respirador en el hospital y se lo dejase morir. Los padres transitaban esta historia y narraban, y algunos los escuchaban. Un día la madre entró a la unidad y vió a un médico que estaba con Wayne en un sillón, dando cada tanto una ventilación manual con la bolsa conectada a la traqueotomía. En ese momento la madre dijo: "Si mi hijo puede estar sonriendo de esta manera y esto lo puede hacer un médico, yo puedo hacer lo mismo o mejor en casa". Wayne se fue a su casa en respirador permanente. Fue a la escuela, estudió, vivió, y él y su familia gozaron de esa vida por 19 años cuando Wayne falleció. Él dejó muchos mensajes de vida para muchos. Pueden, en este caso de Wayne, realizarse las mismas preguntas que en los casos anteriores.

Hay padres que pueden decir: "Estuvimos en el hospital todo un mes, que ha sido el mes más largo de mi vida. Nuestro futuro, para nosotros y para nuestro bebé, es incierto. Sabemos que tenemos una niña muy especial con nosotros y nuestra vida, sin duda, ha cambiado. Vamos a tener que aprender a adaptarnos a nuestra nueva vida y descubrir qué es ahora normal para nosotros." Cada vida es una historia. La historia de nuestra vida y como nos la decimos a nosotros mismos es la manera por la cual encontramos sentido en el mundo. Lo que le pasa a un bebé le pasa a toda la familia. Hay eventos transformadores, uno es el día que desaparece el sueño de una familia sana. Hay que ayudar en ese "día D" a encontrar un "contra-movimiento". O sea un proceso de restauración que vaya hacia un nuevo orden y nueva esperanza y nuevo significado. "Mi historia está rota, ayúdenme a arreglarla", con un mecanismo de cambio y de recuperación. La narración. "Tienes que saber, me tienes que dejar hablar y me tienes que escuchar. Es parte de quién soy. Y a menos que sepas lo que me ha pasado y cómo lo siento yo, no podrás conocerme, y estaré solo". Ya desde Shakespeare en "La tragedia de Macbeth", el hablar de uno y lo que le sucede es una parte importante del trabajo del duelo y del respeto. "El duelo y la pena que no hablan susurran al triste corazón y lo someten a su ruptura". Tratando de encontrar algún sentido a lo que ha sucedido, de encontrar algún significado podremos llegar a poner al mundo junto otra vez, pero en una nueva dimensión, Nunca puede volver a ser el mismo mundo.

Oportunidad para compartir la responsabilidad moral.

"Absolución" cuando uno tiene que enfrentar elecciones trágicas.

Habilidad para poder seguir con una historia de vida.

Compasión cuando uno trata de hacer "lo mejor o más correcto" en circunstancias muy difíciles.

UNA NOVELA NO TAN NOVELA Y CON MUCHOS MENSAJES PARA LOS CUIDADORES DE SALUD EN CASOS CON DILEMAS ÉTICOS

Finalizo esta sección sobre la ***ética narrativa***, compartiendo que hace muchos años el Dr. John Lantos me sugirió leer un libro ("*A personal matter*"; o Una Cuestión Personal) escrito por el premio Nóbel de literatura japonés, Kenzaburō Ōe. Quedo muy agradecido al Dr. Lantos por esto.

En una historia de la vida real, novelada, lo descrito allí por Ōe es mucho de la ética narrativa. Un niño nace con una grave y enorme encefalocele. El padre (llamado Bird, o pájaro en la novela) dice: "El hecho que un bebé anormal nació de mí y de mi esposa fue un simple accidente. Ninguno de los dos es responsable. Todo lo que puedo hacer es dejarlo en un hospital universitario y asegurarme que se pondrá débil y morirá naturalmente". Un día Bird y un médico hablan sobre el tratamiento. El bebé de Bird tiene dos días de vida. Los médicos recomiendan neurocirugía para su grave problema. Bird no quiere que su bebito tenga cirugía, pero tiene miedo de manifestar esto al doctor.

En una visita diaria en la unidad, el médico dice: "No hay nada nuevo hoy. Uno de los médicos de neurocirugía va a examinar a su bebé en 4-5 días." ("4-5 días", como si nada. ¡Imaginen esta historia para el padre!)

Bird: "Entonces ... va a haber una operación?"

Médico: "Si él se pone fuerte para tolerar la operación, sí la habrá." dijo el doctor, interpretando erróneamente la duda de Bird.

Bird: "¿Hay alguna posibilidad que el bebé sea normal si es operado? En el hospital dónde nació ayer todos me dijeron que lo que podíamos esperar, aún con cirugía, era una existencia como un vegetal"

Médico: "¿Un vegetal? No sé si yo lo diría de esa manera." Así respondió el doctor, sin una respuesta directa a la pregunta de Bird, quien se quedó en silencio.

Médico: ..."¿Usted no quiere que el bebé tenga una operación y se recupere? ... Bueno una recuperación parcial al menos..."

Bird: "Con cirugía, ¿hay alguna posibilidad aunque sea mínima....que él sea normal...?"

Médico: ... "Imagino que usted se da cuenta que no puedo tomar ninguna acción directa para terminar con su vida!"

Bird: "Por supuesto que no."

Médico: "Es verdad que usted es un padre joven, de mi edad más o menos." Dijo en voz muy baja para que nadie escuche y continuó: "Regulemos la alimentación restringiendo el aporte. Podemos dar agua azucarada como sustituto. Veremos entonces como le va por un período de tiempo. "

"Gracias," dijo Bird, con un suspiro dubitativo.

"De nada" dijo el médico.

¿Qué pasó aquí? Al menos cuatro cosas:

- Intento de alcanzar consenso sin responsabilidad.
- Intento de desplazar la culpa.
- No escuchar al padre.
- No intentar saber de que está transitando el padre en estos días.

El médico, "¿muy profesional?" no da oportunidad de una **recuperación narrativa** al padre.

Además al niño las enfermeras lo ponen alejado de los otros niños, y con la cabeza tapada, para que otros padres no lo vean. Y critican al padre porque observa de afuera, o porque viene poco a ver a su hijo, ... o porque se queda mucho tiempo mirándolo.

En este momento de esta lectura espero que varios de los lectores se hayan preguntado donde está y cómo está la madre. Imaginemos y transitemos algunas opciones:

¿Qué dirían si supieran que la madre ha muerto en el trabajo de parto? (No fue así en la novela).

¿Qué dirían si supieran que el suegro de Bird le prohíbe que le diga a la madre del niño lo que está sucediendo?

¿Qué si Bird hubiese sido alcohólico y estuviese sin trabajo?

¿Qué si Bird, sólo y sin apoyo, recurre a una novia anterior para buscar apoyo?

¿Qué si se enterasen que Bird piensa en cómo matar a su hijo y decirle a su suegro y esposa que el niño falleció por que los médicos no tenían más para ofrecer?

¿Podemos pensar o siquiera imaginar en la dinámica familiar que rodea a Bird? ¿Qué podría estar sintiendo y pensando Bird?

¿Qué o a quién puede estar Bird intentando proteger de ese "monstruo de bebé"?

¿Se escapa Bird? ¿De qué? ¿De quién? ¿Siente culpa o la niega?

¿Es esto el destino?

¿Se puede pensar que Bird está loco?

¿Tenía Bird la posibilidad de "narrar" lo que vivía, de compartirlo, de reparar? En el hospital donde estaba ¿los médicos le facilitaban esto? ¿Las enfermeras?

La "novela" continúa. A través de lo escrito en la literatura podemos observar la vida de otros y explorar lo que es descrito y destacable moralmente. Podemos "experimentar" las decisiones morales de los caracteres en la literatura, llegar a sentir lo que ellos sienten y evaluar y llegar a nuestras conclusiones. Esta novela nos deja mucho para ejercitar autocrítica en el ejercicio de nuestra profesión. Y también para reconocer cuanto podemos ignorar sobre lo que puede estar sucediendo en una familia y lo que pueden estar transitando un padre o una madre si no damos lugar a la narrativa. Y cuando esto sucede no podemos colaborar con la reparación narrativa en el ejercicio cotidiano de la ética clínica.

El fin de esta historia no lo conozco. Sé que el suegro le "ordenaba" a Bird que no dejara a los médicos que lo operaran y sé que el hijo de Bird tuvo cirugía y se fue a su casa. También sé que, luego de muchos años de vida vegetativa, el hijo de Bird silbó como los pájaros (bird) que los padres le hacían escuchar todos los días. Y que la emoción de los padres, que "no lo podían

creer", fue indescriptible. Y sé también que el hijo de Bird, o sea el hijo de Kenzaburō Ōe, es un músico destacado en Japón.

Con los mejores deseos que esto sea de utilidad para la reflexión, para la pausa, y para poder ayudar a transitar mejor su situación a cada RN enfermo y a su familia, únicos, individuales. Para poder colaborar a "*resolver*", *restaurar*, no "solucionar". No es posible en cada uno de estas situaciones que haya una regla o "receta" única –legal o médica-, o una "norma" de aplicación uniforme.

BIBLIOGRAFÍA

- Harrison H, Semin Fetal Neonatal Med, 2008 (citing Guyer RL. Baby at risk: The uncertain legacies of medical miracles for babies, families, and society. Herndon, VA: Capital Books; 2007.
- Journal of Clinical Ethics 11 (2) 2000, 164.
- Martha Montello, Ph.D. de University of Kansas School of Medicine, en su presentación en el Congreso de SIBEN 2009 en Cusco, Perú.
- John Lantos: NEONATAL ETHICS (Etica Neonatal). Manual escrito en inglés, traducido por nosotros para SIBEN, distribuido gratuitamente.
- Greenfield B, Jensen GM. Beyond a code of ethics: phenomenological ethics for everyday practice. Physiother Res Int. 2010 Jun;15(2):88-95.
- Lai CK. Narrative and narrative enquiry in health and social sciences. Nurse Res. 2010;17(3):72-84.
- Crombie HD. The power of narrative: use it or lose it. Conn Med. 2010 Feb;74(2):119-20.
- Bunn A. Evaluating life extension from a narrative perspective. Am J Bioeth. 2009 Dec;9(12):79-80.
- Vannatta J, Schleifer R, Crow S. Part six: The role of narrative in the everyday practice of medicine ethics and mistakes in the everyday practice of medicine. J Okla State Med Assoc. 2009 Sep;102(9):301-4.
- Vannatta J, Schleifer R, Crow S. Part five: The role of narrative in the everyday practice of medicine medical ethics and narrative. J Okla State Med Assoc. 2009 Aug;102(8):271-4.
- Vannatta J, Schleifer R, Crow S. Part one: definition of narrative medicine. J Okla State Med Assoc. 2009 Mar;102(3):94-7.
- Macpherson C. Undertreating pain violates ethical principles. J Med Ethics. 2009 Oct;35(10):603-6.
- Developing "ethical mindfulness" in continuing professional development in healthcare: use of a personal narrative approach. Guillemin M, McDougall R, Gillam L. Camb Q Healthc Ethics. 2009 Apr;18(2):197-208.
- Ogando Díaz B, García Pérez C. [From Aristotle to Amenábar: narrative ethics, cinema, and medicine] Aten Primaria. 2008 Sep;40(9):469-72.
- Jones AH. Narrative in medical ethics. West J Med. 1999 Jul;171(1):50-52.

Capítulo

NECESIDADES DE AGUA, ELECTROLITOS E HIDRATOS DE CARBONO

VIII

booksmedicos.org

1. Agua
2. Sodio
3. Potasio
4. Calcio, fósforo y magnesio
5. Glucosa
6. Necesidades del recién nacido en su balance hidroelectrolítico

AGUA

1

Augusto Sola

El exceso de agua es nocivo para la salud neonatal.

Sin considerar y sin comprender los problemas del agua, no se podrá encontrar una solución adecuada y sostenible para muchos recién nacidos.

El riñón y la piel más "ignorantes", más inmaduros, pueden saber más y ser más maduros que muchos clínicos expertos que trabajan en UCIN.

¿Sabés que sabés lo que sabés? ¿Sabemos lo que NO sabemos? ¿Sabés que no sabés lo que no sabés?

Con respecto a lo que sabés o no sabés, me quedo con la frescura de tu presunta ignorancia reconocida, con la intensidad de tus dudas, con tu verdadero interés por cuidar.

Saber no es suficiente, debemos aplicar lo que sabemos. Desear no es suficiente, debemos hacer.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, el progreso en los conocimientos y la tecnología moderna, junto con el establecimiento de la medicina perinatal, han conducido a una mejoría considerable en los índices de supervivencia de los recién nacidos (RN) prematuros. Este fenómeno obliga que los docentes y los neonatólogos no olviden que el manejo del balance hidroelectrolítico se asocia con mejor o peor sobrevida y con mejor o peor tasa de morbilidades según el exceso o el ***balance positivo de agua*** que exista. NO es este tema uno que sea atractivo o que esté de moda, pero es muy importante, mucho más que algunos temas de moda o atractivos. En este capítulo discutiremos las bases fisiológicas, los principios y los métodos específicos de utilidad clínica del manejo hídrico en RN.

BASES FISIOLÓGICAS

Los componentes que deben ser considerados al calcular los líquidos de mantenimiento para RN son:

1. Cantidad de líquido necesaria para reponer las pérdidas hídricas insensibles.
2. Requerimiento hídrico para la formación de orina.
3. Pérdida hídrica a través del tracto gastrointestinal (materia fecal).
4. Agua necesaria para el crecimiento.

La composición corporal durante la vida fetal y neonatal precoz nos muestra que el feto tiene un contenido de agua muy elevado, cercano al 94% del peso corporal, al cuarto mes de la gestación. Una gran parte de este contenido de agua se encuentra en el ***compartimiento extracelular***. A medida que la edad gestacional aumenta, se produce una reducción progresiva en el agua corporal, a expensas de una contracción del componente hídrico extracelular. Aún así, la cantidad de agua corporal es muy elevada al nacer: el 78% del peso corporal es agua, y el 50% de esta agua es extracelular. En el RN prematuro, por ejemplo de 28 semanas de edad gestacional, el 90% del peso corporal total es líquido (65% de este líquido es extracelular y el 25% intracelular). Poco después del nacimiento, se produce una ***contracción del líquido extracelular,*** que es responsable de una disminución significativa del contenido de agua corporal; y que contribuye, parcialmente, a la pérdida de peso inicial que se observa en todos los recién nacidos durante la primera semana de vida. La importancia de conocer estas modificaciones fisiológicas del líquido corporal radica en que, al calcular el aporte hídrico durante los primeros días de vida, el objetivo debe ser un ***balance hídrico negativo*** para permitir la contracción normal del líquido extracelular. Además, la eliminación de este líquido extracelular a través del riñón, en parte contribuye a la *elevada excreción de sodio* que se observa en los RN prematuros durante la primera semana de vida.

Es bien conocido que las funciones renales tienen una relación linear directa con el aumento de la madurez fetal. Por este motivo, el filtrado glomerular es *bajo* en los prematuros, cuando se los compara con recién nacidos de término (RNT). La reabsorción tubular del sodio, la glucosa y el fosfato, también es más baja en los prematuros, cuando se los compara con RNT. Así, la ***tasa de excreción de sodio*** en el prematuro es elevada, como también lo es la excreción fraccional de sodio. El mecanismo de concentración renal y la capacidad de conservar agua son limitados en el RN. El RN también tiene

una capacidad limitada para excretar el exceso de líquido. Por lo tanto, existe un elevado riesgo de deshidratación y de sobrecarga hídrica (edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva). Es muy importante, aunque a veces nos quieran convencer que no, que los cálculos de líquidos se realicen lo más exactamente posible en forma **individual** en RN enfermos y prematuros, para evitar estas complicaciones.

MANTENIMIENTO HÍDRICO

Durante los primeros diez días de vida, el RN se encuentra en una fase catabólica, caracterizada por una contracción del compartimiento hídrico extracelular, por lo que debe anticiparse un balance hídrico *negativo*. En este período, también se producen muy escasas pérdidas de agua a través del tracto gastrointestinal, ya que el RN de pretérmino, generalmente, no tiene un número importante de deposiciones durante los primeros días de vida. Y, como se encuentra en una fase catabólica, la necesidad de agua para el crecimiento, también es mínima.

PÉRDIDAS INSENSIBLES

La ***pérdida insensible de agua*** (PIA) es la cantidad de agua que pierde o elimina el organismo por evaporación, perspiración, sudoración y respiración, y que no podemos medir bien en la clínica. En la UCIN a veces ni siquiera se sabe ni se calcula si hubo en realidad PIA ya que no se midió bien la cantidad ingresada, el volumen urinario o aun la modificación de peso en la balanza. Pero esto debe cambiar en cada unidad para el mejor cuidado de cada RN enfermo. Aproximadamente el 70% de las pérdidas insensibles de agua se pierden a través de la superficie cutánea, mientras que el 30% restante se elimina a través del aparato respiratorio. La madurez del RN se relaciona inversamente a la PIA. Los niños que pesan menos tienen PIA más elevadas por las siguientes razones:

1. El desarrollo de la piel es menos maduro, lo que permite una gran permeabilidad al agua.
2. El área de la superficie cutánea es mucho mayor que el peso corporal.
3. El flujo sanguíneo cutáneo, que participa parcialmente en la pérdida insensible, también es relativamente mayor cuando se lo compara con niños más maduros.

Varios estudios han *demostrado* que los niños que se alimentan bajo servocunas tienen un aumento significativo en las pérdidas insensibles de agua (30 a 50% más alto que los valores que se han observado dentro de la incubadora).

Varios estudios han demostrado que hay que cuidar a los RN pequeños y de riesgo en ambientes con ***humedad ambiente,*** al menos los más prematuros con 60-80% por una semana después de nacer. (Ver sección final de este capítulo, de enfermería). Al evaporarse agua se pierde energía: 0,54 KCal/mL de agua evaporada. La cantidad de pérdida evaporativa de calor puede no corresponder a ese grado de pérdida total de energía, puesto que parte del agua que se pierde a través de la piel o del aparato respiratorio puede no acompañarse de la cantidad correspondiente de disipación calórica. De todas maneras, desde el punto de vista del balance hídrico, cuando se calculan los aportes para un RN tratado en una servocuna sin humedad ambiente, se debe considerar una mayor cantidad de agua para mantener un balance hídrico adecuado. La **taquipnea** también se asocia con un aumento de las pérdidas insensibles, cercano al 20 ó 30%. Es de fácil comprensión el papel de las corrientes de aire en el aumento de las pérdidas insensibles. Los niños con lesiones cutáneas o con hipertermia también tendrán un gran aumento en las pérdidas insensibles. La cantidad dependerá de la extensión de la patología cutánea o del nivel de la temperatura.

También existe un número de factores que disminuyen las pérdidas insensibles de agua. Cualquier medio que crea un **microambiente** alrededor del niño reducirá de alguna manera las pérdidas evaporativas de agua. La reducción se relaciona, probablemente, con la disminución de corrientes de aire y con el aumento de la humedad relativa ambiente dentro del microclima. Para lograr el aumento de la humedad, se ha recomendado utilizar un sistema de aporte de gas calentado y humidificado dentro del compartimiento donde está el RN. Hay equipos costosos para esto, pero se puede hacer con costo mínimo. (Capas de papel totalmente transparentes, con componentes plásticos o de celofán). Otro medio para disminuir las pérdidas insensibles de agua es la utilización de incubadoras modernas de doble pared (ver capítulo correspondiente y tal vez en el futuro la ***cuna de flujo laminar***), o lo que es menos costoso pero no tan eficaz, las carcazas de plástico o acrílico. Esto puede reducir las pérdidas insensibles en un 50% en los RN de muy bajo peso. El efecto no es tan marcado en los RN más grandes.

Hey y cols. hace mucho tiempo ya han demostrado que una elevada humedad relativa ambiente reduce las pérdidas insensibles de agua. El rango adecuado de humedad relativa ambiente debe ser alrededor del 60% y el riesgo es más infección. Debe recordarse que si se utiliza ventilación mecánica con un adecuado sistema de calentamiento y humidificación de los gases, se reducirán las pérdidas insensibles en aproximadamente un 30%. Esto se debe a que las pérdidas de agua a través de las membranas mucosas del aparato respiratorio serán mínimas o completamente eliminadas al disminuir el gradiente entre las dos presiones de vapor (la del aparato respiratorio y la del aire inspirado).

Los estudios de hace ya muchos años han medido las ***pérdidas insensibles de agua*** (PIA). Con los cambios y avances en los cuidados neonatales debemos recordar que más allá de cualquier tabla que ustedes lean, el RN "no las lee". Los rangos de PIA van de cero (0) mL hasta 150 o más mL/kg/día. Lo más interesante es que con el cuidado actual hay RN que algunos días tienen ***ganancia insensible de agua*** (GIA).

AGUA PARA LA FORMACIÓN DE ORINA

La cantidad de agua requerida para la formación de orina depende de la carga de solutos renales, que tiene dos orígenes: exógeno y endógeno. En los primeros días de vida, la carga de solutos exógenos es mínima ya que en la mayoría de los casos, los niños no reciben electrolitos en las primeras 24 h.

Luego reciben entre 1 y 3 mEq/kg de peso de sodio, potasio y cloruro y, cuando se agregan proteínas a los líquidos parenterales o a la dieta, la carga de solutos aumenta gradualmente. Se ha estimado que la carga exógena de solutos varía desde 5 mOsm/kg/día en las primeras 24 h, hasta aproximadamente 10 a 15 mOsm/kg/día al final de la primera semana de vida. La carga de solutos al riñón se eleva hasta 20 mOsm/kg/día en niños de 2 a 3 semanas de edad que están recibiendo una ingesta calórica completa, con los distintos sustratos energéticos y electrolitos. Durante los primeros días de vida, la incapacidad de proveer una ingesta calórica óptima en los RN de bajo peso ocasiona un aumento de la destrucción tisular, lo que genera cierta cantidad de solutos endógenos, que se excretan por vía renal. Al aumentar la ingesta calórica, disminuye la carga de solutos endógenos y aumenta el aporte exógeno. Para mantener una concentración urinaria de aproximadamente 250 mOsm/L, se requiere una cierta cantidad de agua que permitirá excretar las cargas de solutos exógenos y endógenos, y que varía entre 20-30 mL/kg/día en los primeros días de vida, hasta 70-80 mL/kg/día en la segunda a tercera semana de vida.

La cantidad de agua que se pierde a través del tracto gastrointestinal es escasa, especialmente en los RN de muy bajo peso al nacer. Por lo tanto, la cantidad de líquido en las pérdidas gastrointestinales prácticamente no se tiene en cuenta al realizar los cálculos para la terapéutica hídrica. Para este componente tal vez en algunos casos se podrían utilizar 5 a 10 mL/kg/día como máximo.

El RN no requiere **agua para el crecimiento** durante las primeras semanas de vida debido a que se encuentra en una fase negativa de crecimiento. Pero, a partir de la primera semana de vida, se necesitan aproximadamente 20 mL/kg/día de retención neta de agua para la formación de nuevos tejidos.

Cálculo de las *pérdidas insensibles de agua* (PIA)

Es muy útil individualizar y usar la siguiente fórmula para calcular día tras día en RN críticamente enfermos las PIA:

Ingresos - egresos + disminución de peso

Aporte hídrico – volumen urinario + disminución de peso= PIA

o la siguiente

Ingresos - egresos - aumento de peso

Aporte hídrico – volumen urinario - aumento de peso= PIA

Necesidades basales= Egresos + PIA o volumen urinario (VU) + PIA.

Estas ***necesidades basales*** (NB) son los mL de agua que debemos administrar en caso de querer que el RN **mantenga** el mismo peso. Esta regla se cumplirá si el RN no modifica su VU.

Medir el volumen de orina y los ingresos de agua= ser consistente en el uso de las unidades utilizadas para los cálculos. Por ejemplo, no usar algo en mL totales/día y otra cosa en mL/kg/día, y otra en mL/kg/h o mL/kg/12 h.

Ingresos= ¿Cuáles contar? **(en la unidad que quiera, mL total/día, mL/kg/día, mL/kg/h, PERO LA MISMA QUE EL PESO Y EL VU).**

- Solución endovenosa: agua: -volumen-
- Cristaloide: solución fisiológica, bicarbonato.
- Medicaciones/Lavado de catéteres.
- Sangre.
- (Otros coloides; ojalá nada de albúmina ni plasma).
- Lípidos (no es mucha el agua aquí por cada mL de intralípido al 20%. Tal vez 2-3 ML de agua por cada 10 de solución).
- Oral - Obviamente según sea leche de madre o diferentes fórmulas, diferente será el contenido de solutos y agua.

Se sugiere, y es más conveniente, contar todo como **volumen recibido**, pero hacer los cálculos **sin** incluir los glóbulos rojos transfundidos para los cálculos de necesidad de agua.

Peso: ¿Cuál usar? (en la unidad que quiera. mL total/día, mL/kg/día, mL/kg/h, PERO LA MISMA QUE INGRESOS Y VU).

La balanza es inexacta y los humanos que la usan no son perfectos. Se recomienda pesar muy bien poco después de nacer, y pesar siempre en las mismas condiciones, teniendo cuidado con los tubos, las vías, y otros dispositivos que pueden alterar el peso. También se recomienda conocer muy bien la modificación del peso cada 8-12-24 h según necesidad, pero usar UN **peso** para los cálculos de los ***primeros días***. Si no se hace eso, los cálculos variarán solo porque varía el peso. Se sugiere usar el 90% del peso al nacer, pero si quiere usar el peso al nacer o el 5% del peso de nacimiento, hágalo, pero use siempre el mismo para los cálculos de los **primeros días**. Si no, los cálculos serán más inexactos de lo que ya son. Claro que si un RN desciende 1.000 g en 2 días porque tenía hidrops o aumenta 700 g en 1 día por infusiones, el espacio de distribución de los antibióticos y otros medicamentos cambia y debe ser tenido en cuenta.

Cuando haga cálculos de agua, VU, PIA, siempre use el mismo peso para cada cálculo (el peso de ahora, de ayer, de hace 12 horas o el 90% del peso al nacer). Siempre considere cuál es el peso real y cuál el esperado o deseado.

¿Qué peso usar para dosis de antibióticos? EL REAL, ya que según eso varía el espacio de distribución de las drogas.

Una vez calculadas las PIA e interpretado el balance, se debe decidir el aporte y para ello habrá que considerar si existía algún déficit o exceso previo, el cuadro clínico del RN, la edad gestacional y la edad posnatal, el VU, el Na sérico, la densidad urinaria y la relación volumen urinario aporte. Además, se debe recordar la importancia de mantener un balance negativo los primeros días o durante la fase aguda de la enfermedad de membrana hialina y durante los primeros 5-7 días de vida.

Si hubiese alguna otra pérdida importante, como por ejemplo por sonda nasogástrica, colostomía, etcétera, ésta se agregará al volumen urinario y el total se restará del aporte (ingresos - egresos).

EJEMPLOS DE BALANCE

1. Primer día de vida 2.000 g. El peso aumenta a 2.050 g (25 g/kg/día ó 50 g/día). Se aportaron 110 mL/kg/día (220 mL/día). Volumen urinario 12 mL/kg/día (24 mL/día).

   Pérdidas insensibles: (PIA): 110 - 12 – 25= 73 mL/kg/día. (Resultado positivo indica PIA neta).

   Veamos los cálculos del balance algo más detalladamente. Éste es un caso de PIA con aumento de peso:

   a. Ingresos - egresos (110 - 12)= 98 mL/kg/día (salió menos de lo que entró, quedan reservas).
   b. Si no hubiera otros gastos o egresos (pérdidas insensibles), ni otras ganancias o ingresos (ganancias insensibles), el RN debería haber aumentado 98 g/kg/día.
   c. El RN aumentó de peso; su aumento real fue de sólo 25 g/kg/día (deberían haber quedado 98 pero sólo quedaron 25; la diferencia se "perdió en algún lado": Resumen: 98 - 25= 73 mL/kg/día (PIA neta).
   d. Necesidades basales o líquidos a administrar en las próximas 24 h para que el peso no cambie, siempre y cuando se mantenga el VU y las PIA más o menos igual (cosa que muchas veces NO sucede): 12 + 73= 85 mL/kg/día.

   Todas estas cifras deben ser consideradas siempre en el contexto clínico, que será individual para cada RN y diferente cada día. Por ejemplo, en este caso es probable que en el primer día que sigue a esta situación yo desee que el RN descienda de peso y por ello NO voy a indicar 85 mL/kg/día, sino tal vez 55-60 mL/kg/día para que descienda lo que ganó de más en agua el día anterior. Veamos algunas otras posibilidades.

   Si la densidad urinaria es normal y el cuadro clínico no indica otra cosa, se puede asumir que se aportó un exceso de agua para la capacidad de este niño en este momento. En el caso de PIA netas con aumento de peso, es obvio que se aportó agua de más. Se sugiere disminuir el aporte a un valor inferior a las PIA (<73 mL/kg/día) para asegurar un descenso de peso en las próximas horas. El aporte podría modificarse nuevamente después de doce horas si aumenta la diuresis.

   Si se encuentra el mismo caso pero con antecedentes de asfixia perinatal y daño renal, se debe disminuir el aporte a la mitad de las PIA más el volumen urinario. Si se observa que el RN está muy edematoso, se reducirá aún más este aporte en las primeras horas para lograr un descenso importante de peso. Esto se hará sobre todo si el RN se encuentra dentro de las primeras 24 a 96 horas de vida. Si se tratara de un RN con asfixia pero con buena suficiencia renal, signos de hipotensión y tercer espacio (tal vez por el daño hipóxico a las membranas) debemos proceder del siguiente modo: a) asegurarnos de que la volemia sea adecuada (evaluar los antecedentes, el hematocrito, la presión arterial, y también la administración de coloides y/o cristaloides previos y tal vez el uso de diuréticos que a alguno se le haya ocurrido), b) considerar la utilización de drogas vasoactivas (sobre todo dopamina) para aumentar el flujo renal; c) restringir el aporte hídrico, tal vez a la mitad de las pérdidas insensibles.

   Como se observa, en circunstancias como éstas no se administrará en cristaloide lo sugerido por las necesidades basales según los balances.

   Para el manejo de los aportes en los RN, hay dos factores condicionantes que pueden o no cumplirse: las PIA y el VU. Al realizar los planes se los hace asumiendo que tanto las pérdidas insensibles como el volumen urinario se mantendrán iguales en las próximas horas. Esto es muy variable y puede no ser cierto.

2. Otro ejemplo: recién nacido con EMH, cuna radiante, respirador.

   Peso 1.400 g desciende a 1.320 g (80 g/día; 57 g/kg/día; 5,7% de peso corporal). Aporte recibido: 75 mL/kg/día. Volumen urinario: 24 mL/kg/día. PIA: 75 - 24 + 57= 108 l/kg/día Aquí hay PIA netas con descenso de peso. Veamos los cálculos del balance más detalladamente.

   a. Ingresos - Egresos (75 - 24)= 51 mL/kg/día (salió menos de lo que entró, quedan reservas).
   b. Si no hubiera GI ni PIA, el RN debería haber aumentado 51 mL/kg/día.
   c. Sin embargo, el RN disminuyó de peso (57 g/kg/día). (Deberían haber quedado 51 a favor, pero en realidad hubo una "deuda" de 57; la suma de ambos se "perdió en algún lado": PIA. Resumen: I-E (51) + descenso de peso (57)= 108 mL/kg/día).
   d. Necesidades basales:

      VU 24 + PIA 108= 132 mL/kg/día.

   Si en este ejemplo se asume que las PIA y el VU se mantendrán iguales, sólo se pueden aportar las pérdidas insensibles del día anterior (108 mL/kg/día), por lo cual el RN perderá 24 g/kg/día (o el 2,4%), que es el volumen urinario en este ejemplo. Si el VU aumentase, el peso del RN descenderá más. Si las PIA aumentan, el niño perderá más peso, y si éstas decrecen, su peso no disminuirá tanto. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, lo que quizá se deba hacer durante este segundo día de vida es administrar 108 mL/kg/día y la mitad del VU del día previo (108 mL/kg/día + 12 mL/kg/día= *120 mL/kg/día)*. Con este esquema es probable que el RN disminuya de peso (pero no en forma exagerada) y que haya que aumentar los líquidos algo más 12 horas después de realizado este balance. Pero a un RN similar pero con edemas importantes al nacer, no se le aportará esta cantidad de líquido ya que sería deseable un mayor descenso de peso. Como es evidente, hay que individualizar, detectar las necesidades de cada RN y tratar de satisfacerlas lo mejor posible, sin seguir recetas de aplicación uniforme. Además, otro factor limitante para administrar la cantidad de líquido indicada por el balance y las necesidades basales será la sospecha de DAP o de posible insuficiencia renal.

Para facilitar la determinación del balance también se puede utilizar lo señalado a continuación:

MEDICIÓN DE NA^+ SÉRICO

Relación entre el Egresos/Ingresos (E/I). Esto en general en las UCIN es la relación entre VU y el aporte de líquido (las mismas unidades para ambos volúmenes, por ejemplo mL/kg/día). En el ejemplo anterior, esta relación E/I es de 24/75= 0,32; tal vez es un poco baja. Si, además, el RN ha descendido de peso y el Na^+sérico ha ido en aumento, se podría inferir una necesidad hídrica mayor.

Medición de la densidad urinaria. Una densidad urinaria elevada certificaría la necesidad hídrica, pero se debe recordar que primero, el riñón neonatal puede no ser capaz de concentrar bien y que segundo, una densidad elevada puede deberse a la presencia de diversos factores además de necesidad de agua. Las condiciones con densidad urinaria alta en las que NO habría que dar más agua ni infusiones de volumen incluyen:

- Aumento de renina-angiotensina-aldosterona en un RN pretérmino con enfermedad de membrana hialina.
- Hiperaldosteronismo secundario (muchas causas, uso de diuréticos previos).
- Ductus arterioso.
- Insuficiencia ventricular izquierda.
- Acidosis.
- Disminución del flujo renal (¿mal uso del respirador o CPAP?).
- Disminución de la función renal en las primeras 24 horas y otras.

Por lo tanto, se debe evaluar críticamente la necesidad de aumentar el aporte hídrico, sin utilizar la densidad urinaria como único parámetro. La densidad urinaria baja, por otro lado, indicaría que el RN tenía un exceso hídrico y que un descenso de peso es adecuado. Esto puede deberse, adecuadamente, a edemas previos y a balance positivo previo al desembarazarse de agua. En estos casos (exceso hídrico previo) un clínico dedicado no aumentará el aporte hídrico. En el caso de necesidad hídrica sí lo hará. La pena es que en algunos casos el uso innecesario de ***diuréticos*** complica todo y es difícil comprender bien la necesidad del RN. En general, la densidad urinaria será baja. Y el Na^+ sérico y el corporal también estarán bajos. Entonces alguien aumenta el volumen o da solución fisiológica, y otro viene y le da más diuréticos ... (ver Sección de Alcalosis Metabólica). Pero, pese a los riesgos de la ***hiponatremia*** (por ejemplo, PEORES resultados en el seguimiento a largo plazo) y de hipoacusia, algunos dicen que con el uso de furosemida "nos va muy bien" y "no vemos problemas". Por supuesto, como se mencionó antes, siempre debe mantenerse un balance negativo en los primeros días. PERO NO con diuréticos.

EXISTEN TRES FASES INICIALES NORMALES DEL BALANCE HIDRO-ELECTROLÍTICO EN EL RECIÉN NACIDO: 1 No-diurética; 2 Diurética/natriurética; 3 Homeostasis, descritas en la Tabla1.

En la primera fase, la diuresis suele ser muy escasa. El balance de agua y sodio debe ser NEGATIVO en la primera y segunda fases (así desciende el agua corporal total y también el Na corporal total). En la tercera fase comienza a alcanzarse la homeostasis. No olvidar que si en algún momento el balance negativo de agua es proporcionalmente mucho mayor que el balance negativo de Na, y falta agua libre, habrá grave riesgo de hipernatremia. A partir de la tercera fase, si el Na corporal total permanece en déficit y el balance de agua se mantiene neutro o empieza a aumentar, habrá gran riesgo de hiponatremia.

Insisto: "Sin considerar y sin comprender los problemas del agua, no se podrá encontrar una solución adecuada y sostenible para muchos recién nacidos". La madurez (o inmadurez) renal y cutánea existen. Los errores por omisión y/o comisión de las intervenciones médicas son los que conducen al exceso de agua, y a la hipo e hipernatremia, o los previenen.

VOLUMEN URINARIO

Causas de *bajo volumen urinario:*

- Deshidratación.
- Insuficiencia renal y agenesia renal (Potter).
- Pre-Renal.
  - Primeros días (fase), SDR (normal).
  - DAP - Indometacina.
  - Respirador/CPAP.
  - Baja presión en AI – Disminución del Retorno Venoso.

>> TABLA 1. Fases iniciales normales del balance hidroelectrolítico

FASE EDAD	VOL.URINARIO (CC/KG/DÍA)	NA & K EN ORINA (MEQ/L)	BALANCE DE H_2O	BALANCE DE NA & K
(0-2 d)[1]	0 - 25	¿Mínimo? Pero Variable	↓	↓
(1-5 d)[2]	50 - 100	60-80	↓↓	↓↓
(>3-7 d)[3]	50	≈ ingresos	≈ balance de Na	* **para crecer**

≈ similar a. 1 No diurética; 2 Diurética/natriurética; 3 Homeostasis. Evitar balance negativo de Na es necesario para crecer.

- Tercer espacio.
- SIHAD. Secreción inadecuada de HAD.

En los casos de ***oliguria***, además del cuadro y el curso clínico, pueden ser de utilidad los siguientes parámetros descritos en la Tabla 2.

Todo esto puede ser alterado, lamentablemente, con el uso indiscriminado de diuréticos.

CAUSAS DE VOLUMEN URINARIO ALTO

- Sobrehidratación (previa).
- Renal.
  - Insuficiencia, fase poliúrica.
  - "Riñones ignorantes".
- Pre-Renal.
  - Días ulteriores (fase diurética).
  - Sobrecarga hídrica previa.
  - Resolución de tercer espacio.
  - Diuréticos.
  - Diabetes insípida.
  - Líquidos hipotónicos (ver a continuación).

En relación con los *líquidos hipotónicos*, veamos un ejemplo:

Un recién nacido prematuro tiene un VU muy aumentado. Tiene 6 días de vida. Descendió mucho de peso hasta ahora, un 8%. La residente a cargo dice que "el volumen urinario sigue algo elevado, que en las últimas 24 horas ha sido 7,8 mL/kg/h y que este día el peso descendió el 5,5%. Los ingresos fueron de 165 mL/kg/día. Este RN *tiene más egresos que ingresos, con una relación E/I de 1,13".* "El volumen urinario es de 187 mL/kg/día". La residente le indica 200 mL/kg/día para que por lo menos reciba más de lo que orina. Este prematuro produce un volumen de orina que no está para nada de acuerdo con su estado de hidratación. Al día siguiente, el volumen urinario es 8,7 mL/kg/hora (¡208 mL/kg/día!) y bajó otro 4% del peso corporal. ¿Qué hace ahora? *Hay que mirar en detalle la composición de los líquidos EV administrados.* **No es improbable que si se ha pensado en dar 3 mEq/kg/día de Na, la concentración de la solución sea hipotónica. Si así fuera, esto confunde aún más al riñón inmaduro, con una médula de por sí hipotónica y un mecanismo de contracorriente inmaduro y deficitario. O sea, el riñón percibe sobrehidratación y por ello elimina más y más orina. La solución para esto es una de dos: a) la maduración; b) administrar líquidos endovenosos con más concentración de Na (ignorando los mEq/kg/día de Na) durante 24-36-72 horas para que haya más agua ligada al Na, menos hipotonía medular y por lo tanto eliminar la percepción renal de que se debe eliminar agua.**

EXCESO HÍDRICO

Se puede producir una sobrecarga hídrica en las siguientes circunstancias:

1. Excesivo aporte de líquidos durante el curso inicial de la terapéutica de mantenimiento.
2. Sobrecarga excesiva de volumen durante el período de reanimación.
3. Infusión inadvertida de una gran cantidad de líquidos en un lapso breve.
4. Cálculos de PIA, VU, E/I y otros hechos en forma inadecuada o ignorados ("aquí seguimos las tablas de x el primer día, z el segundo día" etcétera).

Más allá de las causas fisiopatológicas de exceso de agua debemos recordarnos que LA CAUSA PRINCIPAL de exceso de agua ES QUE SE INDICÓ Y/O ADIMINSTRÓ MÁS AGUA QUE LO QUE EL RN REQUERÍA.

Las manifestaciones clínicas de la sobrecarga hídrica dependerán de su magnitud y de la rapidez con que se produzca la retención excesiva de agua. Si la retención hídrica se produce durante un lapso prolongado, el RN puede mostrar signos de edema, ganancia excesiva de peso y volúmenes aumentados de orina diluida, junto con alteraciones electrolíticas, como la hiponatremia. Si la retención hídrica ocurre durante un lapso breve, además de estos cambios mencionados, el niño podrá tener signos de edema pulmonar y de insuficiencia cardíaca congestiva. En varios estudios, se ha demostrado que un balance hídrico positivo predispone a los niños de bajo peso a

>> TABLA 2. Parámetros de utilidad para diagnóstico diferencial en casos de oliguria

	PESO	NA^+ SÉRICO	NA^+ URINARIO
Deshidratación	Bajo	Normal o alto	Bajo
SIADH	Alto	Bajo	Alto
DAP	Variable	Variable	Variable
Insuf. renal	Alto	Normal o bajo	Alto
Respirador	Alto o NI	Normal o bajo	Bajo
Tercer espacio	Alto	Normal o bajo	Bajo

Todo esto puede ser alterado, lamentablemente, con el uso indiscriminado de diuréticos.

desarrollar ductus arteriosos permeable, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante en forma estadísticamente significativa. Y una tendencia clara a más mortalidad y más hemorragia intracraneana. Esto hoy hasta está escrito en Cochrane. (De hecho, pese a todos los artículos de prebióticos, CPAP, indometacina, ibuprofeno y otros, manejar bien el agua en los primeros 3-7 día de vida, con balance hídrico negativo, puede ser más efectivo que todo eso).

El manejo del exceso hídrico consiste en reducir el aporte de líquidos en relación con los requerimientos del niño, basados en los cálculos de PIA y VU.

Las causas o alteraciones fisiopatológicas que más habitualmente se asocian con exceso hídrico en el RN internado en UCIN son:

- Insuficiencia renal con anuria u oliguria severas.
- Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
- Hiperaldosteronismo.
- Insuficiencia cardíaca de diversas causas.

En estos casos, aun utilizando inicialmente los aportes considerados normales, se puede producir una sobrecarga hídrica que agravaría aún más el cuadro. Por supuesto, en estos casos, a diferencia de las otras causas de sobrecarga hídrica, no existen volúmenes importantes de orina diluida. El VU en estas últimas situaciones es escaso o nulo. La densidad urinaria será elevada en los casos de secreción inapropiada de hormona antidiurética y de insuficiencia cardíaca. Con insuficiencia renal, la densidad será, la mayoría de las veces, isostenúrica. En estas situaciones, la clínica es obviamente muy útil y además de registrar lo que está señalado en el texto, puede ayudar a aclarar el diagnóstico la medición de sodio y potasio en la orina. El Na^+ urinario está muy elevado en los casos de necrosis tubular aguda y de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Cuando se produce híperaldosteronismo, el Na^+ urinario es bajo y la relación sodio/potasio urinaria se verá alterada por K^+ aumentado.

DÉFICIT HÍDRICO

Un aporte hídrico inadecuado para las demandas o un aumento de las demandas no satisfecho por el aporte resultará en un balance hídrico negativo. Las manifestaciones clínicas incluyen: pérdida importante de peso, oliguria con densidad urinaria elevada, hipernatremia, y a veces, signos francos de deshidratación. Hay que recordar que, en ocasiones, el volumen urinario no disminuye francamente, sobre todo en los RN muy prematuros, por ser su riñón poco inteligente e inmaduro. Para el tratamiento del déficit hídrico se deben realizar los cálculos mencionados para estimar dicho déficit de la manera más adecuada posible, y luego, administrar los líquidos correspondientes para corregirlo. Si existe deshidratación severa con hipotensión, es fundamental reponer el déficit de volumen más rápidamente.

¿CÓMO INICIAR LOS APORTES AL INGRESO A UCIN?

1. Elegir un volumen de comienzo que NO provoque exceso de agua.
2. Esto puede ser 45-75 mL/kg/día (según RN, cuna, humedad, etcétera).
3. Preferible cometer un error de "quedarse algo atrás" y luego aumentar, que tener un RN con exceso de agua por nuestra mala práctica.
4. Aporte de glucosa: 4-7 mg/kg/min (calcular si D5%, D7,5% ó D10%).
5. Comenzar con aporte de Na^+ sólo cuando haya *bajo* riesgo de hipernatremia secundario a pérdida excesiva de agua o diuresis aumentada. (Ver luego).
6. En general, NO dar Na^+ 2-4 días al menos.
7. Comenzar con K^+ sólo cuando haya bajo riesgo de hiperkalemia secundario a balance glomérulo tubular alterado (prematurez), transfusiones, oliguria de fase inicial y otros. (Ver luego).
8. Un ***balance negativo de agua*** (restringir ingresos) en los primeros días es FUNDAMENTAL.

Mire las ventajas que produce:

- Enterocolitis necrotizante (ECN): NNT 12-20. O sea, por cada 12-20 RN tratados así (evitando el balance positivo de agua), se elimina 1 caso de ECN.
- Ductus arterioso permeable significativo (DAP): NNT 5-7.
- Menor incidencia de muerte: NNT 16.
- DBP y HIC no significativo (amplio intervalo de confianza, que parece beneficioso, y varios artículos así lo sugieren).

Junto con nuestra evaluación clínica y respondiéndonos a las preguntas anteriores, valoremos cada 6-8-12 ó 24 horas (según necesidad) el balance de agua, la relación E/I, los cambios en PIA y la progresión del Na^+sérico.

Si deseamos que el RN MANTENGA su peso: **administrar PIA + VU.** (SI TODO QUEDA IGUAL y SI NADA CAMBIA en relación con VU y medio ambiente y administramos **PIA + VU, y el peso debería quedar igual).**

- Si un RN no ha bajado de peso como debería y tiene agua en exceso, debe perder peso.
- Para ello, **administrar PIA solamente, y bajará de peso según el VU.**
- Para facilitar los cálculos, consideremos una RN de 1 kg. Mirando su agua, ingresaron 100 y egresaron (VU) 50. E/I= 0.5. Ahora debería pesar 1.050 g, ¿correcto? Claro, siempre y cuando no tenga ni PIA ni GIA. Pero ahora Sonia pesa 950 g. ¿Qué pasó? I - E + pérdida de peso. O sea, PIA de ... ¿? Sí, muy bien, 100 – 50 + 50, son 100 mL de PIA. ¿El peso descendió mucho? No necesariamente, es un 5% de des-

censo del peso corporal. Si deseamos que no descienda más, le daremos 150 mL (PIA + VU). Pero lo normal sería que descienda un poco más de peso, ¿no es cierto? Aquí hay que hacer dos cosas:

a. Disminuir las pérdidas insensibles que están elevadas.
b. Dar agua que sea menos que las pérdidas insensibles + VU del período anterior.

A nadie le gusta cometer errores, pero si se va a cometer uno, es mejor que sea en menos, es decir, dando menos agua que la necesaria. Por otro lado, en un caso como éste hay que valorar VU cada 4-8 horas y el peso cada 8-12 h, y ver el sodio sérico.

Tomemos otro RN, también de 1 kg. Los ingresos fueron 100, VU 80, relación E/I

0,8. Si no hubiera PIA ni GIA debería pesar 1.020 g. Y la balanza muestra un aumento de peso de 20 g a 1.020. Alberta entonces no ha tenido PIA (100-80-20=0). **¿Cómo manejar a Alberto?** El peso ha aumentado y esto es riesgoso. Para lograr un descenso de peso habrá que dar ***COMO MÁXIMO EL VOLUMEN URINARIO* (o aun menos. Como por ejemplo, 70 mL y valorar con frecuencia el VU y sodio sérico).** Así, el peso descenderá normalmente y se evitarán los riesgos mencionados antes. Y si no se hace esto, tal vez haya que lidiar con las consecuencias de ECN, DAP, muerte, DBP. Si la balanza hubiese mostrado que el aumento era de 40 g (4%), definitivamente habría que dar menos que el VU, o aun VU menos las GIA. En un caso así, valorar si hay mucha ganancia de agua por el respirador.

- Caso de un RN con ductus. Orina poco. Y como vimos en otra sección, no hay por qué usar diuréticos. Hacer el balance bien hecho y dar agua para que no haya dilución y para que se pierda agua libre como se debe normalmente.
- Podemos seguir con muchos ejemplos de la vida real. "El neonatólogo, el fellow, la enfermera especializada, el pediatra o el residente pueden estar en lo correcto en el manejo hídrico un 80-85% de las veces, sin siquiera escuchar al RN y siguiendo recetas. Pero el riñón y la piel más "ignorantes", más inmaduros pueden saber más y ser más maduros que muchos clínicos que dicen que más saben.

SABER NO ES SUFICIENTE; DEBEMOS APLICAR LO QUE SABEMOS. DESEAR NO ESSUFICIENTE; DEBEMOS HACER.

RECOMENDACIONES PARA LOS PRIMEROS DÍAS

- Electrolitos, peso, clínica, c/6-12-24 h en RN MBP.
- NO AUMENTAR LÍQUIDOS DE RUTINA, NI SIQUIERA CUANDO SE INICIA LUMINOTERAPIA (LMT).
- HAGA LOS CÁLCULOS DE PIA Y DE LOS REQUERIMIENTOS según lo que le diga el bebé.
- Humedad relativa en incubadoras: al menos 50-60%.
- NO dar Na^+ o K^+ por 48-72 horas.
- Glucosa 4-8 mg/kg/min.
- Balance negativo de agua.

Humidificación: Consideraciones para los líquidos totales

- No ajuste estándar (no receta) para los líquidos totales (evaluar RN en forma individual).
- Si no se considera la disminución de los líquidos totales con el uso de humidificación:
  - Aumenta el riesgo de DAP.
- Luminoterapia (LMT): NO requiere modificar los líquidos totales si el RN se mantiene eutérmico y la humedad es estable. Siempre hacer balance.
  - La LMT probablemente aumente PIA en RN pretérmino, pero esto es controvertido y depende de varios factores.
  - El mecanismo de aumento de PIA no está relacionado con la temperatura cutánea ni con la del ambiente.
  - Las luces de halógeno (spots) aumentan PIA un 12-20%, a pesar de la temperatura y la humedad relativa ambiente constantes.
  - La LMT y otras fuentes de luz NO aumentan PIA en forma consistente.
  - La LMT aumenta un poco la PIA, pero no la temperatura cutánea.
- Los líquidos de mantenimiento NO deben ser aumentados de rutina cuando se comienza la LMT, pero el estado de hidratación debe ser monitorizado cuidadosamente.
- Calcular y compensar por la PIA que existe en cuna radiante sin protección.
- ¡NO ahogar al bebé! NO aumentar de rutina.

¿CUÁNDO SE DEBEN AUMENTAR LOS APORTES DE AGUA?

1. Na sérico en aumento y >147 (definitivamente cuando >150 mEq/L).
2. Descenso de peso corporal cercano al 15% del peso de nacimiento (o más del 3 a 4% en un día durante los primeros días).
3. Se produjo diuresis y existe apariencia clínica de deshidratación.
4. Según balance (véase antes).
5. Flujo urinario escaso (<0,5 mL/kg/hora) con *densidad alta*. Se aumentarán los líquidos siempre y cuando se hayan descartado algunas de las siguientes patologías:
   - Ductus arterioso permeable.
   - EMH en su fase aguda.
   - Insuficiencia cardíaca de cualquier etiología.
   - Insuficiencia ventricular izquierda con hipotensión.
   - Urea baja.
   - Na bajo.
   - Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
   - Tercer espacio de cualquier etiología.

>> CUADRO 1. Posibilidades a tener en cuenta después de realizado el balance

I. PIA NETA CON AUMENTO DE PESO: *SE DIO AGUA DE MÁS*

1. Anuria, oliguria, insuficiencia renal.
2. EMH.
3. Ductus permeable.
4. Insuficiencia cardíaca.
5. Tercer espacio (asfixia, sepsis).
6. Alteraciones endocrinas (SIHAD, aldosterona, etcétera).

CONDUCTAS

Dar aporte menor que las "necesidades basales" (considerar ... ¿dopamina? Y para algunos casos MUY especiales:¿Antialdosterónicos? ¿Diuréticos?)

II. PI NETA CON DESCENSO DE PESO: *CAUSAS VARIABLES*

1. Normal (lo deseado).
2. Descenso de peso exagerado: se dio agua de menos.
   a. Piel (inmadurez).
   b. Servocuna.
   c. Todas las otras causas de aumento de PIA.
   d. Poliuria (diuréticos).
   e. Otras pérdidas exageradas (residuo, ostomía, diarrea, etcétera).

CONDUCTAS

Aportar el equivalente a las necesidades basales **o más.**
Disminuir PIA y *otras pérdidas; aumentar el aporte de agua (mayor que las necesidades basales).*

III. GANANCIA INSENSIBLE (GI) NETA CON DESCENSO DE PESO: VARIABLE

1. *Normal (por ejemplo, agua por ARM, etcétera).*
2. *Exagerado: se dio agua de menos (diuréticos, poliuria, otras pérdidas).*

CONDUCTAS

1. *Igual a II 1.*
2. *Disminuir pérdidas insensibles (o aumentar aporte).*

IV. GI NETA CON AUMENTO DE PESO: SE DIO AGUA DE MÁS

Todas las causas señaladas en I.

CONDUCTAS

a. *Disminuir GI.*
b. *Fuente inmodificable de ganancia de H2O: disminuir el aporte (a basales o menos, según el cuadro clínico).*

Para los diagnósticos diferenciales de muchas de estas entidades se deben analizar en detalle:
1. *Antecedentes.*
2. *Clínica (patología, edemas, déficit previo, ARM, soplo, presión arterial, PVC).*
3. *Volumen urinario, densidad.*
4. *Na sérico (menor utilidad: urea, creatinina).*
5. *Ionograma en orina (menor utilidad: urea, creatinina).*
6. *Aporte.*
7. *Fármacos.*
8. *Relación volumen urinario/aporte (mL/kg/día).*

¿CUÁNDO SE DEBE RESTRINGIR EL APORTE DE AGUA?

Uno no desea cometer errores, pero es mejor cometer el error que hayamos dado un poco menos de agua que el necesario y NO que hayamos de más. LA CAUSA PRINCIPAL de exceso de agua ES QUE SE INDICÓ Y/O ADIMINSTRÓ MÁS AGUA DE LO QUE EL RN REQUERÍA.

1. No hubo descenso o aumentó el peso en los 3 primeros días de vida.
2. Edema corporal con parámetros hemodinámicos normales. (Si los parámetros hemodinámicos son anormales, se han de considerar otras medidas terapéuticas, como la administración de drogas vasoactivas, tal vez en algunos casos antialdosterónicos y diuréticos, etcétera).
3. Na sérico <132 (definitivamente <130 mEq/L). Obviamente hay que verificar si no se ha omitido el aporte de Na durante varios días. De ser así, no es necesario restringir substancialmente el agua, sino que se debe corregir el Na sérico mediante el aporte de Na (véase más adelante).
4. Volumen urinario >4,5 mL/kg/hora. En este caso se debe evaluar:
5. ¿Exceso de agua en días anteriores? (y ahora el RN los elimina).
6. Fase de resolución de SDR (tercera fase, ver cuadro inicial).
7. ¿Uso de diurético anterior?
8. ¿Fase poliúrica de insuficiencia renal? En cuyo caso obviamente no se debe restringir el agua (ver más adelante).
9. También hay que evaluar la *tonicidad y la osmolaridad de los líquidos administrados*, ya que si éstos son muy hipotónicos pueden perpetuar el aumento de la diuresis. (Ver capítulo de riñón y más adelante).
10. ¿Diabetes insípida?

Registrar:

- Peso (previo y actual; y comparar con el peso de nacimiento).
- Volumen urinario, densidad.
- TODO aporte de líquidos (cristaloide: suero, bicarbonato, medicaciones, lavado de catéteres, etcétera). Verificar el volumen indicado y el volumen real.
- Relación volumen urinario/aporte (mL/kg/día) (E/I).
- Coloide (plasma, solución fisiológica, GR).
- Sangre extraída para laboratorio.
- Na sérico, urea, creatinina, Na urinario, K urinario.
- Otras pérdidas.
- Estado clínico (drogas, edema, evolución de la enfermedad de base).

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

En el tratamiento parenteral de RN con bajo peso al nacer, se presentan dificultades para mantener una vía satisfactoria para la administración de líquidos y electrolitos. En la mayoría de las UCIN de nivel 3, el establecimiento y mantenimiento de la vía intravenosa para administración hidroelectrolítica, es responsabilidad del personal de enfermería. Con un entrenamiento inicial adecuado y la posterior adquisición de experiencia, el personal de ***enfermería*** se convierte así en el recurso más importante y eficiente para poder mantener un programa adecuado de terapéutica parenteral.

La vía de administración es, preferentemente, una vena periférica. Si se utiliza el tipo y el tamaño adecuado de aguja y un método también adecuado de fijación de esa aguja, la vía intravenosa puede mantenerse durante un lapso considerable. Si se ha colocado un catéter en la arteria umbilical para la determinación de gases sanguíneos y de la presión arterial, resulta tentadora la utilización de la misma vía para la administración parenteral de líquidos y medicamentos. Esto debería evitarse en lo posible, ya que es muy probable que las complicaciones relacionadas con el catéter, como la infección y la formación de trombos y de émbolos, estén directamente relacionadas con el número de veces que el catéter es invadido o manipulado para la administración de líquidos osmolares, sangre o medicamentos. El catéter percutáneo se describe en otra sección. Todo catéter central, venoso o arterial se debe ***heparinizar*** con una unidad de heparina por mL de solución infundida, e incluir en el balance la cantidad de solución fisiológica utilizada para el lavado del catéter (puede ser un volumen considerable por kg/día, sobre todo en los RN pequeños).

MUESTRAS DE SANGRE

Debido a las limitaciones de volemia y a la dificultad en la obtención de grandes volúmenes sanguíneos en los RN pequeños, es imperativo que los lugares donde se provee cuidado a los RN de bajo peso cuenten con un laboratorio que posea *micrométodos*. Con las microtécnicas se necesitan muy pequeñas cantidades de sangre para desarrollar estudios de laboratorio, como ionogramas, osmolaridad, urea, hemograma, etcétera. La sangre capilar puede obtenerse de una punción de talón. Aun cuando no es imprescindible calentar el talón antes de la punción para que los resultados en la determinación de electrolitos, osmolaridad, urea, etcétera, sean adecuados, es útil hacerlo hasta aproximadamente 37,5-39° C, (¡sin quemar!), ya que esto facilita la obtención de sangre al promover un buen flujo al talón antes de la punción.

CONTROL DE PESO DE LOS RECIÉN NACIDOS

Ya que las modificaciones en el peso corporal constituyen un parámetro muy importante para la evaluación del balance hídrico, es muy necesario que el control de peso se realice en la forma más exacta posible. En los RN de bajo peso, ya que los cambios son frecuentemente muy pequeños (10, 20 ó 30 g/kg/peso corporal), el primer requerimiento es que la balanza sea exacta dentro de ese rango de peso. Es muy importante enfatizar que la exactitud del peso depende de

una adecuada calibración de la balanza antes de pesar a los niños. La ventaja de una balanza electrónica es que no requiere calibración.

Además, se debe registrar con precisión todo lo que se le ha colocado al niño, para poder evaluar y tener en consideración la contribución de distintos materiales sobre las modificaciones del peso (tubuladuras endovenosas, tubo endotraqueal, tela adhesiva, monitor transcutáneo, electrodos de monitor, tubos de drenaje pleural, etcétera). Estas consideraciones se deben tener en cuenta porque, de lo contrario, el esfuerzo por realizar un balance hidroelectrolítico adecuado puede ser inútil.

El peso es un dato clínico de suma importancia, y el procedimiento debe realizarse con la mayor exactitud posible y sin exponer al RN a riesgo o daño. La documentación de cualquier diferencia será útil para interpretar las modificaciones del peso en relación con sus implicancias clínicas. Dado que la mayoría de estos RN se encuentran clínicamente muy enfermos y el control de peso puede desestabilizarlos y consumir tiempo, es muy importante la tarea de enfermería en equipo para este procedimiento.

RECOLECCIÓN DE ORINA

Para el correcto cuidado de los RN de bajo peso, con especial referencia a la terapéutica parenteral, es necesario poder recolectar orina para estimar el volumen y poder analizar su contenido. Se han intentado diferentes métodos para recolectar orina pero pueden ser modificados. En los RN de sexo masculino, frecuentemente es posible introducir el pene en un pequeño tubo, al cual se le coloca una sonda nasogástrica. Cuando el RN orina, la sonda puede ser utilizada para aspirar la orina y así el volumen puede medirse, y la muestra puede ser utilizada para cualquier determinación que se desee (densidad, glucosuria, ionogramas, etcétera). En las niñas, la recolección es un poco más dificultosa. Puede utilizarse la técnica de la pesada del pañal. Para esto se necesitan balanzas muy exactas, y haber pesado el pañal seco antes de ser utilizado en el RN. Debe tenerse especial cuidado en pesar el pañal lo antes posible después de producida la micción, ya que puede producirse evaporación de la orina. Además, se hace difícil recolectar una muestra para realizar estudios. El riesgo de las bolsitas urinarias es el de las lesiones que pueden producir en piel. Para ello también podría introducirse una sonda nasogástrica; de esta manera, la bolsa no debe ser cambiada con frecuencia. El esfuerzo y la función de enfermería son de fundamental importancia.

¿QUÉ ES AGUA DE MANTENIMIENTO O BASAL?

El volumen de líquido necesario para balancear:

- Pérdidas de piel & respiratorias.
- Volumen urinario.
- Otras pérdidas.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE RESTRINGIR INGRESOS Y LOGRAR UN BALANCE NEGATIVO DE AGUA INICIAL?

- ECN: NNT 12-20.
- DAP: NNT 5-7.
- Menor número de muertes: NNT 16.

¿QUÉ ES MUCHA AGUA? ¿QUÉ ES POCA?

- 150 ML/KG puede ser mucha.
- 200 ML/KG puede ser poca.
- 50 ML/KG puede ser mucha.
- 100 ML/KG puede ser poca.

Relación Egresos/Ingresos. Relación E/I. Se refiere a lo fácilmente medible.

En RN: la E/I es muy variable: 0,2-1,2 (no relación). Orina= (mL total/día, mL/kg/día, mL/kg/h), es aproximadamente 55% de ingresos. (Ingresos= ¿Cuáles? Medir bien agua).

RELACIÓN E/I BAJA (0,1- 0,2)

1. Insuficiencia renal.
2. PIA altas (otras pérdidas).
3. EMH.
4. Déficit hídrico previo.

RELACIÓN E/I ALTA (>1,0- 1,2) (NO RELACIÓN)

1. Fase diurética.
2. Sobrecarga hídrica previa.
3. Líquidos hipotónicos (contracorriente).

INTERVENCIÓN MÉDICA - respuestas renales, tonicidad/osmolaridad de líquidos, osmolaridad en intersticio.

> Otros puntos importantes del agua:

- La conservación de SODIO mejora si se permite que se contraiga el espacio extracelular (EEC).
- La expansión del ECC promueve pérdida de Na^+, Ca^{++}, PO4, glucosa y HCO3 en orina.

> ¿Con cuántos líquidos empezar?

1. 80 mL/kg/d.
2. Los que diga el jefe.
3. Los que diga el jefe de la guardia o turno.
4. Los que dice el libro.
5. 60 mL/kg/d.
6. Según la edad gestacional, la piel, el peso, la humedad, si se usa una cuna radiante o incubadora, según la patología respiratoria, cardíaca u otra. (¡ÉSTA! Tal vez en algún valor entre 45-80 mL/kg/d).

> ¿Con cuántos líquidos continuar en 12-24 h y luego?

1. 80-100 mL/kg/d y luego aumentando 10-30 mL/kg/d.
2. Los que diga el jefe.
3. Los que diga el jefe de la guardia o turno.
4. Los que dice la norma.
5. Lo que "dice el RN", según el cálculo de PIA, VU, la curva de peso y el diagnóstico general *(¡Ésta!)*.
6. Los que dice el libro.

> ¿Cuánto hay que aumentar los líquidos al iniciar luminoterapia?

1. 20 mL/kg/d.
2. 20-30%.
3. Los que diga el jefe.
4. Los que diga el jefe de la guardia o del turno.
5. Los que dice la norma.
6. Según el cálculo de PIA, la curva de peso y el diagnóstico general.
7. Los que dice el libro.
8. No hay necesidad de aumentar de rutina.

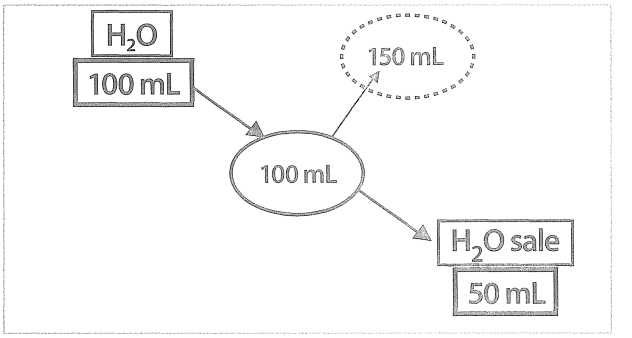
La 6 y la 8 son correctas.

ALGUNOS EJEMPLOS ESQUEMÁTICOS DE VALOR PRÁCTICO

Las figuras y los esquemas que se muestran a continuación se relacionan al balance de agua, tratando de ejemplificar mucho de lo escrito en esta sección. Las pérdidas insensibles calculadas de esta manera (considerando los datos señalados) comprenden todo lo que le puede estar pasando al RN (servocuna, respirador, luminoterapia, lesiones de piel, ganancia de agua no calculada, y otros). Una vez calculadas las PIA e interpretado el balance, se debe decidir el aporte y para ello habrá que considerar si existía algún déficit o exceso previo, el cuadro clínico del RN, la edad gestacional y la edad postnatal, el volumen urinario, el Na sérico, la densidad urinaria y la relación volumen urinario/ingresos. Además, se debe recordar la importancia de mantener un **balance negativo** y exceso de agua los primeros días de vida y durante la fase aguda de la enfermedad de membrana hialina, en que se debe administrar solamente una parte de las PIA y del VU con un pequeño agregado para la excreción de solutos por vía renal. Si hubiese alguna otra pérdida importante, como por ejemplo por sonda nasogástrica, diarrea o colostomía, ésta se sumará al volumen urinario y el total se restará del aporte (ingresos - egresos). Esto es igual a lo que se hace para calcular el déficit en niños mayores o en adultos.

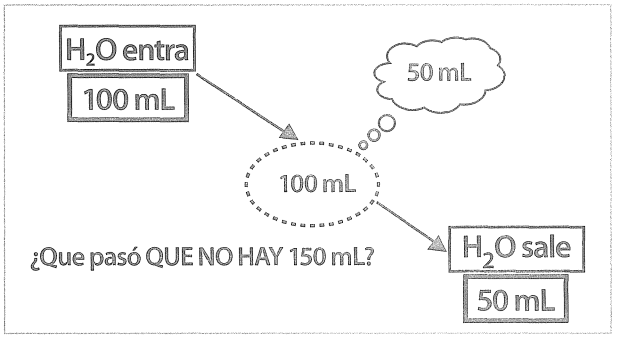
Si existe ***poliuria*** con un VU es exagerado (por ejemplo >7 mL/kg/hora ó 168 mL/kg/día), habrá que esforzarse por definir la causa *(ver detalles antes y capítulo de riñón)*. Entre ellas están la **poliuria** por inmadurez renal y el aporte de líquidos hipotónicos o bien la fase poliúrica de insuficiencia renal o la diabetes insípida (DI). La DI en los RN es infrecuente pero existe, en general es de origen central en asociación con absceso cerebral neonatal o anomalías congénitas. En estos caso, el volumen de aporte de ***cristaloide*** debe consistir de VU + PIA como mínimo y agregar sodio a la solución de infusión para aumentar la osmolaridad, si ha habido varios días de infusión de volumen ***hipotónico***. En casos severos se administrará unos 120 mL/kg/día + PIA y el resto del volumen urinario por encima de 5 mL/kg/hora se administra como solución de reemplazo, igual que se haría si hubiera una pérdida por drenaje torácico, abdominal o gástrico o por una colostomía o ileostomía. Esto implica medir el sodio, el potasio y el cloro urinario.

>> FIGURA 1.

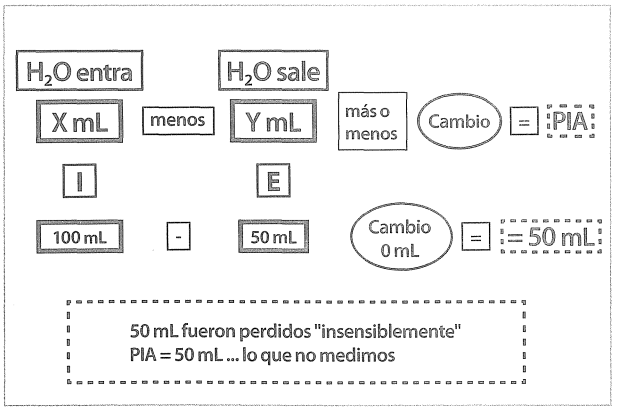


Observar que en un recipiente, si hay 100 mL para comenzar y agregamos 100 y se pierden 50, deberían quedar 150 mL, ¿de acuerdo? Ver esta Figura.

>> FIGURA 2.A.

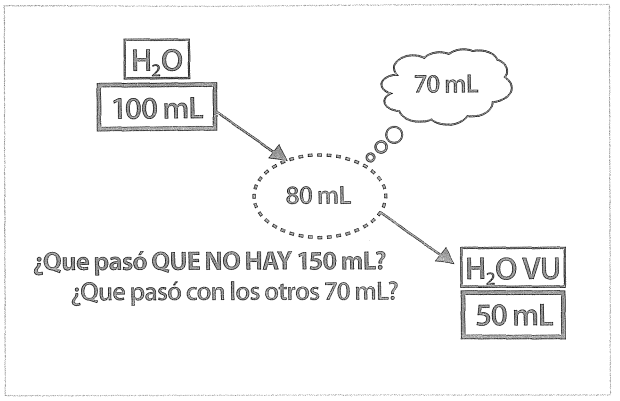


>> FIGURA 2.B.

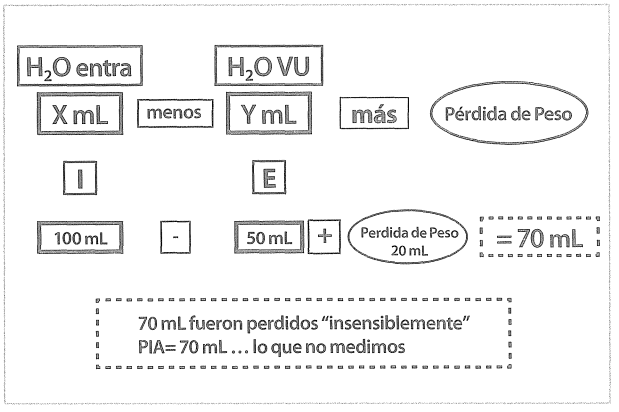


Un ejemplo de PIA de 50 mL "sin cambio de peso". (Cuando el número de los cálculos es positivo ha habido pérdida insensible).

>> FIGURA 3.A.

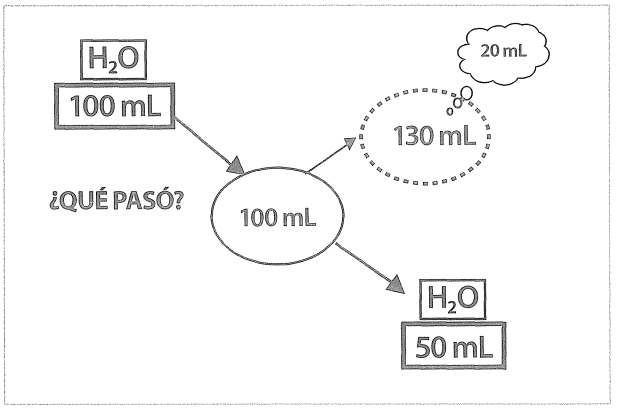


>> FIGURA 3.B.

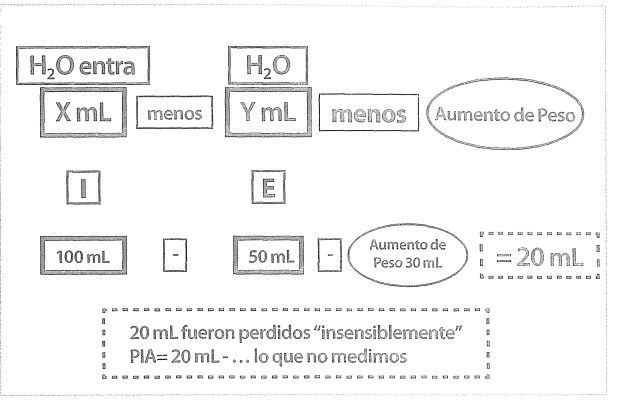


Un ejemplo de PIA con descenso de peso.

>> FIGURA 4.A.

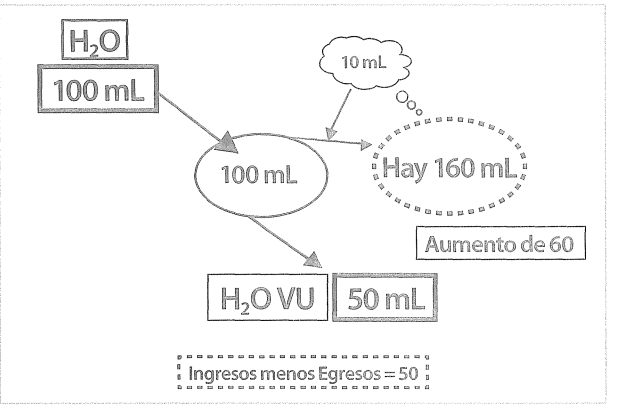


>> FIGURA 4.B.

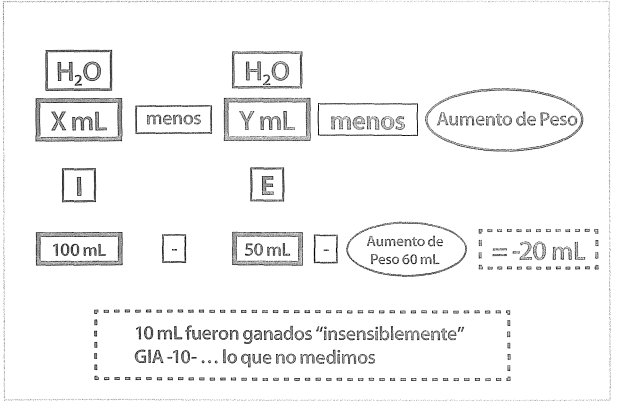


Un ejemplo de PIA con aumento de peso.

>> FIGURA 5.A. Ganancia insensible de agua

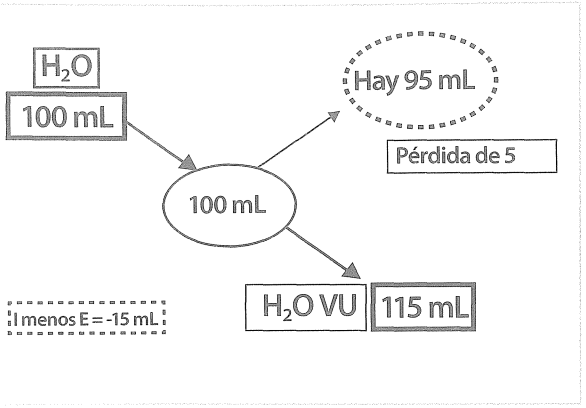


>> FIGURA 5.B. Ganancia insensible de agua

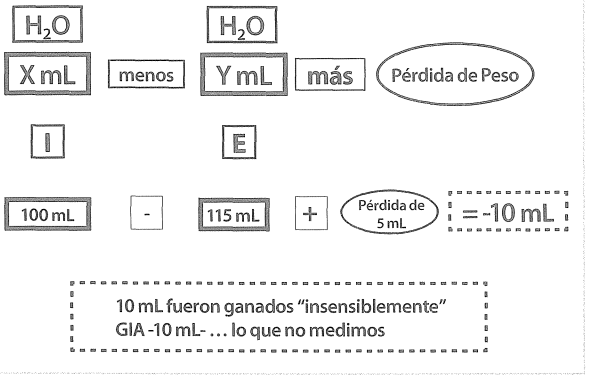


Un ejemplo de ganancia insensible de agua (GIA). (Cuando el número de los cálculos da un resultado negativo es que se ganó agua). Con aumento de peso.

>> **Figura 6.A.** Ganancia insensible de agua

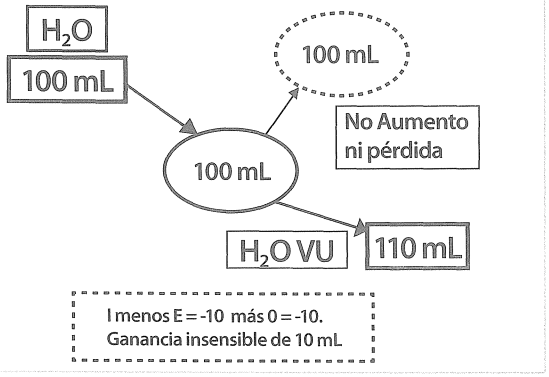


>> **Figura 6.B.** Ganancia insensible de agua



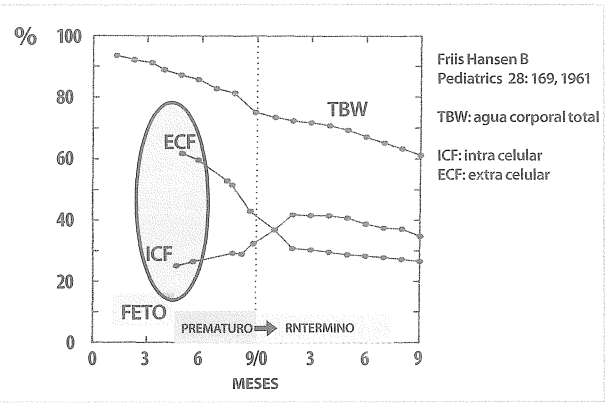
Un ejemplo de ganancia insensible de agua, con pérdida de peso.

>> **FIGURA 7.** Ganancia "Insensible"



GIA sin cambio de peso

>> **FIGURA 8.**



Demuestra cómo cambia el porcentaje de agua corporal en la vida fetal y neonatal y cómo cambia la distribución en los diversos compartimentos, extracelular (ECF) e intracelular (ICF). Puede verse que el agua total del cuerpo va de >90% a un 60-65% de la masa corporal y que el espacio extracelular disminuye marcadamente desde las 24 semanas de edad gestacional hasta 30-45 días después del término. A la inversa, el % del intracelular aumenta en ese período de la vida.

COMENTARIOS FINALES

El exceso de agua es nocivo para la salud neonatal. El exceso de agua se evidencia por el aumento de peso o por la falta de descenso del peso durante los primeros 2-5 días de vida. En el caso de algunos niños en UCIN, es fundamental realizar estrictamente el BALANCE hídrico. Esto no es fácil, pues requiere que se tomen en cuenta múltiples datos y se efectúen numerosos cálculos. Pero sólo con un balance detallado se podrán manejar patologías neonatales graves en forma adecuada y se evitarán serias complicaciones iatrogénicas.

Se han enumerado los datos necesarios para realizar un BALANCE adecuado. Si algunos de estos datos no son tomados en cuenta se pueden cometer errores en el plan hidroelectrolítico.

Hay distintas opiniones sobre si se debe considerar dentro de los ingresos lo que se ha administrado como coloide (sangre, glóbulos rojos, plaquetas, plasma). Obviamente, la utilización de coloides es volumen y puede afectar el volumen urinario. Consideramos importante contar el aporte hídrico **separado** del aporte de coloides. En los casos más difíciles, puede efectuarse el cálculo de PIA y luego tener en cuenta el aporte de coloides en mL/kg. Separándolo, se podrá realizar un segundo balance para la toma de decisiones clínicas.

La regulación del balance de agua es esencial para el mantenimiento de la salud y la vida. El último consenso neonatal europeo en SDR de la *European Association of Perinatal Medicine* habla de las grandes controversias e incertidumbres para los mejores resultados, pero sostiene claramente que es esencial, fundamental y sin controversia que se brinde óptimo cuidado de sostén, incluido un adecuado manejo hídrico. Además, de nuevo muy recientemente se publica que el problema del manejo del agua es complejo. No puede ser tomado como algo simple y mucho menos como algo que no impacta los resultados finales. Deseo que con esta sección, sumada a su esfuerzo diario y cotidiano en UCIN, se descubra la necesidad individual de cada RN y mejoren (o desaparezcan) las morbilidades asociadas al manejo inadecuado del agua.

>> CUADRO 2. Algunos algoritmos en el manejo hídrico del RN en UCIN

I. PIA NETA CON AUMENTO DE PESO: *SE DIO AGUA DE MÁS.*

I. **A. Exagerado descenso de peso:** flujo urinario escaso, densidad elevada, NaS alto, NaU bajo. (NaU/NaS<0,23). **Conducta: aumentar aporte y disminuir PIA.**

B. NO descenso peso o aumento de peso: hay exceso de agua, esto tiene riesgos. Por lo tanto: dar MENOS que PIA + VU (o sea, menos que las necesidades basales). (Ver en otros puntos algunas causas de aumento de peso o NO descenso de peso en los primeros días. Recordando que LA CAUSA PRINCIPAL de exceso de agua ES QUE SE INDICÓ Y/O ADIMINSTRÓ MÁS AGUA DE LO QUE EL RN REQUERÍA).

II. **Ductus:** flujo urinario escaso, densidad alta, NaS normal o bajo, NaU bajo.

Si disminuyó de peso: *no aportar todo lo obtenido del balance. (O sea, darmenos que PIA + VU llamadas también necesidades basales).*

Si aumentó de peso: *dar menos que PIA y/o eliminar GI. Insuficiencia cardíaca congestiva: además tendrá PVC alta. Insuficiencia ventricular izquierda: presión arterial baja.* ***Restringir por balance, dar menos que basales, usar inotrópicos.***

III. **Tercer espacio** *(asfixia, sepsis, gastrointestinal). Flujo urinario disminuido (±), densidad normal o alta, NaS normal o bajo, NaU bajo.*

Si disminuyó el peso: *permitirlo (mantener volemia).*

Si aumentó el peso: a) Mantener volemia (glóbulos rojos, coloides).

b) Disminuir ingreso de agua.

IV. **Secreción inadecuada HAD:** *flujo urinario escaso, densidad alta, NaS bajo, NaU alto*

(Na U/Na S >0,40).

Disminuyó de peso: *permitirlo (balance).*

Aumentó de peso: *restringir agua al mínimo posible (mantener glucemia).*

V. A**ldosteronismo:** flujo urinario escaso (±), densidad ± normal o alta; NaS ± normal; NaU bajo; K urinario alto.

Disminuyó de peso: *dar agua según balance.*

Aumentó de peso: *restringir agua y dar antialdosterónicos.*

VI. **Insuficiencia renal:** *aporte variable según cuadro clínico y curva de peso:*

Desde casos de ***anuria*** *por 24-72 h o más (a la espera de decisión de diálisis):*

DAR desde MITAD DE PIA A PIA COMPLETAS.

Casos menos severos o con oliguria importante: PIA⁺ ½ VU (o todo el VU).

NO DAR potasio y EVITAR hipervolemia, acidosis y otras alteraciones.

VII. **VII. Poliuria.** Ver texto a continuación (causas y manejo).

NaS es concentración de sódio sérico, NaU es concentración de sodio urinario. HAD es hormona antidiurética.

BIBLIOGRAFÍA

- Bell E.F., Acarregui M.J. Cochrane Data Base Syst.Rev. 2008 Jan 23;(1):CD000503.
- Aperia A., Broberger O., ElinderG., et al. Postnatal Development of Renal Function in Pretermand Full-Term Infants. Acta Pediatr. Scand., 70: 183, 1981.
- Aperia A., Broberger O., Henn P., et al. Sodium Excretion in Relation to Sodium Intake and Aldosterone Excretion in New Born Pre-Termand Full Term Infants. Acta Pediatr. Scand., 68:813, 1979.
- Aperia A., Zetterstrom N. Renal Control of Fluid Hemoestasis in the New Born Infant. Clin. Perinatol., 9:523, 1982. Arant B.S. Jr. Fluid Therapy in the Neonate: Concepts in Transition. J. Pediatr., 101:387, 1982.
- Baumgart S., Langman C.B., Sosulski R.,et al. Fluid, Electrolyte, and Glucose Maintenance in the Very Low Birth-Weight Infant. Clin. Pediatr., 21: 199, 1982.
- Bell E.F., Warbuton D., Stones Treet B.S., et al. Effect of Fluid Administration on the Development of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus and Congestive Heart Failure in Premature Infants. N. Engl. J. Med., 302:598,1980.
- Bhatia M.L., Singh I., Manchada S.C., et al. Effect of Furosemide on Pulmonary Blood Volume. Br. Med. J., 2:551, 1969.
- Bland R.D. Edema Formation in the New Born Lung. Clin. Perinatol., 9:593, 1982.
- Cornblath M., Forbes A.E., Pildes R.S., et al. A Controlled Study of Early Fluid Administrationon Survival of Low Birth-Weight Infants. Pediatrics, 38:547, 1966.
- Costarino A., Baumgart S. Modern Fluid and Electrolyte Management of the Critically Il Premature Infant. Ped. Clin. North America, 33,1:153,178,1986.
- Day R.L., Radde I.C., Balfe J.W.,e tal. Electrolyte Abnormalities in Very Lowbirth-Weight Infants. Pediatr. Res., 10:522, 1976.
- Driscoll J.M., Heird W.C. Maintenance Fluid Therapy Turing the Neonatal Period. In: Winters R. W. (Ed.): The Body Fluids In Pediatrics. P. 265-278. Little, Brown And Co., Boston, 1973.
- Edelman C.M. Jr., Tronpkon V., Barnett H.L. Renal Concentrating Ability in New Born Infants. Ped. Proc., 18:49, 1959.
- Engelke S.C., Shah B.L., Vasan U., et al. Sodium Balance in Very Low Birth-Weight Infants. J. Pediatr., 93:837, 1978.
- Engle W.D., Arant B.S., Wiriyathia S. Diuresis and Respiratory Distress Syndrome: Physiologic Mechanisms and Therapeutic Implications. J. Pediatr., 102:912, 1983.
- Findberg L. Furosemide-Uses and Abuses and Unsolved Puzzles. Am. J. Dis. Child., 137:1145, 1983.
- Guignard J.P., TornadoA., Mazouni S.M., Gautier E. Renal Function in Respiratory Distress Syndrome. J. Pediatr., 88:845, 1976.
- Hansen J.D.L., Smith C.A. Effects of Withholding Fluid in the Immediate Postnatal Period. Pediatrics, 12:99, 1953.
- Hazinski T.A.Furosemide Decreases Ventilation in Young Rabbits. J. Pediatr., 106:81, 1985.
- Jefferies A.L., Coates G., O'Brodovich H. Pulmonary Epithelial Permeability in Hyaline Membrane Disease. N. Engl. J. Med., 311:1075, 1984.
- Kao L.C., WarburtonD., Cheng M.H., et al. Effect of Oral Diureticson Pulmonary Mechanics in Infants with Chronic Broncho-Pulmonary Dysplasia: Results of a Double-Blind Cross Over Sequential Trial. Pediatrics, 74:37, 1984.
- Kao L.C., Warburton D., Sargent C.W., et al. Diuretics Decrease Airways Resistance in Chronic Broncho-Pulmonary Dysplasia. J. Pediatr., 103:624, 1983.
- Leake R.D., Zakanddin S., Trygstad C.W., et al. The Effects of Large-Volume Intravenous Fluid Infusion on Neonatal Renal Function. J. Pediatr., 89:968-9 72, 1976.
- Lorenz J.M., Kleinman L.I., Kotagal U.W., et al. The Effects of Large-Volume Intravenous Fluid Infusionon Neonatal Renal Function. J. Pediatr., 89:968-972, 1976.
- Lorenz J.M., Kleinman L.I., Kotagal U.R. Water Balance in Very Low Birth-Weight Infants: Relationship to Waterand Sodium Intake and Effect on Outcome. J. Pediatr., 101:423, 1982.
- Macla URIN, J.C. Changes in Body Water Distribution during the First Two Weeks of Life. Arch. Dis. Child., 41:286, 1966.
- Robillard J.E., Kul Vinskas C., Sessions C., et al. Maturational Changes in the Fetal Glomerular Filtration Rate. Am. J. Obstet. Gynecol., 122:601, 1975.
- Robillard J.E., Matson J.R., Sessions C., et al. Developmental Aspects of Renal Tubular Reabsorption of Water in the Lamb Fetus. Pediatr. Res., 13:1172-1176, 7979.
- RossB., Cowett R.M., Oh W. Renal Functions of Low Birth-Weight Infants during the First Two Months of Life. Pediatr. Res., 11:1162,'1977.
- Roy R.N., Chance C.W., Rade L.C., et al. Late Hyponatremia in Very Low Birth Weight Infant (1.3 Ko). Pediatric. Res., 10:526-31, 1976.
- Ro R.N., Sinclair J.C. Hydration of the Low Birth-Weight Infant. Clin. Perinatol., 2:393, 1975.
- Seitel H., Seopes J. Rates of Creatinie Clearance in Babies Less Than One Week of Age. Arch. Dis. Child., 48:717, 1973.
- Sinclair J.C., Driscoll J.M., Heird W.C., et al. Supportive Management of the Sick Neonate. Parenteral Calories, Water and Electrolytes. Pediatr. Clin. North Am., 17:863, 1970.
- Spahr R.C., Klein A.M., Brown D.R., et al. Fluid Administration and Bronchopulmonary Dysplasia. Am. J. Dis. Child., 134: 958, 1980.
- Spitzer A. The Role of the Kidney in Sodium Homeostasis during Maturation. Kidney International, 21:539, 1982.
- Stonestreet B.S., Rubin L., Pollak A., et al. Renal Functions of Low Birth-Weight Infants with Hyperglycemia and Glucosuria Produced by Glucose Infusions. Pediatrics, 66(4):561, 1980.
- Strauss J. Fluid and Electrolyte Composition of the Fetus and Newborn. Pediatr. Clin. North Am., 13:1077, 1966.
- Sul Yok E., Nemeth M., Teny I.F., et al. Relationship betwen Maturity, Electrolyte Balance, and the Function of Renin-Angiotension -Aldosterone System in New Born Infants. Biol. Neonate, 36:60, 1979.
- Sulyok E., Varga Goyory E., et al. Postnatal Development of Sodium Handling in Premature Infants. J. Pediatr., 95:787, 1982.
- Usher R. Reduction of Mortality from Respiratory Distress Syndrome of Prematurity with Early Administration of Intravenous Glucose and Sodium Bicarbonate. Pediatrics, 32:966, 1963.
- Wilson D.R., Maibach H.L. Transepidermal Water Loss in Vivo Premature and Term Infants. Biol. Neonate, 37. 180, 1980.
- Rivers E.P., Jaehne A.K., Eichhorn-Wharry L., Brown S., Amponsah D. Fluid Therapy in Septic Shock. Curropincrit Care. 2010 Jul 1(6): 204-8.
- Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Halliday H.L. European Association of Perinatal Medicine European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants - 2010 Update. Neonatology. 2010 Jun;97(4):402-17. Epub 2010 Jun 10.
- Prowle J.R., Bellomo R. Fluid Administration and the Kidney. Curropincrit Care. 2010 Jun 10, 4: 408.

- Garciabartels N., Scheufele R., Prosch F., Schink T., Proquitté H., Wauer R.R., Blume-Peytavi U. Effect of Standardized Skin Care Regimens on Neonatal Skin Barrier Function in Different Body Areas. Pediatrdermatol. 2010 Jan 1;27(1):1-8.
- Moritz M.L., Ayus J.C. Improving Intravenous Fluid Therapy in Children with Gastroenteritis. Pediatrnephrol. 2010 Aug;25(8):1383-4. Epub 2010 Mar 23.
- Neville K.A., Sandeman D.J., Rubinstein A., Henry G.M., Mcglynn M., Walker J.L. Prevention of Hyponatremia during Maintenance Intravenous Fluid Administration: A Prospective Randomized study of Fluid Type Versus Fluid Rate. J Pediatr. 2010 Feb;156(2):313-9.E1-2.
- Jéquier E., Constant F. Water as an Essential Nutrient.: The Physiological Basis of Hydration. Eur J Clinnutr. 2010 Feb;64(2):115-23. Epub 2009 Sep 2.
- Malhotra A., Bajpai A., Hunt R.W. Central Diabetes Insipidus in Association with Neonatal Brain abscess. J Pediatrendocrinolmetab. 2010 Mar;23(3):235-6.
- Barnette A.R., Myers B.J., Berg C.S., Inder T.E. Sodium Intake and Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant. Ann Neurol. 2010 Jun;67(6):817-23.

LIBROS

- Rose B.D. Clinical Physiology of Acid Base and Electrolyte Disorders. Mccraw-Hill Co., 1977.
- Winters R.W. Body Fluid Fnpediatrics. Little, Brown And Co., 1973.
- Winters R.W. Maintenance Fluid Therapy. in: the Body Fluids in Pediatrics. P. 113-133. Little, Brown Andcompany, Boston, 1973.
- Baumgart, S. Fluid and Electrolyte Therapy in the Premature Infant. In: Burg, F., Polin, R.A. (Eds.): Workbook Exercises in Neonatology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

SECCIÓN

2

SODIO

Augusto Sola

En Alemania se llamaba ***natrón*** al hidróxido de sodio. En 1.807 se abrevió como Na.

Contenido

- HIPONATREMIA: *Sintomática. Asintomática. Déficit de Sodio. Exceso de agua.*
- HIPERNATREMIA *Déficit de agua. Exceso de sodio. Asintomática. Sintomática.*
- Concepto de agua libre.
- Ejercicios prácticos.

Éste es un capítulo un poco pesado a veces. Lo siento. Evitar algunos problemas de este tipo está en nuestras manos, en nuestro esfuerzo y compromiso. Cuidar recién nacidos con alguno de estos problemas es demandante, y requiere responsabilidad y voluntad para evitar problemas a corto y largo plazo.

INTRODUCCIÓN

El **sodio** (Na^+) es un ión principalmente extracelular. Sus alteraciones son preocupantes ya que se asocian con varias morbilidades agudas y a largo plazo, especialmente en el cerebro en desarrollo, como hemorragia intraventricular (HIV), un edema, y otras, y alteraciones en la evolución neurológica y el neurodesarrollo. En general, no se debe dar Na^+ en los primeros días. Recientemente, en 2.010, una vez más se ha publicado en 722 RN de <1.500 g que si bien la HIV es multifactorial, el aporte de sodio en los 3 primeros días de vida y la hipernatremia se asocian con

más HIV grados II-IV, en una magnitud similar a la que se asocia con neumotórax agudo severo. No dar Na^+ y evitar la hipernatremia en los RN pequeños es un factor de riesgo modificable para HIV. Lo mismo que lo es evitar luego, a partir de los 4-7 días de vida, la **hiponatremia**, que se asocia con otros problemas severos descritos luego.

Debido a que el Na^+ es un ión extracelular y que su concentración en la sangre se relaciona con el agua y con el balance hídrico, la presencia de hipernatremia NO indica que haya exceso de Na^+ corporal, igual que la hiponatremia NO indica que haya déficit de Na^+ corporal.

La capacidad de excretar una carga de sodio es limitada en los RN de término y en los de pretérmino, quienes además tienen mucha más incapacidad de conservar sodio en forma efectiva. La reabsorción tubular de sodio aumenta con la edad gestacional y el RN prematuro pierde más sodio por orina hasta las 34-35 semanas. Hay gente que usa la fórmula de la fracción de excreción de Na^+. (U: urinario, P: Plasmático, Cr: creatinina).

$$\text{FeNa (\%)} = \frac{Na^+U/Na^+P \times 100}{CrP/CrU}$$

Sin embargo, esto no es de gran utilidad clínica en los casos habituales en RN críticamente enfermos o prematuros. La **fracción excretada de sodio** (FENa) es:

- Muy útil en los neonatos para diferenciar la oliguria prerrenal de la renal.
- FENa= (Na+ Urinario) (Creatinina sérica) x 100/(Na+ sérico) (Creatinina urinaria).
- Poco útil en los prematuros de menos de 32-33 semanas.
- La FENa de 2,5% o menos indica insuficiencia renal aguda.
- La FENa de 3% o más indica causa de oliguria prerrenal.

La a es falsa. NO es muy útil en el período neonatal, y es menos útil en los RN <33 semanas. La c también es falsa. La b es la única correcta. Pero sugiero NO confundirse mucho con esta fórmula de FENa. Si la usan, la d (FENa de 2,5% o menos) sugeriría causa prerrenal de oliguria (¡pero no en SIHAD!). Una FENa de 3% o más es más consistente con insuficiencia renal aguda. La fracción FENa es 2 a 8 veces más alta en los RN de pretérmino que a las 37-40 semanas. Esto se debe a 1) inadecuada reabsorción proximal y distal de Na^+ (esto tiene relación inversa con edad gestacional); 2) Túbulo distal inmaduro y la necesidad de adaptación postnatal a lo largo de las semanas; 3) Desequilibrio glomérulo-tubular; 4) Insensibilidad a aldosterona. Pero, como digo, no confundirse mucho con esto de FENa. La clínica y mucho de lo que vemos aquí son más simples de evaluar y con más valor predictivo en los RN con oliguria.

En esta parte de electrolitos deseo introducir una fórmula de **excitabilidad de membrana** que he encontrado de suma utilidad a lo largo de mis años de práctica clínica. Me la enseñó el primer año de mi residencia pediátrica un fisiólogo renal (Dr. B. Rose), a quien le estoy muy agradecido. A lo largo de los años y en muchos países he visto que no es conocida o es ignorada, no sé bien por qué. EXCITABILIDAD depende, como recordarán, de los potenciales de acción, del potencial en reposo y del umbral o *threshold*. Pero todo esto es dependiente de la relación entre iones y del efecto que ellos tienen sobre la membrana. La fórmula es:

$$\frac{Na^+ K^+ H^+}{Ca^{++} Mg^{++}}$$

Puede verse claramente que si disminuye el Na^+ disminuye la excitabilidad, y esto explica la aparición de síntomas como apnea, hipotonía, hiporeflexia, hipoactividad, letargo, pero NO convulsiones. Y volveremos a esta simple fórmula varias veces.

Del sodio debemos recordar algunas cosas entonces:

- Ión extracelular.
- Relación con edad gestacional y edad postnatal.
- Concentración sérica frente a Na+ corporal total.
- Relación del balance de Na+ con el balance hídrico.
- En el período neonatal inmediato el aumento del Na+ sérico por lo general indica falta de agua.
- A medida que el Na+ sérico aumenta en los primeros días, el Na+ corporal total disminuye (balance negativo de Na+).
- En el período neonatal algo más tardío, la disminución del Na+ sérico por lo general indica déficit del Na+ corporal total con agua que se ha balanceado, o bien exceso de agua.

RECIÉN NACIDO HIPONATRÉMICO

La hiponatremia se define como una concentración de Na^+ <130 mEq/L. Las causas de ***hiponatremia*** se resumen en el Cuadro 1 y la hiponatremia puede ser sintomática o asintomática y de aparición aguda o más lenta (crónica).

La hiponatremia en el RN prematuro suele ocurrir, cuando ocurre, a partir de los 5-7 días de vida y se debe a lo que se menciona en Cuadro 2.

La hiponatremia también puede existir en insuficiencia renal, mal uso del respirador y en casos de tercer espacio. A veces parecería que los riñones inmaduros o poco inteligentes de los prematuros pequeños superan la inteligencia de los neonatólogos. Si la hiponatremia aparece en forma aguda (<12-36 h), con una caída abrupta del sodio sérico, generalmente es adquirida después de la administración excesiva de líquidos o del uso exagerado de diuréticos. En estos casos sí pueden ocurrir convulsiones, pero eso es por el edema cerebral que se produce, igual que lo que sucede cuando el Na^+ desciende de 165 mEq/L a 155 mEq/L en sólo 4 horas. O sea, NO es por la hiponatremia per se. Con hiponatremia severa puede ocurrir hipotonía, apnea, paro respiratorio, hiporeflexia y coma. En estos casos hay un riesgo bajo pero cierto de ***mielinolisis cerebral.*** Algunos factores podrían agravar el pronóstico de la ***encefalopatía hiponatrémica*** (incluyendo hipoxia, edad, hipokalemia, enfermedad hepática, pobre estado nutricional y sexo femenino).

La hiponatremia de instalación más lenta o crónica habitualmente está asociada a factores variados y es mejor tolerada (no convulsiones). Puede ocurrir demielinización pero en general es en casos de aumentos más bruscos (50%) en la concentración del sodio sérico.

>> CUADRO 1.

CAUSAS DE HIPONATREMIA
▪ Exceso de agua.
▪ Déficit de aporte de Na^+.
▪ Aumento de pérdidas de Na^+.
▪ Combinación.

Si se encuentra hiponatremia en un estudio de laboratorio de rutina y el RN está asintomático (ver antes los síntomas asociados) se debe pausar, reflexionar sobre las posibles causas y elaborar sobre el diagnóstico diferencial en ese RN individual. Ver si se trata de un problema cuya causa (¿iatrogénica?) puede ser eliminada para revertir el problema en pocas horas ó 1-2 días. Si el RN está realmente asintomático: corregir adecuadamente. Por otro lado, si hay síntomas neurológicos, el abordaje y tratamiento es de más urgencia.

Algunos aspectos de importancia clínica y prácticos pueden ser tenidos en cuenta:

- No administrar Na^+ en los primeros días (por la posibilidad de hipernatremia en RN prematuros).
- Al hacer esto se produce un balance negativo de Na^+ corporal, aunque el Na^+ sérico se mantenga normal.
- Suplemento precoz de Na^+ puede demorar la pérdida fisiológica de agua que es parte de la adaptación normal postnatal.
- POR LO TANTO: Demorar la introducción de sodio de rutina hasta que haya ocurrido disminución de agua corporal postnatal.
- Comenzar con Na^+ solo cuando hay bajo riesgo de hipernatremia secundario a pérdida excesiva de agua o diuresis aumentada.
- Al comenzar dar 1-3 mEq/kg/día, pero luego aumentar, recordando lo anterior y la posibilidad de hiponatremia en los días posteriores.
- La conservación de SODIO mejora si se permite que se contraiga el espacio extracelular (EEC).
- La expansión del ECC promueve pérdida de Na^+, Ca^{++}, PO4, glucosa y HCO_3 en orina.
- La ***solución fisiológica*** tiene 154 mEq/L de Na^+, o sea, se administran 1,5 mEq/kg de Na^+ por cada 10 mL/kg de solución fisiológica administrados.
- El bicarbonato de Na^+ contiene mucho Na^+. O sea, cada 2 mEq de bicarbonato por kg que indicamos, damos 2 mEq de Na^+ por kg.
- El RN no tiene bien desarrolladas la capacidad de diluir orina ni de retener Na^+.
- El balance de Na^+ es negativo con riñón inmaduro, y es más negativo cuanto más prematuro es el RN.
- La natremia y el Na^+ corporal NO representan lo mismo.

>> CUADRO 2. Situaciones que conducen a hiponatremia

DILUCIONAL	PÉRDIDA DE NA^+ POSTNATAL	FALTA DE APORTE SUFICIENTE DE NA^+
Retención de agua libre Bajo filtrado glomerular Efecto de VasoPresina Peso que no desciende o aumenta - edema **Balance hídrico mal hecho**	**Normal** ◦ Disfunción Tubular ◦ Respuesta limitada a aldosterona **Diuréticos** **Balance sódico mal hecho**	Balance sódico mal hecho

- **Sodio y neurodesarrollo** (*Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2002;87:F234): ***No proveer 4-5 mEq/kg/d luego de 4-7 días puede predisponer a malos resultados del neurodesarrollo en la segunda década de la vida.***
- La hiponatremia es UNO DE LOS FACTORES MÁS SIGNIFICATIVOS DE RIESGO (audición y neurosensorial).
- ¿Cuál es la concentración de Na^+ en leche materna?
- ¿Cuál es la ingesta de Na^+ por kg/día en RN alimentados a 150 mL/kg/día de leche materna?

Estas dos preguntas están respondidas en el capítulo de nutrición. (*Concentración de sodio en la leche materna* es baja, 0,8 mEq/100 mL. O sea, que un RN que recibe 150 mL/kg/día recibe como mucho 1,2 mEq/kg/día de sodio. Por ello, en los prematuros en engorde, muchas veces hay que complementar el Na^+ para aumentar la ingesta de mEq por kg/día de Na^+ y lograr un buen balance y crecimiento).

TRATAMIENTO DE HIPONATREMIA

El riesgo de mielinolisis cerebral puede reducirse significativamente al limitar la corrección a <15 mEq/L/24 h. La tasa inicial de corrección de **hiponatremia sintomática** puede ser rápida siempre que la corrección final se mantenga <15 mEq/L/24 h. Si otros factores reconocidos de riesgo están presentes la tasa de corrección se debe limitar más, a <10 mEq/L/24 h.

Para el tratamiento inicial de **hiponatremia sintomática** se puede usar la siguiente fórmula para una corrección rápida. Si el Na^+ real fuera de <120 mEq/L hay que llevarlo al menos a 120-123 mEq/l en 2-4 horas si fuera posible:

(Na^+ deseado - Na^+ real) x 0,8 (0,7 a 0,9) x peso corporal= mEq de Na^+ a administrar.

En la fórmula, cuando se hará una corrección rápida, el Na^+ deseado no debe ser más alto que 4-5 mEq/L que el Na^+ real, para no elevar mucho y en poco tiempo la natremia. Por ejemplo, el si el Na^+ real es 120 mEq/L el Na^+ deseado no debe ser más de 125 mEq/L. Una corrección así, en un RN sintomático se puede hacer en 2-4 horas, con ClNa o bicarbonato (según la situación clínica del RN) en una concentración de 0,5 mEq de Na^+ por mililitro de la solución.

Antes de continuar con otras posibilidades de tratamiento en hiponatremia es bueno pausar. ¿Cuál es la causa? ¿Hay déficit de sodio? ¿Exceso de agua? Si no pausamos y pensamos, podemos tomar decisiones muy equivocadas.

1. ¿Agua libre según fórmula?
2. ¿Solución ½ fisiológico?
3. ¿Solución fisiológica?
4. ¿Disminuir en 30% los líquidos por kg/d?
5. ¿Diuréticos para aumentar eliminación de agua?
6. ¿Restringir líquidos?
7. ¿Corrección rápida en 3 h (aumentando 10 mEq/L según fórmula) si hay síntomas o si el sodio es <120 mEq/L?

La 1 no tiene nada que ver con alguna posibilidad correcta. La 5 tampoco. La 7 tampoco. Para saber si será 2, 3, 4 ó 6, lo que el RN necesita hay que pensar, y no actuar por vía refleja.

En resumen, la hiponatremia puede ser de comienzo agudo o algo más lento, puede ser sintomática o asintomática y puede ser HIPONATREMIA POR ***exceso hídrico*** o HIPONATREMIA POR ***déficit corporal de sodio.*** Comencemos con ésta última.

El **déficit corporal de Na^+** se calcula de la siguiente manera:

(Na^+ normal - Na^+ real) x 0,8 (0,7 a 0,9) x peso corporal= mEq de déficit de Na^+.

Si un RN ha tenido una evolución NORMAL de su curva de peso y tiene hiponatremia, lo más probable es que sea por una omisión en el aporte o por un aporte insuficiente en relación con la pérdida de Na^+ (déficit corporal de sodio).

UN EJEMPLO: Na^+ sérico: 120 mEq/1; *asintomática*. Evolución del peso corporal: 1.800 g - 1.780 g – 1.750 g – 1.700 g (descenso normal).

El ***déficit corporal de sodio*** se realiza con la fórmula descrita antes. Para la corrección inicial se puede usar la otra fórmula. La cifra de 0,7 a 0,9 intenta representar el espacio corporal de distribución del Na^+ o el agua corporal total. Para los RN de muy bajo peso debe usarse 0,8 ó 0,9; para los más grandes, tal vez 0,7 ó 0,8. Esto se debe aceptar como una causa de error en los cálculos en neonatos, en los que el agua corporal es variable y no bien conocida.

Utilizando los datos para este ejemplo, podríamos considerar lo siguiente. Tomar una decisión de corregir a 130 mEq/L en 24 h: 130-120 x 0,8 x 1,7= 10,2 mEq de sodio.

No debe omitirse el mantenimiento, que sería aproximadamente de 3 mEq/kg/día= 5,1 mEq/día.

El aporte total, entonces, para 24 horas sería de unos 15 mEq. La mitad de este valor se puede administrar durante las primeras seis u ocho horas, dentro de la solución endovenosa (calculada de acuerdo con el balance hídrico). Después de ese momento se debe repetir la natremia y realizar los cálculos nuevamente, hasta que el Na^+ sérico alcance 135 ó 140 mEq/L. En este ejemplo se utilizan inicialmente 130 mEq para no producir un aumento brusco en el Na^+ sérico. Si el Na^+ sérico del RN fuese de 128 mEq/L, se puede calcular el Na^+ deseado a 138 mEq/L.

Un detalle o nota de precaución a tener en cuenta es cuando hay hiponatremia con **descenso de peso exagerado.** La fórmula para corregir el Na^+ ocasionado por déficit de Na^+ dará por resultado un déficit de Na^+ **menor** que el real ya que parte del descenso de peso se produjo con pérdidas isotónicas. Por lo tanto, si un RN baja de peso más de lo esperado y presenta hiponatremia, se debe utilizar un cálculo diferente a la fórmula habitual descrita antes para conocer el déficit total de Na^+.

Tomemos como ejemplo un RN que pesó 2.110 g al nacer. Al cuarto día debería pesar alrededor de 1.900 g, pero encontramos que pesa 1.700 g y que el Na^+ sérico es de 120 mEq/l.

En este caso hubo un descenso de peso exagerado, habiéndose perdido 200 g más de lo esperado y, por lo tanto, hay que agregarle un factor de corrección (140 x pérdida excesiva de peso en kg) a la fórmula clásica. En consecuencia, la fórmula que se utilizará en casos como éstos para conocer el **déficit corporal total de Na^+** es:

(Na^+ normal - Na^+ real) x 0,7 a 0,9 x kg de peso + (140 x pérdida excesiva (200 g) de peso en kg)

140 - 120 x 1,02 + (140 x 0,2)= 48,40 mEq de *déficit corporal de Na^+*.

Siempre se deben agregar a la corrección del déficit los requerimientos diarios del RN y otras pérdidas concurrentes, en caso de que existan.

UN EJEMPLO DE HIPONATREMIA SINTOMÁTICA

Na^+ sérico es 120 mEq/L. Igual evolución de peso al anterior, pero el RN se encuentra letárgico, hipotónico, hipoactivo y con apneas recurrentes.

La corrección aguda de la hiponatremia debe hacerse sólo cuando se presentan síntomas importantes de hiponatremia, como los mencionados anteriormente, sin importar, en ese momento, la causa. Si existen síntomas, aunque la hiponatremia se deba a exceso de agua (véase más adelante), la corrección aguda es la misma.

Se debe corregir el Na^+ sérico de 120 mEq/L a ¿125-128? mEq/L, utilizando la fórmula, pero en forma rápida. La corrección con 5-8 mEq debe producirse en unas 2-3 horas, lo que es sumado aparte a los líquidos habituales, NO en reemplazo de esos líquidos de mantenimiento. Se puede efectuar la corrección con sodio hipertónico en una concentración de aproximadamente 0,5 mEq en 1 mL. Si el RN presentase acidosis, se podría utilizar bicarbonato de sodio, diluyéndolo para alcanzar la concentración de 0,5 mEq en 1 mL. Recordemos que 1 mEq de BICARBONATO DE Na^+/mL contiene aproximadamente 1.800 mOsm y que esto representa seis veces la osmolaridad del plasma. (En realidad, en estos casos es más de seis veces, ya que hay hipo-osmolaridad plasmática por la hiponatremia). En este ejemplo, si se administran 8 mEq de sodio de las soluciones mencionadas, se administrarán 16 mL de líquido en unas dos horas, lo que en este ejemplo es 10 mL/kg. Este RN podría tolerar este volumen adecuadamente, por su descenso de peso. En otros casos con menor peso de nacimiento, clínica de exceso hídrico, descompensación cardíaca, ductus arterioso permeable, este volumen podría no ser tolerado adecuadamente en el período de 1-2 horas, por lo que habría que utilizar soluciones más concentradas (1 mEq = 1 mL, con alta osmolaridad) y la solución se debería administrar con mucha más cautela y más lentamente. Luego de pasados 30 a 60 minutos de la administración de esta solución, se debe repetir el Na^+ sérico. El aporte hídrico y electrolítico previamente calculado debe continuar siempre, agregando como mínimo el aporte de sodio de mantenimiento. Los diuréticos no tienen indicación en casos como éstos.

OTRO EJEMPLO: HIPONATREMIA POR EXCESO HÍDRICO

Na^+ sérico 120 mEq/L, *asintomático*. Peso corporal: 1.880 g AUMENTA a 1.940 g, y AUMENTA a 2.000 g (aumento de 120 g de peso a las 48 horas). En este caso se debe realizar el cálculo para la corrección de la hiponatremia cuando ha existido exceso hídrico en un RN asintomático. El exceso de agua se evidencia claramente por el aumento de peso (o por falta de descenso del peso durante los primeros tres o cuatro días de vida).

> Cálculo del exceso de agua corporal

(0,7 - 0,9) x peso (en kg) x (1 - Na^+/140)= litros de exceso de agua corporal.

En este ejemplo, el exceso total de agua sería de alrededor de 240 mL, utilizando la fórmula y los datos anteriores. El exceso de agua también puede estimarse calculando en el ejemplo que un RN de 1.880 g debe pesar alrededor de 1.790 g a las 48 horas y NO 2.000 g como en este ejemplo. O sea que hay un exceso aproximado de 210 mL (2.000 g – 1.790 g), cifra aproximada a la calculada por la fórmula.

El tratamiento consistirá en remover el agua o restringirla a menos del volumen urinario y las pérdidas insensibles. Los diuréticos pueden conducir a una mayor depleción de sodio, pero puede haber casos muy raros y excepcionales en los que un RN presenta un ***gran*** exceso de agua y síntomas serios de hiponatremia, y entonces no queda otra alternativa que usarlos. Si se decide utilizar diuréticos, además de efectuar la corrección con la fórmula indicada, convendrá emplear aportes de sodio más elevados que los utilizados de rutina para el mantenimiento, ya que el RN perderá más sodio.

Para corregir el Na^+ sérico a 130 mEq/L se usará la siguiente fórmula:

0,8 x 2 x (1-120/130)= 0,128 litros (128 mL).

Esto quiere decir que si el agua corporal descendiera 128 mL, el Na^+ pasaría a 130 mEq/L. Por lo tanto, el balance hídrico se debe hacer considerando esto para lograr esa pérdida (LO que NO quiere decir dar diuréticos). Siempre se aportará el Na^+ de mantenimiento como mínimo.

Ninguna de estas fórmulas debe considerarse exacta. Son útiles para asociarlas con la clínica y para poder realizar un tratamiento más racional de algunos problemas hidroelectrolíticos. Después de iniciar alguna de estas terapéuticas se debe volver a evaluar el estado clínico y bioquímico del neonato, entre las seis y las doce horas, para recalcular en forma dinámica, según las modificaciones observadas, ya que las pérdidas insensibles, el volumen urinario, el Na^+ urinario y los aportes indicados no se mantienen estáticos.

>> CUADRO 3. Corrección de la hiponatremia

Rápida:

Sólo para recién nacidos sintomáticos (de cualquier etiología). Elevar el Na^+ unos 5 mEq/L o a 125-128 mEq/L (125 - Na^+ real x 0,7-0,9 x kg de peso)

Lenta:

A. Dar Na^+ según cálculos de déficit de Na^+

(Na^+ normal-Na^+ real) x 0,7-0,9x kg de peso

B. Restringir agua según fórmula y suministrar Na^+ de mantenimiento. (¿aumentar la diuresis en casos excepcionales? aumentar algo más el aporte de Na^+ si se usan diuréticos).

Cálculo de exceso de agua: *0,6 a 0,9 x kg de peso x (1 – Na + real/140)= litros de agua en exceso*

C. Combinación

1. **Exceso de agua:**
   a. aporte excesivo de agua
   b. insuficiencia renal
   c. SIHAD
   d. ductus
   e. otros
2. **Déficit de Na^+:**
   a. aporte escaso de Na^+
   b. pérdidas exageradas de Na^+
   c. pérdidas isotónicas por orina
   d. combinación

Cálculo de déficit de Na^+. (Si hubo un descenso de peso exagerado pueden sumarse a la fórmula 140 x pérdida excesiva de peso en kg. Ver texto.)

Fórmula para estimar el tratamiento rápido del Na^+ sérico.

Na^+ deseado – Na^+ real x 0,8 x kg= mEq de Na+ a ser administrados.

(Recordar la importancia del tiempo de administración del Na).

Ejemplo: Na^+ real de 119 mEq/L. RN sintomático. Vamos a tratar de corregir 6 mEq/L para alcanzar un valor aceptable de 125 mEq/L. 125 – 119 x 0,8 x 1,2 kg= administrar 5,75 mEq en 6 horas, POR ENCIMA de lo que se usaba de mantenimiento. A las 5 horas de iniciada la infusión, medir la natremia. Supongamos que es 123- 24 mEq/L. Las cosas van en la dirección correcta. Ahora hacemos el plan para las próximas 18 horas, recordando NO aumentar la natremia más de 15 mEq/L en 24 horas. El Na^+ deseado entonces será 134 mEq/L (Na^+ inicial fue 119 mEq/L más 15 es 134). El Na^+ real será 123 mEq/L. Fórmula: **134 – 123 x 0,8 x 1,2 kg= 10,5 mEq Na^+** a administrar en la solución de 18 horas, POR ENCIMA de lo que se usaba de mantenimiento. Medir la natremia 10 horas después de empezada esta fase y corregir lo que haga falta.

NOTA: si el Na^+ sérico fuese 108 mEq/L y hubiese síntomas agudos, la corrección inicial puede ser en 2-4 horas, llevando el Na^+ a 118-120 mEq/L.

¿CÓMO DAR EL SODIO?

Si hay acidosis importante puede darse una parte como bicarbonato de sodio. Lo mejor es valorar el volumen necesario para dar los mEq de Na^+ necesarios. El bicarbonato para infusión neonatal debe ser medio molar (0,5 mEq/mL, 900 mOsm). Pero en algunos casos urgentes con mucho exceso de agua corporal puede ser necesario dar muy cuidadosamente bicarbonato 1 molar (1 mEq/mL, 1.800 mOsm).

Si no hay acidosis, usar ClNa hipertónico, de nuevo valorando muy bien el volumen requerido para dar los mEq de Na^+ necesarios. Hay soluciones estériles para infusión que también contienen

0,5 mEq/mL y 1 mEq/mL; ¡cuidado con la osmolaridad y la vía de infusión!

PREVENIR HIPONATREMIA SEVERA

ES POSIBLE. Anticipando y usando los conceptos aquí vertidos, recordando cuándo es el período de más riesgo. Además, si el Na^+ va en descenso y llega a <133 mEq/L y el peso no ha descendido o aumentó: mantener igual aporte de Na^+ o aumentar un poco si se estaba dando una dosis diaria baja (por ejemplo <4 mEq/kg/día) y REDUCIR APORTE DE AGUA. Si el peso ha descendido normalmente y ahora se va estabilizando: AUMENTAR APORTE DE Na^+ y mantener líquidos o dar algo menos.

¿DIURÉTICOS MÁS SODIO?

Me ha resultado incomprensible una práctica neonatal: la de dar diuréticos y luego suplementar ClNa por natremias de 126-130 mEq/L. No puedo encontrar sustento en la literatura para esta profunda contradicción. Si se dan diuréticos se debe saber muy bien para qué se dan. Y también saber cuál es su mecanismo de acción. Si un RN necesita perder agua y sodio, ¿para qué le damos sodio? Pensemos en un ejemplo grosero: un adulto con insuficiencia cardíaca y/o hipertensión. Tratamiento: varias cosas, entre ellas puede ser restricción sódica en la dieta y diuréticos. Es cierto que la furosemida no funciona bien cuando la concentración de Cl es baja, pero seguramente se puede dar ClK para mantener eso, y ayudar a evitar alcalosis hipoclorémica e hipokalémica iatrogénica. O si no, usar cloruro de arginina. (ver sección de alcalosis metabólica).

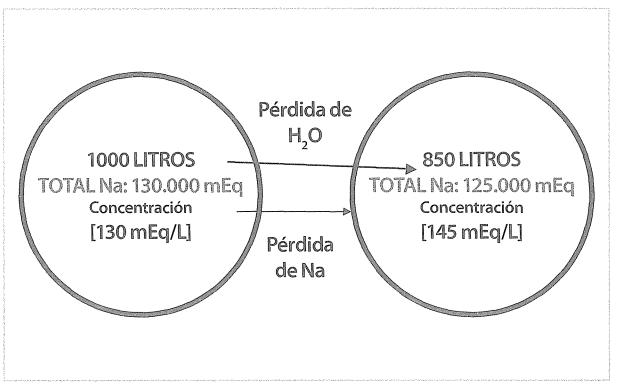
RECIÉN NACIDO HIPERNATRÉMICO

La ***hipernatremia*** neonatal se define como un sérico de >150 mEq/L haya o no convulsiones. Por supuesto es más severo si fuera >170 mEq/L. Ésta es otra patología muchas veces iatrogénica. Puede deberse a un aporte excesivo de

Na^+ (administración de bicarbonato, preparación inadecuada de las soluciones, etcétera) o a una disminución del agua administrada, lo que sucede mucho más frecuentemente. Cuando hay hipernatremia neonatal, el sodio corporal suele estar disminuido y el agua corporal total también. La causa más común de hipernatremia neonatal es por déficit de agua, y la concentración del sodio en plasma en el período neonatal precoz refleja el agua que lo contiene en el espacio intravascular. Es muy raro poder ocasionar hipernatremia dando solamente sodio (que siempre va con algo de líquido en neonatología). En general, en la hipernatremia neonatal el balance de agua es negativo (el agua que se pierde es mayor de la que ingresa), y el balance de sodio también lo es, ya que no damos sodio y el RN elimina sodio en su orina. Es casi imposible en los RN que haya hipernatremia por aporte de sodio solamente. El aporte excesivo de Na^+ puede conducir a una natremia normal pero con exceso de agua corporal (ver Figuras 1 y 2). Sin embargo, el sodio también puede estar algo elevado, pero es muy difícil que sea hipernatrémico si la cantidad de agua no es deficitaria.

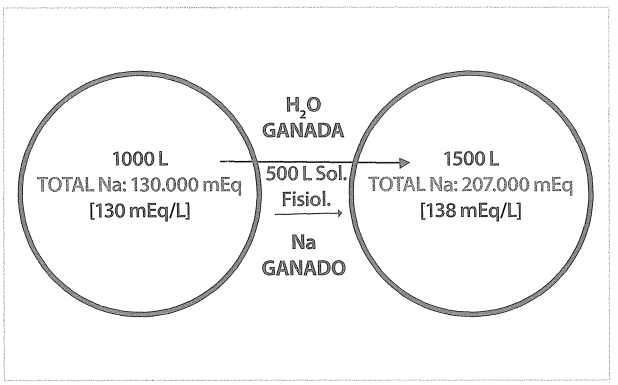
Con ***déficit de agua***, generalmente hay un descenso excesivo del peso durante los primeros días. Se debe recordar que la natremia es, durante el período neonatal, un muy buen indicador del balance hídrico. Aunque haya hipernatremia, en muchos casos el Na^+ corporal se encuentra disminuido. Es muy importante recordar esto porque, de lo contrario, después de corregir los problemas hídricos aparecerá una hiponatremia importante. Entonces, la causa más común de hipernatremia en el RN de bajo peso es el déficit de agua. A continuación se detallan planes alternativos para su corrección.

>> FIGURA 1. Balance de sodio y sodio sérico



Ejemplo de cómo púede disminuir el sodio corporal pero aumentar el sodio sérico.

>> FIGURA 2. Balance de sodio y sodio sérico



Ejemplo de cómo púede aumentar el sodio corporal y aumentar el sodio sérico.

HIPERNATREMIA POR DÉFICIT DE AGUA

- Disminuir Na^+ plasmático mediante la administración de suficiente agua libre.
- El ***déficit de agua corporal*** puede ser calculado mediante la siguiente fórmula:

0,7-0,9 x peso (kg) x (Na^+ real/140 - 1).

(0,7-0,9 intenta representar agua corporal total).

La fórmula estima el balance positivo de agua que debe lograrse para que el Na^+ vuelva a 140 mEq/L. Por supuesto, al igual que muchas otras fórmulas, ésta no puede considerarse exacta, sobre todo porque es difícil, en el caso de los RN, conocer el agua corporal total y porque muchas veces no sólo hay déficit puro de agua sino que también hay déficit de Na^+ corporal, aunque exista hipernatremia.

Utilicemos un ejemplo: 4º día de vida. Peso de nacimiento: 2.300 g. Peso actual: 2.000 g (13%) Na^+ sérico: 160 mEq/L.

1. *Cálculo estimativo:* debería haber descendido un 8% como máximo, hasta 2.140 g; déficit mínimo de agua: 140 mL.
2. *Déficit total de H_2O:* 0,7 x 2 x (160/140 -- 1); 1,4 x (0,143)= 0,200 L=200 mL. *O sea que 200 mL de agua libre* descenderían el Na^+ a 140 mEq/L.
3. *Necesidades de H_2O para las primeras 4-8 horas:* el objetivo es reducir el Na^+ ***no más*** de 10 mEq en las primeras 4-8 hs (en este ejemplo, de 160 a 150 mEq/1):

   0,7 x peso (kg) x (Na^+ real/Na^+ deseado - 1). 0,7 x 2 x (160/150-1)

   = 1,4 x (0,07)= 0,098 L= 98 mL. O SEA QUE CON 98 mL de agua libre se descenderá el Na^+ a 150 mEq/L.

Puesto que debe lograrse un balance positivo de agua, se deben aportar los 98 mL de ***agua libre*** en 4-8 horas además de las pérdidas insensibles y el volumen urinario DE ESE PERÍODO (según el balance y los cálculos correspondientes).

>> CUADRO 4. Causas de hipernatremia

- Déficit de agua.
- Exceso de aporte de Na^+.
- Combinación.

Si este RN requiere líquidos a 160 mL/kg/***día*** (320 mL de líquidos en total) y nosotros queremos formular, por ejemplo, un plan de corrección en ***seis horas***, la cantidad de líquidos para ese período sería de 80 mL (40 mL/kg), y además debemos aportar 98 mL de H_2O libre (H_2O NO LIGADA OSMÓTICAMENTE AL Na^+), para que el Na^+ descienda de 160 a 150 mEq/L en esas seis horas.

CONCEPTO DE AGUA LIBRE (Y CÁLCULOS PERTINENTES)

El ***agua libre*** es el agua no comprometida osmóticamente o no ligada al sodio. Si se aportan 100 mL de solución dextrosada (5-10%) se aportan 100 mL de agua libre. En 100 mL de solución fisiológica no hay agua libre. La solución fisiológica tiene 154 mEq/L de Na^+ y toda el agua está osmóticamente ligada al Na^+ (o sea, hay 0 mL de agua libre).

Ahora miremos en la Figura 3 cuatro ejemplos de agua libre, o sea, de agua ***no ligada osmóticamente al sodio:***

Una solución al 1/2-fisiológico (77 mEq Na^+/L, ó 7,7 mEq Na^+/100 mL) se puede considerar que es mitad solución fisiológica (154 mEq Na^+/L) y mitad agua libre (0 mEq/L). Así, en 100 mL de dicha solución habrá 50 mL de agua libre y 50 mL de solución fisiológica. Si se utiliza esta solución y se desea aportar 100 mL de agua libre se deberán aportar 200 mL de líquido en total. De la misma manera, se puede considerar que una solución 1/4 fisiológica (38,5 mEq Na^+/litro) consiste en una parte de solución fisiológica y tres partes de agua libre, por lo que en 100 mL de esta solución habrá 75 mL de agua libre y 25 mL de solución fisiológica.

Si conocemos la concentración de Na^+ en la solución (mEq Na^+/100 mL o mEq Na^+/L, como le sea más fácil) podemos saber la cantidad de agua libre por cada 100 mL que administremos de esa solución. Estos cálculos se pueden realizar para cualquier concentración de Na^+ en la solución. Si se sabe que la concentración de Na^+ en la solución es, por ejemplo, 9 mEq/100 mL (90 mEq/L), el agua comprometida en 100 mL de solución será:

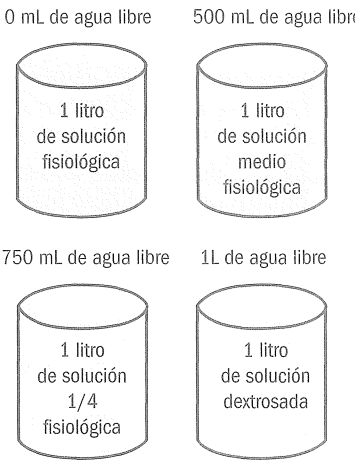
Concentración de Na^+ en la solución x 100/15,4.

O sea, en este ejemplo: 9 x 100/15,4= 58,4 mL es agua ligada al Na^+.

Por lo tanto, los mL de agua libre por cada 100 mL serán:

100 mL-agua comprometida. O sea, 100-58,4= 41,6 mL de agua libre/100 mL.

>> FIGURA 3. Cantidad de libre por 100 mL de solución



Nótese que el volumen total es siempre el mismo, mientras que el volumen de agua libre es muy diferente.

>> CUADRO 5. Agua libre en diferentes soluciones

SOLUCIÓN		NA^+MEQ/100 ML	AGUA LIBRE ML/100 ML	CÁLCULO PARA AGUA LIBRE
Dextrosa (5-10%); Agua		0	100	Todo agua libre (1:1)
Fisiológica		15,4	0	Nada 0/100 mL
3/4 fisiológica		11,6	25	100 mL/4
2/3 fisiológica		10,3	33	100 mL/3,03
1/2 fisiológica		7,7	50	100 mL/2
1 /3 fisiológica		5,1	66	100 mL/1,52
1/4 fisiológica		3,85	75	100 mL/1,33
Otras	**A**	6	60	100 mL/1,66
	B	4	74	100 mL/1,35
	C	2	87	100 mL/1,15
	D	1	93,5	100 mL/1,07

(15,4 mEq/100 es igual a 154 mEq/litro; 4 mEq/100 es igual a 40 mEq/litro, etcétera).

Conociendo el volumen total que se infundirá o se ha infundido de la solución en 24 horas (por ejemplo, 172 mL de líquidos totales en 24 horas) se puede conocer la cantidad de **agua libre total** que recibirá el niño en 24 h:

Volumen total x mL de agua libre en 100 mL/100= **agua libre total**

O sea en este ejemplo: 172 x 41/100= 70,5 mL

Para saber cuánto Na^+ se debe agregar a una solución (líquidos totales) cuando se desea administrar una cantidad determinada de agua libre, se pueden realizar los siguientes cálculos, usando líquidos totales por 24 h (o por el período que usted desee) y el agua libre necesaria para descender el Na^+ (para el mismo período), calculada según la fórmula descrita arriba.

I. Líquidos totales (calculados para el período) - agua libre (calculada para el mismo período)= *agua no libre o comprometida.*

II. *Concentración* de Na^+ en solución (por 100 mL)= 15,4 x agua comprometida/líquidos totales.

III. mEq de Na^+ a ser agregados en los líquidos totales: líquidos totales x mEq/100 mL/100.

Un ejemplo:

i. Líquidos totales a ser administrados: 100 mL (por balance).

ii. Agua libre para descender el Na^+ (para el mismo período): 75 mL (calculada con fórmula anterior).

   a. H_2O no libre o comprometida= 100-7= 25 mL. (Estos 25 mL están todos ligados al sodio, o sea tienen una concentración de Na^+ de 15,4 mEq/100 mL).

   b. Concentración de Na^+ en la solución por 100 mL o mEq de Na^+ a ser agregados en 100 mL de la solución (de II arriba)=

15,4 x 25/100= 3,85 mEq Na^+/100 mL (ó 38,5 mEq/L; o sea: 1/4 fisiológico).

En este ejemplo, como los líquidos totales son 100 mL (para facilitar cálculos en el ejemplo), los mEq de Na^+ a ser agregados serán 3,85. Si el ejemplo hubiese sido que hay que dar 120 mL de líquidos totales (por balance) y dar 95 de agua libre para descender el Na^+ adecuadamente en el mismo período, el H_2O no libre será también de 25 mL. En este caso se requerirán 4,62 mEq de Na^+ en los 120 mL (de III arriba: 120 x 3,85/100= 4,62).

En el siguiente Cuadro 6 se resumen las fórmulas a utilizar si se necesitan realizar algunos de los cálculos antes mencionados.

>> CUADRO 6. Fórmulas relacionadas a hipernatremia por déficit de agua y al concepto de agua libre

Déficit de agua corporal total:
0,6 a 0,9 x peso (Na^+ real/140 - 1)
Agua libre necesaria para hacer descender el Na^+ sérico 10 mEq/L:
0,7 a 0,9 x peso (kg) x (Na^+ real/Na^+ deseado - 1)

Agua libre de una solución *(si se conoce la concentración de Na^+):*
Concentración de Na^+ (en mEq/100 mL) x 100/15,4 = mL de agua ligada al Na^+ en 100 mL
100 mL – agua ligada al Na^+ = mL de agua libre por cada 100 mL de solución
Agua libre *total* de la solución: Volumen total a ser usado x mL de agua libre en 100 mL/100

Concentración de Na^+ (mEq/100 mL) para administrar una cantidad calculada de H_2O libre:
Líquidos totales - agua libre total= agua comprometida (ligada al Na^+) total
15,4 x agua comprometida/líquidos totales= mEq Na^+ a agregar/100 mL mEq de Na^+ a ser agregados en los líquidos totales: (Regla de tres simple)

$$\frac{\text{Líquidos totales x mEq } Na^+/100 \text{ mL}}{100}$$

CALCULE LOS SIGUIENTES EJEMPLOS (SI TIENE TIEMPO Y LO DESEA):

1. Si los líquidos totales a ser administrados durante un período determinado (por cálculos de balance) son 210 mL y los mL de agua libre (para el mismo período, usando la fórmula) son 105, *calcule:*
   a. *mL de agua ligada al Na^+ (o agua no libre, o agua comprometida);*
   b. *la concentración final de Na^+ (mEq/100 y mEq/L) que tendrá la solución;*
   c. *la cantidad de Na^+ que habrá que agregar a la solución de 210 mL.*

   (Resultados: 105 mL; 7,7 mEq/100 mL; 16,17 mEq).

2. Líquidos totales: 390 mL; agua libre: 330 mL calcule:
   a. mL de agua ligada al Na^+;
   b. Concentración final de la solución (mEq Na^+/100 mL y mEq/L);
   c. Cantidad de Na^+ que hay que agregar a los líquidos totales.

   (Resultados: 60 mL; 2,37 mEq/100; 9,24 mEq).

3. Cantidad total de solución: 75 mL. Concentración de Na^+: *38,5* mEq/L ó *3,85* mEq/100 mL;

   Calcule: agua libre total de la solución.

   (*Resultado*: 56 mL).

4. Cantidad total de solución: *300* mL Concentración de Na^+: 100 mEq/L ó 10 mEq Na^+/100 mL;

   Calcule: agua libre total de la solución.

   (Resultado: 105 mL).

5. RN de *1.500* g, desciende a *1.300 g* en 2 días.

   Na^+ sérico: 168 mEq/l.

   a. Estime el déficit de H_2O por medio del peso actual y el peso esperado.
   b. Calcule el déficit de H_2O corporal total por fórmula.
   c. Calcule la cantidad de H_2O libre a ser administrada (por encima de las necesidades basales) para que el Na^+ sérico descienda 10 mEq en 8 horas.

El concepto fundamental de todo lo que antecede es que si se utilizan las fórmulas para calcular el H_2O libre a ser administrado, ***nunca*** podrá producirse un descenso brusco del Na^+, aun cuando se administre dextrosado puro (agua libre de sodio). Si se calculó que hay que administrar 90 mL de agua libre total para lograr un descenso adecuado del Na^+ plasmático, la concentración de Na^+ en la solución puede ser muy variable, dependiendo fundamentalmente de la cantidad de líquidos totales. Así, administrar *sólo los 90* mL, sin Na^+, será lo mismo que dar 180 mL de 1/2 fisiológico (*77* mEq Na^+/L) en lo que respecta a la cantidad de H_2O libre administrada y al descenso que se producirá en el Na^+ sérico. Para tal fin, también sería lo mismo aportar 120 mL de solución 1/4 fisiológico (= *3,85* mEq Na^+/100 mL que, si hace las cuentas o mira un cuadro anterior, tiene *75* mL de H_2O por cada 100 mL de solución. Por lo tanto, en 120 mL hay *90* mL de H_2O libre= *90/75 x 100, ó 120/1,33= 90* mL de H_2O libre).

El volumen total en estos ejemplos es muy diferente, pero la cantidad de H_2O libre es la misma. La corrección del Na^+ elevado debe hacerse lentamente (no más rápido que 10 mEq/L en *6-8* horas) pero esto no quiere decir que **siempre** debe aportarse Na^+ en la solución parenteral, o que los líquidos a utilizar deben contener *40* mEq/L o *77* mEq/L de Na^+. Sino que hay que hacer cálculos y detectar las necesidades del RN. Lo importante es utilizar las fórmulas mencionadas y evaluar cuánto descenderá el Na^+ si se aporta una cantidad determinada de agua libre. En el neonato es fundamental, además, evaluar durante ese período las pérdidas insensibles (ya que toda o casi esa pérdida será agua libre), el volumen- de orina y la concentración de Na^+ en la orina (lo que puede ser útil para calcular las pérdidas de H_2O libre en orina). Si se aporta sólo lo calculado, el déficit de agua puede agravarse debido a las pérdidas normales que tiene todo RN. O sea, es fundamental que el aporte debe incluir las necesidades basales (modificadas según todo lo señalado anteriormente) y el H_2O libre calculada para corregir el déficit de agua y el Na^+ sérico. O sea, dar necesidades basales + agua libre.

¿Cómo prevenir la ***deshidratación hipernatrémica*** del prematuro pequeño?

1. ¿150 mL/kg/d de solución dextrosada desde el día 2?
2. ¿Al menos 100 mL/kg/d de solución dextrosada desde el día 2?
3. ¿Disminuyendo pérdidas insensibles con aumento de humedad relativa ambiente?
4. ¿Con diuréticos para que se elimine sodio?
5. 0 sodio por 6 días.
6. Balance estricto de ingresos y egresos urinarios, y su relación.
7. Calculo de pérdidas insensibles de agua y administrando líquidos según balance.
8. Aporte de solución glucosada según 6 y 7.
9. Humedad ambiente >60-70%.
10. Descenso de peso no más de 2-5%/día, 15-18% primeros 4-6 días.

La 3 es correcta. La 5 puede ayudar. La 6 a la 9 son claves. La 10 puede ayudar.

En todo caso: estar seguro que SI EL Na^+ VA EN ASCENSO Y LLEGA A SER >145 mEq/L con descenso de peso: dar MÁS AGUA y asegurar que el RN NO recibe Na^+ en exceso de ninguna fuente (por ejemplo, lavados de catéter). Si el Na^+ es >145 mEq/L pero el peso se mantiene igual, no ha descendido o aumentó: eliminar aporte de Na^+ y mantener agua igual o aun aumentar un poco, según situación clínica.

PREVENIR:

- Muchas pérdidas insensibles.
- Déficit de agua libre.
- Descenso de peso exagerado.

¿CÓMO TRATAR ADECUADAMENTE LA DESHIDRATACIÓN HIPERNATRÉMICA DEL PREMATURO PEQUEÑO?

1. Agua libre según fórmula.
2. Solución ½ fisiológica.
3. Solución fisiológica.
4. Aumentar en 30% los líquidos por kg/d.
5. Diuréticos para aumentar eliminación de sodio.

Sólo la 1 es correcta aquí.

En resumen, en un neonato con hipernatremia por déficit de agua se deben cumplir los siguientes pasos, si se quieren evitar errores:

1. Realizar el balance en la forma usual.
2. Evaluar el peso actual y compararlo con el peso ideal (la diferencia marcaría el déficit de agua).
3. Calcular por fórmula el déficit de H_2O libre total (puede realizarse un promedio entre 2 y esto si diera muy diferente).
4. Calcular (por la fórmula) el H_2O libre necesaria para hacer descender el Na^+ plasmático 10 mEq/L.
5. Preparar y aportar la solución que incluya las necesidades basales y el agua libre requerida para hacer descender el Na^+ no más de 10 mEq/L en 6-12 hs.
6. Calcular el aporte de Na^+ basal para 24 hs. (Es útil conocer todos los aportes previos, la concentración de Na^+ en la orina y en otros líquidos que se puedan estar perdiendo).

Por ejemplo, si se hubiese calculado que se requieren:

a. 150 mL en 24 horas (de 1);
b. 50 mL de agua libre (de 4 y 5);
c. 3 mEq de Na^+ en 24 horas (de 6).

La solución total para *8 horas* será: 100 mL con 1 mEq de Na^+, basado en:

a. 50 mL en 8 h (150 mL en 24 h/3);
b. 50 mL de agua libre;
c. 1 mEq de Na^+ (3en 24 h/3= 1);
d. Goteo: 12 mL por hora.

(Se debe calcular qué concentración de glucosa se utilizará para mantener constante el flujo de glucosa en mg/kg/min).

1. Calcular (para conocer la información, pero no para efectuar modificaciones) la concentración de Na+ en la solución y el Na+/kg que se aportará durante ese período. En este ejemplo, para estas ocho horas hay 1 mEq Na+ en 100 mL (o 10 mEq/litro).
2. Repetir la natremia hacia el final del período elegido para la corrección, que es de entre 6 y 8 horas: (En este ejemplo, a las siete horas, aproximadamente).
3. SEGUIMIENTO ESTRICTO observando lo siguiente:
   a. Si aumentó el peso y/o descendió mucho el Na^+ plasmático, hay que disminuir los líquidos totales y el agua libre. Calcular nuevamente necesidades basales, aporte de Na^+/kg y preparar nueva solución.
   b. Si el peso descendió más o aumentó el Na^+ hay que aumentar más el H_2O libre (disminuyendo el Na^+) y tal vez también deban aumentarse los líquidos totales.
   c. Si hay que aportar mucho más agua o líquidos totales se evaluará la necesidad de aportar más Na^+.

Por lo general, entonces, el aumento de Na^+ plasmático en los RN de muy bajo peso se debe a un déficit de agua. Sin embargo, el Na^+ corporal va disminuyendo pese a que el Na^+ plasmático se encuentra elevado. Por ello, cuando el Na^+ plasmático comienza a acercarse a lo normal rápidamente se debe aumentar el aporte de Na^+ (ver hiponatremia). Si esto no se realiza, el Na^+ plasmático descenderá notablemente por déficit de Na^+ corporal al alcanzarse un balance adecuado del agua. Si se es cuidadoso con los cálculos y con el aporte de Na^+, no debería aparecer hipernatremia ni hiponatremia.

Para finalizar, si existiera Na^+ sérico alto con exceso de agua corporal, se puede considerar esperar la diuresis que normalmente se producirá para remover dicho exceso, lo que es mejor si el RN nacido no está críticamente enfermo por el problema y tiene la capacidad renal necesaria para hacerlo. Si esto no fuera así se puede considerar la utilización de diuréticos. Mientras se espera la diuresis o se administra una dosis de diuréticos, se restringirá el aporte de sodio y no se aportará agua en exceso.

BIBLIOGRAFÍA

LIBROS

- Rose B.D. Clinical Physiology of Acid Base and Electrolyte Disorders. Mc Craw-Hill Co., 1977.
- Winters R. W. Body Fluid In Pediatrics. Little, Brown And Co., 1973.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I Y II; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

ARTÍCULOS

- Aperia A., Broberger O., Elinder G. et al. Postnatal Development of Renal Function in Preterm and Full-Term Infants. Acta Pediatr. Scand., 70: 183, 1981.
- Aperia A., Broberger O., Henn P., et al. Sodium Excretion in Relation to Sodium Intake and Aldosterone Excretion in Newborn Pre-Term and Fullterm Infants. Acta Pediatr. Scand., 68:813, 1979.
- Aperia A., Zetterstrom N. Renal Control of Fluid Hemoestasis in the Newborn Infant. Clin. Perinatol., 9:523, 1982.
- Arant B.S. Jr. Fluid Therapy in the Neonate: Concepts in Transition. J. Pediatr., 101:387, 1982.
- Baumgart S. Fluid and Electrolyte Therapy in the Premature Infant. In: Burg, F., Polin, R.A. (Eds.): Workbook Exercises in Neonatology. P. 25-29. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
- B.A. Umgar T., S. Langman, Sosulski R., et al. Fluid, Electrolyte, and Glucose Maintenance in the Very Low Birth-Weight Infant. Clin. Pediatr., 21: 199, 1982.
- Bhatia M.L., Singh I., Manchada S.C., et al. Effect of Furosemide on Pulmonary Blood Volume. Br. Med. J., 2:551, 1969.
- Bell E.F., Warbuton D., Stones Tree T.B.S., et al. Effect of Fluid Administration on the Development of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus and Congestive Heart Failure in Premature Infants. N. Engl. J. Med., 302:598,1980.
- Bland R.D. Edema Formation in the Newborn Lung. Clin. Perinatol., 9:593, 1982.
- Cornbla T.H., Forbes A.E., Pildes R.S., et al. A Controlled Study of Early Fluid Administration on Survival of Low Birth-Weight Infants. Pediatrics, 38:547, 1966.
- Costarino A., Baumgart S. Modern Fluid and Electrolyte Management of the Critically Il Premature Infant. Ped. Clin. North America, 33,1:153,178,1986.
- Day R.L., Radde I.C., Balfe J.W., et al. Electrolyte Abnormalities in Very Low Birth-Weight Infants. Pediatr. Res., 10:522, 1976.
- Driscoll J.M., Heird W.C. Maintenance Fluid Therapy during the Neonatal Period. In: Winters R. W. (Ed.): The Body Fluids in Pediatrics. P. 265-278. Little, Brown And Co., Boston, 1973.
- Edelman C.M. Jr., Tronpkon V., Barnett H.L. Renal Concentrating Ability in Newborn Infants. Ped. Proc., 18:49, 1959.
- Engelke S.C., Shah B.L., Vasan U. et al. Sodium Balance in Very Low Birth-Weight Infants. J. Pediatr., 93:837, 1978.
- Engle W.D., Arant B.S., Wiriyathia S. Diuresis and Respiratory Distress Syndrome: Physiologic Mechanisms and Therapeutic Implications. J. Pediatr., 102:912, 1983.
- Findberg L. Furosemide-Uses and Abuses and Unsolved Puzzles. Am. J. Dis. Child., 137:1145, 1983.
- Guignard J.P., Tornado A., Mazouni S.M., Gautier E. Renal Function in Respiratory Distress Syndrome. J. Pediatr., 88:845, 1976.

- Hansen J.D.L., Smith C.A. Effects of Withholding Fluid in the Immediate Postnatal Period. Pediatrics, 12:99, 1953.
- Hazinski T.A. Furosemide Decreases Ventilation in Young Rabbits. J. Pediatr., 106:81, 1985.
- Jefferies A.L., Coates G., O'Brodovich H. Pulmonary Epithelial Permeability in Hyaline Membrane Disease. N. Engl. J. Med., 311:1075, 1984.
- Kao L.C., Warburton D., Cheng M.H., et al. Effect of Oral Diuretics on Pulmonary Mechanics in Infants with Chronic Bronchopulmonary Dysplasia: Results of a Double-Blind Crossover Sequential Trial. Pediatrics, 74:37, 1984.
- Kao L.C., Warburton D., Sargent C.W., et al. Diuretics Decrease Airways Resistance in Chronic Bronchopulmonary Dysplasia. J. Pediatr., 103:624, 1983.
- Leake R.D., Zakanddin S., Ygstad T.R.C., et al. The Eefects of Large-Volume Intravenous Fluid Infusion on Neonatal Renal Function. J. Pediatr., 89:968-9 72, 1976.
- Lorenz J.M., Kleinman L.I., Kotagal U.W., et al. The Eefects of Large-Volume Intravenous Fluid Infusion on Neonatal Renal Function. J. Pediatr., 89:968-972, 1976.
- Lorenz J.M., Kleinman L.I., Ko Ta Gal, U.R. Water Balance in Very Low Birth-Weight Infants: Relationship to Water and Sodium Intake and Effect on Outcome. J. Pediatr., 101:423, 1982.
- Macla Urin J.C. Changes in Body Water Distribution during the First Two Weeks of Life. Arch. Dis. Child., 41:286, 1966.
- Robillard J.E., Kul Vinskas C., Sessions C., et al. Maturational Changes in the Fetal Glomerular Filtration Rate. Am. J. Obstet. Gynecol., 122:601, 1975.
- Robillard J.E., Matson J.R., Sessions C., et al. Developmental Aspects of Renal Tubular Reabsorption of Water in the Lamb Fetus. Pediatr. Res., 13:1172-1176, 1979.
- Ross B., Cowett R.M., Oh W. Renal Functions of Low Birth-Weight Infants during the First Two Months of Life. Pediatric. Res., 10:1162, 1977.
- Roy R.N., Chance C.W., Rade L.C., et al. Late Hyponatremia in Very Low Birth Weight Infant (1.3 Ko).Pediatric. Res., 10:526-31, 1976.
- Ro R.N., Sinclair J.C. Hydration of the Low Birth-Weight Infant. Clin. Perinatol., 2:393, 1975.
- Seitel H., Seopes J. Rates of Creatinie Clearance in Babies Less than One Week of Age. Arch. Dis. Child., 48:717, 1973.
- Sinclair J.C., Driscoll J.M., Heird W.C., et al. Supportive Management of the Sich Neonate. Parenteral Calories, Water And Electrolytes. Pediatr. Clin. North Am., 17:863, 1970.
- Spahr R.C., Klein A.M., Brown D.R., et al. Fluid Administration and Bronchopulmonary Dysplasia. Am. J. Dis. Child., 134: 958, 1980.
- Spitzer A. The Role of the Kidney in Sodium Homeostasis during Maturation. Kidney International, 21:539, 1982.
- Stonestreet B.S., Rubin L., Pollak A., et al. Renal Functions of Low Birth-Weight Infants with Hyperglycemia and Glucosuria Produced by Glucose Infusions. Pediatrics, 66(4):561, 1980.
- Strauss J. Fluid and Electrolyte Composition of the Fetus and Newborn. Pediatr. Clin. North Am., 13:1077, 1966.
- Sul Yok E., Nemeth M., Teny I.F., et al. Relationship betwen Maturity, Electrolyte Balance, and the Function Of Ren In-Angio Tension -Aldos Terone Sysrem In Newborn Infants. Biol. Neonate, 36:60, 1979.
- Sulyok E., Varga Goyory E., et al. Postnatal Development of Sodium Handling in Premature Infants. J. Pediatr., 95:787, 1982.
- Usher R. Reduction of Mortality from Respiratory Distress Syndrome of Prematurity with Early Administration of Intravenous Glucose and Sodium Bicarbonate. Pediatrics, 32:966, 1963.
- Winters R.W. Maintenance Fluid Therapy. In: The Body Fluids In Pediatrics. P. 113-133. Little, Brown and Company, Boston, 1973.
- Wilson D.R., Maibach H.L. Transepidermal Water Loss in Vivo Premature and Term Infants. Biol. Neonate, 37. 180, 1980.
- Neville K.A., Sandeman D.J., Rubinstein A., Henry G.M., Mcglynn M., Walker J.L. Prevention of Hyponatremia During Maintenance Intravenous Fluid Administration: A Prospective Randomized Study of Fluid Type Versus Fluid Rate. J Pediatr. 2010 Feb;156(2):313-9.E1-2.
- Barnette A.R., Myers B.J., Berg C.S., Inder T.E. Sodium Intake and Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant. Ann Neurol. 2010 Jun;67(6):817-23.
- Hartnoll G., et al. Randomised Controlled Trial of Postnatal Sodium Supplementation on Body Composition in 25 to 30 Weeks Infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F24-F28.
- Hartnoll G., et al. Sodio y neurodesarrollo. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 2002;87:F234.
- Sola A., Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II ; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

POTASIO

Augusto Sola

En Alemania, kali = hidróxido de potasio. En 1.807, Sir Humphrey Davy efectuó la electrólisis de los hidróxidos obteniendo los metales por primera vez, se adoptó el símbolo K para el potasio.

De la denominación inglesa potash proviene de pot ashes, 'tarro de cenizas', pues las cenizas de algunas plantas son ricas en potasio.

INTRODUCCIÓN

El ***potasio*** (K^+) es principalmente un ión intracelular.
Vemos nuevamente aquí la fórmula de excitabilidad de membrana (EXC).

$$\frac{Na^+, K^+, H^+}{Ca^{++}, Mg^{++}}$$

El K^+ es importante en la función y estabilidad de membrana y en muchas otras acciones. En los RN de término enfermos se recomienda no dar K^+ hasta después del primero o segundo día de vida y cuando hay diuresis adecuada. La única excepción sería en casos en los que por algún motivo exista alcalosis respiratoria o metabólica. En los RN prematuros pequeños no hay que comenzar a dar potasio en la solución endovenosa hasta el tercero o cuarto día de vida. A veces, en los más pequeñitos, es mejor iniciar sólo después del cuarto o quinto día de vida, cuando el K^+ desciende y hay muy buen volumen urinario. El RN pretérmino tiene mucha dificultad para excretar K^+ y la secreción de K^+ en túbulo del nefrón distal está alterada debido a múltiples razones, entre ellas las citadas en el Cuadro 1.

¿Se acuerda que la aldosterona normalmente retiene Na^+ y agua y elimina K^+? En los casos de ***hiperaldosteronismo*** hay edema y aumento de Na^+ corporal, con potencial hipokalemia. En el ***hipoaldosteronismo*** y en la ***hiperplasia adrenal congénita*** con déficit enzimático hay hiperkalemia (no se elimina el K^+) e hiponatremia (no se conserva bien el sodio). Los diuréticos antialdosterónicos (***espironolactona***) bloquean la acción de la aldosterona y promueven la eliminación de agua y Na^+, y no producen ***hipokalemia***. De hecho, pueden conducir a ***hiperkalemia***.

>> CUADRO 1. Multicausalidad en la dificultad para excretar K^+ de los RN prematuros.

- Inmadurez distal de ATPasa Na^+/K^+ (disminución de la función de "bomba").
- Disminución del voltaje transmembrana.
- Permeabilidad reducida de las células peritubulares.
- Área de superficie tubular disminuida.
- Filtrado glomerular disminuido (y bajo gasto cardíaco).
- Función distal tubular anormal.
- Hipoaldosteronismo relativo. (Efecto atenuado de aldosterona (proceso de receptor posthormonal).
- Bajo flujo urinario en zonas distales.
- Disminución de permeabilidad al K^+ en la membrana apical de la célula epitelial.
- Acidemia frecuente (para intentar excretar H^+ se retiene K^+).

HIPERKALEMIA NO OLIGÚRICA DEL RN

Si el K^+ es >6,6 mEq/L en los primeros días en un RN pretérmino pequeño que orina bien durante esos días, el cuadro se denomina ***hiperkalemia no oligúrica*** del RN. Gurskay y col. (Ped. Research. Abril 1.986, Vol. 20 No., 4, P. 349) describieron los casos de 14 niños de edad gestacional entre 25 y 28 semanas y peso de nacimiento entre 620 y 1.040 g con hiperkalemia sin oliguria. El K^+ plasmático era >6,8 mEq/L con modificaciones electrocardiográficas (ondas T picudas) y/o arritmias cardíacas. La creatinina plasmática (1,0-1,6 mg/dl) y la tasa de la filtración glomerular eran normales. Todos estos niños tenían elevadas la concentración urinaria del sodio (92-193 mEq/L) y la excreción fraccional de sodio (9-21%) y presentaban una concentración baja de potasio en la orina. Esos datos demostraron entonces que la hiperkalemia puede presentarse en los RN de muy bajo peso sin que tengan severamente comprometida la filtración glomerular, a la vez que sugieren que, en realidad, la disfunción tubular sería la responsable de la hiperkalemia. Es importante entonces, dijeron los autores en aquel entonces, no administrar K^+ a menos que se detecten valores bajos en el suero.

Existe un riesgo elevado de desarrollar hiperkalemia no-oligúrica en los RN <1.000 g en los primeros 7 días de vida (ver Cuadro 1). Se ha dicho que un 40% de estos RN puede tener en algún momento ese valor de K^+ >6,6 mEq/L. Sin embargo, con un manejo adecuado se puede disminuir a <8% y eliminar el K^+ >7,0 mEq/L. El riesgo es mayor en los casos de **acidosis metabólica** ya que para eliminar H^+ por el riñón se intenta reabsorber más K^+. Además, hay movimientos de K^+ del espacio intracelular al extracelular, intercambiándose con el H^+. Interesantemente, la fracción excretada de Na^+ (FeNa) en estos RN muy pequeños puede ser de hasta 13% o más pero NO tienen insuficiencia renal propiamente dicha. O sea que la hiperkalemia en estos casos es no oligúrica ni asociada a insuficiencia renal. Otras causas de hiperkalemia son la insuficiencia renal, la acidosis severa de cualquier origen, la oliguria severa, la hiperglucemia, el hipoaldosteronismo y algunos medicamentos como la espironolactona y el ***captopril.***

LOS SIGNOS DE HIPERKALEMIA INCLUYEN

a. Hiperreflexia.
b. Irritabilidad miocárdica.
c. Despolarización disminuida.
d. Repolarización aumentada.
e. Velocidad de conducción disminuida.
f. Ondas T altas y picudas en ECG.
g. Arritmias.

Si recuerda la fórmula de EXC que describí antes, verá que la EXC aumenta cuando se incrementa el K^+. El K^+ afecta el potencial de membrana en reposo. Cuando hay mucho K^+, ese potencial se hace un poco más positivo y disminuye la cantidad necesaria de mV del estímulo para alcanzar el umbral. Por lo tanto, los estímulos son transmitidos más fácilmente. Las arritmias pueden ser mortales. Es interesante que la velocidad de conducción esté disminuida, pero así es.

El miocardio neonatal es más resistente a elevadas concentraciones de K^+ que los lactantes de mayor edad y que los adultos. Por ello, muchas veces los síntomas no aparecen hasta que el K^+ es >8,5-9,0 mEq/L.

ANTE UN RN CON *HIPERKALEMIA*

1. Repasar la fisiología renal (ver antes Cuadro 1), el volumen urinario, la creatininemia.
2. Repasar el balance de agua.
3. Repasar los ingresos y aportes de K+ y las transfusiones con glóbulos rojos.
4. Ver si no hubo errores en las indicaciones o en la preparación de las soluciones.

¿CUÁNDO TRATAR UN RN CON *HIPERKALEMIA*?

Sin duda hay que actuar con terapéutica cuando hay síntomas y/o signos.

¿CÓMO TRATAR *HIPERKALEMIA*?

PASOS a seguir, recordando todo lo anterior.

1. SUSPENDER ***TODO*** aporte de K^+.
2. Corregir estado ácido base si hay acidemia. (Usar bicarbonato).
3. Mantener calcio sérico elevado. Dar calcio endovenoso en bolo. No disminuye el K^+, pero contrarresta el efecto excitante del K^+ en la membrana. (Ver EXC).
4. Si lo anterior no da resultado:
   a. Diuréticos de ansa: sólo si **no hay** diuresis aceptable. El riesgo es que este síndrome de hiperkalemia curse con hiperglucemia e hipernatremia (hiperosmolar, ver luego) y dar diuréticos puede ser un desastre.
   b. Resinas de intercambio (por ejemplo, kayexalate, oral o rectal (más conveniente) a la dosis de 1 g/kg).
   c. Glucosa más insulina. (ESTO NO LO RECOMIENDO EN ESTOS RECIÉN NACIDOS).
   d. Agentes beta-adrenérgicos: aumentan la actividad de ATPasa en los tejidos periféricos → más K^+ entra a la célula. Esto es verdad, pero también es verdad que estos agentes pueden irritar el miocardio ya excitable. Mucho riesgo innecesario.

Es más importante recordar que **la hiperkalemia en estos RN prematuros se puede prevenir.**

HIPOKALEMIA EN LOS RN

Se define como K^+ <3,5 mEq/L. Si mira la fórmula de EXC de membrana puede predecir los síntomas. Ellos incluyen:

a. Hiporreflexia.
b. Hipotonía.
c. Hipoactividad.
d. Depresión miocárdica.
e. Ondas T planas.

Cuando hay K^+ bajo, el potencial de la membrana en reposo se hace más negativo y se hace mayor la cantidad de mV requerida por un estímulo para alcanzar el umbral y desencadenar un potencial de acción. Por lo tanto, los estímulos son transmitidos menos fácilmente.

LA *HIPOKALEMIA* PUEDE ORIGINARSE POR

- Falta de aporte de potasio.
- Alcalosis metabólica.
- Diuréticos.
- Intervenciones médicas.
- Hiperaldosteronismo.
- Exceso de agentes beta-adrenérgicos.
- Síndrome pilórico.
- Vómitos.

PARA TRATAR LA HIPOKALEMIA

a. Remover las causas conocidas.
b. No dar calcio. Mantener calcemia baja hasta que se estabilice la kalemia.
c. No corregir hipocalcemia si está presente.
d. Corregir alcalosis metabólica.
e. NO Dar agentes beta-adrenérgicos.
f. Dar antialdosterónicos (sólo en algunos casos).
g. Aumentar aporte de K^+.
h. Dar bolo de K^+ endovenoso (sólo en algunos casos).

El bolo de potasio es necesario si el K^+ es <2,5mEq/L y/o hay síntomas/signos. Sin embargo, el bolo de potasio es de riesgo. (Una infusión muy rápida de potasio puede llevar a la muerte). Las soluciones endovenosas más seguras no tienen más de 40-60 mEq/L (4-6 mEq/100 mL de solución). Igual, un error que lleve a la infusión muy rápida de esta solución puede ser muy deletéreo. Dar 2-4 mEq/kg en 3-6 h pero evitar usar una solución que tenga más de 7-10 mEq en 100 mL de solución (70-100 mEq/L). Administrar con cautela y sin errores en la velocidad de infusión.

La *alcalosis metabólica* suele ser otra causa iatrogénica en relación con el K^+ bajo. Esto es frecuente en los niños que se tratan con diuréticos y aumenta el exceso de base. En la alcalosis metabólica: el túbulo intenta retener H^+, y entonces excreta más K^+. Para prevenir este problema se puede evitar/minimizar lasix (furosemida), el aporte deficitario de cloruro y el uso de sangre o productos derivados (plasma, glóbulos), por su carga de bases si el producto es citratado para su almacenaje. El exceso de acetato en la nutrición parenteral también es una causa de alcalosis metabólica (ver la sección correspondiente). En estos casos, se deben remover las causas de alcalosis metabólica y mantener el potasio 4,5-4,7 a 5,0-5,3 mEq/L. Además, dar ClK aun si la concentración de K^+ está en valores altos (4,5-5,0 mEq/L). Si el Cl está bajo y el K^+ alto: usar cloruro de arginina. ¡EVITAR ALCALOSIS METABÓLICA IMPORTANTE E HIPOKALEMIA EN LOS RN CON DBP! ¿Por qué? Por lo siguiente, y más.

- Con alcalosis metabólica la respuesta normal es retener CO_2. Eso puede conducir a NO descender los parámetros del respirador o a aumentarlos.
- Con retención de CO_2: Aumenta la reabsorción de bicarbonato y así aumenta la posibilidad de mayor exceso de base y alcalosis metabólica.
- Con K^+ bajo la respuesta ventilatoria al aumento de $PaCO_2$ es inadecuada. O sea que mantener el K^+ normal o un poco elevado puede mejorar la respuesta ventilatoria a la $PaCO_2$ y así, ojalá, no se aumentan los parámetros del respirador.
- Con ***diuréticos:***
  - La depleción de volumen y cloro aumenta más la reabsorción de sodio y bicarbonato (más alcalosis).
  - La excreción de potasio e hidrógeno aumenta lo que agrava la ***hipokalemia*** y la alcalosis metabólica.
- Los agentes ***Beta 2 adrenérgicos*** pueden tener dos efectos (impactos) muy indeseados:
  - Descender el potasio sérico. (Ver antes el efecto sobre la respuesta ventilatoria) y
  - Disminuir el tono de la musculatura lisa en las vías aéreas grandes y dar dificultad inspiratoria.

SÍNDROME DE HIPEROSMOLARIDAD/ HIPERKALEMIA EN LOS RN DE MUY BAJO PESO

Este síndrome de ***hiperosmolaridad-hiperkalemia*** se observa en los RN con un peso de nacimiento extremadamente bajo, muy prematuros (<9-30 semanas de edad gestacional). Durante la primera semana de vida, estos RN presentan un riesgo especial respecto del síndrome de deshidratación con hiperkalemia, hipernatremia, hiperglucemia y oliguria asociadas. Una vez que se establece este síndrome, la respuesta clínica es la de administrar líquidos en exceso y esto puede agravar la hiperglucemia y tal vez la hipernatremia, así como aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca, edema pulmonar y daña al sistema nervioso central.

El RN extremadamente prematuro tiene una evaporación transcutánea de agua muy elevada y éste es el factor más importante en la aparición de este síndrome. La práctica clínica de utilizar aire caliente sin humidificar en las incubadoras, para evitar la contaminación por bacterias, puede contribuir a esta elevada pérdida insensible de agua. Otro factor que contribuye a la patogénesis del síndrome hiperosmolar es la limitación de la función renal con un compartimiento extracelular relativamente expandido, que se encuentra en el niño prematuro muy pequeño. Los niños de término y los prematuros más grandes no presentan dificultad en la excreción del agua y sodio extracelular. El niño muy pequeño, pese a

presentar una excreción fraccional de sodio extremadamente alta, puede no ser capaz de excretar el exceso de sodio endógeno, ya que su filtración glomerular y el flujo plasmático renal pueden ser limitados. Por lo tanto, la gran pérdida transepidérmica de agua libre de sodio puede ocasionar una disminución en el volumen circulatorio e hipernatremia con azoemia prerrenal e ***hiperkalemia*** secundarias. Esto puede suceder aun sin una contracción completa del espacio extracelular. La hiperglucemia se produce porque estos RN muy pequeños pueden tener una secreción insuficiente de insulina o presentar resistencia periférica tisular a esta hormona. Además, la ***hipernatremia*** se ha asociado con intolerancia a la glucosa, lo cual puede ser un factor contribuyente al síndrome. Ya hemos señalado el problema del exceso de la administración hídrica que a veces se realiza en respuesta a la detección del estado hiperosmolar. Esto agravaría la glucemia si no se disminuye significativamente la concentración de glucosa en los líquidos administrados, manteniendo un flujo de glucosa no mayor a 4-5 mg/kg/min en estos casos.

Es posible evitar el desarrollo del estado hiperosmolar. Si no se logra, podría intentarse la prevención de sus consecuencias más severas. El manejo de estos RN de muy bajo peso debería incluir los siguientes pasos:

a. Disminuir las pérdidas de agua transepidérmicas (utilizar todas las medidas señaladas en otras secciones).
b. Controlar con frecuencia (cada 6 a 12 h) el peso corporal, los electrolitos séricos, la concentración de glucosa, la glucosuria, y la realización de balances incluidos el volumen y la densidad urinarios.
c. Restringir el sodio inicialmente (ver sección correspondiente).
d. Tolerar pérdidas de peso no mayores del 15 ó el 20% del peso corporal mientras el recién nacido tenga parámetros hemodinámicos normales y un volumen urinario de 0,5 a 1 mL/kg/hora.
e. Dar suficiente aporte hídrico para evitar hipernatremia. (No hay un volumen recomendable, salvo hacer bien el balance y responder a las necesidades del RN).
f. Utilizar la concentración de glucosa de la solución para administrar flujos de 5 mg/kg/min o menos.

Si se aplican estos principios y estas guías de manejo adecuadas se puede evitar la mayoría de los casos de estados hiperosmolares en RN.

Por lo tanto, conviene recordar que el síndrome de hiperosmolaridad, hipernatremia, hiperglucemia e hiperkalemia se ha descrito solamente en RN muy pequeños y extremadamente prematuros. La patogénesis de este estado hiperosmolar puede darse con todas las alteraciones señaladas o sólo con parte de ellas. El tratamiento incluye descender marcada y significativamente el aporte de glucosa, corregir la hipernatremia (ver Sección 2) y la ***hiperkalemia*** (ver antes).

En insuficiencia renal o en casos graves de hiperkalemia se puede llegar a requerir diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

- ROSE B.D. Clinical Physiology of Acid Base and Electrolyte Disorders. Mc Craw-Hill Co., 1977.
- Winters R.W. Body Fluid in Pediatrics. Little, Brown and Co., 1973.
- Sola A., Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

ARTÍCULOS

- Yu J.E., Park M.S., Pai K.S. Acute Peritoneal Dialysis in Very Low Birth Weight Neonates Using a Vascular Catheter. Pediatr Nephrol. 2010 Feb;25(2):367-71.
- White P.C., Medscape. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. Nat Rev Endocrinol. 2009 Sep;5(9):490-8.
- Schweiger B., Moriarty M.W., Cadnapaphornchai M.A. Case Report: Severe Neonatal Hyperkalemia Due to Pseudohypoaldosteronism Type 1. Curr Opin Pediatr. 2009 Apr;21(2):269-71.
- Reinoso-Barbero F., Sepulveda I., Pérez-Ferrer A., De Andres A. Cardiac Arrest Secondary to Hyperkalemia During Surgery for a Neonatal Giant Sacrococcygeal Teratoma. Paediatr Anaesth. 2009 Jul;19(7):712-4.
- Martinerie L., Pussard E., Foix-L'Hélias L., Petit F., Cosson C., Boileau P., Lombès M. Physiological Partial Aldosterone Resistance in Human Newborns. Pediatr Res. 2009 Sep;66(3):323-8.
- De Luca D., Paolillo P. Absence of Arrhythmias in the Extremely Preterm Heart with Severe Hyperkalaemia. Resuscitation. 2009 Aug;80(8):961.
- Sunder R.A., Rakesh G., Rudingwa P., Chanderlekha. Captopril Induced Hyperkalemia in a Child. Paediatr Anaesth. 2009 Apr;19(4):404-5.
- Yaseen H. Nonoliguric Hyperkalemia in Neonates: A Case-Controlled Study. Am J Perinatol. 2009 Mar;26(3):185-9.
- E. Dani C., Perugi S., Benuzzi A., Corsini I., Bertini G., Pratesi S., Rubaltelli F.F. Effects of Red Blood Cell Transfusions during the First Week of Life on Acid-Base, Glucose, and Electrolytes in Preterm Neonates. Transfusion. 2008 Nov;48(11):2302.
- Blanco C.L., Falck A., Green B.K., Cornell J.E., Gong A.K. Metabolic Responses to Early and High Protein Supplementation in a Randomized Trial Evaluating the Prevention of Hyperkalemia in Extremely Low Birth Weight Infants. J Pediatr. 2008 Oct;153(4):535-40.
- Kilbride H.W., Cater G., Warady B.A. Early Onset Hyperkalemia in Extremely Low Birth Weight Infants. J Perinatol. 1988;8(3):211-4.
- Yaseen H., Khalaf M., Dana A., Yaseen N., Darwich M. Salbutamol Versus Cation-Exchange Resin (Kayexalate) for the Treatment of Nonoliguric Hyperkalemia in Preterm Infants. Am J Perinatol. 2008 Mar;25(3):193-7.
- O'Hare F.M., Molloy E.J. What is The Best Treatment for Hyperkalaemia in a Preterm Infant? Arch Dis Child. 2008 Feb;93(2):174-6.

CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

Augusto Sola

"A veces, una batalla lo decide todo. Y a veces, la cosa más insignificante decide la suerte de una batalla".

Napoleón Bonaparte

"Considero que mientras uno no haya leído libros antiguos, no tiene razón alguna para leer los modernos".

Barón de Montesquieu.

Podremos sabe todo lo "moderno", pero si no aplicamos en la práctica lo que es evidente en "libros antiguos" ¡pobres RN!

"Un libro si es malo, nadie lo puede excusar; si es bueno, ni los reyes lo pueden aplastar".

Voltaire

INTRODUCCIÓN

En varios capítulos de este libro, hay varias secciones que se enfocan, de una u otra manera, en el tema del calcio, el fósforo y el magnesio. Aquí Intentaré tocar temas de aplicación y utilidad práctica, en forma no muy extensa.

Antes, recordemos la fórmula de excitabilidad (EXC):

$$\frac{Na^{+}.\ K^{+}.\ H^{+}}{Ca^{++}.\ Mg^{++}}$$

Es decir que si hay ***calcio*** (Ca^{++}) bajo, la EXC está aumentada, y si hay ***magnesio*** (Mg^{++}) bajo, sucede lo mismo. Si los dos están bajos, la hiperexcitabilidad es mayor.

Las principales hormonas que gobiernan el metabolismo mineral son la hormona paratiroidea (PTH), la 1-25-dihidroxivitamina D3 (1-25-D3 o calcitriol) y la tirocalcitonina (CT). En circunstancias normales, la única acción biológica de CT claramente demostrada es la regulación de la calcemia. La calcitonina se secreta en cantidades grandes cuando la calcemia aumenta, y vuelve a lo normal cuando ésta se normaliza. Es útil para frenar la actividad y disminuir el número de los osteoclastos, inhibe directamente la reabsorción osteocítica, y tiene una serie de acciones en el tubo gastrointestinal y una serie de acciones analgésicas. Desde el punto de vista del metabolismo mineral, además de sus acciones esqueléticas, la calcitonina es un regulador de la excreción urinaria de calcio.

CALCIO Y FÓSFORO

El Ca^{++} elemental que recibe el feto es 200 mg/kg/día durante el último trimestre. Para el fósforo (P) es 100 mg/kg/día.

La acreción de masa ósea en ese período de la vida fetal es muy significativa. Un RN prematuro pierde mucho de acreción de Ca y P en el hueso, al no recibir los 200 mg/kg/día calcio elemental y los casi 100 mg/kg/día de fósforo durante el último trimestre. Los diuréticos usados (sin sentido) en los primeros días o en las primeras semanas de vida llevan a calciuria y fosfaturia. Esto es más balance negativo y más posibilidad de resorción ósea y osteopenia. Hasta hoy, los efectos deletéreos de la prematuridad son inevitables, ya que no sabemos cómo impedir la prematurez. Los efectos deletéreos de usar diuréticos innecesariamente se pueden evitar completamente.

Los requerimientos de calcio *elemental* en la vida postnatal son **variables**, según la edad gestacional, la edad postnatal, la fun-

ción miocárdica, la alcalosis, la acidosis, el diagnóstico clínico y el metabolismo P y Mg^{++}. Por eso no hay una dosis precisa y exacta para todos los RN prematuros. Para dar calcio a un RN de pretérmino o término, hay varias posibilidades. Se pueden usar diferentes sales: gluconato de Ca o cloruro de Ca, carbonato y glubionato de Ca y diferentes vías (endovenoso u oral, NO intramuscular).

Para la administración intravenosa, el gluconato de Ca es una "sal fuerte" que existe en una concentración de 10% (10 g en 100 mL), lo que representa 100 mg de gluconato de Ca en 1 mL. Cuando se usa gluconato de Ca, debe diluirse a la mitad con agua para que la solución tenga 100 mg en 2 mL (50 mg por mL). Pero 1 mL ó 100 mg de gluconato de Ca es= 9 mg Ca^{++} elemental. Cuando decimos 200 mg de gluconato de Ca, estamos dando sólo 18 mg de Ca^{++} elemental.

El cloruro de Ca es una "sal débil" y, por ser el Ca más fácilmente liberado, se usa en los casos de necesidad aguda de Ca^{++}, como en la *disfunción miocárdica*. También es al 10%, pero 0,7 mL ó 70 mg de cloruro de Ca^{++} es= 20 mg de Ca^{++} elemental.

El Ca^{++} se puede dar por vía: a) venosa periférica, b) venosa central y c) oral.

Por vía endovenosa puede ser en goteo continuo vs en forma intermitente cada 4-6 horas. La infiltración de una vía periférica con calcio continuo es un problema potencialmente muy serio. Por ello, alguna gente lo utiliza en forma intermitente, para poder mirar el sitio de la aguja o el catéter cutáneo periférico mientras se da el calcio.

Para la vía oral se puede dar el preparado de la solución endovenosa de gluconato, y también el glubionato de Ca o el carbonato de Ca. En el caso del glubionato de Ca, hay 23 mg de Ca^{++} elemental por mL de jarabe. Dosis: 2-4 mL/kg/día, en dos o en tres tomas, con la leche ¡Es hipertónico! Puede no ser bien tolerado, producir irritación gástrica y más riesgo para enterocolitis.

El carbonato de Ca tiene 100 mg de Ca^{++} elemental/mL de la suspensión. Dosis: 0,2-0,8 mL/kg/día en dos o tres tomas, con la leche. También es hipertónico.

Cuando se va estableciendo la alimentación oral lo mejor es usar leche de madre con los suplementos especiales que contienen una dosis adecuada de Ca^{++} elemental y una relación Ca^{++}/P ideal. No olvidar que la leche humana tiene una excelente relación Ca^{++}/P, pero es deficitaria la cantidad de Ca^{++} y P para los RN de pretérmino. Por ello la necesidad de suplementar con los fortificadores especiales (ver sección de nutrición) o de alguna otra manera bien fisiológica. Si no es posible la lactancia materna, se deben utilizar fórmulas de prematuros que tienen eso mismo (100-170 mg de Ca^{++} por cada 100 calorías y 60-95 mg de P por cada 100 calorías). La relación Ca/P tiene que ser lo más cercana posible a 2/1.

HIPOCALCEMIA

La definición de ***hipocalcemia*** NO es sólo un por número. Según la condición, habrá que saber el valor de la calcemia iónica, la calcemia total y la magnesemia. También habrá que ver si puede haber alteración cardíaca o inmune, como el ***Síndrome de Di George.***

El Ca^{++} iónico es muy importante para la función de membrana y la contractilidad miocárdica. Su valor se modifica según el pH (Ca^{++} iónico más alto en acidosis, más bajo en alcalosis) y la concentración de albúmina (cuanto más baja, más alto el Ca^{++} iónico a igual valor de Ca total.) El valor "normal" de Ca^{++} iónico depende del laboratorio en su centro de trabajo y de las unidades utilizadas (por ejemplo, <3 mg/dl).

Cuando el Ca total es <7 mg/dl en los RN pretérmino y <8 mg/dl en los RN de término, se considera hipocalcemia. Si hay hipocalcemia o síntomas atribuibles a hipocalcemia (ver más adelante), siempre hay que medir magnesemia y tratar la hipomagnesemia si está presente. Si no, va a ser difícil corregir la calcemia y la EXC va a estar más alterada.

Cuando hay hipocalcemia, en general, el P aumenta para mantener el producto Ca x P más o menos constante en el plasma. El P sale del hueso para aumentar en el suero. ¿Qué sucede con el Ca cuando hay hipofosfatemia? Usualmente, la calcemia se eleva. La calcemia tiende a aumentar para mantener el producto Ca x P más o menos constante en el plasma. El Ca sale del hueso para aumentar en el suero, o sea, si hay hipofosfatemia hay osteoclasis y comienzan los mecanismos que conducen a ***osteopenia***.

Generalmente, ¿qué sucede con el Ca cuando existe ***hiperfosfatemia*** (leche de vaca, fórmulas no infantiles con mala relación calcio/fósforo)? La calcemia desciende para mantener el producto Ca x P más o menos constante en el plasma, o sea, la ***hiperfosfatemia*** es una causa de hipocalcemia.

Existen las formas transitorias de hipocalcemia (precoz y tardía), la ***poliglobulia*** y también el hipoparatiroidismo neonatal permanente (autoinmune, familiar idiopático, secundario). En éstos están el ***Síndrome de Di George*** (defectos del desarrollo faringo-braquial), con o sin aplasia o hipoplasia paratifoidea, cardiopatía congénita (tracto de salida), aplasia o hipoplasia tímica y dismorfia facila. Puede ser esporádico, pero hay transmisión autonómica dominante y recesiva. El ***Síndrome CATCH 22*** (deleción 22q11) incluye varias variantes fenotípicas como el Di George, el Síndrome velocardio-facial, anomalía facial y conotruncal, y más. Otros síndromes genéticos se pueden asociar a ***hipoparatiroidismo congénito*** (Zellwegger, Vater o CHARGE, Silver-Russel y Kenny-Caffey).

SIGNOS DE HIPOCALCEMIA (FÓRMULA DE EXC)

a. Hiperreflexia.
b. Hipertonía.
c. Temblores.
d. Convulsiones.
e. Taquicardia.
f. Apnea.

El calcio afecta el nivel del umbral del potencial de acción. La hipocalcemia lo desciende y, por ello, un estímulo menos intenso puede desencadenar actividad. No se sabe bien por qué la apnea, pero la asociación existe.

HIPOCALCEMIA PRECOZ DE LA PREMATUREZ

a. Calcemia <7 mg/dl en los primeros días (2-10) de vida.
b. Ocurre muchas veces y, en general, es asintomática.
c. El Ca^{++} iónico suele ser normal por la "hipoalbuminemia normal" de estos RN.
d. NO se asocia con convulsiones ni temblores.
e. Es un fenómeno frecuente en los RN prematuros.
f. Se resuelve espontáneamente si se toman las medidas adecuadas.
g. No hay beneficio a largo plazo de tratar la hipocalcemia precoz de la prematurez.

Con relación a b-f, recientemente hay un artículo que confirma lo hallado por otros. En resumen: 381 niveles de Ca en 111 RN pequeños (<1.000 g). Ca medio: 6,90 mg/dL (1,73 mmol/L) (5(th)-95(th) percentilo: 5,16-8,80). Elevación después de 24 h. Casi un cuarto (23,1%) de los niveles eran "bajos". El 60% de los RN tuvo, por lo menos, un valor "hipocalcémico". No se encontraron consecuencias.

El Ca^{++} elemental recibido en el útero durante el tercer trimestre es 200 mg/kg/día (ver al comienzo). Al nacer prematuro el bebé, se pierde esa oportunidad, el hueso no tiene tanto Ca^{++} y se corta este aporte significativo. En los primeros días de vida postnatal, no se puede administrar una cantidad de Ca^{++} elemental ni siquiera cercana a la recibida en la vida intrauterina (ver contenido de calcio elemental de las diversas sales, arriba). El Ca^{++} es un ión muy importante en el plasma, pero "mucho más lo es en el hueso". Hay cierto "acuerdo" en que si la calcemia es menos de 6 mg/dl, tal vez habría que intentar elevarla, al menos, a 7 mg/dl (ver tratamiento luego) y en que esta corrección no hay que hacerla rápidamente si no hay síntomas o si hay ***hipokalemia***.

Cuando existe hipocalcemia sintomática (ver antes), se puede tratar de diferentes maneras, según el valor de calcemia y los signos/síntomas:

a. 100 mg/kg/dosis de gluconato de calcio (1 mL de solución al 10%, diluido en 1 mL de agua destilada estéril, 9 mg/kg de calcio elemental). (las siguientes son todas posibles).
b. 200 mg/kg/dosis de gluconato de calcio (2 mL de solución al 10%, diluido en 2 mL de agua destilada estéril, 18 mg/kg de calcio elemental).
c. 35 mg/kg/dosis de cloruro de calcio (0,35 mL de solución al 10%, diluido en 0,35 mL de agua destilada estéril, 10 mg/kg de calcio elemental).
d. 70 mg/kg/dosis de cloruro de calcio (0,70 mL de solución al 10%, diluido en 0,70 mL de agua destilada estéril, 20 mg/kg de calcio elemental).

El cloruro de Ca actúa más rápido si hay signos hemodinámicos como taquicardia significativa, disfunción miocárdica o hipotensión. Recordar que esto ***NO*** es para la hipocalcemia de la prematurez asintomática ni que va a resolver el problema del hueso. La administración de calcio NO puede ser rápida. Hay que darlo en no menos de 20-30 minutos. Si se corrige la calcemia rápidamente, puede haber grave asistolia u otros trastornos. PRECAUCIÓN: SI HAY HIPOKALEMIA, NO CORREGIR LA CALCEMIA BRUSCAMENTE y hacerlo más lentamente o luego que se vaya corrigiendo el nivel de potasio en sangre. Recordar la ecuación de EXC: con hipokalemia hay hipoactividad y con hipocalcemia hay hiperactividad. Así se alcanza un balance ("inestable") en la membrana y en sus potenciales eléctricos. Si se corrige la calcemia en estos casos de hipokalemia, la asistolia puede ser irreversible. Siempre conocer la kalemia antes de dar Ca endovenoso en bolo.

HIPOFOSFATEMIA (HIPOFOSFOREMIA) EN LA VIDA NEONATAL

La fosforemia neonatal normal se encuentra entre 6 y 8 mg/dl. La ***Hipofosfatemia*** es una fosforemia <4 mg/dl, definitivamente un problema y un signo predictor de desarrollo de osteopenia del prematuro. No ocasiona convulsiones ni temblores. Es un fenómeno prevenible en los RN prematuros con alimentación parenteral.

Cada vez que vea que la fosforemia va en descenso, preocúpese por aumentar el aporte de fósforo. Cuando la fosforemia se va acercando a 4,5-5 mg/dl, el calcio sale del hueso (resorción ósea). Los neonatólogos están acostumbrados a que la calcemia sea normal. Pero si ve una calcemia en aumento o una calcemia elevada (***hipercalcemia***), hay que ver la fosforemia. Si está en descenso o es baja <4,5 mg/dl (ni qué hablar si es 2-3 mg/dl), la calcemia será normal-alta, pero no porque todo esté bien, sino ¡por destrucción ósea! El tratamiento de esta hipofosforemia e hipercalcemia consiste en dar fósforo y NO dejar de dar Ca.

Hemos mencionado varias veces la palabra osteopenia (también llamada raquitismo del prematuro). Esto es la disminución de densitometría o la desmineralización ósea. Puede ser "química" (hipofosforemia, Ca normal-alto, aumento de fosfatasa alcalina) sin manifestaciones radiológicas clásicas o con huesos hipodensos en radiografía y aún con fracturas (costillas, húmero, fémur).

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPENIA DEL PREMATURO

NO incluye dar vitamina D 600-800 U/día (200-400 U de vitamina D es suficiente) ni dar corticoides, ni diuréticos. Los corticoides se asocian con destrucción ósea y osteopenia, igual que los diuréticos. La **prevención** incluye NO dar corticoides ni diuréticos y dar suficiente fósforo desde el primer día de vida, para evitar hipofosforemia y/o para corregir la hipofosforemia en forma estable.

Una vez que se ha alcanzado tolerancia alimentaria, hay que asegurar 140-220 mg/kg/d de Ca y 70-130 mg/kg/d de P. (Esto se provee fácilmente con 150-160 mL/kg/día de fórmulas diseñadas especialmente para prematuros o con leche materna "fortificada" con los polvos específicamente diseñados para ello).

El ***fósforo*** es el constituyente más importante de los fosfolípidos de las membranas celulares, es el componente metálico de los nucleótidos de alta energía en las células; en respuesta a hormonas, fosforila la proteinquinasa y algunas enzimas del borde en cepillo. La ***hiperfosfatemia*** es un trastorno hidroelectrolítico en el cual hay un anormalmente elevado nivel de fosfato en la sangre. A menudo, los niveles de calcio son bajos (hipocalcemia), debido a la precipitación de fosfato con el calcio en los tejidos. Se asocia con un ***hiperparatiroidismo*** secundario y se ve comúnmente en la falla renal crónica. Los altos niveles del fosfato pueden ser evitados con quelantes de fosfato y la restricción dietética de fosfato.

HIPERCALCEMIA EN EL PERÍODO NEONATAL PRECOZ DE LOS RN PREMATUROS

Se define como hipercalcemia a una calcemia total >11 mg/dl o a una iónica superior a 5,5 mg/dl. Causas de hipercalcemia neonatal se encuentran en el Cuadro 1:

Ya se sabe que la osteopenia, en sus fases iniciales, conduce a hipofosforemia, que lleva a la resorción ósea de calcio, y que sale al plasma y eleva su concentración. El tratamiento NO es suspender el aporte de calcio, sino corregir el fósforo.

Síndrome de Williams: Hipercalcemia y estenosis aórtica supravalvular. En general, el RN es pequeño para la edad gestacional.

Síndrome de Bartter: También conocido con síndrome de hiperprostaglandina E. Los bebés tienen poliuria, aun en la vida fetal, lo que ocasiona polihidramnios. Usualmente, nacen prematuros y tienen poliuria y natriuresis, lo que puede llevar a deshidratación e hipovolemia si no se reconoce a tiempo. También hay hipercalciuria y puede haber hipokalemia y bicarbonato elevado. Hay dos formas genéticas. El tratamiento es con indometacina o ibuprofeno.

Hipercalcemia hipocalciúrica: Hipercalcemia pocos días después de nacer. Algún antecedente familiar. La cantidad de calcio en orina es baja con relación a los niveles de calcemia (más de 12 ó 12,5 mg/dl). Si es heterocigoto, es una condición benigna. Si fuera homocigoto, puede resultar en hiperparatiroidismo severo, con riesgo de vida.

"Síndrome del pañal azul": excreción de metabolitos azules del triptófano.

SIGNOS DE HIPERCALCEMIA

a. Apnea.
b. Hiporreflexia.
c. Hipotonía.
d. Hipoactividad.
e. Bradicardia.
f. Poliuria.

Recuerde la ecuación de EXC. La hipercalcemia puede causar apnea.

>> CUADRO 1. Causas de hipercalcemia neonatal

- Iatrogénica (mucho aporte).
- Toxicidad por tiazidas.
- Aminofilina.
- Hipofosforemia.
- Osteopenia en fases iniciales.
- Hiperparatiroidismo.
- Idiopática.
- Necrosis grasa subcutánea.
- Tirotoxicosis.
- Hipofosfatasia.
- Familiar.
- Tumores paratiroideos.
- Intoxicación con vitamina A.
- Feocromocitoma.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Síndrome de Williams.
- Síndrome de Bartter.
- Otros síndromes infrecuentes asociados con hipercalcemia.

PRECAUCIÓN: LA HIPERCALCEMIA CON HIPOKALEMIA ES UNA MALA COMBINACIÓN (las dos combinadas conducen a mayor depresión de potenciales de membrana (ver ecuación de EXC). LA HIPOCALCEMIA CON HIPERKALEMIA ES OTRA MALA COMBINACIÓN (las dos combinadas conducen a gran excitabilidad de membrana. Es por esto que hay que dar calcio y mantenerlo elevado en hiperkalemia).

¿CÓMO SE TRATA LA HIPERCALCEMIA?

Buscar y comprender la causa. Los casos de hipercalcemia en RN prematuros en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIN) son más frecuentemente asociados a lo descrito hasta aquí. Por eso hay que aumentar la fosforemia (ver antes).

Si hubo error en la dosis de calcio EV u oral, suspender y dar con cuidado solución salina fisiológica para aumentar la diuresis. En casos muy severos de hipercalcemia, con letargo o coma, y mientras se encuentra el tratamiento definitivo de alguna rara causa subyacente, la diálisis disminuye la calcemia.

La clorotiazida está contraindicada porque retiene calcio, igual que todos los derivados tiazídicos. ***No*** sirve la ***calcitonina*** en la hipercalcemia neonatal, ni tampoco la espironolactona. Para promover la diuresis, calciuria y "lavado" de calcio, se recomienda dar más líquidos (como solución salina fisiológica). El diurético a utilizar (en caso de hacerlo) es la furosemida. La hidrocortisona a 0,5-1 mg/kg cuatro veces al día es de cierto valor en las situaciones de hipercalcemia crónica, para disminuir la absorción intestinal.

NEFROCALCINOSIS

Es una calcificación microscópica o macroscópica en la médula renal, con cálculos renales en los cálices renales. Los hallazgos pueden aparecer en una ecografía renal prenatal o postnatal, en general en forma incidental. Puede cursar con

hematuria o infección urinaria. Es mucho más frecuente en los RN bien prematuros, y más si tuvieron DBP (displasia bronco pulmonar). Se asocia con antecedentes de uso de furosemida y el secundario aumento de la excreción urinaria de calcio.

Otras causas mucho más infrecuentes: Síndrome de Bartter y de Williams (ver antes), acidosis tubular renal distal, toda causa de hipercalcemia y el uso prolongado de ***acetazolamida (Diamox®).***

Tratamiento: suspender furosemida (dar tiazida si es necesario, ver antes) y evaluar función renal. Tratamiento de la causa si hubiera alguna de las mencionadas.

La ***hiperfosfatemia*** puede describirse como la presencia de un nivel elevado de fosfato inorgánico en la sangre. Los riñones eliminan fosfato, por lo tanto, una causa común de la presencia de niveles elevados de fosfato (o ***hiperfosfatemia***) es la incapacidad de los riñones para eliminar el fosfato la insuficiencia renal. También se observa hiperfosfatemia en los siguientes casos:

- Consumo diario excesivo de fosfato, leche de vaca u otras (también debido al uso de enemas).
- La deficiencia de calcio o de magnesio, o demasiada vitamina D, provoca hiperfosfatemia.
- Las infecciones graves pueden provocar un aumento en los niveles de fosfato y causar hiperfosfatemia.
- Acidosis respiratoria.
- Problemas de tiroides, paratiroides u otras glándulas, que causen un aumento de los niveles de fosfato en la sangre.

La hiperfosfatemia no tiene síntomas específicos. Se requiere suspender el ingreso y dar hidratación adecuada y suficiente aporte de calcio.

MAGNESIO

Es un catión principalmente intracelular. Sólo 1% del ***magnesio*** está en el espacio extracelular. Pero esto es un ión fundamental para los potenciales eléctricos de la membrana. El magnesio (Mg) es el catión intracelular más prevalente después del potasio y es un importante regulador del metabolismo. Desempeña un papel importante en muchos sistemas enzimáticos, especialmente en las reacciones donde interviene el ATP (adenosin-tri-fosfato), ya que estabiliza las cargas altamente negativas de los trifosfatos en este tipo de reacciones. La fisiología de su relación con el calcio es fascinante e interesante, a veces pueden actuar sinérgicamente y otras antagonistamente. La concentración sérica se mantiene relativamente constante entre 1,7 y 2,7 mEq/l (aproximadamente 1,8 mg/dl). La mayor parte de Mg se localiza en los huesos (50-60%) y, en menor proporción, en los músculos. Aproximadamente el 25% del magnesio sérico se encuentra ligado a las proteínas, principalmente a la albúmina, el 15% se combina con otras sustancias para formar complejos y el 60% se halla en forma libre o ionizada. La concentración del magnesio ionizado es baja, 0,6-0,8 mg/dl (0,5-7 mEq/l); es el magnesio ionizado el que tiene acción fisiológica. Al igual que ocurre con el calcio, una disminución de la albúmina resulta en disminución del nivel de magnesio total, pero el magnesio ionizado puede mantenerse normal. La acidemia induce liberación de magnesio de las células, siendo posible que las determinaciones no sean totalmente confiables en los pacientes acidóticos. La hiperbilirrubinemia y la hemólisis también interfieren con las determinaciones del magnesio. El metabolismo del magnesio está regulado por la ***aldosterona***. Por tanto, los cuadros clínicos que se asocian habitualmente a hipokalemia también producen, a menudo, hipomagnesemia. La restricción en el aporte es una causa común de hipomagnesemia. Otra causa importante es la diarrea que produce grandes pérdidas, pero esto es infrecuente en RN salvo en RN con cirugía o intestino corto. De forma similar, suele observarse hipomagnesemia en el hiperaldosteronismo (e hipermagnesemia en el hipoaldosteronimso). Asimismo, se incrementa la pérdida de magnesio en la orina, cuando aumenta la frecuencia y el volumen de la diuresis, sobre todo inducido por furosemida. Las principales causas de hipomagnesemia se enumeran en el Cuadro 2.

HIPOMAGNESEMIA (DEPLECIÓN DE MG) EN NEONATOS

DIAGNÓSTICO: por síntomas o por valores de laboratorio o ambos (<de 1 mEq/L o <1,2 mg%). Sin embargo, debe conocer en profundidad en qué unidades lo reportan en su hospital, para definir bien por debajo de qué valor hay hipomagnesemia. Se acepta que menos de 1,5 mg/dl es preocupación de hipomagnesemia (<1,3 mEq/L). La hipomagnesemia puede aumentar agudamente la secreción paratiroidea y, por ende, la calcemia. En casos algo más crónicos, se deprime esa secreción y puede inducirse hipocalcemia.

TRATAMIENTO DE HIPOMAGNESEMIA

>> CUADRO 2. Causas frecuentes de hipomagnesemia

- Diabetes materna.
- Restricción del crecimiento intrauterino.
- Prematuridad.
- Insuficiente aporte en las soluciones parenterales.
- Acidosis con pérdida de Mg por orina.
- Deficiencia de Mg en la madre.
- Alteraciones tubulares renales.
- Pérdidas gastrointestinales exageradas, malabsorción.
- Desnutrición postnatal.
- Diuréticos de asa (agudo y uso prolongado).
- Intoxicación digitálica.
- Aminoglucósidos.
- Otros fármacos que aumentan la excreción urinaria (Anfotericina).
- Hiperaldosteronismo.
- Relación con hipercalciuria.
- Síndrome de Bartter.
- Hiperparatiroidismo.
- Recuperación de la hipotermia.

>> CUADRO 3. Signos de hipomagnesemia

- Debilidad muscular motora (parestesias, letargo, hiperreflexia, ataxia, tetania-convulsiones).
- Episodios breves de apnea, seguidos de taquipnea.
- Hipertonía.
- Mirada fija y crisis oculogíricas.
- Escaso contacto con el medio, apatía.
- Taquicardia (arritmias, extrasistolias ventriculares, cambios electro-cardio-gráficos: prolongación del intervalo QT, disminución del voltaje QRS con un acortamiento fijo del intervalo PR).
- Palidez.
- Ileo paralítico, vómito.
- Temblores.
- Si aparece hipocalcemia: los signos cambian y hasta puede haber convulsiones.

Recordar que:

1 mEq de Mg es 12,5 mg

y que

1 mMol de Mg es= a 2 mEq (25 mg).

Tratar por vía EV o IM con ***sulfato de Mg*** al 50%; 1 mL contiene 4 mEq ó 50 mg. La dosis inicial es de 0,25 mL/kg (1 mEq/kg ó 12,5 mg/kg). Según el valor de Mg y los síntomas, se puede dar 0,5 mL de comienzo. Repetir cada 6-12 horas o agregarle Mg a la solución parenteral. Siempre que haya hipocalcemia hay que medir el Mg. Si está bajo, tratarlo enseguida para que haya mejor respuesta al tratamiento de la hipocalcemia.

HIPERMAGNESEMIA EN NEONATOS

1. Tratamiento materno
2. Administración excesiva en la solución de nutrición parenteral.

Signos de ***hipermagnesemia*** (recuerde la fórmula de EXC):

- Flaccidez.
- Insuficiencia respiratoria, hipoventilación, apnea.
- Hipotonía.
- Hiporreflexia.
- Hipotensión.
- Rubicundez, vasodilatación
- Íleo.
- Retraso en la eliminación de meconio.
- Casos severos, no detectados: colapso cardiovascular-respiratorio e incluso la muerte es posible.

¿CÓMO SE TRATA LA HIPERMAGNESEMIA EN LOS NEONATOS?

- En casos severos: realizar exanguino transfusión (con ACD (*acid citric dextrose* del inglés)).
- Siempre: suspender todo aporte de Mg.
- Hidratar muy bien (si es necesario, infusión de solución salina fisiológica, 10-40 mL/kg).
- Forzar diuresis, considerar ***furosemida*** (la furosemida, además de depleción de volumen, puede provocar hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, alcalosis metabólica, anorexia, astenia, sordera, cefaleas, vómitos y elevación de la urea y creatinina).
- Administrar calcio endovenoso. Esto parece una paradoja pero, en los casos severos de hipermagnesemia, aumentar la calcemia compite por los receptores y puede mejorar el cuadro clínico hasta que las otras medidas se lleven a cabo y/o comiencen a actuar. En caso de alteraciones ECG, administrar Gluconato Cálcico o Cloruro de Calcio a las dosis mencionadas antes por vía intravenosa (IV).
- En caso de insuficiencia renal, hay que dializar.

BIBLIOGRAFÍA

- Altahona H., Barreto F.J. "Trastornos del calcio, fósforo y magnesio". En: Compendio de Terapéutica. Segunda edición. Asociación Colombiana de Medicina Interna. Capítulo Central. Santafé de Bogotá, Ediciones Act Med Colomb., 1992.
- Baer C.L. "Desequilibrios de magnesios". En: Decisiones en Enfermería de Cuidados Críticos. Editado por S.M. Williams. Barcelona, Ediciones Doyma, 1992.
- Sola A, Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II, Buenoa Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
- Sola A, Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.
- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.

ARTÍCULOS

- Whang R. Magnesium Deficiency: Pathogenesis, Prevalence and Clinical Implications. Am J Med 1987; 82:24.
- Balci S., Altugan F.S., Alehan D., Aypar E., Baltaci V. A Prenatally Sonographically Diagnosed Conotruncal Anomaly with Mosaic Type Trisomy 21 and 22q11.2 Microdeletion/DiGeorge syndrome. Genet Couns. 2009; 20(4):373-7.

- Nakajima K., Yamazaki K., Kimura H., Takano K., Miyoshi H., Sato K. Novel Gain of Function Mutations of the Calcium-Sensing Receptor in Two Patients with PTH-Deficient Hypocalcemia. Intern Med. 2009; 48(22):1951-6.
- Digilio M.C. et al. Three Patients with Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum and Microdeletion 22q11.2. Am J Med Genet A. 2009; 149A(12):2860-4.
- Jyonouchi S., McDonald-McGinn D.M., Bale S., Zackai E.H., Sullivan K.E. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) Syndrome and Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A comparison of Immunologic and Nonimmunologic Phenotypic Features. Pediatrics. 2009; 123(5):e871-7.
- Chao P.H., Chao M.C., Hwang K.P., Chung M.Y. Hypocalcemia Impacts Heart Failure Control in DiGeorge 2 Syndrome. Acta Paediatr. 2009; 98(1):195-8.
- Apa H., Kayserili E., Agin H., Hizarcioglu M., Gulez P., Berdeli A. A case of Hypomagnesemia with Secondary Hypocalcemia Caused by Trpm6 Gene Mutation. Indian J Pediatr. 2008; 75(6):632-4.
- Altirkawi K., Rozycki H.J. Hypocalcemia is Common in the First 48 h of Life in ELBW infants. J Perinat Med. 2008; 36(4):348-53.sing Receptor in Two Patients with PTH-Deficient Hypocalcemia. Intern Med. 2009; 48(22):1951-6.

SECCIÓN 5

GLUCOSA

Augusto Sola

Hay tres clases de ignorancia: no saber lo que se debería saber; saber mal lo que se sabe; y saber lo no se debería saber.

Francois de la Rochefoucuald

Todo aquél que cuida RN debe saber que en un día hay 1.440 minutos.

INTRODUCCIÓN

El metabolismo y la fisiología de hidratos de carbono en el RN es un tema largo, pero mucho está escrito en una gran cantidad de textos y manuales y no mucho ha cambiado. Intentaré hacer un resumen no muy extenso pero con valor práctico, de los problemas y de algunas novedades actuales y posibles en el futuro.

En el feto, el aporte predominante de energía es la glucosa transportada a través de la placenta. A medida que progresa el embarazo, la cantidad de glucosa aumenta y así se forma el depósito graso y de glucógeno, especialmente en el tercer trimestre. En el RN de término sano, existe una adaptación hormonal y metabólica en el período perinatal, para asegurar suficiente aporte al cerebro y a otros órganos vitales después del nacimiento. Pero en RN de pretérmino y en RN de término enfermos, son comunes los problemas de la homeostasis de la glucosa.

Es difícil, si no imposible, estimar los requerimientos de hidratos de carbono en un RN, porque es variable y porque hay síntesis endógena. La tasa de producción endógena de glucosa se ha estimado en 4-6 mg/kg/min. De todas maneras, no se conoce el ingreso ideal de hidratos de carbono en cada RN a cada momento.

Los requerimientos mínimos de hidratos de carbono pueden ser 4-6 mg/kg/min. Valores más altos, como 7,0-10 mg/kg/min y más aún, son útiles con alimentación parenteral aumentada progresivamente en neonatos. Sin embargo, hay que recordar que en los RN muy pequeños el riesgo de ***hiperglucemia*** inducida por nosotros (¡ay esa iatrogenia!) es muy elevado en los primeros días.

La concentración de hidratos de carbono en promedio en gramos por 100 mL en la leche materna o en una fórmula infantil adecuada es de 7%, es decir, es "casi como dar solución dextrosada al 7%". A veces, en RN que tuvieron hipoglucemia, es útil alimentar en forma continua a medida que se va disminuyendo MUY lentamente el aporte endovenoso. Al saber que hay 7 gramos de azúcar por 100 mL de solución, se puede hacer el cálculo del aporte oral en mg/kg/min. Todo aquél que cuida RN debe saber que en un día hay 1.440 minutos y hacer los cálculos de aporte de glucemia conociendo el porcentaje en la solución utilizada, los gramos por kg/día, las calorías/kg/día derivadas de la glucosa (unas 4 cal/g) y el aporte en mg/kg/min.

HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Cuando la ***glucemia*** es <45 mg/dl, independiente del valor, siempre se debe mantener observación detallada en RN de riesgo y en aquéllos que han tenido un episodio de ***hipoglucemia.*** Lo ideal es que no esté debajo de 60 mg/dl. En cuanto se pueda, hay que dar proteína y alimentación oral.

La glucemia depende del equilibrio entre las necesidades del organismo y de la capacidad de liberar glucosa a partir de las reservas de glucógeno. Es difícil definir el límite por debajo del cual debe considerarse que existe hipoglucemia. En condiciones normales, la extracción de glucosa por el cerebro del RN oscila entre un 10-20% de la glucemia. Cuando hay hipoglucemia, la disponibilidad de glucosa se hace más dependiente del flujo sanguíneo cerebral. La hipoglucemia provoca un aumento de éste, pero hay que considerar que el neonato con hipoglucemia suele tener una hemodinámica comprometida con fracaso de los mecanismos compensadores. La hipoglucemia puede causar lesión neuronal; se asocian a secuelas neurológicas en más del 25% de los casos.

Por todo lo anterior, cada vez se tiende a ser menos permisivo con bajos niveles de glucosa. El límite mínimo se desconoce, pero parece que no se debería tolerar <45 mg/dl y que hay que intentar mantener los niveles >60 mg/dl.

Como clínicos, cada uno de nosotros tiene la responsabilidad de saber -y bien- lo siguiente, antes de tomar alguna medida terapéutica en RN que se considera que tienen hipoglucemia o hiperglucemia:

1. ¿Qué método se usa en su lugar de trabajo para medir la glucemia?
2. ¿Es en sangre total, en plasma o en suero?
3. ¿La muestra es de sangre capilar, venosa o arterial? (puede haber diferencias de hasta 15% entre mediciones periféricas, venosas y arteriales).
4. ¿La muestra se obtuvo de algún catéter? (por donde se infundía dextrosa). (puede haber diferencias de hasta >200%).
5. ¿Cuánto se demoró en enviar la muestra y cuánto se demoró el laboratorio para realizarla? (al demorar, puede haber diferencias de hasta >50%, por el consumo de la glucosa por los glóbulos rojos).

Los niveles de glucosa pueden bajar si:

- Hay demasiada insulina (hiperinsulinismo).
- No hay suficiente glucógeno.
- El RN no produce suficiente glucosa.
- El RN usa más glucosa de la que se está produciendo.

La hipoglucemia es el problema metabólico más común en los RN, ocurre aproximadamente en 2-4 de cada 1.000 nacimientos y es mucho más frecuente en RN prematuros.

Alto riesgo de hipoglucemia neonatal existe en:

- Sepsis.
- Asfixia.
- Infección.
- Hipotermia.
- Policitemia.
- Hidrops fetal.
- Cardiopatías congénitas.
- Restricción del crecimiento intrauterino.
- Prematurez.
- Diabetes materna (gestacional o previa al embarazo).
- Trastornos endocrinos, como hipotiroidismo.
- Errores innatos del metabolismo.
- Falta de oxígeno poco después del nacimiento.
- Tamañogrande para su edad gestacional.
- Madre con diabetes.
- Madre que puede tener corioamnionitis o infección.
- Nacimiento prematuro.
- Administración materna de:
  - Glucosa.
  - Terbutalina (Betamiméticos).
  - Propanolol.
  - Hipoglucemiantes orales.

La incidencia de hipoglucemia es especialmente elevada en los RN de bajo peso (independientemente de su edad gestacional) debido, fundamentalmente, a sus escasas reservas de glucógeno hepático. En el ***hijo de madre diabética***, la hipoglucemia es a causa del estado fetal hiperglucémico e hiperinsulinémico intrauterino. En neonatos con patología aguda grave, se debe a una alta tasa de consumo con unas reservas relativamente insuficientes.

Las **manifestaciones clínicas** de hipoglucemia son inespecíficas y, en muchas ocasiones, inaparentes. Los bebés con hipoglucemia pueden no presentar síntomas, o abarcar los siguientes signos y signos inespecíficos:

- Cianosis.
- Problemas respiratorios.
- Hipoflujo pulmonar.
- Disminución del tono muscular (hipotonía).
- Quejido.
- Irritabilidad.
- Letargo.
- Llanto débil.
- Náuseas, vómitos.
- Palidez.
- Apnea.
- Alimentación deficiente.
- Inestabilidad vasomotora.
- Succión débil.
- Taquipnea.
- Problemas para mantener temperatura corporal-hipotermia.
- Sudoración.
- Temblores.
- Convulsiones.
- Shock por insuficiencia cardíaca funcional.

El diagnóstico de hipoglucemia debe ser precoz, antes de la aparición de la clínica, y se basa en el control rutinario de la glucemia mediante tiras reactivas en todo neonato con riesgo de hipoglucemia

TRATAMIENTO DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Toda hipoglucemia neonatal debe tratarse, aunque sea asintomática. Para el ***tratamiento de hipoglucemia neonatal*** en las formas **asintomáticas**, leves, y según el valor de la glucemia (>35-40 mg/dl), puede bastar un suplemento oral de leche o solución de glucosa al 7-10% a razón de 10 mL/kg, seguido de alimentos frecuentes cada 2-3 h. La **hipoglucemia ASINTOMÁTICA de 30 mg/dl en los RN de término se TRATA con** INFUSIÓN EV a 200 mg/Kg + ALIMENTACIÓN + SEGUIMIENTO. *El que hiciera algo diferente debería publicar que no afecta las neuronas ni el seguimiento de estos RN.* Si coexiste patología aguda grave, se anticipa una hipoglucemia prolongada o problemas con la alimentación oral, es siempre preferible la infusión de suero glucosado. Para evitar hiperinsulinismo o efecto rebote, hay que evitar bolos de soluciones de glucosa concentradas. El ***tratamiento de la hipoglucemia*** es de 200 (hasta 300) mg/kg de glucosa con solución dextrosada al 10%, es decir, 2-3 mL/kg a un ritmo de 1 mL/minuto, seguido de infusión endovenosa de 6-8 mg/kg min. El ritmo de aporte de glucosa puede ir incrementándose en función de las cifras de glucemia. Siempre se debe ser cauto de no "ahogar" al RN por aumentar la infusión de agua con el fin de elevar la dosis de glucosa en mg/kg/min usando dextros al 10%. Lo que hay que hacer cuando se requiere más y más aporte de glucosa en mg/kg/min para mantener la ***glucemia*** es poner una vía central y usar 12%-20% de dextrosa.

En la actualidad, se recomienda tratar a todo RN sintomático en quien se hace una prueba rápida con resultados <60 mg/dl o con glucemia <60 mg/dl. En RN con **factores de riesgo** y asintomáticos, en quienes se hace una prueba rápida con medición periférica <50 mg/dl, se debe comenzar alguna forma terapéutica (ver antes).

Una vez se instaurado el tratamiento, se controla glucemia por algún método (atentos a los métodos continuos no invasivos que están siendo investigados hoy en día) a los 15 y 30 minutos, y se modifica la infusión hasta obtener el objetivo. Una vez que se logran estabilizar niveles, hay que continuar los controles cada 6-8 horas (preprandial). Con el tratamiento, se busca tener niveles de glucemia >50-60 mg/dl. En los casos en los que el RN tiene nutrición parenteral, también se esperan niveles >60 mg/dL.

Una vez que el RN ha tenido, por lo menos, 24 horas de niveles de glucemia adecuados y está recibiendo un aporte correcto de nutrición enteral, se iniciará una disminución progresiva de la infusión, a razón de 1 a 2 mg/kg/minuto día, con seguimiento y observación estrictos. Si durante el proceso de descenso de la infusión aparecen síntomas, hay que aumentar rápidamente la infusión. Si no hay síntomas pero se obtienen glucemias <60 mg/dl que sugieran resistencia al tratamiento, se tiene que confirmar el valor con una glucemia central y subir nuevamente el flujo de infusión. Si esto dura >7-8 días, habrá que pensar en hiperinsulinismo (ver a continuación).

La hipoglucemia neonatal, además de ser sintomática o asintomática, puede ser **transitoria** o "persistente".

Se considera transitoria si:

a. Dura <7 días de vida.
b. Es un problema que se controla y es autolimitado.
c. Es consecuencia de la adaptación neonatal.
d. Requiere relativamente bajas infusiones de glucosa para mantener glucemia (<12 mg/kg/min).

Se considera "persistente" si:

a. Presenta hipoglucemia >7 días de vida.
b. Tiene altas infusiones de glucosa (>12 mg/kg/min).
c. Es de difícil manejo.

Ciertas causas de hipoglucemia más infrecuentes que las mencionadas hasta aquí son "persistentes" e incluyen el ***síndrome de Beckwith-Wiedemann*** y otras causas de hiperinsulinismo.

HIPERINSULINEMIA

En la ***hiperinsulinemia*** (HI), la secreción de ***insulina*** por las ***células beta*** de los ***islotes pancreáticos*** está anormalmente aumentada. La HI tiene dos características fundamentales:

a. Alto requerimiento de glucosa para corregir la hipoglucemia.

b. Respuesta de la hipoglucemia al glucagon exógeno.

La HI aparece en general aislada, pero más raramente puede ser parte de un síndrome genético, como Beckwith-Wiedemann, Sotos, adenoma de páncreas, insulinoma, neuroblastoma congénito y otros. La severidad de la HI es evaluada por la tasa de infusión de glucosa que se requiere para mantener la glucemia normal. El comienzo neonatal de la HI suele ser severo, mientras que si se inicia más tardíamente o es parte de un síndrome, usualmente es menos severo y responde a tratamiento médico. Siempre se debe mantener la glucemia en niveles normales para evitar daño cerebral; para ello, infusión de glucosa y glucagón hasta que se sepa el diagnóstico y se provea el tratamiento específico. El ***diazóxido*** por vía oral es un tratamiento de primera línea. En los casos sin respuesta, se puede considerar agregar análogos de ***somatostatina*** y antagonistas o bloqueadores de calcio.

Las investigaciones diagnósticas requieren medir insulina en forma adecuada con normoglucemia por algunas horas, e imágenes por ultrasonido, tomografía (CT) o resonancia. Estudios más complejos incluyen la "(18) F-fluoro-L-DOPA PET-CT" y el análisis molecular. Las formas focales consisten de hiperplasia adenomatosa focal de las células de los islotesde Langerhans y sólo se curan después de ***pancreatectomía parcial***. La HI difusa involucra las células pancreáticas beta de todo el páncreas. La HI resistente al tratamiento médico con (octreotide, diazoxido oral, antagonistas o bloqueadores de calcio y alimentación continua) puede requerir de pancreatectomía subtotal, pero los resultados postoperatorios son impredecibles.

La ***genética*** de la hiperplasia focal de las células de los ***islotes pancreáticos*** es compleja y combina una mutación de los genes ABCC8 o KCNJ11 heredada del padre, con la pérdida del alelo materno específicamente en las células hiperplásicas. La genética de la HI difusa aislada es heterogénea y puede ser heredada en forma recesiva o dominante. La HI sindrómica es siempre difusa, ya la genética depende del síndrome. Excepto por la HI debida a defecto en los canales de potasio, la mayoría de estos tipos de HI son sensibles al diazóxido. Los puntos salientes para los neonatólogos y pediatras son: i) prevención de injuria o daño cerebral manteniendo la glucemia normal y ii) buscar si la HI es focal, porque puede ser curada definitivamente con una pancreatectomía limitada.

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN (SBW)

Es un trastorno del crecimiento que se caracteriza por ***macrosomía, macroglosia***, visceromegalia, tumores (Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma), onfalocele, hipoglucemia neonatal, pliegues auriculares inusuales, "hemihiperplasia", citomegalia adrenocortical, y anomalías renales como displasia medular, nefrocalcinosis, riñón esponjoso y nefromegalia. Los RN con SBW tienen una tasa de mortalidad elevada, hasta de un 20%, debido a complicaciones y prematurez. La velocidad de crecimiento se enlentece a los 7-8 años de vida. La hemihiperplasia puede afectar regiones segmentarias del cuerpo o tejidos u órganos variados. El diagnóstico of ***Beckwith-Wiedemann*** depende fundamentalmente de los hallazgos clínicos. Sólo un 1% de los casos tiene anormalidades detectables citogenéticamente (cromosoma 11p15). Pero la genética molecular puede identificar diferentes tipos de anormalidades de 11p15 en individuos con SBW: pérdida de metilación en un 50%, aumento de metilación en un 2%-7%, disomía uniparental del cromosoma 11p15 paterno en 10%-20%. En casos familiares, el 40% presenta mutaciones del gen CDKN1C (antes llamado p57 KIP2). La mayoría con SBW tiene cromosomas normales. Aproximadamente el 85% de los pacientes no tiene antecedentes familiares de SBW. Un 15% tiene lo que parece ser una transmisión autosómica dominante. Existe el estudio prenatal por ultrasonido y alfa feto proteína en suero materno, análisis de cromosomas o genética molecular. Los niños concebidos con tecnologías de reproducción asistida tienen más riesgo de trastornos de *"imprinting"*, incluyendo SBW.

El manejo de niños con SBW incluye:

- Tratamiento de hipoglucemia para reducir riesgo de daño al sistema nervioso central.
- Cirugía de pared abdominal y onfalocele.
- Intubación endotraqueal en cuanto se percibe que hay obstrucción parcial de vía aérea.
- Uso de tetinas especiales o tubo nasogástrico para las dificultades alimentarias debidas a macroglosia.
- Cirugía para macroglosia. Raro en RN, pero sí a los 2-4 años.
- Terapia de lenguaje.
- Cirugía en la pubertad para igualar los tamaños de piernas; craneofacial si existe hemihiperplasia facial.
- Búsqueda de tumores embrionales (ecografía abdominal cada 3 meses hasta los 8 años).
- Alfa fetoproteína en los primeros años, para detección precoz de hepatoblastoma.

HIPERGLUCEMIA

La **hiperglucemia** ocurre por iatrogenia (más aporte del tolerado o error en infusión) y en situaciones de estrés, infección, y otras. Los factores de riesgo para hiperglucemia incluyen la prematuridad, por supuesto, ser pequeño para la edad gestacional, el uso de inotrópicos, las infusiones de lípidos y la sepsis. La prevalencia de hiperglucemia está asociada a factores potencialmente modificables.

La evidencia ("la tan mentada y tan ignorada evidencia") NO apoya el uso rutinario de ***insulina***, especialmente porque no es fácil medir su efecto ni mantener la glucemia dentro de los valores deseados. Mientras, está apareciendo la posibilidad de contar con monitores de glucosa en "tiempo real o continuo", lo que ayudará en el manejo de la hipoglucemia resistente o persistente, en la disminución de los flujos de glucosa y en el tratamiento de la hiperglucemia.

Después de una hipoglucemia inicial, por sus reservas limitadas de depósito de glucógeno y grasa, los RN de pretérmino suelen desarrollar hiperglucemia por la combinación de

resistencia periférica (tisular) a la insulina y una deficiencia relativa de insulina. La hiperglucemia se asocia con aumento de morbilidad y mortalidad en RNde pretérmino, por eso hay que intentar, a toda costa, de PREVENIRLA.

Imagine ahora una glucemia de 240 mg/dl. Como lo más común en Neonatología es que la hiperglucemia sea iatrogénica, hay que ser muy cuidadoso en el tratamiento, para no ocasionar "iatrogenia tras iatrogenia". ¿Cuál es posiblemente el mejor de los siguentes?

a. Insulina 0,04-0,1 U/kg/h.
b. Insulina 0,1-0,4 U/kg/h.
c. Insulina 0,5-1 U/kg/h.
d. Insulina subcutánea 1 U/kg.
e. Ninguna.
f. No sé.

¿Sabe qué es el ***Síndrome de Kempe***? Así se denominó al niño golpeado o abusado, ya que fue Kempe el que lo describe por primera vez hace muchos años. A veces existe "el neonato abusado", pero no por los padres sino por neonatólogos: hipoglucemia- hiperglucemia – hipoglucemia – hiperglucemia (y tantos otros abusos, en otros temas descritos en este libro, como midazolam, goteo continuo de morfina, parálisis muscular, diuréticos, infusión continua de diuréticos, CPAP abusivo y más.) La acción más correcta es, por supuesto, prevenir, pero ante la hiperglucemia lo que se tiene que hacer es **reducir la tasa de infusión de glucosa**. A veces, hay que ser tan drástico y tan valiente como para suspender la infusión de glucosa a 0 (cero, o sea, no dar solución cristalina por 30 minutos-2 horas). Cuando la glucemia llega a valores "aceptables" (150-180 mg/dl), recomenzar con la mitad del aporte previo. Valorar glucemia con frecuencia y ascender aporte según necesidad. Hay gente que dice que se debe dar insulina porque así se mantiene la glucosa y la energía intracelular, sobre todo en el cerebro. Esto es lo que llamo "pensamiento de buenos deseos" en la mejor de las circunstancias, o bien, "pensamiento ultra fisiológico-celular". Hacer esto baja la glucemia más rápido, pero hay más prevalencia de hipoglucemia. Además, ahora ya ha quedado bien claro, en estudios randomizados prospectivos (¡el último en el NEJM!), que los resultados de importancia son mucho peores al usar insulina.

Ahora bien, en una circunstancia muy distinta, algunos (muy pocos) RN no toleran el aumento *progresivo y pautado* de la glucosa y entonces no pueden recibir suficientes calorías. En estos raros casos (salvo que sean iatrogénicos), primero hay que mirar el flujo de glucosa en mg/kg/min y en g/kg/día, y sus calorías (no vaya a ser que ya sea suficiente o excesivo). Luego, verificar la cantidad de proteína/kg/día, después la relación proteína/hidratos de carbono. Es fundamental estar seguros de que no hay sepsis (¿incipiente?), hipoxemia, estrés, ni ductus. Si todo eso está como debe ser, entonces y sólo entonces, si NO se puede aumentar lentamente el aporte, se podrá considerar una infusión continua de insulina (0,04-0,1 U/kg/h) **transitoriamente**, para intentar mejorar la tolerancia a la glucosa y promover mejor aporte calórico. El manejo de esto debe ser obsesivo, para no aumentar la morbilidad. Una pregunta más: ¿Sabe usted el resultado de los últimos 10 RN tratados con insulina en su centro? (¿hipoglucemia, muerte, seguimiento a largo plazo?).

La terapia con insulina precoz ofrece muy poco beneficio clínico en RN de muy bajo peso. Reduce la hiperglucemia, pero con más hipoglucemia. En el análisis de intención de tratamiento, la mortalidad a los 28 días fue más alta en el grupo de insulina precoz que en el grupo control (N Engl J Med. 2.008, abajo en referencias).

Un saludo y a comer algo, para no estar hipoglucémicos y cometer aun más errores.

BIBLIOGRAFÍA

- Stanley C.A., Baker L. The Causes of Neonatal Hypoglycemia. N Engl J Med. 1999; 340(15):1200-1.
- Cornblath M., Hawdon J.M., Williams A.F., Aynsley-Green A., Ward-Platt M.P, Schwartz R., Kalhan S.C. Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds. Pediatrics. 2000; 105:1141-1145.
- Still B.J., Kliegman R.M. The Endocrine System. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2004: chap 96.
- Koh Th H.G., Eyre J.A., Aynsley-Green A. Neonatal Hypoglycaemia: The Controversy Regarding Definition. Arch Dis Child. 1988; 63: 1386-88.
- Heck L.J., Erenberg A. Serum Glucose Levels in Term Neonates During the First 48 Hours of Life. J Pediatr. 1987; 110: 119-22.
- Jiménez R., Figueras J., Botet F. "Transtornos de la glucemia". En: Jiménez R., Figueras J., Botet F. Neonatología. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Barcelona, Espaxs, 1995; 290-93.
- Raspall F. "Problemas de adaptación metabólica del recién nacido". En: Natal A., Prats J. Manual de neonatología. Madrid, Mosby/Doyma, 1996; 115-25.
- Pildes R.S., Pyati S.P. Hypoglycemia and Hyperglycemia in Tyni Infants. Clin Perinatol. 1986; 13: 351-75.
- Lucas A., Morley R., Cole T.J. Adverse Neurodevelopmental Outcome of Moderate Neonatal Hypoglycemia. Br Med J. 1988; 297: 1304-08.
- Hawdon J.M., Ward Platt M.P., Aynsley-Green A. Prevention and Management of Neonatal Hypoglycemia. Arch Dis Child. 1994; 70: 60-65.
- Sanjosé M.A., López C., Joya G., Del Castillo F., Hawkins F. "Hijo de madre de riesgo". En: Zafra M.A., Calvo C., García M.L., Baquero F., Arribas A., Jiménez J., Bueno M. Manual de diagnóstico y tratamiento en Pediatría, 3ª ed. Madrid, Publires, 1996; 291-304.
- Pérez Fernández J.L., Delgado A., Crespo A. "El hijo de madre diabética". MDP Pediatr. 1995; 93: 35-47.

- Ogata E.S. Carbohydrate Metabolism in the Fetus and the Nonate and Altered Neonatal Glucorregulation. Pediatr Clin N Amer. 1986; 33: 25-45.
- Collins J.E., Leonard J.V., Teale D. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Small for Dates Babies. Arch Dis Child. 1990; 65: 1118-20.
- Collins J.W., Hoppe M., Brown K., Edivin D.V., Padbury J., Ogata E.S. A Controlled Trial of Insulin Infusion and Parenteral Nutrition in Extremely Low Birth Weight Infants with Glucose Intolerance. J Pediatr. 1991; 118: 921-27.
- Cornblath M. Controversis Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia. Pediatrics 2000; 105 (5).
- Hawdon J.M. Best Practice Guidelines: Neonatal Hypoglycaemia. Early Hum Dev. 2010; 86(5):261.
- Arnoux J.B. et al. Congenital Hyperinsulinism. Early Hum Dev. 2010; 86(5):287-94.
- Stage E. et al. Diabetic Mothers and their Newborn Infants - Rooming-In and Neonatal Morbidity. Acta Paediatr. 2010; 99(7):997-9.
- Ogilvy-Stuart A.L., Beardsall K. Management of Hyperglycaemia in the Preterm Infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95(2):F126-31.
- Mericq V. Prematurity and Insulin Sensitivity. Horm Res. 2006; 65 Suppl 3:131-6.
- Beardsall K. et al. Prevalence and Determinants of Hyperglycemia in Very Low Birth Weight Infants: Cohort Analyses of the NIRTURE Study. J Pediatr. 2010 Jun 4. EPUB ahead of print.
- Sinclair J.C., Bottino M., Cowett R.M. Interventions for Prevention of Neonatal Hyperglycemia in Very Low Birth Weight Infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007615.
- Beardsall K. et al. Early Insulin Therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants. N Engl J Med. 2008; 359(18):1873-84.
- Sola A. Diálogos en Neonatología. Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A; Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica. Buenos Aires. Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.

SECCIÓN

6 NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO EN SU BALANCE HIDROELECTROLÍTICO

Guillermina Chattás | Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

El avance de la tecnología ha incrementado la sobrevida de los recién nacidos y, en especial, de los neonatos de extremado bajo peso al nacer. Un aspecto del cuidado de estos recién nacidos es el manejo de los ***líquidos*** y de los electrolitos. El cuidado del ***balance hidroelectrolítico*** tiene impacto directo sobre la morbimortalidad. La sobrecarga de líquidos está asociada a mayor incidencia de apertura del ductus arterioso, hemorragia intracraneana, displasia broncopulmonar, edema pulmonar y enterocolitis necrotizante[1].

El cálculo de los líquidos en el neonato es individualizado y dinámico (y no por "tablas" de libros). Esto determina que, en forma periódica y según la gravedad del caso, se realice un balance del estado hídrico. La enfermera tiene un rol muy importante en este sentido, ya que está en una situación única para controlar exhaustivamente los ingresos y egresos producidos en el recién nacido, por su permanencia las 24 horas del días junto a él.

Algunos principios importantes de la fisiología del balance hidroelectrolítico son la modificación en la composición corporal, las características del riñón neonatal y las variaciones de las ***pérdidas insensibles***. En cada uno de estos aspectos, se mencionarán cuidados de enfermería para controlar, reducir o evitar el desequilibrio hidroelectrolítico.

DISTRIBUCIÓN DEL AGUA CORPORAL

El ***agua*** es el principal componente del cuerpo humano. Al nacer, el ***agua corporal total*** (***ACT***) constituye un 78-85% del peso corporal en un recién nacido (RN) de término y esta cifra va disminuyendo en los primeros meses de vida, hasta acercarse a 55-60% al año. El ACT se encuentra distribuida en el compartimento intracelular (LIC) y en el compartimento extracelular (LEC). El LIC representa el 25% del peso corporal al nacer y, posteriormente, el 30-40%. El LEC representa el contenido de agua en el espacio intersticial y en el espacio intravascular (plasma), corresponde al 45% del peso corporal al nacer y, posteriormente, al 20-25%. Por un mecanismo que aún se desconoce, en el nacimiento se produce una disminución del agua corporal total a expensas fundamentalmente del LEC y hay traspaso de agua del LIC al LEC[2]. Esta pérdida de agua es una de las causas del descenso de peso corporal en los primeros días de vida, considerado adecuado hasta un 2-3% diario, con un máximo en la primera semana de 7-10% en el recién nacido de término (RNT) 10-15% en el recién nacido de pretérmino (RNPT).

En la regulación del agua corporal, es determinante la osmolalidad del plasma (concentración de solutos representados fundamentalmente por el sodio), la cual permanece casi constante en 285-295 mOsm/kg agua (***osmolalidad***) o 270-286 mOsm/litro de agua (***osmolaridad***) (ver Cuadro 1).

El volumen del compartimento intracelular es mantenido por el potasio y regulado por la bomba sodio-potasio. El volumen intravascular es mantenido por el sodio, regulado por los riñones, conservado por la presión osmótica y dado por las proteínas del plasma. Es muy importante recordar que hay tres principios que regulan el equilibrio hidroelectrolítico de los compartimientos corporales:

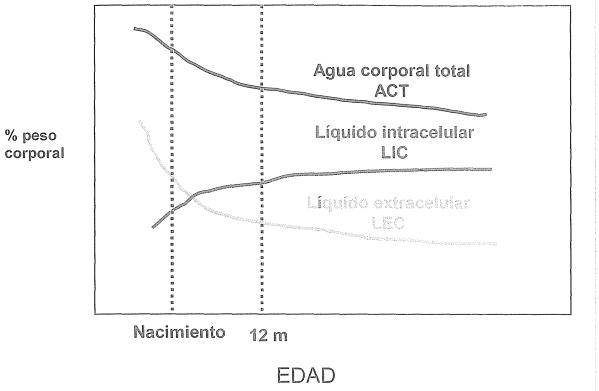
a. Los solutos tienden a desplazarse desde los compartimentos de mayor a los de menor concentración.
b. El agua tiende a desplazarse de los compartimentos más diluidos a los más concentrados.
c. Los iones tienden a desplazarse siguiendo la influencia de sus campos eléctricos para tratar de neutralizar sus cargas.

Cualquier variación en la composición de los líquidos corporales determinará cambios en el volumen de los compartimentos. Por eso es fundamental mantener el balance entre los solutos y los líquidos. Para calcular el ***requerimiento hídrico*** de un recién nacido, hay que desglosar el cálculo de necesidades basales, pérdidas concurrentes y déficit previo. Además, calcular las pérdidas insensibles y conocer en detalle el volumen urinario.

Las ***necesidades basales***, o los líquidos de mantenimiento, se definen como la cantidad que el organismo necesita para remplazar las pérdidas diarias secundarias al funcionamiento normal del sistema respiratorio, la piel, el sistema urinario y el gastrointestinal. Existen algunos mecanismos indirectos para calcular las necesidades basales. Éstos son:

- Cambio de peso.
- Diuresis horaria (valor normal 1 a 4 mL/kg/hora).

>> FIGURA 1. Distribución del agua corporal en el recién nacido



>> CUADRO 1. Causas de hipercalcemia neonatal

- **Osmolalidad:** Concentración de una solución expresada en milimoles/kg de agua plasmática.
- **Osmolaridad:** Concentración de una solución expresada en milimoles de soluto por litro de solución.
- **Densidad:** Método sencillo para valorar la concentración total de solutos en una muestra de orina. Es inexacto, pues puede sobrevalorarse cuando hay cantidades elevadas de glucosa, proteínas o contrastes radiológicos en la orina. La determinación de la osmolaridad urinaria es más exacta a la hora de valorar la capacidad renal de concentrar y diluir la orina.
- **Concentración:** Cantidad de un soluto disuelto en el volumen de una solución.

- Medición del sodio en sangre (valor normal 135 a 145 MEq/L) y orina (valor normal 40 a 70 MEq/L).
- Cálculos de pérdidas insensibles de agua.
- Densidad urinaria (valor normal: 1.010-1.012), osmolaridad urinaria y pH de la orina (valor normal: 4-5).

Las ***pérdidas concurrentes*** son las pérdidas extraordinarias de líquidos y electrolitos:

- Débito por sonda orogástrica, diarrea, otros.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Sangrado.
- Exceso de toma de muestras.
- Pérdidas por evaporación en recién nacidos con vísceras expuestas: gastrosquisis, onfalocele.
- Débito por drenaje torácico.

El ***déficit previo*** es la estimación del volumen para rehidratación, antes de iniciar el tratamiento. Los mecanismos indirectos para reconocer déficits previos son:

- Modificaciones agudas del peso corporal.
- Determinaciones seriadas de electrolitos.
- Disminución del volumen urinario.
- Densidad urinaria aumentada.

Un aspecto práctico para determinar la densidad urinaria en el recién nacido es que el uso de pañales con gel puede modificar su lectura. Es recomendable colocar una torunda de algodón delante de los genitales y exprimir suavemente sobre la tira reactiva para una lectura más fiel. Cuanto más cercana es la emisión de orina a la lectura, más fiel es el valor de ésta.

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIÓN DEL RIÑÓN NEONATAL

Durante la vida intrauterina, el riñón del feto elimina una orina muy diluida, baja en sodio, que influye de forma decisiva en la composición del líquido amniótico. En la 23ª semana, el débito urinario es de 12 mL/hora, aumentando progresivamente hasta alcanzar la cifra de 30 mL/hora al final del embarazo. La multiplicación del número de nefrones se relaciona con el peso y la talla del feto; así, de 2.000 gramos tiene unos 100 nefrones activos y, éste mismo, a los 2.500 gramos tiene 500 nefrones en funcionamiento. En el nacimiento, la función renal no ha madurado totalmente, pero en pocos días o semanas, según la edad gestacional, se hace eficiente y se normaliza durante el primer año de vida.

El 90% de los RN realiza una ***primera micción*** en las primeras 24 horas de vida y todos los neonatos sanos lo hacen antes de las 48 horas.

La ***función renal*** es indispensable para el equilibrio hidroelectrolítico y la regulación del volumen extracelular. Depende de tres factores principales:

1. EL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

El ***flujo sanguíneo renal*** está directamente relacionado con la presión arterial sistémica y con la resistencia a nivel de los vasos glomerulares. En el RN, la presión arterial sistólica es baja (40-80 mm de Hg o menos, según la edad gestacional). Durante las primeras 12 horas de vida del recién nacido, el ***flujo renal*** es de 150 mL/minuto y se duplica en la primera semana. La proporción del gasto cardíaco destinada a los riñones va a aumentar progresivamente, de tal forma que durante las primeras 12 horas recibirá el 5% del gasto cardíaco y, a partir de la primera semana, el 10%. La resistencia a nivel de los vasos glomerulares es muy elevada durante las primeras semanas de la vida, para posteriormente disminuir lentamente. En el RN, las catecolaminas, la angiotensina-aldosterona y la elevación de PaO_2 aumentan las resistencias renales y disminuyen el flujo renal.

2. LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La ***tasa de filtración glomerular*** es la velocidad con que los fluidos son filtrados a través de los glomérulos y, por ende, refleja el funcionamiento renal. En el período neonatal existe un número suficiente de glomérulos, pero no todos serán funcionantes; así, la tasa de filtración glomerular será un 15-30% inferior a la del adulto, aumentando hasta el 50% entre los 5-15 días de vida. Hay circunstancias que afectarán la filtración glomerular en el neonato. Existe un bajo flujo sanguíneo renal inicial, con alta resistencia vascular, lo que condiciona una baja presión de perfusión. La permeabilidad de la membrana glomerular está muy reducida al principio de la vida: el diámetro de los poros de los canales iónicos es de 20 Armstrong en el RN, frente a los 40 Armstrong del adulto. Una forma de tomar la tasa de filtración glomerular es medir el *clearance* renal de creatinina, el método más usado para medir la función renal en neonatos. Al nacer, la concentración de creatinina en plasma es igual a los valores de la madre, entre 0,4 a 0,5 mg/dl. Luego, esto aumenta en los RN, y más aún en los prematuros (normal: 0,6-1,9 mg/dl, según edad gestacional y postnatal).

3. LA REABSORCIÓN Y LA SECRECIÓN TUBULAR

En el RN, la ***función tubular*** es más inmadura que la función glomerular. La excreción y la reabsorción tubular madurarán progresivamente a partir de las 34 semanas de gestación. Los recién nacidos manejan y toleran mal las sobrecargas hídricas y de solutos. La ***capacidad de concentración*** es baja e irá aumentando durante la vida postnatal, hasta que será similar a la del adulto (1.200 mOsmol/litro) después de algunos meses de vida. El *clearance* de Na^+, Cl^+ y K^+ está disminuido. En condiciones de sobrecarga, el riñón del RN no es capaz de excretar el exceso; así, un aporte alto de Na^+ dará lugar a un incremento del volumen del espacio extracelular y puede ir acompañado de edemas.

La reabsorción renal de glucosa está disminuida, por lo que, ante una sobrecarga del aporte debida a un plan de hidratación que no ocurrió correctamente, puede haber diuresis osmótica y deshidratación[3,4,5].

CUIDADOS DE ENFERMERÍA PARA EL CONTROL DE LA FUNCIÓN RENAL

En el RN, el control de diuresis es una técnica relativamente sencilla. En el RN de bajo riesgo, consiste en pesar pañales secos antes de utilizarlos y después de la diuresis, para tomar la diferencia de peso, lo que se estima como mL de orina. Se considera que 1 g de orina es igual a 1 cm^3 o mL. Este método es menos invasivo que una sonda vesical y no presenta efectos colaterales en el recién nacido. El control de peso diferencial debe realizarse en balanzas precisas, donde se pueda pesar de a 1 g, y ésta debe estar ubicada en el sector sucio del office de enfermería. La fidelidad de esta técnica está directamente relacionada con el tiempo entre la emisión de la orina y la obtención del peso diferencial. Cuanto más tiempo pase entre estos eventos, mayor pérdida por evaporación se producirá y habrá un margen de error mayor[7]. Un número importante de estudios muestra que los RN que están expuestos a calor radiante en una servocuna tienen mayor evaporación de la orina y que así se puede modificar la valoración del ritmo urinario. El porcentaje de evaporación durante las dos primeras horas es mayor [8-9]. Algunos autores recomiendan realizar el control por

Otra complicación que tiene esta técnica es la contaminación que se produce cuando el recién nacido presenta deposiciones, sobreestimando el ***ritmo urinario***. El RN de muy bajo peso al nacer, que necesite microclima o humedad en la incubadora, pareciera ser que tiene un valor relativo. Hay algunos estudios que sugieren que la humedad ambiente también podría modificar el control de diuresis. Amey y col. concluyen que los datos del control de diuresis en recién nacidos con ***humedad*** superior a 85% en la incubadora son poco fiables. Si bien los valores de modificación en el peso de los pañales encontrados parecen ser pequeños, son muy relevantes desde el punto de vista de la clínica.

Se espera que el ritmo diurético de un recién nacido sea entre 1 a 4 mL/kg/hora y se considera oliguria-anuria por debajo de 0,5 mL/kg/hora. Los autores encontraron un incremento de 3,06 g en pañales colocados en ambientes con 85% de humedad durante 6 horas. Esto representa un ritmo diurético de 1 mL/kg/hora para un recién nacido de 500 g (3,06 g o mL en 6 horas para 0,5 kg) y, en realidad, el RN tiene oliguria[11]. Los RN que se encuentran con humedad a baja concentración no tienen este problema. La dificultad está en los que son muy pequeños y se hallan en ambientes con humedad relativa >85%. Una posibilidad sería cambiar los pañales frecuentemente, para evitar que la humedad ambiente contaminara su peso, pero no favorecería el cuidado para el neurodesarrollo, donde se intenta disminuir el estímulo táctil y evitar secuelas en su crecimiento.

La utilización de sondas vesicales incrementa la infección asociada a su uso, además de ser dificultosa la colocación en pacientes muy pequeños[12]. Se emplea en pacientes de alto riesgo con gran compromiso hemodinámico y donde sea necesario evaluar estrictamente el ritmo diurético.

La recolección de orina a través de colectores o bolsas recolectoras con adhesivos alteran la integridad de la piel y no permiten colocar en decúbito ventral al recién nacido.

Existe riesgo de desequilibrio de volumen de líquidos relacionado con características del riñón neonatal. Para poder mantener al recién nacido con un requerimiento de líquidos adecuado, se realizarán las siguientes intervenciones de enfermería:

- Monitorizar signos vitales.
- Administrar fluidos y electrolitos por vía parenteral, según indicación, utilizando bombas de infusión.
- Realizar balance estricto de ingresos y egresos.
- Registrar diuresis en mL/kg/hora y mL/kg/día por turno de enfermería, cada vez que se cierra un balance. Para tomar el ritmo diurético o diuresis en mL/kg/hora, dividir la cantidad de orina emitida por la cantidad de horas, dividido el peso del RN. Por ejemplo: si el RN orinó 35 cm en 8 horas y pesa 1.300 gr, hacer 32/8/1.300= 3 mL/kg/hora.
- Chequear peso diario, en la misma balanza, en el mismo horario y siempre previo a la alimentación.
- Controlar perfusión periférica. En un recién nacido, el relleno capilar normal debe ser menor a 3 segundos.
- Valorar clínicamente signos de sobrehidratación o deshidratación. El volumen de LEC puede evaluarse en forma clínica a través del aumento o la disminución del peso, la turgencia de la piel, el estado de hidratación de las mucosas, la presencia de edemas, el relleno capilar y la diuresis. El volumen de compartimiento intravascular se puede tomar a través del estado de la tensión arterial. Para lograr una correcta obtención de la tensión arterial no intensiva, hay que elegir el sitio apropiado, que en el recién nacido es en los miembros superiores. Luego, seleccionar el manguito adecuado de acuerdo con la circunferencia del brazo. Una vez realizada la técnica, retirar el manguito y valorar la extremidad.
- Realizar extracción de análisis para determinar los electrolitos.
- Conocer los valores del día de los electrolitos séricos que influyan en el equilibrio hídrico.
- Si es necesario, utilizar tiras reactivas para determinar pH, densidad urinaria, glucosuria, proteinuria y hematuria, una vez por turno.

PÉRDIDAS INSENSIBLES DE AGUA

Se define como ***pérdidas insensibles de agua*** (PIA) a las que se producen a través de la piel y del sistema respiratorio y se eliminan por evaporación. Son las pérdidas que han existido pero que no podemos medir, diferente del volumen urinario, drenaje gástrico, ostomías, etcétera. En el recién nacido, el 70% de estas pérdidas se da por medio de la piel y el 30% a través del pulmón. Normalmente, las PIA se calculan entre 40-50 mL/kg/día, pero SON MUY VARIABLES, por lo que no se puede confiar en tablas y hay que estimarlas en todo RN prematuro y en el RN críticamente enfermo, al menos, una vez por día durante los primeros 7-10 días.

Las PIA se calculan con la siguiente fórmula:

Pérdidas insensibles = (Ingresos – Egresos [Volumen Urinario]) + Pérdida de peso

Pérdidas insensibles = (Ingresos – Egresos [Volumen Urinario]) - Ganancia de peso

Es muy importante usar las mismas unidades, para no cometer errores. Nuestra recomendación es utilizar volúmenes totales para ingresos, volumen urinario y cambio de peso en el día o en las 12 horas y, luego de hacer las cuentas, dividir por kg de peso. Al hacer esto, se podrán apreciar cambios de PIA de unos 20 mL/kg/día hasta unos 120 mL/kg/día o más, en el mismo RN.

Algunos factores que aumentan la PIA en los recién nacidos son:

- Menor desarrollo de la piel (menor edad gestacional y peso al nacer), ausencia de estrato córneo y disminución del panículo adiposo.
- Mayor permeabilidad de la piel.
- Mayor superficie corporal.
- Mayor flujo sanguíneo cutáneo.
- Mayor riesgo de lesiones cutáneas.

- Algunas de las terapéuticas aplicadas a los recién nacidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN): servocunas.
- Entidades frecuentes, como la taquipnea y la hipertermia.

La luminoterapia moderna NO incrementa necesariamente las PIA (¡No aumentar líquidos de rutina!). El uso de luminoterapia diodos emisores de luz (LED's) no aumenta pérdidas insensibles y no aumenta la temperatura corporal; está indicada en recién nacidos extremadamente prematuros.

Si se controlan las condiciones ambientales, tales como la humedad y el movimiento de aire sobre el recién nacido, se pueden disminuir las PIA.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN LOS RN PARA DISMINUIR LAS PÉRDIDAS INSENSIBLES

- En los de muy bajo peso, el ambiente tiene alto impacto en el ritmo urinario.
- Los prematuros tienen un estrato córneo disminuido, lo que ocasiona un aumento en las pérdidas transepidérmicas de agua[13-14].
- Un cuidado importante es colocarlos en un ambiente con humedad entre 70 y 85%, con el fin de minimizar estas pérdidas, mantener el equilibrio hídrico y de los electrolitos, conservar la integridad de la piel y favorecer la termorregulación. Cuando la piel madura, habitualmente en las primeras semanas de vida, la humedad se puede descender paulatinamente a 55%. La Guías de Práctica Clínica de la *Association of Woman Health Obstetric and Neonatal Nurses (AWONN)*, basadas en la evidencia del cuidado de la piel del recién nacido, recomiendan el uso de ***humedad*** entre el 70 y el 90% durante 7 días en todos los recién nacidos menores de 30 semanas. Luego de este período, ir descendiendo paulatinamente a 50%, hasta los 28 días de vida[15]. Esta no es una práctica habitual en nuestros países, dado que la humidificación se realiza en forma "casera", no utilizando sistemas de humidificación con servocontrol en las incubadoras. Es preferible el uso de sistemas de humidificación servocontrolados en incubadoras que activen calor y la evaporación de agua en forma separada a la circulación de calor, en lugar de humidificación pasiva a través de bandejas con agua. El empleo de incubadoras con humedad servocontrolada brinda humedad por ebullición del agua en el depósito reservorio de la cámara del humidificador, mantiene la humedad alta y constante, reduce las pérdidas insensibles, disminuye la pérdida de peso, utiliza menor temperatura ambiental, y se asocia con menor frecuencia de hipernatremia y menos soporte hídrico sin efectos adversos en los parámetros clínicos[16]. Se realizó una contaminación intencional producida en el sistema de servohumedad y en el habitáculo (*in vitro*), no encontrando aumento del índice de infecciones[17].

Existe riesgo de desequilibrio de volumen de líquidos relacionado con PIA aumentadas. Es importante detectar los factores que las elevan y actuar sobre ellas.

Algunas intervenciones de enfermería que disminuyen la PIA son:

- No utilizar servocunas o usarlas sólo hasta la estabilización del RN; luego, emplear incubadoras, privilegiando el uso de aquéllas con doble pared para los prematuros extremos.
- Proveer un buen sistema de humidificación en incubadoras con servocontrol de humedad.
- Utilizar sabanas plásticas. Disminuyen las pérdidas de agua, atenúan la fluctuación de calor, disminuyen el consumo de oxigeno y son más efectivas que las carcasas rígidas[18].
- Asegurar una adecuada temperatura y humedad en la administración de gases, con halo, bolsa o respirador.

REGISTROS EN LA HOJA DE BALANCE

Para cuantificar el estado hídrico del recién nacido, se debe realizar la hoja de balance, que debe ser parte de los controles de enfermería. Hay que llevar a cabo estos controles según el estado del RN, con una periodicidad entre una hora y 8-12 horas. Al finalizar el turno, todos los ingresos y egresos deben estar cuantificados.

Se consideran **ingresos** para incluir en la hoja de balance del recién nacido:

- Administración de planes de hidratación y expansiones.
- Administración de coloides y hemoderivados.
- Administración de medicaciones, diluciones y soluciones utilizadas para permeabilizar vías endovenosas y catéteres umbilicales.
- Alimentación por vía oral a través de sondas gástricas o biberones.

Se consideran **egresos** para incluir en la hoja de balance del recién nacido:

- Fundamentalmente: Diuresis (volumen urinario)

Otros son:

- Catarsis
- Pérdidas extraordinarias: debito gástrico, vómitos, debito por drenajes
- Volumen de sangre extraída para muestras de laboratorio.

Para el balance de agua es importante, también, pensar en la relación ***egresos/ingresos*** (E/I) que normalmente es <1,0 (es decir, tenemos menos ***volumen urinario*** que ingresos). La proporción E/I suele ser de alrededor de 30-70% (relación E/I= 0,3-0,7).

Si los ingresos superan el volumen urinario (egresos), como debe suceder normalmente, se dice que la relación (E/I) es **negativa (<1,0).** Si los egresos superan los ingresos se dice que la relación es **positiva** (más volumen urinario que ingresos). En los RN, esta relación es muy variable en los primeros días y depende de muchos factores (estado clínico, edad gestacional y postnatal, diuresis previa no medida antes de nacer o en sala de partos, hormonas circulantes, madurez renal, uso de presión exagerada en el respirador o CPAP, etcétera). A veces, no hay diuresis en las primeras 12-24 horas de vida (tal

vez hubo en útero o en sala de partos) y por eso se debe ser muy cauto con el aporte de líquidos inicial. Si no hubiese diuresis ni PIA, el RN se puede ahogar con 50-70 mL/kg/día. Luego, al pasar las horas y los primeros días, el volumen urinario aumenta, pudiendo llegar a 70-120 mL/kg/día (3-5 mL/kg/h). En los días iniciales, el objetivo es que el RN tenga un balance de agua negativo y descienda de peso. Si se calculan las PIA como fue mencionado antes, a eso se le suma el volumen urinario y se elige ese volumen como aporte de líquidos, el RN tendrá un balance de agua neutro y no descenderá de peso. Tomemos como ejemplo el segundo día de vida en un RN de 1.500 g con SDR grave en IMV. PIA calculadas: 70 mL. Volumen urinario medido: 60 mL. Total: 130 mL/día. En este caso, son 87 mL/kg/día. El plan será dar menos de 87 mL/kg/día y valorar el volumen urinario cada 4-6 horas para ver si hay que hacer cambios, sin esperar 24 horas.

Todos los registros de ingresos y egresos debes ser reales y anotarlos cuando ya se han producido. Si un plan de hidratación comienza a las 8:00 AM, recién podrá registrar el ingreso a partir de las 9:00 AM, es decir que el registro se hace en forma retrospectiva.

Una recomendación importante es que, al elegir un modelo de hoja de balance hídrico, se puedan llevar a cabo los controles en forma horaria, o con menor periodicidad si es necesario. En el triángulo superior, se registrará el volumen ingresado desde el último control realizado y, en el triangulo inferior, se acumularán los ingresos obtenidos, de manera que simplemente al sumar los parciales se conozca el estado hídrico del recién nacido, en cualquier momento del día Cuadro 4.

El ritmo diurético se puede calcular en mL/kg/h y, en este caso, si el RN tuviera 1.250 g, sería 2,4 mL/kg/h para estas 8 horas.

La administración de líquidos endovenosos debe ser realizada, siempre, con bombas de infusión. Es imposible cuantificar adecuadamente con una guía de microgotero 3 ó 4 microgotas, dando un margen de error muy importante. Recuerde que si hay un paciente que tiene un plan a 5 microgotas, recibe por hora 5 mililitros de solución. Es decir que, haciendo el control de ingresos cada dos horas, el RN debería haber recibido 10 mL. Esto es más exacto con bombas de infusión. La administración de alimentación por sonda o *gavage* se anotará en el momento de producida la ingesta, restando el residuo gástrico si lo hubiera. Con relación al control de residuo alimentario, si fuese alimenticio, y menor del 40% del volumen de la ración de leche, se descuenta de la cantidad a administrar. Si el residuo es bilioso o porraceo, se descarta y se comunica como signo de alarma.

El control de extracciones de sangre se realiza para prevenir la anemia iatrogénica del prematuro.

La catarsis se anota con cruces (+), de acuerdo con su tamaño, de + a +++. Como ya hemos dicho, puede sr contaminante del ritmo diurético cuando se realiza por pesada de pañal. El volumen urinario se mide por uno de los distintos métodos de recolección de orina[6,9,10,11].

>> CUADRO 4. Modelo de hoja de balance

HORARIO	INGRESOS EV (ML)	ATB	ALIMENTACIÓN	DIURESIS (ML)	SANGRE (EXTRACCIÓN) (ML)	DÉBITO GÁSTRICO	CATARSIS
X	4,5		0	0			
X	4,5.....9		0	0			
X	etcétera			10.....10			
X				0.....10			
X				0.....10			
X				0.....10			
X				14.....24			
Total del Turno	36		0	24			
Ritmo diurético				**mL/kg/h**			

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Vol. I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

1. Hartnoll G., Betremieux P., Modi N.Body Water Content of Extremely Preterm Infants at Birth.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Jul.; 83(1):F56-9.
2. Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology. 10th edition. WB Saunders 2000.
3. Bissinger R. Renal Physiology Part 1: Structure and Function. Neonatal Network 1995; 14 (4):9-20.
4. 4Seaman S. Renal Physiology Part II: Fluid and Electrolyte Regulation. Neonatal Network 1995; 14(5):5-11.
5. Semama D.S., Bouziane M., Allaert F.A., Gouyon J.B. Body Fluid Osmolality and Tonicityin Preterm Infants. Pediatr Nefhol. 2001; 16:906.
6. Kenner, C. Assessment and Management of Genitourinary Dysfunction. In Kenner C., Lott J., Flandermeyer A. (Eds.). Comprehensive Neonatal Nursing: A Physiologic Perspective. WB Saunders 1998; 620-647.
7. Hermansen M.C., Buches M.Urine Output Determination from Superabsorbent and Regular Diapers Under Radiant Heat.Pediatrics 1988 Mar.; 81(3):428-31.
8. Baumgart S. Partitioning of Head Losses and Gains in Premature Newborn Infants Under Radiant Warmers. Pediatrics 1985; 75:89.
9. Cooke R.J., Werkman S., Watson D. Urine Output Measurement in Premature Infants. Pediatrics 1989; 83:116-118.
10. Oddie S., Adappa R., Wyllie J. Measurement of Urine Output by Weighing Nappies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004 Mar.; 89(2):F180–F181.
11. Amey M., Butchard N., Hanson L., Kinross D., Mannion M., Parsons J., Wright I.M. Cautionary Tales From the Neonatal Intensive Care Unit: Diapers May Mislead Urinary Output Estimation in Extremely Low Birthweight Infants. Pediatr Crit Care Med. 2008 Jan.; 9(1):76-79.
12. Foxman B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbility, and Economics Costs. Am J Med. 2002; 113:5S-135.
13. Agren J., Zelenin S., Hakansson M., et al.Transepidermal Water Loss in Developing Rats: Role of Aquaporins in the Immature Skin.Pediatr Res.2003 Apr.; 53(4):558-65.
14. Chiou Y.B., Blume-Peytavi U.Stratum Corneum Maturation. A Review of Neonatal Skin Function.Skin Pharmacol Physiol.2004 Mar-Apr; 17(2):57-66.
15. Lund C., Kuller J., Raines R., Ecklund S., Archambault M., O'Flaherty P. Evidence-Based Clinical Practice Guideline, Neonatal Skin Care. 2nd. Edition. 2007.
16. Meritano J., Rolando N., Solana C., Miranda A., Valenzuela E., Guerra J., Moretto H., Gaidimauskas A., Miragaya J. "Comparación de dos métodos para reducir la pérdida insensible de agua en recién nacidos prematuros de muy bajo peso". Revista Sardá 2008, N°1; 11-17. Disponible en http://www.sarda.org.ar/publicaciones/Consultado. En línea el 13 de agosto de 2009.
17. Agostini H., Graf S., de Forteza E., et al. "Sistema de humidificación para incubadora neonatal: Ensayo funcional y bacteriológico". Revista Argentina de Bioingeniería 2005; 11 (1):16-23.
18. Baumgart S. Reduction of Oxygen Consumption, Insensible Water Loss, and Radiant Heat Demand with Use of a Plastic Blanket for Low-Birth-Weight Infants Under Radiant Warmers. Pediatrics 1984 Dec.; 74(6):1022-8.

Capítulo

ALTERACIONES DEL EQUILIBRO ÁCIDO-BASE

IX

Secciones

1. Aspectos prácticos de la acidosis neonatal
2. Aspectos prácticos de la alcalosis neonatal

ACIDOSIS NEONATAL

1

Augusto Sola

El conocimiento es como una esfera: cuanto más grande, mayor es el contacto con lo desconocido.

Pascal

Tanto se ha dicho y hecho de lo que no se sabe. Tan poco de lo que sí se sabe.

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

Esta sección es muy similar a lo escrito en 1.987 en el primer libro de texto neonatal de mi autoría. Es de interés, al menos para mí, ver que, pese a lo dicho en aquel entonces, recién en los últimos 5 años comienzan a tomarse medidas menos reactivas en relación con el uso del ***bicarbonato*** en cada vez más centros neonatales. Sin embargo, aún queda mucho por caminar para alcanzar un punto más cercano al equilibrio para cada recién nacido. La mayoría de los desequilibrios o alteraciones del ***estado ácido-base*** (EAB) en el período neonatal son secundarios a insuficiencia respiratoria, que puede ocasionar acidosis respiratoria pura o acidosis respiratoria combinada con ***acidosis metabólica***.

La transición rápida de la vida intrauterina a la vida extrauterina produce alteraciones metabólicas muy importantes en los RN, pero la mayoría de los RN atraviesa el trabajo de parto y el período de transición sin alteraciones del EAB. Sin embargo, todos los recién nacidos tienen algún grado de acidosis en comparación con los valores considerados normales para el adulto. Así, los valores de pH son menores y los valores de déficit de base son mayores en el período neonatal inmediato.

En algunos RN internados en UCIN puede aparecer *acidosis metabólica* de severidad moderada o grave durante las primeras horas de vida o durante cualquier otro momento del período neonatal. Las causas son múltiples pero, en general, pueden ser el resultado de influencias maternas adversas, alteraciones orgánicas o funcionales de órganos específicos y de errores congénitos del metabolismo. Estos últimos son una causa rara y poco frecuente en relación con las otras causas de acidosis metabólica neonatal y no serán discutidos en este capítulo.

El tratamiento específico de la acidosis metabólica requiere identificar correctamente la alteración fisiológica subyacente. En el RN, la *acidosis metabólica* acompaña a muchas condiciones como asfixia, shock, sepsis, enterocolitis necrotizante, enfermedades pulmonares, cardiopatías congénitas, insuficiencia renal y otras. Todas ellas, además de la acidosis per se, pueden tener efectos importantes sobre la función cardiopulmonar del recién nacido. Por ello, en algunos de estos casos es importante la corrección de la acidosis. A diferencia de esto, la acidosis aislada es rara pero prácticamente no presenta efectos adversos sobre el organismo y no requiere correcciones intempestivas si todos los parámetros hemodinámicos son normales.

ALGUNOS CONCEPTOS FISIOLÓGICOS

Debido al efecto de la concentración de iones hidrógeno sobre la función enzimática, existe un rango estrecho de ***pH*** dentro del cual es compatible la vida (pH 6,85 a pH 7,80). En condiciones normales, el pH se mantiene entre 7,30 y 7,42 con una concentración de iones hidrógeno cercana a los 40 nanoEq/L (esto sólo representa una millonésima parte de la concentración de sodio y bicarbonato por litro). El pH es un término logarítmico y tiene una relación inversa con la concentración de ***iones hidrógeno.*** Según la ecuación de ***Henderson-Hasselbach***:

$$pH = 6{,}10 + \log. \frac{HCO_3}{0{,}03\ PCO_2}$$

Mientras la relación bicarbonato/0,03 PCO_2 se mantenga en 20, el pH será de 7,40.

ACIDOSIS Y ACIDEMIA

La *acidosis* implica un exceso de ácido en el organismo. Si la acidosis es *metabólica*, el HCO_3 será *bajo* y el ***exceso de base*** será *negativo*. La ***acidemia*** se define como una disminución de pH (o un aumento de la concentración de iones hidrógeno) circulante. La acidemia metabólica se caracteriza por un *pH bajo* en asociación con una concentración plasmática de HCO_3 baja y exceso de base negativo. Siempre que hay acidemia habrá acidosis. Sin embargo, puede existir acidosis *sin* acidemia. Esto se observa en los casos en que aun con HCO_3 bajo y exceso de base (EB) negativo, el pH se mantiene normal debido a la compensación respiratoria. En este caso habrá acidosis *sin* acidemia.

EXCESO DE BASE

La suma de las bases conjugadas en 1 litro de sangre es de cerca de 48 mEq/L. Esto constituye la base buffer de la sangre: HCO_3 + "Buf".

Clínicamente, es importante conocer la *modificación* producida en la ***base buffer***, o sea, cómo se aparta la base buffer del valor normal de 48 mEq/L. ***Siggard-Andersen*** denominó a esta modificación en la base buffer ***exceso de base***. Esto se representa de la siguiente manera: base buffer observada - base buffer normal= exceso de base (EB).

Si el EB es un número positivo, la base buffer es mayor que lo normal. En este caso, o se ha agregado base a la sangre o se ha removido ácido (alcalosis metabólica). El valor normal para el EB en los RN no es 0 (cero), sino que es de alrededor de -3,5 mEq/L (rango de -2 a -5 mEq/L como valores normales). Si el EB es menor (número negativo, por ej., -8 mEq/L), se ha perdido base o se ha agregado ácido (acidosis metabólica).

COMPENSACIÓN

La compensación es el **proceso fisiológico secundario** que ocurre en respuesta a una alteración primaria del equilibrio ácido-base. Por medio de la compensación se mejora la modificación del pH acercándolo más a lo normal. En los casos de acidosis leve puede producirse *compensación completa*, y así el pH alcanza valores normales. En este caso, habrá acidosis metabólica **sin** acidemia. Si el pH no llega al valor normal se habla de *compensación parcial*. Cuando no se observa ningún efecto compensatorio, se habla de acidosis metabólica *descompensada*.

La compensación es un término diferente a la *corrección*. Ésta última incluye los mecanismos fisiológicos que corrigen *completamente* la anormalidad primaria. En la acidosis metabólica, la reducción del pH estimula la ventilación en pocos minutos y se produce un descenso *compensatorio* de la PCO_2. La *corrección* final de la acidosis depende de la excreción renal de la sobrecarga de ácido. Pero este último proceso puede ser deficitario o muy lento en el neonato, sobre todo en los más prematuros.

Imaginemos un RN con acidosis láctica que produce suficiente ácido láctico para disminuir el HCO_3 plasmático de 24 a 12 mEq/L. Si la PCO_2 se mantuviese en 40 torr, el pH descendería a 7,10 según la ecuación de Henderson-Hasselbach.

$$pH = 6{,}10 + \log. \frac{12}{0{,}03 \times 40} = 7{,}10$$

Pero si la PCO_2 disminuye a 25 torr por hiperventilación, el pH se mantendrá en 7,30.

$$pH = 6{,}10 + \log. \frac{12}{0{,}03\ 25 = 7{,}30} = 7{,}30$$

En ambos casos la *acidosis* metabólica es la misma, con déficit de bicarbonato plasmático y con exceso de base negativo. Sin embargo, el grado de *acidemia* es muy distinto (7,10 y 7,30 de pH).

> Compensación respiratoria

Ya se han adelantado conceptos referentes a la compensación respiratoria de la acidosis metabólica. La acidosis estimula los quimiorreceptores que controlan la respiración y, debido a este estímulo, se aumenta la ventilación alveolar, disminuye la PCO_2 y aumenta el pH. En el tronco cerebral y el bulbo existen áreas quimioensibles que responden al pH intersticial cerebral. Además, los quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos y en el arco aórtico responden al descenso del pH estimulando la ventilación. La compensación respiratoria comienza en pocos minutos. Se dice que por cada *1 mEq/L que desciende el* HCO_3, *la* $PaCO_2$ *disminuye 1,2 torr*. Esta relación, aún cuando sólo es aproximada, es útil en la clínica. *Por ejemplo*, con HCO_3 de 22-24 mEq/L, la $PaCO_2$ es de alrededor de 40 torr, pero con HCO_3 de 9 mEq/L, la PCO_2 esperada debe ser de aproximadamente 22 torr. Esto se debe a que el descenso del HCO_3 es de unos 15 mEq/L y por lo tanto el descenso esperado de la $PaCO_2$ es de 18 torr (15 x 1,2). Como la $PaCO_2$ normal puede estimarse en 40 torr, la $PaCO_2$ esperada en este caso será de 22 torr (40-18). Así, en acidosis metabólica importante, la $PaCO_2$ *normal* debe descender *significativamente y no ser* 40 torr. Si es de 40, indica grave alteración de la ventilación alveolar. En resumen, cuando existe acidosis metabólica si uno calcula el descenso esperado de PCO_2 en relación con la *disminución* que existe en la concentración de HCO_3 plasmático, de alguna manera se puede evaluar la capacidad de ventilar adecuadamente del neonato (por lo tanto, su capacidad de compensar). Sin embargo, en la mayoría de los casos de acidemia neonatal por acidosis metabólica existe algún grado de compromiso en la ventilación. Por lo tanto, en la mayoría de los casos **no** se producirá el descenso esperable de la $PaCO_2$. Al no ser la $PaCO_2$ tan baja como la calculada teóricamente, la acidemia está agravada por el compromiso respiratorio.

Entonces es importante recordar que cuando existe acidosis metabólica grave, la $PaCO_2$ de 40 torr indicará incapacidad de

ventilar adecuadamente. Así, los valores de $PaCO_2$ muy alejados del calculado para el descenso de HCO_3 representan una alteración *mixta* del equilibrio ácido-base, aun cuando **no** haya hipercarbia. La asociación de acidosis metabólica con acidosis respiratoria denota una alteración ventilatoria o enfermedad pulmonar asociada a la alteración metabólica.

Otro ejemplo: Si el HCO_3 es 6 mEq/L y la PCO_2 desciende adecuadamente, el pH podrá acercarse a 7,22. Pero si la PCO_2 se mantiene en 40 torr (en este caso, **grave deficiencia** de ventilación alveolar), el pH sería de 6,80, lo que es potencialmente letal.

> *Pasos a seguir al recibir un EAB de un RN*

A lo largo de los años, he encontrado que analizar el EAB siguiendo un orden es de suma utilidad clínica para evitar confusiones. Cada uno de los pasos, en orden, nos ayudan a aclarar la evaluación clínica de a un RN por vez.

1. NO mirar un EAB y tomar una decisión clínica refleja o reactiva. Inicialmente, preguntarse y responderse: ¿Quién es el RN? ¿Qué edad tiene? ¿Qué problemas tiene?
2. No dejar de hacerse las preguntas de 1 antes de reaccionar frente a los números en un EAB.
3. Mirar el pH. ¿Hay acidemia? (responder sí o no).
4. Mirar la $PaCO_2$. ¿Hay hipocarbia, normocarbia, hipercarbia? (responder claramente).
5. Mirar el EB. ¿Hay acidosis metabólica? (responder sí o no).
6. Así, ya tienen la información importante.
7. Por supuesto, según el RN, mirar la PaO_2 y el bicarbonato, pero no confundirse.
8. No utilizar el valor de saturación.

Ejemplos:

- pH: 7, 26 $PaCO_2$: 37 torr EB: -10
  3: SI; 4: Normocarbia; 5: Acidosis metabólica
- pH: 7, 15 $PaCO_2$: 52 torr EB: -11
  3: SI; 4: Hipercarbia; 5: Acidosis metabólica
- pH: 7, 26 $PaCO_2$: 62 torr EB: -3
  3: SI; 4: Hipercarbia; 5: NO Acidosis metabólica

> Buffering

Además de la compensación respiratoria, el organismo responde ante un aumento de iones hidrógeno con otros tres mecanismos con el objetivo de compensar la acidosis. Los tres mecanismos son:

a. Buffering extracelular.
b. Buffering intracelular.
c. Excreción renal de la carga de iones hidrógeno.

BUFFERING EXTRACELULAR

El ***buffering extracelular*** comprende aproximadamente entre un 40 y un 50% de los sistemas buffers del organismo. El 15 al 20% del buffering extracelular se produce en la *sangre* por medio del bicarbonato y la hemoglobina y un 25 a 30% en el *intersticio* (por medio del HCO_3). Alrededor del 55 al 60% de la carga ácida que recibe el organismo será eventualmente neutralizada en el espacio *intracelular* (el buffering intracelular).

Buffering *extracelular*: esta respuesta se produce casi inmediatamente y es la más rápida de las respuestas metabólicas. Veamos un ejemplo de cómo se produce este mecanismo de neutralización de una carga ácida. Si se agregaran 12 mEq de H^+ en cada litro de líquido extracelular, el HCO_3 del plasma disminuirá de 24 mEq/L a 12 mEq/L para poder realizar su función de buffer. Si la PCO_2 se mantiene constante y se utiliza la ecuación

$$H^+ = 24 \times \frac{PCO_2}{HCO_3}$$

se puede realizar el siguiente cálculo en este ejemplo:

$$H^+ = 24 \times \frac{40}{12} = 80 \text{ nanoEq/L (pH= 7,10).}$$

Aun cuando en este caso los H^+ han aumentado 12 mEq/L (que es lo mismo que 12.000.000 de nanoEq), la concentración de H^+ libre ha aumentado de un valor normal de 40 nanoEq/L a 80 nanoEq/L. O sea, que en este ejemplo la concentración de H^+ *sólo* ha aumentado 40 nanoEq/L. Por lo tanto, más del 99,99% del H^+ ha sido neutralizado por el HCO_3. Esta neutralización se debe fundamentalmente al HCO_3 *intersticial*. Sólo una pequeña fracción del buffering total se logra por el HCO_3 *plasmático*, pero la concentración del HCO_3 plasmático disminuye en forma proporcional a la reducción de los buffers corporales totales.

En el neonato, la ***reserva de HCO***$_3$ del líquido extracelular es *escasa* en comparación con el adulto. Por ejemplo, un recién nacido de 2 kg con una concentración de HCO_3 de 20 mEq/L y un volumen del líquido extracelular de 450 mL/kg, tendrá una reserva de HCO_3 de sólo 18 mEq (2 x 20 x 0,450). Esta reserva *total* de 18 mEq es muy inferior a la reserva de HCO_3 en el líquido extracelular del adulto, que es de cerca de 450 mEq. Esto demuestra la relativa incapacidad del neonato de compensar en forma estable y permanente la carga ácida que puede producirse en el organismo.

BUFFERING INTRACELULAR Y CONCENTRACIÓN DE K^+ PLASMÁTICO

Los iones hidrógenos también entran a las células y son neutralizados por los ***buffers intracelulares*** (proteínas, fosfatos y el CO_3 del hueso). Como se ha mencionado, alrededor del 55 al 60% de una carga ácida será eventualmente neutralizada en el espacio *intracelular*. Este mecanismo comienza más tardíamente que el mecanismo de buffering extracelular y sólo empieza a responder de 2 a 4 horas después de la presencia de acidosis.

La *reserva de bicarbonato intracelular* es de sólo 6 mEq en un recién nacido de 2 kg. Esto se deriva porque la concentración de HCO_3 intracelular es de 10 mEq/L y el volumen intracelular es

de aproximadamente 300 mL/kg: 2 x 10 x 0,300= 6 mEq. En un adulto la reserva de bicarbonato intracelular es de 550 mEq.

El ingreso de iones hidrógeno a la célula se acompaña siempre de salida de K^+ desde la célula al espacio extracelular. En general, *por cada 0,10 que desciende el pH, aumenta la concentración de K^+ plasmático en aproximadamente 0,6 mEq/L.* Así, con acidemia puede existir hiperkalemia, aun cuando las reservas corporales de K^+ pueden estar disminuidas debido a las pérdidas renales. Al corregir la acidosis puede sobrevenir hipokalemia importante si las reservas corporales están disminuidas. Es importante recordar que si existe acidosis e hipokalemia, esto puede ser muy grave y potencialmente letal. En estos casos, la corrección del potasio plasmático debe comenzar rápidamente, al mismo tiempo o aun antes que la corrección de la acidosis.

EXCRECIÓN RENAL DE IONES HIDRÓGENO

El RN, y más aún el RN de pretérmino, presentan grandes limitaciones para eliminar iones hidrógeno como H^+ libre. Esto se debe a una incapacidad relativa de descender el pH urinario a valores por debajo de 5. En muchos casos, la inmadurez renal coincide con la producción de orinas con pH relativamente elevados en relación con la acidosis corporal. Obviamente, si esto sucede, no se puede realizar la excreción renal de los iones hidrógeno que se encuentran en exceso en el organismo. Además, la eliminación de orinas con pH de durante varios días puede ser la causa de acidosis metabólica en el recién nacido de pretérmino.

Otra manera de excretar iones hidrógeno es la respuesta que se monta a nivel celular cuando desciende el pH. En estos casos, aumenta la producción celular de NH_3 y por lo tanto la excreción de NH_4. Sin embargo, esta función también está limitada en el período neonatal.

La respuesta renal y celular nunca comienzan antes de 24 horas después de producida la acidosis. La respuesta es completa entre 3 y 5 días. La *corrección* de la acidosis metabólica generalmente requiere del tratamiento de la causa subyacente o anormalidad primaria y de la excreción del exceso de iones hidrógeno.

CONCEPTO DE ANIÓN RESTANTE

Aún cuando el cálculo de ***anión restante*** no es muy utilizado en los casos más frecuentes de acidosis neonatal, es importante recordar su significado.

El NaCl y el HCO_3 son los iones de mayor concentración en el plasma. Normalmente, el Na^+ es **mayor** a la suma de Cl^- y HCO_3 en 9 a 14 mEq/L. La carga negativa de la proteína constituye la mayor parte de este anión restante que se define como la *concentración de aniones necesaria para neutralizar al catión Na^+*.

Veamos tres ejemplos:

Si se acumula ***ácido clorhídrico*** en el organismo, se producirán las siguientes reacciones químicas:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$$

El efecto neto en este caso es el reemplazo del HCO_3 extracelular por Cl^-. Así, la suma de Cl^- y HCO_3 permanece constante y por lo tanto el anión restante será normal.

Cuando se acumulan *iones hidrógeno* con otro ácido que no sea Cl^-, el HCO_3 extracelular consumido será reemplazado por otro anión y no por Cl^-. Por lo tanto, la suma de Cl^- y HCO_3 será menor y *aumentará el* anión restante (esto se observa en los casos ***de acidosis láctica***, por ejemplo).

En otro caso diferente, como por ejemplo cuando hay acidosis por pérdida excesiva de HCO_3, esta pérdida generalmente se acompaña de pérdida equimolar de Na^+. Por lo tanto, en estos casos el anión restante será normal.

En resumen, las situaciones en las que se encuentra **normal** el anión restante (9 a 14 mEq/L) son:

1. *Pérdidas de HCO_3* (acidosis tubular renal distal o proximal, insuficiencia renal, diarrea, etcétera).
2. *Aportes inadecuados* (alimentación parenteral, hipercloremia, etcétera).
3. *Disfunción renal* (pielonefritis, uropatía obstructiva, hipoaldosteronismo).

Los casos en los que el anión restante está **aumentado** (mayor de 14 mEq/L) son:

a. *Acidosis láctica* (por hipoxia, mala perfusión, anemia, etcétera).
b. *Hipotermia.*
c. *Cetoacidosis*
d. *Errores congénitos del metabolismo.*

CAUSAS QUE GENERAN ACIDOSIS METABÓLICA EN EL RECIÉN NACIDO

I. Disminución de la perfusión.
II. Pérdida de buffer extracelular.
III. Aumento de H^+ extracelular.

CAUSAS FRECUENTES DE ACIDOSIS METABÓLICA EN EL RECIÉN NACIDO

I. DISMINUCIÓN DE LA PERFUSIÓN

a. Shock (hipovolémico, cardiogénico, séptico).
b. Asfixia.
c. Hemorragia (anemia).
d. Insuficiencia respiratoria (disminución de PO_2).
e. Mala distribución de la perfusión.
f. Ductus.

g. Enterocolitis necrotizante.
h. Deshidratación.
i. Hipotermia.

II. PÉRDIDA DE BUFFER EXTRACELULAR

a. Acidosis tubular renal (inmadurez).
b. Diarrea (pérdidas gastrointestinales).

III. AUMENTO DE H^+ EXTRACELULAR

a. Aporte inadecuado de líquidos (alimentación parenteral, Cl^-).
b. Hipotermia.
c. Excesivo trabajo muscular.
d. Anormalidades metabólicas (glucemia, insulina, errores congénitos del metabolismo).

EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO CON ACIDOSIS

Antes de pensar en tratar un RN con bicarbonato, hay que pensar y evaluar críticamente.

- EAB: diagnóstico, severidad, evaluación del grado de compromiso y/o compensación respiratoria, detección de hipoxia. Antecedentes (asfixia, cianosis, hipotermia, RPM, etcétera).
- Examen clínico (patología de base, edad gestacional y postnatal, perfusión, presión arterial, frecuencia respiratoria y cardíaca).
- Hemograma: anemia, infección.
- Electrolitos: K, glucemia, Cl, evaluación de anión restante.
- Orina: diuresis, acidosis tubular (pH), insuficiencia renal, olor característico, sustancias reductoras.
- Otros: NH_4, aminoácidos, ácidos orgánicos, ***ácido láctico***.
- Las nuevas máquinas para medir el pH tienen la capacidad de determinar ácido láctico fácilmente, lo que puede ser de valor adicional en la UCIN. Sin embargo, el ácido láctico es producido por metabolismo anaeróbico y pasa al espacio extracelular donde consume buffers, principalmente el HCO_3^- y en la actualidad se sugiere que no es la fuente principal de iones H^+. El exceso de H^+ probablemente se deba al consumo de los depósitos de energía celular (hidrólisis de ATP a ADP y fosfato inorgánico). Cuando hay lactacidemia, la acidosis estimada por el pH y exceso de base no se correlaciona con los niveles sanguíneos de lactato.

MANEJO DE LA ACIDOSIS NEONATAL

Ante un RN con acidosis siempre debe recordarse que la acidosis es un *síntoma*. Se debe intentar identificar la etiología general y la específica. Siempre el valor de pH y de exceso de base debe relacionarse a la edad postnatal y a la patología de base. El objetivo es poder corregir la **causa primaria** en todos los casos. ¡NO hay que dar oxígeno en exceso!

Confrontado con el RN con acidosis se debe dejar claro si la acidosis se acompaña de acidemia (pH bajo) o no y, además de diferenciar la acidosis metabólica de la acidosis respiratoria (hipercarbia o normocarbia cuando debería haber hipocarbia; ver antes), se debe *identificar* el grado de componente respiratorio si es que existiera. Si existe algún grado de componente respiratorio, se deben utilizar *medios respiratorios* para la corrección si el pH es $\leq$ a 7,15-7,20. Como medida general, siempre se debe identificar el impacto metabólico sobre la compensación respiratoria. Para ello, se debe recordar que *por cada 1 mEq/L que desciende el bicarbonato, la PCO_2 disminuye 1,2 torr y* que una PCO_2 de 30 torr puede *no ser una PCO_2 normal si* el grado de acidosis metabólica es muy severo.

Se deben reconocer y recordar las respuestas probables de los sistemas buffers y las respuestas esperables a nivel renal, y siempre se debe aspirar a corregir la causa primaria de la acidosis.

En general, las modificaciones leves del pH (por ejemplo pH= 7,25) no requieren intervención agudamente en el período neonatal, sobre todo si la acidosis es sólo metabólica. También debemos tener en cuenta que el EB normal de un RN pretérmino enfermo no es 0, sino menos 3 a menos 4. O sea, que si el EB es -6, no es una situación de igual magnitud que en un niño más grande o un adulto.

Obviamente, debe intentar explicarse por todos los medios por qué el pH se encuentra descendido y el exceso de base es anormal. Siempre debe realizarse una evaluación de cada caso individual y no considerar un pH o un exceso de base determinado como indicadores exclusivos del grado de gravedad o de la necesidad de corrección. Un pH de *7,25 no es igual a* otro pH de 7,25. Es importante evaluar las probables causas, el estado general del recién nacido, la función miocárdica previa y actual, la presión arterial, el hematocrito y la presencia o no de patología respiratoria y ductus. Si la perfusión está *disminuida* en forma global y el pH es *menor o igual a 7,15* (debido a acidosis metabólica), se puede considerar mejorar la perfusión por medio de expansores de volumen (sangre, glóbulos, fisiológico) según los antecedentes, el cuadro clínico y la edad postnatal. Por supuesto, si la causa es un ductus permeable, hipotermia, sepsis u otra, se debe tratar la causa de base, y siempre optimizar la concentración de hemoglobina para aumentar el contenido de oxígeno en la sangre.

¿ADMINISTRACIÓN DE BICARBONATO?

Hay una serie de consideraciones importantes que siempre deberían recordarse antes de siquiera pensar en administrarle ***bicarbonato*** a un RN.

El bicarbonato se ha usado y se sigue usando de más en neonatología, sin evidencia clara de beneficios importantes. El número de RN *que realmente* requiere bicarbonato es muy escaso. No se debe considerar a la acidosis como el problema de base y no se debe tratar solamente al síntoma. Mucho menos se debe tratar un EB de -6 a 7. Como se dice que "nunca hay

que decir nunca", casi ningún RN requiere bicarbonato para su reanimación en la sala de partos. El tratamiento en la mayoría de estos casos incluye solamente ventilación, perfusión y oxigenación adecuadas. Si bien todos los RN con asfixia perinatal presentarán algún grado de acidosis metabólica, en muchos de estos casos esa acidosis corrige progresivamente con el tratamiento adecuado de base.

Además, existe un número de RN, generalmente de bajo peso para la edad gestacional y con hipoxia intrauterina crónica, que si son controlados presentan un grado de acidosis metabólica. Si la función hemodinámica, la perfusión periférica y la función renal son adecuadas, no debe corregirse con bicarbonato ya que esta acidosis corregirá con el correr de las horas o los días.

En general, no se debe administrar bicarbonato si existe un componente respiratorio de la acidosis. Es necesario recordar aquí que no es sólo la PCO_2 de más de 65-70 mmHg la que podría contraindicar el uso de bicarbonato, sino que una PCO_2 de 40, o aun de 35 mmHg, pero inadecuada para el grado de acidosis existente, sería una contraindicación relativa de la utilización de bicarbonato. En estos casos, se debe *ventilar* y ver si con esto solamente se logra el ascenso del pH a valores más cercanos a lo normal (véase antes).

Las indicaciones de administración de bicarbonato *no son precisas*, pero que se ha utilizado de más no caben dudas. Por esto, el RN debe ser valorado y revalorado críticamente antes de administrar bicarbonato. Si bien no hay evidencia estadística de mejoría en variables de importancia, debemos esforzarnos por descubrir la necesidad de cada RN en cada caso individual. En general, existe cierto acuerdo en administrar bicarbonato en los casos en que el pH es persistentemente $\leq$7,10, la PCO_2 es $\leq$30 torr y el ***exceso de base*** es de alrededor de -18 mEq/L o menos, con un HCO_3 de 8 mEq/L **después** de la primera hora de vida. Sin embargo, debe recordarse que con otros valores también puede estar precisamente indicada la utilización de bicarbonato y, por ello, debe considerarse cada caso en forma individual, evaluando la edad postnatal y la patología de base. Por ejemplo, un caso típico es el de la ***hernia diafragmática*** grave en la que puede existir acidosis metabólica grave (pH 6,85-7,00) y PCO_2 anormalmente elevada (55-70 mmHg) aun con ventilación artificial. En este caso debe administrarse bicarbonato lentamente para corregir el pH y el EB (manteniendo la ventilación para evitar un ascenso de la PCO_2) mientras se decide el momento óptimo para cirugía. En estos casos puede llegar a ser beneficioso mejorar el pH para evaluar si se libera la vasoconstricción pulmonar, y mejora la perfusión pulmonar y la función miocárdica.

¿Cuál es la dosis si se decide usar bicarbonato? La dosis utilizada es de 1 a 4 mEq/kg, o también puede utilizarse la fórmula de 0,3 x peso x exceso de base deseado - exceso de base actual. (También puede utilizarse la fórmula de 0,3 x peso x HCO_3 deseado - HCO_3 actual).

CONCENTRACIÓN DEL BICARBONATO

Los preparados comerciales de bicarbonato tienen una concentración 1 molar. Esta solución contiene 1 mEq/mL. La osmolaridad de esta solución es de 1.800 mOsm (6 veces la del plasma). Esta solución debe diluirse solamente en *agua destilada* antes de ser administrada. La dilución recomendada para el bicarbonato 1 molar es la de preparar una solución que sea 0,5 molar, o sea 1 mEq cada 2 mL de solución. Para ello se diluye el volumen determinado de bicarbonato en un volumen *igual* de agua destilada (dilución 1:1). Por ejemplo, si se desean administrar 4 mEq de bicarbonato, se tomarán 4 mL de solución 1 molar y se diluirán en 4 mL de agua destilada. El volumen de esta solución al 0,5 molar será de 8 mL y contendrá 1/2 [0,5] mEq de bicarbonato por cada mL de solución. La infusión de bicarbonato debe ser muy lenta y nunca se debe administrar más rápidamente que 0,5 mEq/kg/min.

RIESGOS DE LA UTILIZACIÓN DEL BICARBONATO EN EL RECIÉN NACIDO

Son muchos los riesgos que existen cuando se administra bicarbonato. Para disminuir la incidencia de complicaciones se debe diluir y administrar el bicarbonato como fue señalado antes.

1. Cuando el bicarbonato se administra rápidamente, puede producirse un desplazamiento brusco de agua del espacio intracelular al extracelular. Así puede producirse ***deshidratación del espacio intracelular*** y eventualmente hemorragia intracraneana.
2. Al administrar bicarbonato se realiza en cierta medida una *expansión de volúmen* extracelular.
3. El aporte de sodio debe ser incluido en los balances y se debe cuidar de no realizar un aporte excesivo de sodio. Así, uno de los riesgos es la *sobrecarga de sodio*.
4. Cuando el pH se corrige bruscamente, se puede producir una *disminución brusca del potasio plasmático*; al aumentar el pH disminuye la concentración de iones hidrógeno y con ello disminuye la concentración de potasio plasmático (véase antes para las relaciones de H^+ con K^+).
5. Con la corrección de la acidosis también puede *disminuir* bruscamente el ***calcio iónico***, aun cuando la concentración de calcio total sea la misma. Esto se debe a que durante la acidosis la fracción de calcio que no está unido a proteínas o a otros iones es mayor. Al corregir la acidosis el calcio vuelve a combinarse y por lo tanto disminuye la fracción de calcio iónico.
6. Además, al aumentar el pH bruscamente se *aumenta la afinidad de la hemoglobina* por el oxígeno, lo que *disminuye* la entrega de oxígeno a los tejidos.
7. Un último riesgo es el de la producción de la *acidosis paradojal del sistema nervioso central*. Esto se debe a que el bicarbonato atraviesa la barrera hematoencefálica y se

convierte en CO_2, por lo que ocasiona, aun en presencia de un pH sanguíneo normal, la presencia de una acidosis respiratoria en el sistema nervioso central.

Finalmente, debemos señalar dos riesgos serios de la administración de bicarbonato: el primero es el de *omitir la valorización adecuada* de problemas importantes. El segundo sería el riesgo de no utilizarlo, por temores infundados, cuando está realmente indicado. Si bien estos casos son infrecuentes, cuando esto sucede las consecuencias pueden ser graves y el RN podría deteriorarse seriamente en una *"espiral descendente"*. Los riesgos del uso de bicarbonato se resumen en el siguiente cuadro.

CUADRO: RIESGOS DEL USO DEL BICARBONATO

1. Desplazamiento brusco de agua del espacio intracelular al extracelular.
2. Deshidratación intracelular (hemorragia intracraneana).
3. Expansión de volumen extracelular.
4. Sobrecarga de sodio.
5. Disminución brusca del potasio plasmático.
6. Disminución del calcio iónico.
7. Aumento de PCO_2 (si existe ventilación fija).
8. Aumento de afinidad de hemoglobina por oxígeno.
9. Acidosis paradojal del sistema nervioso central (intracelular).
10. En el sistema nervioso central podría amplificar el daño celular inicial post asfixia.
11. Si se produce alcalosis e hiperosmolaridad se asocia con más mortalidad.
12. Aumenta la concentración de troponinas cardíacas.
13. Riesgos si no se utiliza cuando está realmente indicado..

Otra droga de uso potencial para la acidosis es el ***THAM***. Esto ha sido mucho menos estudiado aun que el bicarbonato. No está disponible en la mayoría de los países de nuestra región.

CONSECUENCIAS DE LA ACIDOSIS

Es corriente creer que la acidosis *per se* ocasiona alteraciones graves en el organismo. Sin embargo, no queda realmente claro si la acidosis aislada puede ocasionar alteraciones serias. Lo que generalmente se observa es que la acidosis agregada a la patología de base (que además ocasiona acidosis) provoca trastornos serios en algúnas de las funciones del organismo. Lo que se sostiene clásicamente es que la acidosis puede disminuir la función enzimática, la función celular y la función orgánica. En estos casos, se vería alterada la función cerebral, miocárdica y pulmonar. En el período neonatal, la acidosis *aislada* nunca es grave y es muy difícil que ocasione alteraciones como las mencionadas. Sin embargo, en general la acidosis tiene una causa subyacente y se encuentra casi siempre en RN moderada o críticamente enfermos. Para estos casos es importante recordar que con un pH $\leq$7,10 puede alterarse la función miocárdica en RN *enfermos y* además dificultarse la posibilidad de acción de las drogas inotrópicas. Por ello, en *estos* casos podría considerarse la utilización de bicarbonato para la corrección del pH. En relación con el pulmón, se sabe que la acidosis ocasiona disminución de la perfusión y del flujo pulmonar con aumento de la resistencia vascular pulmonar, lo que es peor si existe hipoxia. Si existiese sospecha o posibilidad de hipertensión pulmonar persistente o hipoflujo pulmonar, debería evitarse que el pH se mantenga <7,10, si bien no hay estudios controlados que avalen esto.

ACIDOSIS POR DILUCIÓN

Debe recordarse que una dilución exagerada del volúmen extracelular, como puede ocurrir con *expansión de volúmen excesiva*, sobre todo si se utiliza solución fisiológica o soluciones dextrosadas, puede ocasionar ***acidosis por dilución***. Este riesgo existe en todos los RN, pero la posibilidad es mayor en aquellos que tienen alteraciones de la ventilación y dificultades para disminuir la PCO_2. En los casos de dilución del espacio extracelular, el ácido carbónico se disocia *más y* por lo tanto libera más iones hidrógeno. Esto conducirá a la acidosis. Con HCO_3 de 24 y un volumen extracelular determinado, el pH es de 7,40. Si se realiza ***expansión de la volemia*** o se utilizan soluciones hipertónicas y se produce una deshidratación del intracelular con expansión del extracelular, el volúmen extracelular será mayor, el HCO_3 corporal total no habrá cambiado pero la concentración de HCO_3 será de 18 y el pH habrá descendido a 7,30. Por un mecanismo similar, pero a la inversa, es que se produce la denominada ***alcalosis por contracción*** del espacio extracelular.

EN RESUMEN

Los sistemas neonatales de buffer aumentan significativa y progresivamente después del nacimiento, en relación con el aumento gradual del espacio intracelular. La capacidad de los sistemas respiratorios y renales del RN para compensar y corregir la acidosis es muy limitada, por lo que existe una tendencia natural a la acidemia (pH <7,35) en sangre arterial, especialmente en condiciones críticas. La acidosis severa altera la contractilidad miocárdica y reduce la respuesta a catecolaminas; la acidosis leve a moderada, por otro lado, podría constituir una respuesta adaptativa que protege a las células en situaciones de hipoxia y/o hipoperfusión.

El uso de bicarbonato ha sido excesivo y debe corregirse este exceso en la práctica clínica. Las guías de ILCOR del 2.005 para reanimación dicen que sólo muy raramente puede ser útil el uso de bicarbonato en la resucitación neonatal. El bicarbonato no es capaz de revertir la acidosis intracelular y hasta podría agravarla (***acidosis paradójica*** o intracelular). El bicarbonato en el sistema nervioso central podría aumentar o amplificar el daño celular inicial post asfixia. El bicarbonato tampoco mejora por sí mismo la contractilidad ni la hemodinamia y en neonatos se demostró que la infusión de bicarbonato EV aumenta la concentración de ***troponinas*** cardíacas. La alcalosis y la hiperosmolaridad, si se producen post tratamiento

con bicarbonato, se asocian con mayor mortalidad. Se podría recomendar usar bicarbonato en una resucitación prolongada, o en caso de acidosis metabólica **severa** o cuando hay hiperkalemia, y sólo luego de restaurar y lograr ventilación y circulación adecuadas.

La acidosis metabólica secundaria a hipoxia es un mal signo cuando se exceden los mecanismos adaptativos de la célula y se deplecionan las reservas de energía celular. Por ello, se debe tratar la *causa* de la acidosis (si es **conocida** y tratable) y restaurar la fisiología para satisfacer los requerimientos celulares de oxígeno y nutrientes. En la acidosis severa no se debe dar oxígeno en exceso pero sí se debe optimizar el nivel de hemoglobina para aumentar el contenido de oxígeno y tal vez así la entrega de oxígeno a los tejidos.

Podemos concluir entonces que es mucho lo que se sabe del equilibrio ácido base y del bicarbonato y es bueno repasarlo cada tanto. Sin embargo, no hay evidencia clara basada en estudios controlados de cuándo el uso de bicarbonato es realmente de beneficio en la práctica clínica neonatal. Que se ha usado de más innecesariamente, no caben dudas. Sin embargo, hay muchas opiniones y consensos, pero eso no nos da "La respuesta" de que **nunca** haya que usarlo ni de qué hacer en casos graves e inusuales, como algunos de los mencionados anteriormente. Si alguna vez existiera la evidencia, muy diferente a la opinión de expertos, debemos aprenderla rápidamente. Mientras tanto, no debemos continuar utilizando bicarbonato por demás en las unidades neonatales o de rutina en la reanimación neonatal, sólo para corregir un mejor valor de pH. Tampoco ha llegado el momento de erradicar el uso de bicarbonato por completo. Saber lo que se sabe y saber lo que no sabemos es siempre necesario para intentar descubrir la necesidad de **cada** recién nacido, pero es aún de mayor importancia en este tema del uso del bicarbonato.

BIBLIOGRAFÍA

El lector podrá encontrar material sobre este tema en libros de fisiología y en artículos publicados. Como decía al comienzo, escribimos sobre esto desde 1.987. Puede ser de alguna utilidad complementar la lectura con:

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2.009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Vol I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2.001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1.987-1.993.
- Winters R.W. Physiology of Acid-Base Disorders. Winters RW Editor. The Body Fluids in Pediatrics. Boston; Little, Brown & Co; 2nd Edition; 1.982; Pp23-56.
- Ammari A.N., Schulze K.F. Uses and Abuses of Sodium Bicarbonate in the Neonatal Intensive Care Unit. Curr Opin Pediatr 2.002, 14:151-156.
- Aschner J.L., Poland R.L. Sodium Bicarbonate: Basically Useless Therapy. Pediatrics 2.008; 122: 831-835.
- Boyd J.H., Walley K.R. Is there a Role for Sodium Bicarbonate in Treating Lactic Acidosis From Shock? Curr Opin Crit Care 2.008; 14: 379-383.
- Wyllie J., Niermeyer S. The Role of Resuscitation Drugs and Placental Transfusions in the Delivery Room Management of Newborn Infants. Semin Fetal Neonatal Med 2.008.
- Niermeyer S., Vento M. Is Oxygen Necessary for the Resuscitation of Newborn Infants? J Matern Fetal Neonatal Med 2.004; 15: 75-84.
- Friedlich P.S., Seri I. Regulation of Acid-Base Balance in Fetus and Neonate. Polin RA, Fox WW, Abman SH Eds. Philadelphia; Saunders/Elsevier; 3rd Edition; 2.004; Pp 1361-1364.
- Gehlbach B.K., Schimidt G.A. Bench-to-Bedside Review: Treating Acid-Base Abnormalities in the Intensive Care Unit. Critical Care 2.004; 8:259-265.
- Forsythe S.M., Schmidt G.A. Sodium Bicarbonate for the Treatment of Lactic Acidosis. Chest 2.000; 117:260-267.
- Singer R.B., Deering R.C., Clark J.K. The Acute Effects on Man of a Rapid Intravenous Infusion of Hypertonic Sodium Bicarbonate Solution, Part II: Changes in Respiration and Output of Carbon Dioxide. J Clin Invest 1.956; 35: 245-253.
- Kette F., Weil M.H., Von Planta M., Gazmuri R.J., Rackow E.C. Buffer Agents do not Reverse Intramyocardial Acidosis During Cardiac Resuscitation. Circulation 1.990; 81: 1660-1666.
- Kette F., Weil M.H. and Gazmuri R.J. Buffer Solutions May Compromise Cardiac Resuscitation by Reducing Coronary Perfusion Pressure. JAMA 1.991; 266: 2121-2126.
- Cooper D.J., Herbertson M.J., Werner H.A., Walley K.R. Bicarbonate does not Increase Left Ventricular Contractility During L-Lactic Acidemia in Pigs. Am Rev Respir Dis 1.993; 148: 317-322.
- Cooper D.J., Walley K.R., Wiggs B.R., Russell J.A. Bicarbonate does not Improve Hemodynamics in Critically Ill Patients Who have Lactic Acidosis. A Prospective, Controlled Clinical Study. Ann Intern Med 1.990; 112: 492-8.
- The International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on Science with Treatment Recommendations for Pediatric and Neonatal Patients: Neonatal Resuscitation. Pediatrics 2.006; 117: 978-988.
- Recommendations for Specific Treatment Modifications in the Canadian Context. Addendum To The 2.006 NRP Provider Textbook. Revised March 2.007. http://www.Cps.Ca/ENGLISH/Proedu/NRP/Nrpcommittee.Htm.
- Van Den Dungen F.A.M., Van Veenendaal M.B., Mulder A.L.M. (2.009). Clinical Practice: Neonatal Resuscitation. A Dutch Consensus. Eur J Pediatr 2.009; DOI 10.1007/S00431-009-1091-0.
- Berger T.M., Pilgrim S. (2.009). Reanimation Des Neugeborenen. Anaesthesist; 58:39-50.
- Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A., Nakajima W. Neurobiology of Hypoxic-Ischemic Injury in the Developing Brain. Pediatr Res 2.001; 49: 735-71.
- Gunn A.J., Thoresen M. Hypothermic Neuroprotection. Neurorx 2.006; 3: 154-169.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ALCALOSIS NEONATAL

Augusto Sola

Los que dicen que algo no puede hacerse, no deberían interrumpir a quienes lo están haciendo.

Mark Hansen

Las condiciones para la conquista son siempre sencillas. Sólo debemos trabajar un tiempo, soportar un tiempo, creer siempre y retroceder jamás.

Séneca

INTRODUCCIÓN

La alcalosis es un término clínico que indica un trastorno hidroelectrolítico en el que hay un aumento en la alcalinidad (o basicidad) de los fluidos del cuerpo, es decir, un exceso de base (álcali) POSITIVO en los líquidos corporales. En alcalosis con exceso de base (EB) elevado (metabólica), el pH suele estar por encima del valor normal (reducción en la concentración de iones hidrógeno en el plasma sanguíneo arterial), pero no necesariamente. El pH puede ser normal, o sea haber alcalosis metabólica **sin *alcalemia***. En otras situaciones, el pH puede estar elevado (alcalemia) y no haber alcalosis con EB aumentado. ¿Puede pensar en las diferentes situaciones en que esto puede suceder?

Por ejemplo, respire rápido, baje su $PaCO_2$. ¿Qué pasa con su pH? Esto es hipocarbia con alcalemia y el EB no se modifica. (Algunos llaman a esto alcalosis respiratoria).

Otro ejemplo: un RN tiene hipocloremia importante y algo de hipokalemia. El pH es 7,51, el EB +11, la $PaCO_2$ es 48 mmHg. ¿Hay alcalemia? Sí, claro. ¿Hay alcalosis metabólica? Sí, por supuesto. También hay una pequeña elevación de la $PaCO_2$, probablemente en intento de que el pH no sea aún más alto. ¿Qué pasa aquí? Tal vez innecesario uso de diuréticos.

Otro ejemplo: un RN tiene pH es 7,58, el EB +16, la $PaCO_2$ es 61 mmHg. ¿Hay alcalemia? Sí, seria. ¿Hay alcalosis metabólica? Sí, mucha. También hay una elevación de la $PaCO_2$, probablemente en intento de que el pH no sea aún más alto. ¿Qué pasa aquí? Tal vez mal preparada la solución de nutrición parenteral.

La alcalosis metabólica se puede originar por diferentes causas. El mecanismo subyacente de la ***alcalosis metabólica*** consiste en la acumulación de bases o pérdida de ácidos sin una pérdida equivalente de bases en los líquidos del organismo. Generalmente, se utiliza el término alcalemia en aquellos casos en los que el pH arterial es >7,45 y alcalosis cuando el EB >2-4 en neonatos.

Debido a que son los pulmones los que, cuando funcionan bien regulan la disminución (o el aumento) en el nivel de dióxido de carbono, se usa el término "respiratorio" cuando el pH está alto y hay hipocarbia. Pero si el EB no está aumentado hay alcalemia debido a hipocarbia – hiperventilación. Lo mismo si la $PaCO_2$ está aumentada, el pH es bajo y el EB no está disminuido: hay acidemia debido a hipercarbia-hipoventilación y no hay acidosis metabólica.

Debido a que son los riñones los que regulan el estado ácido/básico metabólico del cuerpo, el aumento del nivel de bicarbonato o la pérdida de ácidos son las causas directas del fenómeno llamado alcalosis metabólica. La alcalosis metabólica es ocasionada entonces por un exceso de bicarbonato en la sangre. La ***alcalosis hipoclorémica*** es aquella causada por una deficiencia o pérdida extrema de cloruro (debido, por ejemplo, al uso de

furosemida en neonatología o a omitir sales de cloruro en la alimentación parenteral). El vómito importante y la estenosis pilórica también son causas de alcalosis hipoclorémica, pero NO en el neonato en UCIN críticamente enfermo. Puede ser que ocurra algún caso infrecuente de abundantes y frecuentes residuos gástricos. En esos casos, los riñones reemplazan la pérdida de cloruros mediante la conservación de bicarbonato (alcalosis). La ***alcalosis hipopotasémica*** o hipokalémica se debe a la reacción del riñón a una deficiencia o pérdida extrema de potasio que también puede ser provocada por el uso de algunos medicamentos diuréticos.

La alcalosis compensada se presenta cuando el cuerpo ha compensado parcialmente la alcalosis, alcanzando el equilibrio normal ácido/básico, aun cuando los niveles de bicarbonato y dióxido de carbono permanezcan anormales en términos absolutos (ambos aumentados).

Exploraremos brevemente causas de alcalosis metabólica en neonatos, sus posibles efectos colaterales y sus posibles tratamientos.

¿HAY ALGUNA CAUSA NO IATROGÉNICA DE ALCALOSIS METABÓLICA EN NEONATOLOGIÁ?

La acidemia y acidosis metabólica tienen muchas causas. ¿La alcalosis metabólica? Mi analogía aquí es similar a lo que digo de hipoxia e hiperoxia. Existen muchas causas de hipoxia, las de hiperoxia somos NOSOTROS. Existen muchas causas de acidosis. Muy pocas de alcalosis, y en UCIN casi siempre somos nosotros.

Cuando se establece el diagnóstico de alcalosis metabólica es importante distinguir los factores que la inician y los mecanismos que la mantienen. Por ejemplo, si hay mucho fosfato, acetato, gluconato o lactato, o poco cloruro en la alimentación parenteral, el riñón de un RN puede **no ser capaz** de suprimir la excreción renal de ácido y aumentar la excreción de bicarbonato para eliminar el exceso de álcali rápidamente (ver antes cómo aún puede retenerse bicarbonato en estas situaciones). De la misma manera, el riñón neonatal puede no ser capaz de excretar bien el bicarbonato si se ha dado bicarbonato endovenoso, o mucho citrato con transfusiones de glóbulos o con exsanguinotransfusiones.

Los principales factores que generan una alcalosis metabólica son:

a. Adición o administración de álcali a los líquidos orales o parenterales.
b. Pérdida de iones hidrógeno (ácidos).
c. Aumento de la reabsorción de bicarbonato (en depleción de cloro y de potasio y cuando hay exceso de mineralocorticoides).
d. Pérdida de cloruros (y potasio).
e. Falta de aporte de cloruros y potasio.

Para que se mantenga o perpetúe una alcalosis metabólica se necesita uno de los siguientes mecanismos:

1. Ingresos continuos de álcali.
2. Aumento continuado en la reabsorción de bicarbonato (persistencia de causas nombradas).
3. Retención de sodio.

Una pausa: ¿alguien da diuréticos a RN? ¿Del tipo furosemida? ¿Para qué? Bueno, los dio y el RN los recibió. Y tiene contracción del volumen vascular, hipocloremia, pH alto y $PaCO_2$ alta para compensar (¡el RN hipoventila!). Y ahora, porque tiene natremia baja le mete sodio. En fin. ¿Saben usted y su jefe y el neonatólogo de guardia que el déficit de volumen ocasiona la denominada ***alcalosis de contracción***? Y que el déficit de volumen impide la excreción de sodio al acelerar el intercambio con los iones hidrógeno, y por lo tanto, se elimina hidrógeno y se promueve la reabsorción de bicarbonato. La combinación de necesidad de sodio y descenso del cloruro explica la alcalosis metabólica sostenida por el abuso de diuréticos y la presencia de la hipercapnia. ¿Ya va comprendiendo que esta combinación suele ocurrir en RN con displasia broncopulmonar (DBP)? Y es nuestra responsabilidad evitarlo y revertir los factores renales que prolongan la alcalosis y los factores respiratorios que prolongan o aumentan la hipercarbia. El mecanismo renal compensador, como el aumento de excreción de HCO_3 y la disminución de excreción de H^+, está limitado en el RN pero se limitan aún más por la depleción de K^+ o Cl^- usualmente presentes como parte del estado clínico *causal* de la alcalosis (los diuréticos en este caso).

¿CUÁL ES EL SIGNO CLÁSICO DE UN ANIMAL O UN HUMANO CON ALCALOSIS METABÓLICA?

El signo clásico derivado de la menor concentración de iones H^+ es la ***hipopnea*** o hipoventilación. ¿Y qué causa esto? Ya lo sabe: hipercarbia (aumento de $PaCO_2$). Y si hay patología respiratoria o DBP ¿qué hace el clínico? NO desciende el respirador o lo aumenta.

Esto de la hipoventilación en los animales es peor aún si hay ***hipokalemia*** además de alcalosis metabólica con menor concentración de iones H^+. Por eso no se debe permitir hipokalemia en estos casos.

Puede haber hipotensión, normotensión o aun hipertensión. A la vez, en los casos severos puede haber letargo, agitación, tetania, hiporreflexia, arritmias por hipokalemia, y hasta desorientación y

eventualmente coma. Todo esto se resuelve con la corrección de la alcalinemia. Puede haber hipoxemia y/o más requerimientos de oxígeno por depresión de la ventilación y por aumento de la CO_2 alveolar.

Otros trastornos metabólicos que se deben evaluar son hipomagnesemia (esta puede explicar la tetania) y la calcemia, total e iónica.

¿EN QUÉ CONDICIONES ES BAJA LA CONCENTRACIÓN DE Cl^- EN LA ORINA?

- Cuando hay escaso aporte.
- Con pérdidas gástricas o intestinales.
- En fibrosis quística.
- Con tratamiento diurético después de algunas dosis y en uso crónico.

Cuando el Cl^- es bajo en orina (alrededor de <12-15 mEq/L) la alcalosis es sensible al aporte de Cl^-.

Por otro lado, el cloro urinario está **elevado** en el uso reciente y de pocas dosis de furosemida y en condiciones infrecuentes y raras como la ***estenosis de arteria renal***, el síndrome de Bartter, el síndrome de Cushing y otros. Cuando el Cl^- es alto (alrededor de >15 mEq/L) la alcalosis es resistente al aporte de Cl^-.

DIURÉTICOS Y MÁS DIURÉTICOS EN LA UCIN

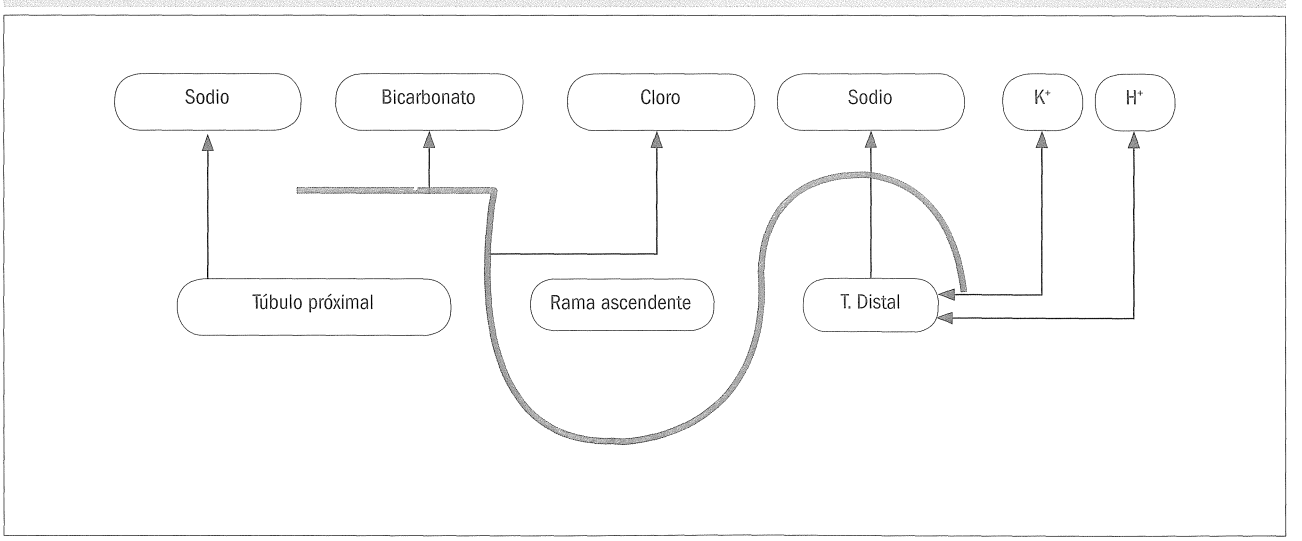
Los ***diuréticos*** son las drogas que más comúnmente conducen a alcalosis metabólica hipoclorémica en las UCIN. El ácido etacrínico y la furosemida actúan en el asa de Henle bloqueando el transporte de Cl^-, K y Na^+ en la rama gruesa ascendente. Las tiazidas producen alcalosis metabólica reabsorbiendo sodio y cloro en el túbulo contorneado distal.

La alcalosis metabólica por diuréticos se produce por las siguientes razones:

- Pérdidas urinarias de sodio, potasio, calcio y cloro.
- La pérdida de potasio produce hipokalemia y aumento de la reabsorción tubular de HCO_3^-.
- La pérdida de potasio hace que se intente retener potasio a nivel tubular, y eso se hace en intercambio por iones hidrógeno y así se excretan más hidrogeniones por la orina.
- Además, el sodio y los iones hidrógeno entran en la célula (más alcalemia).
- Las pérdidas de sodio y agua producen hipovolemia (alcalosis por contracción).
- Los diuréticos producen hipovolemia e hipocloremia, lo que lleva a:
  - Alcalosis por contracción.
  - Disminución de flujo plasmático renal. (¿Oliguria?).
  - Hiperaldosteronismo. (Más oliguria, más problemas).
  - Con hipocloremia, la furosemida pierde acción (y los clínicos dan más y más furosemida o inician una infusión continua, vaya a saber por qué. ¿Dónde está la evidencia?).

Las cinco figuras y los esquemas siguientes intentan simplificar las diversas situaciones fisiopatológicas en el riñón y el sistema respiratorio asociadas con alcalosis, displasia broncopulmonar y el (¿innecesario? ¿excesivo?) uso de diuréticos. Además, como puede verse, la hipokalemia puede agravarse por el uso de beta-adrenérgicos.

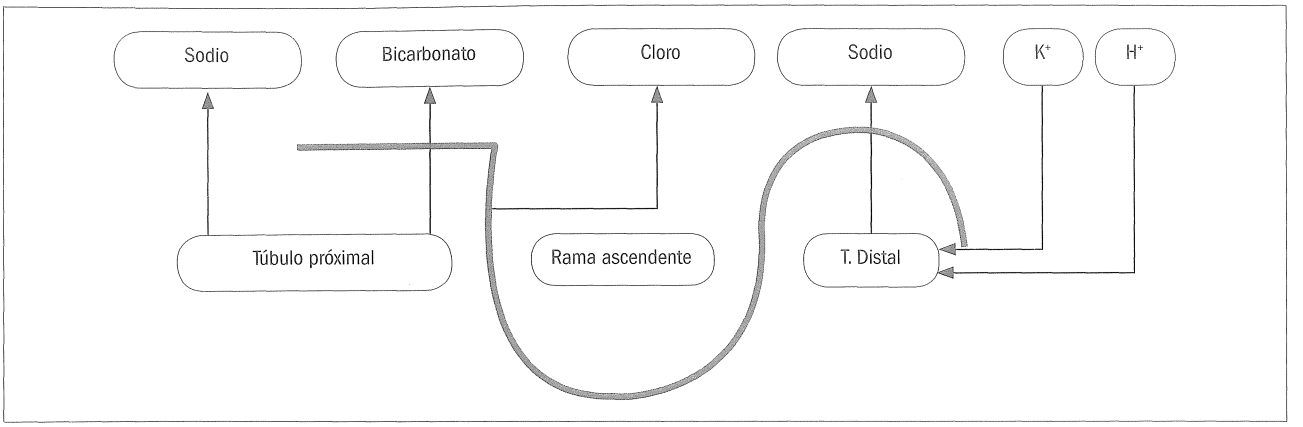
>> **FIGURA 1.** Respuestas tubulares en displasia Bronco Púlmonar (DBP).



Con retención de CO_2: Aumenta la reabsorción de bicarbonato.

Con diuréticos: la depleción de volumen y cloro aumenta más la reabsorción de bicarboanto y sodio.

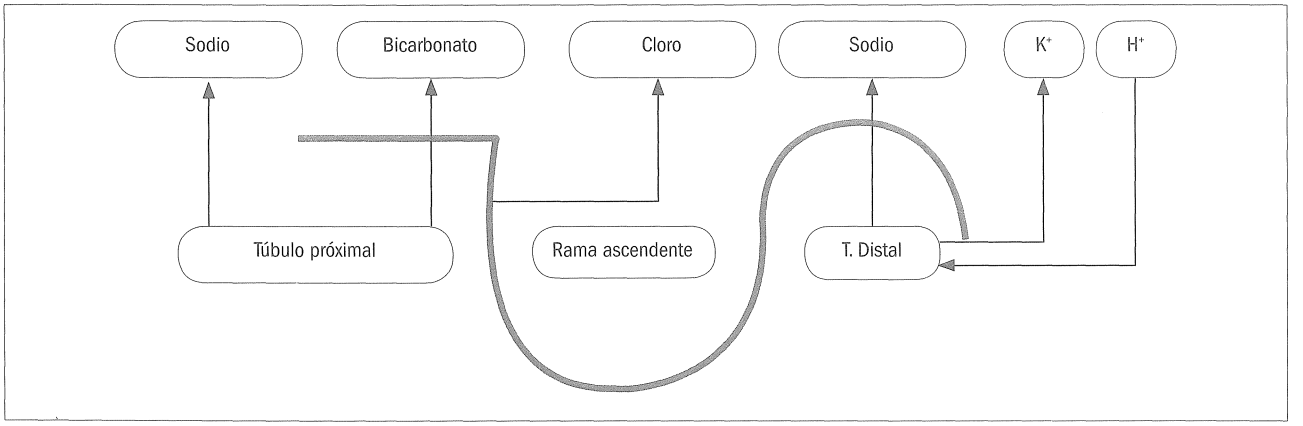
>> **FIGURA 2.** Respuestas Tubulares en DBP.



Con diuréticos: Excreción de potasio e hidrógeno aumentadas

Con agentes Beta adrenérgicos: Aumento de actividades de AT Pasa en tejidos periféricos más K^+ entra a la célula (más hipokalemia).

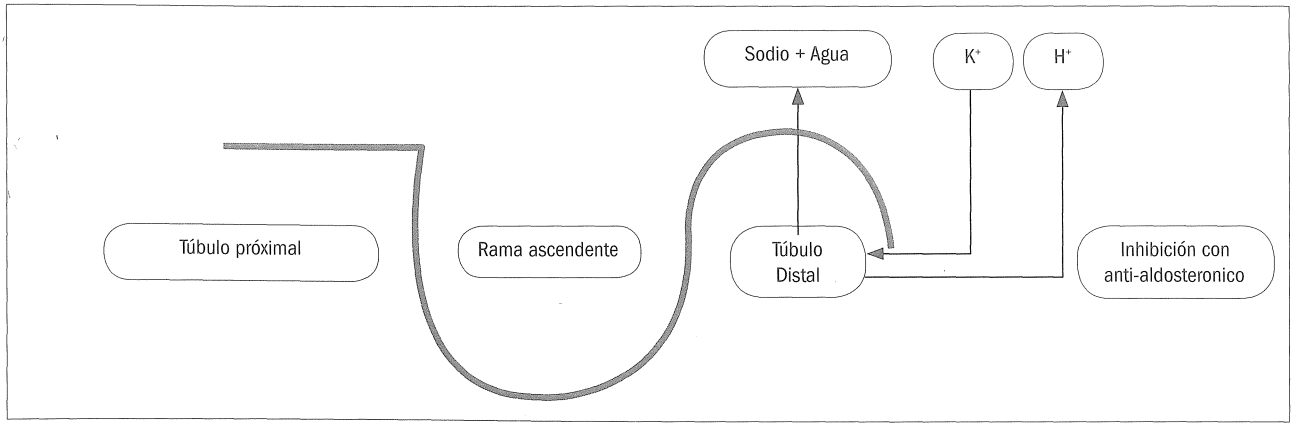
>> **FIGURA 3.** Respuestas tubulares en DBP.



Con K^+ bajo: Se intenta reabsorber K^+ y por lo tanto se excreta más H^+ (peor alcalosis).

La respuesta ventilatoria al aumento de $PaCO_2$ es inadecuada (SE HIPOVENTILA).

>> **Figura 4.** Función Aldosterónica en túbulo distal. Retención de agua y sodio y excreción de potasio. La hipovolemia (inducida por furosemida) es una causa de aumento de secreción de aldosterona).



En alcalosis metabólica: el túbulo intenta retener H^+, y entonces excreta más K^+. Con anti-aldosteronicos se disminuye la perdida de potasio.

¿CÓMO TRATAR LA ALCALOSIS METABÓLICA?

Primero, lo más importante: **¡identificar la causa!** Y como menciono al comienzo, lo más probable es que la causa hayamos sido nosotros. No se puede negar que existen cosas raras en este mundo. Pero voy a hablar del tratamiento de la causa más común.

1. Suspender la causa o intentarlo con todas las ganas.
   a. No dar acetato.
   b. No dar bicarbonato.
   c. No transfundir con sangre nitratada.
   d. Aportar potasio (más). Mantener en 5-6 mEq/L.
   e. Aportar cloro. (Elevar a 105 mEq/L al menos).
   f. No dar fosfato y gluconato por unos días.
   g. SÍ ... suspender ***diuréticos***.
2. Tratar con algún ácido como ***cloruro de arginina*** (ver luego).
3. No intentar descender agresivamente el dióxido de carbono para evitar que la alcalemia (pH alto) sea muy exagerada.

La ***L-arginina*** fue aislada por primera vez en 1.886. En 1.932, los científicos descubrieron que la L-arginina era necesaria para la generación de urea. En 1.939, se halló que la L-arginina también era necesaria para producir la creatina. La creatina se descompone en creatinina a un ritmo constante y los riñones la eliminan del cuerpo. Se considera que la arginina es un aminoácido semiesencial, porque si bien el cuerpo la sintetiza normalmente en cantidades suficientes, a veces se requiere que se la suplemente. Por ejemplo, personas con desnutrición proteica, exceso de producción de amoniaco, ingestión excesiva de lisina, quemaduras, infecciones, diálisis de peritoneo, crecimiento acelerado, trastornos en la síntesis de urea o sepsis, pueden no tener suficiente arginina. Algunos de los síntomas de deficiencia de arginina son curación deficiente de las heridas e hígado graso.

La arginina se transforma en ***óxido nítrico***, que causa vasodilatación. La evidencia preliminar sugiere que la arginina puede ser útil en fallo cardíaco e inflamación de los vasos sanguíneos. La arginina también estimula el cuerpo a producir proteínas y ha sido estudiada para curación de heridas. Estudios iniciales sugieren que el suplemento prolongado de L-arginina puede reducir la presión de la sangre elevada en mujeres embarazadas. La arginina también puede mejorar la salud y el crecimiento fetales cuando ocurre la ***preeclampsia***. Es necesario contar con más investigación para confirmar esos resultados. La ***arginina*** aplicada por vía intravenosa se puede emplear para medir los niveles de ***hormona de crecimiento*** en personas que podrían tener deficiencias en la hormona de crecimiento, tales como pan hipopituitarismo, gigantismo, acromegalia, o adenoma de la pituitaria. La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó este uso. Los pacientes con ***errores congénitos de síntesis de la urea*** pueden tener niveles elevados de amoniaco en sangre y *alcalosis metabólica*, especialmente entre los pacientes con déficit de ornitina carbomil transferasa o de carbomoil fosfato sintetasa. La arginina puede ayudar en el tratamiento al cambiar la manera en que el cuerpo procesa el nitrógeno. El clorhidrato de arginina tiene un alto contenido de cloruro y se ha empleado para el tratamiento de la **alcalosis metabólica**. Cuando hay hipocloremia y la alcalosis metabólica es seria, con hipopnea o hipoventilación, se usará cloruro de potasio (Y NO de sodio). Como la deficiencia más importante es la de cloro, se podrá necesitar usar **cloruro de arginina**. La dosis endovenosa de ***cloruro de arginina*** se puede calcular mirando el déficit de cloro sérico y usando un nivel deseado de dicho ión, en mEq según la siguiente fórmula: 0,2 x peso x 103 menos el cloro sérico del RN en mEq/L. Se recomienda dar la mitad de la dosis calculada y reevaluar. NO superar una velocidad de administración de 4,5 mEq/k/h (aproximadamente 1 g/kg/h de la solución de arginina). Puede administrarse sin diluir, pero si se diluye con agua destilada disminuye el riesgo de irritación tisular.

RESUMEN

Si bien no debemos olvidar todas las causas de alcalosis metabólica (como cistinosis con alcalosis metabólica, el síndrome de Bartter y otros), el uso de diuréticos en forma prolongada, y más en los RN con DBP, probablemente es la causa más común de este fenómeno, y es iatrogénica. Podemos evitarlo en la mayoría de los casos o al menos podemos evitar los mecanismos que lo perpetúan. Deseo que esta breve sección sirva como elemento para una mejora del problema y que nos ayude a descubrir realmente las necesidades de cada RN que puede llegar a desarrollar este problema.

BIBLIOGRAFÍA

- Caltik A., Akyüz S.G., Erdogan O., Bülbül M., Demircin G. Rare Presentation of Cystinosis Mimicking Bartter's Syndrome: Reports of Two Patients and Review of the Literature. Ren Fail. 2.010 Jan;32(2):277-80.
- De Vecchis R., Ciccarelli A., Pucciarelli A. Unloading Therapy by Intravenous Diuretic in Chronic Heart Failure: A Double-Edged Weapon? J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2.010 Aug;11(8):571-4.

OTRAS REFERENCIAS UTILIZADAS

- Rose B.D. Clinical Physiology of Acid Base and Electrolyte Disorders. Mc Craw-Hill Co., 1.977.
- Winters R.W. Body Fluid In Pediatrics. Little, Brown And Co., 1.973.
- Winters R.W. Maintenance Fluid Therapy. In: The Body Fluids in Pediatrics. P. 113-133. Little, Brown and Company, Boston, 1.973.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2.009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I Y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2.001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1.987-1.993.

Capítulo

COMPRENDER EL RIÑÓN EN SUS DIFERENTES ETAPAS DEL DESARROLLO

X

FUNCIÓN RENAL E INSUFICIENCIA RENAL EN EL PERÍODO NEONATAL

- Capacidades y necesidades
- El innecesario uso de diuréticos
- Cuando el riñón se hace insuficiente

FUNCIÓN RENAL E INSUFICIENCIA RENAL EN EL PERÍODO NEONATAL

- CAPACIDADES Y NECESIDADES
- EL INNECESARIO USO DE DIURÉTICOS
- CUANDO EL RIÑÓN SE HACE INSUFICIENTE

Augusto Sola

El riñón más inmaduro o "incapaz" puede ser más "inteligente" que el médico o enfermero más astuto y capaz.

INTRODUCCIÓN A LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

Existe una gran diferencia entre el recién nacido (RN) de término, el de pretérmino y entre distintos RN de pretérmino. También son significativas las diferencias que hay según la edad gestacional y la edad postnatal. El concepto de edad postconcepcional (gestacional + postnatal) es importante en la evaluación de la ***función renal.*** No pueden utilizarse o extrapolarse datos normales obtenidos en RN de término a RN de pretérmino y menos los de lactantes o adultos. Tampoco pueden extrapolarse datos obtenidos de RN de pretérmino de cierta edad gestacional a otros de otra edad gestacional. En RN de pretérmino con igual edad gestacional, la función renal puede ser distinta según la edad postnatal y/o la presencia de patologías (RN sano versus RN con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), presión positiva en la vía aérea (CPAP), etcétera). Además, no se pueden extrapolar los datos correspondientes al peso de nacimiento, ya que puede haber niños de igual peso pero de edades gestacionales muy diferentes, que obviamente tendrán función renal muy distinta. Es por todo esto que no debemos olvidar que tenemos que esforzarnos por comprender el riñón neonatal en sus diversas etapas del desarrollo, descubrir sus capacidades y necesidades, reconocer el exagerado e innecesario uso de diuréticos y saber qué hacer cuando el riñón se hace insuficiente.

FILTRADO GLOMERULAR

No existe una técnica óptima para su medición y este tema permanece aún sin definirse claramente.

La medición de la ***creatinina*** sérica (CrS) y/o plasmática (CrP) se puede efectuar por varios métodos, algunos de los cuales dan valores falsamente elevados, debido a que, además, miden bilirrubina y cetonas. Otros métodos más modernos no tienen este inconveniente. El *clearance* de creatinina endógeno sirve para evaluar la función glomerular (CrP/Cr urinaria x volumen urinario). También se puede utilizar el de inulina, pero esto no es práctico en la clínica diaria. En la actualidad, ninguno de estos métodos se emplea clínicamente como rutina en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). El filtrado glomerular es menor en los neonatos que en los adultos y no alcanza un valor normal hasta el primer o segundo año de vida. En los niños de pretérmino, la tasa de filtrado glomerular es menor que en los RN de término. Aquí es importante el concepto de edad concepcional (gestacional + postnatal), ya que hasta las 34 semanas de edad concepcional el ***filtrado glomerular*** permanece más o menos estable y a partir de entonces su tasa aumenta rápidamente. Por este motivo, existe la necesidad de aumentar el intervalo de administración de las dosis de aminoglucósidos. Nosotros hemos encontrado que el suministro de amikacina en los RN de pretérmino de muy bajo peso no puede hacerse siguiendo las dosis e intervalos recomendados clásicamente en la literatura (véase el capítulo de la Dra. Kurlat en nuestro primer libro). Aun cuando se han realizado múltiples intentos con relación al filtrado glomerular, expresándolo en mL/min, mL/min/kg de peso corporal y mL/min/1,73 m^2 de superficie corporal, los datos no resultan prácticos si no se los utiliza diariamente en la clínica. Además, parece no haber diferencia en el filtrado glomerular entre RN que tienen o no tienen SDR, si los parámetros de la función cardio-circulatoria-pulmonar son similares y estables. Estos parámetros son muy variables en la UCIN, lo que hace incluso más difícil la comparación de valores de la función renal y filtrado glomerular entre un grupo de niños y el otro. El ***CPAP***

y la presión positiva intermitente (ventilación mecánica) alteran el flujo sanguíneo renal y disminuyen el flujo a la corteza externa, con un aumento sólo relativo en el flujo al área yuxtamedular, o a la corteza interna. Esto es importante, ya que los niños que reciben esta terapéutica pueden mostrar signos que sugieren una disminución del flujo renal o de la función renal. Si, además, habían presentado asfixia o alguna otra causa de aumento de la permeabilidad capilar vascular, se producirá tercer espacio.

CREATININA SÉRICA

Al nacer, los valores de CrS reflejan la CrS materna. Se ha demostrado que los valores disminuyen un 50% en la primera semana de vida en los RN de término, pero que esto no sucede en los de pretérmino, en los que puede permanecer elevada durante un período más prolongado. En los RN de 26 a 36 semanas de edad getacional (EG) (sin enfermedad renal), la CrS es 1,3 ± 0,7 mg/dL para los primeros 10 días de vida; los valores extremos oscilan entre 0,8 y 1,8 mg/dL. Entre el primero y el tercer mes, todos estos niños tenían valores de CrS inferiores a 1 mg/dL, con función renal normal. La importancia de la CrS radica en poder determinar valores seriados, ya que la tendencia al aumento demostraría una alteración renal con afectación de la tasa de filtrado glomerular.

FUNCIÓN TUBULAR

Tradicionalmente, el desarrollo de la función tubular se ha considerado más atrasado que el del glomérulo, por lo cual se ha hablado mucho del desequilibrio glomérulo-tubular, especialmente en los RN de pretérmino. En la actualidad, se cree que si el RN de pretérmino está estable y si se controla adecuadamente el volumen del líquido extracelular, la función tubular del niño no será tan deficiente como se había pensado. Sin embargo, en el caso de los RN internados en la UCIN, hay una gran cantidad de factores (muchos de ellos realizados por los agentes de salud) que pueden alterar el flujo renal, la función glomerular y la función tubular. En algunas ocasiones, el túbulo podría resultar más o menos ineficaz para mantener la composición de los líquidos corporales, por lo que es sumamente importante no usar terapias inadecuadamente y hacer el control estricto del ***balance hidroelectrolítico*** en estos niños.

MEDICIÓN DE NA URINARIO Y BALANCE DE SODIO (NA^+)

Para el organismo en crecimiento, es necesario establecer un balance positivo de Na^+, potasio (K^+) y Cl^-. Los índices relacionados con la excreción de sodio se discutirán más adelante.

Siempre que se mida el sodio urinario (NaU) hay que considerar el ingreso o aporte de sodio al recién nacido y si se están utilizando o no diuréticos de ansa. Si hay mucho aporte de sodio en la dieta o en los líquidos parenterales o si se utilizan diuréticos, la excreción de sodio será más alta que la descripta en la literatura.

La excreción diaria de Na^+ puede estimarse de la siguiente manera, tomando como ejemplo un recién nacido de 1,5 kg de peso con NaU (de una muestra única) de 80 mEq/L. Si el volumen urinario fuese de un litro, la pérdida de Na por vía renal por día sería de 80mEq. En este caso, consideraremos un volumen urinario igual a 100 mL (VU = 100 mL/día). Entonces, la pérdida de Na^+ por día puede calcularse del modo desarrollado a continuación: NaU x VU/1.000= 80 x 100/1.000= 8 mEq/día. Para este RN de 1.500 g, la excreción será de 5,3 mEq/ kg/día. Este valor es importante para evaluar lo que le está pasando al niño en ese momento. No puede hablarse, en realidad, de valores «normales» ya que, como señalamos, el NaU depende de la situación clínica del RN, del aporte en la dieta, de la utilización de diuréticos, etcétera. Sin embargo, en muchos casos es importante conocer la pérdida de sodio diaria, sobre todo si se encuentran dificultades en el manejo del sodio sérico (NaS). Conocer el NaU/día puede ser útil para establecer diagnósticos, aclarar la situación clínica del RN y evaluar la necesidad de restringir o aumentar el aporte del sodio y/o agua.

Tradicionalmete, se ha considerado que el RN de pretérmino es «perdedor de sal». A pesar de esto, el *aumento* de la excreción urinaria de sodio tal vez sea un mecanismo fisiológico en el período neonatal precoz. El RN de muy bajo peso tiene una gran cantidad de pérdidas insensibles de agua *libre de sodio*. Es posible que el riñón excrete Na^+ en un intento de compensar ese desequilibrio. Clínicamente, puede existir la tentación de administrar una gran cantidad de volumen hídrico debido a esta gran pérdida insensible, pero tal aumento del aporte líquido incrementará aun más las pérdidas de NaU, pudiendo crearse un círculo vicioso. Se ha señalado que los RN de pretérmino que reciben cantidades importantes de líquido y sodio, presentan valores más bajos de NaS. Pese a que existen innumerables estudios sobre el manejo del sodio, todavía no se cuenta con aquéllos que puedan definir más claramente cuál es el aporte óptimo de Na^+ para RN de distinta edad gestacional y con distintas entidades nosológicas. Para poder adoptar el procedimiento adecuado con relación al aporte de sodio y de agua, es importante que cada RN de bajo peso sea evaluado en detalle en forma individual, clínica y bioquímicamente. Él o ella (y no los libros o las tablas) nos "dirán" qué hay que hacer, si sabemos descubrir sus necesidades. Mientras seguimos esperando la publicación de estudios más detallados (y, como señalamos, *específicos* para las distintas entidades nosológicas, edades gestacionales y posnatales), se pueden tomar las siguientes medidas como guía para el manejo de estos niños:

a. Efectuar la evaluación clínica detallada, en forma *individual,* de cada RN enfermo y relacionar las entidades nosológicas con las alteraciones que pueden ocasionar en el manejo del sodio y del agua.
b. Desarrollar y registrar el balance adecuadamente: ingreso y egreso de Na^+ y H_2O, modificaciones del peso, pérdidas insensibles, volumen y densidad urinaria.
c. Proveer la menor cantidad posible de Na^+ y H_2O desde el comienzo (según el balance).
d. Recordar la posibilidad de que se origine un círculo vicioso

si se administran más agua y sodio de lo necesario, lo que puede llevar a una confusa situación clínica que será difícil de reconocer a menos que se esté atento a este problema.

e. Evaluar las diferencias importantes que pueden existir entre dos RN con igual peso y edad gestacional. Recordar las diferencias que existen entre los RN de término y los de pretérmino y entre los RN de pretérmino de distinta edad gestacional, diversa edad postnatal y diferentes patologías.

Con frecuencia, en el RN de término se puede aportar Na^+ (1-4 mEq/ kg/día) a partir de las 24 hs de vida. En los RN más pequeños, muchas veces hay que comenzar sólo después de las 72 a 96 horas de vida. Estas recomendaciones no suministran una norma precisa en cuanto a la administración de sodio y de agua, porque consideramos que es imposible establecerla. Utilizando el conocimiento actual, y a la espera de estudios ulteriores, se puede manejar más o menos adecuadamente al RN, si se evalúa exhaustivamente el balance de Na^+ y H_2O en cada uno de ellos.

POTASIO (K^+)

Se refiere al lector al síndrome que cursa sin anuria pero con ***hiperkalemia*** en RN de muy bajo peso, descripto en otro capítulo. En muchos RN, se puede producir un balance negativo de K^+ después del nacimiento. Pero en algunos casos, por oliguria, catabolismo y falta de entrada de glucosa en las células, hay un balance positivo de K^+ y/o hiperkalemia. También existe la posibilidad de una alteración tubular, con disminución de la excreción o aumento de la reabsorción de potasio (tendencia a hiperkalemia). El empleo de diuréticos conduce a un balance negativo de K^+.

En los RN de muy bajo peso y enfermos, se recomienda no administrar K^+ hasta, por lo menos, después de las primeras 24 horas y sólo si se ha producido una diuresis adecuada. Además, debe determinarse el K^+ sérico. En algunos casos, hay que esperar hasta 48-72 o aun 96 horas antes de comenzar el aporte de K^+, aunque se haya detectado un balance negativo, para evitar la presencia de hiperkalemia significativa, sobre todo en los RN de muy bajo peso al nacer.

CLORUROS

La preocupación principal al respecto se dirige a la hipocloremia del RN que recibe diuréticos. Su utilización crónica lleva a la ***alcalosis metabólica*** (hipoclorémica y/o hipokalémica), que ocasiona hipoventilación secundaria con aumento de la $PaCO_2$ y si persiste en forma muy prolongada puede ocasionar trastornos del crecimiento y del desarrollo. La corrección es con cloruro de potasio (KCl) o con cloruro de arginina.

HORMONA ANTIDIURÉTICA (HAD) O ARGININA VASOPRESINA (AVP)

La acción de la ***hormona antidiurética*** (HAD o AVP) se ejerce, sobre todo, en el tubo colector, que es el principal lugar de concentración urinaria, y acrecienta la permeabilidad al agua, lo que ocasiona un aumento de la densidad urinaria y una disminución del volumen urinario. Los RN pueden presentar osmolaridades urinarias muy disminuidas (30-50 mOsm/L) y una osmolaridad máxima de 400 a 600 mOsm/L (con densidad urinaria de 1.002 y hasta 1.025, respectivamente). En general, en RN de pretérmino, inicialmente la densidad es relativamente isostenúrica, sin gran capacidad de diluir ni concentrar (1.005-1.012).

La AVP se encuentra aumentada en la ***asfixia perinatal*** y en casos de hemorragia periventricular/intraventricular, sindrome de aspiracion de liquido amniotico meconial (SALAM), hipertension pulmonar persistente (HPP)-RN, Apgar bajo, neumotórax. En realidad, esta secreción elevada de AVP puede considerarse adecuada para mantener la presión arterial y contribuir a la redistribución del flujo sanguíneo en los RN con estos problemas. Pese al aumento observado de AVP o HAD, se ha encontrado que muchos RN no presentan una gran subida de la densidad o de la osmolaridad urinaria, como sucede en niños mayores o en adultos. Es decir, el RN generalmente no muestra el síndrome clásico de ***secreción inadecuada de HAD*** (SIHAD), aun cuando haya HAD-AVP elevada. Por lo tanto, es difícil formular un diagnóstico preciso del SIHAD en los RN muy pequeños. Algunos niños pueden presentar el síndrome típico, pero muchos de ellos no tienen elevada concentración urinaria (densidades urinarias u osmolaridades urinarias muy altas). Lo que sí puede encontrarse en casi todos los niños es que nunca presentaron orinas muy diluidas (30-50 mOsm/L o 1.001-1.003 de densidad) en el período previo. Otros hallazgos, en caso de SIHAD, pueden ser: NaS bajo, NaU alto, urea baja, oliguria, falta de descenso de peso, presencia de edema, aumento de peso, hipo-osmolaridad plasmática y osmolaridad urinaria mayor que la plasmática.

La resistencia relativa a la AVP o HAD durante el período neonatal puede deberse a que la tonicidad u osmolaridad del intersticio medular renal se encuentra *disminuida* en los RN de pretérmino. Tal vez, esto se deba al descenso de la ingesta proteica y a la disminución de la acumulación de urea en la médula. Esta hipotonicidad del intersticio medular puede verse afectada, también, por el uso de líquidos hipotónicos, con mucha agua libre (sin sodio). Esto "confunde" al riñón en desarrollo, que aumenta el volumen urinario al percibir equivocadamente que hay sobrehidratación. Además, la Prostaglandina E2 (PGE_2) se encuentra elevada en muchos RN enfermos y, en experimentos con animales, se ha demostrado que la PGE_2 inhibe la acción de la AVP, lo que también produce poliuria (como una ***diabetes insípida***).

VOLUMEN URINARIO (VU)

El ***volumen urinario*** es muy variable en el período neonatal durante las primeras 48 horas de vida. Incluso en los RN normales, existe un porcentaje de niños, entre un 3 y un 7%, que no eliminan orina antes de las primeras 24 horas de vida. Ésta es la llamada demora fisiológica de las primeras horas. Además, el RN puede haber orinado en el líquido amniótico justo

antes de nacer, en el período expulsivo o en la sala de partos, sin registro de dicha diuresis. El VU también suele ser escaso durante la fase aguda del SDR, cuando está elevado el sistema ***renina-angiotensina-aldosterona*** ¡Por estas razones NO se deben utilizar diuréticos!

El VU depende de muchas variables. Entre ellas:

- Edad gestaciónal.
- Edad postnatal.
- Aporte hídrico.
- Pérdidas insensibles.
- Modificaciones del peso.
- Patología neonatal (RN enfermo) y condición de severidad clínica.
- Estado de hidratación previo.
- Uso inadecuado de presión media en la vía aérea.
- Diuréticos y otras drogas (indometacina).

Se define como ***oliguria*** un VU <24 mL/kg/día (1 mL/kg/hora), siendo extrema cuando es <12 mL/kg/día (0,5 mL/kg/hora). La ***poliuria*** es más difícil de definir: siempre se la debe relacionar con las variables mencionadas antes. Clásicamente, se la define como un VU >4-5 mL/kg/hora, pero el VU por sí solo no es de gran utilidad práctica: hay que vincularlo con el medio ambiente, el aporte hídrico, la relación Egresos/Ingresos, el tipo de solución endovenosa (EV) utilizada (sin sodio tiene mucha agua libre y es hipotónica para el riñón), el estado de hidratación previo, el balance hidroelectrolítico y el uso de medicamentos.

En la UCIN, hay muchos recién nacidosque no presentan insuficiencia renal, pero que durante un lapso de tiempo tienen VU <1 mL/kg/hora.

INSUFICIENCIA RENAL Y CAUSAS DE ALTERACIÓN EN LA FUNCIÓN RENAL EN LA UCIN

Mientras hay insuficiencia renal, la diuresis pude ser normal, elevada, disminuida o ausente, pero tradicionalmente se describe como insuficiencia renal oligúrica cuando el VU es <1 mL/kg/hora durante un cierto período.

Las alteraciones más comunes de la función renal en un RN en la UCIN son las pre-renales. Estas pueden ser con hipovolemia. Algunas de ellas (como Ductus arterioso o Insuficiencia ventricular izquierda) son con normovolemia o aun con hirpervolemia. En algunos casos las alteraciones pre-renales no tratadas a tiempo conducen al fallo renal propiamente dicho. En estos casos el riesgo de hipervolemia es significativo.

Las principales causas de alteración en la función renal y oliguria más comúnmente encontradas en la UCIN son las siguientes:

- Episodios de asfixia: Insuficiencia ventricular, daño de los capilares vasculares con aumento de la permeabilidad, tercer espacio, aumento de hormonas como la HAD.
- Hipotensión prolongada: Insuficiencia ventricular izquierda e hipovolemia aguda, ocasionadas por shock séptico, hemorragia anteparto, hemorragia feto fetal, hemorragia neonatal, cirugía, deshidratación, y otras causas.
- Disminución del flujo sanguíneo renal: Con o sin presencia de tercer espacio, pero generalmente ***sin*** hipovolemia. Ejemplos de esta situación son: ductus arterioso permeable, insuficiencia cardíaca congestiva, asfixia, sepsis, enterocolitis necrotizante u otras alteraciones gastrointestinales durante los períodos pre y/o postoperatorios, CPAP, ventilación con presión positiva,. ***Con*** hipovolemia puede deberse a enterocolitis, sepsis, otras causas de tercer espacio, extracciones de muestras para laboratorio, pérdidas de sangre y deshidratación.
- Modificaciones en las condiciones del medio ambiente con elevadas pérdidas insensibles.
- Modificaciones en el volumen y en la composición de los líquidos administrados.
- Alteraciones endócrinas: hiperaldosteronismo, aumento de secreción de HAD.
- Anormalidades intrínsecas renales (displasia renal, etcétera).
- Obstrucciones postrenales.
- Necrosis tubular aguda: se debe a causas ya mencionadas, como la asfixia perinatal, la deshidratación y el shock.
- Alteraciones renales vasculares, como la trombosis de la vena renal o trombosis arteriales. Están relacionadas con la poligobulia o la utilización de catéteres umbilicales arteriales en posición alta. También pueden deberse a sepsis con coagulación intravascular diseminada. Las causas renales inflamatorias pueden ser secundarias a infecciones intrauterinas, como la sífilis o la toxoplasmosis. Las anomalías congénitas son incluso más raras.

Mencionamos antes las *causas prerenales* en las que existe disminución de la perfusión a un riñón normal. Esta disminución puede ser transitoria y no ocasionar daños irreversibles, recuperándose completamente la función del riñón. En otros casos, afortunadamente menos frecuentes, la disminución de la perfusión puede llegar a ocasionar insuficiencia renal intrínseca y permanente. Como señalamos, la disminución de la perfusión renal puede deberse a una baja de la presión arterial, a un aumento de la permeabilidad de los capilares vasculares o a otros mecanismos, como insuficiencia ventricular izquierda, el ductus permeable, CPAP, respirador y otros. Las causas clínicas pueden ser: shock hipovolémico, shock séptico, hemorragia intracraneana, hemorragia perinatal, asfixia perinatal, sepsis, enterocolitis necritizante (ECN) y otras. Por lo tanto, la ***disminución de la perfusión renal*** no necesariamente se asocia con hipovolemia, sino que el volumen vascular puede ser normal o encontrarse aumentado. Obviamente, si el peso no desciende normalmente o, peor todavía, si aumenta, es muy raro que se requiera administrar volumen.

Por otro lado, la disminución de la presión arterial puede cursar con volemia y estado de hidratación *adecuados y* sin alteración de los capilares vasculares. Además, un valor normal de presión arterial no es igual a volumen circulatorio normal ni a perfusión adecuada, ya que existen respuestas reflejas y hormonales para mantener la presión arterial aun cuando exista hipovolemia. Es decir que para detectar la presencia de hipovolemia o hipoperfusión, hay que usar otros procedimientos clínicos y de laboratorio, como la medición del tiempo de relleno capilar, la temperatura corporal y diferencial, el pH, el flujo urinario y otros.

En resumen, existen causas prerenales de insuficiencia renal, en las que habrá un marcado descenso de peso (hipovolemia, deshidratación, etcétera), estabilidad del peso corporal o aumento de éste (hipervolemia, tercer espacio). El tratamiento es muy diferente en cada caso y por eso se deben descubrir las necesidades de cada RN y no dar diuréticos o infusiones de volumen en forma refleja y automática.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y ANAPLEROSIS

Desde el punto de vista fisiopatológico, se puede entender que la isquemia tisular renal ocasiona la interrupción de la respiración celular y de la fosforilación oxidativa. Esto conduce a una disminución del ATP, ADP y AMP. Al disminuir más la producción de energía, se puede ocasionar daño severo y muerte celular. Los estudios demuestran que primero se afecta la bomba de Na^+ y K^+ con edema celular severo.

Se ha buscado experimentalmente preservar las células o producir la reparación celular en los casos en los que la injuria no haya sido letal para éstas. Los métodos que tienden a aumentar los procesos celulares y metabólicos de reparación y recuperación después de producido el daño isquémico renal se denominan anapleróticos. Con el objetivo de lograr ***anaplerosis***, se han realizado experimentos en animales y en adultos, administrando sustrato, como ATP-Mg $C1_2$. Además, con la intención de aumentar el flujo renal y la entrega de oxígeno a nivel del parénquima renal, así como también de mejorar la función, se ha utilizado la combinación de dopamina y furosemida, inmediatamente después del daño renal hipóxico-isquémico. Por el momento, no existen estudios neonatales concluyentes. Sin embargo, parecería que después de *grave* ***shock hipovolémico*** o asfixia, u otra causa *seria* de hipoxia-isquemia renal, hay algunos recursos que pueden mejorar los procesos celulares y metabólicos de reparación y recuperación renal; entre ellos se encuentran: la corrección precoz de la función cardíaca y el gasto cardíaco (dopamina), la corrección precoz y agresiva de la *volemia* cuando es necesario, el aumento de la presión auricular (evitar uso inadecuado de presión media en la vía aérea), evitar hipocarbia e hipercarbia y mantener normoxemia (evitando hipo e hiperoxemia). Estos recursos podrían ser útiles para producir anaplerosis y restablecer el flujo y la entrega de O_2 al parénquima renal. Según estudios animales -pero sin adecuada evaluación clínica- el uso de furosemida en estas situaciones de gravedad podría aportar algo más.

¿CÓMO SE DIFERENCIA LA INSUFICIENCIA RENAL DE LA PRE-RENAL?

Insistiremos al inicio de estos párrafos en la necesidad de recordar que la insuficiencia *pre-renal* puede cursar ***con*** hipovolemia y/o deshidratación, con alteración de la permeabilidad de los capilares vasculares o ***sin*** hipovolemia y/o deshidratación (en las que el procedimiento de aumentar la volemia puede ser muy riesgoso). En casos de oliguria, el tratamiento no es dar líquidos, sino pensar y elaborar sobre la posible causa. En algunas situaciones habrá que administrar infusión de líquidos, en otras, esperar y en otras, restringir los líquidos, ¿no es cierto?

Métodos útiles para diferenciar la insuficiencia renal de la prerenal.

Antecedentes: familiares (de alteración renal), oligoamnios, asfixia perinatal, etcétera.

Examen físico: aumento del tamaño renal, enfermedad membrana hialina (EMH), alteración de los parámetros hemodinámicos, convulsiones, anomalías congénitas (facies, genitales, Potter). Evaluación de la vejiga mediante compresión o sondaje vesical estéril.

Laboratorio: electrolitos séricos, urea, creatinina, osmolaridad. Otros estudios: hemograma, plaquetas, estudios de coagulación, calcio, fósforo, glucosa, proteínas totales, hemocultivos, etcétera.

Orina: análisis citoquímico, NaU, urea y/o creatinina urinaria.

Prueba con sobrecarga hídrica (ver más abajo): sólo se la realizará si no hay obstrucción en la vía urinaria, normovolemia o insuficiencia ventricular izquierda.

Índices «urinarios»: índices de insuficiencia renal (IIR), excreción fraccional de sodio (EFNa), relación de Na, creatinina (Cr), urea sérica y urinaria y otros (véase más adelante).

PRUEBA DE SOBRECARGA O INFUSIÓN DE VOLUMEN

En casos de oliguria, la respuesta al aporte líquido con diuresis puede ser diagnóstica y terapéutica. Sin embargo, el aporte de volumen en forma rápida sólo debe utilizarse si se han excluido la presencia de sobrecarga de volumen, ductus arterioso permeable (DAP), insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda, exceso de presión con CPAP o respirador y obstrucción en las vías urinarias. Sería realmente catastrófico usar infusiones rápidas si existe DAP, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia renal aguda y otros. Para la infusión se administrarán entre 10-20 mL/kg de solución fisiológica o sangre en un período de 60 a 90 minutos. Si no se produce respuesta con diuresis, no debe repetirse este esquema terapéutico a menos que exista una clara evidencia de deshidratación, hipovolemia o hemorragia. A tal efecto, es importante medir la presión venosa central (PVC). Si el RN responde solamente a este tipo de esquema terapéutico y no orina si no se utiliza este aporte de líquidos,

hay que pensar en la existencia de mecanismos que estén alterando el flujo plasmático renal en forma considerable. Ejemplos de esta situación serían la utilización de CPAP, la ventilación mecánica, un gran aumento de la permeabilidad vascular capilar, el hiperaldosteronismo secundario y otras alteraciones hormonales. Si se sospecha hiperaldosteronismo secundario, es necesario medir la cantidad de sodio y potasio en la orina, donde se encontrará una *disminución* en la eliminación de Na^+ urinario por día y un *aumento* del K^+ urinario, es decir, una alteración en la relación ***Na/K urinarios***. Si por medio de esta prueba, y con la utilización de los índices urinarios, se sospecha insuficiencia renal intrínseca, hay que proceder a restringir los líquidos y realizar los procedimientos de control y terapéutica que se señalan más adelante.

ÍNDICES URINARIOS O DE FUNCIÓN RENAL

Antes de efectuar un resumen de estos índices, queremos recalcar la importancia del hecho de que no se pueden extrapolar datos obtenidos de RN de distinto peso de nacimiento, edad gestacional y edad posnatal a otro grupo de RN, más aun si éstos presentan entidades nosológicas diferentes. La literatura es confusa en cuanto a la posibilidad de emplear y/o extrapolar los datos correspondientes a todos los RN tratados en la UCIN. Los índices son muy variables para los RN <34 semanas. Es probable que los índices únicamente resulten útiles en los RN <32 semanas o de muy bajo peso, si se los mide en forma seriada y se observan las modificaciones o tendencias que presentan. Teniendo en claro estos puntos, y siendo cautelosos, resumiremos los distintos índices que pueden medirse y las diferencias más notorias para distinguir la insuficiencia renal intrínseca de la insuficiencia prerenal.

Na urinario: Se mencionó anteriormente que puede intentar extrapolarse el NaU eliminado por día si se conoce el NaU de una muestra urinaria y el VU. El NaU es más alto en los RN prematuros extremos que en los de mayor edad gestacional o en los de término. Además, aumenta con la administración de diuréticos de ansa. Por lo tanto, los valores son muy variables, pero puede recordarse que el NaU se encuentra *elevado* en caso de insuficiencia renal intrínseca y *disminuido* en insuficiencia prerenal, salvo con SIHAD, en el que hay NaU elevado. En muchos casos de insuficiencia renal, habrá daño tubular agudo, mientras que en los casos prerenales el flujo plasmático renal está disminuido, descendiendo así la tasa de filtrado glomerular y la excreción de sodio. Se encuentran valores cercanos o superiores a los 60 mEq/L en los casos de insuficiencia renal y <35 mEq/L en los de insuficiencia prerenal. Sin embargo, insistiremos en que muchos RN sin insuficiencia renal aguda pueden tener un NaU >60 (sobre todo los de muy bajo peso) y muchos RN sin insuficiencia prerenal pueden tener un NaU <30 mEq/L. También hay casos de insuficiencia prerenal en RN de muy bajo peso que presentan un NaU muy por encima de los 30-35 mEq/L. Un caso claro es el SIHAD (oliguria y NaU elevado).

El resto de los índices son, en realidad, relaciones entre las concentraciones urinarias y séricas (U/S) de las distintas sustancias (Na^+, Cr, urea). Antes de describirlos, y para facilitar su comprensión, recordaremos que en la insuficiencia renal intrínseca, el NaU está *elevado*, la CrS está elevada, la CrU está disminuida, la ureaS está elevada y la ureaU está disminuida. Así se podrá entender que la relación NaU/NaS va a estar *elevada* en la insuficiencia renal intrínseca y *disminuida* en la insuficiencia prerenal. Del mismo modo, la relación ureaU/S va a estar *disminuida* en la insuficiencia renal y *aumentada* en la insuficiencia prerenal. Lo mismo sucederá con la relación CrU/CrS.

Para estos tres índices, los valores promedio extraídos de la literatura serían los siguientes —debe recordarse que hay valores superpuestos y que no diferencian claramente entre renal y prerenal en todos los casos—:

ÍNDICE	INSUFICIENCIA RENAL	INSUFICIENCIA PRE-RENAL
Na U/S	>0,45	<0,23-0,30
UreaU/S	<6	~30
CrU/S	<9,5	~30

La ***excreción fraccional de sodio*** (EFNa) se obtiene aplicando la siguiente fórmula: NaU/NaS x CrS/CrU x 100, si se realiza la EFNa de creatinina, o bien con la fórmula presentada a continuación: NaU/NaS x UreaS/UreaU x 100 si se utiliza la EFNa de urea. En la insuficiencia renal intrínseca, como dijimos, el NaU aumenta y la CrS y la urea sérica (ureas) también aumentan. Por lo tanto (véase la fórmula), la EFNa estará *elevada* durante la *insuficiencia renal intrínseca.* En los casos de insuficiencia prerenal, el NaU disminuye, la CrS aumenta algo y la ureaS aumenta más. Pero durante el período en que existen problemas prerenales, la CrU y la urea urinaria (ureaU) se elevan marcadamente y el NaS puede estar elevado en algunos casos. Por todo esto, es fácil comprender que la EFNa será más baja en los casos de insuficiencia prerenal (véase la fórmula). Se dice que en los casos de *insuficiencia renal intrínseca,* el valor de EFNa siempre es >2,5 y que en los casos de problemas prerenales la EFNa está más cercana a 1, pero siempre es inferior a 2,5. Sin embrago, es importante recordar que si el NaU está muy elevado por la utilización de diuréticos, o el NaS está muy disminuido por un excesivo «encharcamiento», el EFNa podría resultar elevado aun cuando no existiera insuficiencia renal intrínseca. Además, en los recién nacidos muy pequeños, la EFNa es alta y muy variable, descendiendo los valores a medida que aumenta la edad gestacional. Un bebé con muy bajo peso al nacer (RNMBP) puede tener EFNa mayor a 2,5 *sin* insuficiencia renal intrínseca.

El ***índice de insuficiencia renal*** se obtiene mediante el cálculo siguiente: NaU x CrS/CrU (o NaU/CrU/CrS). Si se recuerda que en los procesos de insuficiencia renal el NaU y la CrS están elevados y la CrU está disminuida, se podrá entender claramente que el IIR será más alto en los casos de insuficiencia renal.

Esto es matemáticamente obvio, ya que la relación CrU/CrS va a disminuir y el NaU va a aumentar en insuficiencia renal. Para la insuficiencia renal intrínseca se han descripto valores de 12 ± 8 y para la pre-renal de 1,29 ± 0,82. El IIR es >2 en la insuficiencia renal aguda y, generalmente, <2 en los casos de insuficiencia prerenal.

Hay otras relaciones que se pueden utilizar, como la relación ureaS/CrS. La urea aumenta proporcionalmente mucho más que la CrS en los casos de insuficiencia pre-renal. Así, si la relación ureaS: CrS es >30-40:1, se sospechará insuficiencia prerenal y, si es menor que este valor, se sospechará insuficiencia renal. Esto es de mayor utilidad después de pasados los primeros días o semanas de vida, ya que durante este período la relación ureas: CrS usualmente es 16-20:1. La relación ureaS:CrS sólo debe utilizarse cuando se encuentran valores anormales de urea y se intenta diferenciar la insuficiencia renal de la prerenal, ya que este índice no es aplicable en los casos con valores normales de urea.

Otro índice que podría aplicarse es la relación entre la osmolaridad urinaria (OsmU) y la osmolaridad plasmática (OsmS). Se puede comprender que en la insuficiencia renal la osmolaridad o densidad urinaria es baja y una gran catidad de veces, muy similar a la del plasma, por lo que esta relación de OsmU:OsmS es cercana a 1. En los casos de deshidratación e insuficiencia prerenal, la relación OsmU:OsmS es mucho mayor de 1, por el aumento de la osmolaridad urinaria

MANEJO DE RECIÉN NACIDOS CON INSUFICIENCIA RENAL

En los casos de problemas prerenales con *disminución* de la volemia y/o deshidratación, es importante el aporte hídrico, utilizando fundamentalmente cristaloides o coloides para restablecer el flujo sanguíneo renal. Si existe una alteración de la permeabilidad de los capilares vasculares, la administración de solución fisiológica u otros cristaloides puede no dar resultado si el líquido pasa al intersticio y se agrava el edema. Lo mejor es sangre, que se quedará en el espacio intravascular. La albumina es un problema serio (ver otras secciones) y el plasma fresco y congelado sólo debe usarse si hay coagulación intravascular.

En el caso de ***shock hipovolémico*** (hemorragia neonatal, hemorragia antenatal o perinatal, disminución aguda de la volemia durante el período intra o postoperatorio, etcétera) lo principal en la terapéutica es la reposición rápida y vigorosa de la volemia. Esto se efectúa empleando sangre. Se ha descrito, en experimentos con adultos animales, la utilización precoz de dopamina (sobre todo, en aquellos casos en los que el cuadro hipovolémico ha sido muy grave, con probable compromiso miocárdico). El objetivo de esto es la reparación de la injuria isquémica al riñón (anaplerosis). No existen estudios definitivos al respecto con referencia al período neonatal. Después del tratamiento del cuadro agudo, se deben evaluar los parámetros hemodinámicos y clínicos para implementar el plan terapéutico adecuado. Hay que tener presente que, con posterioridad a estos cuadros agudos, puede producirse insuficiencia renal intrínseca con ***necrosis tubular aguda***.

En los casos de insuficiencia prerenal por *insuficiencia ventricular izquierda* con «falla de bomba», el tratamiento consiste en la utilización de agentes inotrópicos y el manejo hídrico adecuado. Si el problema es la disminución del flujo sanguíneo renal por sepsis (en la que puede estar afectada la función miocárdica y aumentada la permeabilidad de los capilares vasculares) o *asfixia,* la terapéutica deberá ser guiada por la evaluación clínica y los parámetros hemodinámicos. En muchos casos, es necesario tratar que la volemia se mantenga adecuada, usando pequeñas transfusiones de sangre, y apoyar la función miocárdica con agentes inotrópicos. Obviamente, no hay que emplear diuréticos en forma reiterada si el problema es el de la hipovolemia, aunque la hipovolemia se deba a un aumento de la permeabilidad capilar. Es una contradicción profundad dar volumen para corregir la volemia y, a la vez, dar diuréticos. Si hay hipovolemia, el tratamiento es volumen. Si hay sobrecarga de volumen, podrá considerarse el uso de diuréticos. No olvidemos que los diuréticos como la furosemida son "un potencial veneno neonatal" (ver en sección correspondiente).

El tratamiento de la función renal en los casos de *DAP* o insuficiencia cardíaca congestiva es algo más difícil. Por lo pronto, debe asegurarse una nutrición adecuada. Además, hay que evitar sobrecargar la volemia. Para el ductus se puede intentar la utilización de indometacina, pero si la función renal ya se encontrara seriamente afectada, dicha droga estaría contraindicada. En algunas situaciones, tal vez lo único que puede realizarse es la ligadura quirúrgica del ductus. Con restricción hídrica (sin sobrecargar la volemia, pero también impidiendo la hipovolemia) y proveyendo la oxigenación adecuada, puede reducirse el shunt de izquierda a derecha y aumentarse el flujo renal con mejoría de la función renal. En estos casos, el empleo de digitálicos no tiene efectos beneficiosos y no debe llevarse a cabo. La ***furosemida*** puede ser muy perjudicial, al inhibir parcial o totalmente la respuesta a la indometacina.

En estas situaciones y en las de insuficiencia renal intrínseca, es importante *no* sobrehidratar, ya que la sobrehidratación puede ocasionar edema, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, hiponatremia, encefalopatía y convulsiones. En la insuficiencia renal, se debe tratar de producir un descenso de peso del 0,5 al 1% por día durante la fase aguda. Si el paciente estaba previamente sobrehidratado, el descenso de peso debe ser mayor. Posteriormente, para lograr un mantenimiento hídrico, hay que aportar la cantidad de líquido suficiente como para cubrir las pérdidas insensibles (o el 80%) y las urinarias. Es decir, al administrar pérdidas insensibles + VU, el peso se mantendrá estable, sin sobrecarga. Si el paciente tenía un exceso de agua, es evidente que no se deberán reponer las pérdidas urinarias en caso de que las hubiera. Si existiesen otras pérdidas (por vía gastrointestinal u otras), la solución parenteral para reponer esas pérdidas específicas debe contener una concentración de sodio similar a la que se encuentra en dichas pérdidas. Si es imposible lograr un balance negativo de agua y/o controlar la hipervolemia por estos métodos, se requerirá, entonces, diálisis peritoneal, ya que en el neonato es muy difícil o imposible no aportar líquido durante un cierto período de tiempo, debido al altísimo riesgo de hipoglucemia.

Si existe ***hiponatremia sintomática,*** se procederá de acuerdo con lo señalado en la sección correspondiente para la corrección aguda de la hiponatremia. De haber insuficiencia renal aguda o insuficiencia prerenal con normo o hipervolemia, se debe ser muy cauteloso con el volumen que se utilice para aportar el sodio. Por ello, en estos casos, hay que recurrir a soluciones hiperosmolares, a efectos de administrar el menor volumen posible. En estas situaciones, la hiponatremia es probablemente dilucional y se procederá luego a la restricción hídrica (según los cálculos descriptos) y a forzar la diuresis si fuera posible.

Hiperkalemia: En este caso, lo primero que hay que hacer es no aportar K^+. Lo segundo es recordar que la medición del K^+ sérico está sujeta a múltiples errores. Una muestra capilar con algún grado de hemólisis puede dar valores falsamente elevados. Lo mismo sucede si la muestra se extrae de un catéter a través del cual se infunden soluciones que contienen K^+ y que no ha sido adecuadamente lavado previamente.

Si el K^+ es >7,5 mEq/L, aunque no haya signos electrocardiográficos, se puede utilizar el siguiente esquema:

1. Gluconato de calcio al 10% (diluido al medio con agua destilada estéril): 0,5 a 2 mL/kg (con monitoreo de ECG). Mantener la calcemia en valores altos (>9,5 mg/dL).
2. Evitar acidemia o corregirla. Elevar el pH conduce a que el K^+ se introduzca en la célula y se excrete en mayor cantidad por el túbulo distal del riñón. Usar bicarbonato de sodio: 2 a 3 mEq/kg (convendría utilizar 1 mEq de bicarbonato= 1 mL para aportar el menor volumen posible). Las medidas 1 y 2 pueden estabilizar la membrana y evitar serias complicaciones de la hiperkalemia.
3. Evitar hipoglucemia o corregirla. Mantener glucemia en valores normales, pero altos. En caso de exceso hídrico y/o insuficiencia renal, se debe emplear una solución de glucosa concentrada para mantener la glucemia y, a la vez, poder utilizar la menor cantidad de volumen. Así, por ejemplo, se puede usar D25%. El volumen a emplear variará entre 0,8 mL/kg y 4 mL/kg, según la glucemia previa. NO se recomienda la utilización de insulina por los efectos adversos que puede producir.
4. Aunque no haya signos electrocardiográficos, se puede emplear ***kayexalate***. Esta droga es una resina de intercambio, que cambia 1 mEq de K^+ por 2 ó 3 mEq de Na^+. Esto debe ser recordado, sobre todo, en los casos en los que el problema inicial fue una deshidratación hiperosmolar con hipernatremia, ya que el kayexalate la puede agravar. La dosis es de 1 gm/kg/dosis, diluido en 4 a 6 mL de dextrosa al 5 ó 10%; se administra por enemas de retención cada 4 a 6 horas. Si no se obtienen resultados positivos, hay que recurrir a la diálisis peritoneal.

Hiperfosfatemia e hipocalcemia: Para la ***hiperfosfatemia*** se puede utilizar el hidróxido de aluminio (20 gm/kg 3 veces por día). Si el RN está alimentándose, hay que usar las fórmulas alimentarias que tengan el menor contenido de fósforo posible (la leche de madre es lo ideal).

Si existe ***hipocalcemia***, se corregirá el calcio de acuerdo con lo descripto anteriormente en los capítulos correspondientes. Además, podría intentarse administrar dihidrotaquisterol 0,1 mg/día. Esta forma de vitamina D no requiere del funcionamiento renal para que se logre la hidroxilación correspondiente.

Acidosis: Se utilizará bicarbonato, como se señaló en el caso de hiperkalemia. Si persiste y es grave, se debe recurrir a la diálisis peritoneal. En muchas ocasiones, la inmadurez renal coincide con la producción de orinas con pH relativamente elevados (6,5-7) con relación a la acidosis corporal. Obviamente, si esto sucede, no se puede realizar la excreción renal de los iones hidrógeno que se encuentran en exceso en el organismo. Además, la eliminación de orinas con pH de 7-8 (***acidosis tubular renal distal*** de tipo transitorio del riñón inmaduro) durante varios días puede ser la causa de acidosis metabólica en el recién nacido de pretérmino.

Deficiencia nutricional: Es importante proveer un adecuado aporte de proteínas, ya que éstas se pierden por la diálisis. Según el valor de la urea y, sobre todo, si se está utilizando diálisis, se pueden aportar en el período neonatal hasta 2,5 gr/kg/día. Además, hay que asegurar el aporte de otros nutrientes, como grasas e hidratos de carbono. Éste es un tema muy importante en los casos de insuficiencia renal intrínseca de duración prolongada.

Sepsis: Con los procedimientos de diálisis, el riesgo de sepsis es mucho mayor y el RN debe ser vigilado continuamente por medio de hemogramas y hemocultivos seriados, debido a la posibilidad de infección.

Hipertensión arterial: Puede producirse ***hipertensión arterial*** con sobrecarga hídrica o sin ella. Se debe intentar mantener al RN calmo, sin estrés y sin dolor. Sedantes y analgésicos pueden ser necesarios y efectivos para descender los valores de presión arterial. La droga que más se ha estudiado para el período neonatal es la ***hidralazina***, a una dosis de 0,15 a 0,50 mg, administrada cada 4 a 8 horas por vía intramuscular o intravenosa. Inhibidores del sistema renina-angiotensina (captopril) pueden dar resultados exitosos, pero tienen potenciales efectos secundarios. En los casos de crisis agudas, se puede utilizar nitroprusiato (0,5 mcg/kg/min) u otras drogas, como el propranolol y la alfa-metildopa, o bien otros vasodilatadores.

Fase poliúrica de la insuficiencia renal: En general, la ***fase poliúrica de la insuficiencia renal*** es transitoria y dura mientras el riñón va recuperando sus funciones medulares, glomerulares y tubulares. El VU puede variar, a menudo, entre 5-8 mL/kg/h (120-170 mL/kg/día). Con elevada concentración de Na^+ y baja concentración de K^+, la densidad es isostenúrica (no puede concentrar bien todavía), el pH no puede descenderse adecuadamente en casos de acidosis metabólica y la CrU y la ureaU son bajas. Si se están usando drogas de eliminación renal, como aminoglucósidos, es de importancia no aumentar la dosis ni la frecuencia, ya que la eliminación sigue limitada. En algún RN, sobre todo dentro del grupo de los más pequeños, puede haber gran pérdida de agua y Na^+ por día en la fase poliúrica de la insuficiencia renal. En este caso, se recomienda reponer las pérdidas como si fuesen pérdidas gastro-intestinales. La solución parenteral empleada para reponer esas pérdidas debe contener una concentración de Na^+ similar a la que se encuentra en las

pérdidas por orina. Así, por ejemplo, si el VU es muy exagerado (digamos, 12 mL/kg/h o 288 mL/kg/día), se planeará reponer la cantidad que esté por encima de 5 mL/kg/h (120 mL/kg/día), es decir, 7 mL/kg/h (168 mL/kg/día). Esta solución de reposición debe contener una concentración de Na^+ similar o igual a la concentración en orina (que suele ser 75-140 mEq/L).

> Poliuria del riñón "inmaduro"

Luego de los primeros 1-3 días de vida, los RN van aumentando su VU. En RN pequeños de muy baja edad gestacional, puede suceder que el VU aumente exageradamente y se produzca lo que se denomina ***poliuria del riñón "inmaduro"***. En estas situaciones, no hay que aumentar los líquidos y menos sin controlar estrictamente el aporte en mg/kg/min de glucosa. Esto puede dar lugar al síndrome hiperosmolar-hiperkálemico. La situación, en general, se debe a los cambios hormonales que suceden, a una hipotonicidad medular renal, a la inmadurez del mecanismo de contracorriente y, tal vez, también a la escasa respuesta renal a la HAD. El riñón, entonces, "percibe" (equivocadamente) que hay un exceso de agua del cual hay que librarse. Aquí, el enfoque terapéutico es realizar estricto balance hídrico, disminuir al máximo las pérdidas insensibles y *agregar sodio* a la solución endovenosa, para aumentar la tonicidad y disminuir el agua libre, es decir, el agua no ligada osmóticamente al sodio. Si se incrementa el aporte hídrico día tras día para compensar el VU y la solución es hipotónica, con mucha agua libre, se produce más VU y se crea un círculo vicioso: más VU, más aporte, más VU, más aporte. En los casos más serios, se debe usar una solución, al menos, medio fisiológica (77 mEq/L) y hasta solución fisiológica (154 mEq/L), por 12-24 h o hasta que se resuelva la situación. Con esto se logra "engañar" al riñón inmaduro, aumentando la tonicidad y disminuyendo la diuresis exagerada. Durante este período, el aporte de sodio por kg/día va a ser mucho (quizás, 8-12-15 mEq/kg/d), pero esto es de importancia secundaria en una situación como la descrita.

EVALUACIÓN DE LA ORINA QUE AYUDA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EL TRATAMIENTO ADECUADO EN VARIAS SITUACIONES CLÍNICAS (VER TABLA 1)

1. *VU ESCASO, concentración de sodio urinario [NaU] elevada, el peso no desciende o se eleva*: insuficiencia renal (CrP en aumento, potasio plasmático (KP) alto, acidosis), SIHAD (CrP no se eleva, ureaP baja, sodio plasmático (NaP) bajo), iatrogenia previa.
2. *VU ESCASO, [NaU] baja, el peso no desciende o se eleva (pero puede descender normalmente por las pérdidas insensibles)*: hiperaldosteronismo (renina-angiotensina-aldosterona). El KP suele descender, el potasio urinario (KU) es alto, la relación Na:K urinaria está "invertida".
3. *VU ESCASO, [NaU] baja, el peso ha descendido (mucho):* déficit de agua (CrP normal y en aumento, ureaP más aumento, NaP elevado), hipovolemia.
4. *VU ESCASO, [NaU] baja, el peso no ha descendido:* DAP, insuficiencia ventricular.
5. *VU ELEVADO, [NaU] alta, el peso ha descendido:* diabetes insípida (no hay HAD o la respuesta renal a ella es escasa o nula), uso de diuréticos, fase poliúrica de la insuficiencia renal, diuresis osmótica por hiperglucemia.
6. *VU ELEVADO, [NaU] normal, el peso ha descendido:* fase diurética post SDR, uso de líquidos hipotónicos (escasa concentración de sodio), poliuria del riñón "inmaduro".

En este capítulo, como en muchos de este libro, se describen temas prácticos de gran importancia para descubrir y satisfacer las necesidades minuto a minuto de un RN. En esta oportunidad, nos hemos enfocado en el RN con inmadurez o alteración de la función renal. El cuidado debe ser continuo, con "dedicación y obsesión" para mejorar, así, los resultados a corto y a largo plazo de a un recién nacido por vez, sin exponerlo a riesgos innecesarios. Descubrir las necesidades de cada RN enfermo con inmadurez o falla renal nos ayudará a no tomar acciones clínicas "mecánicas o irreflexivas". Con algunos de los problemas aquí descritos, deseamos que este capítulo contribuya a mejorar las prácticas brindadas a cada RN individual.

>> TABLA 1. Descripción diferencial de importantes condiciones que alteran el ritmo urinario

	DIURESIS	NAU	PESO	OTROS ASPECTOS CLÍNICOS
Primeros días de vida	0 o poca	NI	- -	NORMAL. Debe descender el peso. No dar diuréticos.
Insuficiencia renal	0 o poca	+++	+ o =	CrP en aumento, K^+ alto, acidosis. Dar balance de agua neutro o negativo.
SIHAD	Poca	+++	+ o =	CrP normal, ureaP baja, Na^+ bajo. Restringir agua.
Hiperaldosteronismo	Poca	Bajo	+ o =	KU alto, NaU bajo, Na:K urinaria "invertida". K^+ bajo. Considerar anti aldosterónico.

CONTINUACIÓN DE TABLA 1.

	DIURESIS	NAU	PESO	OTROS ASPECTOS CLÍNICOS
Déficit de agua	Poca	Bajo	- -	Na^+ alto. Dar agua libre, bajar pérdidas insensibles.
Hipovolemia	Poca	Bajo	-	Corregir volemia.
DAP	Poca	Bajo	= o +	Restringir agua. Tratar el ductus.
Insuf. Ventricular	Poca	Bajo	= o +	Restringir agua. Inotrópicos.
Diuresis post SDR	+++	++	- -	Normal. Mantener balance hídrico.
Líquidos hipotónicos	+++	Bajo +	- o =	Usar líquidos con ClNa.
Poliuria del riñón "inmaduro".	++++	++	- o =	Mantener balance hídrico. Usar líquidos con ClNa.
Diabetes insípida	++++	Muy bajo	-	No hay HAD o la respuesta renal a ella es escasa o nula. (Dar HD).
Fase poliúrica de la insuficiencia renal	++++	++++	-	Mantener balance hídrico. Reposición de líquidos y sodio en casos severos.
Diuresis osmótica por hiperglucemia.	++++	++	--	Bajar o suspender por unas horas el aporte de glucosa EV.
Uso de diuréticos	++ a +++	+++	--	Alcalosis metabólica. No usar innecesariamente.
Iatrogenia	0 a ++++	Nl a ++++	-- o ++	Presión de respirador, diuréticos, mucha agua, escasa agua, todo evitable.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Vol I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A.,Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Engle W. D. Evaluation of Rrenal Function and Acute Renal Failure in the Neonate. Pediatr. Clin. North Am. 1986; 33,1:129-151.
- Al-Dahhan J., Haycock G.B., Chantler, C. et al. Sodium Homeostasis in Term and Preterm Neonates. I. Renal Aspects. Arch. Dis. Child. 1983; 58:335-342.
- Anand S.K. Acute Renal Failure in the Neonate. Pediatr. Clin. North Am. 1982; 29:791-800.
- Aperia A., Broberger O., Broberger U. et al. Glomerular Tubular Balance in Pre Term and Full Term Infants. Acata Pediatr. Scand. 1983 (Suppl.). 305:70-76.
- Aperia, A., Zetterstrom. Renal Control of Fluid Homeostasis in the Newborn Infant. Clin. Perinatol. 1982; 9:523-533.
- Arant B.S. Jr. Developmental Patterns of Renal Functional Maturation Compared in the Human Neonate. J. Pediatr; 1978. 92:705-712.
- Arant B.S. Jr. Nonrenal Factors Influencing Renal Function During the Perinatal Period. Clin. Perinatol. 1981; 8:225-240.
- Arant B.S. Jr. The Kidney in the Newborn. In: Rudolph, A.M. (ed.): Pediatrics, Appleton-Century Crofts, Norwalk, 1982.
- Arant B.S. Jr. Estimating Glomerula Filtration Rate in Infants. J. Pediatr. 1984; 104:890-893.
- Aschinberg L.C., Zeis P.M., Hageman J.R. et al. Acute Renal Failure in the Newborn. Crit. Care Med. 1977; 5:36-42.
- Assadi F., Delivoria-Papadopoulos M., Pereia G. et al. Fibrinogen Degradation Products in Acute Renal Failure of the Newborn. Clin. Nephrol. 1983; 19:74-81.
- Backl Und, L., Goransson M., Mullersuur R. et al. Evaluation of Glomerular Filtration Rate in Infants. Acata Pediatr. Scand. 1983 (Suppl.). 305:77-78.
- Bejjani B., Belman A.B. Ureteropelvic Junction Obstruction in Newborns and Infants. J. Urol. 1982; 128:770-773.
- Braren V., Brill A.B., Touya J. et al. A Microtechnique for Radioisotopic Determination of Glomerular Filtration Rate in Infants and Children. Clin. Pediatr. 1982; 21:225-227.
- Broberger U. Determination of Glomerular Filtration Rate in the Newborn. Acta Pediatr. Scand., 1973; 62:525-629.

- Chevalier R.L., Campbell F., Brendbrige A.N.A.G. Prognostic Factors in Neonatal Acute Renal Failure. Pediatrics 1984; 74:265-272.
- Engle W.D., Arant B.S. Jr. Renal Handling of Beta-2-Microglobulin in the Human Neonate. Kidney Int. 1983; 24:358-363.
- Furzan J.A., Gabriele G., Wheeler J.M. et al. Regional Blood Flows in Newborn Lambs During Endotracheal Airway Pressure and Continuous Negative Pressure Breathing. Pediatr. Res. 1981; 15:874-878.
- Gaudio K.M., Taylor M.R., Chaudry LH. et al. Accelerated Recovery of Single Nephron Function by the Postischemic Infusion of ATP-MgCl2. Kidney Int. 1982; 22:13-20.
- Gonzalez R., Sheldon C.A. Spetic Obstruction and Uremia in the Newborn. Urol. Clin. North Am. 1982; 9:297-303.
- Henderson K.C., Torch E.M. Differential Diagnosis of Abdominal Masses in the Neonate. Pediatr. Clin. North Am. 1977; 24:557-578.
- John E.G., Levitsky S., Hastreiter A.R. Management of Acute Renal Failure Complicating Cardiac Surgery in Infants and Children. Crit. Care Med. 1980; 8:562-569.
- Kon V., Ichikawa I. Research Seminar: Physiology of Acute Renal Failure. J. Pediatr. 105:351-357.
- Laouari D., Kleinknecht C. The Role of Nutritional Factors in the Course of Experimental Renal Failure. Am. J. Kidney Dis. 1985; 5:147-156.
- Leaks R.D., Trygstad C. W., Oh W. Inulin Clearance in the Newborn Infant: Relationship to Gestational and Postnatal Age. Pediatr. Res. 1976; 10: 759-762.
- Lorenz J.M., Kleinman L.I., Kotagel U. R. et al. Water Balance in Very Low-Birth-Weight Infants: Relationship to Water and Sodium Intake and Effect on Outcome. J. Pediatr. 1982; 101:423-432.
- Mathew O.P., Jones A.S., James E. et al. Neonatal Renal Failure: Usefulness of Diagnostic Indices. Pediatrics 1980; 65:57-60.
- Moore E.S., Galvez M.B., Paton J.B. et al. Effects of Positive Pressure Ventilation on Intrarenal Blood Flow in Infant Primates. Pediatr. Res. 1974; 8:792-796.
- Nash M.A., Edelmann C.M. Jr. The Developing Kidney: Immature Function or Inappropriate Standard. Nephron 1973; 11:71-90.
- Norman M.E., Asadi F.K. A Prospective Study of Acute Renal Failure in the Newborn Infant. Pediatrics 1979; 63:475-479.
- Schwartz G.J., Feld L.G., Lagford D.J. A simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Full-Term Infants During the First Year of Life. J. Pediatr. 1984; 104:849-854.Sertel H., Scopes J. Rates of Creatinine Clearance in Babies Less than One Week of Age. Arch. Dis. Child. 1973; 48:717-720.
- Siegel N.J., Avison, M.J., Rrilly H.F. et al. Enhanced Recovery of Renal ATP with Postischemic Infusion of ATP-MgC12 Determined by 31P-NMH. Am. J. Physiol. 1983; 245:F530-F534.
- Spitzer A. Renal Physiology and Functional Development. In: Edelmann, C.M. Jr. (ed.): Pediatric Kidney Disease. Little, Brown and Co., Boston, 1978.
- Stonestreet B.S., Oh W. Plasma Creatinine Levels in Low-Birth-Weight Infants During the First Three Months of Life. Pediatrics 1978; 61:788-789.
- Tulassay T., Machay T., Kiszel J. et al. Effects of Continous Positive Airway Pressure on Renal Function in Prematures. Biol. Neonate 1983. 43:152-157.
- Tulassay T., Ritwva J., Bors Z. et al. Alterations in Creatinine Clearance During Respiratory Distress Syndrome. Biol. Neonate 1979; 35:258-263.
- Wassner S.J. Acute Renal Failure. In: Nelson M.: Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine. B.C. Decker, Toronto, 1985.
- Wiriyathian S., Rosenfeld C.R., Arant B.S. Jr. et al. Urine Arginine Vasopresin (A VP) Levels in High-Risk Neonates. Pediatr. Res. 1982; 16:314A.
- Zucchello G., Bondio M., Saia O.S. et al. Simple Estimate of Creatinine Clearance from Plasma Creatinine in Neonates. Arch. Dis. Child. 1982; 57:297-300.

Capítulo

NECESIDADES NUTRICIONALES

XI

Secciones

1. Lactancia materna para el recién nacido de término y algunas fórmulas industrializadas
2. El desafío de mejorar la evolución del recién nacido de muy bajo peso mediante la nutrición enteral. Algunas respuestas a tantas preguntas
3. Nutrición enteral del recién nacido enfermo y prematuro: Bases fisiológicas para la práctica clínica de enfermería y el milagro diario de la lactancia materna
4. Necesidades del recién nacido recibiendo nutrición parenteral. Cuidados de enfermería
5. Vías percutáneas

LACTANCIA MATERNA PARA EL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO Y ALGUNAS FÓRMULAS INDUSTRIALIZADAS

Gabriel Lara Flores | José Luis Silencio | Augusto Sola

LACTANCIA MATERNA PARA EL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO

La ***leche humana*** es diferente de la de otros mamíferos en sus características y en su composición. Tiene un pH de 7, una densidad de 1.030 g/L, una osmolaridad de 290 mOsm/litro y aporta entre 67 y 75 Kcal/dl. Sus principales componentes son H_2O, proteínas, grasas, lactosa, vitaminas y minerales. Estos nutrientes varían según el estado nutricional de la madre. El período durante el cual las crías se alimentan de la leche materna se conoce como lactancia y tiene una duración relativamente fija, que representa una transición de la alimentación intrauterina continua y pasiva a la dieta de la especie, discontinua y activa. Hasta el final de la lactancia, cuando se suman en forma gradual otros alimentos, la cría sólo ingiere leche, la cual constituye la totalidad de su dieta. Durante la fase de la lactancia, la leche es dieta más que alimento y debe contener todos los nutrientes. En el caso del humano, sólo puede cubrir las necesidades durante 5-10 meses; después, se deben agregar más alimentos.

La ***leche materna*** es una emulsión de agua con grasas, carbohidratos, proteínas (inmunoglobulinas), iones y vitaminas, y está "preparada" a la temperatura adecuada para el RN (recién nacido). Las proteínas son ***caseína***, ***lactoalbumina*** y ***lactoglobulina***, sintetizadas por las células de las glándulas mamarias a partir de la sangre. Estas células también sintetizan ácidos grasos a partir de precursores del plasma materno. En una mayor proporción son no saturados, más fácilmente metabolizables por el recién nacido. El carbohidrato fundamental de la leche materna es la ***lactosa***, que se forma a partir de la glucosa. Estos componentes cubren las necesidades calórico-proteicas del niño, son simples de asimilar y permiten el crecimiento normal en peso y talla durante los primeros 8-12 meses.

Proteínas: La relación entre caseína y proteínas del suero es de 20:80, comparada con 80:20 en la leche de vaca, razón por la que la leche humana es más digestible, absorbiéndose más del 90%. Posee propiedades anti-bacterianas contra numerosos gérmenes.

Grasas: Son una fuente calórica importante, que además sirve como vehículo de vitaminas liposolubles y ácidos grasos indispensables. Se absorbe mejor que la leche de vaca porque se compone principalmente de 2-monogliceridos, los cuales participan en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC).

Lactosa: Es el azúcar de la leche. Su concentración es mayor en la de los mamíferos. El intestino del recién nacido sano posee la capacidad para absorberla fácilmente. Al degradarse, una fracción constituye una fuente de lactosa necesaria para el desarrollo del SNC en la forma de cerebrósidos y otra fracción se transforma en ácido láctico. La composición de la leche humana tiene 50% más de lactosa que la leche de vaca, la cual contiene el doble de proteínas o más. Las cenizas que contienen los minerales son tres veces menos en la leche humana que en la de vaca.

Para lograr una alimentación neonatal con lactancia materna adecuada se necesitan, al menos, tres factores: madre bien nutrida que garantice aporte de leche de buena calidad y cantidad, capacidad del recién nacido para succionarla y deglutirla, y un aparato digestivo sano, capaz de degradar y absorber el alimento. Esto sucede en la inmensa mayoría de los casos.

La importancia y el valor de la ***lactancia con seno materno*** son inmensos. En los primeros días de vida, esta interacción se traduce en nutrición, protección inmunológica, calor, contacto físico, estímulos sensoriales y afectivos. Otra ventaja de la leche materna es que la protección brindada por las defensas de la madre contra ciertas infecciones que pasan al feto durante el embarazo se prolonga y complementa mediante la ingestión de anticuerpos contenidos en el calostro y en la leche. Estos anticuerpos protegen al RN contra la poliomielitis, paperas y diversos microorganismos causantes de diarrea, entre otros. Los RN sanos alimentados con leche materna tienen menos infecciones de todo tipo, incluyendo otitis. Otra ventaja del ***amamantamiento*** es desde el punto de vista psicológico, ya que es una experiencia profunda compartida por la madre y su hijo/a. Una lactancia satisfactoria es una base importante para el desarrollo psicológico sano del niño, siendo éste más estable y seguro emocionalmente que el RN no amamantado.

La ***leche materna*** es el alimento idóneo en calidad y cantidad, y cubre todos los requerimientos nutricionales del recién nacido sano, siempre y cuando la madre se encuentre bien nutrida. En su producción, intervienen los nutrimentos previamente asimilados por la madre y guardados en los tejidos de reserva. Sus componentes derivan de la dieta de la madre, pero no necesariamente son transferidos desde su intestino a las células de las glándulas mamarias a través del torrente circulatorio. En la generación de la leche materna, también participan los nutrientes previamente asimilados por la madre y guardados en sus tejidos de reserva. La desnutrición del niño en la etapa neonatal y postnatal precoz afecta su vida de distintas maneras, pero sus consecuencias son graves para el sistema nervioso central.

Bajo condiciones normales, la producción de calostro es de alrededor de 20-40 mL/kg/día. Esto es ontogénicamente natural y normal. Por ello, no hay que dar nada más, ni agua ni fórmula.

Una vez establecida la producción de leche, la madre secreta de 500 a 900 mL diarios, con un volumen que va ajustándose para cubrir las necesidades del niño (180-220 mL/kg/día o aun más). La cantidad de leche varía notablemente de mujer a mujer y depende de su nutrición e hidratación, de la hora del día, de la etapa de la lactancia y de sus factores emocionales. La leche materna es el alimento ideal para el RN de término.

VITAMINAS, MINERALES Y LA LECHE MATERNA EN EL RN DE TÉRMINO

El contenido en vitaminas depende, esencialmente, de la dieta materna. Cuando la madre tiene una alimentación adecuada, su leche posee cantidades suficientes de vitaminas, tanto hidrosolubles como liposolubles. Sin embargo, es necesario vigilar la deficiencia de ácido fólico, vitamina B_{12} y vitamina D en madres vegetarianas y en las que viven en zonas con poca exposición al sol.

El contenido en ***vitaminas*** depende esencialmente de la dieta materna. La ***vitamina D***, fundamental para la formación de los huesos y de los dientes, se encuentra en poca cantidad tanto en la leche humana como en la de vaca. El RN sano repone fácilmente este déficit cuando recibe la luz solar, ya que es capaz de sintetizar por sí mismo esta vitamina, gracias al colesterol que le da la madre. Este colesterol se deposita en la piel como 7-deshidrocolesterol, que se descompone bajo la exposición a la luz solar en colecalciferol.

El contenido de ***vitamina K*** (uno de los factores fundamentales que intervienen en la generación de los factores de la coagulación de la sangre) también es insuficiente. Es recomendable administrar esta vitamina a todos los recién nacidos para evitar hemorragias. Una vez establecida la alimentación en los primeros días de vida, la flora intestinal del RN sano sintetiza vitamina K suficiente.

El complejo de ***vitaminas B y C*** se encuentra en la leche materna en cantidades adecuadas para cubrir los requerimientos, siempre y cuando la alimentación de la madre sea suficiente. El ácido ascórbico se almacena muy poco en los tejidos del feto. Sin embargo, es indispensable para la formación adecuada de cartílago, huesos y otras estructuras intercelulares. La leche de vaca sólo suministra la cuarta parte de la ***vitamina C*** que se encuentra en la leche humana. Por esta razón, el escorbuto es mucho más frecuente en alimentación con leche de vaca. Puede considerarse el suplemento con zumo de naranja u otro alimento que contenga ácido ascórbico a partir de la cuarta o quinta semana de vida, si no hay otra alternativa.

El contenido de ***calcio*** es ideal durante la gestación en los últimos meses (200 mg/kg/día), lo mismo que el ***fósforo*** (unos 100 mg/kg/día). Ambos se encuentran en cantidades necesarias para cubrir los requerimientos del RN sano, siempre y cuando la alimentación de la madre sea suficiente. La dificultad existe en los que nacen pretérmino, sin estos aportes. Aunque el contenido de ***hierro*** no es elevado durante la gestación, el niño nace con depósitos suficientes para completar con lo que recibe de la leche materna. Pasado un período de 1 mes, el bebé debe recibir 1 mg/kg/día de hierro elemental de cualquier fuente hasta el primer año de vida, para evitar la aparición de anemia.

Los minerales en la leche materna se absorben óptimamente y su cantidad es suficiente para satisfacer el crecimiento de los niños en los primeros 4 ó 6 meses de vida.

Entonces, se puede concluir que la leche humana proporciona, al RN sano, los nutrimentos necesarios en la forma más adecuada para alcanzar un desarrollo normal. Los componentes cubren las necesidades calórico-proteicas del niño, son fácilmente asimilables y permiten un crecimiento normal en peso y en talla durante los primeros meses.

Nutrición durante el embarazo: El mayor crecimiento del feto ocurre durante el último trimestre del embarazo, pues su peso casi se duplica durante los últimos 2 meses de la gestación. En los últimos meses del embarazo, la madre no absorbe la cantidad suficiente de proteínas, calcio, fosfatos y hierro a través del aparato gastrointestinal, para alimentar al feto. Sin embargo, desde el principio de la gestación, su cuerpo ha estado acumulando estas sustancias, algunas en la placenta y la mayor parte en las zonas normales de depósito.

Si no se encuentran elementos nutricionales suficientes en la dieta de la mujer embarazada, habrá peligro de que ocurran diversas ***deficiencias maternas***, en especial de calcio, fósforo, hierro y vitaminas. Por ejemplo: el feto necesita cerca de 375 mg de ***hierro*** para formar su sangre y la madre requiere otros 600 mg para formar su propia sangre adicional. Sin ***hierro materno*** suficiente, el ***hierro*** disponible pasa de la madre al feto y la madre sufre depleción de hierro. El feto sólo estará deplecionado de hierro si la madre tiene muy grave déficit nutricional de dicho elemento o si nace prematuro. El hígado y la médula del feto almacenan hierro para fabricar glóbulos rojos durante la vida fetal hasta el término. Si esto no sucede, es probable que el niño desarrolle una anemia grave después de los 3 meses de edad. Para prevenir esto, es necesario que ingiera, al menos, 1 mg/kg/día de hierro elemental de cualquier fuente a partir del mes de vida y hasta los 12 meses al menos.

La madre debe recibir suficiente ***vitamina D*** (de cualquier fuente) en el transcurso del embarazo y suficiente ***vitamina K*** con su dieta antes del nacimiento, para que el feto cuente con suficiente proteína para prevenir las hemorragias, en particular la cerebral, que pueden ocurrir en el parto. De todas maneras, se debe administrar ***vitamina K*** al nacer.

NECESIDADES NUTRITIVAS DURANTE LAS PRIMERAS SEMANAS DE VIDA

Cuando nace, el niño suele presentar un equilibrio nutritivo satisfactorio si la madre ha tenido una alimentación apropiada. En el momento de nacer a término, acaba de empezar la calcificación rápida de los huesos del niño, por lo que necesita calcio abundante durante la primera infancia. La alimentación usual a base de leche suele bastar, pero el calcio se absorbe mal por el tubo digestivo, si falta ***vitamina D*** y

si se administra mucho fosfato, como con la leche de vaca. Por lo tanto, sin suficiente ***vitamina D*** (de cualquier fuente) o con leche de vaca puede aparecer ***raquitismo*** grave en pocas semanas.

La lactancia materna es la mejor forma de nutrir a un RN. Lamentablemente, existen circunstancias que suelen interrumpir la lactancia e, incluso, impedir que se inicie. Estas situaciones pueden deberse a causas maternas, como desnutrición severa, enfermedades graves, empleo de medicamentos que pasan a la leche y que contraindican la lactancia (SON MUY ESCASOS), circunstancias emocionales maternas, producción y secreción insuficientes, y otras. También la lactancia puede ser dificultada o impedida por condiciones del recién nacido, como anomalías congénitas o adquiridas de la succión-deglución, RN prematuros que requieren de incubadora y que aún no son capaces de succionar en forma adecuada, enfermedades neonatales serias y más.

> *Leches industrializadas*

Hasta el siglo pasado, la lactancia era el único modo de alimentar al niño. Para la lactancia del ser humano, sólo se recomienda la leche materna. Cualquier otra está muy lejos de brindar los beneficios nutricionales, inmunológicos, sanitarios, psicológicos, económicos y prácticos que ofrece la humana. En caso de que falte, puede emplearse la industrial para RN, basada en leche de vaca, pero modificando antes su composición. Como la sustitución no es completa, sólo se debe usar como último recurso. La maternizada es aquélla que tiene la composición más semejante a la del humano. Cuando se prepara con la concentración correcta y la asepsia necesaria, estas fórmulas proveen las proteínas, las grasas, los carbohidratos, las vitaminas, los minerales y el agua con las características y las cantidades adecuadas como para que el niño alcance un crecimiento y desarrollo semejante al de los que han sido alimentados con leche materna, aunque sin sus beneficios inmunológicos.

La lactancia materna prevalece en la mayor parte de las comunidades rurales. En cambio, en las ciudades, especialmente entre las mujeres de nivel socio-económico medio y alto, se observó una tendencia creciente a abandonar la alimentación al seno o a una gran reducción en el tiempo de lactancia. Datos de muchos países de la región demuestran que menos del 15-20% de las madres amamantan a sus hijas/os después de que cumplen 6-8 meses de vida. Esto se debe a la opción de otros métodos de alimentación. El empleo de leches modificadas ha dado la posibilidad de elegir si se desea o no amamantar al hijo. El mayor número de oportunidades laborales y sociales para la madre ha determinado que también las mujeres vean más difícil hacer "una inversión de tiempo" tan importante dedicada a la alimentación de su hijo.

Cuando se prepara la leche industrial maternizada para RN como indican las instrucciones y con higiene, el niño no tiene mayor riesgo de enfermedades serias y muerte. Pero aquellas madres de escasos recursos, que diluyen mal la leche industrializada por ignorancia o para alcanzar un mayor rendimiento o que pueden desconocer la importancia de higiene en la preparación de la formula, someten a sus hijos al riesgo de contraer enfermedades gastrointestinales, desnutrirse y finalmente morir a temprana edad. Para revertir esta tendencia, sería bueno intentar más educación de los agentes de salud y de la población, con concientización general en cuanto a los beneficios de la leche materna.

Cuando se sustituye la lactancia materna por las leches modificadas, es fundamental hacer una higiene completa, prepararlas correctamente, refrigerarlas, etcétera. Así, el recién nacido podrá alcanzar un crecimiento normal y una adecuada ganancia de peso. Estas formulas proveen las proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas, minerales y agua con las características necesarias, aunque sin beneficios inmunológicos ni psicológicos. No se puede usar leche de vaca para los neonatos y lactantes.

Recordemos, entonces, que las leches maternizadas son productos con grados diferentes de deshidratación, con la cual se busca una conservación del alimento más fácil y prolongada, y un considerable mejoramiento del manejo, el almacenamiento y el transporte. La adición de agua (previamente eliminada) al momento del consumo permite reconstruir la leche. Las leches industrializadas difieren mucho entre ellas en sus cualidades. La evaporada es ventajosa por su menor precio y fácil conservación, la deshidratada es más costosa y convendrá más o menos según la circunstancias y lo que se desee de ella, y la azucarada (condensada) tiene más bien un carácter de golosina. Las circunstancias culturales, económicas, de disponibilidad y de gusto permiten el consumo de diversos productos lácteos. Sin embrago, es responsabilidad de los agentes de salud conocer las necesidades del RN y usar los productos más favorables para su desarrollo y con menos potencial de efectos adversos. Aunque se puede consumir cualquier producto lácteo en la edad que sea, es importante que el niño ingiera leche fluida específicamente diseñada para aportar nutrientes adecuados y evitar efectos colaterales.

La leche de vaca aporta cantidades similares de grasa, de proteínas y de lactosa a estos productos, pero la calidad es muy diferente. Riboflavina y calcio, vitamina A y niacina, ácidos grasos omega tres y tantos otros nutrientes son muy diferentes. La ***leche de vaca*** fue diseñada para los terneros, no para los RN humanos.

Enfatizando una vez más que la lactancia materna es lo mejor para el RN sano, a continuación se muestran tablas con diverso tipo de información con relación a la leche de madre, a la de vaca y a las maternizadas y modificadas.

>> **TABLA 1.** Diferencias importantes entre la leche humana y la de vaca (valores aproximados)

	LECHE HUMANA	LECHE DE VACA
Agua (%)	89	87
Grasa (g/dl)	3,3	3,5
Lactosa (g/dl)	7	4,8
Proteínas (g/dl)	1,1	2,5
Caseína	0,9	2,7
Lacto albúmina y otras proteínas	0,4	0,7
Relación caseína: proteínas del suero	20:80	80:20
Cenizas	0,2	0,7
Sodio	bajo	Alto
Fósforo	bajo	Alto
Relación Ca:P	Ideal (2:1)	Anormal (baja)
Sólidos totales	Más bajo	Más alto
Osmolalidad	280	>310
Carga de solutos renales	Baja	Alta
Hierro	Alta bio-disponibilidad	Muy baja bio-disponibilidad

>> **TABLA 2.** Recomendaciones nutricionales para embarazadas y lactantes

	EMBARAZADAS	LACTANTES
Energía (kcal/dia)	2.000	1.000
Proteínas (g)	30	30
Calcio (mg)	1.000	1.000
Hierro (mg)	25	15
Tiamina (mg)	0,2	0,5
Riboflavina (mg)	0,3	0,7
Niacina (mg)	7,0	3,0
Ácido ascórbico (mg)	80	80
Retinol (mg eq))	1.500	1.500

>> TABLA 3. Recomendaciones de vitaminas en lactantes y niños

EDADES NIÑOS	TIAMINA (MG)	RIBOFLAVINA (MG)	NIACINA (MG EQ)*	ASCÓRBICO (MG)	RETINOL (UG EQ)**
0-3 meses	0,06/Kg	0,07/ Kg	1,1/Kg	40	500
4-11 meses	0,051/Kg	0,06/Kg	1,0/Kg	40	500
12-23 meses	0,6	0,8	11,0	40	500
2-3 años	0,6	0,8	11,0	40	500
4-6 años	0,8	0,9	13,5	40	500
7-10 años	1,1	1,8	18,9	40	500

** 1 mg equivalente de niacina= 1 mg de niacina o 60 mg de triptófano*

*** 1 microgramo equivalente de retinol= 1 ug de retinol o 9 ug de caroteno*

>> TABLA 4. Requerimientos según diferentes edades

EDAD	ENERGÍA KCAL.	PROTEÍNA (G)	CALCIO (MG)	HIERRO (MG)	TIAMINA (MG)	RIBOFLAVINA (MG)	NIACINA (MG EQ)	VIT C (MG)
0-3 meses	120/Kg	2,5/Kg	600	1/Kg	0,06/Kg	0,07/kg	1,1/kg	40
4-11	110/Kg	2,5/Kg	600	1/Kg	0,05kg	0,06kg	1,0kg	40
12-23	1.000	27	600	15	0,6	0,8	11,0	40
2-3 años	1.250	32	500	15	0,6	0,8	11,0	40
4-6	1.500	40	500	10	0,8	0,9	13,5	40
7-10	2.000	52	500	10	1,1	1,3	18,9	40

>> TABLA 5. Vitaminas de leche materna, industrializada y maternizada

	LECHE MATERNA	LECHE ENTERA EN POLVO	LECHE DESCREMADA EN POLVO	LECHE MATERNIZADA EN POLVO
Tiamina (mg)	0,02	0,36	0,20	0,04
Riboflavina (mg)	0,04	1,87	0,96	0,63
Niacina (mg)	0,2	0,7	0,3	3,0
Vitamina C (mg)	3,0	0	2	3
Retinol (ug equiv)	42	394	0	860

>> **TABLA 6.** Comparación de diversas leches (datos por 100 g, excepto para leches de mamíferos, que se expresan por 100 mL)

LECHE	ENERGÍA (KCAL)	PROTEÍNAS (G)	GRASAS (G)	CARBOHIDRATOS (G)	CALCIO (MG)
Condensada	322	8,3	8,1	55,7	271
Descremada	345	33,7	1,5	47,2	1.080
Evaporada	141	8,1	6,7	12,2	234
Entera	497	27,6	26,0	38,9	902
Maternizada	507	13,6	27,0	55,1	135
Cabra	***75***	***3,6***	***4,1***	***6,1***	***126***
Fresca de vaca	***58***	***3,5***	***3,4***	***3,5***	***113***
Hervida vaca	***63***	***3,5***	***3,8***	***3,9***	***113***
Materna	***70***	***1,1***	***4,0***	***6,8***	***33***

>> **TABLA 7.** Composición media de leche industrializada (g/100 g)

COMPONENTE	DESHIDRATADA	EVAPORADA
Humedad	3,2	74,0
Lípidos	25,0	7,5
Proteínas	29,0	7,2
Lactosa	36,0	10,0
Cenizas	7,0	1,5
Calcio	0,91	0,25
Fósforo	0,71	0,21

A CONTINUACIÓN, SE DETALLA EL CONTENIDO DE ALGUNAS FÓRMULAS (VER OTRAS EN LA SECCIÓN 2):

>> **TABLA 8.** Contenido de nutrientes de algunas leches en polvo y maternizadas (composición/100 g polvo)

	PELAGON	NAN	ALFARE	NAN SIN LACTOSA	S.26	PROMIL	NURSOY
Grasa (g)	22	23,9		25	5,4	4,2	5,3
Linoleato (g)	2,8	3,1		3,5	0,5	0,3	0,5
Proteína (g)	14	14		14	2,26	3,3	2,2
Hidratos de carbono (g)	55,7	56,5		15,3	10,8	12,3	12,2
Ac. láctico (g)	1,7	--	1	--	--	--	--
Sales minerales (g)	3,1	2,6	3,1	2,7	4		
Sodio (mg)	210	180	290	170	22,5	41	30
Potasio (mg)	630	520	600	600	84	131	105
Cloruro (mg)	410	330	500	370	57	86	56
Calcio (mg)	500	470	400	450	63	105	13
Fósforo (mg)	390	320	250	300	42	75	90
Magnesio (mg)	45	35	60	50	7	9,8	63
Vitamina A (UI)	1.440	1.490	1.440	1.500	300	345	300
D (UI)	290	500	--	300	60	72	60
E (UI)	6	10	6	6	2,85	1,95	2,85
K (ug)	40	60	39	41	8	10	15
C (mg)	39	78	38	40	8,3	10	5,5
B1 (ug)	300	300	300	300	100	122	100
B2 (ug)	600	600		680	150	--	--
Niacina (ug)	3.600	5.000	3.600	--	750	915	300
Vitamina B6 (ug)	400	400	400	--	63	--	--
Ac. fólico (ug)	43	298	43	45	7,5	9	750
Ac. pantoténico (ug)	2.200	2.100	2.000	2.300	315	760	3,5
Vitamina B12 (ug)	1,1	1,1	1,1	1,1	0,2	0,18	62,5
Biotina (ug)	11	11	11	11	2,2	2,6	450
Colina (mg)	36	36	36	38	15	7,1	8,3
Inositol (mg)	22	21	22	23	0,63	--	--
Hierro (mg)	6	7	6	6	1,8	1,8	10
Yodo (ug)	25	50	24	25	9	9	9
Cobre (ug)	300	400	300	300	70	87	70
Zinc (mg)	3,6	3,6	3,6	3,8	0,75	0,75	1,8
Manganeso (ug)	34	35	34	38	22,5	15	0,8
H_2O (g)	135	130	135	135	135	135	130
Almidón de papa (g)	--	--	6	--	--	--	--
Carnitina	--	--	14,4	15	--		
Taurina (ug)	--	--	--	40	--		

EJEMPLOS DE LECHES MATERNIZADAS E INDUSTRIALES

>> **TABLA 9.** Nestle Pre Nan Fórmula Láctea en polvo con hierro para lactantes. Especial para niños de bajo peso al nacer. Composición media

	100 G DE POLVO	30 ML DE FÓRMULA	POR 100 KCAL UTILIZABLES
Energía Kcal	497	21	100
Kj	2.080	87,9	418
Grasas g	23,9	1,02	4,81
Linoleato g	3,1	0,13	0,62
Proteínas g	140	0,6	2,82
Hidratos de carbono g	565	2,4	1.137
Sales minerales g	2,6	0,11	0,52
Sodio mg	180	7,5	36
Potasio mg	520	21,9	105
Cloruro mg	330	13,8	66
Calcio mg	470	19,8	95
Fósforo mg	320	13,5	64
Magnesio mg	35	1,47	7
Humedad g	30	-	-
Vitamina A UI	1.500	63,45	302
D UI	453	19,17	91,1
E UI	500	21	100
K mcg	12,4	0,53	2,5
C mg	10	0,42	2
B1mcg	60	2,52	12
B2 mcg	80	3,38	16,1
Niacina mcg	300	12	60
B6 mcg	700	29,61	140,8
Ac. fólico mcg	5.000	210	1.000

>> **TABLA 10.** NIDO Nestle Ingredientes: leche entera de vaca y 2,0% de lecitina

COMPOSICIÓN MEDIA	POR 100 G DEL POLVO	PORCIÓN DE 200 ML DE AGUA Y 30 G DE LECHE	RECOMENDACIÓN (%)
Energía	497 Kcal	149 Kcal	7
Proteínas	26,4 g	7,9 g	13
Lactosa	38,6 g	11,6 g	4
Grasa	26,0 g	7,8 g	11
Lecitina	0,2 g	0,06 g	-
Minerales	5,8 g	1,7 g	-
Agua	3,0 g	-	-
Vitamina B2	1,4 mg	0,4 mg	33
Pantote	2,0 mg	0,6 mg	-
Nato de Ca	-	-	-
Calcio	930 mg	279 mg	56
Fósforo	750 mg	225 mg	22
Mg	85 mg	26 mg	6

>> **TABLA 11.** NIDO Nestle Kinder Ingredientes: sólidos de leche fresca parcialmente descremada, azúcar, aceite vegetal, maltodextrina, miel de abeja y lecitina

Energía	2.040 Kj (487 Kcal)	530 Kj (127 Kcal)
Grasa	23,6 g	6,2 g
Linoleata	5,1 g	1,3 g
Proteínas	21,0 g	5,9 g
Carbohidratos	47,7 g	12,4 g
Minerales (cenizas)	4,7 g	1,2 g
Agua	30 g	
Vitamina A	1.500 UI	380 UI
D	290 UI	96 UI
E	5,8 UI	1,6 UI
C	3,9 mg	10,2 mg
Niacina (PP)	3,7 mg	0,9 mg
Ac. pantoténico	2,2 mg	0,6 mg
Vitamina B12	1,1 mg	0,3 mg
Sodio	310 mg	80 mg
Potasio	950 mg	248 mg
Calcio	750 mg	196 mg
Fósforo	590 mg	154 mg
Mg	68 mg	18 mg
Hierro	8,8 mg	2 mg
Zinc	3,7 mg	1 mg

>> TABLA 12. Bonus-Nestle Ingredientes: leche semidescremada 45%, sólidos solubles de soya 31%, grasa vegetal, sacarosa, maltodextrina, lecitina, cloruro de sodio y sulfato de zinc

COMPOSICIÓN MEDIA POR 30 G	
Energía	149 Kcal
Proteínas	7,9 g
Grasas	7,9 g
Carbohidratos	11,6 g
Fibra	0,5 g
Vitamina B2	0,4 mg
Vitamina B12	0,5 mg
Calcio	171 mg
Zinc	1,8 mg

>> TABLA 13. Baden Leche Entera. Ingredientes: leche entera de vaca, 0,2% de lecitina

Carbohidratos	39,0%
Grasa	26,0%
Proteínas	26,0%
Minerales	6,0%
Humedad	3,0%

>> TABLA 14. Mileche Leche Entera. Ingredientes: leche entera de vaca y 0,2% de lecitina

COMPOSICIÓN MEDIA	POR 100 G DE MILECHE	POR DE 20 ML DE AGUA Y 30 G DE LECHE
Energía	492,2 Kcal	147,66 Kcal
Proteínas	26,0 g	7,8 g
Carbohidratos	39,0 g	11,7 g
Lecitina	0,2 g	0,06 g
Grasa	25,8 g	7,74 g
Minerales	6,0 g	1,8 g

>> TABLA 15. Carnation clavel Light (Leche evaporada). Ingredientes: leche descremada vit A, D y estabilizantes

Grasa de leche	0,5%
Sólidos totales	20,0%
Contenido de vitaminas	x 100 g
Vitamina A	400 UI
Vitamina D	40 UI

>> TABLA 16. Carnation Clavel Leche Evaporada. Ingredientes: leche pura de vaca semidescremada

Grasa de leche	4,0%
Sólidos totales	24%
850 UI de vit.	D por litro

>> TABLA 17. Suelty Nestle. Ingredientes: leche descremada de vaca, lecitina

COMPOSICIÓN MEDIA	X PORCIÓN 200 ML C/24 G	X 100 G DE LECHE
Energía	85 Kcal	355 Kcal
Proteínas	8,5 g	35 g
Hidratos de carbono	12,8 g	52 g
Grasa	-	1 g

>> TABLA 18. Fórmula no láctea con hierro para lactantes

VITAMINAS (POR 100 G)	NURSOY
A (UI)	1.509
D (UI)	302
E (UI)	14
k mcg	75
B1 mcg	506
B2 mcg	755
B6 mcg	317
B12 mcg	1,5
Niacina mcg	3.774
Ac. fólico mcg	38
Ac. Puntulenico mcg	2.264
Biotina mcg	26
C	--
Culina mcg	64
Proteínas g	14
Grasas g	2

>> TABLA 19. Promil con hierro para lactantes mayores de 6 meses

VITAMINAS	POR 100 G
A	1.659 UI
D	348 UI
E	9,4 UI
K	48 mcg
B1	548
B2	866
B6	346
Niacina	0,87
Ac. fólico	4.401
Ac. pantoténico	43
Biotina	1.732
C	12 mg
Colina	48 mg
Proteínas	12
Grasas	28
Carbohidratos	56
Hierro	9 mg

>> TABLA 20. Alpura 2.000 Semidescremada. Adicionada con 4000 UI de vitamina A y 400 UI de vitamina D contiene mínimo de 16 g/l de grasa, Cal-c-tose

COMPONENTES	2 CUCHARADAS (20 G) CONTIENEN
Vitamina A	2.000 UI
D	500 UI
Ca	232 mg
Fósforo	200 mg
C	82,4 mg
Vitamina B1	3,2 mg
Vitamina B2	1,0 mg
Vitamina B3	8,0 mg
Hierro	12 mg

Se presentan aqui a continuación varias tablas sobre los diversos productos disponibles de Laboratorios Abbot en Nutrición del RN, Al final se pone el documento original de los inconvenientes de usar leches en polvo en las unidades de cuidado intensivo, en comparación a fórmulas líquidas, emitido por el FDA de los Estados Unidos.

1. **Recomendación de uso de productos líquidos en la UCIN** - utlizando como base las recomendaciones de la FDA/ADA. La recomendación es: no usar leches en polvo a menos que no haya otra alternativa.
2. **Uso de fórmulas de alto contenido calórico:** segun las recomendaciones que están en el libro del Dr. David Adamkin "Nutritional Strategies for the Very Low Birthweight Infant" - capítulo 22: Esta estrategia está diseñada para ser utilizada en infantes de muy bajo peso al nacer en estado crítico que no pueden tolerar un volumen suficiente en la alimentación para satisfacer sus necesidades de crecimiento con fórmula para prematuros estándar o leche materna fortificada (pacientes con restricción de líquidos). El objetivo es aumentar la ingesta de energía y aumentar las proteínas en estos niños con restricción de líquidos
3. **Referencias a productos Abbott:** La nueva fórmula de 24 cal/oz (unas 0.8 cal/mL) está en las tablas con toda la formulación del sistema "special care" - en todas las presentaciones.

Actualmente para fortificar la leche maternal, el producto es ***"Similac Human Milk Fortifier"*** cuyo contenido se presenta en las tabla al final.

En relación al **uso de fortificadores con hierro**: Hay 2 estudios que desafían el uso de fortificadores con alto contenido de hierro ya que esto disminuye la propiedad anti infecciosa de la leche humana. Las dos referencias son: Chan, Journal of Perinatology 2003; 23:620-623 y Ovali Journal of Perinatology (2.006) 26, 761-763.

INFORMACIÓN NUTRICIONAL DE "SIMILAC SPECIAL CARE" 24 CON HIERRO		
	100 Cal	**1.000 mL**
Energía Cal	100	812
Volumen, mL	124	1.000
Proteína, g	3	24,34
% Total Cal	12	12
Fuente	Leche desgrasada, Concentrado de Proteína del suero	
Grasa, g	5,43	44,07
% Total Cal	47	47
Fuente	Triglicéridos Cadena Mediana, Aceites de Soja y Coco (0,25% DHA, 0,40% ARA)	
Proporción de aceites	50:30:18	50:30:18
Ácido Linoleico mg	700	5.681
Carbohidrato, g	10,3	83,6
% Calorías Totales	41	41
Fuente	Sólidos de jarabe de maíz, Lactosa	
Proporción	50:50	50:50
Vitaminas		
Vitamina A, IU	1.250	10.144
Vitamina D, IU	150	1.217
Vitamina E, IU	4	32,5
Vitamina K, mcg	12	97,4
Tiamina (Vitamina B1), mcg	250	2.029
Riboflavina (Vitamina B2),mcg	620	5.032
Vitamina B6, mcg	250	2.029
Vitamina B12, mcg	0,55	4,46
Niacina, mcg	5.000	40.578

Ácido folico, mcg	37	300
Ácido pantotenic, mcg	1.900	15.419
Biotina, mcg	37	300
Vitamina C, mg	37	300
Colina, mg	10	81
Inositol, mg	40	325
Minerales		
Calcio, mg	180	1.461
Calcio, mEq	9	72,9
Fósforo, mg	100	812
Magnesio, mg	12	97,4
Hierro, mg	1,8	14,6
Zinc, mg	1,5	12,17
Manganeso, mcg	12	97
Cobre, mcg	250	2.029
Iodo, mcg	6	49
Selenio, mcg	1,8	14,6
Sodio, mg	43	349
Sodio, mEq	1,9	15,2
Potasio, mg	129	1.047
Potasio, mEq	3,3	26,8
Cloro, mg	81	657
Cloro, mEq	2,3	18,6
OTRAS CARACTERÍSTICAS		
PRSL, mOsm	27,8	225,8
Agua, g	109	885
Osmolalidad, mOsm/kg H_2O	280	280

INFORMACIÓN NUTRICIONAL DE SIMILAC SPECIAL CARE 20 CON HIERRO		
	100 Cal	1.000 mL
Energy, Cal	100	676
Volume, mL	148	1.000
Protein, g	3	20,29
% Total Cal	12	12
Source	Nonfat Milk, Whey Protein Concentrate	
Fat, g	5,43	36,72
% Total Cal	47	47
Source	Medium Chain Triglycerides, Soy and Coconut Oils (0,25% DHA, 0,40% ARA)	
Oil ratio	50:30:18	50:30:18
Linoleic Acid, mg	700	4.734

Carbohydrate, g	10,3	69,7
% Total Cal	41	41
Source	Corn Syrup Solids, Lactose	
Ratio	50:50	50:50
Vitamins		
Vitamin A, IU	1.250	8.454
Vitamin D, IU	150	1.014
Vitamin E, IU	4	27,1
Vitamin K, mcg	12	81,2
Thiamin (Vitamin B1), mcg	250	1.691
Riboflavin (Vitamin B2), mcg	620	4.193
Vitamin B6, mcg	250	1.691
Vitamin B12, mcg	0,55	3,72
Niacin, mcg	5.000	33.815
Folic Acid, mcg	37	250
Pantothenic Acid, mcg	1.900	12.850
Biotin, mcg	37	250
Vitamin C, mg	37	250
Choline, mg	10	68
Inositol, mg	40	271
Minerals		
Calcium, mg	180	1.217
Calcium, mEq	9	60,7
Phosphorus, mg	100	676
Magnesium, mg	12	81,2
Iron, mg	1,8	12,2
Zinc, mg	1,5	10,14
Manganese, mcg	12	81
Copper, mcg	250	1.691
Iodine, mcg	6	41
Selenium, mcg	1,8	12,2
Sodium, mg	43	291
Sodium, mEq	1,9	12,6
Potassium, mg	129	872
Potassium, mEq	3,3	22,3
Chloride, mg	81	548
Chloride, mEq	2,3	15,5
Other Characteristics		
PRSL, mOsm	27,8	188,2
Water, g	133	899
Osmolality, mOsm/kg H_2O	235	235

INFORMACIÓN NUTRICIONAL DE SIMILAC SPECIAL 24 CON ALTO CONTENIDO DE PROTEINA		
	100 mL	**1.000 mL**
Energy, Cal	100	812
Volume, mL	124	1.000
Protein, g	3,3	26,8
% Total Cal	13	13
Source	Nonfat Milk, Whey Protein Concentrate	
Fat, g	5,43	44,07
% Total Cal	47	47
Source	Medium Chain Triglycerides, Soy and Coconut Oils (0,25% DHA, 0,40% ARA)	
Oil Ratio	50:30:18	50:30:18
Linoleic Acid, mg	700	5.681
Carbohydrate, g	10	81
% Total Cal	40	40
Source	Corn Syrup Solids, Lactose	
Ratio	50:50	50:50
Vitamins		
Vitamin A, IU	1.250	10.144
Vitamin D, IU	150	1.217
Vitamin E, IU	4,0	32,5
Vitamin K, mcg	12	97,4
Thiamin (Vitamin B1), mcg	250	2.029
Riboflavin (Vitamin B2), mcg	620	5.032
Vitamin B6, mcg	250	2.029
Vitamin B12, mcg	0,55	4,46
Niacin, mcg	5.000	40.578
Folic Acid, mcg	37	300
Pantothenic Acid, mcg	1.900	15.419
Biotin, mcg	37	300
Vitamin C, mg	37	300
Choline, mg	10	81
Inositol, mg	40	325
Minerals		
Calcium, mg	180	1.461
Calcium, mEq	9	72,9
Phosphorus, mg	100	812
Magnesium, mg	12	97,4
Iron, mg	1,8	14,6
Zinc, mg	1,5	12,17
Manganese, mcg	12	97

Copper, mcg	250	2.029
Iodine, mcg	6	49
Selenium, mcg	1,8	14,6
Sodium, mg	43	349
Sodium, mEq	1,9	15,2
Potassium, mg	129	1.047
Potassium, mEq	3,3	26,8
Chloride, mg	81	657
Chloride, mEq	2,3	18,6
Other Characteristics		
Potential Renal Solute Load, mOsm	29,5	240
Water, g	109	885
Osmolality, mOsm/kg H_2O	280	280

INFORMACIÓN NUTRICIONAL DE SIMILAC SPECIAL CARE 30 CON HIERRO		
	100 Cal	**1.000 mL**
Energy, Cal	100	1.014
Volume, mL	99	1.000
Protein, g	3.0	30,4
% Total Cal	12	12
Source	Nonfat Milk, Whey Protein Concentrate	
Fat, g	6,61	67,1
% Total Cal	57	57
Source	Medium Chain Triglycerides, Soy and Coconut Oils (0,21% DHA, 0,33% ARA)	
Oil ratio	50:30:18	50:30:18
Linoleic Acid, mg	700	7.101
Carbohydrate, g	7,73	78,4
% Total Cal	31	31
Source	Corn Syrup Solids, Lactose	
Ratio	50:50	50:50
Vitamins		
Vitamin A, IU	1.250	12.681
Vitamin D, IU	150	1.522
Vitamin E, IU	4,0	40,6
Vitamin K, mcg	12	122
Thiamin (Vitamin B1), mcg	250	2.536
Riboflavin (Vitamin B2), mcg	620	6.290
Vitamin B6, mcg	250	2.536
Vitamin B12, mcg	0,55	5,58
Niacin, mcg	5.000	50.722

Folic Acid, mcg	37	375
Pantothenic Acid, mcg	1.900	19.274
Biotin, mcg	37	375,3
Vitamin C, mg	37	375
Choline, mg	10	101
Inositol, mg	40	406
Minerals		
Calcium, mg	180	1.826
Calcium, mEq	9,0	91,3
Phosphorus, mg	100	1.014
Magnesium, mg	12	122
Iron, mg	1,8	18,3
Zinc, mg	1,5	15,22
Manganese, mcg	12	122
Copper, mcg	250	2.536
Iodine, mcg	6	61
Selenium, mcg	1,8	18,3
Sodium, mg	43	436
Sodium, mEq	1,9	19,0
Potassium, mg	129	1.308
Potassium, mEq	3,3	33,5
Chloride, mg	81	821
Chloride, mEq	2,3	23,2
Other Characteristics		
PRSL, mOsm	27,8	282,3
Water, g	84	852
Osmolality, mOsm/kg H_2O	325	325

SIMILAC POLVO FORTIFICADOR		
CALORIAS DESEADAS	**LECHE HUMANA (ML)**	**FORTIFICADOR Similac**
2 Cal/fl oz	50 mL	1 SOBRE (0,9 g)
4 Cal/fl oz	25 mL	1 SOBRE (0,9 g)

INFORMACIÓN NUTRICIONAL LECHE HUMANA PRETÉRMINO + POLVO FORTIFICADOR SIMILAC						
	100 Cal			1.000 mL		
	Leche Humana Pretérmino	POLVO FORTIFICADOR + Leche Humana Pretérmino (1 pkt50 mL)	POLVO FORTIFICADOR Similac + Leche Humana Pretérmino (1 pkt25 mL)	Leche Humana Pretermino	POLVO FORTIFICADOR + Leche Humana Pretermino (1 pkt50 mL)	POLVO FORTIFICADOR Similac + Leche Humana Pretérmino (1 pkt25 mL)
Energy, Cal	100	100	100	671	731	
Volume, mL	149	137	127	1.000	1.000	1.000
Protein, g	2,1	2,58	2,97	14,09	18,84	23,46
Protein, % Cal	8	10	12	8	10	12
Fat, g	5,8	5,5	5,24	38,93	40,18	41,41
Linoleic Acid, mg	550	498	455	3.691	3.642	3.594
Fat, % Cal	52	49	47	52	49	47
Fat, Source	Preterm Human Milk	Preterm Human Milk, Medium-Chain Triglycerides		Preterm Human Milk	Preterm Human Milk, Medium-Chain Triglycerides	
Carbohydrate, g	9,9	10,2	10,4	66,4	74,4	82,2
Carbohydrate, % Cal	40	41	42	40	41	42
Carbohydrate, Source	Lactose	Lactose, Corn Syrup Solids	Lactose	Lactose, Corn Syrup Solids		
Vitamins					Vitamins	Vitamins
Vitamin A, IU	581	944	1.245	3.899	6.906	9.834
Vitamin D, IU	3	84	150	20	612	1.188
Vitamin E, IU	1,6	3,6	5,3	10,7	26,4	41,6
Vitamin K, mcg	0,3	6	10	2	42,9	82,8
Thiamin (Vitamin B1), mcg	31	185	313	208	1.355	2.471
Riboflavin (Vitamin B2), mcg	72	347	574	483	2.534	4.531
Vitamin B6, mcg	22	162	278	148	1.187	2.198
Vitamin B12, mcg	0,07	0,5	0,85	0,47	3,62	6,69
Niacin, mcg	224	2.611	4.587	1.503	19.096	36.225
Folic Acid, mcg	5	20	32	33	146	256
Pantothenic Acid, mcg	269	1.256	2.072	1.805	9.181	16.364
Biotin, mcg	0,6	18,1	32,6	4	132,2	257,1
Vitamin C, mg	16	31	44	107	229	348
Choline, mg	14	14	14	94	102	109
Inositol, mg	22	22,5	22,9	147,7	164,7	181,3
Minerals					Minerals	Minerals
Calcium, mg	37	112	175	248	822	1.381
Calcium, mEq	1,9	5,6	8,7	12,4	41	68,9
Phosphorus, mg	19	62	98	128	456	777
Magnesium, mg	4,6	8,9	12,4	30,9	65	98,2
Iron, mg	0,18	0,4	0,6	1,21	2,92	4,58
Zinc, mg	0,51	1,14	1,65	3,42	8.,31	13,7
Manganese, mcg	1	6	10	6	41	76
Copper, mcg	96	202	289	644	1.474	2.283

Iodine, mcg	16	14	13	107	106	105
Selenium, mcg	2,2	2,3	2,4	14,8	17	19,2
Sodium, mg	37	44	49	248	319	388
Sodium, mEq	1,6	1,9	2,1	10,8	13,9	16,9
Potassium, mg	85	119	148	570	874	1.169
Potassium, mEq	2,2	3	3,8	14,6	22,3	29,9
Chloride, mg	82	100	115	550	730	906
Chloride, mEq	2,3	2,8	3,2	15,6	20,6	25,5
Other Characteristics						
PRSL, mOsm	18,7	24,5	29,3	125,6	179,2	231,5
Water, g	131	119	108	879	867	856
Osmolality, mOsm/kg H_2O	290	343	385	290	343	385

**Composition of preterm human milk varies with maternal diet, stage of lactation, within feedings, diurnally and among mothers.*

Meeting the Special Needs of Low-Birth Weight and Premature Infants in the Hospital (A8100). Columbus, Ohio: Abbott Nutrition, Abbott Laboratories, January 1998, p 56.

American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Pediatric Nutrition Handbook, 4th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics. 1998: 40; 132-135, 217, 258, 655-658.

La recomendación original del FDA

U. S. Department of Health and Human Services U. S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements April 11, 2002; Revised October 10, 2002.

Health Professionals Letter on Enterobacter sakazakii Infections Associated With Use of Powdered (Dry) Infant Formulas in Neonatal Intensive Care Units

Revisions: This letter revises the Dear Health Professional letter of 11 April 2002 with elimination of the recommendation to use boiling water for reconstitution of powdered infant formula. The reasons for this revision include potential for: 1) loss of heat sensitive nutrients, 2) changes in physical characteristics of some formulas, 3) inability to assure adequate destruction of E. sakazakii, 4) injury to hospital staff preparing formula. A statement has also been added in recognition of differences in infant formula preparation among hospital facilities. Detailed guidelines for preparation of infant formula are available on the web site of the American Dietetic Association at http://www.eatright.org/Public/NutritionInformation/92_formulaguide.cfm.

Dear Health Care Professional:

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is writing to inform you about a growing body of information pertaining to *Enterobacter sakazakii* infections in neonates fed milk-based powdered infant formulas. Clusters of *E. sakazakii* infections have been reported in a variety of locations over the past several years among infants fed milk-based powdered infant formula products from various manufacturers. One study tested milk-based powdered infant formula products obtained from a number of different countries and found that *E. sakazakii* could be recovered from 20 (14%) of 141 samples (1).

Enterobacter sakazakii is a gram-negative rod-shaped bacterium within the family *Enterobacteriaceae*. The organism was called "yellow-pigmented *Enterobacter cloacae*" until 1980 when it was renamed *Enterobacter sakazakii* (2). The majority of cases of *E. sakazakii* infection reported in the peer-reviewed literature have described neonates with sepsis, meningitis, or necrotizing enterocolitis (3-5) as a consequence of the infection, and the case-fatality rate among infected neonates has been reported to be as high as 33%. The pathogen is also a rare cause of bacteremia and osteomyelitis in adults (2).

The literature suggests that premature infants and those with underlying medical conditions may be at highest risk for developing *E. sakazakii* infection. Several outbreaks have occurred in neonatal intensive care units worldwide. (See, for example, van Acker et al.(3).) However, an apparently healthy full term newborn infant in Iceland also became ill prior to hospital discharge and suffered permanent neurological sequelae (4). Although the reservoir of the organism is unknown, a growing number of outbreaks of infection among neonates has provided compelling evidence that milkbased powdered infant formulas have served as the source of infection (3-5). Significantly, the results of one investigation (the "Belgium outbreak" investigation (3)) suggest that even low levels of *E. sakazakii* in

milk-based powdered infant formula (i.e., levels that are within what a 1.994 Codex Alimentarius document (6) provides as a currently accepted limit for the presence of coliforms in milk-based powdered infant formula) can lead to development of infection.

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has communicated information to FDA about a fatal infection due to *E. sakazakii* meningitis in a neonatal intensive care unit in the United States. In CDC's subsequent investigation, a cluster of neonates with *E. sakazakii* infection or colonization were identified in association with a powdered infant formula containing these bacteria. CDC will discuss details of its investigation in an upcoming edition of the Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).

As background information for health professionals, FDA wants to point out that powdered infant formulas are not commercially sterile products. Powdered milk-based infant formulas are heat-treated during processing, but unlike liquid formula products they are not subjected to high temperatures for sufficient time to make the final packaged product commercially sterile. FDA has noted that infant formulas nutritionally designed for consumption by premature or low

birth weight infants are available only in commercially sterile liquid form. However, so-called "transition" infant

formulas that are generally used for premature or low birth weight infants after hospital discharge are available in both non-commercially sterile powder form and commercially sterile liquid form. Some other specialty infant formulas are only available in powder form.

The FDA has become increasingly aware that a substantial percentage of premature neonates in neonatal intensive care units are being fed non-commercially sterile dry infant formula. In light of the epidemiological findings and the fact that powdered infant formulas are not commercially sterile products, FDA recommends that powdered infant formulas not be used in neonatal intensive care settings unless there is no alternative available. If the only option available to address the nutritional needs of a particular infant is a powdered formula, risks of infection can be reduced by:

- [* section removed]
- Preparing only a small amount of reconstituted formula for each feeding to reduce the quantity and time that formula is held at room temperature for consumption; Recognizing differences in infant formula preparation among hospitals, individual facilities should identify and follow procedures appropriate for that institution to minimize microbial growth in infant formulas;
- Minimizing the holding time, whether at room temperature or while under refrigeration, before a reconstituted formula is fed; and
- Minimizing the "hang-time" (i.e., the amount of time a formula is at room temperature in the feeding bag and accompanying lines during enteral tube feeding), with no "hang-time" exceeding 4 hours. **Longer times should be avoided because of the potential for significant microbial growth in reconstituted infant formula.**

FDA urges health care providers to report adverse events associated with the use of infant formulas as soon as possible to FDA's MedWatch program by calling their toll-free number (1-800-332-1088) or through the Internet (http://www.fda.gov/medwatch). Healthcare providers should report invasive disease in infants due to E. sakazakii, particularly bloodstream infection or meningitis with onset in the healthcare setting, to CDC's Division of Healthcare Quality Promotion (1-800-893-0485).

At the current time, FDA is determining if additional specific measures may be needed to assure the safe use of dried infant formulas in neonatal intensive care settings or by other vulnerable infant populations, and will communicate additional recommendations if and when they become available.

Sincerely yours,

Christine J. Taylor, Ph.D.

Director

Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements

Center for Food Safety and Applied Nutrition

References:

1. Muytjens HL, Roelofs-Willemse H, Jaspar GHJ. Quality of powdered substitutes for breast milk with regard to members of the family Enterobacteriacae. J Clin Microbiol 1988;26:743-746.

2. Lai KK. Enterobacter sakazakii infections among neonates, infants, children, and adults. Medicine 2.001;80:113-22.

3. van Acker et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with Enterobacter sakazakii in powdered milk formula. J Clin Microbiol 2.001;39:293-97

4. Biering G et al. Three cases of neonatal meningitis caused by Enterobacter sakazakii in powdered milk. J Clin Microbiol. 1.989 Sep;27(9):2054-6.

5. Simmons et al. Enterobacter sakazakii infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula. Infect Control Hosp Epidemiol 1989;10:398-401.

6. Food and Agriculture Organization. 1994 Codex Alimentarius: code of hygienic practice for foods for infants and children. CAC/RCP 21-1.979. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.

EL DESAFÍO DE MEJORAR LA EVOLUCIÓN DEL RECIÉN NACIDO DE MUY BAJO PESO MEDIANTE LA NUTRICIÓN ENTERAL. ALGUNAS RESPUESTAS A TANTAS PREGUNTAS

Marta R. Rogido

INTRODUCCIÓN

1. El desafío de mejorar la evolución del recién nacido de muy bajo peso mediante la nutrición enteral.
2. Cómo alimentar al recién nacido: Algunas respuestas a tantas preguntas.
3. El milagro diario de la leche humana.
4. Requerimientos de hierro y otros micronutrientes.

La malnutrición y/o desnutrición durante la niñez es un problema devastador en el mundo actual, que depende de la economía y de las decisiones (o no decisiones) políticas de diversas regiones. No sólo es causa de mortalidad, sino que también afecta al cociente intelectual: se asocia con valores 10-20 puntos menores que los que podrían alcanzarse con nutrición adecuada. Por otro lado, el estado nutricional de recién nacidos prematuros y/o enfermos depende fundamentalmente de sus cuidadores en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) y postalta. Únicamente al descubrir estas necesidades en cada recién nacido enfermo se podrá brindar aporte nutricional más adecuado y mejorar, así, la morbilidad, el impacto negativo y las secuelas severas a largo plazo que aún sufren muchos recién nacidos en la UCIN por malnutrición y/o desnutrición.

Augusto Sola

IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN EL CUIDADO DEL RECIÉN NACIDO ENFERMO

La sobrevida de los recién nacidos, en especial de los prematuros extremos, ha mejorado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, la morbilidad y las secuelas en el tiempo, fundamentalmente con relación al ***neurodesarrollo***, continúan siendo un desafío para el neonatólogo clínico[1]. El ***estado nutricional*** juega un rol importante en la prevención de complicaciones durante el período neonatal y en el seguimiento a largo plazo. La ***nutrición adecuada*** de los recién nacidos de muy baja edad gestacional (RNMBEG) es difícil de lograr; sin embargo, es crucial para su sobrevida y su evolución a futuro. A pesar de los avances en el cuidado neonatal, se observa una mejoría apenas modesta en el crecimiento postnatal en los recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer (RNEBPN) en la última década[2].

La ***malnutrición*** se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones a corto y largo plazo. La deficiencia específica de ciertos ***nutrientes*** podría tener consecuencias de importancia en la ocurrencia y/o severidad de estas complicaciones. Por ejemplo, el déficit de ***selenio***, compuesto esencial de la glutatión peroxidasa, podría estar implicado en el desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP) y retinopatía del prematuro (ROP); la falta de ***zinc*** se vincula a falla de crecimiento, alteraciones de la inmunidad celular y ***acrodermatitis entero hepática***; deficiencias de calcio y fósforo se relacionan con ***osteopenia***; un índice bajo de los ácidos grasos esenciales, ***linoleico*** y linolénico, predispone a un pobre crecimiento, sepsis, trombocitopenia, problemas de cicatrización y fragmentación eritrocitaria.

Numerosos estudios han mostrado una relación entre insuficiente aumento de peso y problemas del neurodesarrollo. En un estudio observacional de casi 500 recién nacidos entre 501 y 1.000 gramos de peso al nacer, se observó que a medida que la tasa de ganancia de peso aumenta de 12 a 21 g/kg/d, la incidencia de alteraciones del neurodesarrollo disminuye significativamente. Los recién nacidos (RN) con inadecuada curva de peso presentaron mayor incidencia de parálisis cerebral, peor índice de desarrollo mental y psicomotor en el puntaje de Bayley II <70, y más anormalidad en el examen neurológico a las 18 y 22 semanas de edad corregida[3]. En el seguimiento a largo plazo de prematuros de muy bajo peso al nacer (RNMBPN), se ha encontrado una correlación entre el crecimiento subnormal, en particular el crecimiento cerebral expresado por la circunferencia craneana, y el desarrollo neurológico[4]. La circunferencia craneana fue el

mejor predictor de la evolución neurológica[5]. Asimismo, a los 8 años de vida, aquellos prematuros de sexo masculino que recibieron fórmula enriquecida por los primeros nueve meses de vida tuvieron un cociente intelectual verbal mayor que los que no la recibieron[6]. Más aun, la circunferencia craneana en el adulto joven nacido con restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso tiene una relación directa con el aporte calórico y la nutrición recibida en los primeros diez días de vida[7].

DIFICULTADES PARA ESTABLECER UN APORTE NUTRICIONAL ADECUADO EN EL RECIÉN NACIDO ENFERMO Y/O DE MUY BAJO PESO AL NACER (MBPN)

A pesar del reconocimiento de la importancia de una nutrición adecuada y de las recomendaciones actuales del comité de nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP) de proveer nutrientes que permitan una tasa de crecimiento postnatal y una composición de peso ganado similar a la de un feto normal a la misma edad postmenstrual[8], la incidencia del fallo en el crecimiento postnatal y la desnutrición postnatal iatrogénica continúan siendo un problema no resuelto en el cuidado neonatal. Un gran número de prematuros nacidos entre las semanas 24 y 29 tienen un peso por debajo del percentil 10 cuando se los compara con las curvas de crecimiento intrauterino de referencia[9] y este crecimiento es asociado con un déficit calórico y proteico significativo, que comienza a acumularse en las primeras semanas de vida y que es difícil de recuperar durante la internación, sobre todo en los prematuros de menos de 31 semanas de gestación[10]. Este retraso de crecimiento postnatal es incluso más severo en aquellos recién nacidos con DBP, hemorragia intra venricular (HIV) severa, NEC o infección tardía[9] y su peso al alta estará aun más por debajo de la media de referencia de peso al nacer para la misma edad postconcepcional[11].

La pregunta importante de responder es si esto se debía a que esos bebés estaban más enfermos o si la malnutrición es un factor importante en la producción de estas enfermedades: ¿Es porque estaban más enfermos o porque la mala nutrición los afecta?

La transición de la vida fetal a la vida extrauterina debe ocurrir con la mínima interrupción del crecimiento. La reserva energética al nacer es limitada. Se estima que, si no se aportan ***nutrientes***, la sobrevida de un recién nacido de término es de aproximadamente 28 días, un prematuro de 2.000 g sobrevive unos 10 días y uno de 1.000 g tiene reservas para unos 4 días. Incluso cuando se aporten soluciones de dextrosa para aporte energético, las pérdidas urinarias que ocurren normalmente en el prematuro lo llevan rápidamente a un ***déficit proteico***. Estudios realizados en recién nacidos demuestran que los RNEBPN pierden de 1 a 2% del depósito de proteínas endógeno corporal por cada día que reciben unicamente solución de dextrosa endovenosa. Por el contrario, un feto de la misma edad gestacional acumula aproximadamente 2 g de proteína corporal por día. Si no se provee un aporte adecuado de proteínas en la primera semana de vida, será muy difícil -si no imposible- recuperar el déficit proteico y puede tener un impacto en la morbilidad a corto y largo plazo. Esto hace esencial proporcionar suficientes nutrientes de alta calidad lo antes posible después del nacimiento para mantener, así, una tasa de crecimiento similar a la del feto. Sin embargo, la mayoría de los niños de muy bajo peso al nacer (MBPN) no recuperan su peso de nacimiento antes de las 2 semanas de edad -en el mejor de los casos- y muchos de ellos crecen mal o no lo hacen hasta bastante más tarde[9].

Por otro lado, es fundamental recordar que el cambio de peso en la primera semana de vida, y mientras no logremos un aporte calórico adecuado para el crecimiento, se debe casi exclusivamente a cambios en el estado hidroelectrolítico. Este tema se desarrolla en otro capítulo de este libro, pero es de primordial interés para el bienestar de los RNMBPN y enfermos evitar un aumento de peso por ***balance positivo de agua***, ya que esto predispone a graves morbilidades ((DBP, ductus arterioso permeable (DAP)n ECN).

Algunos grupos han trabajado sobre la hipótesis de que una intervención nutricional precoz y agresiva puede mejorar el crecimiento de los niños de MBPN a las 40 semanas de edad postmenstrual. De los tres reportes que describen los beneficios del soporte nutricional parenteral y enteral temprano, sólo uno es un estudio randomizado y controlado. Este estudio, llevado a cabo por Wilson y colaboradores, evaluó el efecto de un régimen nutricional "agresivo" en RNMBPN enfermos, comenzando el aporte de aminoácidos y estimulación enteral mínima dentro de las primeras 24 horas de vida y lípidos en el segundo día de vida. Esta intervención resultó en una mejoría del crecimiento en el período neonatal precoz, en el alta del hospital y en una tendencia a menor incidencia de sepsis tardía (50 vs. 66%). A pesar de la intervención nutricional agresiva, el promedio de aporte de energía fue siempre menos que el aporte de energía recomendado para crecimiento[12]. Otros dos reportes, uno observacional[13] y otro con un diseño de control histórico[14], coinciden con el estudio de Wilson en que una estrategia nutricional temprana, incluyendo tanto ***alimentación parenteral total*** como ***alimentación enteral***, resulta en mejor crecimiento y estado nutricional, sin un aumento demostrado de riesgos de efectos adversos.

Un aspecto preocupante de la nutrición temprana agresiva es el efecto del crecimiento postnatal rápido en la incidencia de enfermedades del adulto (***origen neonatal de enfermedades del adulto***), tales como síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular e infarto cerebral. Esta preocupación tiene su origen en la hipótesis de Barker, publicada en Lancet en 1.987, en la que propone que una nutrición materna y fetal subóptima puede causar efectos profundos y sostenidos en la vida de ese individuo, incluyendo enfermedad cardiovascular. De esta teoría, ahora validada por numerosos trabajos, tanto en modelos animales como en humanos, surge el concepto de la "programación fetal" de vías metabólicas que llevan a efectos adversos en la edad adulta[15]. Esta preocupación se hizo extensiva a los efectos de eventos nutricionales y/o metabólicos tempranos en las primeras semanas de vida postnatal en prematuros de EBEG expuestos a períodos relativos de malnutrición y llevó a las recomendaciones de un soporte nutricional "agresivo" en los primeros días de vida de estos recién nacidos. No obstante, más recientemente, Singhal y Lucas reportaron que una

ganancia rápida de peso en el período crítico de las primeras dos semanas de vida, independientemente del peso al nacer, se asocia con efectos adversos que podrían llevar a la programación de enfermedades cardiovasculares más tarde en la vida[16]. Estos datos han generado el interrogante de si, en realidad, es el condicionamiento del ambiente intrauterino o la consecuente respuesta postnatal con recuperación rápida de peso -o ambas- lo que lleva a la predisposición de enfermedades del adulto. Entonces, es importante encontrar un equilibrio entre evitar la desnutrición postnatal y, a la vez, la nutrición excesiva ("mala nutrición") que puede acarrear aumento en el riesgo de severas enfermedades en el adulto.

REQUERIMIENTOS DE MACRONUTRIENTES EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

A fin de determinar los requerimientos nutricionales en el recién nacido prematuro, es necesario contar con una base de referencia aceptada. La más comúnmente aplicada es la del ***crecimiento intrauterino***. Sin embargo, los recién nacidos prematuros difieren del feto en su fisiología y metabolismo, por lo que este estándar no siempre es adecuado. Además, sabemos que este nivel es raramente alcanzado en la práctica clínica, tanto en la tasa de crecimiento como en la composición corporal, ya que resulta muy difícil el aporte nutricional en los primeros días o semanas de vida y, cuando el bebé tolera la alimentación enteral, muchas veces las dietas enriquecidas derivan en un aumento desproporcionado de tejido graso. Actualmente, se sugiere tomar en consideración la ganancia de peso y también la ganancia de tejido magro, basado en la ***retención de nitrógeno***. La composición relativa de la ganancia de peso en depósitos de proteínas y grasas depende de la relación entre proteína y energía de la nutrición[17]. Además, hoy en día, se recomienda tener en cuenta las necesidades para el crecimiento de recuperación[18], y la recuperación del crecimiento cefálico y la talla.

ACRECIÓN DE PROTEÍNAS Y ENERGÍA EN EL FETO

El reporte mas aceptado como representante de la incorporación de nutrientes en el feto humano es el de Ziegler y colaboradores[19], donde se describe la composición corporal de un feto de referencia utilizando estudios de la literatura de análisis químicos de organismo de fetos nacidos prematuramente. Si bien este reporte incluye un número limitado de fetos y, por lo tanto, podría subestimar los valores de incorporación, es el más ampliamente aceptado.

La tasa de incorporación fetal de nutrientes y la ganancia de peso se modifican a lo largo de la gestación. La acreción de energía fetal es de aproximadamente 24 Kcal/kg/d entre las 24 y 28 semanas y aumenta a unas 28 Kcal/kg/d para el resto de la gestación. En base a estos valores, se puede extrapolar que un balance energético (ingreso-consumo de energía) de alrededor de 25-30 Kcal/kg/d es adecuado para el recién nacido prematuro. Sin embargo, es importante recordar que este aporte energético es específico para una tasa de acreción de proteína y grasa. Al comienzo del tercer trimestre, la ***acreción de proteínas*** es de aproximadamente 2 g/kg/d y declina levemente durante el resto del embarazo. Por el contrario, la incorporación de tejido graso aumenta gradualmente durante el tercer trimestre. Por lo tanto, la gestación temprana se caracteriza predominantemente, por la incorporación de tejido magro, mientras que en la gestación tardía se incorpora más tejido graso y menos tejido magro. Dado que el tejido graso es más denso en calorías que el tejido magro (9 Kcal/g comparado con 1 Kcal/g), la tasa de ***ganancia de peso intrauterina*** disminuye de 18 g/kg/d a las 24-28 semanas a 16 g/kg/d a las 32-36 semanas de gestación.

REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA

El aporte energético es necesario para mantener el metabolismo basal y la temperatura corporal normal y para el crecimiento corporal. Los requerimientos energéticos han sido extensamente estudiados y validados en recién nacidos prematuros sanos, sin o con mínima enfermedad pulmonar y alimentados por vía enteral. La mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en prematuros entre 30-31 semanas, de peso apropiado para la edad gestacional y que tenían entre 2-4 semanas de vida postnatal. Una pequeña cantidad de energía es excretada en la orina y materia fecal. Normalmente, el RNMBPN puede retener hasta 84–94 % del aporte energético a partir de las 2-3 semanas de vida postnatal. La tasa metabólica de reposo en un neonato prematuro es de aproximadamente 40 Kcal/kg/d en la primera semana, aumentando a 50 Kcal kg/d hacia las 2–3 semanas, y es más elevado en el recién nacido pequeño para edad gestacional. La energía gastada para la actividad física es muy variable y se estima en un rango entre 3,6 y 19 Kcal/kg/d. La energía gastada en ***termorregulación*** debería ser mínima o no existente en recién nacidos cuidados en un ambiente térmico neutro. Con un aporte de 120 Kcal/kg/d, la tasa de consumo energético es, en promedio, de 60 Kcal/kg/d, lo que resulta en un balance positivo neto de energía de alrededor de 50 Kcal/kg/d, significativamente más que las 25-30 Kcal/kg/d alcanzadas en el feto humano. Si bien esto deriva en una tasa de acreción de proteínas similar a la fetal, la tasa de acreción de tejido adiposo es, prácticamente, el doble. Esto es bastante diferente de la acreción fetal, aunque es probable que aun sea adecuada, dada la necesidad de crecimiento compensatorio en estos bebés. Datos publicados sobre la energía del crecimiento varían en gran medida con la composición de los tejidos sintetizados. Un estimado razonable es de aproximadamente 3-4,5 Kcal por gramo de peso ganado, o un promedio de 10 Kcal/kg/d. El requerimiento energético total, teniendo en cuenta el requerido para las necesidades basales, el crecimiento, el depósito de energía, la energía excretada y la energía utilizada para actividad se estima en 90-120 Kcal/kg/d. A pesar de esto, no hay evidencia de que un aporte de energía de más de 120 Kcal/kg/día sea deseable, dado que puede llevar solamente a tasas más altas de acreción de grasa[20]. Recién nacidos que han sufrido restricción del crecimiento intrauterino

necesitan mayor aporte energético, al igual que aquellos bebés con complicaciones médicas y/o quirúrgicas y restricción del crecimiento postnatal o extrauterino.

En el recién nacido de extremado bajo peso al nacer, la información disponible es muy escasa, por la dificultad de llevar a cabo estudios en esta población. En base a los pocos datos disponibles por calorimetría respiratoria, se estima que la tasa de consumo de energía en RNEBPN a las 2-3 semanas de vida postnatal es de 60 a 75 Kcal/kg/d. Mediante nuevas técnicas que permiten evaluar la producción de dióxido de carbono, se ha podido estimar la tasa de consumo de energía en RNEBPN con mínima enfermedad pulmonar, pero que requieren soporte ventilatorio mecánico en aproximadamente 85 Kcal/kg/d en la vida postnatal temprana. En otro estudio realizado entre las semanas 3 y 5 de vida postnatal de un grupo de 12 prematuros de 26 semanas de gestación con peso promedio al nacer de 900 gramos, este ***consumo energético*** oscila entre 86 y 94 Kcal/kg/d. No es claro si estas diferencias se deben a las distintas metodologías aplicadas o a diferencias en el estado clínico de los recién nacidos estudiados. De todos modos, resulta obvio, entonces, que el aporte habitual de energía por vía enteral es insuficiente en estos niños a las 3-5 semanas de vida para lograr un balance positivo neto de energía deseado, entre 25 y 30 Kcal/kg/d. Teniendo en cuenta esto, se estima que la necesidad energética en estos RNEBPN es cercana a 130 Kcal/kg/día. [21]El grupo de consenso del panel de expertos de la American Society of Nutritional Sciences Life Sciences Research Office (LSRO) recomendó recientemente un ***aporte enteral*** de 130 a 150 Kcal/kg/d para RNEBPN, asumiendo la necesidad de crecimiento compensatorio necesario para superar el déficit energético acumulado durante las primeras semanas de vida[22].

REQUERIMIENTOS DE PROTEÍNAS

Las proteínas son necesarias para la formación de nuevos tejidos y para su reparación. Por la inmadurez en el metabolismo de los aminoácidos, los recién nacidos prematuros no pueden metabolizar varios de ellos. El ***excesivo aporte proteico*** puede resultar en un aumento de los niveles de estos aminoácidos, del ion hidroógeno y amonio. Además, los bebés prematuros no son capaces de sintetizar varios aminoácidos que no son considerados esenciales para edades más adultas. Entre ellos, se encuentran la cisteína, la taurina y la glicina, que deben ser incorporados con la dieta. La estimación de los requerimientos de proteínas está fundamentada en las necesidades de crecimiento fetal en la misma edad gestacional. La tasa de ganancia de peso depende del aporte absoluto proteico y de energía. La composición relativa de la ganancia de peso como depósito proteico y adiposo depende de la relación entre el aporte proteico y calórico de la dieta. Así, aunque las necesidades proteicas y energéticas generalmente son consideradas por separado, las proteicas no pueden ser determinadas sin tener en cuenta el aporte concomitante de energía y los requerimientos energéticos no pueden ser determinados sin tomar en consideración la administración proteica simultánea. Si el aporte energético no es adecuado, la utilización de las proteínas no será eficiente, resultando en una menor retención de nitrógeno. Por otro lado, si el aporte proteico no es adecuado, el exceso de calorías derivará en deposición de tejido adiposo. Por lo tanto, si la relación de suministro proteico y suministro energético no está en el rango óptimo, pueden producirse consecuencias indeseables.

El requerimiento proteico de los RNEBPN para alcanzar la tasa de acreción proteica fetal sólo puede estimarse, ya que no hay estudios clínicos definitivos. Asumiendo en el RNEBPN una tasa obligada de pérdida proteica de 1,1 a 1,5 g/kg/d, una la tasa de retención proteica de 80-90% y que la acreción proteica deseada es de 2 g/kg/d, las necesidades proteicas totales pueden ser calculadas en 3,5 a 4 g/kg/d[21]. Sin embargo, debemos recordar que cuando la proteína se administra de manera oral no todo es absorbido y cuando se lo hace de forma endovenosa hay diversas soluciones con diferencias cualitativas, que pueden afectar el aminoacidograma del RN en forma deletérea.

El aporte temprano de proteínas es un factor determinante de la velocidad de crecimiento, aun después de ajustar por otras variables de confusión. Es importante reconocer y entender la magnitud de las pérdidas tempranas de proteína en los bebés prematuros que no reciben aporte endovenoso de aminoácidos. En una serie de estudios realizados por el grupo de Denne y colaboradores se midió la pérdida proteica en recién nacidos que recibían solamente solución glucosada a distintas edades gestacionales, desde extrema prematurez hasta el término, en la primera semana de vida. Las ***pérdidas proteicas*** son inversamente proporcionales a la edad gestacional, alcanzando en el recién nacido muy prematuro el doble de los valores del recién nacido de término. Estos y otros trabajos demuestran que los RNEBPN pierden 1 a 2% del depósito de proteínas endógeno corporal por cada día que reciben solución de dextrosa endovenosa solamente. Por el contrario, un feto de la misma edad gestacional acumula aproximadamente 2 g de proteína corporal por día. El ***requerimiento proteico*** diario parece estar entre 2-4 g/kg. En los RNEBPN, esta cantidad aumenta progresivamente en el curso de las dos primeras semanas. Esta administración debe acompañarse de un aumento concomitante en el aporte calórico, ya que la síntesis proteica requiere energía. Por cada gramo de proteína depositada, el organismo utiliza 10 Kcal de energía. Un suministro energético deficiente resultará en la destrucción de proteína endógena y en un balance nitrogenado negativo (con potencial uremia y acidemia).

Berry y colaboradores demostraron que el suministro proteico en las primeras 2 semanas de vida es un determinante positivo independiente de pronóstico de crecimiento[23]. Otros estudios observacionales sugieren fuertemente que preservar las reservas de proteínas y brindar cantidad (y calidad) suficiente para una incorporación apropiada es crítico para mejorar la evolución de crecimiento que se espera en los RNEBPN.

Múltiples trabajos han intentado determinar si la administración endovenosa de aminoácidos en la vida postnatal temprana a prematuros enfermos puede revertir el balance nitrogenado negativo, aun cuando el aporte calórico sea bajo. Los resultados muestran que, incluso con bajo aporte calórico,

entre 28 y 32 Kcal, el suministro de 1,1 a 1,5/kg/d previene el ***balance nitrogenado negativo***.

Thureen evaluó en forma prospectiva y randomizada el efecto del aporte de 3 g/kg/d comparado con 1 g/kg/d en un grupo de prematuros con edad gestacional (EG) media de 27 semanas y peso promedio al nacer de 950 g en ventilación mecánica. El balance proteico en el grupo que recibió 1 g fue apenas superior a cero, mientras que en el que recibió 3g hubo un balance proteico positivo[24]. Resultados similares fueron reportados por Ibrahim con niveles de 3,5 g/kg/d[25]. Aunque se ha demostrado que con baja administración calórica se puede lograr un balance proteico positivo, éste es mejor con suministro calórico más alto, entre 50 a 80 cal/kg/d. Resultados preliminares sugieren que el balance proteico positivo *no* mejora con aportes calóricos por vía parenteral por encima de 90 cal/kg/d.

En resumen, la administración temprana de aminoácidos a 3 g/kg/día comenzando en el primer día de vida parece segura y resulta en una concentración de aminoácidos en plasma similares a los del feto en el segundo y tercer trimestre de gestación[24]. Además, la administración de aminoácidos a 3 g/kg/día comenzando inmediatamente después del nacimiento derivó en un mayor aumento de peso en prematuros de muy bajo peso al nacer. Aun con esta disminución en la incidencia de desnutrición postnatal, el crecimiento de estos neonatos no alcanzó la tasa de crecimiento esperada en útero y su peso al alta fue menos que lo que hubiesen pesado si se hubiesen mantenido en el ambiente intrauterino[26]. Otro estudio demostró que el aporte proteico de 3,2 a 3,5 g/kg/d imita más cercanamente la retención de nitrógeno que ocurre en útero[27]. Por esta razón, se recomienda el ***inicio de aporte proteico*** de, al menos, 1,5 g/kg/día en el primer día de vida y un aumento progresivo de 0,5 a 1 g/Kg/día hasta alcanzar 3,5 a 4 g/kg/d. En muchos centros se comienza con 2,0 a 3,0 g/kg/d de aminoácidos cualitativamente adecuados al nacer, con el objetivo de alcanzar 3,5 (a 4) g/kg/d de aporte proteico en los primeros 5 días de vida. Con los datos disponibles hasta ahora, esta práctica parece ser segura y beneficiosa. En ausencia de signos de disfunción renal, un aumento en los niveles de urea ("uremia prerenal") es expresión de la utilización de aminoácidos como fuente de energía (no buena acreción total), pero no es un signo de toxicidad.

Una vez que la alimentación enteral se ha establecido, el panel de expertos de LSRO recomienda una relación proteína:energía (P:E) mínima y máxima entre 2,5 g/100 Kcal y 3,6 g/100 Kcal, respectivamente, en base a estudios de composición de la ganancia de peso en prematuros[28]. Considerando estas recomendaciones, cuando se provee el máximo energético sugerido, el aporte proteico resulta entre 4,4 g/kg/d y 4,9 g/kg/d. Estas cantidades están *por encima* de los rangos que han sido estudiados. Con un suministro calórico de 120 Kcal/kg/d que es, usualmente, el recomendado para estos bebés, el aporte proteico debería estar entre 4,1 y 4,3 g/kg/d. No obstante, la seguridad de esta práctica en los valores máximos no ha sido determinada y no puede ser recomendada actualmente.

Con un aporte proteico de 4,3 g/kg/d, Kashyap reportó alguna evidencia de sobrecarga proteica en prematuros alimentados con fórmula, conteniendo una relación P:E de 3,6 g/100 Kcal. Un trabajo más reciente no encontró evidencias de estrés metabólico con una administración aporte media de 4,6 g/kg/d, sin embargo, esta intervención duró solamente una semana. Con la evidencia actual, no está claro aún si la alimentación enteral con una relación P:E alta puede afectar el estado metabólico y el crecimiento de estos RNMBPN. Por ahora, parece prudente dar 3,5-4 g/kg/d.

REQUERIMIENTOS DE HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono constituyen una fuente importante de energía rápidamente disponible. Un adecuado aporte de carbohidratos previene el catabolismo de los tejidos corporales. Además, representan una fuente importante de carbono para la síntesis de aminoácidos y ácidos grasos no esenciales.

Durante los primeros días de vida, en general, el neonato enfermo recibe glucosa por vía endovenosa para mantener la glucemia en valores normales. En esta etapa, un suministro insuficiente de glucosa exógena puede resultar en ***hipoglucemia***, con la consecuente lesión cerebral y la potencial lesión a otros órganos, ya que la glucosa es la fuente mayor -si no la única- de energía para el metabolismo cerebral, eritrocitario, de la médula renal y la retina. Por otro lado, la administración excesiva de glucosa resulta en ***hiperglucemia***, causando glucosuria y diuresis osmótica y estimulación de la producción de insulina por los islotes del páncreas, lo que deriva en hipoglucemia cuando el aporte de glucosa es interrumpido. El prematuro de EBEG puede desarrollar hiperglucemia, debido a una secreción insuficiente de insulina o a resistencia periférica a la insulina. Un aporte adecuado de proteínas y el descenso en el aporte de glucosa contribuyen a resolver este problema. En la mayoría de los recién nacidos prematuros, la infusión de glucosa recomendada inicialmente es entre 4-6 mg/kg/min; si no se suministra esta cantidad, puede haber hipoglucemia e impacto cerebral.

Si bien existe evidencia que indica que los hidratos de carbono son más efectivos que los lípidos para promover la retención de nitrógeno en prematuros, existe preocupación sobre el efecto que tienen las cantidades elevadas a largo plazo. Hasta que haya más pruebas sobre su seguridad, el límite superior sugerido por el grupo de consenso es de 17 g/kg/d. El panel de expertos de la LSRO basó sus recomendaciones con relación a la necesidad de otros ***macronutrientes*** y sugiere un mínimo de 9,6 g/100 Kcal y un máximo de 12,5 g/100 Kcal[29]. Cuando el recién nacido está recibiendo alimentación enteral, los hidratos de carbono deberían contribuir aproximadamente a un 40–50% del aporte calórico total (10–14 g/K. de peso corporal), que es la proporción de contenido de carbohidratos que brinda la leche humana (alrededor de 7 g %, o 7 g cada 100 mL de leche; con 150 mL/kg/d se darán 10 g/kg/d de carbohidratos aproximadamente).

REQUERIMIENTOS DE LÍPIDOS

Los lípidos proveen una fuente concentrada de energía y además son necesarios para brindar ácidos grasos esenciales. El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica recomienda un ***aporte de grasas*** de alrededor de 40-55% de las calorías totales en los recién nacidos recibiendo alimentación enteral, o 4,4-6,0 g por 100 Kcal. Además, sugiere un aporte de ***ácido linoleico*** de 4,5-10,8% del total de energía contenida en las fórmulas y una relación de ácido linoleico:linolénico de 5:1 a 15:1.

La ***carnitina*** facilita el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial y es, por lo tanto, esencial para la oxidación de ácidos grasos para la producción de energía en el miocardio y en el musculo esquelético. El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica recomienda que las fórmulas infantiles contengan, al menos, 7,5 mmol de carnitina por cada 100 Kcal, similar al aporte disponible en la leche humana. La carnitina también se agrega a algunos de los preparados de nutrición parenteral; a pesar de esto, no hay evidencia clínica que el suplemento de carnitina en los líquidos de nutrición parenteral tenga algún beneficio fisiológico.

REQUERIMIENTOS DE CALCIO Y FÓSFORO.

El calcio y el fósforo son los mayores constituyentes del tejido óseo. El magnesio también es importante en el hueso, pero se encuentra en gran cantidad en músculo y líquido intracelular. La incorporación de calcio y fósforo aumenta exponencialmente en el feto a partir de las 24 semanas de gestación. Aproximadamente, el 80% de estos minerales se depositan en el feto entre las 25 semanas de gestación y el término, con un pico de incorporación entre las semanas 36 y 38. En humanos, la relación entre la masa de calcio y fósforo en el hueso es de 2:1 y la relación nitrógeno a fósforo en el organismo completo es de 17:1 y permanece constante durante todas las edades de la vida. En el útero, el feto recibe alrededor de 200 mg/kg/día de calcio elemental y alrededor de 100 mg/kg/día de fósforo.

La administración temprana de estos minerales es fundamental para prevenir ***osteopenia*** en el prematuro. Este tema es tratado en otro capítulo de este libro pero, no obstante, es importante mencionar las recomendaciones actuales. En recién nacidos que reciben alimentación parenteral, el aporte sugerido de estos minerales se basa en alcanzar las tasas de incorporación intrauterina, teniendo en cuenta las tasas de absorción y de retención en estos prematuros, disponibles en la literatura. Esto no es para nada fácil de lograr, pero se debe comenzar con calcio y fósforo lo antes posible (cuidado si usan sales de fósforo con potasio: hay que utilizar la mínima cantidad de potasio, ya que los RN inmaduros podrían desarrollar hiperkalemia). Las recomendaciones actuales de aporte enteral varían según los diferentes grupos de expertos[30] (ver Tabla 1).

El calcio se aporta como sal (gluconato, cloruro, otras) y NO como calcio elemental. Valga de ejemplo el decir que el gluconato de calcio al 10% tiene sólo unos 9 mg de calcio elemental por cada 100 mg de la sal.

> Nutrición y crecimiento

La diferencia observada en el crecimiento en poblaciones de recién nacidos enfermos en diferentes centros depende en gran medida de las variaciones de la práctica de las distintas UCIN, especialmente en el aporte calórico y proteico[31] Dancis y colaboradores reportan que el determinante principal de la curva de peso en recién nacidos prematuros es el plan de alimentación. Un proyecto de mejoría de calidad destinado a aumentar la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida postnatal en prematuros con peso al nacer entre 401 g y 1.500 g, en 51 UCIN demostró que la identificación e implementación de prácticas de manejo nutricional observadas en los centros con mejor ganancia de peso, en aquéllos con peores resultados puede llevar a una mejoría significativa en el peso y en la circunferencia craneana al alta[32]. Se ha notado que el aporte calórico y proteico se ve influenciado, a su vez por, la percepción de severidad de la enfermedad inicial. En los primeros días de vida, el efecto de estas decisiones podría tener un impacto importante en la evolución a largo plazo. Es por eso que consideramos importante la unificación de criterios de cuidados del estado nutricional de los recién nacidos enfermos, estableciendo guías de cuidado basadas en la mejor evidencia disponible. Esto ha llevado a SIBEN a organizar e implementar un ***consenso sobre nutrición enteral de SIBEN*** para el recién nacido enfermo. La mayoría de los conceptos sobre nutrición enteral vertidos en este capítulo han sido discutidos y acordados en la reunión de este grupo de consenso.

>> **TABLA 1**. Recomendaciones de aporte de calcio, fosforo y relación calcio : fósforo

ESPGAN	CANADIAN PED SOC	AAPCON	GRUPO DE CONSENSO*	LSRO	
Calcio mg/kg/d	84-168	160-240	210	100-220	148-222
Fósforo mg/kg/d	60 -108	78-11	110	60-140	98-131
Ca:F mg:mg	1,4-2:1	2-2,5:1	1,9:1	1,7-2:1	1,7-2:1

*SIBEN.

La Academia Americana de Pediatría, en una de sus publicaciones, estableció recomendaciones para la nutrición temprana de los RNMBPN, basadas en la calidad de evidencia disponible[33]. Estas sugerencias, resumidas a continuación, se basan en calidad de evidencia categoría B:

- Proveer energía lo antes posible después del nacimiento: infusión de ***glucosa*** para proveer aproximadamente 6 mg/kg/min, aumentar progresivamente hasta alcanzar unos 10 g/kg/día a los siete días de vida y mantener niveles de glucemia entre 50-120 mg/dL.
- Iniciar infusión parenteral de ***aminoácidos*** en las primeras horas de vida a 1,5-3 g/kg/día, aumentando a 4 g/kg/día como máximo en una progresión de 0,5 a 1 g/Kg/día.
- Iniciar infusión de emulsión de ***lípidos*** entre 24 y 36 horas de vida comenzando con 0,5-1 g/kg/día y avanzar en la misma dosis hasta alcanzar 3 a 3,5 g/kg/día.

Concomitantemente con el inicio temprano de la nutrición parenteral, se recomienda empezar la alimentación enteral trófica o estimulación enteral dentro de los primeros 3-5 días de vida postnatal, en lo posible con leche humana, a 10 mL/kg/d. Continuar la progresión de la alimentación enteral luego de varios días, avanzando entre 10 a 20 mL/kg/d, hasta lograr un volumen de aproximadamente 150 mL/kg/d. Las ventajas de la institución temprana de la alimentación enteral incluyen la menor duración de la alimentación parenteral con sus riesgos de toxicidad hepática, menos días de accesos venosos centrales, potencialmente menor incidencia de infección y otras complicaciones. Además, la presencia de sustrato en el tracto gastrointestinal ejerce un efecto protector contra la colestasis causada por toxicidad de la nutrición parenteral.

Sin embargo, la alimentación enteral no resulta fácil en RNMBPN, especialmente en los RNEBEG. En estos niños, el aparato gastrointestinal es inmaduro, lo que resulta en frecuente intolerancia alimentaria.

Si bien el desarrollo anatómico del aparato gastrointestinal está completo en el segundo trimestre de la gestación, la actividad de las enzimas digestivas es aun incompleta y la actividad motora es inmadura cuando un bebé nace a una edad gestacional extremadamente baja. El ***vaciado gástrico*** es dependiente de la función duodenal e intestinal. La motilidad organizada no se establece hasta pasadas las 28 semanas de edad postconcepcional. En un prematuro entre las semanas 25 y 30 de gestación, la actividad contráctil del intestino es irregular, desorganizada y de muy baja amplitud. Entre las 30 y 33 semanas, se observa una actividad rítmica con rara migración distal. No es hasta las 33-36 semanas de edad postconcepcional que se establecen complejos motores migratorios maduros, con mayor amplitud de contracción. El complejo motor interdigestivo es el patrón de actividad motora intestinal que determina la motilidad. Este complejo ocurre durante períodos de ayuno y se desarrolla siguiendo un patrón dependiente de la edad gestacional. A mayor edad gestacional, mayor es la duración y la amplitud de las contracciones y su propagación distal[34]. La motilidad intestinal es el factor determinante de la posibilidad de alimentar a un RNMBEG. Debido a esta limitación, es importante encontrar evidencia sobre cómo mejorar la tolerancia alimentaria en estos niños.

NUTRICIÓN ENTERAL

A pesar de la preocupación acerca de la malnutrición en RNMBEG y datos observacionales que asocian esta malnutrición con una evolución clínica desfavorable, existe poca información en la literatura que nos ayude a determinar la mejor práctica para alimentar a estos bebés. Las preguntas son muchas y las respuestas a la mayoría de estas preguntas todavía están incompletas. Hay una ausencia relativa de evidencia de alta calidad en la que basar las prácticas de alimentación de recién nacidos de alto riesgo. A continuación, intentaremos responder algunas de esas preguntas considerando la mejor evidencia disponible.

¿CUÁNDO INICIAR LA ALIMENTACIÓN ENTERAL EN RECIÉN NACIDOS ENFERMOS?

Históricamente, la alimentación enteral en recién nacidos enfermos o muy pequeños se veía comúnmente retrasada por varios días o semanas después del nacimiento, debido al compromiso respiratorio y a la preocupación del equipo de salud, porque la alimentación podría agravar la enfermedad o causar enterocolitis necrotizante (ECN). Sin embargo, como la secreción de hormonas intestinales y la motilidad intestinal en prematuros son estimuladas con la ingestión de leche, el retraso en iniciar la alimentación puede disminuir la adaptación del tracto gastrointestinal, resultando en intolerancia más tarde en la vida.

El inicio temprano de la alimentación enteral puede promover el crecimiento, y acortar la duración de la nutrición parenteral y la estancia hospitalaria, siempre y cuando no aumente el riesgo de ECN. Hasta hoy, existe un solo trabajo publicado en la literatura que evalúa esta práctica. Davey y colaboradores realizaron este estudio en 60 recién nacidos prematuros con catéter arterial umbilical en posición baja, para evaluar si la **alimentación** podía iniciarse con el catéter o si debía esperarse hasta después de retirarlo. El grupo asignado a alimentación temprana comenzó a recibir alimentos a una edad media de dos días y el grupo asignado a alimentación tardía inició a una edad media de 5 días. El volumen de alimento se incrementó de la misma manera en ambos grupos, siguiendo un protocolo preestablecido. No hubo diferencias en los días en alcanzar la alimentación enteral completa o en la proporción de niños a los que se les suspendió la alimentación por intolerancia. No obstante, hubo una diferencia en el número de niños a los que se les suspendió la alimentación y se les instituyó drenaje gástrico (21% en el grupo de alimentación temprana vs. 45% en el grupo de alimentación demorada). También se encontró una disminución significativa en la duración de la nutrición parenteral (13 días vs. 30 días a favor de la alimentación temprana), en la necesidad de vías venosas percutáneas (31% vs. 58%) y en la evaluación por sepsis (17% vs. 52%). Si bien no hubo diferencias estadísticamente relevantes en la incidencia de ECN (7% vs. 13%), la duración

de la estancia hospitalaria y la mortalidad, no se puede excluir la posibilidad de un efecto clínico importante[35]. Otros trabajos diseñados con el objetivo de evaluar la iniciación temprana de alimentación enteral en prematuros sólo han sido reportados como abstracts[36,37]. Aunque los resultados de estos trabajos parecen indicar un efecto beneficioso de la ***alimentación enteral precoz***, no existe suficiente evidencia de que sea segura, como para recomendarla.

¿DEBERÍAMOS COMENZAR CON UN PERÍODO DE ESTIMULACIÓN TRÓFICA MANTENIDA POR VARIOS DÍAS?

El feto ingiere líquido amniótico conteniendo factores de crecimiento, electrolitos y proteínas. Una vez producido el nacimiento prematuro, esta nutrición enteral se detiene y esto podría disminuir la integridad estructural y funcional, mediante la disminución de la actividad hormonal, el crecimiento de la mucosa intestinal, la actividad de lactasa, la absorción de nutrientes y/o la maduración motora[38,39].

La práctica de proveer ***estimulación enteral trófica*** por algún período de tiempo luego del nacimiento, y *antes* de comenzar la alimentación enteral, surge como una estrategia para favorecer la maduración del tracto gastrointestinal. Si la **estimulación trófica** pudiese mejorar la tolerancia alimentaria, en comparación con el mantenimiento de ayuno completo durante el mismo período, esto podría resultar en un tiempo más breve para alcanzar el volumen de alimentación enteral completa, menos días de alimentación parenteral y una estancia hospitalaria más corta. Pero aun si esta estrategia resultara en estos beneficios, es importante evaluar si esto se puede lograr sin aumentar el riesgo de ECN. Estudios tempranos demuestran que la **estimulación enteral** mejora la actividad hormonal, el desarrollo de la mucosa intestinal, la actividad de la lactasa, la absorción de alimentos, la maduración motora y la mineralización ósea[38,43].

La **estimulación enteral trófica** se define como la administración de leche materna o fórmula entera o diluida, en cantidades que NO tienen consecuencias nutricionales y es mantenida por varios días, mientras la nutrición parenteral es la fuente principal de nutrientes. En la mayoría de los trabajos, los volúmenes investigados para *estimulación enteral trófica* oscilan entre 10 y 24 mL/kg/d.

Investigaciones clínicas han examinado dos situaciones sobrepuestas con relación a la iniciación de estimulación enteral trófica y de nutriciy estos tópicos han sido objeto de metanálisis:

1. Nutrición enteral trófica vs. no aporte enteral en bebés que reciben nutrición parenteral: 10 estudios incluyendo 794 recién nacidos.
2. Iniciación temprana vs. tardía de nutrición enteral progresiva en RN de bajo peso que reciben nutrición parenteral: 2 estudios, 72 recién nacidos.

El trabajo que incluyó un mayor número de pacientes (n=190) es el de Becerra[44], realizado en Chile, y es el único que NO demostró beneficios de la estimulación trófica. Lamentablemente, fue publicado solamente en forma de abstract y no se pueden conocer los detalles. Uno de los pocos estudios randomizados, prospectivos es el de Schanler[42], con un diseño factorial destinado a intentar la evaluación simultánea del efecto de estimulación enteral trófica vs. ayuno, y la alimentación en forma continua vs. en bolo cada 3 horas. Un total de 171 recién nacidos entre 26 y 30 semanas de edad postconcepcional de peso adecuado fueron randomizados en cuatro grupos: estimulación enteral trófica en forma continua, estimulación trófica en bolo, ayuno seguido de alimentación continua y ayuno seguido de alimentación enteral en bolo. Los 82 recién nacidos asignados al grupo de estimulación trófica recibieron 20 mL/kg/d de leche de su propia madre sin diluir o fórmula para prematuros diluida a la mitad, comenzando al cuarto día de vida postnatal y mantenido en forma constante hasta el día 14. Todos tuvieron nutrición parenteral completa. Al día 15 de vida postnatal, a todos se les administró 20 mL/kg/d de leche de su propia madre o fórmula de prematuros sin diluir, aumentando en 20 mL/kg/d según tolerancia, hasta un máximo de 180 mL/kg/d. En este estudio, no se detectaron diferencias en la evolución clínica ni en cuanto al tiempo en alcanzar nutrición completa por vía oral. El grupo que recibió estimulación trófica tuvo mejor retención de calcio y fosforo y menor tiempo de tránsito intestinal. El aporte de leche humana fue más alto en los bebés en el grupo de estimulación trófica comparado con el grupo control. En una publicación anterior en un subgrupo de esta misma población, Shulman reportó[45] que la actividad de lactasa intestinal, medida a los días 10, 28 y 50 de vida postnatal, fue cuatro veces más alta en el grupo que con estimulación temprana. Esta actividad de lactasa se correlacionó con la evolución clínica, determinada por días en alcanzar la nutrición enteral completa, necesidad de obtener radiografías de abdomen y número de radiografías abdominales anormales.

Estos y otros 8 estudios se incluyeron en la comparación de estimulación enteral mínima o trófica vs- no aporte enteral en un metaanálisis publicado en 2.005[46]. La mayoría de los pacientes en estos trabajos eran bebés que pesaban <1.500 g al nacer o que tenían una edad gestacional menor a 33 semanas y que estaban recibiendo ventilación mecánica. A Aquéllos en el grupo de estimulación trófica se les suministró entre 12 y 24 mL/kg/d de leche humana o fórmula entera o diluida. Este aporte se comenzó entre el primero y el octavo día de vida y se mantuvo por 5 a 10 días, dependiendo del estudio. El grupo control no tuvo nutrición enteral por 6 a 18 días.

En general, la calidad metodológica de estos trabajos fue intermedia, con importantes limitaciones metodológicas que contribuyen a una gran heterogeneidad estadística en varios de los resultados analizados, incluyendo días en alcanzar nutrición enteral completa, días para recuperar el peso de nacimiento, días en fototerapia y duración de la estancia hospitalaria. Se observó una reducción significativa en el tiempo para alcanzar una alimentación enteral completa (diferencia media = 2,6 días), en el lapso que se suspendió la alimentación enteral por intolerancia (3,1 días) y en la duración de la estadía hospitalaria

(11,4 días) en el grupo que recibió estimulación enteral trófica. Si bien no se encontró una diferencia significativa en la incidencia de ECN (riesgo relativo= 1,16, 95% IC= 0,75 – 1,79), este resultado debe interpretarse con cautela, ya que en base a estos estudios no puede descartarse la posibilidad de que la estimulación trófica pueda aumentar la incidencia de ECN comparado con el ayuno. Teniendo en cuenta estos datos, se calcula que el número necesario para causar un nuevo caso de ECN es de 17 a 50[46]. Aún si el retraso en comenzar la alimentación enteral resultase en una disminución verdadera de la incidencia de ECN, este beneficio podría ser anulado por el mayor riesgo de la necesidad de vías venosas centrales y nutrición parenteral más prolongadas, con riesgo potencial de complicaciones a corto y largo plazo, tales como sepsis, colestasis, malnutrición y una complicación rara pero muy seria como trombo-embolismos y muerte. El tamaño muestral para un estudio que tenga el poder suficiente para determinar el efecto sobre secuelas a largo plazo y/o mortalidad, especialmente en recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer, es muy grande.

En resumen, con el conocimiento actual, los beneficios de la estimulación trófica parecen ser más importantes que los potenciales efectos adversos, por lo que se recomienda el inicio de estimulación enteral trófica lo antes posible luego del nacimiento, con leche extraída de la propia madre siempre que se pueda.

¿EXISTE ALGUNA CONTRAINDICACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ESTIMULACIÓN ENTERAL TRÓFICA?

La única contraindicación absoluta es la ECN y todas aquellas situaciones en que la administración de líquidos por vía enteral está contraindicada (malformaciones, obstrucción del tracto gastrointestinal anatómica o funcional, íleo intestinal). Otro caso en que resulta riesgosa la administración de sustrato en el tracto gastrointestinal es el estado de shock y la asfixia. Aunque no hay datos que ayuden a decidir por cuánto tiempo se debe mantener el ayuno en estas situaciones, se recomienda esperar hasta que la perfusión a los tejidos mesentéricos, evaluada indirectamente por el estado ácido-base, el volumen urinario y la "recuperación" hemodinámica sean evaluadas como normales. Usualmente, se sugiere esperar de 24 a 48 horas después del evento asfíctico o de la reversión del estado de shock.

Históricamente, los recién nacidos críticamente enfermos se mantenían en ayuno hasta su mejoría clínica. Esto ha llevado a una desnutrición postnatal y a afectación de la función gastrointestinal, como se discutió anteriormente. Sin embargo, la mayoría de los estudios de estimulación enteral trófica han sido realizados en prematuros enfermos, en asistencia respiratoria mecánica, con catéteres umbilicales tanto venosos como arteriales (posición baja) y recibiendo tratamiento con drogas inotrópicas. El estudio de Davey fue diseñado para responder la pregunta de si era seguro administrar estimulación enteral trófica mientras el recién nacido prematuro tenía un catéter arterial umbilical en posición baja[35].

Si bien otros estudios no fueron diseñados específicamente para responder esta pregunta, en la mayoría de ellos la población que recibió estimulación enteral trófica estuvo compuesta por prematuros enfermos. En la serie de Becerra[44]se incluyeron, en el grupo de estimulación trófica, 96 recién nacidos con diagnóstico de asfixia, hipotensión tratada con expansores de volumen o drogas vasoactivas, o que requerían oxigeno suplementario por más de 36 horas. Los trabajos de Berseth[47,48] y Mc Clure[49] incluyeron solamente prematuros enfermos con Síndrome de Dificultad Respiratoria que requerían asistencia ventilatoria mecánica. Asimismo, la población estudiada por Dunn[50] estaba constituida por prematuros de menos de 1.500 g de peso al nacer con enfermedad de membrana hialina y catéter en arteria umbilical. Ostertag incluyo 38 recién nacidos con alto riesgo de ECN, definido por un puntaje >6, en el cual se le adjudicó 1 punto por cada uno de los siguientes criterios: peso al nacer <1.500 g, peso al nacer <1.000 g, edad gestacional <32 semanas, puntaje de Apgar <6 a los 5 minutos, necesidad de oxigeno suplementario, necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, sospecha de hemorragia intraventricular, convulsiones, presencia de un conducto arterioso permeable y catéter umbilical[51]. La población evaluada por Troche estaba constituida por prematuros entre 25 y 30 semanas de edad gestacional que tenían SDR, catéter en arteria umbilical y necesidad anticipada de asistencia ventilatoria mecánica por, al menos, 3 días. Se excluyeron niños con asfixia (puntaje de Apgar <3 a los 5 minutos, hipoxemia (paO_2 <45 mm Hg) o hipercarbia ($paCO_2$ >60 mm Hg con pH <7,25) persistentes a pesar de un manejo ventilatorio agresivo[52].

Vale señalar que los estudios con doppler para evaluar el flujo mesentérico no encuentran alteración en los flujos de la arteria mesentérica superior con la alimentación enteral trófica[53]. La seguridad de la administración de estimulación enteral trófica en recién nacidos con un DAP o que están recibiendo tratamiento con indometacina no se ha determinado con certeza, aunque podría ser bien tolerada[54]. Se está llevando a cabo un estudio multicéntrico para especificar la seguridad del mantenimiento de la estimulación trófica durante el tratamiento del DAP. Con ibuprofeno no parece haber contraindicación para estimulación enteral trófica.

¿CUÁNTO TIEMPO SE RECOMIENDA MANTENER LA NUTRICIÓN ENTERAL TRÓFICA ANTES DE COMENZAR EL AVANCE DE LA ALIMENTACIÓN ENTERAL?

Hasta el momento, existe sólo un estudio prospectivo y randomizado que intenta contestar esta pregunta[55]. En este trabajo, se compararon 74 prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional al nacer, randomizados a recibir estimulación trófica (20 mL/kg/d leche de su propia madre o fórmula para prematuros conteniendo 24 cal/oz por 10 días), con 70 prematuros randomizados al grupo de alimentación progresiva (20 mL/kg/d de leche de su propia madre o fórmula para prematuros conteniendo 24 cal/oz, comenzando en el primer día de vida, aumentando 20 mL/kg/d cada día hasta alcanzar

un volumen de 140 mL/kg/d y hasta el 10° día de vida postnatal). Todos los participantes recibieron nutrición parenteral total, que se fue disminuyendo acorde se aumentaba el aporte enteral. La fortificación de la leche materna se comenzó al alcanzar un volumen de 100 mL/kg/d. En ambos grupos, las decisiones concernientes a la intolerancia alimentaria se basaron en un algoritmo previamente establecido. Se evaluó la incidencia de enterocolitis, como así también estudios de patrones de maduración de la actividad motora intestinal, tiempo de tránsito duodeno-anal, niveles de gastrina y motilina en plasma, edad en alcanzar alimentación por vía oral completa, días de nutrición parenteral, porcentaje de niños con vías venosas centrales, incidencia de sepsis tardía y colestasis. Este trabajo fue terminado prematuramente, debido a una incidencia más alta de ECN en el grupo de alimentación progresiva (7/70) que en el grupo de estimulación trófica (1/71). Los neonatos que recibieron estimulación enteral trófica necesitaron más días para alcanzar la alimentación enteral exclusiva y tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada. La estimualción trófica se asoció con una reducción levemente significativa de ECN (1,4% vs. 10% - RR= 0,16) y los RN no tuvieron una mayor incidencia de sepsis o de colestasis. El patrón de maduración funcional fue similar en los dos grupos, aunque el tiempo de tránsito duodeno-anal fue menor en los de progresión de la alimentación enteral.

El estudio de Henderson, publicado recientemente, es multicéntrico, retrospectivo, de caso-control en 10 centros neonatales con marcadas diferencias en las prácticas nutricionales con relación a la leche utilizada, el momento de introducción y la velocidad de avance de la alimentación enteral. Se estudió un control por cada caso de ECN[56]. Los casos fueron prematuros <37 semanas de edad postmenstrual al nacer, que tuvieron diagnóstico de ECN utilizando los criterios de Bell modificados o laparotomía o necropsia. Los controles fueron recién nacidos >34 semanas de edad postmenstrual sin ECN. Se estratificaron en subgrupos de edad gestacional (<28 s, 28-32 s, >32 s). Reportan un total 53 casos.

No se detectaron variaciones significativas entre casos y controles con respecto a edad gestacional, peso, uso de surfactante, necesidad de soporte ventilatorio y tratamiento de DAP. Todos los pacientes habían comenzado nutrición enteral previo al diagnóstico de ECN. No hubo diferencias en días de comienzo de la alimentación enteral entre los grupos. Sí se encontró que un número notoriamente menor de casos con ECN había recibido leche materna (40/53 vs. 48/53). La duración media de la estimulación trófica (<1mL/kg/h, o sea, <24 mL/kg/d) fue significativamente menor en los casos con ECN (casos 3,3 días, controles 6,2 días de duración media de estimulación enteral trófica antes de avanzar la alimentación enteral). 42 de los 53 niños estaban con alimentación completa antes del diagnóstico de ECN. Estos niños alcanzaron la nutrición completa de forma mucho más precoz que los controles (casos 9,9 días, controles 14,3 días). Estas diferencias continuaron siendo llamativas cuando se realizaron los análisis con los casos de ECN II/III (duración enteral trófica 2,9 d, alimentación enteral completa 9,5 días de edad postnatal).

Los datos analizados sugieren que la menor duración de la estimulación enteral trófica y la mayor velocidad de avance del volumen de alimentación enteral pueden ser factores de riesgo modificables de ECN en prematuros. Si bien hay evidencia limitada sobre el efecto de la duración de la estimulación enteral mínima o trófica en el desarrollo de ECN en pacientes prematuros, los estudios de Berseth y de Henderson sugieren que una prolongación de la duración de la estimulación enteral trófica puede disminuir la incidencia de ECN.

A pesar de que la estimulación enteral trófica prolonga la estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa, comparado con el incremento progresivo y "más agresivo", y dada la falta de evidencia, la estrategia recomendada de alimentación precoz en niños muy prematuros tiende a ser conservadora. Se sugiere comenzar con enteral trófica (10-20 mL/kg/d) entre las primeras horas de vida y, a más tardar, en los primeros 3 días tras nacimiento, con leche materna siempre que sea posible, y mantener este aporte enteral mínimo por 4 a 7 días antes de comenzar el incremento progresivo de los volúmenes de suministro enteral.

¿CÓMO AVANZAR LA ALIMENTACIÓN ENTERAL EN UN RN DE ALTO RIESGO?

Dado que los prematuros pequeños no han desarrollado aun la capacidad coordinada de succionar y deglutir, carecen de la posibilidad de regular su propia ingesta de alimentos y, por lo tanto, reciben alimento mediante sondas naso u orogástricas. Es, entonces, responsabilidad del equipo de salud decidir con qué velocidad incrementar la ingesta enteral en estos bebés. Si se realiza un aumento muy lento, se expone al recién nacido a malnutrición, exposición prolongada a nutrición parenteral requiriendo más días de accesos venosos y estancia hospitalaria más prolongada. Por otro lado, estudios retrospectivos (Uauy y otros) sugieren que el avance rápido del volumen alimentario podría aumentar el riesgo de ECN.

En la literatura, sólo tres reportes han intentado aclarar este tema. El estudio de Rayiis, publicado en 1.999 es el único que incluyó recién nacidos con peso al nacer <1.000 g. Recién nacidos <34 semanas de edad gestacional con peso de nacimiento entre 501 y 1.500 g, alimentados exclusivamente con fórmula para prematuros (no leche materna), fueron aleatoriamente asignados a un grupo de progresión lenta de la alimentación enteral (comienzo con 20 mL/kg/d, avanzando 15 mL/kg/d) o rápida (comienzo con 35 mL/kg/d, con incrementos diarios de 35 mL/kg/d), empezando a discreción del equipo de salud tratante y continuando hasta lograr una alimentación enteral de 160 mL/kg/d, a menos que el bebé tuviese residuo gástrico de más del 20% del volumen dado con cada alimentación. En el grupo de avance rápido, los bebés cumplieron la alimentación enteral completa antes y recuperaron más rápido el peso de nacimiento. Sin embargo, esto no resultó en una menor estancia hospitalaria. No se detectaron diferencias en la incidencia de ECN estadio ≥2 o ECN con perforación. No obstante, el número de pacientes, sobre todo después de la estratificación por peso, fue pequeño y, sobre

todo, el número de recién nacidos <1.000 g fue de sólo 33 en el grupo de avance rápido. Esto hace muy posible un error de tipo II, es decir, que la diferencia, aunque presente, no puede ser detectada dado el tamaño pequeño de la muestra[57].

En el estudio de Caple, se incluyeron 155 recién nacidos con peso entre 1.000 y 2.000 g, con un peso medio cercano a los 1.500 gramos. Ésta es una población de prematuros relativamente maduros, en los que la alimentación enteral se avanzó en 20 mL/kg/d en el grupo de avance lento y en 30 mL/kg/d en aquellos bebés en el grupo de avance rápido. Los recién nacidos en este último grupo recuperaron el peso de nacimiento y lograron el volumen de nutrición enteral exclusivo antes que el grupo control. Tampoco se detectaron diferencias en la incidencia de ECN entre los dos grupos[58].

Por último, el estudio de Book y colaboradores incluyó solamente 29 recién nacidos con una media de peso cercana a 1.060 g. Se consideró avance lento a 10 mL/kg/d y rápido a 20 mL/kg/d. No se detectaron diferencias en la incidencia de ECN, diarrea, sangre en materia fecal o distensión abdominal[59]. Como es evidente, lo que se consideró avance rápido en este estudio coincide con el grupo de avance lento en el estudio de Caple. De hecho, cada uno de los tres estudios tiene distintos parámetros de incremento de volumen y muy distintas poblaciones.

A pesar de estas variaciones, los tres se incluyeron en un metanálisis, que concluyó que parece haber ventajas con velocidades de avances más rápidas de alimentación en prematuros: entre los niños randomizados a avances más rápidos de alimentación enteral hubo una reducción generalizada en días para alcanzar la nutrición enteral completa y en días para recuperar peso del nacimiento. No se demostraron diferencias significativas en incidencia de enterocolitis necrotizante (RR 0,97) o enterocolitis con perforación (RR 0,88)[60].

No está claro si esta estrategia puede generalizarse y/o adoptarse como práctica rutinaria, por los amplios intervalos de confianza en la incidencia de ECN y los efectos en días de estancia hospitalaria también con muy amplios intervalos de confianza. Al haberse utilizado diferentes velocidades de avance y diferentes pesos en cada estudio, la velocidad ideal de avance permanece desconocida, particularmente para los RN <1.000 g. Los incrementos de volumen rápidos parecen tener un efecto beneficioso en una reducción de días en alcanzar la nutrición enteral exclusiva y en recuperar el peso del nacimiento. La baja incidencia de ECN no permite sacar conclusiones sobre la seguridad de los avances rápidos en el desarrollo de esta patología. El volumen de incremento e intervalo de tiempo entre incrementos NO puede ser deducido en base a estos estudios[60,61].

Los resultados sobre las posibles ventajas de un régimen de avance rápido deben ser interpretados con mucha cautela. Al ser la ECN un diagnóstico poco frecuente, la falta de una diferencia significativa no quiere decir que no exista en la vida real, sino que hacen falta estudios con mayor número de pacientes para que se haga evidente. Entonces, no está claro si esta estrategia de una velocidad de incremento más rápida de la alimentación enteral debe ser adoptada como práctica clínica rutinaria, particularmente en el niño de peso extremadamente bajo, debido a la información limitada con relación a la seguridad y efectividad de esta práctica.

¿ES EL VOLUMEN DE INCREMENTO RECOMENDADO VARIABLE SEGÚN EDAD GESTACIONAL/PESO?

Los estudios que comparan volúmenes de incremento no están diseñados para comparar diferentes pesos y/o edad gestacional, por lo que no pueden extraerse conclusiones.

El trabajo de Rayyis es el único que incluye pacientes <1.000 g[57]. El análisis comparativo entre grupos para esta franja de peso no detecta diferencias en incidencia de ECN, aunque el número de pacientes en este grupo es reducido, para poder establecer conclusiones. Tampoco tiene una muestra de tamaño suficiente para evaluar el efecto de una u otra práctica sobre un evento relativamente infrecuente como es la ECN. Se recomienda avanzar los volúmenes con cautela, pero activamente. En general, se sugiere un incremento de 10 a 15 mL/kg/d para los bebés más enfermos y/o <1.000 g y de 15 a 20 mL/kg/d para prematuros entre 1.000 y 1.500 g y más estables. Si bien se recomienda precaución es importante, a la vez, el aumento consistente del alimento siempre que sea tolerado, incrementando el volumen deseado una vez por día para dar, así, el beneficio del aumento en la nutrición por las 24 horas siguientes. Al elevarse el volumen, no se sugiere realizar otros cambios el mismo día, como modificar la densidad calórica, la fórmula o agregar sales o vitaminas.

¿QUÉ SE CONSIDERA ALIMENTACIÓN ENTERAL COMPLETA?

Los requerimientos nutricionales en los recién nacidos enfermos y muy prematuros varían considerablemente dependiendo de su estado nutricional. El déficit acumulado durante el período en que se estaba estableciendo la nutrición enteral debe tomarse en consideración. Los recién nacidos con prematurez extrema requieren una proporción más alta de P:E para suplir las necesidades proteicas. Idealmente, deberíamos poder individualizar el aporte nutricional de cada uno de nuestros pacientes. En la práctica, sin embargo, existen muchas limitaciones, ya que hay una gran variación en los niveles de proteína de la leche humana, donde el contenido proteico puede ir de 0,8 a 1,6 g por cada 100 mL (promedio 1,1 g/100 mL). En las fórmulas de RN de término, el contenido es variable según la fórmula, entre 1,3-1,8 g/100 mL y en las fórmulas para RN de pretérmino, 2,1-2,6 g/100 mL. A su vez, las fórmulas disponibles hasta el momento no permiten variaciones de la relación P:E, a menos que se suplementen con proteína adicional.

Como puede calcularse fácilmente, un RN pretérmino alimentado con leche materna con 150 mL/kg/d, recibirá <2 g/kg/d o alrededor de 1,8 g de proteína por kg y por día.

Las recomendaciones de aporte energético por vía enteral, basadas en cálculos discutidos previamente en este capítulo, oscilan entre 105 y 150 Kcal/kg/d. Usualmente, en los estudios

de nutrición se considera que el niño alcanza la nutrición enteral completa cuando tolera 120 mL/kg/día y/o cuando recibe todo el aporte calórico que requiere por vía enteral.

La composición de las fórmulas para prematuros resulta en que un volumen enteral de 150mL/kg/d aporta unas calorías al niño entre 116 y 131 Kcal/kg/d y alrededor de 3,0-3,9 g de proteína por kg y por día, según la fórmula utilizada.

El objetivo de la nutrición enteral es ofrecer los nutrientes, proteínas y calorías necesarias para un óptimo desarrollo y crecimiento del prematuro que asemeje el crecimiento intrauterino. Por lo tanto, una nutrición que permita un aumento de peso de, al menos, 15 g/kg/d con un aporte de nutrientes que satisfaga las necesidades recomendadas es suficiente. Incluso teniendo esto en cuenta, es de importancia considerar suspender la nutrición parenteral y las vías venosas centrales (a fin de minimizar los riesgos de complicaciones serias asociadas a estos tratamientos) una vez que el niño tolera un volumen suficiente por vía enteral para mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado.

¿CUÁL ES LA MEJOR MANERA DE APORTAR ALIMENTACIÓN ENTERAL: EN FORMA CONTINUA O INTERMITENTE (POR "BOLO" O POR "CONTINUA")?

La alimentación enteral a través de una sonda naso u orogástrica es necesaria en la mayoría de los recién nacidos enfermos y/o muy prematuros. La manera convencional de aportar alimentación mediante sonda gástrica es en forma de bolo, dado en 10 a 20 minutos por gravedad. Sin embargo, este método no siempre es tolerado por bebés críticamente enfermos o de muy baja edad gestacional. El primer reporte de ***alimentación continua*** por sonda nasogástrica fue en 1.972 por Valman. Existen algunas ventajas y riesgos teóricos con cada una de estas dos modalidades. La ***alimentación por bolo*** intermitente por "gavage" se considera más fisiológica, ya que promueve el aumento cíclico de las hormonas intestinales como ocurre normalmente en el recién nacido de termino sano[62]. Estas hormonas gastrointestinales tales como ***gastrina***, péptido inhibitorio gástrico y ***enteroglucagón*** son factores tróficos que requieren la presencia de nutrientes intraluminales para su secreción. Los aumentos bruscos cíclicos de las concentraciones plasmáticas de estas hormonas parecen ser de importancia para el desarrollo y la maduración del tracto gastrointestinal postnatal[63,64]. Por otro lado, las limitaciones funcionales del sistema gastrointestinal de un prematuro, tales como el retardo en el ***vaciamiento gástrico*** o en el tránsito intestinal, pueden afectar su capacidad de tolerar la alimentación dada en forma de bolo intermitente.

En un estudio retrospectivo publicado sólo en forma de abstract en 1.981, Krishnan encontró que los bebés alimentados en forma continua alcanzaron el aporte calórico y ganancia de peso más rápida que aquéllos alimentados en forma intermitente[65]. Urrutia, en un estudio prospectivo, no encontró diferencias entre los grupos en el tiempo necesario para recuperar el peso al nacer. Ambos estudios fueron no aleatorizados, la decisión de la manera de alimentación fue a discreción del equipo de salud y no hubo control del aporte calórico. Por lo tanto, no se pueden obtener conclusiones válidas de estos estudios[66]. El estudio de Toce en 1.987 también es de poca validez, dada la subjetividad en los criterios de selección y diferencias demográficas significativas entre los grupos[67]. Trabajos más recientes son de mejor calidad científica. Mc Donald y colaboradores incluyeron 34 niños con peso <1.400 g, que estaban en condiciones de ser alimentados por vía enteral al día 2 de vida y que recibían solamente fórmula. El protocolo de intervención no está claramente descripto[68]. En 1.996, Silvestre publicó un estudio randomizado que tomó 93 recién nacidos entre 27 y 34 semanas de gestación, con pesos entre 750 y 1.500 g. En este estudio, la alimentación intermitente se dio en 15 a 30 minutos cada 3 horas[69]. En 1.997, Akintorin incluyó 89 recién nacidos, de los cuales sólo se analizaron los resultados en 80, con peso al nacer entre 700 y 1.250 g, listos para comenzar alimentación enteral, termodinámicamente estables y sin catéter umbilical arterial. Todos recibieron fórmula no diluida para prematuros[70]. Ninguno de estos tres estudios encontró diferencias significativas entre los dos métodos (bolo vs. continua).

En un trabajo controlado y aleatorio, Schanler tomó 171 recién nacidos entre 26 y 30 semanas de gestación, estratificados en cuatro grupos ya mencionados anteriormente. La alimentación intermitente fue dada en bolo en 20 minutos cada 3 horas. Encontró que los del grupo de alimentación enteral intermitente tenían menos intolerancia alimentaria y una ganancia de peso más rápida. Además, 11 recién nacidos del grupo continuo debieron cambiarse al grupo de alimentación intermitente debido a intolerancia. El mayor beneficio de la alimentación intermitente se observó en el grupo entre 26 y 27 semanas de edad gestacional. Las limitaciones de este estudio es la muestra pequeña ,dado el número de efectos a examinar (ayuno, nutrición enteral trófica) y la estratificación por edad gestacional y tipo de alimento[42].

En 28 prematuros entre 501 y 1.250 g, Dolberg demostró que aquéllos alimentados por bolo intermitente alcanzaron la nutrición enteral completa, en promedio, una semana antes que los alimentados en forma continua (13 ± 0,9 días vs. 21 ± 3,5 días)[71].

Estos seis trabajos fueron incluidos y revisados en un metanálisis hecho por Premji en el 2.001, el cual comprendía 443 prematuros[72]. En general, la evidencia disponible sugiere que los bebés alimentados en forma continua tardan más tiempo en lograr la nutrición enteral completa (media de 3 días más). Si bien no se detectaron diferencias en el crecimiento, esto puede atribuirse a que todos los bebés recibían una provisión consistente de nutrientes mediante alimentación parenteral. Estos estudios son pequeños y tienen una gran variabilidad e inconsistencia y no permiten obtener conclusiones que posibiliten una recomendación universal.

Dsilna y colaboradores llevaron a cabo un análisis controlado aleatorio en recién nacidos de muy bajo peso al nacer entre 24 y 29 semanas de gestación y peso al nacer <1.200 g. La nutrición intermitente fue dada en bolos entre 15 y 40 minutos. En este estudio, los bebés recibiendo alimentación enteral continua lograron la alimentación enteral completa más

rápidamente que aquéllos en el grupo de alimentación intermitente por bolo. Esto fue más notable en los bebés que pesaron ≤850 g (HR=4,13; 95% CI, 1,48 a 11,53)[73]. Es posible que esta diferencia se deba a una intolerancia a la alimentación por bolo rápido más que a los beneficios de la alimentación continua. Baker y Berseth analizaron la respuesta motora duodenal en recién nacidos prematuros alimentados con fórmula con distintas concentraciones y tasas de infusión. Catorce prematuros entre 27 y 32 semanas de gestación, con un peso medio de 1,2 kg ± 0,1 kg, fueron aleatorizados a recibir fórmula diluida o entera, dada en un lapso de 2 horas o 15 minutos. Los bebés que recibieron fórmula diluida tuvieron una respuesta motora pobre o mínima. Aquéllos en el grupo que recibió fórmula entera dada en un lapso de 2 horas tuvieron una actividad motora intensa en respuesta a la alimentación. Sin embargo, los que recibieron fórmula entera pero dada en bolo rápido en 15 minutos presentaron una profunda parálisis de la actividad motora[74]. La infusión lenta del alimento (durante unas 2 h) favorece el vaciamiento gástrico[75].

Si bien no existe suficiente evidencia para recomendar una modalidad sobre la otra, la sugerencia actual sería la de individualizar la modalidad de aporte enteral a cada paciente e intentar, siempre que sea posible, el dar este aporte en forma intermitente ("bolo") pero lenta: alimentación cada 3 horas con bomba de infusión en un período de 1 a 2 horas. Esto está basado en las ventajas de la alimentación intermitente sobre el desarrollo y la maduración intestinal, y las desventajas de la alimentación por bolo rápido sobre la respuesta motora duodenal, reconociendo que, tal vez, pueda haber un potencial efecto beneficioso en el aumento de peso en los bebés más pequeños con alimentación continua. Por otro lado, es muy importante tener en cuenta que, cuando la alimentación con leche humana no homogeneizada se administra en forma continua, se pierde el 47,4% de grasa, comparado con el 16,8% cuando se administra en bolo, a menos que se tomen precauciones para evitar esta pérdida. La fase cremosa de la leche humana contiene cerca de 31% del hierro, 15% del cobre, 12% del zinc y 10% del calcio contenido ésta. La homogenización de la grasa de la leche humana por ultrasonido permite su mejor absorción. Sin embargo, este método es complicado y poco práctico. Se recomienda, entonces, colocar la jeringa de infusión de la alimentación en un ángulo de 40 grados, con la punta de la jeringa hacia arriba, de manera de facilitar la infusión de la grasa, que tiende a concentrarse en la capa superior, dentro de la sonda de alimentación.

Cuando la leche humana se administra en forma continua, existe también una mayor posibilidad de contaminación bacteriana, por lo que la jeringa y tubuladura de infusión deben cambiarse cada 3 a 4 horas.

¿CON QUÉ ALIMENTAR A LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS?

Los regímenes de alimentación enteral disponibles para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer incluyen la leche humana y las fórmulas derivadas de la leche de vaca.

La leche de su propia madre es el alimento ideal para todo recién nacido. Los beneficios de la ***leche humana*** en los recién nacidos en general y su impacto por el resto de su vida son innumerables y escapan el alcance de este capítulo. Sin embargo, existen algunos beneficios específicos para el prematuro o recién nacido internado en la UCIN, que merecen ser revisados. Quizás el más significativo es el efecto beneficioso sobre el ***neurodesarrollo***. Un grupo de 300 prematuros seguidos hasta los 8 años demostró una ventaja de 8 puntos en el cociente intelectual en aquellos bebés que recibieron leche materna durante su estancia en la UCIN. Un estudio multicéntrico de más de 1.000 RNEBPN determinó que, entre los 18 y 22 meses de edad, aquéllos que recibieron leche materna tuvieron mejores puntajes en el desarrollo motor y mental, aun después de corregir por múltiples variables de confusión. La magnitud de este efecto se correlacionó con la dosis ingerida. El mayor beneficio se vio en el grupo que obtuvo un promedio de 110 mL/kg/d[76]. El otro aspecto de importancia es el efecto de la leche humana en la defensa contra infecciones. Numerosos estudios reportan una disminución en la morbilidad relacionada con infección en prematuros alimentados con leche humana, aunque muchos de ellos presentan problemas metodológicos. Merecen mencionarse un estudio randomizado en la ciudad de México en 1.992 por Contreras-Lemus y colaboradores, que reportan una marcada disminución en la incidencia de ECN, diarrea e infecciones del tracto urinario y menos días de tratamiento con antibióticos en recién nacidos prematuros que se alimentaron con leche humana. Un trabajo ya descripto en este capítulo (Schanler y colaboradores) encuentra que, de todas las variables estudiadas, la más importante fue la dieta: los prematuros que recibieron en promedio más de 50 mL/kg/d de leche humana tuvieron significativamente menos incidencia de sepsis tardía y ECN, y una estadía hospitalaria más breve comparados con los que recibieron fórmula[42].

Estos y otros beneficios de la leche humana han llevado a los equipos de salud a considerar el uso de leche de donante como una alternativa cuando la de la propia madre no está disponible. No obstante, la necesidad de pasteurización de la leche de banco para disminuir la posibilidad de transmisión de infecciones resulta en la destrucción de muchos de los factores bioactivos de la leche humana. Una revisión reciente de Cochrane *no* encontró beneficios en la reducción de ECN en prematuros alimentados con leche humana pasteurizada de banco comparada con fórmula. Un estudio mas actual, en recién nacidos de menos de 30 semanas de edad postmenstrual al nacer, tampoco encontró diferencias en la tasa de infecciones, incluyendo sepsis tardía, meningitis, ECN e infección urinaria en aquéllos que recibieron leche humana de donante vs. fórmula. Pero los bebés a los que se les suministró leche de su propia madre tuvieron menos episodios de sepsis tardía, ECN y más corta estancia hospitalaria[77].

La leche de su propia madre es el alimento ideal para todo recién nacido. Existe una gran variación en la composición de la leche humana y, sobre todo, del contenido lipídico, no sólo entre la leche de mujeres diferentes, sino también durante diferentes

períodos de la lactancia a lo largo del día y aun durante el curso de una sola extracción de leche[78]. El contenido de lactosa en la leche humana madura es de 7,4- 9,9 g/dl. El contenido de lactosa de la leche humana de pretérmino es de aproximadamente 6,99 g/dl después de las semanas 26-31 de edad postconcepcional y 6,24 g/dl después de las 32-36 semanas. La leche inicial de una madre que tuvo un bebé prematuro tiene más adecuada cantidad de proteínas y sodio. Sin embargo, es insuficiente en cuanto a calcio y fósforo. Más aun, a las pocas semanas después del parto, la leche humana de pretérmino madura "más rápidamente que el recién nacido" y la deficiencia de nutrientes se hace más significativa. Desde el punto de vista nutricional, esta leche humana no es suficiente para asegurar la tasa de crecimiento adecuada y la incorporación de proteínas, sodio y minerales recomendados en el RNMBPN. Esta deficiencia puede ser corregida mediante el suplemento de nutrientes. El suplemento de calorías y proteínas a esta leche se asocia con una mejor ganancia de peso, mejor balance nitrogenado y mejores niveles plasmáticos de albúmina y otros indicadores del estado nutricional proteico. La suplementación de calcio y fósforo resulta en normalización de los índices bioquímicos del estado de mineralización ósea, incluyendo los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina y se asocia con mejor crecimiento lineal y mineralización ósea, que se extiende más allá del periodo neonatal[79]. Una preocupación teórica del uso de ***fortificantes de la leche humana*** es que el aditivo de nutrientes podría afectar la capacidad intrínseca de defensa del huésped de las proteínas contenidas en la leche humana. Esto no se ha comprobado en estudios randomizados y tampoco en una revisión de Cochrane[79]. La fortificación de la leche humana es una sugerencia universal para los prematuros de MBPN. Los fortificantes de leche humana disponibles en el mercado se resumen en la tabla 2 (modificado de Kashyap)[30].

La utilización de ***leche humana fortificada*** con los fortificantes disponibles en la actualidad en recién nacidos prematuros con peso al nacer <1.600 g, deriva en una ganancia de peso igual o aun un poco más alta que la observada en útero y en un crecimiento en talla y perímetro cefálico igual que el observado en un feto a la misma edad gestacional[80]. Existe una forma líquida que se recomienda cuando la cantidad de leche humana es escasa. Cuando la producción de leche materna es suficiente, se sugiere utilizar fortificantes en polvo. Es importante recordar que el agregado de fortificadores a la leche humana aumenta la osmolalidad en forma significativa y eleva el riesgo de intolerancia alimentaria y/o ECN. Por lo tanto, se debe incorporar el fortificador en forma progresiva, comenzando con el de leche humana sólo cuando el bebe esté tolerando, al menos, 100 mL/kg/d de leche de su madre, agregando inicialmente el fortificador un día que no se aumente el volumen y hacerlo para lograr 22 Kcal/onza. La leche materna tiene alrededor de 20 Kcal/onza (alrededor de 66 Kcal/100 mL o 0,66 cal/mL). Se recomienda usar esta densidad calórica inicial por dos días como mínimo, antes de avanzar a la fortificación completa de 24 Kcal/oz (alrededor de 80 Kcal/100 mL o 0,8 cal/mL).

FÓRMULAS PARA PREMATUROS: ¿CUÁLES SON LAS CONDICIONES NECESARIAS?

Las fórmulas para prematuros deben cubrir sus necesidades nutricionales, estimadas en base a los índices de acreción de nutrientes observadas durante los últimos meses de gestación, corrigiendo según la retención esperada más las pérdidas estimadas, el déficit acumulado y el crecimiento compensatorio. Por lo tanto, las fórmulas para prematuros contienen un mayor contenido de proteínas, minerales y energía cuando se las compara con las fórmulas para recién nacidos a término (ver Cuadros 1 y 2). La fuente proteica en las fórmulas especiales para prematuros es derivada de las proteínas de leche bovina con modificaciones en su composición relativa, con una relación caseína/lactoalbúmina entre 30:70 a 40:60. Además, predomina el suero lácteo, que induce una menor acidosis metabólica y menor riesgo de formación de ***lactobezoar***. Cuando se aportan volúmenes suficientes de fórmula de prematuros para lograr un ingreso calórico de 120 Kcal/kg/d se aporta aproximadamente 3,5 a 3,6 g/kg/d de proteínas, lo que está dentro de los límites recomendados. Se ha su-

>> TABLA 2. Composición de macronutrientes y minerales de la leche humana fortificada

COMPONENTE	LECHE HUMANA +	LECHE HUMANA +	LECHE HUMANA +
En 150 mL o 120 kCal	Similac NC	Similac® Fortifier‡	Enfamil® Fortifier‡
Proteina (g)	3,1	3,5	3,7
Carbohidratos (g)	12,2	12,4	11,2
Lípidos (g)	6,7	6,2	6,7
Calcio (mg)	157	210	173
Fosforo (mg)	86	118	95
Hierro (mg)			

Similac NC: Similac Natural Care® 1:1 (vol:vol).

‡Cuatro paquetes de fortificador en 100 mL de leche humana.

gerido que una proporción energía:proteína de, al menos, 30 Kcal/g de proteína o una P:E=3,3 g de proteína por 100 Kcal, permitiría una mejor utilización de las proteínas ingeridas. Si bien esto parecería ser beneficioso en el corto plazo, se desconoce el efecto en el tiempo. Existe evidencia que da a entender un mejor neurodesarrollo en prematuros alimentados con un aporte proteico un poco más alto, en el rango de 3,6 a 3,8 g/kg/d[6].

El contenido de hidratos de carbono en las fórmulas para prematuros es de aproximadamente 8,5 g/dl, representando alrededor de un 45-50% del total de calorías, y consisten en una mezcla en cantidades iguales de ***lactosa*** y ***polímeros de glucosa***, para compensar por la menor actividad de ***lactasa*** en el recién nacido prematuro. Los polímeros de glucosa o ***maltosadextrina*** son hidrolizados fácilmente en el prematuro y tienen una carga osmótica más baja que la lactosa, reduciendo la osmolalidad de la fórmula.

Las grasas o lípidos proporcionan aproximadamente un 50% del total de calorías no proteicas tanto en la leche humana como en las fórmulas para prematuros. Las que tienen mayor densidad calórica (101 Kcal/100 mL o 1 cal/mL) proveen alrededor de un 66% de la energía no proteica en forma de grasas. Las fórmulas disponibles al presente contienen 50% de ***triglicéridos*** de cadena larga y no más de un 40-50% de triglicéridos de cadena media, los cuales presentan una mejor absorción y mayor oxidación. El uso de ***ácidos grasos polinsaturados*** de cadena larga (PUFA en inglés, AGPI en español) de origen vegetal facilita la absorción (comparados con los saturados) y aporta una cantidad adecuada de ácidos grasos esenciales. Las diferentes fórmulas aportan PUFA y ácido ***araquidónico*** en cantidades entre 16,3 mg y 20,1 mg a 20,4 mg y 40,8 mg, respectivamente. Estos valores están dentro de los recomendados para el prematuro. Este aporte es fundamental para facilitar la maduración de la ***agudeza visual*** y el desarrollo cognitivo de los prematuros, similar a lo demostrado con la leche humana.

El contenido de calcio y fósforo es mayor que en las fórmulas estándar del RN de término, con algunas variaciones entre los fabricantes. La absorción de calcio depende de la cantidad y fuente de la sal de calcio suministrado. La retención de calcio depende, además, del aporte de fósforo y del contenido proteico de la dieta. Cuando se administra un aporte proteico adecuado y unas 120 Kcal/kg/d, ya sea mediante fórmula de prematuros o leche humana fortificada, los ingresos de calcio y fósforo proporcionan una retención similar a las tasas de acreción intrauterina.

Se dispone de fórmulas con bajo contenido (0,3 mg/dl) y alto contenido de ***hierro*** (1,5 mg/dl). El contenido de sodio es mayor en las fórmulas de pretérmino que en la leche de madre (donde el contenido es bien bajo) y en las fórmulas de término. La mayoría de las fórmulas cubren las necesidades de ***vitaminas*** y de minerales de los recién nacidos prematuros cuando reciben 130-150 mL/kg/d y no hace falta agregar más vitaminas, lo que además podría ser de riesgo.

Una ventaja clara de este tipo de fórmulas para prematuros radica en que, a pesar de que la concentración de nutrientes es elevada, son isoosmolares, con osmolaridades que varían entre 280 y 300 mOsm/kg de H_2O. El Cuadro 1 presenta las principales diferencias entre las fórmulas para prematuros y las estándar y el Cuadro 2, la composición de algunas fórmulas lácteas para RN prematuros.

>> CUADRO 1. Comparación de fórmulas para RN de término y prematuros

	PREMATURO	TÉRMINO
Energía	24 cal/onza (80 cal/100mL).	20 cal/onza (67 cal/100mL).
Proteína	Suero lácteo con caseína. Relación caseína/lactoalbúmina entre 30:70 a 40:60.	Suero lácteo con caseína (60:40).
Grasa	Triglicéridos cadena mediana y larga.	Triglicéridos cadena larga.
Hidratos de carbono	Polímeros de glucosa. Polímeros de lactosa.	Lactosa.
Calcio (Ca) y Fósforo (P)	Enriquecida para satisfacer las necesidades del prematuro. Relación Ca y P= 1,8-2:1.	Relación Ca y P= 1,3-1,5:1.
Hierro	Disponible con alto y bajo enriquecimiento.	Disponible sólo enriquecida.

>> **CUADRO 2.** Composición de algunas fórmulas lácteas para RN prematuros (RNPt)

RECOMENDADO X KG/DÍA	NUTRIENTES	LECHE HUMANA DE RNPT X 100 ML	ENFAMIL® PREMATUROS (MEAD JOHNSON)	SIMILAC® SPECIAL CARE (ABBOTT)	S26 PREM® 17,5% (WYETH)	PRENAN® 16,5% (NESTLÉ)	NUTRILON® PREMATUROS 15,4% (NUTRICIA)
120-150	Energía (Kcal)	68	81	81	81	90	80
3,5-4	Proteínas (g)	0,8 -1,6 (promedio 1,1)	2,4	2,2	2,2	2,5	2,4
4,5-6,8	Lípidos (g)	3,9	4,4	4,5	4,4	4,6	4,4
7,5-15	H de C (g)	7,3	8,6	8,5	8,6	9,8	7,8
280-300	Osmolaridad (mOsm/kg H_2O)	Relativamente baja	-	280	-	200	-
120-230	Calcio (mg)	21	133	146	80	137	100
80-140	Fósforo (mg)	13	67	73	40	80	50
46-69	Sodio (mg)	17	31	41	32	50,4	32
78-120	Potasio (mg)	49	83	114	75	108,9	75
70-105	Cloro (mg)	59	68	73	53	77,4	48
8-15	Magnesio (mg)	3,3	5,5	10	7	9,1	10
2-3	Hierro (mg)	0,1	1,5	0,3	0,3	1,62	0,9
1000	Zinc (mg)	373	1.210	1.210	800	1.170	0,7
120-150	Cobre (mg)	38	101	202	72	135	80
7,5	Manganeso (mg)	0,4	5	9,7	6	6,3	10
30-60	Yodo	18	20	16	8	31,5	25
700-1500	Vitamina A (UI)	48	1.008	548	241	900	756
160-400	Vitamina D (UI)	8	218	121	48	135	200
10-24	Vitamina C (mg)	4,5	16	30	6,9	27	15
9-12	Vitamina E (UI)	0,4	5,1	3,2	1,5	5,4	4,47
120	Vitamina B1 (mg)	8,7	161	200	80	180	100
250-380	Vitamina B2 (mg)	27	241	500	129	270	200
150	Vitamina B6 (mg)	8	120	200	50	180	100
0,3	Vitamina B12 (mg)	0,02	0,2	0,4	0,24	0,22	
3,6-4,8	Niacina (mg)	0,2	3,2	4	0,7	3,6	3
50	Folato (mg)	3,3	28	30	48	63	48
3-6	Biotina (mg)	0,5	3,2	30	1,8	4,5	3
0,8-1,7	Ác. Pantoténico (mg)	0,2	1	1,5	0,4	1,26	1

La mejor alternativa para iniciar la alimentación enteral, cuando no se dispone de leche de madre, es la fórmula para prematuros. A pesar de que la alimentación enteral ha sido asociada con ECN en RN de extremado bajo peso al nacer, no existen en la literatura estudios controlados y randomizados que evalúen el impacto de diferentes estrategias de comienzo de alimentación (fórmulas de 20 cal/oz = 67 cal/dl vs. 24 cal/oz = 80 cal/dl) sobre el desarrollo de ECN y de otras variables. Si bien algunos autores recomiendan iniciar con fórmulas de 20 cal/oz en los RN con extremado bajo peso al nacer cuando no se cuenta con leche de madre, los RN prematuros toleran bien la fórmula para prematuros *isoosmolar* de 24 cal/onza. La sugerencia actual, al no disponer de leche materna, es comenzar con fórmulas de 24 cal/onza. El uso de fórmulas diluidas al iniciar la alimentación no tiene en la actualidad beneficio alguno, excepto en situaciones especiales. Estudios sobre la actividad motora muestran un menor efecto de las fórmulas diluidas sobre la estimulación de la motilidad, además de un menor aporte de energía y nutrientes. La leche sin diluir tiene la ventaja de inducir una mejor maduración de la motilidad intestinal y debería ser elegida antes que la práctica de diluir la fórmula.

El empleo de fórmulas especiales para prematuros o de leche humana con fortificadores se recomienda en niños que nacen con <1.800-2.000 g. Es inapropiada su utilización en niños con peso al nacer >2.500 g o que reciben >500 mL/día, ya que su uso en todas las raciones puede provocar ***hipervitaminosis A o D*** (ver antes sobre riesgos de agregar vitaminas cuando se emplean fortificadores o fórmulas de prematuros). Cuando el niño es capaz de amamantarse efectivamente (36-38 semanas/1.800-2.000 g), de crecer en forma adecuada y no tiene un déficit nutricional significativo, se sugiere suspender la fortificación. Si los RN son alimentados con fórmula, deben recibir una especial, enriquecida en proteínas, minerales y ácidos grasos polinsaturados, por lo menos hasta que alcancen una edad postconcepcional de 40 semanas o hasta unos días antes del alta, aunque algunos autores la recomiendan hasta las 52 semanas. Luego se podrá cambiar a una fórmula de transición.

> Nutrición post alta del recién nacido prematuro

Aunque no existen recomendaciones específicas de requerimientos nutricionales para prematuros después del alta, hay acuerdo en que el objetivo de alcanzar la composición corporal y la tasa de crecimiento de un feto normal de la misma edad postconcepcional se extiende durante el primer año de vida. A pesar de una mayor conciencia de la importancia de la nutrición temprana en la evolución a corto y a largo plazo, un gran número de estos bebés sufren ***restricción del crecimiento extrauterino***. Al momento del alta, muchos RN todavía presentan un déficit nutricional significativo. Parece apropiado, entonces, asumir que las necesidades para el crecimiento y la recuperación nutricional del prematuro postalta son mayores que para el RN de término sano. Los requerimientos de ingesta proteica para estos bebés se estima entre 2,5 y 3,5 g/kg/d, más alta que la del recién nacido de término. Otros nutrientes de los cuales se conocen las necesidades en esta población son calcio, fósforo y vitamina A. La acumulación de calcio y fósforo ocurre, fundamentalmente, durante el tercer trimestre de embarazo. En los recién nacidos prematuros, esta acreción no tiene lugar y sobre eso se agrega un déficit importante acumulado durante el período postnatal en que se intentó establecer la alimentación enteral. Esto, sumado al rápido crecimiento corporal de estos niños en el primer año de vida, hace que las necesidades de calcio y fósforo sean más elevadas que en el recién nacido a término. Los estudios que evaluaron la utilización de fórmulas enriquecidas con minerales o leche materna fortificada luego del alta demuestran una mejor mineralización ósea[81]. Basados en estos estudios, el aporte recomendado de calcio oscila entre 150 y 175 mg/kg y el de fósforo entre 90 y 105 mg/kg.

Pocos estudios se han ocupado de las necesidades de ***Vitamina A*** o retinol en esta población de recién nacidos en rápido crecimiento. En un estudio en que estos prematuros recibían aproximadamente 1.000 UI de vitamina A/100 mL, un muy bajo porcentaje presentaba niveles de retinol plasmático en el rango considerado deficiente. Sin embargo, cuando estos bebés se daban de alta alimentados con fórmula de término, el 48% presentaba deficiencia de vitamina A. En base a estos trabajos, se extrapola que la necesidad diaria de vitamina A en estos bebés es, al menos, de 1.000 UI. Menos aun se conoce con relación a otros micronutrientes, tales como las vitaminas D y E. Esto se discute más adelante, al igual que las necesidades de aporte de hierro. No obstante, es importante resaltar aquí que ninguna de las fórmulas disponibles para *postalta* cubre las necesidades de vitamina D (200-400 UI/día), incluso cuando el niño reciba 200 mL/kg/d.

Diferentes métodos pueden ser utilizados para facilitar el crecimiento de recuperación luego del alta hospitalaria. El más común es el empleo de fórmulas enriquecidas o de transición, en que el aporte calórico, proteico, vitamínico y de minerales es mayor que en las estándar. Otra alternativa es suministrar fórmulas concentradas, es decir, con mayor densidad calórica. Esta distinción es importante en nuestra responsabilidad clínica, porque el bebé al que se le permite alimentarse hasta la saciedad modificará el volumen ingerido para compensar por la diferencia energética, pero no distinguirá sobre la calidad de los nutrientes brindados.

> El prematuro postalta alimentado con fórmula

En algunos países existen fórmulas especiales postalta o de transición, diseñadas para el prematuro en crecimiento luego del alta. Tienen concentraciones de nutrientes promedio entre la fórmula de prematuros y la fórmula estándar para RN de término (± 74 Kcal/dl – o 22 cal/oz y 2 gr/dl proteína). Diferentes ensayos clínicos en el prematuro después del alta han comparado el uso de estas fórmulas de transición con la fórmula común y otros ensayos clínicos compararon el empleo de fórmula para pretérmino vs. fórmula estándar. Lucas, en el primer estudio controlado aleatorio que compara dieta en prematuros luego del alta, demostró mayor crecimiento en peso y longitud a los 9 meses y mejor crecimiento de perímetro cefálico a los 2-6 meses. En su segundo trabajo, el mismo grupo también presentó mayor crecimiento en peso

y talla. La diferencia en talla se mantuvo a los 18 meses de edad postconcepcional. El efecto fue mayor en varones[82]. Por otro lado, Koo y colaboradores observaron ventajas para los niños alimentados con fórmula estándar en relación con la fórmula enriquecida en todos los puntos de medición. A los 12 meses, el peso y la talla se mantenían mayores, si bien el perímetro cefálico era casi igual. Es posible que los recién nacidos alimentados ad libitum con fórmula estándar puedan haber tenido mayor ingesta, la que no fue medida. En ambos grupos se apreció una gran mejoría en el crecimiento de recuperación durante los primeros 9 meses de postalta, lo que enfatiza la importancia del aporte suficiente de nutrientes durante este período crítico de crecimiento[83]. En el estudio de Wheeler y colaboradores, los RN con peso al nacer <1.800 g alimentados durante 8 semanas postalta con leche para prematuros parecieron beneficiarse, demostrando mejor crecimiento en longitud y perímetro cefálico, aunque con igual peso entre fórmulas pero menor peso con leche materna. A las 8 semanas, la fosfatasa alcalina fue más baja en los que recibían fórmula enriquecida. La ganancia de peso y el nivel plasmático de fósforo fue menor y la fosfatasa alcalina más elevada en los niños alimentados con leche humana[84]. En resumen, para los niños alimentados con fórmula, la mayoría de los estudios muestran que el uso de aquéllas enriquecidas produce alguna mejoría en el crecimiento somático (peso, talla y/o perímetro cefálico); este beneficio parece ser más pronunciado en varones, en los más pequeños y en los de bajo peso para edad gestacional.

Se recomienda que aquellos RNMBPN alimentados con leche humana reciban fortificantes que provean los nutrientes necesarios hasta el momento del alta. Si bien el contenido de nutrientes en la leche humana es, en teoría, insuficiente para suplir los requerimientos de estos niños durante los primeros 6 a 12 meses de vida, hay muy pocos estudios que lo documenten. En general, los niños alimentados con leche humana exclusiva después del alta muestran signos de deficiencia de calcio y fósforo en hueso, niveles bajos de fósforo plasmático y niveles más elevados de fosfatasa alcalina que aquéllos alimentados con fórmula. Estas diferencias persisten por un tiempo prolongado, pero a los dos años de vida se normalizan. Las consecuencias a largo plazo no se conocen. Otros estudios demuestran que no sólo ocurre deficiencia de minerales, sino también disminución de las tasas de crecimiento.

Múltiples revisiones o guías de práctica han sido publicadas. La ESPHGAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición) sugiere un monitoreo continuo del crecimiento para adaptar el plan de nutrición a las necesidades individuales del prematuro, sin subalimentar ni sobrealimentar. Las recomendaciones revisadas recientemente por esta entidad se resumen a continuación:

- Los RNMBPN dados de alta con peso subnormal para la edad postconcepcional presentan un alto riesgo de falla de crecimiento en el largo plazo. Si estos niños son dados de alta alimentados con fórmula, ésta tiene que ser enriquecida.
- Los niños alimentados con leche humana deben recibir suplementación de nutrientes.

El determinar las necesidades de aporte de la leche humana después del alta hospitalaria no es sencillo. En el primer año de vida, los datos de necesidades en esta población se han extraído de estudios en niños alimentados con fórmula. Resulta lógico que si queremos aplicar un concepto equitativo y racional deberíamos intentar que los niños dados de alta con leche humana recibieran aportes consistentes con los que han demostrado ser beneficios en niños alimentados con fórmula enriquecida. A la vez, sin embargo, existe la preocupación de que estas intervenciones pongan en riesgo la lactancia materna. Cómo proveer esta suplementación es un tema que todavía no se ha aclarado. B, existen tres maneras de lograrlo:

- Reemplazar parte de la leche materna con fórmulas enriquecidas.
- Utilizar fortificadores de la leche humana.
- Alimentar con leche humana exclusivamente y suplementar los nutrientes según sea necesario.

La alimentación con fórmula suplementaria consiste en reemplazar algunas de las alimentaciones a pecho con fórmula enriquecida o de prematuro. Hay diferentes cálculos que nos permiten determinar la concentración lograda de proteínas y minerales mediante esta estrategia. Se muestra esto en la Tabla 3, adaptada de Griffin y Cooke[85].

El uso de fortificantes de la leche humana es otra alternativa. Sin embargo, el alto costo, las dificultades y riesgos inherentes a la extracción, el mantenimiento y el agregado del fortificante a la leche materna, la posibilidad de aporte excesivo de algunos nutrientes, y los aspectos psicológicos de la disminución del contacto entre la madre y el bebé hacen de esta una alternativa difícil.

En base a la escasa evidencia disponible, la recomendación en recién nacidos de MBPN alimentados al alta exclusivamente con fórmula es utilizar una enriquecida o de transición por varios meses, idealmente durante los primeros 12 después del término.

En los niños alimentados con leche humana pero no directamente al pecho (leche extraída de su propia madre), se aconseja usar fortificadores o suplementar un tercio a un medio del aporte con fórmula enriquecida, o agregar fórmula enriquecida en polvo a algunas de las tomas. Si el bebé se da de alta amamantando únicamente, una posibilidad es la de no suplementar nutrientes y monitorizar el estado nutricional de muy cerca[85].

REQUERIMIENTOS Y SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINAS EN EL RNMBPN

Los escasos estudios disponibles indican que la mayor parte de las ***vitaminas*** se halla en bajas concentraciones en el plasma e hígado de lactantes prematuros. Cuando no son bajas en sangre de cordón umbilical, declinan rápidamente después del nacimiento. Al tratar de determinar los requerimientos de los RNMBPN, se requiere saber en qué grado los fetos recibieron el suministro de la madre, que puede

>> **TABLA 3.** Aporte esperado de proteínas y minerales cuando se suplementa la lactancia materna con fórmula de prematuro (FPT) o fórmula postalta (FPA)

NUTRIENTE	RECOMENDADO	½ LECHE HUMANA + ½ FPT	½ LECHE HUMANA + ½ FPA
Proteínas (g/100 Kcal)	2,4	2,17	2,11
Calcio (mg/100 Kcal)	100	104	82
Fosforo (mg/100 Kcal)	50	53	44
Zinc (mg/100 Kcal)	0,8	0,82	0,70

Adaptada de Griffin y Cooke (85)

expresarse en las concentraciones de sangre del cordón. Sin embargo, no puede concluirse que las necesidades sean las mismas después del nacimiento. A diferencia de los RN de término, la leche humana no es un estándar para determinar los requerimientos de nutrientes. Además, los RNMBPN tienen una importante inmadurez de los sistemas orgánicos que participan en el metabolismo de las vitaminas, tienen depósitos tisulares bajos de vitaminas y es más probable que tengan enfermedades que alteran de manera importante el metabolismo de las vitaminas.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

La ***vitamina A*** es fundamental para el crecimiento, la diferenciación de las células epiteliales en general y el mantenimiento de la integridad de las células epiteliales del tracto respiratorio. También es esencial para la formación del pigmento fotosensible visual en la retina, para la función reproductiva y para la inmunosuficiencia.

La vitamina A es transferida de la madre al feto durante el final del embarazo y, por lo tanto, los niveles de vitamina A en el recién nacido prematuro son significativamente más bajos que en el recién nacido de término. Algunos estudios han demostrado un efecto protector moderado de la suplementación de vitamina A contra la displasia broncopulmonar en grupos seleccionados de RN de extremado bajo peso de elevado riesgo. No obstante, debemos recordar que el aporte excesivo de vitamina A resulta en intoxicación con aumento de la presión endocraneana, lesión ósea y de articulaciones, lesiones mucocutáneas, daño hepático y cambios hematológicos.

La recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con respecto al aporte de Vitamina A de 333 UI/kg/d no parece suficiente para los recién nacidos prematuros. Se sugiere una dosis de 700 a 1.500 UI/kg/d dependiendo del peso al nacer. El RNMBPN alimentado solamente con leche materna, con un volumen de 150 mL/kg/día, recibe aproximadamente 337 UI de vitamina A. Si se le agrega fortificante a esta la leche, el aporte con el mismo volumen varía entre 987 a 1.760 UI de vitamina A, suficiente para cubrir los requerimientos recomendados. El RNMBPN que consume fórmula para prematuros con volumen de 150 mL/kg/día recibe, según la fórmula, entre 330 a 1.641 UI.

A diferencia de las otras vitaminas liposolubles, la ***vitamina D*** es una prohormona. Aunque se obtiene de la dieta, también es sintetizada en la piel a partir del colesterol por un proceso que requiere luz ultravioleta, fuente improbable en los RNMBPN hospitalizados. Además, para su activación, necesita una doble hidroxilación, una en el hígado (a 25-hidroxi D) y otra en el riñón (1,25 dihidroxi D). Junto con la hormona paratiroidea, la vitamina D conserva la homeostasis del calcio y del fósforo. En la osteopenia del prematuro, el rol de la vitamina D no está claro. Pareciera que el aporte mineral, sobre todo de fósforo, es el factor más importante, ya que aquellos bebés que no reciben insuficiente aporte mineral desarrollan osteopenia independientemente del suministro de vitamina D, mientras que esta enfermedad puede evitarse con una dosis adecuada de minerales y una administración de vitamina D de 400 UI/d. El aporte recomendado para RNMBPN es de 400 UI/día.

La leche humana tiene cantidades muy pequeñas de vitamina D, menos de 20 UI, por lo que en RNMBPN que son alimentados con ésta debe suplementarse. Los fortificantes de leche humana aportan entre 93 y 320 UI por cada 150 mL de leche fortificada. En el RNMBPN que recibe fórmula para prematuros, el aporte de vitamina D varía ampliamente según la marca del producto, entre 48 y 218 UI por 100 mL. Existen algunas publicaciones recientes que muestran deficiencia de vitamina D en prematuros que no tienen aporte vitamínico suplementario al alta, por lo que se recomienda agregar vitamina D que garantice el suministro suficiente de esta vitamina.

La bioquímica de la ***vitamina E*** es compleja, ya que existen ocho compuestos naturales con actividades biológicas características. Aunque todos tienen capacidad antioxidante, el isómero más abundante y activo es el ***α-tocoferol***. La vitamina E es un antioxidante importante para la integridad de las capas lipídicas de la membrana celular. Su deficiencia en recién nacidos prematuros

se asocia con anemia hemolítica y alteración de la fagocitosis. Estudios clínicos tendientes a evaluar el efecto protector de la vitamina E contra la DBP, ROP y HIC no aportaron evidencia convincente del rol protector de la vitamina E en ninguna de estas condiciones. Debido a los depósitos tisulares limitados, la pobre absorción de vitamina E y el crecimiento rápido de los prematuros, el comité de nutrición de la Academia Americana de Pediatría recomienda un aporte diario de 5–25 IU de vitamina E. La cantidad brindada por la leche humana es escasa, aun la de madre de pretérmino está muy por debajo de las cantidades recomendadas. Aquéllos que reciben hierro a 2 mg/kg/día o más requieren cantidades adicionales de vitamina E. Además, su absorción es variable y está influida por la inmadurez del sistema digestivo. Las fórmulas para prematuros y los fortificantes aportan mayores cantidades de vitamina E que la leche humana. También hay preparados de vitamina E que son hidrosolubles (de más fácil absorción) y otros liposolubles.

La ***vitamina K*** es un cofactor en la conversión metabólica de los precursores intracelulares de los factores de coagulación dependientes de vitamina K: Factores[2,7,9,10]. La deficiencia de vitamina K resulta en la enfermedad hemorrágica del neonato. Aquellos recién nacidos que reciben leche humana exclusive están particularmente expuestos a su deficiencia, ya que ésta contiene muy baja concentración de vitamina K. Para recién nacidos, la recomendación actual es la misma que para niños y adultos, 1 mg/kg/d y esto debe suplementarse en la alimentación parenteral. Una vez que todas las situaciones clínicas se resuelven y la alimentación es adecuada, la síntesis intestinal de vitamina K sería suficiente.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Las ***vitaminas hidrosolubles***, tales como vitamina C, B1 o tiamina, B2 o riboflavin, B3 o niacina, B6 o piridoxina, ácido pantoténico y biotina, son cofactores en múltiples reacciones enzimáticas y sus deficiencias pueden llevar a una utilización anormal de sustrato. En prematuros, los requerimientos exactos de estas vitaminas no se conocen con exactitud. Dado que son hidrosolubles, su exceso se excreta en la orina. Las sugerencias actuales se resumen en la Tabla 4.

El ácido L-ascórbico, la forma biológicamente activa de la ***vitamina C***, es un antioxidante. En el RNMBPN, expuesto frecuentemente a estrés oxidativo y con sistemas depuradores de radicales de oxígeno aun inmaduros, el riesgo de lesión oxidativa secundaria a déficit de vitamina C puede ser importante. En aquellos recién nacidos alimentados por vía enteral, se recomienda un aporte de vitamina C entre 20 y 50 mg/d. En el RNMBPN que recibe solamente leche humana, un volumen de 150 mL/kg no alcanza a aportar la mitad de lo recomendado. En el RNMBPN que recibe exclusivamente leche humana fortificada o fórmula para prematuros, la mayoría de los productos comerciales tienen aportes suficientes de vitamina C entre 25 a 45 mg.

El ***ácido fólico*** o más bien su forma activa, el tetrahidrofolato, es una coenzima que participa en la biosíntesis de purinas y pirimidinas, importantes en la síntesis de ADN y la división

>> **TABLA 4.** Recomendaciones de vitaminas hidrosolubles

	RN DE TÉRMINO Dosis/día	RN DE PRETÉRMINO Dosis/kg/día
Ácido ascórbico (mg)	80	32
Tiamina B1 (mg)	1,2	0,48
Riboflavina B2 (mg)	1,4	0,56
Piridoxina B6 (mg)	1,0	0,4
Niacina B3 (mg)	17	6,8
Ácido pantoténico B5 (mg)	5	2,0
Biotina B7 (mg)	20	0,8
Folato B9 (mg)	140	56
Vitamina B12 (mg)	1,0	0,4

celular. Las necesidades de un organismo en crecimiento rápido como el RNMBPN son relativamente más altas que las de niños mayores o adultos. La leche humana tiene cantidades de ácido fólico que se incrementan con el tiempo de lactancia, desde 5 a 10 µg en la primera semana, hasta 50 a 100 µg a los 3 meses. Todas las fórmulas para lactantes y los fortificantes están suplementados con este ácido a niveles iguales o superiores a los de la leche humana. Su suministro, sólo o combinado con vitamina B12, fue estudiado en prematuros, hallándose que aquellos RN suplementados con ambas vitaminas más hierro tenían menor descenso de hemoglobina que los no suplementados. Las recomendaciones actuales para la suplementación de RNMBPN con alimentación enteral están entre 50 a 60 µg/kg/día.

SUPLEMENTO DE HIERRO

Los recién nacidos prematuros tienen bajos depósitos de ***hierro***, debido a que su acumulación ocurre fundamentalmente durante el tercer trimestre de la gestación, a una tasa de 1,6–2,0 mg/kg/día. Esto, junto con la necesidad de obtener muestras de sangre frecuentes en los primeros días o semanas de vida postnatal y junto con el crecimiento rápido de estos bebés, lleva a una alta incidencia de deficiencia de hierro a los 4 meses de vida. Por otro lado, muchos de estos niños reciben transfusiones de sangre con concentrado de glóbulos rojos, que aportan 1 mg de hierro por cada mL transfundido. Los prematuros experimentan necesidades variables de hierro, dependiendo del grado de prematurez, de la cantidad de sangre extraída por flebotomías, del número de transfusiones de glóbulos rojos y del tiempo transcurrido desde la última transfusión. Por todo ello, la dosis de suplementación de hierro es altamente variable en el RNMBPN.

PESO AL NACER (gramos)	DOSIS DE FE ELEMENTAL (mg/kg/día)
<1.000	4 - 6
1.000-1.500	3
1.500-2.000	2

El Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría recomienda que el hierro se inicie no más tarde de los 2 meses de vida postnatal y que este aporte se mantenga durante el primer año de vida. A su vez, a causa del riesgo de estrés oxidativo en estos bebés, es prudente no iniciar suplementación de hierro antes de las 4 a 6 semanas de vida o pasadas esas semanas de la última transfusión.

El contenido de hierro en leche humana varía entre 0,2-0,8 mg/L, siendo absorbido y retenido entre el 20-50%. La retención del hierro de la fórmula es del 4-20%, pero su contenido es unas diez veces más alto que en la leche materna. Aunque la absorción de hierro de la leche materna es mayor que la de la fórmula, el aporte de hierro con leche materna exclusiva es tan sólo de 0,07mg/kg/día, asumiendo un consumo de leche de 150 mL/K/día, mientras que las fórmulas proporcionan entre 1,8-2,2 mg/kg/día con un suministro de 150-160 mL/kg/día. La fortificación de la leche materna con los fortificadores disponibles aumentan la concentración de hierro de 3,5-14,4 mg/L con una administración promedio de 0,5-2,2 mg/kg/día. El cuadro siguiente muestra las recomendaciones de aporte de hierro según el peso al nacer.

Se debe evitar el aporte temprano y/o excesivo de hierro, ya que el que no es utilizado participa en la ***reacción de Fenton*** como hierro libre y causa daño oxidativo especialmente en prematuros. Estudios en animales demuestran que el aporte excesivo de hierro en etapas tempranas de la vida se asocia con Parkinson y otras enfermedades neurológicas degenerativas. Georgieff recomienda no usar hierro en prematuros hasta que se evidencie crecimiento corporal, lo que indicaría incorporación en los tejidos y menor riesgo de hierro libre (comunicación personal). Por una revisión reciente de este tema y de los riesgos del exceso precoz de hierro se recomienda la lectura del artículo de Rao R. y Georgieff M.: Iron Therapy For Preterm Infants, publicado en Clin Perinatol 2.009 Mar.; 36(1):27-42.

Otros ***micronutrientes***, además del hierro, son importantes para el desarrollo de los tejidos. En recién nacidos, sus necesidades son mayores que en adultos, por el rápido desarrollo corporal, actividades físicas e infecciones. Los más importantes son zinc, cromo, fluor, cobre, manganeso, iodo y selenio. Las recomendaciones diarias de estos micronutrientes son las siguientes: zinc 2,0 mg; cromo 0,2 µg; flúor 0,01 mg; cobre 200 µg; manganeso 0,003 mg; selenio 15 µg y el iodo 110 µg.

EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

ANTROPOMETRÍA

El crecimiento en un prematuro de MBPN es la consecuencia del aumento en el número y en el tamaño de las células. Los *índices antropométricos permiten una precisa valoración del crecimiento*. El crecimiento del niño no es uniforme, sino que presenta fases de diferente velocidad, permitiendo, así, el crecimiento recuperacional. En el caso de un prematuro, el período de crecimiento más crítico abarca el lapso entre el nacimiento y las 40 semanas de edad gestacional corregidas, ya que se espera que alcance un crecimiento recuperacional que ubique al niño en su percentil genético. El estándar de referencia es, por lo tanto, lograr incrementos similares a los intrauterinos en el mismo período de crecimiento. Se ha observado que niveles de aumento de peso rápido y de gran magnitud se acompañan de un alto acretismo de masa grasa a niveles mayores que durante el crecimiento intrauterino, probablemente asociado a la composición de la dieta. La composición corporal pasa a tener una gran importancia cuando nos referimos al incremento ponderal. Se debe cuidar de no producir "mal nutrición" al intentar evitar desnutrición.

La monitorización del crecimiento se basa en gran medida en la antropometría, la medición de peso corporal, la talla, la circunferencia craneana y, en menor medida, la medición del pliegue cutáneo y la circunferencia del brazo. La antropometría es una manera rápida y no invasiva de monitorizar el crecimiento, detectar alteraciones en él y evaluar el estado nutricional de estos niños.

El peso corporal es la expresión de la masa total de tejido magro, grasa, y compartimientos líquidos intra y extracelular. Los cambios de peso reflejan modificaciones en la composición corporal. En el feto en útero, se produce una disminución del compartimiento líquido extracelular y un aumento de tejido magro en el segundo trimestre y del tejido graso predominantemente en el tercer trimestre. Los cambios iniciales de peso en un recién nacido prematuro o enfermo, que no está recibiendo nutrición completa, en general reflejan variaciones en los compartimientos líquidos. La pérdida máxima de peso debe ocurrir en la primera semana de vida y, usualmente, el peso de nacimiento en los RNMBPN se recupera hacia la tercera semana de vida postnatal. Una vez que se llega al peso de nacimiento, se espera una ganancia diaria de peso en promedio de 10 a 20 g/d para los menores de 27 semanas de gestación, y de 20 a 30 g/d para los recién nacidos de más de 27 semanas[19].

Una vez que el recién nacido recibe un adecuado aporte nutricional, el peso corporal se debe evaluar en forma semanal, expresado con relación al peso corporal actual (g/kg/d), con una ganancia de peso ideal entre 10 y 20 g/kg/d. Sin embargo, el aumento de peso no siempre refleja cambios en el tejido magro, especialmente cuando se observa edema o deshidratación, o exceso de tejido adiposo.

La medida de ***longitud corporal*** tiene la ventaja de reflejar modificaciones en la masa magra, sin la influencia del estado de hidratación o exceso de tejido graso, por lo que es un mejor indicador de crecimiento a largo plazo. No obstante, la medición de longitud es una de las más difíciles de obtener en forma precisa. En RNMBPN, se espera un crecimiento promedio de longitud de 0,9 cm por semana.

La ***circunferencia craneana*** se correlaciona bien con el crecimiento durante la vida fetal y en los primeros años de vida, y con el desarrollo neurológico en RNMBPN. Durante la primera semana de vida, se puede apreciar una disminución del perímetro cefálico, debida a una contracción del espacio extracelular. Una vez que se establece un aporte nutricional adecuado, el crecimiento esperado de la circunferencia craneana es de unos 0,9 cm/semana.

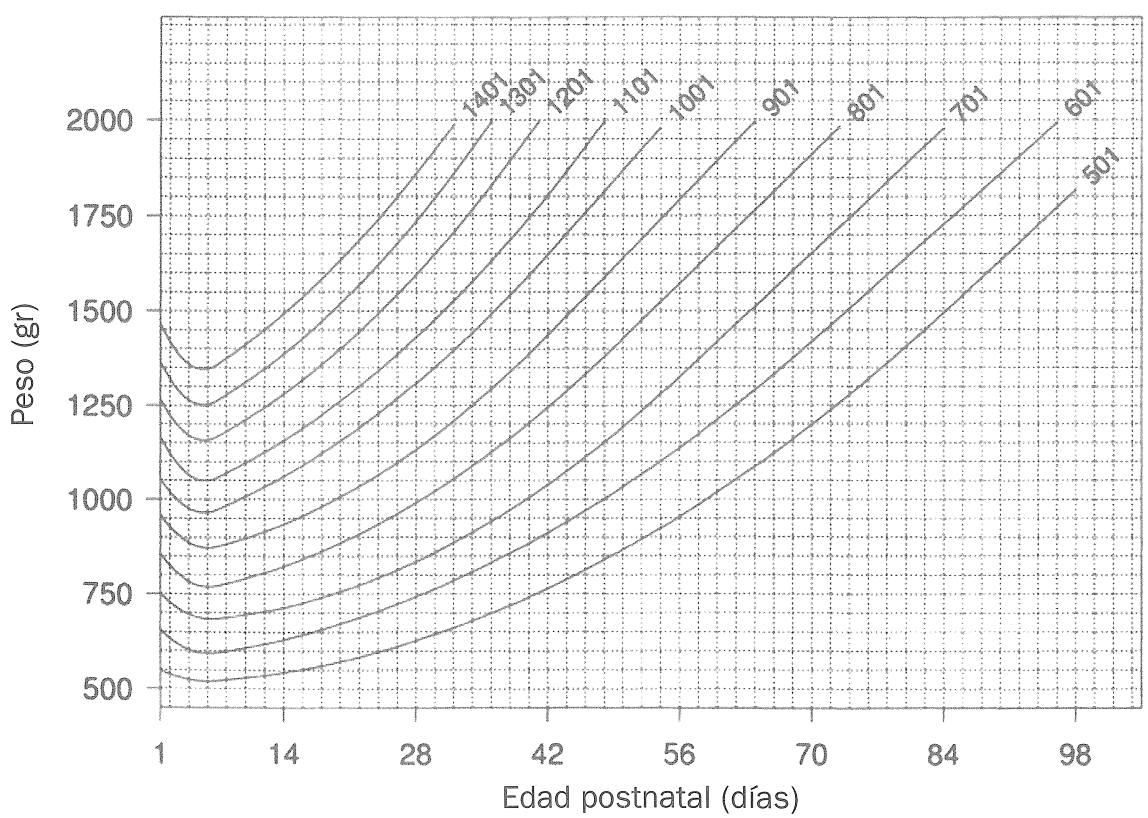
La combinación de dos parámetros antropométricos ha sido descrita como una manera más apropiada para determinar la composición y proporción corporal en niños, con especial atención a la relación entre peso y estatura, la cual permite identificar niños con alto riesgo de desnutrición o sobrenutrición. En recién nacidos prematuros con restricción del crecimiento intrauterino, la proporción o simetría en el crecimiento anormal indican un mayor riesgo de morbilidad neonatal y de problemas a largo plazo, incluyendo alteraciones del neurodesarrollo. Lo mismo puede suceder con restricción del crecimiento extrauterino (postnatal).

CURVAS DE CRECIMIENTO A UTILIZAR EN LA UCIN Y DESPUÉS DEL ALTA

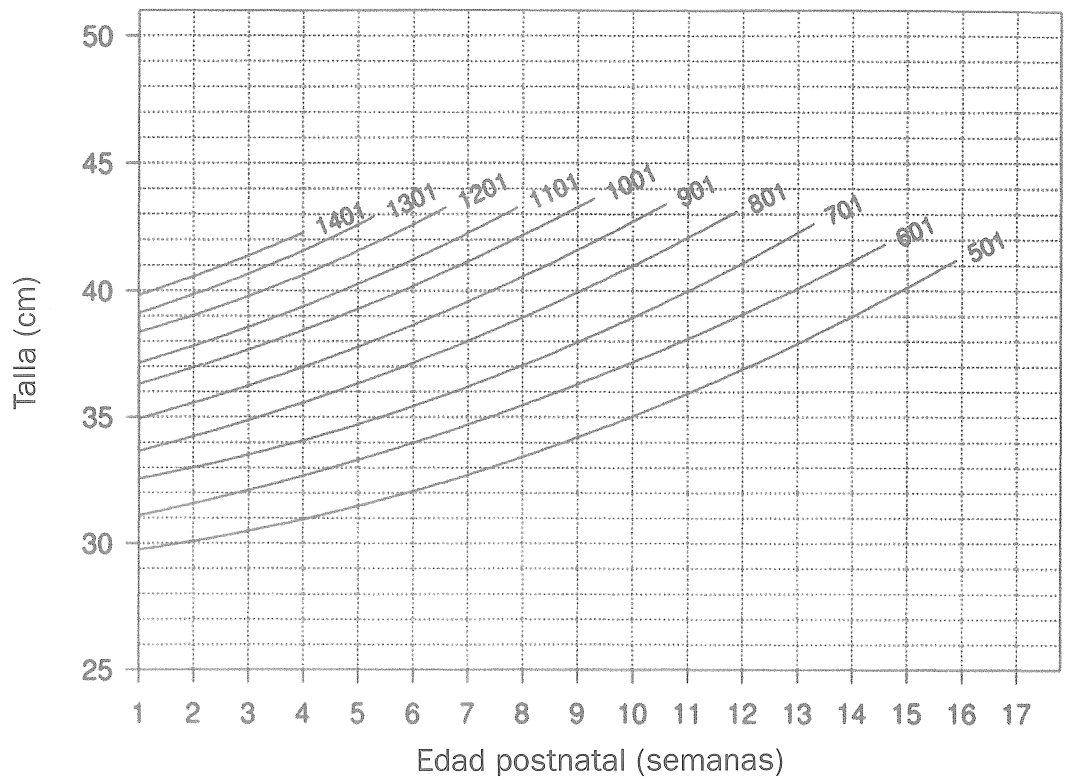
Los recién nacidos de MBPN representan un grupo heterogéneo con un amplio rango de inmadurez. Las curvas de crecimiento proveen la base para evaluar el crecimiento, el estado nutricional actual y la trayectoria de crecimiento en comparación con datos de referencia. Se cuenta con dos tipos de ***curvas de crecimiento***, las cuales utilizan datos de crecimiento intrauterino y se basan en datos de crecimiento postnatal en una población similar. El crecimiento intrauterino se considera el estándar de referencia para los RNMBPN. Sin embargo, la aplicación de curvas de crecimiento intrauterino para la evaluación de este grupo de niños en un ambiente extrauterino es controvertida. Estas curvas no tienen en consideración la pérdida de peso postnatal inicial y la morbilidad asociada a esta edad gestacional.

Existen muchas ***curvas de crecimiento intrauterino*** que sirven de base para evaluar el crecimiento del recién nacido y en especial el de prematuros en la UCIN, ya que estarán varias semanas hospitalizados. La más usada es la curva construida en Colorado por la Dra. Lubchenco, pero esta curva subestima el peso promedio, sobre todo cuando se compara con estándares ecográficos, porque fue construida en una localidad en altura, por lo que no representa el crecimiento fetal en lugares

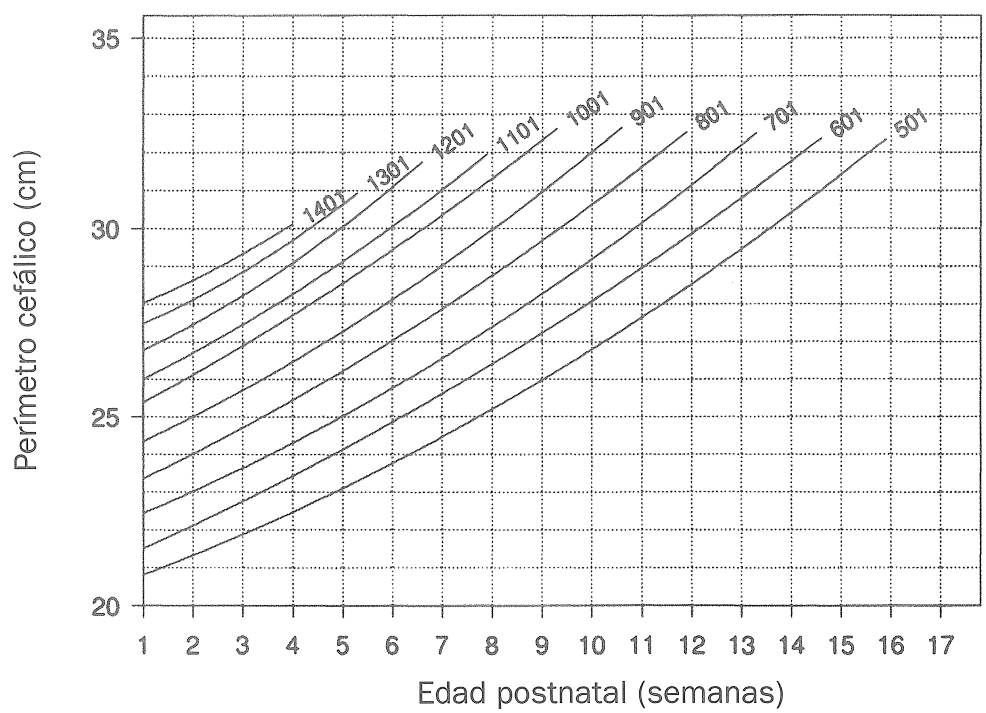
>> GRÁFICO 1.



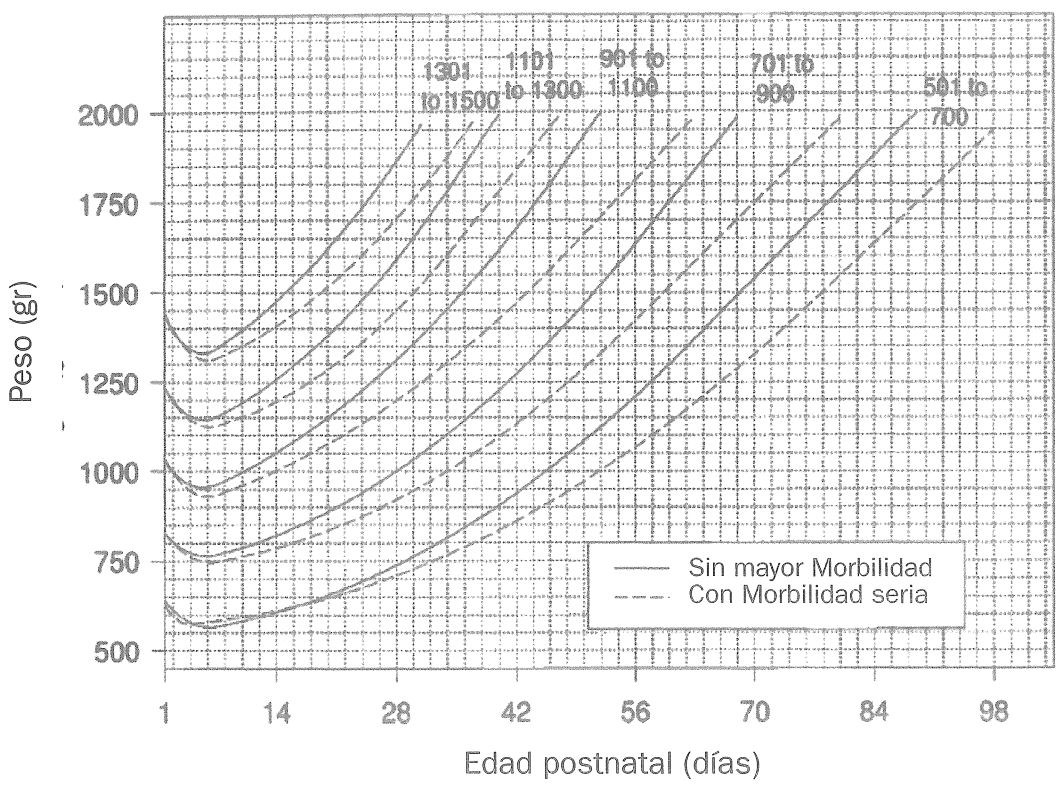
>> GRÁFICO 2.



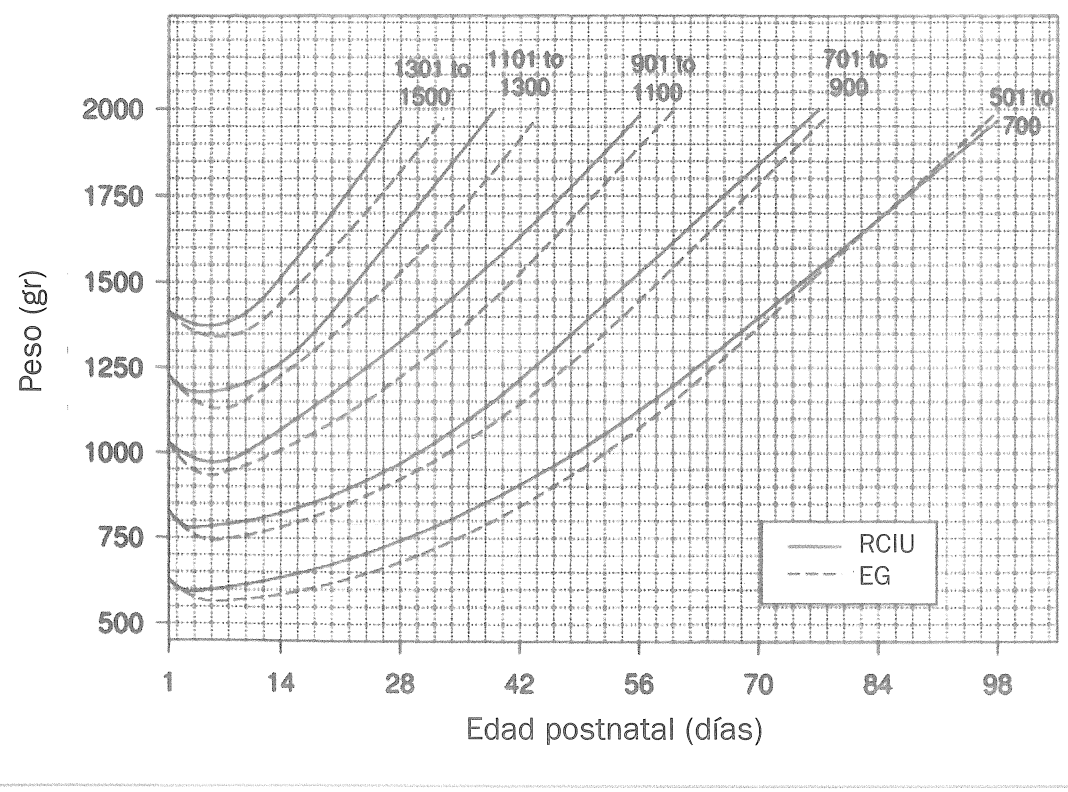
>> GRÁFICO 3.



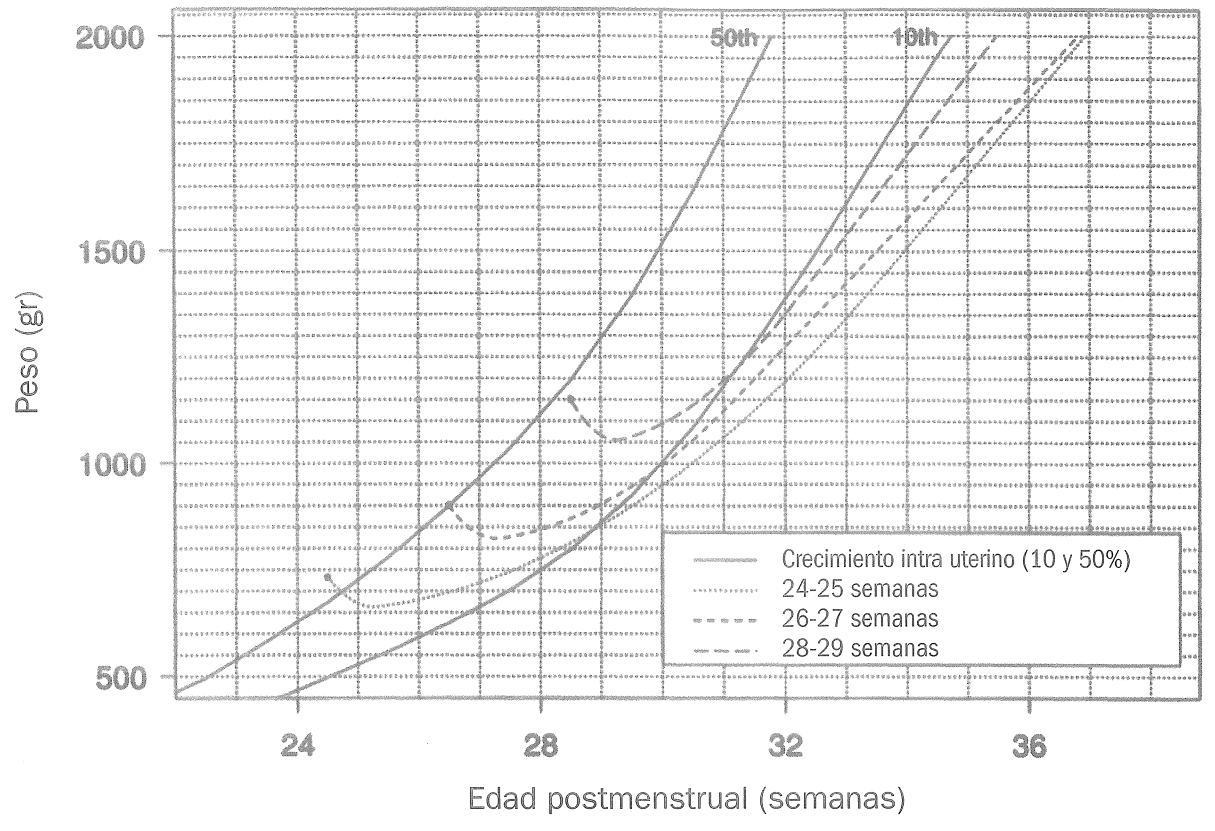
>> GRÁFICO 4.



>> GRÁFICO 5.



>> GRÁFICO 6.



Ehrenkranz, R. A. et al. Pediatrics 1.999;104:280-289

que se encuentran cercanos al nivel del mar. Al subestimar el peso promedio, se produce ficticiamente una disminución de los niños bajo el P10, que son los pequeños para la edad gestacional y con riesgo aumentado[86].

Los estudios recientes muestran incrementos diarios mayores de lo que originalmente se consideró por muchos años con las curvas de Dancis, las cuales no consideraban el impacto de la enfermedad y son resultado de prácticas nutricionales antiguas. Posteriormente, a partir de los estudios de Ehrenkranz en 1.999, se confeccionó una curva que representa la velocidad de crecimiento postnatal a intervalos de 100 gramos al nacer y la relaciona con las prácticas nutricionales, discriminando entre recién nacidos con peso adecuado y pequeños para la edad gestacional. Además, toma en cuenta el impacto de las enfermedades más frecuentes sobre la velocidad de crecimiento, incluyendo DBP, infección y NEC. Esto permite establecer cuando un niño se aleja del crecimiento esperado y, por lo tanto, alerta sobre la necesidad de una intervención nutricional oportuna[9].

Las curvas de niños prematuros sin morbilidad en peso, talla y circunferencia craneana se aprecian en los Gráficos 1, 2 y 3. Cuando existe morbilidad, se observa que el incremento en la antropometría se ve alterado, como se observa en el Gráfico 4, en el que la curva registrada sigue una curva de crecimiento menor que en sus homólogos sin enfermedad severa. También, el nacer con algún grado de retardo del crecimiento intrauterino, por debajo del percentilo 10, se correlaciona con un deterioro en la curva de crecimiento (Gráfico 5).

Como al nacer se desacelera el crecimiento que venía ocurriendo in utero, sobre todo si el bebé nace críticamente enfermo, las curvas de crecimiento intrauterino resultan inadecuadas para valorar el estado nutricional durante las primeras semanas de vida postnatal. Por ello, es recomendable usar curvas de crecimiento postnatal según edad gestacional al nacer para las primeras 12 semanas de vida, como referencia a la curva de ascenso del paciente en particular, según su peso al nacer, como se observa en el Gráfico 6.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA DEL CRECIMIENTO

Los datos de laboratorio son útiles para evaluar el estado nutricional de los recién nacidos enfermos. Alguna información es específica para detectar deficiencias nutricionales o toxicidad. La evaluación periódica del laboratorio es necesaria en

recién nacidos que reciben nutrición parenteral, a fin de detectar complicaciones metabólicas de la nutrición parenteral. En recién nacidos a los que se les suministra nutrición enteral, es importante el seguimiento de parámetros hematológicos, estado ácido-base, mineral, proteico y electrolítico. El monitoreo de crecimiento y los estudios de laboratorio recomendados para RNMBPN que tienen nutrición parenteral o enteral se resumen en la Tabla 6[87].

Para evaluar el crecimiento a largo plazo, debemos usar la edad postconcepcional hasta los 2 años de vida y comparar la antropometría preferentemente con las curvas de crecimiento de la OMS del niño de término si el objetivo es comparar con niños de término sanos. En caso de que el objetivo sea el comparar con otros prematuros del mismo grupo de peso o edad gestacional al nacer, se podrán usar las gráficas construidas con prematuros sanos a distintas edades postnatales.

Se considera como alteración del crecimiento las mediciones que estén por debajo del percentil 10 como límite inferior y por encima del percentil 90 como límite superior.

NUTRICIÓN ENTERAL ANTE CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

En la actualidad, la ECN es la principal causa de síndrome de ***intestino corto*** en la a (± 30%); este síndrome está asociado con pérdida significativa del área de superficie de absorción y se caracteriza por la imposibilidad de mantener un balance hidroelectrolítico y nutricional adecuado con la dieta normal.

>> **TABLA 6.** Controles antropométricos y bioquímicos sugeridos para el RNMBPN que recibe nutrición parenteral (NPT) o alimentación enteral

	NUTRICIÓN PARENTERAL		NUTRICIÓN ENTERAL	
CRECIMIENTO	FASE INICIAL	FASE ESTABLE	FASE INICIAL	FASE ESTABLE
Peso	Diario	Diario	Diario	Diario
Longitud	Basal	Semanal	Semanal	Semanal
Circunf. craneana	Basal	Semanal	Semanal	Semanal
Ingresos/Egresos	Diario	Diario	Diario	Diario
Glucosa sérica	Según necesidad	Según necesidad	Según necesidad	Según necesidad
Orina	1-3/día	Según necesidad	Basal	Según necesidad
Electrolitos	1-3 veces/sem	Cada 1-2 sem	Basal	Cada 2-3 sem
Ca, Fos, Mg	1-3 veces/sem	Cada 1-2 sem	Basal	Cada 2-3 sem
Triglicéridos	Diario	Cada 1-2 sem	Según necesidad	Según necesidad
BUN/creatinina	2-3 veces/sem	Cada 1-2 sem	Basal	Cada 2-3 sem
Proteínas séricas	Basal	Cada 2-3 sem	Basal	Cada 2-3 sem
Enzimas hepáticas	Basal	Cada 2-3 sem	Basal	Cada 2-3 sem
Fosfatasa Alcalina	Basal	Cada 2-3 sem	Basal	Cada 2-3 sem
Hemograma	Basal	Cada 2-3 sem	Basal	Cada 2-3 sem

Adaptado de Moyer-Mileur (87)
Fase Inicial: período de ajuste de la nutrición parenteral o enteral a las necesidades individuales del recién nacido. Generalmente, los primeros días de la nutrición parenteral y entre 7 y 10 días de nutrición enteral.
Fase estable: período en que el recién nacido está en estado metabólicamente estable.

No existe evidencia suficiente acerca del momento óptimo para reiniciar la alimentación luego de un episodio de ECN. Un estudio comparó la realimentación más temprana (luego de 3 días sin gas en porta mediante ecografía) a una mediana de 4 días vs. 10 días. No hubo más recurrencia y la alimentación completa se alcanzó en menor tiempo con el inicio precoz. Algunos centros eligen alimentación continua para maximizar la absorción del intestino dañado.

La fórmula ideal para el manejo del niño con síndrome de intestino corto no ha sido determinada. Si están disponibles, la leche humana y el calostro tienen ventajas y se ha comprobado que estimulan el crecimiento de la mucosa[88]. Andorsky demostró menor duración de NPT con el uso de leche humana y mejor adaptación intestinal[89]. Si no se dispone de leche humana, el uso de fórmulas basadas en aminoácidos ha suplantado a las de hidrolizados de proteínas y otros autores sostienen la necesidad de usar aquéllas hipoalergénicas. No existen fórmulas elementales para prematuros con estas características y, en general, se usan las de niños de término. Dado que la prioridad es el descenso de la nutrición parenteral, a menudo se utiliza la fórmula elemental que esté disponible en una primera etapa y después se introduce gradualmente la fórmula de pretérmino, y los fortificadores y suplementos para mejorar el contenido proteico y mineral. La evaluación de macronutrientes específicos revela que las ***proteínas hidrolizadas*** son más tróficas para el intestino que las proteínas intactas. Similarmente, los ácidos grasos de cadena larga estimulan la adaptación del intestino delgado mejor que los ácidos grasos de cadena mediana. Los ácidos grasos libres son más tróficos en aumentar la adaptación intestinal que los triglicéridos de cadena larga y de cadena media. Los ácidos grasos de cadena larga también estimulan las secreciones pancreáticas y biliares, que a su vez son factores tróficos. Entre los ácidos grasos de cadena larga, el ácido eicosapentanoico y el ácido docosahexanoico son más efectivos que otros ácidos grasos en inducir cambios estructurales asociados a la adaptación. Los triglicéridos de cadena media pueden ser útiles para aporte energético, ya que son hidrolizados más rápidamente que los triglicéridos de cadena larga por la lipasa pancreática en ácidos grasos libres. Además, pueden ser absorbidos directamente a la circulación portal en la ausencia de lipasa y de bilis. Los triglicéridos de cadena media puede ser absorbidos en parte en el estómago y duodeno; las porciones no absorbidas lo hacen en el yeyuno proximal. La evidencia para este tipo de soporte nutricional es escasa y usualmente se basa en el manejo individual de cada paciente.

INTOLERANCIA ALIMENTARIA

En el tracto gastrointestinal inmaduro, la ***lactasa*** y otras disacaridasas son deficientes hasta las 34 semanas de edad gestacional. La actividad de la lactasa se triplica en el último trimestre de gestación. La intolerancia es un problema frecuente en el prematuro y la probabilidad de que ocurra es indirectamente proporcional a la actividad de la lactasa.

En prematuros, los cambios madurativos relacionados con la digestión y con la absorción de lactosa son debidos a modificaciones en la actividad de la lactasa. Esta actividad específica está relacionada con la maduración en forma primaria y, en cierto grado, con el aporte enteral. En contraste, el área de la superficie mucosa del intestino se relaciona más directamente con la ingesta enteral. Aproximadamente el 20% de la lactosa ingerida en la dieta alcanza el colon en neonatos e infantes. El metabolismo bacteriano de la lactosa colónica disminuye el pH fecal (5-5,5 es normal). Esto tiene un efecto beneficioso, favoreciendo el crecimiento de ciertos organismos en el lugar de potenciales patógenos; los agentes antimicrobianos pueden afectar esta colonización.

La deficiencia congénita de lactasa es un raro desorden que ha sido reportado en muy pocos infantes (en niños pequeños deberían ser descartadas otras causas). Los recién nacidos afectados presentan diarrea tan rápido como se administra leche materna o fórmulas que contengan lactosa. La biopsia de intestino delgado revela características histológicas normales, pero niveles muy bajos o ausencia de lactasa. A menos que esto sea reconocido rápidamente, esta condición puede afectar la vida en vista de la deshidratación y las pérdidas electrolíticas. El tratamiento es simplemente remover o sustituir la lactosa de la dieta por una fórmula libre de lactosa. Existe un solo ensayo clínico destinado a evaluar la seguridad y la eficacia de suplementar preparaciones de lactasa adicionada a las fórmulas o leche humana para mejorar la digestión y la tolerancia alimentaria. Este estudio enroló 130 prematuros y se observó mayor ganancia de peso al día 10, sin ningún otro resultado ni tampoco efectos adversos en el grupo que recibió lactasa. Por lo tanto, en la actualidad, no hay evidencia para recomendar el uso de fórmulas suplementadas con lactasa, si bien se requiere mayor investigación.

A su vez, la inmadurez funcional de la motilidad gastrointestinal predispone a los lactantes prematuros a la intolerancia alimentaria. La ***motilina***, un péptido gastrointestinal, estimula la actividad contráctil de propagación en la fase III del complejo motor migratorio durante las fases interdigestivas. La eritromicina es un agonista de la motilina, con efectos procinéticos a dosis bajas (1 a 3 mg/k). Una revisión Cochrane[90] identificó diez estudios controlados aleatorios de uso de ***eritromicina*** en lactantes prematuros para mejorar la motilidad gastrointestinal (3 en prevención y 7 en tratamiento). En su mayoría, los estudios utilizaron altas dosis de eritromicina, >12 mg/kg/día al inicio de la alimentación y no cumplieron los criterios de inclusión definidos a priori para esta revisión. Los estudios variaron en la definición de intolerancia y en la medición de los resultados, por lo que fue imposible el resumen de datos. Algunos mostraron beneficio con dosis altas en los niños >32 semanas. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en lo que respecta a los días necesarios para lograr la alimentación enteral total, en la duración de la estancia en el hospital ni en los eventos adversos. Por lo tanto, el uso de eritromicina para mejorar la tolerancia en prematuros NO puede ser recomendado con la evidencia actual.

> Quilotórax

El soporte nutricional influye en el monto de linfa formado. El flujo basal de linfa en el conducto torácico se incrementa después de alimentación rica en grasa, aunque pequeños aumentos han ocurrido después de una alimentación rica en proteínas

y carbohidratos. Ha sido reportado en animales que incluso la ingestión de agua conlleva al aumento del flujo linfático. Los ácidos grasos de cadena mediana o corta, a diferencia de otros lípidos que contienen ácidos grasos de cadena larga, son absorbidos directamente en el sistema porta sin incrementar la producción de quilo y el flujo a través del conducto torácico. La nutrición parenteral total minimiza el estímulo de las secreciones gastrointestinales.

Los tratamientos propuestos para el manejo nutricional de quilotórax incluyen la modificación dietética, utilizando nutrición parenteral y/o dieta con triglicéridos de cadena mediana. El reemplazo de proteínas, un adecuado aporte calórico y una suplementación electrolítica son partes del manejo estandarizado. La eficacia de estas intervenciones ha sido sólo sugerida a partir de estudios descriptivos retrospectivos que incluyen niños de diferentes edades (series y reportes de casos). En general, el reducido número de casos no permite estimar conclusiones con certeza. No existe ningún estudio aleatorizado que analice la conveniencia de iniciar el tratamiento de estos pacientes con nutrición parenteral total o leches con triglicéridos de cadena mediana, ambas tienen ventajas y desventajas. La mayoría de los reportes en quilotórax congénito recomiendan el uso de nutrición parenteral total hasta la estabilización clínica; para el quilotórax adquirido las estrategias son más variadas.

Como vemos, no es fácil descubrir las necesidades nutricionales del RN enfermo. Deseamos que este capítulo contribuya a que los clínicos puedan identificar algo mejor esas necesidades y así optimizar los resultados a corto y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N. et al. Improved Survival with Increased Neuro Developmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1.990s. Pediatrics 2005; 115:997-1003.
2. Dusick A.M., Pointdexter B.B., Ehrenkranz R.A. et al. Growth Failure in the Preterm Infant: Can We Ma tch Up? Semin Perinatol. 2003; 27:302-10.
3. Ehrencranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R. y col. Growth in the Neonatal Intensive Care Units Influences Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2006; 117:1253-1261.
4. Georgieff M.K., Hoffman J.S., Pereira G.R. et al. Effect of Neonatal Caloric Deprivation on Head Growth and 1-Year Developmental Status in Preterm Infants. J Pediatr. 1985; 107:581-7.
5. Peterson J., Taylor H.G., Klein N., Hack M. Subnormal Head Circumference in Very Low Birth Weight Children: Neonatal Correlates and School-Age Consequences. Early Hum Dev. 2006; 82(5):325-34.
6. Lucas A., Morley R., Cole T.J. Randomised Trial of Early Diet in Preterm Babies and Later IQ. BMJ 1998; 317:1481-87.
7. Brandt J. Sticker E.J., Lauter M.J. Catch-Up Growth of Head Circumference of Very Low Birth Weight Small for Gestational Age Infants and Mental Development to Adulthood. J Pediatr. 2003; 142:463-8.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional Needs of Preterm infants. In: Kleinman R.E. (ed.). Pediatric Nutrition Handbook American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 2004; 23-54.
9. Ehrenkranz R.A., Younes N., Lemons, J.A. y col. Longitudinal Growth of Hospitalized Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 1999; 104:280-289.
10. Embleton N.E., Pang N., Cooke R.J. Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: an Inevitable Consequence of Current Recommendation in Preterm infants? Pediatrics 2001; 107:270-3.
11. Alexander G.R., Himes J.H., Kaufman R.B. y col. A United States National Reference for Fetal Growth. Obst Gynecol. 1.996; 87:163-168 Denne S.C.: Protein and Energy Requirements in Preterm Infants. Semin Neonatol. 2001; 6:377-82.
12. Wilson D.C., Cains P., Halliday H.L. et al. Randomised Controlled Trial of an Aggressive Nutritional Regimen in Sick Very Low Birth Weight Infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997; 77:F4-F11.
13. Pauls J., Bauer K., Versmold H. Postnatal Body Weight Curves for Infants Below 1000 g Birth Weight Receiving Early Enteral and Parenteral Nutrition. Eur J Pediatr. 1998; 157:416-21.
14. Dinerstein A., Nieto R., Solana C. et al. Early and Aggressive Nutritional Strategy (Parenteral and Enteral) Decreases Postnatal Growth Failure in Very Low Birth Weight Infants. J Perinatol. 2006; 26:436-42.
15. Barker D.J.P., Osmond C. Infant Mortality, Childhood Nutrition and Ischaemic Heart Disease in England and Wales. Lancet 1986; 1:1077-81.
16. Singhal A., Cole T.J., Fewtrell M. et al. Is Slower Early Growth Beneficial for Long-Term Cardiovascular Health? Circulation 2004; 109:1108-13.
17. Kashyap S., Schulze K., Ramakrishnan R. et al. Evaluation of a Mathematical Model for Predicting the Relationship between Protein and Energy Intakes in Low Birth Weight Infants and the Rate and Composition of Weight Gain. Pediatr Res. 1994; 35:704-12.
18. Rigo J. Protein, Amino Acid and Other Nitrogen Compounds. In: Tsang R.C., Uauy R., Koletzko B. (eds). Nutrition of the Preterm Infant. Scientific Basis and Practical Guidelines. Cincinnati, Ohio, Digital Educational Publishing Inc. 2005. 45-80.
19. Ziegler E.E., O'Donnell A.M., Nelson S.E. et al. Body Composition of the Reference Fetus. Growth 1976; 40:329-41.
20. Thureen P.J., Melara D., Fennessey P.V. Effect of Low Versus High Intravenous Amino Acid Intake on Very Low Birth Weight Infants in the Early Neonatal Period. Pediatr Res. 2003; 53: 24-32.
21. Leitch C.A., Denne S.C. Energy. In: Tsang R.C., Uauy R., Koletzko B. (eds). Nutrition of the Preterm Infant. Scientific Basis and Practical Guidelines. Cincinnati, Ohio. Digital Educational Publishing Inc. 2005; 23-44.
22. Berry M.A., Abrahamowicz M., Usher R.H. Factors Associated with Growth of Extremely Premature Infants during Initial Hospitalization. Pediatrics 1997; 100:640-6.
23. Thureen P.J., Melara D., Fennesey P.V- y col. Effect of Low Versus High Intravenous Aminoacid Intake on Very Low Birth Weight Infants in the Early Neonatal Period. Pediatr. Res. 2003; 53:24-32.
24. Ibrahim H.M., Jeroudi M.A., Baier R.J. y col. Aggressive Early Total Parenteral Nutrition in Low-Birth-Weight Infants. J Perinatol. 2004; 24:482-6.
25. Johnson C.R. The Trophic Action of Gastrointestinal Hormones. Gastroenterology 1976; 70:277-8.

26. Valentine C.J., Fernandez S., Rogers L.K. et al. Early Amino-Acid Administration Improves Preterm Infant Weight. J Perinatol 2009; 29:428-32.
27. Catzeflis C., Schutz Y., Micheli J.L. et al. Whole Body Protein Synthesis and Energy Expenditure in Very Low Birth Weight Infants. Pediatr Res. 1985; 19(7):679-87.
28. Klein C.J. (ed.). Nutrient Requirements for Preterm Infant Formulas. J Nutr. 2002; 132:14155-245.
29. Klein C.J. (ed.). Nutrient Requirements for Preterm Infant Formulas J Nutr. 2002; 132:14405-425.
30. Kashyap S. Enteral Intake for Very Low Birth Weight Infants: What Should the Composition Be? Sem Perinat. 2007; 31(2):74-82.
31. Olsen I.E., Richardson D.K., Schmid C.H. et al. Intersite Differences in Weight Growth Velocity of Extremely Premature Infants. Pediatrics 2002; 110:1125-32.
32. Bloom B.T., Mulligan J., Arnold C. y col. Improving Growth of Very Low Birth Weight Infants in the First 29 days. Pediatrics 2003; 112:8-14.
33. The AAP Steering Committee on Quality Improvement and Management - Marcuse E.K., Shiffman R.N. Classifying Recommendations for Clinical Practice Guidelines. Policy Statement. Pediatrics 2004; 114:874-77.
34. Bisset W.M., Watt J.B., Rivers R.P., Milla P.J. Ontogeny of Fasting Small Intestinal Motor Activity in the Human Infant. Gut. 1988; 29(4):483-88.
35. Davey A.M., Wagner C.L., Cox C. et al. Feeding Premature Infants While Low Umbilical Artery Catheters Are in Place: A Prospective, Randomized Trial. J Pediatr. 1994; 124:795-99.
36. Kayhata S., Gutcher G., Bamberger J. et al. Early Versus Late Feeding of the Low Birth Weight (LBW) Infants: Effect on Growth and Hyperbilirubinemia. Pediatr Res. 1987; 21:431ª.
37. Mileur L.M., Meyer J.A., Chan G.M. Effect of Early, Low Volumen Enteral Feedings on Very Low Birthweight (VLBW) Infants. Pediatr Res. 1993; 33:307A.
38. Aynsley-Green A. Hormones and Postnatal Adaptation to Enteral Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1983; 2:418-27.
39. Lucas A., Bloom R., Aynsley-Green A. Gut Hormones and Minimal Enteral Feeding. Acta Pediatr Scand. 1986; 75:719-23.
40. Berseth C.L. Neonatal Small Intestinal Motility: The Motor Responses to Feeding in Term and Preterm Infants. J Pediatr. 1990; 117:777-82.
41. Schanler R.J., Shulman R.J., Lau C. et al. Feeding Strategies for Premature Infants: Randomized Trial of Gastrointestinal Priming and Tube-Feeding Method. Pediatrics 1999; 103(2):434-39.
42. Weiler H.A., Fitzpatrick-Wong S.C. et al. Minimal Enteral Feeding within Three Days of Birth in Prematurely Born Infants with Birth Weight 1.200 g Improves Bone Mass by Term Age 1-3. Am J Clin Nutr. 2006; 83:155-62.
43. Becerra M., Ambiado S., Kunstman G. et al. Feeding VLBW Infants: Effect of Early Enteral Stimulation (EES). Ped Research. 1996; 39:304A.
44. Shulman R.J., Schanler R.J., Lau C., et al. Early Feeding, Feeding Tolerance and Lactase Activity in Preterm Infants. J Pediatr. 1998; 133(5):645-49.
45. Tyson J.E., Kennedy K.A. Trophic Feedings for Parenterally Fed Infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No: CD000504.
46. Berseth C.L. Effect of Early Feeding on Maturation of the Preterm Infant's Small Intestine. J Pediatr. 1992; 120:947-53.
47. Berseth C.L., Nordyke C. Enteral Nutrients Promote Postnatal Maturation of Intestinal Motor Activity in Preterm Infants. Am J Physiol. 1993; 264:G1046-51.
48. Mc Clure R.J., Newell S.J. Randomised Controlled Trial of Clinical Outcome Following Trophic Feeding. Arch. Dis Child Fetal and Neonatal edition 2000; 82:F29-F33.
49. Dunn L., Hulman S., Weiner J., Kleigman R. Beneficial Effects of Early Hypocaloric Enteral Feeding on Neonatal Gastrointestinal Function: Preliminary Report of a Randomized Trial. J Pediat. 1988; 112:622-9.
50. Ostertag S.G., LaGamma E.F., Reisen C.E. et al. Early Enteral Feeding Does Not Affect the Incidence of Necrotizing Enterocolitis. Pediatrics 1986; 77:275-80.
51. Troche B., HarveyWilkes K., Engle W.D. et al. Early Minimal Feedings Promote Growth in Critically Ill Premature Infants. Biol Neonate1995; 67:172-81.
52. Havranek T., Johanboeke P., Madramootoo C. et al. Umbilical Artery Catheters Do Not Affect Intestinal Blood Flow Responses to Minimal Enteral Feedings. J Perinatol. 2007; 27(6):375-9.
53. Mosqueda E., Sapiegiene L., Glynn L., et al. The Early Use of Minimal Enteral Nutrition in Extremely Low Birth Weight Newborns. J Perinatol. 2008; 28:264-69.
54. Berseth C.L., Bisquera J.A., Paje V.U. Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of NEC in Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2003; 111:529-34.
55. Henderson G., Craig S., Brocklehurst P. et al. Enteral Feeding Regimens and Necrotising Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicentre Case-Control Study. Arch Dis Child FN Ed. 2009; 94(2):F120-3.
56. Rayyis S.F., Namasivayan A., Wright L. and Carlo W.A. Randomized Trial of Slow Vs. Fast Feed Advancement on the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr. 1999; 134:293-7.
57. Caple J., Armentrout D., Huseby V., et al. Randomized, Controlled Trial of Slow Versus Rapid Feeding Volume Advancement in Preterm Infants. Pediatrics 2004; 114:1597-1600.
58. Book L.S., Herbst J.J., Jung A.L. Comparison of Fast and Slow Feeding Rate Schedules to the Development of Necrotizing Enterocolitis. J Pediatr. 1976; 89:463-6.
59. Kennedy K.A., Tyson J.E. Rapid vs Slow Rate of Advancement of Feedings for Promoting Growth and Preventing Necrotizing Enterocolitis in Parenterally Fed Low-Birth-Weight Infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, issue 4. CD001241. Update 2007, issue 2.
60. Mc Guire W., Bombell S. Slow Advancement of Enteral Feed Volumes to Prevent Necrotising Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. Cochrane Database Systematic Reviews 2000; (2):CD001241.
61. Aynsley-Green A., Adrian T.E., Bloom S.R. Feeding and the Development of Enteroinsular Hormone Secretion in the Preterm Infant: Effects of Continuous Gastric Infusions of Human Milk Compared with Intermittent Boluses. Acta Paediatr Scand. 1982; 71:379-83.
62. Aynsley-Green A. New Insights into the Nutritional Management of Newborn Infants Derived from Studies of Metabolic and Endocrine Interrelations during the Adaptation of Postnatal Life. The Proceedings of the Nutrition Society 1989; 48:283-92.
63. Lucas A., Bloom S.R., Aynsley-Green A. Gut Hormones and\ Minimal Enteral Feeding". Acta Paediatrica Scandinavica 1986; 75:719-23.
64. Krishnan V., Satish M. Continuous (C) vs. Intermittent (I) Nasogastric (N/G) Feeding in Very Low Birth Weight (VLBW) Infants. Pediatr Res. 1981; 15:537.
65. Urrutia J., Poole E. Continuous Nasogastric Versus Intermittent Gavage Feedings in Very Low Birth Weight Infants. Pediatr Res. 1983; 17:203A.

66. Toce S.S., Keenan W.J., Homan S.M. Enteral Feeding in Very-Low-Birth-Weight Infants. A comparison of Two Nasogastric Methods. Am J Dis Child. 1987; 141:439-44.

67. Macdonald P.D., Skeoch C.H., Carse H. et al. Randomised Trial of Continuous Nasogastric, Bolus Nasogastric, and Transpyloric Feeding in Infants of Birth Weight Under 1400 g. Arch Dis Child. 1992; 67:429-431.

68. Silvestre M.A., Morbach C.A., Brans Y.W., Shankaran S. A Prospective Randomized Trial Comparing Continuous Versus Intermittent Feeding Method in Very Low Birth Weight Neonates. J Pediatr. 1996; 128:748-52.

69. Akintorin S.M., Kamat M., Pildes R.S., Kling P., Andes S., Hill J., Pyati S. A Propective Randomized Trial of Feeding Methods in Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 1997 Oct.; 100:E4.

70. Dollberg S., Kuint J., Mazkereth R., Mimouni F.B. Feeding Tolerance in Preterm Infants: Randomized Trial of Bolus and Continuous Feeding J Am Col Nutrition 2000; 19:797-800.

71. Premji S., Chessell L. Cochrane Database Syst Rev. reprint 2007; (2):CD001819.

72. Dsilna A., Christensson K., Alfredsson L., Lagercrantz H. y Blennow M. Continuous Feeding Promotes Gastrointestinal Tolerance and Growth in Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr. 2005; 147:43-9.

73. Baker J.H., Berseth C.L. Duodenal Motor Responses in Preterm Infants Fed Formula with Varying Concentrations and Rates of Infusion. Pediatr Res. 1997; 42:618-22.

74. DeVille K.T., Shulman R.J. y Berseth C.L. Slow Infusion Feeding Enhances Gastric Emptying in Preterm Infants Compared to Bolus Feeding. Clin Res. 1993; 41:787.

75. Vohr B.R., Pointdexter B.B., Dusick A.M. et al. Beneficial Effects of Breast Milk in the Neonatal Intensive Care Unit on the Developmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants at 18 Months of Age. Pediatrics 2006; 118:e115-23.

76. Valentine C.J, Hurst N.M, Schanler R.J. Hindmilk Improves Weight Gain in Low Birth Weight Infants Fed Human Milk. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994; 18:474-77.

77. Kuschel C.A., Harding J.E. Multicomponent Fortified Human Milk for Promoting Growth in Preterm Infants (Cochrane review). The Cochrane library 2005.

78. Berseth C.L., Van Aerde J.E., Gross S. et al. Growth, Efficacy and Safety of Feeding an Iron Fortified Human Milk Fortifier. Pediatrics 2004; 114:e699-e706.

79. Chan G.M. Growth and Bone Mineral Status of Discharged Very low Birth Weight Infants Fed Different Formulas or Human Milk. J Pediatr. 1993; 123:439-43.

80. Lucas A., Bishop N.J., King F.J. et al. Randomized Trial of Nutrition for Preterm Infants After Discharge. Arch Dis Child. 1992; 67:324-327.

81. Koo W.W.K, Hockman E.M. Posthospital Discharge Feeding for Preterm Infants: Effects of Standard Compared with Enriched Milk Formula on Growth, Bone Mass, and Body Composition. Am J Clin Nutr. 2006; 84:1357-64.

82. Wheeler R.E., Hall R.T. Feeding of Premature Infant Formula After Hospital Discharge of Infants Weighting Less than 1800 Grams at Birth. J Perinatol. 1996; 16:111-116.

83. Griffin I.J., Cooke R.J. Nutrition of Preterm Infants After Hospital Discharge. J Pediatr Gastroent Nutr. 2007; 45:S195-S203.

84. Lubchenco L.O., Hansman C.H, Dressler M., Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth. Weigt Data at 24 to 42 Week of Gestation. Pediatrics 1963; 32:793-800.

85. Moyer-Mileur L.J. Laboratory Assessment. In: Groh-Wargo S., Thompson M., Hovasi-Cox J. (eds): Nutritional Care for High-Risk Newborns. Chicago, IL, Precept Press, Inc., 2002; 47-48.

86. Nagy E.S., Paris M.C., Taylor R.G. et al. Colostrum Protein Concentrate Enhances Intestinal Adaptation After Small Bowel Resection in Juvenile Pigs. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 39:337-42.

87. Andorsky D.J., Lund D.P., Lillehei C.W. et al. Nutritional and Other Postoperative Management of Neonates with Short Bowel Syndrome Correlates with Clinical Outcomes. J Pediatr 2001; 139:27-33.

88. Ng E., Shah V.S. E rythromycin for the Prevention and Treatment of Feeding Intolerance in Preterm Infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16; (3):CD001815.

89. Schanler, R.J., Lau C., Hurst N.M. et al. Randomized Trial of Donor Human Milk Versus Preterm Formula as Substitutes for Mothers' Own Milk in the Feeding of Extremely Premature Infants. Pediatrics 2005; 116:400-06.

LECTURA COMPLEMENTARIA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido, vol I y II, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A ., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-19.

NUTRICIÓN ENTERAL DEL RECIÉN NACIDO ENFERMO Y PREMATURO: BASES FISIOLÓGICAS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA DE ENFERMERÍA Y EL MILAGRO DIARIO DE LA LACTANCIA MATERNA

María Cristina Malerba

"Para los niños trabajamos, porque ellos son los que saben querer, porque ellos son la esperanza del mundo"

José Martí

La consideración de las necesidades nutricionales de los bebés prematuros (RNPT) o enfermos es fundamental para su supervivencia y su recuperación óptima; además, tiene beneficios en la salud de los recién nacidos tanto a corto como a largo plazo. Si bien se describen distintas modalidades en la implementación de la alimentación enteral en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), actualmente se coincide en la necesidad de evitar la desnutrición temprana. Una inadecuada alimentación puede tener efectos sobre el crecimiento del sistema nervioso central (SNC), el cual es muy rápido en el tercer trimestre de embarazo. Se cree que, en este período, la desnutrición dentro y fuera del útero puede tener efectos nocivos y probablemente irreversibles en el pronóstico neuromadurativo. En las etapas iniciales de la vida, la nutrición se reconoce no sólo por su papel en mejorar la sobrevida neonatal y potenciar el crecimiento y el desarrollo mental durante la infancia, sino también como un factor condicionante de la salud del individuo a lo largo de su vida (ver Sección 1).

El concepto de ***programación*** implica que, durante el período fetal, la desnutrición provoca cambios estructurales, fisiológicos y metabólicos "programando", así, el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Cuando el bebé nace, la alimentación continua, a través de los vasos placentarios, se ve abruptamente interrumpida. Sin embargo, la alimentación enteral (AE) no es una experiencia nueva para este recién nacido (RN). Ha estado deglutiendo líquido amniótico desde, aproximadamente, la semana 15 de gestación, lo cual tendría un efecto trófico sobre su sistema gastrointestinal.

Durante el siglo XX -hasta fines de 1.950-, los niños prematuros se cuidaban y se alimentaban en la nursery especial donde las enfermeras preparaban las fórmulas y educaban a las madres para alimentar a sus bebés con biberones. En las décadas del '60 y del '70, con el surgimiento de las neonatologías, los médicos tomaron protagonismo en el diseño de técnicas alimentarias. Así, la alimentación -biológica y socialmente patrimonio exclusivo de las madres- pasa a ser tarea del equipo neonatal. Frecuentemente en el ambiente altamente tecnificado de la UCIN, la AE del RN no es considerada por enfermería como una práctica que requiera alto entrenamiento y capacitación. A pesar de esto, debe tenerse en cuenta que una alimentación exitosa es uno de los logros más valiosos para planificar el alta de un bebé internado en la UCIN. También pone de manifiesto el talento, la paciencia y los cuidados individualizados que ese equipo pudo brindar, privilegiando en primer lugar el ***vínculo con la madre***. Los objetivos de los cuidados neonatales han evolucionado de la supervivencia de los RNPT o gravemente enfermos a garantizar la mejor calidad de vida posible de estos niños.

"Uno no escoge el tiempo para venir al mundo; pero debe dejar huella de su tiempo No escogimos el momento para venir al mundo: ahora podemos hacer el mundo en que nacerá y crecerá la semilla que trajimos nosotros".

Gioconda Belli

EL CONOCIMIENTO DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL (GI) DEL PREMATURO Y SU APLICACIÓN CLÍNICA

En el útero, la placenta satisface las necesidades nutricionales del feto y facilita la función del sistema GI en tanto éste sigue madurando. Aunque el desarrollo anatómico del estómago fetal se completa cerca de las 20 semanas de edad gestacional (EG), la maduración funcional continuará hasta el término y recién será óptima en algún momento del período postnatal.

La ***gastrina*** es una hormona trófica producida por las células G, que estimula la secreción de ácidos gástricos entre las semanas 12 y 18 y prolifera entre las semanas 26 y 36 de gestación. El ácido gástrico es modulado por el ***factor de crecimiento epidérmico*** (FCE), polipéptido que se encuentra en el líquido amniótico e inhibe la liberación de ácido clorhídrico. El FCE protege la mucosa gástrica del ácido y favorece el crecimiento del intestino delgado. En general, facilita la adaptación de la

alimentación intrauterina a la extrauterina por sus factores citoprotectores y antisecretorios sobre el sistema GI en desarrollo.

Ya desde la semana 18 se encontraron ***pepsinógenos*** que intervienen activamente en la digestión de proteínas. Tanto el ácido clorhídrico como la pepsina son importantes para la digestión. En las primeras 24 horas de vida, el pH gástrico es más alto cuanto menor es la EG[1] (Tabla 1).

>> TABLA 1. Ácidez gástrica según edad gestacional

EDAD GESTACIONAL	PH GÁSTRICO
RN 24 - 25 semanas	3,7
RN 26 - 27 semanas	2,5
RN 28 - 29 semanas	1,8

Hacia la tercera semana de vida, cualquiera sea la EG al nacimiento, se suele mantener un pH gástrico por debajo de 2. En síntesis: a medida que el prematuro crece, segrega más ácido. Esto es normal y una barrera antinfecciosa.

El esófago tiene dos funciones complementarias: la deglución y la prevención del reflujo. Entre las semanas 12 y 16, el feto comienza a deglutir pequeños volúmenes de ***líquido amniótico*** (LA), entre 2-7 mL que, con la capacidad gástrica, van aumentando hasta los 300-700 mL al día al llegar a término. Esta función es importante para el desarrollo normal del sistema GI (los niños con atresia de esófago sin fístula tienen un estómago hipoplásico, en parte por la falta de pasaje del FCE). Por esta razón, al momento de considerar la AE, deben tomarse en cuenta aspectos de la función motora GI.

LIMITACIONES MOTORAS FISIOLÓGICAS EN EL RNPT[2]

Incoordinación *succión-deglución*: Se adquiere la sincronización cerca de las 34 semanas, lo cual definiría el momento de alimentarse con pecho o con biberón.

1. **Presión esofágica inferior elevada:** Cumple el rol de barrera antireflujo. Es menor en el RNPT que en el recién nacido de término (RNT).
2. **Evacuación gástrica lenta[3]:** Existen pocas evidencias de tránsito intestinal antes de las 30 semanas de EG. Presenta ondas de presión gástrica desorganizadas y sin ritmo. Los factores dietarios influyen en el tiempo de ***vaciamiento gástrico***.
3. **Tránsito intestinal inmaduro:** En 1.990, Berseth y colaboradores demostraron en una investigación que había un notable progreso de la ***motilidad intestinal*** a las 32 semanas de gestación y que los recién nacidos (RN) cuyas madres habían recibido corticoides prenatales presentaban patrones más maduros[5]. La exposición previa a sustratos enterales es importante, ya que mejora el desarrollo de la tolerancia ulterior a los alimentos. En los prematuros, el tránsito gastro-anal varía entre 1 y 5 días. En los que reciben AE, es más rápido. La mitad de los RNPT menores de 28 semanas eliminan ***meconio*** dentro de los 3 primeros días de vida Tabla 2.

LA ESTIMULACIÓN ENTERAL MÍNIMA O TRÓFICA (EEM)

Uno de los temores universales para alimentar precozmente al prematuro es la enterocolitis necrotizante (ECN). Sin embargo, el retraso de la introducción de la AE a expensas de la exclusiva alimentación parenteral (NPT) podría traer como consecuencia la falta de integridad estructural y funcional gastrointestinal, y la falta de sustrato puede llevar a atrofia de la mucosa intestinal y acortamiento de las vellosidades, reducción del peso del intestino, páncreas y estómago[6]. La EEM es la práctica de alimentar con volúmenes nutricionalmente insignificantes para estimular al sistema GI en desarrollo sin aumentar la severidad de la enfermedad de base.

Con el uso de la NPT exclusiva, se ha descrito aumento de producción de radicales libres, correlacionado con resultados adversos como displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP) y NEC. La introducción de AE regularía los efectos adversos de la NPT como colestasis, isquemia del intestino, desplazamiento de bacterias, endotoxemias, inflamación de mucosa o sepsis que predispone al neonato a la ECN[7].

>> TABLA 2. Evacuación gástrica

FAVORECEN EL VACIAMIENTO GÁSTRICO	RETRASAN EL VACIAMIENTO GÁSTRICO
La leche materna[4]	La leche de fórmula
Los polímeros de glucosa	La menor edad gestacional
Los triglicéridos de cadena media	El aumento de la densidad energética de la fórmula
El decúbito ventral o lateral derecho	La cantidad de grasas o dextrosa
	Los triglicéridos de cadena larga
	La alta osmolaridad

Un estudio retrospectivo evaluó dos formas de alimentación brindada a los RNPT con enfermedad respiratoria. Hallaron que los bebés que recibieron AE precoz tardaron menos días en llegar a la AE total y tuvieron menos tiempo de ventilación mecánica y aminofilina que los que recibieron AE tardíamente[8]. El esquema a utilizar debe ajustarse a las características de cada bebé, EG, peso de nacimiento (PN) y edad postnatal. Puede comenzarse con 0,1 a 0,5 mL en RNPT, entre unos 10-20 mL/kg/día el primero o segundo día de vida. En lo posible, hay que emplear el calostro de su propia madre y, si no lo hubiera, podría esperarse un día hasta obtenerlo. De ser imposible, usar leche de fórmula para prematuros (LFPT).

CONTROVERSIAS ACERCA DE LAS LIMITACIONES PARA INICIAR O PROGRESAR LA ALIMENTACIÓN ENTERAL

- **Presencia de catéteres umbilicales:** En algunas Unidades, no alimentan a los bebés con catéteres por el probable compromiso del flujo de la arteria mesentérica, fenómenos de embolia o trombosis. La probable isquemia de la mucosa por los cambios en el flujo favorecería la ENC (ver Sección 1).
- **Terapia con indometacina para el cierre del ductus arterioso permeable (DAP):** No hay evidencia que establezca la relación entre DAP, indometacina, problemas de la alimentación o NEC. La suspensión de la AE se debe, según los que adhieren a esta elección, a los cambios de flujo de sangre del tracto GI que aumenta la permeabilidad a antígenos, bacterias, virus y toxinas en el intestino inmaduro (ver Sección 1).

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS PARA LA ALIMENTACIÓN

ELECCIÓN DE LA LECHE: LA LECHE HUMANA (LH)

"Si se dispusiera de una nueva vacuna que pudiera prevenir la muerte de un millón o más de niños anualmente, que además fuera económica, segura, administrable por vía oral y no requiriera cadena de frío, se convertiría en un imperativo inmediato de Salud Pública".

The Lancet. Vol. 344, Noviembre 1.994.

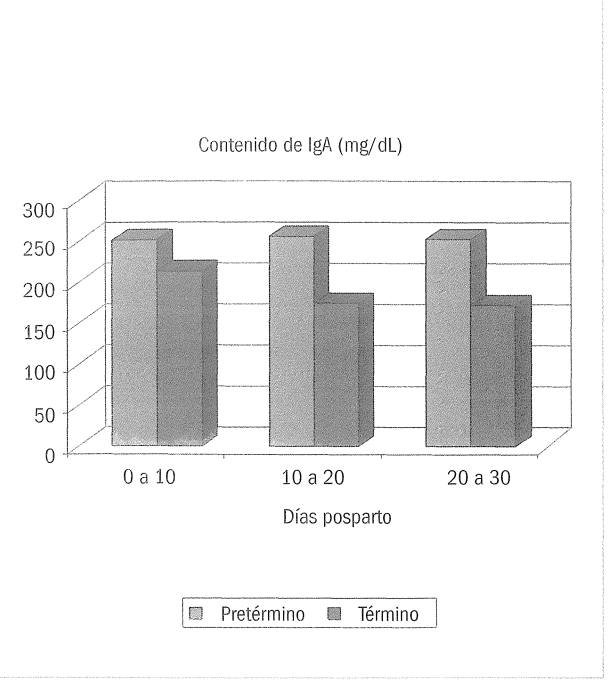
La elección de la leche a utilizar en las primeras tomas tiene impacto sobre la tolerancia y posterior progresión de la alimentación, con implicancias sobre el crecimiento del RN. No hay controversias sobre la necesidad de utilizar ***calostro*** para las primeras alimentaciones tróficas. Sin embargo, al progresar los volúmenes, aparecen dificultades para obtener la leche de madre extraída, por cuanto es necesario, en las Unidades, diseñar programas claros, que favorezcan la extracción y la conservación de leche humana. La LH no es un nutriente inerte como la fórmula, sino un tejido vivo como la sangre. Contiene células vivas y una gran variedad de factores biológicos activos, hormonas y, al menos, 60 enzimas. Su composición no es estática y presenta cambios dinámicos. Es la transición ideal entre la vida intrauterina y la adaptación a la vida extrauterina, no sólo en el aspecto nutricional, sino también en cuanto a los factores de defensas que actúan a través de mecanismos no inflamatorios (a diferencia del adulto) y que sobreviven en el tracto GI del bebé. La composición de la ***leche materna*** varía de acuerdo con el progreso de la EG del niño.

"La leche fresca de la propia madre es la primera opción para alimentar a los niños prematuros y enfermos; la leche materna congelada (freezada), la segunda; la LH pasteurizada de donante es la tercera mejor alternativa de alimentación; y, la cuarta, los sustitutos de leche materna", según la OMS (1.994) (Tablas 3 y 4).

De las primeras 3 a 4 semanas, la Leche de madre del RNPT presenta mayores concentraciones de la mayoría de los nutrientes excepto grasas, lactosa y energía. Después de las primeras semanas, paulatinamente, el nivel de proteínas decae y se hace necesario enriquecer la LM para los RNPT de <1.500 g (no así para los de mayor PN).

El patrón de ***ácidos grasos esenciales*** de la LMPT beneficia en su adecuada proporción la composición de las membranas celulares del cerebro, retina y eritrocitos. Aportan el 50% de las calorías en la leche y la absorción se ve facilitada por la particular estructura del glóbulo graso de la LH (en tanto el bebé sea alimentado con leche recién extraída). Los distintos pasos de extracción, almacenamiento, transporte, congelamiento o pasteurización alteran estas propiedades. Generalmente, los niños prematuros tienen la capacidad de absorber más del 90% de la ***lactosa*** de la leche de su madre y es normal la presencia de

>> **TABLA 3.** Contenido de IgA en leche humana



>> **TABLA 4.** Composición nutricional de leche materna pretérmino (LMPT) madura comparada con leche materna de término madura[9]

COMPONENTE	PRETÉRMINO MADURA (22 - 30 D DE LACTACIÓN)	TÉRMINO MADURA (≥30 D DE LACTACIÓN)
Proteína Total ($g\text{-}L^{-1}$)	15 ± 1	12 ± 1,5
IgA ($mg^{-1}.g$ protein)	64 ± 70	83 ± 2,5
Nitrógeno no proteico (% total de nitrógeno)	17 ± 7	24
Na ($mmol.L^{-1}$)	8,8 ± 2	9 ± 4,1
K ($mmol.L^{-1}$)	12,5 ± 3,2	13,9 ± 2
Ca ($mmol.L^{-1}$)	7,2 ± 1,3	6,5 ± 1,5
P ($mmol.L^{-1}$)	3 ± 0,8	4,8 ± 0,8
Mg ($mmol.L^{-1}$)	1 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Zn ($\mu mol.L^{-1}$)	60 ± 17	15 - 46
Cu ($\mu mol.L^{-1}$)	9,9 ± 2,2	3,2 ± 6,3
Vitamina A (retinol) ($\mu g.L^{-1}$)	1.080 ± 60	620

lactosa en las heces. La consistencia de éstas es más blanda, tiene mayor cantidad de bacterias no enteropatógenas y mayor absorción de minerales. La LMPT contiene de 2 a 3 veces más vitamina A que la leche materna de término (LMT). La biodisponibilidad del hierro es alta y la relación calcio-fósforo es de 2:1.

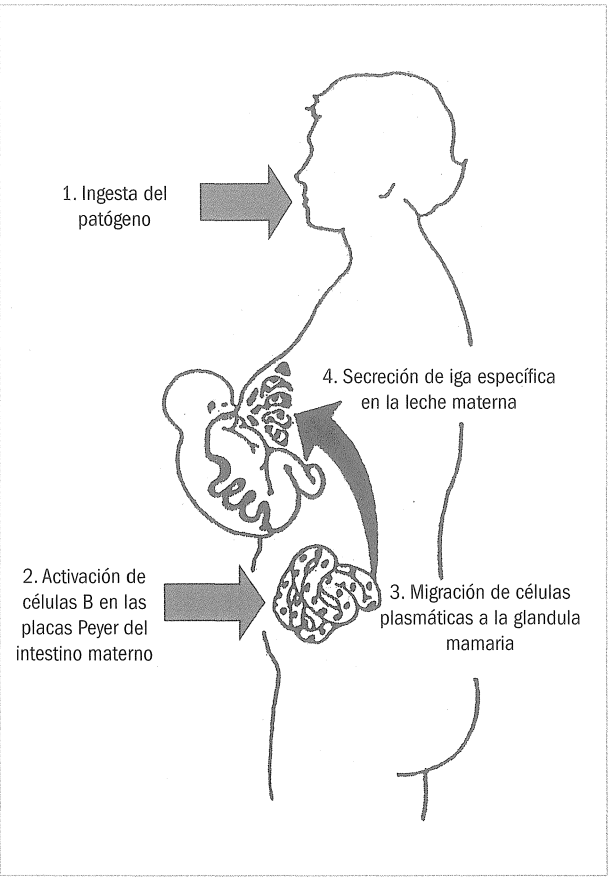
BENEFICIOS INMUNOLÓGICOS DE LA LECHE HUMANA

La ingesta precoz de calostro está asociada a un menor índice de infecciones comparada con la alimentación temprana con fórmula[10]. Se describen menos cantidad de episodios de enterocolitis, diarrea, alergias y de infecciones urinarias. Por consiguiente, disminuye el uso de antibióticos. Se ha descrito que aquellos bebés alimentados con LM y que han desarrollado ECN presentaron cuadros menos severos, con menor incidencia de perforación intestinal durante el curso de la enfermedad[11]. Factores específicos en la LH tales como IgA secretoria, lactoferrina, lisozima, oligosacáridos, factores de crecimiento y componentes celulares, estimulan las defensas en el RNPT. Uno de los mayores efectos protectores opera a través del sistema inmunoenteromamario[12].

CIRCUITO INMUNOENTEROMAMARIO

La madre entra en contacto con patógenos propios de la Unidad, que ingresan a su organismo y llegan a su tracto GI, provocando una activación de las placas de Peyer del intestino

>> **FIGURA 1.** *Circuito inmunoenteromamario*



materno, quienes reconocen los antígenos de los microorganismos. Estas células migran a distintos órganos y, particularmente, hacia la glándula mamaria, donde se produce la secreción de IgA específica contra estos gérmenes. De esta manera, la leche de la madre del prematuro contendrá anticuerpos específicos a los gérmenes de la Unidad.

BENEFICIOS EN EL NEURODESARROLLO

Diversos estudios sostienen una relación entre la dieta temprana y el neurodesarrollo. En el seguimiento de niños RNPT a los 7-8 años de edad, se obtuvieron mayores puntajes en el *Score de Weschler*[13]. La función visual se ve favorecida por la ingesta de LH, debido a la presencia de ácidos grasos de cadena larga y de factores antioxidantes como β caroteno, taurina y vitamina E[14]. Aun con presencia de retinopatía en RNPT, su gravedad e índice de necesidad de cirugía por láser fue inferior. Schapira y Dinerstein[15] sostienen que "la evaluación del neurodesarrollo es una medición indirecta de la indemnidad del SNC que depende de factores intrínsecos y extrínsecos, siendo los nutricionales de suma importancia, además de los ambientales, sociales y afectivos".

BENEFICIOS VINCULARES DE LA LECHE HUMANA

Actualmente, se sabe que el crecimiento y el desarrollo de los bebés no dependen solamente de la nutrición, incluso en el caso de los RNPT en estado de alto riesgo biológico. La extracción de ***leche materna*** sostenida y posterior amamantamiento de estos bebés puede describirse como una *vacuna psicoafectiva* a través de la cual la madre va haciendo suyo al niño gestado y nacido antes de lo esperado. Más allá de todas las indicaciones y de las maneras en que se administrará la leche materna hasta que el bebé pueda succionar el pecho, progresivamente la alimentación pasa a ser un tema parental, un momento de "humanización" del hijo y de encuentro con él. Es importante invitar a los padres a que éste sea un espacio en que la leche llegue al bebé acompañada de una mano que sostiene, de una voz que le hable, de un contacto con la piel[16]. Entonces, en la participación en la alimentación por sonda, en la preparación para una lactancia posible a corto plazo, es que los padres -y en especial la madre- ayudarán al bebé a registrar el placer e informarle de otros aspectos y cualidades de la realidad. De esta forma, la leche de la madre significará también *nutrición psíquica, humana y afectiva*.

LIMITACIONES DE LA LECHE HUMANA PARA EL RNPT

Entre las desventajas descritas de la LH para la alimentación del RN de riesgo, se encuentra la transmisión viral. Esta razón inhibe el uso de LH cruda de madres con citomegalovirus o VIH positivas. Antes, esta leche debería pasteurizarse para que fuera apta.

El RNPT >1.500 g de nacimiento, alimentado exclusivamente con LM tal vez padezca deficiencias nutricionales fundamentales para un rango adecuado de crecimiento, lo que puede agravarse por la manipulación de esta leche antes de ser administrada al bebé (extracción, almacenamiento, transporte, fraccionamiento y método de alimentación). Algunos nutrientes -variables en cada mujer- como las grasas pueden quedar adheridos a las paredes de frascos, jeringas o tubuladuras donde se guardó o administró la LM.

Existe una declinación marcada del sodio y de las proteínas después de la segunda semana postnatal. Estudios observacionales[17] han mostrado que los niños prematuros alimentados con LM tienen un ritmo de crecimiento más lento que los alimentados con LFPT. La albúmina sérica y las concentraciones de nitrógeno ureico pueden declinar en los prematuros que reciben una dieta pobre en proteínas. Los bebés prematuros nacen con bajas reservas de calcio y fósforo, y tienen altos requerimientos de esos minerales para el crecimiento óseo postnatal.

Definitivamente, estas limitaciones no invalidan la utilización de LH para alimentar bebés de bajo peso de nacimiento. Por el contrario, a fin de capitalizar todos los beneficios anteriormente descritos, se recomienda emplear LM fortificada y no el reemplazo por LF.

CUÁNDO FORTIFICAR LA LM

Hay que fortificar la LM para los prematuros pequeños, los bebés con displasia broncopulmonar, los que están restringidos en los líquidos o los que se reponen de una cirugía[18]. Debido a los contrastes en la distribución de los recursos económicos y humanos en los países en desarrollo, es frecuente que en muchas Unidades no se tenga acceso a los fortificadores comerciales. En estos casos, se alternan tomas de LM con tomas de LFPT.

Los RNPT >1.500 g PN que han recibido LM enriquecida en comparación con los que recibieron LM sin fortificar han presentado un mayor aumento de peso, talla y perímetro cefálico en el corto plazo y también una suba del contenido mineral óseo. Enntre la LM fortificada versus la LFPT, se observó menor riesgo de ENC y sepsis con la primera y mayor ganancia de peso y talla con la segunda[19, 20] (Tabla 5).

En aquellos casos en los que no se puede disponer de leche de su madre, se sugiere el uso de fórmulas lácteas adecuadas a la situación de prematurez, ya que cuentan con un mayor tenor proteico, así como calcio-fósforo y calórico. Hoy en día, todas vienen suplementadas con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

TÉCNICA DE ALIMENTACIÓN ENTERAL

Los RN menores de 32-34 semanas de EG, al igual que los RN enfermos que no puedan alimentarse por vía oral en tanto tengan integridad de su sistema GI, se alimentarán a través de una ***sonda oro o nasogástrica*** (SOG o SNG).

>> **TABLA 5.** Administración de la LM fortificada[21]

CORRECTO	INCORRECTO
Enriquecer la LM para RNPT >1.500 g PN.	Reemplazar la LM por LFPT.
Ideal: fortificadores comerciales.	"Inocular" las tomas de LF con pequeñas dosis de LM (afecta nutrientes de la LM por oxidación).
Alternativo: alternar LM con tomas de LFPT.	Enriquecer la LM con fórmula pretérmino en polvo.
Aumentar el valor energético-calórico de la LM separando la primera leche extraída (*foremilk*), con bajo tenor graso, de la segunda (*hindmilk*), con mayor tenor graso.	Exponer la LM a luces durante el almacenamiento en heladeras con frente de vidrio (por declinación de la vitamina A y riboflavina y la acción de radicales libres).
Homogeneizar la LM contenida en jeringas y tubuladuras, ya que las partículas grasas se adhieren al plástico. Si la LM está fortificada, el polvo puede depositarse y no llegar al bebé.	
Suplementar con calcio y fósforo.	
Colocar las jeringas de alimentación por gastroclisis en posición vertical con la punta hacia arriba, para favorecer el pasaje de grasas y fortificadores.	
Garantizar el acceso a la alimentación y al descanso de la madre (residencia para madres).	

ELECCIÓN DE LA SONDA

Calibre: Elegir el más pequeño posible, que permita el pasaje de la leche de acuerdo con la EG y el peso del bebé. Generalmente, se utilizan las sondas K33 y K35 para los menores de 700 gramos (Tablas 6 y 7).

TÉCNICA DE COLOCACIÓN DE LAS SONDAS DE ALIMENTACIÓN

Seleccionar la sonda indicada para el RN. Colocar al bebé en posición supina, respetando la contención necesaria, mediante el abrazo de la mamá si puede estar en brazos o envuelto en una manta, con brazos y piernas en flexión, sostenido por un segundo operador a fines de minimizar todo ***estrés***. En caso de *cambio de sonda*, ésta debe retirarse suave pero firmemente, abierta y sin contenido lácteo, para evitar la eventual aspiración de contenido.

Medir la sonda a colocar desde el apéndice xifoides hasta la comisura de los labios (si es oral), o hasta la nariz (si es nasal) y hasta el lóbulo de la oreja. Marcar esta distancia. Lubricar la punta de la sonda con agua destilada. Pasarla a través de la boca o de la nariz hasta la medida marcada, que indicaría que está en estómago.

>> **TABLA 6.** Material de la sonda de alimentación

MATERIAL	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Polivinilo	Más económica: accesible a todos los servicios de neonatología.	Pierde flexibilidad con el uso. Se endurece y puede provocar lesiones por decúbito en el lugar de inserción y en la mucosa. Debe cambiarse, como máximo, cada 48 hs.
Poliuretano **Silicona (polímero siliconado)**	Plásticos de mayor biocompatibilidad. Al ser más blandas, se adaptan mejor al tubo digestivo. Pueden mantenerse 15 días o más.	Son más costosas. Por ser flexibles y blandas, pueden enrollarse durante la introducción y quedar mal colocadas. Pueden colapsarse cuando se aspira para comprobar si hay residuo.

>> **TABLA 7.** SNG vs. SOG

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Sonda nasogástrica (SNG)	Es conveniente en la etapa de comienzo de la succión al pecho o biberón. Favorece las nuevas sensaciones orales más relacionadas con la comunicación y con el placer en bebés con aversión oral por uso prolongado de tubo endotraqueal, aspiración o sondas.
	Probables complicaciones:
	Compromiso respiratorio (el RN es respirador nasal). Respiración irregular. Apnea. Resistencia aérea en la narina. Inflamación en la nariz.
Sonda orogástrica (SOG)	Es la más recomendable desde el nacimiento. Deja la nariz libre.
	Probables complicaciones:
	Paladar acanalado por decúbito. En ambas modalidades, puede haber perforación esofágica y consiguiente compromiso pulmonar por colocación incorrecta.

Aspirar suavemente con una jeringa de 2 mL hasta que aparezca contenido gástrico. No es recomendable inyectar aire por la sonda para chequear su ubicación y no se requiere control radiográfico.

COMPLICACIONES DE LA INTRODUCCIÓN DE LA SONDA[22]

- Bradicardia, apnea, hipoxia.
- Trauma en la mucosa oral o esofágica, hasta perforación por colocación o excesiva presión de aspiración.
- Desplazamiento de la sonda a duodeno. Falta de progresión, ubicación en esófago.
- Riesgo de aspiración pulmonar del alimento.
- Obstrucción de la sonda.
- Acodamiento de la punta de la sonda que hace pared en el estómago

¡Es grave la introducción de la sonda en la vía aérea y el pasaje de leche por esa sonda!

VÍAS DE ALIMENTACIÓN ENTERAL

VÍAS TRANSPILÓRICAS: NASOYEYUNAL, INTRADUODENAL

Fueron usadas en la década del '70 y actualmente se emplean con menor frecuencia. Tienen la ventaja de disminuir la posibilidad de reflujo gastroesofágico y de aspiración de la leche. Sin embargo, se han descrito alteraciones gastrointestinales o ENC en niños que recibieron esa alimentación, por saltear la fase gástrica de la digestión. Esta alimentación fue asociada a mayor mortalidad en revisiones sistemáticas. No debe considerarse como una forma rutinaria de nutrición.

> Alimentación continua o intermitente

Hoy en día, se recomienda la suministrar alimento por bolo *lento*, ya que favorece la secreción de hormonas que no aparecen en la alimentación continua o por gastroclisis, la cual facilitaría en una etapa el ahorro energético de bebés que se recuperan de un episodio de estrés y no ganan peso.

TÉCNICA DEL *GAVAGE*

Previo lavado de manos, se coloca al bebé en posición supina. Si su estado lo permite, es deseable que se lo acerque al pezón materno, con el pecho previamente "vacío" (técnica de extracción de leche previa a poner al bebé prematuro al pecho). La succión o el contacto con el pezón durante la alimentación por sonda enseña al bebé a relacionar la experiencia con la presencia materna, el pecho, el consuelo y el contacto con su piel. Al mismo tiempo, segrega hormonas que favorecen su digestión y maduración del tracto GI. Una revisión bibliográfica del año 2.003 concluye que los bebés que pudieron tener ***succión no nutritiva*** tuvieron mayor estabilidad fisiológica, menor tiempo de adquisición de alimentación oral completa y menor estadía hospitalaria.

Chequear que sea la leche correcta para el bebé (de su propia madre o pasteurizada, rotulada con el nombre del paciente), el volumen indicado y por la vía indicada. Antes de alimentar, observar su abdomen y posibles signos de intolerancia (náusea, vómitos), mediante la lectura de la hoja de enfermería.

Aspirar suavemente el estómago para comprobar la presencia de residuo. En el caso de haberlo, valorar la cantidad, el color y la apariencia. Si es sanguinolento o bilioso se suspenderá la toma. Avisar al médico y registrarlo.

En caso de que el ***residuo gástrico*** sea claro, gástrico o sea leche semidigerida, valorar el volumen y reingresarlo, descontándolo de la toma actual, ya que el bebé gastó energía en su digestión. Debe tenerse en cuenta que los residuos gástricos contienen ácido y enzimas que regulan el sistema GI del bebé y contienen fluido y electrolitos que, en caso de descartarse, podrían producir un desequilibrio metabólico[23].
En resumen: *reingresar este residuo, pero contarlo bien. En caso de ser reiterado, el aporte calórico y de volumen al fin del día NO serán los planeados.*

Ejemplo: indicación de 20 mL c/3 h= 160 mL/día (digamos unas 120 calorías, variable según la densidad calórica del alimento utilizado). Si antes de cada toma hay 4 mL de este tipo de residuo, el RN recibirá, en realidad, 16 mL c/3 h Y NO 20 mL, es decir un déficit de lo planeado de cerca de unos 30 mL/día (unas 24 calorías/día menos que lo planeado). Esto puede ser una clara razón para que un RN no aumente de peso como se desearía. Registrar esto en detalle, junto con los residuos y sus características en la hoja de enfermería.

La leche deberá ser administrada por gravedad, en bolo lento en los más pequeños (30-90 minutos), colocando la jeringa unida a la sonda a una altura por arriba del abdomen del niño, pero nunca tan alto como para que le leche progrese por la sonda en pocos minutos. Durante la alimentación, observar la tolerancia y la monitorización de los signos vitales del RN. Una vez terminada de pasar la leche, dejar bajar una pequeña columna de aire, para que no queden restos de leche en la sonda. Acostar al bebé en posición prona o decúbito lateral derecho. Si permanece en brazos, mantener en 45°, con la cabeza más elevada. Registrar la alimentación, los residuos y sus características en la hoja de enfermería.

> Temperatura de la leche

Empíricamente, las enfermeras prefieren entibiar la leche a administrar por sonda a los bebés. Si el RN es alimentado a pecho, todos sabemos que esa leche tiene la temperatura corporal de la madre o muy cercana a ella (¿36° C?). Sin embargo, no se reportan estudios que muestren clara mejoría con esta práctica. En la década del '80, se sostuvo en un estudio de Eckburg y col. -1.987- que la alimentación con leche natural, no calentada, podría influir en la temperatura corporal del prematuro. En otro trabajo de González y col. -1.995-, se comparó la tolerancia a través de la medición de residuos a un grupo de prematuros que recibió leche fría (10° C), a otro al que se le dio leche calentada a temperatura ambiental (24° C), y a un tercero al que se le suministró leche calentada a temperatura corporal (36-37° C). La comparación ente los 3 grupos no manifestó cambios en la temperatura corporal de los niños, ni intolerancia[24]. Entonces, aun con evidencia insuficiente, parece que no es necesario "entibiar" la leche para ser administrada por sonda. Tampoco sería adecuado darla directamente de la heladera (¿4-5° C?). Podría ser suficiente retirar la jeringa de leche unos 30 minutos antes de alimentar y mantenerla a temperatura ambiental o dentro de la unidad del paciente (cuna o incubadora). Cabe recordar que no debe utilizarse el microondas bajo ningún punto de vista. Los glóbulos de grasa de la leche pueden calentarse en forma despareja y causar quemaduras en forma inadvertida. La LH nunca se coloca en el microondas ya que, además, éste inactiva ciertos nutrientes. En todos los casos, participar a los padres en estos cuidados.

¿A QUÉ LLAMAMOS *INTOLERANCIA ALIMENTARIA*?

Cuando está presente alguno de los siguientes factores:

- Distensión abdominal significativa y descoloración del abdomen.
- Signos de perforación.
- Presencia de sangre macroscópica en deposiciones.
- Residuos gástricos entre el 25 y 50% del volumen total de la toma por 2-3 alimentaciones.
- Residuo gástrico bilioso.
- Apneas, bradicardias.
- Inestabilidad cardiorrespiratoria.

Frente a alguno de estos signos, la enfermera procederá a suspender la toma y a comunicar y registrar sus hallazgos.

CUIDADOS INDIVIDUALIZADOS PARA EL NEURODESARROLLO

" Cuanto más movimientos hace el feto con la boca, menos se agita su cuerpo. Realiza ya los prototipos de comportamiento correspondiente a los actos de lamer, comer, besar y hablar que constituirán el eficaz tranquilizante que le acompañará de por vida. No ha nacido uno aún, y ya se está uno tejiendo Un ser humano no puede desarrollarse más que tejiéndose con otro".

Boris Cyrulnik.

La enfermera debe saber que la posición en que se alimenta al RN puede influir en la organización del bebé y su tolerancia. Los ***cuidados individualizados*** de ***enfermería*** aportan tanto o más que los equipos tecnológicos sofisticados. Las posiciones atípicas, las deformaciones posturales y ciertos patrones de movimientos, pueden afectar adversamente el desarrollo motor y la futura succión nutritiva. La succión-deglución adecuada, que permita a un niño prematuro alimentarse con éxito, depende en gran parte del cuidado posicional desde el nacimiento, la protección del estrés del ambiente de la Unidad, de la inclusión de los padres en el cuidado y del fomento del vínculo amoroso con

la madre. Por todo esto, para ambos, la alimentación trasciende el hecho de dar y recibir leche.

CUÁNDO COMENZAR CON LA SUCCIÓN AL PECHO

Una vez extubados los bebés fisiológicamente estables, pueden ser puestos a ***succionar al pecho*** vacío. No hay una EG exacta ni normas con respecto al peso. Se basa en la observación del bebé, en su estabilidad cardiorrespiratoria, siempre que haya una mamá dispuesta. Puede ser entre la semana 30-32 en adelante. Nyqvist, enfermera del University Children's Hospital de Uppsala (Suecia), reporta en su investigación el inicio de la alimentación al pecho en una media de poco más de 33 semanas de EG (entre 27,9 y 35,9 semanas). Esto demuestra gran variabilidad y la importancia del cuidado individualizado, lo mismo que el peso medio que fue de 2.060 g (entre 911 y 3.130 g)[25].

PROGRAMA DE APOYO A LAS *MADRES* QUE SE EXTRAEN LECHE EN LA UCIN

Cuando el equipo de una Unidad decide la conveniencia de alimentar a los bebés prematuros con leche de su propia madre, es necesario que se elabore una política escrita para que todo el personal -rotantes, estudiantes y profesionales de nuevo ingreso- puedan acceder a su lectura. Al emprender esta tarea, debe contarse con el consenso del equipo, ya que los diferentes mensajes confunden a los padres, dificultan el funcionamiento y con frecuencia "boicotean" los esfuerzos de quienes impulsan el proyecto. Una alternativa es armar un equipo de apoyo que refuerce el trabajo del conjunto de los profesionales y que actúe como consultores a quienes acudir frente a casos difíciles[26].

Cuando una madre no desea extraerse leche, o desiste al tiempo de hacerlo por considerarlo estresante, debe ser respetada en su decisión y recibir el apoyo del equipo para encontrar su propia forma de relacionarse afectivamente con su bebé alimentándolo con fórmula.

CUÁNDO COMENZAR

Las madres deberían comenzar su estimulación tan pronto como puedan después del parto. Una o dos extracciones (es natural no obtener más que unas gotas de calostro) en las primeras veinticuatro horas sería suficiente. En los días posteriores, deberá ir aumentando el número de extracciones gradualmente hasta llegar a estimularse unos 15-20 minutos de cada pecho de 7 a 8 veces diarias.

CÓMO EXTRAER LECHE MATERNA

La extracción puede ser manual, en forma directa sobre un recipiente estéril de boca ancha. Es más económico y evita pasos intermedios potencialmente contaminantes. Suele resultar agotador cuando se hace en forma prolongada. Existen variedad de modelos de sacaleches manuales, siendo desaconsejados los que colectan la leche junto a una pera de goma, por la posibilidad de contaminación de ésta con el látex. Si se va a utilizar sacaleches, son preferibles las ***bombas sacaleche*** eléctricas. Su uso está asociado con una mayor producción de leche. El método de extracción simultánea de ambos pechos permite un nivel sérico mayor de ***prolactina*** y de concentración de ***grasas***, además de ahorrar tiempo[27]. Las madres internadas, en el postparto inmediato, podrán extraerse leche en la habitación si cumplen con las condiciones de higiene. El Servicio deberá habilitar una sala ("centro de lactancia") donde las madres puedan realizar las extracciones después de su alta.

CONDICIONES QUE DEBE REUNIR EL CENTRO DE LACTANCIA

La sala puede tener varias bombas eléctricas para que las madres compartan (los sets de extracción son individuales). Debe contar con:

- sillas o sillones, pileta, mesada,
- antiséptico para el lavado de manos,
- detergente neutro y cepillos para el lavado de los sacaleches,
- toallas de papel descartables, y recipientes estériles para la recolección.

Además, tiene que tener:

- un armario para guardar los contenedores de leches en recipientes cerrados con el nombre de cada bebé,
- cinta adhesiva y lapicera para rotular cada frasco con el nombre del niño,
- fecha y hora de extracción.

Puede colocarse un panel donde cada madre deje una foto de su hijo, lo cual favorece la liberación de ocitocina y hace más agradable la extracción mecánica.

Para el ingreso (restringido sólo a las madres):

- Lavado de manos estricto, como para ingresar a la Unidad.
- Garantizar baño higiénico diario de la madre. No es necesario desinfectar los pezones.
- Pelo atado, sin pulseras ni anillos.
- No ingresar abrigos, carteras, teléfonos, comida, etcétera.
- Mantener mesadas y sector limpio y ordenado.

Cada institución tiene distintas normativas de higiene y asepsia. En algunos Servicios, se cambia el set de sacaleche después de cada extracción por otro estéril. En otros lugares, se lo lava con detergente neutro, se lo seca con toalla de papel y se lo guarda en recipiente cerrado, rotulado con el nombre del bebé. El set es reutilizado por la misma madre durante 24 horas, cambiándose por uno estéril una vez al día[28].

APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS DE LA *LACTOGÉNESIS* A LA EXTRACCIÓN MECÁNICA

El extractor eléctrico debería ciclar con una frecuencia similar a la que succiona un bebé de término (entre 10 y 30 veces por vez). La presión puede ser baja al comenzar, para incrementarla gradualmente, de acuerdo con la tolerancia de la madre. Llevar a cabo una o dos extracciones nocturnas, cuando los niveles de prolactina son más elevados, incrementa la producción. Al comenzar, hacerse masajes suaves en los pechos, realizar respiración profunda y adoptar una posición cómoda, que favorezcan la eyección de leche. No es conveniente suspender la extracción en tiempos estrictos. Debe esperarse que el pecho deje de gotear un minuto por lo menos. Esto evitará que conductos semiocupados se tapen y favorezcan un proceso inflamatorio. La remoción incompleta de leche, especialmente en los primeros días y semanas, dispara una cascada de respuestas inhibitorias locales y centrales que comprometen su producción. El estímulo de la prolactina a través del vaciamiento mamario aumentará el volumen lácteo y la concentración de lípidos, ya que la prolactina estimula directamente la actividad de la lipasa lipoproteica para captar ácidos grasos al epitelio mamario.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA LECHE MATERNA (LM)

RECIPIENTES PARA RECOLECTAR LECHE

- Las bolsas de polietileno son prácticas pero favorecen la pérdida de grasas, lo cual puede ser significativo para un RNPT que necesita suficientes calorías.
- Los contenedores de plástico -polipropileno (flexibles), policarbonato (rígidos)- o de vidrio (estériles) disminuyen la posibilidad de contaminación y la pérdida de grasa o células adheridas a sus paredes.
- Se ha descrito el riesgo del policarbonato, que podría liberar sustancias tóxicas al ser expuestos al calor de la esterilización. Pueden provenir del reciclado de plásticos y deberían estar distinguidos por "PC"[29].
- Es preferible utilizar recipientes esterilizados por autoclave, en vez de óxido de etileno, los cuales requieren ventilación adecuada para evitar acumulación de tóxicos en la leche que se administrará al bebé.
- No debe guardarse LH en biberones con la tetina agujereada expuesta.

¿CUÁNTO ES SUFICIENTEMENTE FRÍO? ALMACENAMIENTO Y *PROPIEDADES ANTIOXIDANTES* DE LA LECHE HUMANA

Algunos estudios sostienen que la LH recién extraída puede conservarse unas horas a temperatura ambiente no mayor de 25° C. Sin embargo, éstos se refieren a la alimentación de bebés sanos. Cuando se habla del tratamiento de la LM para RNPT de PN <1.500 g, la leche debería refrigerarse recién obtenida. En la heladera de la Unidad (4° C), puede mantenerse entre 24 y 48 horas (no deben pasar más de 48 horas desde la extracción hasta que sea administrada al bebé)[30].

Cuando el bebé permanece en ayunas por su estado crítico o en forma circunstancial por una cirugía o intolerancia alimentaria, la LM puede congelarse o "freezarse". En Argentina, los freezers hogareños comercializados alcanzan temperaturas de -12°C a -18°C. Para los prematuros más pequeños, no debería utilizarse leche freezada por más de 3 semanas. Toda leche descongelada, convenientemente rotulada, se emplea dentro de las 24 horas o se descarta. La LH fresca aumenta la actividad antioxidante, que disminuye con el almacenamiento. Para preservar esta actividad, sería preferible que el bebé la consumiera lo más fresca posible y sólo freezarla cuando fuera indispensable[31]. Los prematuros nacen con relativa deficiencia de capacidad antioxidante y se ven expuestos al estrés oxidativo por ventilación mecánica, oxígeno, hierro, infecciones, NPT y transfusiones, entre otros. La ingesta de leche humana fresca incrementa rápidamente la concentración de antioxidantes en el RN. Esto explicaría la protección que otorga la LH contra la NEC y la ROP a diferencia de la fórmula láctea que tiene menor

>> **TABLA 8.** Problemas en la transición a la succión

PROBLEMAS POTENCIALES DURANTE LA ALIMENTACIÓN ORAL DEL PREMATURO
Aversión oral (hipersensibilidad por la presencia de cuerpos extraños en la cavidad oral: sondas de aspiración y alimentación, tubo endotraqueal...).
Solución: gradual desensibilización, ayudando a relacionar la estimulación oral con sensaciones placenteras.
Protrusión de la lengua: imposibilidad de ubicar la lengua envolviendo el pezón, para ejercer una presión negativa adecuada para extraer la leche.
Incoordinación de la succión deglución: falta de habilidad para respirar mientras succiona y traga la leche.
Solución: practicar precozmente con el pecho vacío.

capacidad antioxidante. En el almacenamiento, decrece la vitamina, C pero se mantienen estables las vitaminas A, D y E. La exposición a la luz favorece la liberación de radicales libres, al igual que el almacenamiento con fortificadores (hasta 24 horas, ya que éstos también aumentan la osmolaridad el 4%).

TRANSICIÓN A LA ALIMENTACIÓN AL PECHO DIRECTO

"Al cogerla tengo que tener mucho cuidado. Es como tratar de cargar un montoncito de agua sin que se derrame. Me siento en la mecedora, la acuno, y al primer quejido, empiezo a dar leche como una vaca tranquila. Ella vuelve a ser mía, pegadita a mí, dependiendo de mí, como cuando sólo yo la conocía y vivía en mi vientre".

Gioconda Belli

CÓMO FAVORECER LA ALIMENTACIÓN DEL NIÑO EN LA UCIN

Mejorar el entorno físico, ambiental y sensorial. Frente al "rechazo" (batalla, escupe el pezón, se tira para atrás, se duerme): mecerlo, hablarle, bajar la luz y los estímulos, y favorecer la organización y el contacto visual. Estimular la activación del sistema táctil mediante: el abrazo materno, el masaje suave del labio, la cara interna de la mejilla y la lengua. Buscar el tono flexor. Música suave con ritmo regular. Evitar cruzar el umbral de estrés del bebé.

El proceso madurativo para que un bebé prematuro llegue a la etapa de succión del pecho con las menores dificultades posibles comienza, como se mencionó antes, desde la recepción en la Unidad, con los cuidados para el neurodesarrollo en la incubadora. En el útero, el feto ya es capaz de succionar a la semana 12-15 de gestación. También puede deglutir, a la semana 20, entre 13 y 16 cc de líquido amniótico en 24 horas. A las 30 semanas, deglute entre 400 y 500 cc de líquido al día. A las 32-34 semanas de EG, suele estar capacitado para coordinar la succión-deglución. Esto significa que los bebés prematuros y de término comienzan la vida extrauterina con notable experiencia. Se describen dos tipos de succión: nutritiva (con deglución de líquido) y no nutritiva (sin deglución). La tasa de de la primera es la mitad de la segunda (2 por segundo). El recién nacido de término presenta un patrón maduro de succión: entre 10-30 por vez. La relación succión-deglución-respiración es 1:1:1. El patrón inmaduro del RNPT es de 3 a 5 succiones por episodio. Este intento puede tener implicancias sobre los parámetros vitales del bebé (aumento de la frecuencia respiratoria, aumento o descenso brusco de la frecuencia cardiaca, desaturación). Las succiones son seguidas por pausas de igual duración en las que deglute, respira y se recupera. A mayor EG corregida, progresará la relación succión-deglución y el volumen de leche obtenida.

USO DEL CHUPETE (O CHUPÓN, SEGÚN EL PAÍS)

Para los RNPT internados en una UCIN, donde son sometidos a tratamientos invasivos, la succión no nutritiva al chupete puede aportarle beneficios en la disminución del estrés y efectos analgésicos ante los estímulos dolorosos, aun durante la etapa de asistencia respiratoria mecánica.

La succión del chupete desencadena la excreción de hormonas gastrointestinales durante la alimentación por sonda y en ausencia materna, que contribuyen a la saciedad, a la absorción de los nutrientes y a facilitar el sueño del bebé en el ambiente de la Unidad[32].

CONCLUSIONES

Con el nacimiento, se interrumpe la simbiosis que caracteriza la ***relación madre-hijo*** durante el curso del embarazo. Al nacer, el bebé abandona bruscamente un mundo seguro, donde todos los estímulos llegan atenuados por las paredes uterinas que lo sostienen y acarician[33].

Cuando el nacimiento se produce imprevistamente, antes del término, el niño prematuro ingresa a la dolorosa experiencia de un mundo de manipulaciones, maniobras invasivas y estímulos para los cuales carece de recursos para enfrentar.

Los padres, en forma repentina, se ven obligados a manejar sus sentimientos de duelo, frustración e incompetencia.

El personal de Neonatología se encuentra con personas que "no entienden" y frecuentemente requieren la misma respuesta repetidas veces, expresando así necesidades especiales de escucha, claridad en la información, disponibilidad, veracidad y solidaridad. También están pidiendo que se los ayude a reencontrar interés, energías y esperanzas para un nuevo día. El bebé, a su vez, es sujeto de derechos, como recibir la mejor atención médica, con ***cuidados individualizados*** que contemplen sus tiempos y necesidades. Es decir, descubrir las necesidades de cada RN y su familia (individuales) es un objetivo por el cual nos debemos interesarnos y preocuparnos.

El equipo en su conjunto debe desarrollar habilidad para infundir esperanzas y comprensión, respetando las particularidades culturales de cada familia, sin paternalismos ni toma de decisiones por ellos. Las enfermeras representan, por la continuidad de atención, el punto de encuentro entre la familia, el bebé y el Servicio.

En resumen, las mejores posibilidades para disminuir la mortalidad y las secuelas en el neonato prematuro pueden ser el resultado no sólo de grandes progresos tecnológicos, sino también de un conocimiento cuidadoso del comportamiento del bebé, visto desde una perspectiva integral donde la ***lactancia*** y el vínculo amoroso con los padres ocupa un lugar privilegiado.

"Alejadme de la sabiduría que no llora, de la filosofía que no ríe y de la grandeza que no se inclina ante los niños".

Gibran Khalil Gibran.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelly E. et al. Inmunohistochemical Localization of Epidermal Growth Factor and Its Receptor in the Developing Human Stomach. Archives of Disease in Childhood 1994; 71 (1).
2. Mason-Wyckoff M. et al. Nutrition: Physiologic Basis of Metabolism and Management of Enteral and Parental Nutrition. En: Kenner C. Comprehensive Neonatal Nursing: A physiologic Perspective. Saunders 2003; 425-447.
3. Slater-Meyer L. P. Development of the GI Tract (Intensive Care of the Fetos and the Neonate). Spitzer Ed. Mosby 1996.
4. Ewer E et al. Gastric Emptying in Preterm infants. Archive of Disease in Childhood 1994; 71 (1).
5. Rogido M. "Aspectos prácticos en el manejo nutricional del RN de muy bajo peso". Revista Temas de Enfermería Neonatal. Septiembre 2002. Vol. 2, Nº 4.
6. Lucas A., Bloom S. R. Metabolic and Endocrine Consequences of Depriving Preterm Infants of Enteral Nutrition. Acta Paediátrica Scandinavia 1983; 72 (2).
7. Premji S. Journal of Perinatal and Neonatal Nursing. January-March 2005.
8. HO W, Yen L, Hsieh Y et al. Early vs Late Nutrition Support in Premature Neonates with Respiratory Distress Syndrome. Nutrition 2003; 19 (3).
9. Atkinson S. Human Milk Feeding of the Micropremie. Clinics in Perinatology March 2000. Vol 27, Nº 1.
10. Schanler R. Suitability of Human Milk for the Low Birthweight Infant. Clinics in Perinatology 1995. Vol. 22.
11. Convert R,, Barmann B et al. Prior Enteral Nutrition with Human Milk Protects against Intestinal Perforation in Infants who Develop NEC. Pediatrics Res. 1995; 37.
12. Schanler R. Op. Cit.
13. Lucas A., Morley R., Cole T. et al. Breast Milk and Subsecuent Intelligence Quotient in Children Born Preterm. Lancet 1992; 339.
14. Hylander M. A., Strobino D. M. et al. Human Milk Feedings and Retinopathy of Prematurity (ROP) among VLBW Infants. Pediatric Res. 1995; 37.
15. Schapira I., Dinerstein A., Nieto R. y col. "Crecimiento y neurodesarrollo". Pediatric Research 2005.
16. Pose G. *Ser padres prematuros, el parto prematuro, el nacimiento y la relación con el bebé.* Del Candil, Buenos Aires, 2004.
17. Kuschel C.A., Harding J. E. Multicomponent Fortified Human Milk for Promoting Growth in Preterm Infants (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 3, Update Software, Oxford, 2003.
18. Schanler R. et al. Human Milk for the Hospitalizad Preterm Infant. Seminary of Perinatology 1994; 18.
19. Lucas A. Randomized Outcome Trial of Human Milk Fortification and Developmental Outcome in Preterm Infants. American Journal of Clinical Nutrition 1996. Vol. 64; 142 -151.
20. Arges L. y col. "Leche humana y nutrición del prematuro pequeño." Nutrición Hospitalaria 2004; 19: 236-242.
21. Malerba M. C. "Lactancia en prematuros menores de 1500 gramos en la UCIN". Monografía final del Curso Superior de LM. Sociedad Argentina de Pediatría, Buenos Aires, 2005.
22. Quiroga A. "Alimentación por gavage intermitente, revisando técnicas". Temas de Enfermería Neonatal. Agosto 2001. Vol. 1 Nº 3.
23. Shahirose S. "Ontogenia del SGI y su impacto sobre la alimentación del RNPT". Neonatal Network 2000. Vol. 3 Nº 3.
24. Mc Grath J. Feeding Developmental Care of Newborns and Infants, de Kenner- Mc Grath, Mosby, USA, 2004.
25. Nyqvist K, et al. The Development of Preterm Infant's Breastfeeding Behavior". Breastfeeding paper of the month. Unicef. Septiembre 1999.
26. Un ejemplo de esta iniciativa es el Equipo de Apoyo a la Lactancia que desde el año 1997 funciona en el Servicio de Neonatología del Sanatorio de la Trinidad en Palermo, Buenos Aires, Argentina.
27. Spicer K. What Every Nurse Needs to Know about Breast Pumping". Neonatal Network. Junio 2001. Vol. 20 Nº 4.
28. Sanatorio de la Trinidad en Palermo, Buenos Aires, Argentina.
29. Enviromental Working Group. En: www.ewg.org/babysafe.
30. Tully M.R. Recommendations for Handling of Mother's Milk". Journal of Human Lactation 2000. Vol. 16 Nº 2.
31. Hanna N., Ahmed K., Manwar K et al. Effect of Storage on Breastmilk Antioxidity Activity. Arch dis child fetal neonatal 2004; 89.
32. Nyqvist K. Lista de Enfermería Neonatal. Neonatal-talk liststar.bizjet.com.
33. Malerba M. C. "El rol educativo de la enfermera en el fomento de la lactancia en la UCIN". Revista de Enfermería Neonatal. Julio 2007. Año 1.

NECESIDADES DEL RN RECIBIENDO NUTRICIÓN PARENTERAL. CUIDADOS DE ENFERMERÍA

Mónica Barresi

"Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo".

Friedrich Wilhelm Nietzsche

INTRODUCCIÓN

Luego del nacimiento, el recién nacido de riesgo deberá afrontar unos de los desafíos más importantes para su crecimiento y su desarrollo: lograr una nutrición adecuada.

En neonatos enfermos, el crecimiento y el desarrollo con un soporte nutricional pueden influir en OBTENER RESULTADOS MÁS favorables de la morbilidad y mortalidad infantil. Sin embargo, aun existen dudas y controversias con relación al tiempo de permanencia de la ***nutrición parenteral*** total (NPT), su inicio, los nutrientes específicos que deben utilizarse, las vías de acceso menos agresivas e, incluso, preguntas vinculadas con las complicaciones que pueden derivar a largo plazo,POR su permanencia y POR un inadecuado aporte.

El personal de enfermería debe responder a las demandas de los cuidados de salud de estos neonatos que requieren de una nutrición adecuada. Por ello se necesita un personal calificado y entrenado.

OBJETIVO DE LA NPT:

La NPT es utilizada para proveer calorías adecuadas para el crecimiento, así como también para alcanzar las necesidades de hidratos de carbono, proteínas, grasas, minerales y vitaminas. Puede ser empleada para dar soporte nutricional completo o junto con alimentación enteral para el aporte de una parte de los requerimientos diarios.

Con la administración de nutrientes por vía parenteral en forma precoz, mejora el crecimiento y la ganancia ponderal, y se favorece la capacidad inmunológica y el crecimiento cerebral. El balance nitrogenado positivo promueve la cicatrización más rápida de las heridas quirúrgicas y, en la displasia broncopulmonar, la reparación del tejido y el desarrollo alveolar.

INDICACIONES

La NPT consiste en la administración de nutrientes en el organismo a través de la vía endovenosa. Está indicada en todos aquellos pacientes con incapacidad de ingerirlos por vía oral, para cubrir sus necesidades nutricionales ante la incapacidad de su sistema digestivo.

Puede utilizársela con:

- El recién nacido pretérmino de muy bajo peso.
- El recién nacido que a causa de su enfermedad no pueda recibir alimentación oral por más de 3 días.
- El recién nacido con trastornos gastrointestinales que afecten la posibilidad de nutrición enteral (síndrome de intestino corto, enterocolitis necrotizante y atresias intestinales).
- Postoperatorios quirúrgicos en quienes no se iniciara la nutrición enteral por 3 ó 4 días.
- El recién nacido con insuficiencia respiratoria grave.

NECESIDADES NUTRICIONALES DEL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO Y EL PREMATURO

Éstas necesidades están basadas en los requerimientos de mantenimiento y de crecimiento, asumiendo que el crecimiento postnatal se aproxima al intrauterino en la misma edad postconcepcional.

Con relación al peso, a la edad gestacional y a los días de vida, se calculará el aporte calórico, de agua, proteínas, lípidos, carbohidratos, minerales y vitaminas. Estas necesidades se describen en otras secciones de este libro.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

VÍAS PERIFÉRICAS

Preferentemente, se utilizan vías de grueso calibre, por períodos cortos y cuando la concentración de glucosa sea menor al 12,5%.

Indicaciones: Cuando la alimentación enteral no es suficiente y cuando se prevé la nutrición parentera! por un breve tiempo.

Ventajas: Menos invasiva, sin técnica quirúrgica.

Desventajas: Problemática al emplearla por períodos largos. Múltiples punciones. Porcentaje de glucosa limitado al 12,5%

2. VÍAS CENTRALES

Catéter umbilical venoso, hasta colocar en forma programada un catéter percutáneo central.

Canalización umbilical.

Canalización venosa central por punción periférica: acceso de larga permanencia. Son los llamados catéteres percutáneos de ubicación central (punta de catéter en vena cava superior o en vena cava inferior a la entrada de aurícula derecha).

Catéteres de larga permanencia (en aquellos pacientes que requieren nutrición parenteral por tiempo muy prolongado o cuando los accesos venosos por inserción periférica se hayan agotado). Son colocados por vía quirúrgica.

Indicaciones: Terapias prolongadas. Facilita el manejo nutricional.

Ventajas: Porcentaje de glucosa mayores al 12,5%. Menos estresante y doloroso para el bebé porque no requiere punciones reiteradas.

Desventajas:

- Aumenta el riesgo de sepsis.
- Complicaciones mecánicas (obstrucción, rotura de catéter, flebitis, infiltración).
- Trombosis de vasos grandes.

PARA INICIAR LA INFUSIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL DEBEMOS CONTAR CON:

EQUIPO

- Solución para nutrición parenteral preparada adecuadamente y en forma aséptica.
- Set de bomba que debe ser fotosensible (resistente a la luz), debido a la múltiple evidencia de que los lípidos en contacto con la luz se fosforilan y eliminan radicales libres.
- Filtro para nutrición parenteral antimicrobiano.
- Compresa lisa estéril.
- Gasas estériles.
- Camisolín estéril.
- Gorro y barbijo.
- Solución antiséptica.

IMPORTANTE: Por tratarse de soluciones ricas en nutrientes que favorecen el crecimiento de bacterias patógenas, se recomienda su preparación y su manipulación con estricta técnica aséptica.

La mayoría de los hospitales posee un servicio que prepara las nutriciones parenterales bajo flujo laminar.

Si hay más de un paciente con NPT en la unidad, serán preparadas todas juntas en un mismo procedimiento, por una enfermera que actuará como operadora. Esta enfermera se vestirá de forma estéril y tendrá otra que será su asistente.

- La enfermera asistente reunirá el material sobre la mesada limpia según técnica.
- Previo lavado de manos con antiséptico, la enfermera operadora se vestirá con gorro, barbijo, camisolín y guantes.
- La enfermera asistente ofrecerá los demás materiales según estricta técnica aséptica.
- Extenderá sobre la mesada la compresa lisa estéril.
- Colocará sobre la compresa, set de bomba microgotero, filtro para NPT, gasas estériles y antiséptico.
- Abrirá la bolsa que protege el sachet que contiene la NPT.
- Realizará antisepsia del tapón del sachet de NPT.
- Conectará la tubuladura al sachet sin contaminarse.
- Purgará el circuito.
- Tomará el extremo del circuito con 2 gasas embebidas en antiséptico y 2 gasas limpias para envolver las conexiones.
- ES RESPONSABILIDAD DE ENFERMERÍA buscar la conexión al catéter y dejará expuesta la conexión mientras pinza la NPT que el RN tiene conectada y programa la bomba con el goteo indicado.
- TAMBIÉN ES RESPONSABILIDAD DE ENFERMERÍA limpiar la conexión, desconectar y conectar la nueva NPT, asegurándose que rápidamente comience a funcionar con el nuevo goteo, desclampeando todos los sistemas de seguridad, para evitar que retorne sangre y se tape el catéter. Luego, se tapan las conexiones con gasa estéril y se fijarán con tela.
- **Antes de conectar la nutrición verificar el nombre y apellido del bebé y la fecha.**
- Verificar ritmo de infusión con la indicación.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

- Observar estricta técnica aséptica.
- Verificar correcto purgado de la tubuladura.
- Asegurar las conexiones y sellarlas con gasa y tela adhesiva si es necesario.
- Verificar goteo de infusión y volumen total con la bomba, así como también que todos los sistemas de clampeo estén abiertos.

VALORACIÓN CLÍNICA DE ENFERMERÍA

- Controlar signos vitales.
- Controlar ritmo diurético.
- Evaluar presencia de edema.
- Valorar turgencia de la piel.
- Tomar la densidad urinaria por multistix una vez por turno si es necesario.
- Detectar de manera precoz signos de alarma de complicación en el sitio de entrada del catéter: estado de la piel y color (despigmentación).
- Asegurar que se sabe la ubicación de la punta del catéter para evitar complicaciones serias (Hemopericardio, líquido en espacio pleural, etcétera).
- Manejar cuidadosamente el catéter para que no haya entrada de aire e infección.
- No usar catéter para otras infusiones o extracciones.
- Pesar diariamente.
- Tomar la talla y el perímetro cefálico semanal.

LABORATORIO

- Glucemia: control diario o una vez por turno si el paciente lo requiere, por medio de tiras reactivas o laboratorio.
- Glucosuria: 2-6 veces por día.
- Electrolitos: diario hasta estabilización
- Hemograma: semanal.
- Triglicéridos: diario durante los 5-7 primeros días.
- Bilirrubina (directa): semanal.
- Gases capilares: al menos semanal, para evitar acidemia o alcalemia asociada a la NPT.
- Amonio: semanal si los aminoácidos no son específicamente para neonatos

COMPLICACIONES

- Infección en el sitio de punción o sistémica.
- Infiltración, verificar induración.
- Alcalosis/acidosis metabólica.
- Hiperamonemias.
- Hipohiperglucemia.
- Enfermedad hepática colestásica.
- Hiperbilirrubinemia por colestasis.
- Hiperlipidemia.
- Disfunción plaquetaria.
- Depósito de lípidos en vasos sanguíneos pulmonares.

REGISTROS Y COMENTARIOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA

Es fundamental el registro de inicio de la nutrición, mL/hora y el acceso por donde infunde.

Realizar el balance estricto de ingresos y egresos, de acuerdo con las normas de cada servicio y con el estado clínico del recién nacido.

El desarrollo científico-técnico alcanzado en las últimas décadas, acompañado de la evolución de las nuevas tecnologías, la incorporación de nuevos medicamentos y el aporte de nuevos descubrimientos en el soporte nutricional han influido en la evolución favorable del neonato enfermo y, por tanto, han contribuido en el aumento de la sobrevida. Sin embargo, esta técnica no está exenta de complicaciones, algunas de ellas muy serias. Es fundamental la función y la dedicación de enfermería para lograr los mejores resultados posibles en recién nacidos que requieren NPT y para evitar complicaciones

Se recomienda una radiografía de tórax, al menos, una vez por semana, con el brazo siempre en la misma posición (aducción, al lado del tórax), para ver la posición de la punta del catéter, que no debe estar dentro de la aurícula derecha. Asegurarse de que el catéter no haya migrado.

Es conveniente que la solución de NPT por vía central contenga ***heparina*** a 1U/mL de solución. Esto disminuye complicaciones, puede actuar como "factor clarificador del plasma" para los lípidos y no produce complicaciones ni hemorragias.

En cuanto a qué soluciones utilizar y cómo iniciar y avanzar la ***nutrición parenteral***, se deben tomar las decisiones según el lugar de trabajo. Lo óptimo es tener soluciones "estándar" de inicio (con 1-2 g/kg día de proteínas, % de dextrosa entre 5-10% y una solución de intralípidos que brinde 1 g/kg/día). Luego, son importantes las decisiones médicas en equipo interdisciplinario con farmacia y nutrición, basadas en la necesidades del recién nacido y los resultados de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II , Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A. Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

5 CATETERIZACIÓN VENOSA CENTRAL PERCUTÁNEA: TÉCNICA DE COLOCACIÓN Y CUIDADOS DE ENFERMERÍA

Fernanda Egan

Los catéteres venosos centrales percutáneos se comenzaron a utilizar en los RN desde los años 70. En la década del '80, es cuando se introducen en todas las (Unidades de Cuiaddos Intensivos Neonatales) UCIN y se comienzan a publicar los primeros estudios.

Con anterioridad a estos trabajos, el acceso intravenoso se encontraba limitado al uso prolongado de catéteres umbilicales, Butterfly, Angiocath y catéteres intravenosos que se infiltraban o se deslizaban durante su manejo cotidiano. Al agotarse los acessos periféricos, había que colocar un catéter quirúrgicamente. El procedimento de la ***canalización quirúrgica*** de una vena y la ubicación del catéter en una vena central consta de anestesia local o general, de una incisión y de la ligazón de la vena; la circulación se afecta si no se mantiene a través de vasos colaterales. Loeff y colab. estudiaron el costo institucional del procedimiento quirúrgico de colocación de un catéter, encontrando que es tres veces mayor que la colocación percutánea.

Debido a que la ***cateterización venosa percutánea*** es menos costosa, menos traumática para el RN y puede ser colocada facilmente por un equipo de ***enfermería*** entrenado en la colocación, el control y el mantenimiento de la vía, hoy en día es la primera línea de elección para el acceso intravenoso prolongado.

La colocación consiste en la inserción de un catéter de *silastic* o poliuretano de pequeño calibre en un vaso periférico y su dirección hacia una posición central. La inserción se realiza mediante una aguja de metal o plástica de alto calibre, a través de la cual se pasa el catéter; una vez que el vaso es canulado, la aguja se retira.

Indicaciones:

- Pacientes que requieren alimentación parenteral, cuya concentarnción de dextrosa (mayor 12,5%) no permita la administración por vía periférica.
- Pacientes que requieran terapéutica endovenosa de larga permanencia.

Ventajas:

- No se liga ningun vaso.
- No requiere de herida quirúgica, lo cual disminuye el riesgo de infección en el sitio de inserción.
- Es un procedimiento rápido y fácil de realizar.

Desventajas:

- Posibilidad de sangrado, sobre todo en los prematuros, por el tamaño de la aguja.
- Se puede deslizar el catéter al curarlo o manipularlo, por no encontrarse fijado correctamente.
- No se puede medir la presión venosa central (PVC).
- No se puede administrar sangre.
- No se puede tomar muestras de sangre.

Sitios de inserción:

Investigaciones realizadas revelan que el mayor riesgo de infección sistémica depende de la densidad de colonización en el sitio de inserción.

Por ello, las venas son sítios de primera elección:

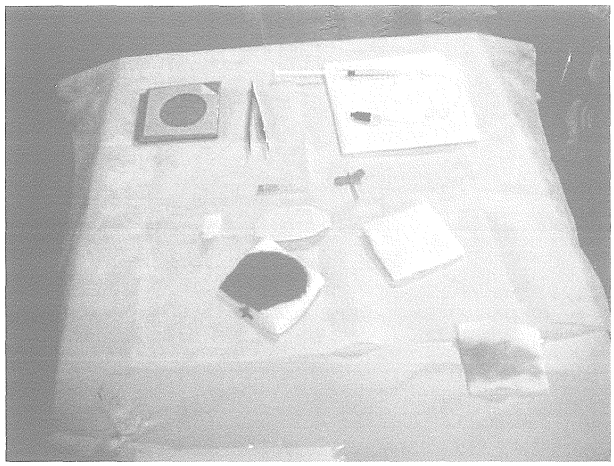
- Basílica.
- Cefálica.
- Axilar.
- Miembros inferiores.

La yugular tiene mayor riesgo de colonización por la cercanía con el tracto respiratorio. El riesgo de colonización es algo menor en la vía femoral

EQUIPO NECESARIO (VER FOTO 1)

- Camisolín.
- Gorro.
- Barbijo.
- Guantes.
- Solución antiséptica (clorexidina solución).
- Gasa.
- Compresa lisa.
- Compresa fenestrada.
- Jeringa de 5 ó 10 mL (IMPORTANTE: recordar que no debemos usar jeringas de menos de 5 mL, debido a que la jeringa de menos volumen ejerce mayor presión al catéter, pudiendo provocar su ruptura).
- Solución fisiológica ampolla.
- Catéter percutáneo.
- Butterfly 19.
- Pinza delicada.
- Gasa pequeña.
- Apósito adhesivo transparente.

>> FOTO 1.



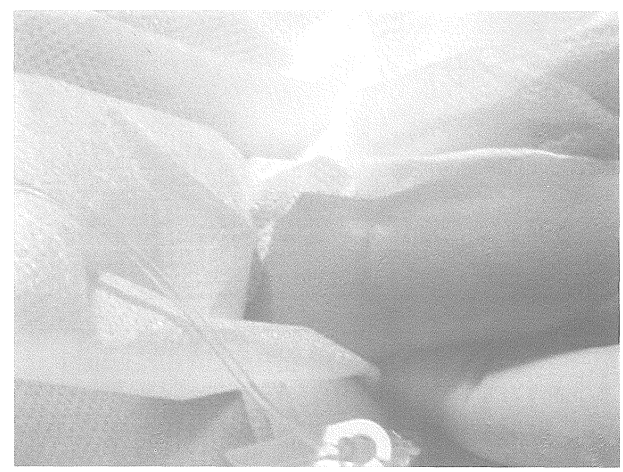
PROCEDIMIENTO

Luego de seleccionar el sitio de punción:

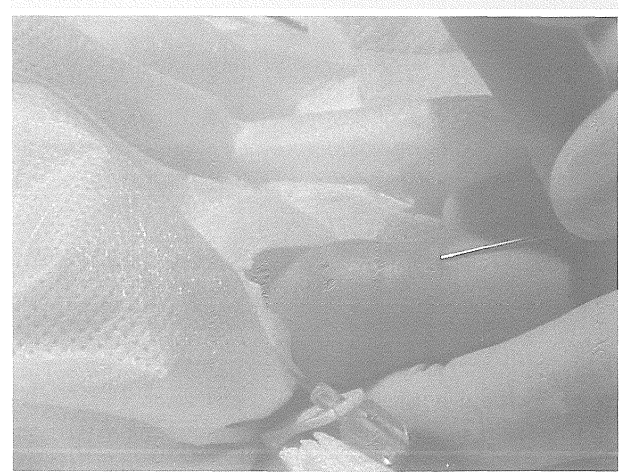
- Se procede a la higiene y antisepsia de la zona, que primero se realizarán con clorhexidina al 4% y luego clorhexidina solución al 2% (en los países que aún no tienen clorhexidina, se utiliza iodopovidona, con la precaución de dejarla actuar 60 segundos y después retirala con agua destilada estéril).
- Mientras el operador prepara la mesa con todo el material, el ayudante mide desde el sitio de punción a la posición central (vena cava superior o inferior, a la entrada de la aurícula). Esto permite tener un parámetro de cuánto debe introducirse el catéter.
- El parámetro externo para poder hacer una correcta medición cuando se usa una vena periférica superior es ir desde el sitio de punción, pasando por la axila, hasta por encima de la mamila derecha. Independientemente que se punce el lado izquierdo, la medición debe realizarse hacia la mamila derecha, porque es el parámetro externo que más se acerca a la entrada de la aurícula derecha, donde desemboca la vena cava superior.
- Se recomienda que la cabeza del (recién nacido) RN mire al operador durante la inserción, ya que si la vena es externa puede desviarse por alguna colateral hacia las venas del cuello. Colocar la cabeza del mismo lado podría ocluir parcialmente esta venas, evitando que se desvie el catéter.
- Si la vena es la externa, va a pasar por la clavícula, por lo que hay un trayecto un poco más extenso.
- Con todo el material listo, colocar la compresa lisa con el catéter purgado con solución fisiológica. Controlar la permeabilidad del catéter infundiendo y verificando que no pierda. Contar con una pinza delicada y una aguja 19G cerca del RN.
- Luego colocar la compresa fenestrada y realizar la segunda antisepsia con clorehexidina solución.
- Efectuar la punción del vaso seleccionado, con la aguja 19G. Una vez obtenido retorno venoso, introducir el catéter, primero en forma manual y luego con la pinza. Introducirlo según la medición previa.
- Retirar la aguaja con sumo cuidado y desprender el catéter.
- Lavar el catáter para verificar permeabilidad y constatar que tenga retorno venoso.
- Higienizar la zona de inserción, mientras se la comprimie suavemente para realizar hemostasia.
- Dejar secar bien.
- Fijar el catéter con gasa pequeña y apósito transparente.
- Realizar *bucle* **sin** tracción.
- Antes de comenzar la infusión continua, controlar la correcta posición del catéter mediante radiografia com técnica adecuada.

LAS FOTOS SIGUIENTES DEMUESTRAN LO DESCRITO CON RELACIÓN A LA INSERCIÓN DEL CATÉTER:

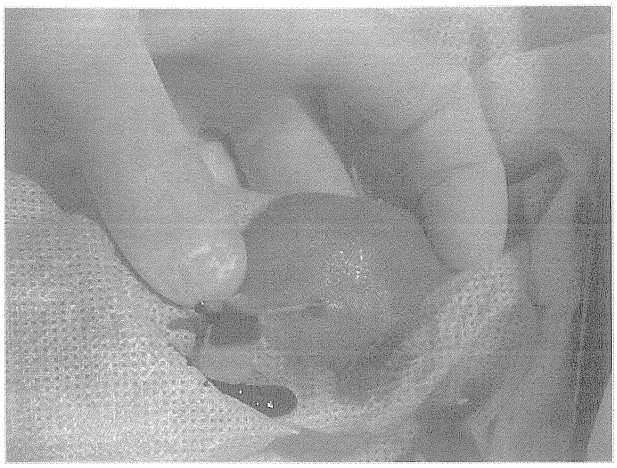
>> FOTO 2.



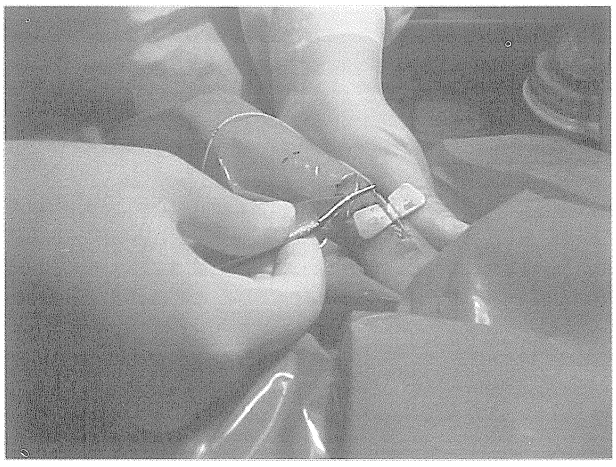
>> FOTO 3.



>> FOTO 4.



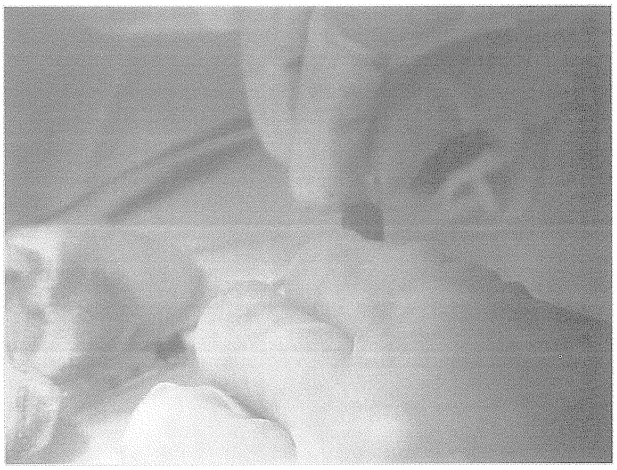
>> FOTO 5.



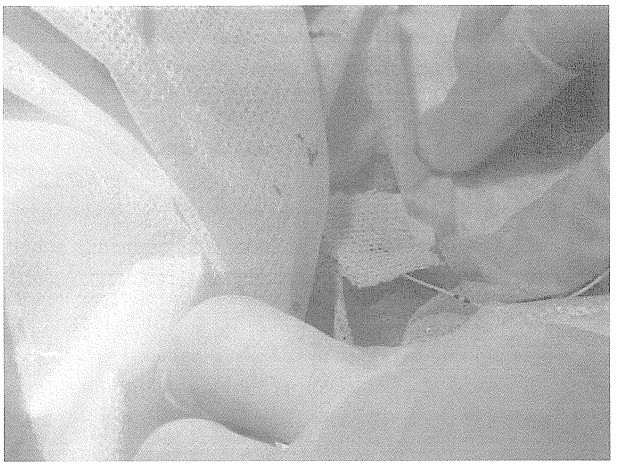
>> FOTO 6.



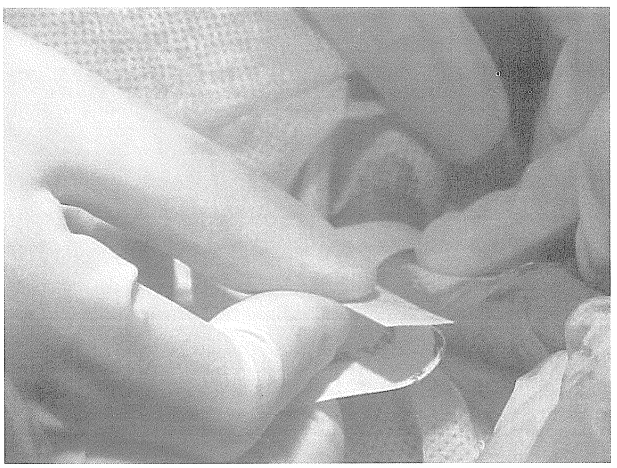
>> FOTO 7.



>> FOTO 8.



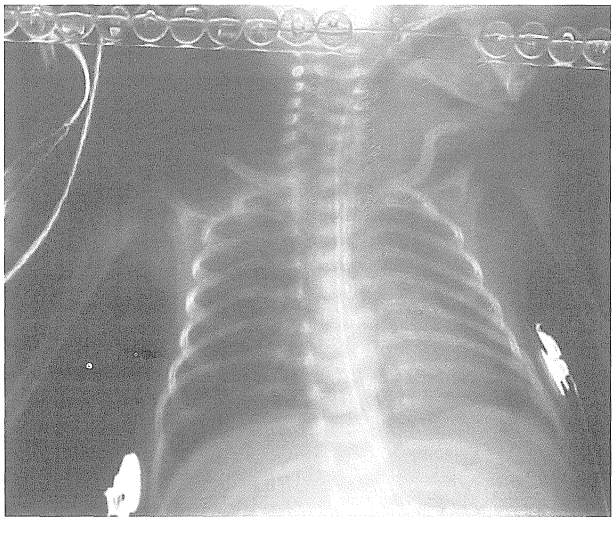
>> FOTO 9.



CUIDADOS DE ENFERMERÍA

- Antes de comenzar el procedimiento, constatar que la ***temperatura*** del paciente se encuentre dentro de los límites normales.
- Mantener la saturometría y la frecuencia cardíaca normales.
- Buscar estrategias para el tratamiento del dolor y el estrés de acuerdo con el estado clínico del bebé (ver sección correspondiente: contención, utilización de sucrosa al 20%, analgesia local, analgesia y sedación com morfina).
- A cada momento, controlar la tolerancia del RN al procedimiento.
- Verificar y registrar el lugar donde queda el catéter (la foto de la radiografia lo muestra entrando por la izquierda y en adecuada posición).
- Nunca dejar el catéter dentro de la aurícula, ya que las complicaciones asociadas a la mal posición del catéter son muy riesgosas (extrasistoles, arritmias por estimulación de los sistemas de conducción, mayor riesgo de trombosis, perforación al pericárdio y muerte, ruputura del catéter).
- Si es necesario, retirar el catéter. Anotar claramente en los registros de enfermería y en la placa radiográfica cuántos centímetros se retiró el catéter. Verificar la posición con una nueva placa.
- Tener un plan de radiografias, al menos semanal, siempre con brazo, cuello y cabeza en la misma posición para detectar si han existido migraciones del catéter.
- Controlar el sitio de punción. Si la gasa se mancha com sangre al momento de la inserción, cambiar en <24 hs.

>> FOTO 10.



Si bien existe controversia con relación al uso de infusión continua de ***heparina*** (1 U/mL) para la prevención de trombosis y oclusión del catéter, es claro que los catéteres tienen menos episodios de oclusión (duran más) y también tienen **menor tendencia a la trombosis.** Además, la heparina es un factor clarificador del plasma. En estas dosis, su uso no tiene efectos colaterales ni produce heparinización del RN. Si se decide no utilizar heparina y el catéter de un RN se ocluye o hay trombosis y plaquetopenia, con o sin microembolias pulmonares e hipoxia aguda, ¿cómo sabe que no es por esa decisión?

CONTROL DE *INFECCIONES*

RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DE LAS INFECCIONES Y CUIDADO DEL SITIO DE INSERCIÓN

GENERAL

- Lavado estricto de manos antes y después de realizar el procedimiento y al quitarse los guantes.
- Emplear técnica aséptica, productos estériles y guantes (recordar que los antisépticos tienen fecha de vencimiento).
- Implementar una vigilancia de las infecciones relacionadas con los catéteres (cultivos de punta, hemocultivo periférico).
- Alguien debe llevar y conocer los datos de episódios de infección asociados cada 1.000 días de catéter.
- Implementar medidas estrictas de prevención, si estos indicadores epidemiológicos son inadecuados o empeoran de tanto en tanto.

CUIDADOS DEL SITIO DE INSERCIÓN

Antes de la inserción y cada vez que se realice la curación correspondiente, se recomienda limpiar el área con:

1. Clorexidina solución (alternativa menos deseada: Iodopovidona).
2. Valoración estricta del sitio de inserción.

CURACIÓN

- Para la curación se recomienda usar guantes esteriles y barbijo.
- Rotular la fecha de curación.
- Seguir protocolos institucionales de período de rutina para la curación.

Los protocolos de cada institución varían con relación al tiempo en que se debe realizar la curación. Los últimos estudios no demuestran diferencias entre curaciones llevadas a cabo cada cuarenta y 8 horas o cada 7 días. Sin embargo, recomendamos cautela, ya que "ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia", al decir del Dr. Sola (ver sección correspondiente).

Situaciones que indican la necesidad del recambio de la curación y que son aceptadas universalmente: cuando la gasa se ha ensuciado o cuando el parche adhesivo se ha despegado.

Cada servicio deberá evaluar el intervalo, teniendo en cuenta los factores de cada RN, las tasas de infección por cada 1.000 días de catéter y el tipo de curación.

Una gran cantidad de hechos aumentan la posibilidad de infección del RN y deben ser evitados. Muchas prácticas adecuadas han sido enunciadas em este capítulo. Muchas "malas prácticas" no lo han sido, pero deben ser erradicadas. Entre ellas, transfundir por esta vía, extraer sangre, acceder (abrir) las conexiones más de una vez al día y otras. El uso de lípidos se asocia con más infección por Gram + Coagulasa -. Por ello, es recomendable no mezclar en la misma solución parenteral y no poner la "conexión en Y" lejos del paciente. La bomba con lípidos debe tener su tubuladura y entrar a una conexión al lado del sitio de inserción, para que no se mezcle con la solución.

CONCLUSIONES

Es una técnica sencilla en su colocación. Los buenos resultados dependen de utilizarla en forma precoz y programada, cuando el RN tiene los accesos vasculares intactos.

La técnica aséptica para prevenir infecciones, el evitar accidentes como oclusión, desconexión e infiltración, y la posición correcta dependerán fundamentalmente del conocimiento y de los cuidados en la colocación y el mantenimiento del catéter del equipo de enfermería.

Muchas veces, para muchos RN ésta puede ser "una vía de vida", pero debemos evitar que sea una vía de muerte para un solo RN.

BIBLIOGRAFÍA

- Loeff D.S.,et,al. Insertion of a Small Central Venous Catheter in Neonates and Young Infants. Journal of Pediatric Surgery 1982; 17(6):944-948.
- Dolocourt J.L., Bose C.L.1982. Percutaneous Insertion of Silastic Central Venous Catheters in Newborn Infants. Pediatrics 1982; 70(3):484-486.
- Chathas M.K. Percutaneous Central Venous Catheters in Neonates. Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing 1986; 15(4):324-332.
- Spafford P.S.et, al. Prevention of Central Venous Catheter Related Coagulase-Negative Staphylococcal Sepsis in Neonates. Journal of Pediatrics 1994; 125(2):260-263.
- Corona M.L.,et al. Infections Related to Central Venous Catheters. Mayo Clinic Proccedings 1991; 65(7):979-986.
- Trotter R. Sepsis del RN relacionada con catetrización venosa central percutanea. Neonatal Network Vol.1 Nº 4 1996; 11-23.
- Shah P., Shah V. Continuos Heparin in Infusion to Prevent Thrombosis and Catheter Occlusion in Neonates with Peripherally Placed Percutaneous Central Venous Catheters. Division of Neonatology. Hospital for Sick Children. Toronto. Ontario. Canada. 2001.
- Kenner, C. et.al. Protocols in Neonatal Nursing. 2nd. edition. 1998.
- Deacon J., Oneill P. Core Curriculum for Neonatal Intensive Care Nursing. 2nd edition. AWHONN NANN 1999.

Capítulo

ENTENDIENDO LAS INTERACCIONES HORMONALES

XII

Contenidos

1. Factores de crecimiento y otras hormonas durante la vida fetal
2. La función hipotálamo-hipofisaria en el período fetal y neonatal
3. La tiroides fetal perinatal y neonatal
4. Anormalidades de la función de la glándula adrenal en el recién nacido
5. La fisiología del calcio en el período perinatal

FACTORES DE CRECIMIENTO Y OTRAS HORMONAS DURANTE LA VIDA FETAL

1

Eduardo H. Nastasi | Sergio G. Golombek

Después de la fecundación, el embrión humano aumenta de tamaño en forma exponencial. Esto es el resultado de una serie de eventos complejos y bien orquestados, que incluyen proliferación y diferenciación celular en más de doscientos tipos de células especializadas en estructura y en función. Al llegar a término, el peso, la longitud y el área de superficie corporal han aumentado varios millones de veces. Estos acontecimientos ocurren bajo la regulación de factores de crecimiento y hormonas, incluídos aquéllos de origen placentario, que regulan la utilización de los substratos disponibles al feto durante el crecimiento intrauterino.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los **factores de crecimiento** son polipéptidos o proteínas que regulan el crecimiento y la inducción de cambios estructurales y funcionales en el organismo en desarrollo. Algunos han sido identificados en etapas tan primitivas como el estado embrionario de preimplantación, marcando su importancia en el desarrollo temprano. La mayor parte de nuestro conocimiento actual acerca de estas substancias se origina de experimentos *in vitro* y de modelos no humanos. La lista de factores de crecimiento continúa creciendo e incluye substancias que fueron definidas previamente por su capacidad de realizar otras funciones, como por ejemplo, la **insulina** y la **gastrina**[1].

Muchos tipos diferentes de células son capaces de sintetizar estos factores y se ha podido identificar el origen preciso de algunos de ellos, por ejemplo, los fibroblastos producen los **factores de crecimiento similares a la insulina** (**IGF's**, ***insulin-like growth factors***). Hay otros factores de crecimiento que parecerían ser sintetizados por múltiples tipos de células, como el **derivado de las plaquetas** (**PDGF**, *platelet derived growth factor*), que es sintetizado por megacariocitos, las células del músculo liso vascular, las células del endotelio vascular y los fagocitos mononucleares.

El rango de células target sobre las que estos factores de crecimiento pueden actuar es diverso, sin embargo, la respuesta biológica provocada en cada tipo particular de célula es específica. Por ejemplo, el **factor de crecimiento similar a la insulina-1** (**IGF-1**, *insulin-like growth factor-1*) causa proliferación celular en una variedad de células, pero provoca diferenciación en los hepatocitos fetales; y el **factor de crecimiento de los nervios** (**NGF**, *nerve growth factor*) induce diferenciación en las células originadas en la cresta neural, mientras que estimula proliferación de los mastocitos.

La clasificación de los factores de crecimiento en un marco preciso es difícil, como es evidente teniendo en cuenta lo discutido anteriormente. Varios de ellos son clasificados en base a su secuencia de aminoácidos o en base a la secuencia de nucleótidos de sus genes.

La mayoría de los factores de crecimiento parecen ser sintetizados en los tejidos en los que ellos actúan y no son detectables o se encuentran en sangre en concentraciones extremadamente bajas, lo que sugiere que su efecto se produce por medio autócrino o parácrino. Esto es verdad tanto para el **factor de crecimiento epidérmico** (**EGF**, *epidermal growth factor*) como para el NGF. Los factores IGF circulan en concentraciones altas y se hallan en la mayoría de los tejidos, insinuando un componente endócrino en sus acciones. El **IGF-1** y el **IGF-2** son importantes factores de crecimiento en el desarrollo fetal. Ambos son sintetizados en la placenta y en el feto con una considerable superposición en la localización en diferentes tipos celulares placentarios, en particular en células mesenquimatosas tales como macrófagos y células endoteliales y su distribución con poco o sin cambios a lo largo de la gestación. Sin embargo, existe una clara diferencia en el compartimento del trofoblasto durante el desarrollo. Mientras el IGF-1 se halla en el **sinciciotrofoblasto** y en el **citotrofoblasto** en todos los estadíos de la gestación, el IGF-2 no es encontrado en el sinciciotrofoblasto. En el primer trimestre, su presencia en el citotrofoblasto velloso y extravelloso se torna indetectable al término[2,3,4,5]. Es poco claro si los factores de crecimiento derivados de la placenta sirven para propósitos locales, ya sea por regulación autócrina o parácrina o si ellos son secretados dentro de la circulación materna o fetal.

Siguiendo la liberación del factor de crecimiento, ocurren en la célula blanco (*target*) varios procesos secuenciales, que culminan en proliferación, en diferenciación o en ambos. Antes de adherirse a un receptor específico en la superficie celular, el factor de crecimiento se une a una proteína de transporte. Se han identificado dos tipos generales de receptores. Uno posee actividad de tirosina proteínquinasa y tiene como resultado la fosforilación del receptor y de substratos del citosol; el otro se acopla a enzimas implicadas en la degradación de fosfatidilinositol y resulta en la liberación de calcio intracelular con la

subsiguiente entrada de sodio. Esto implica que mecanismos de tipo segundo mensajero están envueltos en la señal de transducción transmembrana. Minutos después de que el factor de crecimiento se une al receptor, comienza la expresión del gen y la síntesis de ADN se lleva a cabo dentro de horas. Varios genes específicos son expresados comúnmente siguiendo a la estímulación del receptor por varios factores de crecimiento diferentes.

La **placenta** es un órgano localizado en la interface entre la circulación materna y fetal, completando un espectro de funciones fundamentales en el binomio madre/hijo. Una de las principales es la entrega de nutrientes y oxígeno al feto y la producción de hormonas y factores de crecimiento que, cuando son liberados, pueden afectar al feto, a la madre o a ambos. En suma, el proceso placentario puede ser controlado en forma parácrina o autócrina. A su vez, hormonas, factores de crecimiento y sustratos presentes en la circulación materna y fetal pueden regular estrechamente el desarrollo placentario.

La próxima sección discutirá los IGF's y las hormonas de origen placentario, ya que ellos juegan un papel muy importante en la nutrición y el crecimiento fetales.

FACTORES DE CRECIMIENTO SIMILARES A LA INSULINA (IGF, INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS)

Los factores de crecimiento similares a la insulina, **IGF-1** y **IGF-2**, tienen una estructura similar a la proinsulina y son polipéptidos de setenta y sesenta y siete aminoácidos respectivamente. Cada uno de ellos está codificado por un solo gen. El gen del IGF-1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 12, mientras el del IGF-2 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, siguiendo al gen de la insulina.

El sistema factor de crecimiento similar a insulina, con sus componentes IGF-1 y IGF-2, y la **proteína de unión al IGF** (**IGFBP**) 1 y 3 están implicados en la regulación del crecimiento y del desarrollo del feto y de la placenta. Tales acciones están mediadas a través de sus receptores (receptores para insulina y para IGF), los cuales están presentes en diferentes superficies de la placenta, por lo que se infiere que trastornos en la regulación de la insulina o del IGF pueden tener efectos profundos sobre el feto o la placenta.

La síntesis de ambos IGF´s comienza tempranamente en el desarrollo embrionario, pudiendo detectar transcripciones de IGF en las células perisinusoidales del hígado y en tejido conectivo de varios órganos en la semanas 12 a 14 de gestación. Los fibroblastos parecerían ser las células primarias del tejido conectivo que sintetizan el IGF, porque contienen las transcripciones. Sin embargo, el almacenamiento de los factores de crecimiento dentro de ellos es mínimo o no existente. La acumulación del IGF ocurre en células vecinas, sobre las que actúan también uniéndose a sus receptores específicos (receptores tipo I y tipo II). El receptor tipo I posee una estructura de subunidad que se asemeja al receptor de la insulina, pero tiene una afinidad cien veces menor para ésta. En situaciones en las que hay un exceso de insulina, las acciones del IGF se producen cuando se liga a este receptor.

El IGF-1 y el IGF-2 son importantes factores de crecimiento en el desarrollo fetal[6]. Durante la vida intrauterina, la síntesis de ambos IGF´s es estimulada por el **lactógeno placentario humano** (**hPL**, *human placental lactogen*), así como también por factores nutricionales. Hay una correlación positiva entre los niveles del hPL y los niveles del IGF después de aproximadamente las 33 semanas de la gestación. La disponibilidad de la glucosa parece ser el regulador mayor de la concentración plasmática del IGF-1, directa o indirectamente, a través de la secreción de insulina. Los niveles del IGF-1 disminuyen con relación directa al suministro disminuído de glucosa al feto. Los niveles plasmáticos fetales del IGF-1 y del IGF-2 también caen en casos de malnutrición materna severa.

Tanto el IGF-1 como el IGF-2, en conjunción con otros factores del crecimiento, actúan para producir proliferación y diferenciación celular. En casos en los que el gen del IGF-2 está parcialmente ausente o en experimentos en ratones en que el gen del IGF-2 es abolido se produce como resultante un severo retardo del crecimiento intrauterino, sin anormalidades morfológicas. Esto sugiere que el IGF-2 juega un papel más importante durante la embriogénesis, la cumbre de la actividad mitótica, que durante los períodos de diferenciación. Los niveles del IGF-1 y el IGF-2 se correlacionan positivamente con la edad gestacional. Ambos aumentan con el avance de esta edad más allá de aproximadamente las 33 semanas, pero el aumento en el IGF-1 es más significativo.

Hay mucha evidencia que sugiere un papel somatogénico del IGF-1 durante la última parte de la gestación a través de mecanismos endócrinos. Existe una correlación directa entre el peso fetal y los valores plasmáticos fetales del IGF-1. De igual manera, los niveles del IGF-1 en sangre de cordón umbilical están directamente relacionados con el peso de nacimiento. Son significativamente más altos en los fetos de peso mayor al promedio para la edad gestacional comparados con aquéllos de peso menor que el promedio para la edad gestacional. La concentración de IGF-1 está significativamente reducida en fetos y recién nacidos con retardo del crecimiento intrauterino. La disrupción del gen del IGF-I en ratas produce un profundo retardo del crecimiento. Más aún, los embriones trasplantados de ratas con elevación de IGF-1 a ratas con valores normales crecen más que los embriones trasplantados de ratas con niveles bajos de IGF-I.

Los IGF´s son transportados de sus sitios de síntesis a través de las IGFBP´s, son marcapasos o moduladores en la interacción ligando-receptor. Una vez que los IGF´s han sido trasladados y modificados por fosforilación, glucolisación y proteólisis específica[7], pueden modular. La fosforilación y la proteólisis están alteradas durante el embarazo, teniendo como resultado una menor afinidad hacia los IGF´s e incrementando la biodisponibilidad del sistema del IGF[8]. En mujeres no embarazadas, la mayoría de IGF-1 forma parte de un complejo ternario con IGFBP-3 y subunidades ácido lábiles[9].

El suero de la mujer embarazada contiene una proteasa de la IGFBP-3[10], lo que divide a la IGFBP-3 en pequeños fragmentos con baja afinidad para el IGF y permite la unión de sus receptores a la madre y a la placenta[11,12,13]. En mujeres embarazadas, la enzima Placentaria Alcalina Fosfatasa Desfosforilasa

sérica se une a la IGFBP-1 y reduce, así su afinidad para IGF-1[14], mientras que la afinidad de IGFBP-1 para IGF2 permanece sin cambios. La unión del IGF-2 al IGFBP-1 es modulada por degradación proteolítica de enzimas no fosforiladas IGFBP-1 por enzimas constitutivas de la matriz; son metaloproteasas MMP-3 y MMP-9 en la interface materno-fetal[15].

Hasta ahora, se han caracterizado seis proteínas: las **proteínas de transporte de IGF 1 a 6 (IGFBP 1-6,** *insulin-like growth factor binding protein 1-6*). La IGFBP-1 y la IGFBP-2 son específicas para IGF-1 y IGF-2 respectivamente. La IGFBP-3 es la proteína de transporte predominante en la circulación, donde lleva aproximadamente el 80% del IGF-1. La síntesis de las proteínas transportadoras parece estar bajo la influencia de la hormona de crecimiento (que no juega ningún papel directo en el crecimiento fetal). Los niveles de la IGFBP- 1 y de la IGFBP-2 están aumentados en sangre fetal y en el cordón umbilical en casos de retardo del crecimiento intrauterino, mientras que los de la IGFBP-3 están disminuidos. Esto podría permitir la máxima utilización del limitado suministro de alimentos nutritivos a través de la placenta.

Las seis IGPBP´s humanas descriptas circulan en el plasma y se unen a los IGF con una alta afinidad superior a los receptores[16]-XVIII, secuestrándolos de los receptores. Esta interacción facilita el transporte endócrino del IGF y prolonga la vida media en la circulación de éste unido a la IGFBP[17,18]. Por lo descripto, las IGFBP´s pueden estar asociadas a la membrana celular o a la matriz extracelular. Esto permite mantener un pool local de IGF.

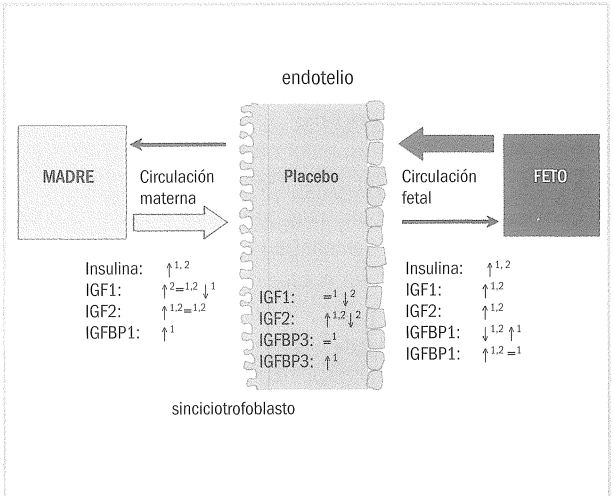
Debido a afinidades similares de los IGF´s unidos a las IGFBP´s en células o membranas y a sus receptores, el balance en la cantidad de ambos será el principal determinante del sitio de unión prevalente de los IGF´s[19].

En las células de la decidua de la región basal, se encuentra el ARN mensajero de las seis IGFBP´s en el segundo y tercer trimestre, siendo el más abundante el de la IGFBP-1. En la placenta, la IGFBP-3, se halla en el citotrofoblasto extravelloso[20].

En algunas patologías, dichas proteínas se hallan alteradas, como en la diabetes tipo 1, donde se encuentran en sangre de cordón niveles aumentados de la IGFBP-3 y del IGF-1 correlacionados con macrosomía[21]. La placenta muestra diferentes alteraciones en la diabetes materna y el sistema IGF/insulina ha sido implicado en varias de éstas[22,23,24,25]. La diabetes gestacional y la de tipo 1 se caracterizan por trastornos de regulación de varios factores tanto en la madre como en el feto y en la placenta. Dichos factores incluyen componentes del sistema insulina/IGF, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1 y IGFBP-3 (ver Figura A).

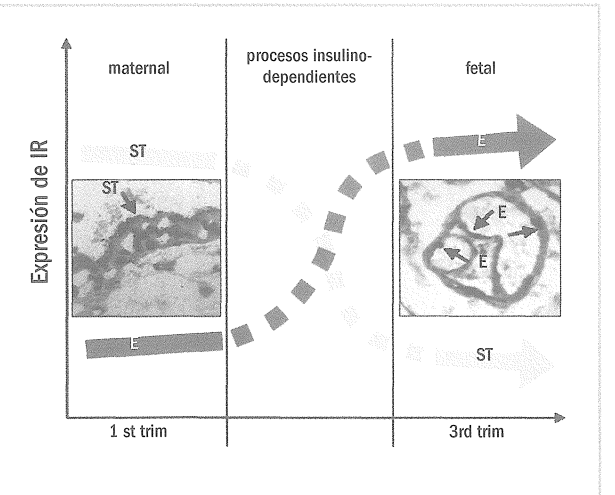
La localización varía con la edad gestacional en una forma témporo-espacial (ver Figura B). En el primer trimestre de embarazo, por ejemplo, los ***receptores de insulina*** (RI) están predominantemente ubicados en la membrana de las micro vellosidades del sinciciotrofoblasto orientada la circulación materna y, por lo tanto, a la insulina materna. Algunos receptores de insulina también están presentes en el citotrofoblasto velloso. En contraste, llegando al término, está principalmente distribuido en el endotelio placentario dirigido a la sangre fetal, por ende, los RI cambian de lado: de la cara materna al comienzo de la gestación a la cara fetal al final[26,27,28]. Más aun, la insulina estimula la producción génica de enzimas **metaloproteinasas** (MT1-MMP, también MMP-14)[29], un marcapasos de la invasión celular, migración y remodelación de tejido. *In vivo*, esos datos están reflejados por la correlación de encontrar esas metaloproteínas (MT1-MMP) en el primer trimestre

>> FIGURA A.



La placenta está expuesta a hormonas y metabolitos de la madre y del feto. La función placentaria puede estar influenciada por cambios asociados a diabetes materna (T1D y GDM), con distintos niveles de insulina (IGF1, IGF2, IGFBP1 e IGFBP3) en sangre materna y fetal. En esta figura, los niveles en T1D (1) o en diabetes gestacional (2) son comparados con niveles en embarazos normales, siendo: más altos (↑), más bajos (↓) o similares (=). Si la regulación en TID y GDM es similar, los factores están indicados en ***negrita****.*

>> FIGURA B.



Los cambios témporo-espaciales en la expresión de los receptores placentarios de insulina (RI) sugieren un cambio en la regulación de los efectos de la insulina placentarios de la madre al feto. En el primer trimestre, los RI están predominantemente expresados en el sinciciotrofoblasto del lado materno, mientras que al término del embarazo las células endoteliales placentarias (EC) del lado fetal son el lugar principal de expresión. El eje "x" representa la cantidad de expresión de IR por inspección visual y el eje "y" muestra el tiempo de gestación.

en placenta con diabetes tipo1, significando que los cambios morfológicos y funcionales en diabetes pregestacionales podrían tener su origen en embarazos muy tempranos.

En el embarazo de término, la mayoría de los RI están localizados sobre el endotelio placentario. Un análisis más detallado reveló que están presentes sobre las vellosidades y las ramificaciones vasculares. Su ubicación se se correlaciona con el teñido KI-67, una proteína dependiente del ciclo celular en actividad, pero ausente en células en descanso[27]. La localización de los RI en los sitios de proliferación sugiere que la insulina tiene una participación en el crecimiento vascular. Esta hipótesis se sustenta por datos *in situ*: muestra un aumento de la ramificación y angiogénesis en madres con diabetes gestacional[30], una condición que se caracteriza por niveles elevados de insulina fetal como resultado de hiperglucemia materna y fetal[31]. Por lo tanto, niveles elevados de insulina fetal pueden estimular la proliferación celular endotelial y la ramificación vascular por unión a los receptores de insulina presentes en los sitios de ramificación vellositaria.

También se ha determinado un sistema regulatorio de angiogénesis inducido por la insulina, que ha sido investigado en células endoteliales venosas humanas[32]. La insulina activa una enzima: la oxido nítrico sintetasa endotelial que, a su vez, activa otra enzima: factor inducible de hipoxia 1. Esta enzima regula la síntesis del **factor de crecimiento endotelial vascular A** (**FCEV-A**), un inductor de angiogénesis. Su receptor (RFCEV-2) está ampliamente diseminado sobre la vasculatura placentaria, especialmente sobre las células endoteliales arteriales[33].

El FCEV-A es considerado el más importante factor promotor de diferenciación de células mesenquimales en el núcleo velloso a células madre hemangioblásticas. Actúa por intermedio de dos receptores (R): el **RFCEV-1** y el **RFCEV-2**. En las primeras semanas de embarazo, el FCEV-A se encuentra en células del citotrofoblasto; también se halla una fuerte inmunorreactividad en cordones de células primitivas hemangiogénicas para uno de sus receptores: RFCEV-2.

Ratones en los cuales se suprimió el FCEV-A o el RFCEV-2 fallaron en iniciar la vasculogénesis[34,35,36]. También por inducción parácrina se podría explicar la proximidad de los racimos hemangioblásticos cercanos al epitelio trofoblástico.

A posteriori, la síntesis del FCEV-A en células del citotrofoblasto disminuye, manteniéndose fuertemente en macrófagos de las vellosidades y células mesenquimatosas. El FCEV-A es un poderoso mitógeno de células endoteliales y este cambio de localización podría sostener la hipótesis de un remodelado de los primeros vasos, estimulando la formación de una red capilar dentro del núcleo vellositario mesenquimatoso[37].

Hallazgos semejantes a los descriptos previamente con respecto a los niveles del IGF-1 y de la IGFBP también son encontrados en la sangre materna en embarazos afectados por retardo del crecimiento intrauterino. Sin embargo, como no cruzan la placenta, los IGF´s y las IGFBP´s fetales no provienen de la circulación materna.

Tanto el IGF-1 del feto como el de la madre tienen un rol para aumentar el suministro de nutrientes al feto. El IGF-1 materno afecta la captación y la utilización de nutrientes por la placenta, mientras que el IGF-1 fetal incrementa la liberación de nutrientes de la placenta al feto. El efecto global es la estimulación del crecimiento fetal.

LAS HORMONAS DE LA PLACENTA

Todos alimentos nutritivos utilizados por el feto para el crecimiento son transportados de la circulación materna a la circulación fetal a través de la placenta. Además, la placenta funciona como una unidad endócrina que activamente secreta esteroides y hormonas polipeptídicas. Dos de estas hormonas, el **lactógeno placentario humano** (**hPL**) y la **hormona del crecimiento placentaria** (*placental GH*), juegan un papel integral en la adquisición placentaria de nutrientes de la circulación materna y la subsiguiente entrega al feto.

LACTÓGENO PLACENTARIO HUMANO (HPL, HUMAN PLACENTAL LACTOGEN)

Esta hormona es detectada en el plasma materno hacia la semana 6 de la gestación y aumenta en la concentración hasta aproximadamente las semanas 33 a 39. La secreción placentaria se produce virtualmente hacia la circulación materna; sólo se detecta una centésima parte de la cantidad materna en el plasma fetal.

El lactógeno placentario humano aumenta la secreción de insulina, inhibe la tolerancia a la glucosa y produce retención de nitrógeno durante el embarazo. El resultado es un aumento de las concentraciones de glucosa y aminoácidos en la circulación materna que, consecuentemente, los hace más disponibles a la placenta para la posterior transferencia al feto.

Las pequeñas cantidades de hPL que entran a la circulación fetal interactúan con receptores específicos en los tejidos del feto y estimulan la síntesis del IGF. Como fue previamente descripto, hay una correlación directa entre los niveles de hPL y los niveles del IGF-1 y del IGF-2. La hPL es, por lo tanto, una hormona somatogénica en el feto a través de la síntesis y de la función del IGF, así como también por su habilidad de aumentar la captación de aminoácidos y la glucogénesis en los tejidos fetales. No se ha encontrado una evidencia clínica directa del papel del hPL en el crecimiento fetal. Los niños sin cantidades medibles de hPL en circulación nacen con peso adecuado para la edad gestacional.

LA HORMONA DEL CRECIMIENTO PLACENTARIA (PLACENTAL GH)

La familia de factores de crecimiento vascular también contiene ***el factor de crecimiento placentario*** (**FCP**) que, como su nombre lo sugiere, está altamente distribuido en el trofoblasto. Su función es menos clara que la del FCEV-A. El FCP se une al RFCEV-1, pero no al RFCEV-2, y puede influir en la angiogénesis antes que en la vásculogénesis. Sin embargo, el FCP y el RFCEV-1 juegan un rol en la movilización de células precursoras endoteliales mesenquimatosas, ya que contribuyen a la

vásculogénesis[38]. Hay datos que afirman que puede ser un importante estimulador del crecimiento de vasos primordiales[39].

Se ha observado un aumento gradual del FCP a través de todo el embarazo, pero hay un marcado incremento entre la semana 28 y 32 de gestación. Esos eventos están alterados en embarazos complicados. Por ejemplo, en la pre eclampsia materna los niveles séricos de FCP no se detectan.

ANGIOPOYETINAS

Las angiopoyetinas son otros factores de crecimiento que regulan la angiogénesis en la placenta y también tienen otras funciones.

La **angiopoyetina 1** y la **angiopoyetina 2** son ligandos para el receptor tirosina kinasa Tie-2. La angiopoyetina 1, mediando la fosforilación de Tie-2, promueve la supervivencia celular endotelial y el reclutamiento de pericitos y células del músculo liso, que ayuda a estabilizar los capilares recientemente formados. En contraste, la angiopoyetina 2 actúa como un inhibidor competitivo de la angiopoyetina 1, desestabilizando los vasos y favoreciendo que sean más susceptibles al estímulo angiogénico de FCEV-A u otro factor de crecimiento. En ausencia de un estímulo de factores de crecimiento, los vasos involucionan. Las angiopoyetina 1 y la angiopoyetina 2 han sido localizadas en el trofoblasto velloso en gestaciones tempranas y a medida que progresa el embrazo el ARN mensajero de la angiopoyetina 1 se incrementa[40,41].

EL OXÍGENO COMO UN REGULADOR DE LA ANGIOGÉNESIS PLACENTARIA

El FCEV-A, el FCP y las angiopoyetinas pueden ser regulados por la concentración local de oxígeno. Recientemente se ha puesto mucha atención en el oxígeno como un controlador del desarrollo placentario.

El FCEV-A es regulado a nivel transcripcional y por estabilidad del ARN mensajero; con baja concentración del oxígeno, estimula la expresión a nivel de los fibroblastos[42]. El FCP es suprimido a bajos niveles de oxígeno[43]. Para las angiopoyetinas el mecanismo difiere: la angiopoyetina 1 es regulada por la estabilidad del ARN mensajero, mientras que la angiopoyetina 2 es regulada por transcripción[44]. En condiciones de baja concentración de oxígeno, la relación angiopoyetina 1/angiopoyetina 2 tiende hacia la segunda y favorece la inestabilidad y el remodelado de los vasos, y la angiogénesis.

Hoyen día, es ampliamente aceptado que la placenta humana se desarrolla bajo concentraciones de oxígeno bajas durante el primer trimestre, en la ausencia de una significativa circulación materna[45]. Si bien es muy difícil determinar el nivel crítico, hay evidencia indirecta de muchísima ayuda, como la aparición de un incrementado número de cordones hemangiogénicos presentes en vellosidades tempranas en embarazos complicados con anemias maternas[46], donde podría inferirse una concentración de oxígeno más baja de lo normal.

En el otro extremo, las concentraciones altas de oxígeno han dado una fuerte evidencia: demostraron que producen un stress oxidativo de las vellosidades estudiadas y sometidas a tal evento, encontrándose con vellosidades avasculares o que contienen capilares en vías de degeneración y, paralelamente, la ausencia del FCEV A[47].

La ***hormona de crecimiento placentaria*** es detectada en la sangre materna, pero no en la del feto, y se puede distinguir de la hormona de crecimiento hipofisaria en base a la reactividad con dos anticuerpos monoclonales. Más allá de la semana 15 a la semana 20 de gestación, y hasta el momento del parto, la hormona de crecimiento placentaria aumenta, y es la forma activa de la hormona del crecimiento en la madre cuando la hormona del crecimiento hipofisaria llega a ser indetectable. Es interesante que los niveles maternos de IGF-1 aumenten en asociación con el aumento de los niveles de la hormona de crecimiento placentaria. Además, en embarazos asociados con retardo del crecimiento intrauterino se encuentran valores más bajos de la hormona de crecimiento placentaria. Éste es un fenómeno semejante a los niveles más bajos de IGF-1 encontrados en esta condición.

Como la hormona de crecimiento placentaria no está presente en la sangre fetal, es improbable que juegue un papel directo en el crecimiento fetal. Sin embargo, es posible que los efectos somatogénicos en el feto sean debidos a la perpetuación de concentraciones altas de nutrientes en la circulación materna, que últimamente son transportados a través de la placenta. Estos nutrientes, a su vez, estimulan la secreción del IGF-1 y promueven el crecimiento fetal.

>> **TABLA.** Niveles en sangre materna, fetal, y placenta de insulina y factores de crecimiento, comparando diabetes tipo 1 (T1D) y diabetes gestacional (DMG)

	CIRCULACIÓN MATERNA		PLACENTA		CIRCULACIÓN FETAL	
	T1D	DMG	T1D	DMG	T1D	DMG
Insulina	↑	↑			↑	↑
IGF-1	↓	↑/=	=	↓	↑	↑
IGF-2	↑/=	↑/=	↑	↓	↑	↑
IGFBP1	↑		=		↓	↓
IGFBP3			↑		↑/=	↑

BIBLIOGRAFÍA

1. De Leon D.D., Cohen P., Levitt Kata L.E. Growth Factor Regulation of Fetal Growth. In: Fetal and Neonatal Physiology. 3rd edition. (Polin R.A., Fox W.W., Abman S.H. Eds.). Saunders 2004; 1880-1890.
2. Hill D.J., Clemmons D.R., Riley S.C., Bassett N., Challis J.R. Immunohistochemical Localization of Insulin-Like Growth factors (IGFs) and IGF Binding Proteins-1, -2 and -3 in Human Placenta and Fetal Membranes. Placenta 1993;14:1-12.
3. Birnbacher R., Amann G., Breitschopf H., Lassmann H., Suchanek G., Heinz-Erian P. Cellular Localization of Insulin-Like Growth Factor II mRNA in the Human Fetus and the Placenta: Detection with a Digoxigenin-Labeled cRNA Probe and Immunocytochemistry. Pediatr Res. 1998; 43:614-620.
4. Han V.K., Carter A.M. Spatial and Temporal Patterns of Expression of Messenger RNA for Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins in the Placenta of Man and Laboratory Animals. Placenta 2000; 21:289–305.
5. Dalcik H., Yardimoglu M., Vural B., et al. Expression of Insulin-like Growth Factor in the Placenta of Intrauterine Growth-Retarded Human Fetuses. Acta Histochem 2001; 103:195-207.
6. Hiden U., Glitzner E., Hartmann M., Desoye G. Insulin and the IGF System in the Human Placenta of Normal and Diabetic Pregnancies. J Anat. 2009 Jul.; 215(1):60-8.
7. Clemmons D.R. Role of Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Controlling IGF actions. Mol Cell Endocrinol.1998; 140:19-24.
8. Forbes K., Westwood M. The IGF Axis and Placental Function. A Mini Review. Horm Res. 2008; 69:129-137.
9. Forbes K., Westwood M., Baker P.N., Aplin J.D. Insulin-Like Growth Factor I and II Regulate the Life Cycle of Trophoblast in the Developing Human Placenta. Am J Physiol Cell Physiol. 2008; 294:C1313-1322.
10. Deal C. Possible Decidual Origin of Human IGFBP-3 Protease Activity During Pregnancy. Proceedings of the 74th Annual Meeting of the Endocrine Society 1992.
11. Giudice L.C., Farrell E.M., Pham H., Lamson G., Rosenfeld R.G. Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Maternal Serum Throughout Gestation and in the Puerperium: Effects of a Pregnancy-Associated Serum Protease Activity. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71: 806-816.
12. Hossenlopp P., Segovia B., Lassarre C., Roghani M., Bredon M., Binoux M. Evidence of Enzymatic Degradation of Insulin-like Growth Factor-Binding Proteins in the 150 K Complex During Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71:797-805.
13. Davenport M.L., Pucilowska J., Clemmons D.R., Lundblad R., Spencer J.A., Underwood L.E. Tissue-Specific Expression of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Protease Activity During Rat Pregnancy. Endocrinology 1992; 130: 2505-2512.
14. Westwood M., Gibson J.M., Davies A.J., Young R.J., White A. The Phosphorylation Pattern of Insulin-Like Growth Factorbinding Protein-1 in Normal Plasma is Different from That in Amniotic Fluid and Changes During Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:1735-1741.
15. Coppock H.A., White A., Aplin J.D., Westwood M. Matrix Metalloprotease-3 and -9 Proteolyze Insulin-Like Growth Factorbinding Protein-1. Biol Reprod. 2004; 71: 438-443.
16. Allan G.J., Flint D.J., Patel K. Insulin-Like Growth Factor Axis during Embryonic Development. Reproduction 2001; 122:31-39.
17. Hwa V., OH Y., Rosenfeld R.G. The Insulin-Like Growth Factorbinding Protein (IGFBP) Superfamily. Endocr Rev. 1999; 20:761-787.
18. Denley A., Cosgrove L.J., Booker G.W., Wallace J.C., Forbes B.E. Molecular Interactions of the IGF System. Cytokine Growth Factor Rev. 2005; 16:421-439.
19. Han V.K., Carter A.M. Spatial and Temporal Patterns of Expression of Messenger RNA for Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins in the Placenta of Man and Laboratory Animals. Placenta 2000; 21:289-305.
20. Hamilton G.S., Lysiak J.J., Han V.K., Lala P.K. Autocrine-Paracrine Regulation of Human Trophoblast Invasiveness by Insulin-Like Growth Factor (IGF)-II and IGF-Binding Protein (IGFBP)-1. Exp Cell Res 1998; 244:147-156.
21. Nelson S.M., Freeman D.J., Sattar N., Lindsay R.S. Role of Adiponectin in Matching of Fetal and Placental Weight in Mothers with Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2008; 31:1123-1125.
22. Desoye G., Shafrir E. The Human Placenta in Diabetic Pregnancy. Diabetes Rev. 1996; 4:70-89.
23. Desoye G., Shafrir E., Hauguel-de Mouzon S. The Placenta in Diabetic Pregnancy: Placental Transfer of Nutrients. In: Textbook Diabetes Pregnancy. 2nd edition. (Hod M., Jovanovic L., Direnzo G-C., Deleiva A., Langer O. Eds.). Informa Healthcare 2008.
24. Desoye G., Myatt L. The Placenta. In Diabetes in Women. Adolescence, Pregnancy and Menopause. 3rd edition. (Reece E.A., Coustan D.R., Gabbe S.G. Eds.). Lippincott, Williams & Williams 2004.
25. Desoye G., Hauguel-de Mouzon S. The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The Insulin and Cytokine Network. Diabetes Care 2007; 30(Suppl. 2):S120-126.
26. Desoye G., Hartmann M., Blaschitz A., et al. Insulin Receptors in Syncytiotrophoblast and Fetal Endothelium of Human Placenta. Immunohistochemical Evidence for Developmental Changes in Distribution Pattern. Histochemistry 1994; 101:277-285.
27. Desoye G., Hartmann M., Jones C.J., et al. Location of Insulin Receptors in the Placenta and Its Progenitor Tissues. Microsc Res Tech. 1997; 38:63-75.
28. Hiden U., Maier A., Bilban M., et al. Insulin Control of Placental Gene Expression Shifts from Mother to Foetus over the Course of Pregnancy. Diabetologia 2006; 49:123-131.
29. Hiden U., Glitzner E., Ivanisevic M., et al. MT1-MMP Expression in First-Trimester Placental Tissue is Upregulated in Type 1 Diabetes as a Result of Elevated Insulin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels. Diabetes 2008; 57:150-157.
30. Jirkovska M., Kubinova L., Janacek J., Moravcova M., Krejci V., Karen P. Topological Properties and Spatial Organization of Villous Capillaries in Normal and Diabetic Placentas. J Vasc Res. 2002; 39:268-278.
31. Westgate J.A., Lindsay R.S., Beattie J., et al. Hyperinsulinemia in Cord Blood in Mothers with Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus in New Zealand. Diabetes Care 2006; 29:1345-1350.
32. Treins C., Giorgetti-Peraldi S., Murdaca J., Semenza G.L., Van Obberghen E. Insulin Stimulates Hypoxia-Inducible Factor 1 Through a Phosphatidylinositol 3-Kinase/Target of Rapamycindependent Signaling Pathway. J Biol Chem. 2002; 277: 27975-27981.
33. Lang I., Schweizer A., Hiden U., et al. Human Fetal Placental Endothelial Cells Have a Mature Arterial and a Juvenile Venous Phenotype with Adipogenic and Osteogenic Differentiation Potential. Differentiation 2008; 76:1031-1043.
34. Shalaby F., Rossant J., Yamaguchi T.P., Gertsenstein M., Wu X.F., Breitman M.L., Schuh A.C. Failure of Blood-Island Formation and Vasculogenesis in Flk-1-Deficient Mice. Nature 1995 Jul.; 376(6535):62-6.

35. Carmeliet P., Mackman N., Moons L., Luther T., Gressens P., Van Vlaenderen I., Demunck H., Kasper M., Breier G., Evrard P., Müller M., Risau W., Edgington T., Collen D. Role of Tissue Factor in Embryonic Blood Vessel Development. Nature 1996 Sep.; 383(6595):73-5.

36. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H., Dowd M., LuL., O'Shea K.S., Powell-Braxton L., Hilan K.J., Moor e M.W. Heterozygous Embryonic Lethality Induced by Targeted Inactivation of the VEGF Gene. Nature1996 Apr.; 380(6573):439-42.

37. Demir R., Kayisli U.A., Seval Y., Celik-Ozenci C., Korgun E.T., Demir-Weusten A.Y., Huppertz B. Sequential Expression of VEGF and Its Receptors in Human Placental Villi During Very Early Pregnancy: Differences between Placental Vasculogenesis and Angiogenesis. Placenta 2004 Jul.; 25(6):560-72.

38. Li B., Sharpe E.E., Maupin A.B., Teleron A.A., Pyle A.L., Carmeliet P., Young P.P. VEGF and PlGF Promote Adult Vasculogenesis by Enhancing EPC Recruitment and Vessel Formation at the Site of Tumor Neovascularization. FASEB J. 2006 Jul.; 20(9):1495-7.

39. Ziche M., Maglione D., Ribatti D., Morbidelli L., Lago C.T., Battisti M., Paoletti I., Barra A., Tucci M., Parise G., Vincenti V., Granger H.J., Viglietto G., Persico M.G. (1997) Placenta Growth Factor-1 is Chemotactic, Mitogenic and Angiogenic. Lab Invest. 1997 Apr.; 76(4):517-31.

40. Charnock-Jones D. Soluble Flt and the Angiopoietins in the Development and Regulation of Placental Vasculature. J Anat. 2002 May; 200(5):527.

41. Seval Y., Sati L., Celik-Ozenci C., Taskin O., Demir R. The Distribution of Angiopoietin-1, Angiopoietin-2 and Their Receptors Tie-1 and Tie-2 in the Very Early Human Placenta. Placenta 2008 Sep.; 29(9):809-15.

42. Wheeler T., Elcock C.L., Anthony F.W. Angiogenesis and the Placental Environment. Placenta 1995 Apr.; 16(3):289-96.

43. Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. Regulation of Placental Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Placenta Growth Factor (PlGF) and Soluble Flt-1 by Oxygen--a Review. Placenta 2000 Mar.-Apr.; 21 Suppl A:S16-24.

44. Zhang E.G., Smith S.K., Baker P.N., Charnock-Jones D.S. The Regulation and Localization of Angiopoietin-1, -2, and Their Receptor Tie2 in Normal and Pathologic Human Placentae. Mol Med. 2001 Sep; 7(9):624-35.

45. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., Bao Y.P., Skepper J.N., Burton G.J. Onset of Maternal Arterial Blood Flow and Placental Oxidative Stress. A Possible Factor in Human Early Pregnancy Failure. Am J Pathol. 2000 Dec.; 157(6):2111-22.

46. Kadyrov M., Kosanke G., Kingdom J., Kaufmann P. Increased Fetoplacental Angiogenesis during First Trimester in Anaemic Women. Lancet 1998 Nov.; 352(9142):1747-9.

47. Alon T., Hemo I., Itin A., Pe'er J., Stone J., Keshet E. Vascular Endothelial Growth Factor Acts as a Survival Factor for Newly Formed Retinal Vessels and Has Implications for Retinopathy of Prematurity. Nat Med. 1995 Oct.; 1(10):1024-8.

SECCIÓN 2

LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA EN EL PERÍODO FETAL Y NEONATAL

Thomas A. Wilson

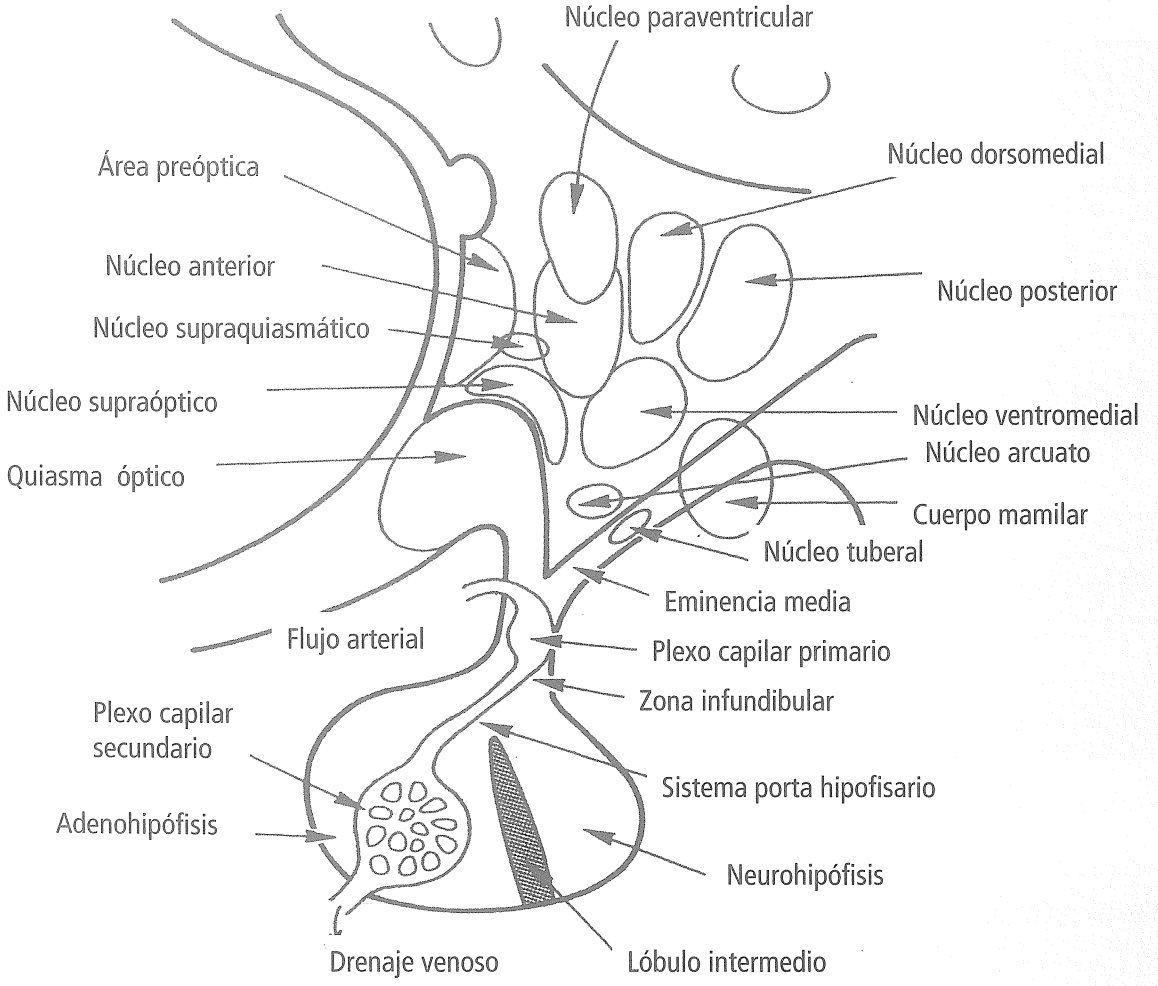
INTRODUCCIÓN

La parte anterior de la ***glándula pituitaria*** se desarrolla del tejido ectodérmico que se origina en la bolsa de pharyngeal (la bolsa de Rathke) y contiene las células que específicamente sintetizan y segregan la ***hormona de crecimiento*** (***GH***), la ***prolactina,*** la ***hormona estimulante de la glándula tiroides*** (***TSH***), la ***adrenocorticotrofina*** (***ACTH***), y las ***gonadotrofinas***: la ***hormona luteinizante*** (***LH***) y la ***hormona folículo estimulante*** (***FSH***),en respues-

ta al balance entre hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras específicas, que se liberan en la ***hipófisis anterior*** a través del sistema porta hipotálamo-hipofosario. Varios factores de transcripción que guían la diferenciación de las células progenitaoras pituitarias a células que específicamente hacen las 6 hormonas pituitarias han sido identificados. Estos factores de transcripción son complejos e incluyen los denominados: HESX1, LHX3, LHX4, PROP1, POU1F1, PAX6, SOX3 y SOX2. Delecinoes o mutaciones de estos genes causan insuficiencia pituitaria de diferents grados[1]. Tanto las funciones del hipotálamo como las de la pituitaria comienzan a ser activas en el primer trimestre del embarazo. Usualmente, los factores liberadores del hipotálamo aparecen primero, seguidos por la secreción de hormonas hipofisarias.

La anatomía del ***eje hipotálamo-hipofisario*** se muestra en la Figura 1 y la regulación general de la secreción hormonal de la hipófisis anterior está resumida en la Figura 2.

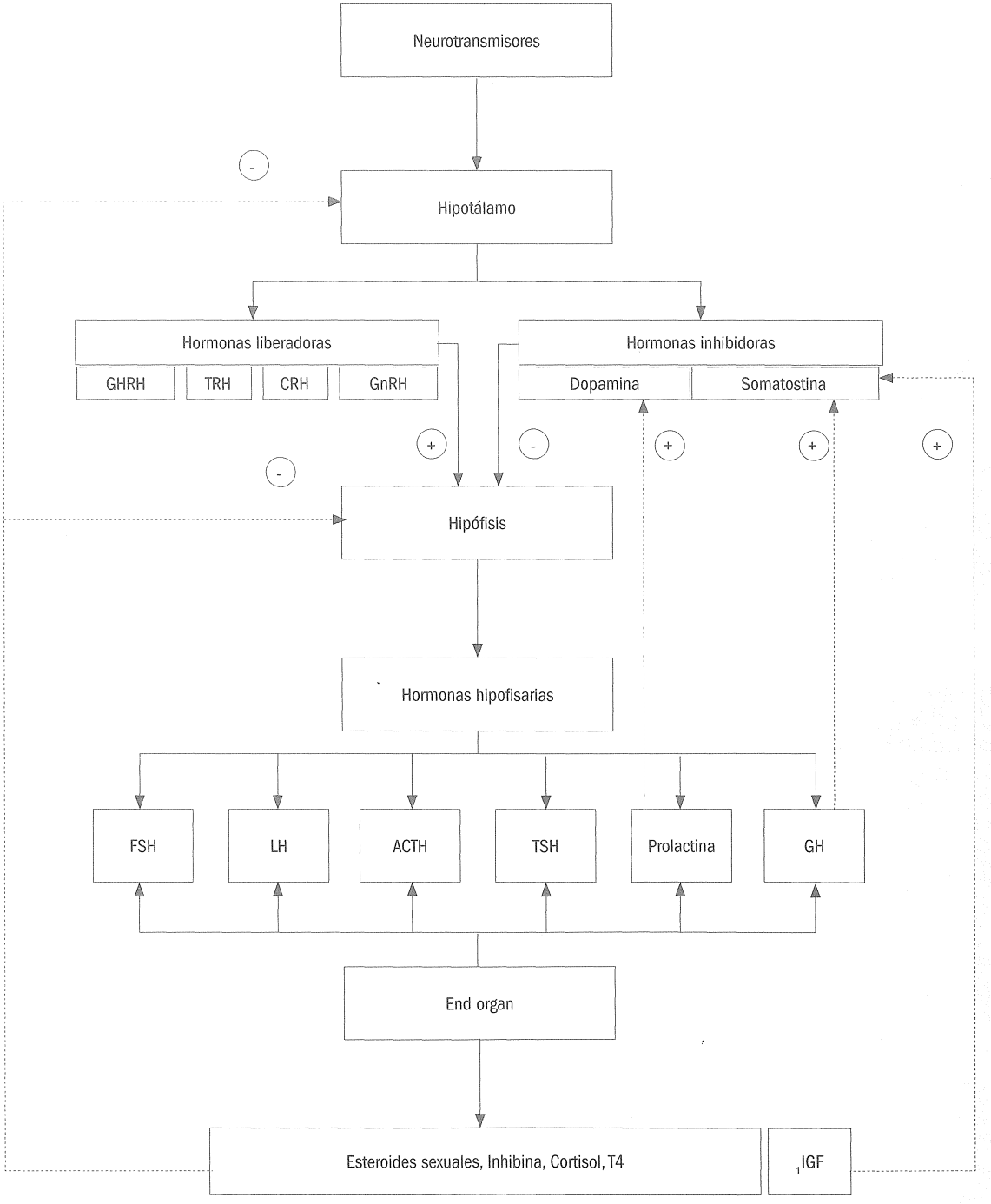
>> **FIGURA 1.** Anatomía del eje hipotálamo-hipofisario (de Polin & Fox: Fisiología Fetal y Neonatal - WB Saunders Co., Philadelphia,1997)



La ***hormona liberadora de la hormona de crecimiento*** (***GRH***) y la ***somastostatina*** estimulan la liberación de GH, la ***hormona liberadora de tirotropina*** (***TRH***) estimula la secreción de TSH, la ***hormona liberadora de corticitropina*** (***CRH***) estimula la secreción de ACTH, y la ***hormona liberadora de gonadotrofinas*** (***GnRH***) estimula la secreción de LH y FSH. La prolactina es única ya que es inhibida tónicamente por la dopamina hipotalámica.

Cada hormona pituitaria estimula un órgano final que sintetiza y segrega una hormona, la cual, a su vez, actúa como realimentación negativa, inhibiendo la secreción adicional de hormonas hipofisarias (ver Figura 2). Así, de una manera específica, la hormona tiroidea impide la liberación de TSH, el cortisoL suprimeE la liberación de

>> **FIGURA 2.** Regulación general de la secreción hormonal de la hipófisis anterior



ACTH, el estradiol y/o la testosterona bloquean la secreción de LH y la inhibina, una proteína sintetizada en el tejido gonadal, inhibe la secreción de FSH. La regulación de GH es un poco más compleja. La GH estimula la síntesis en el hígado y en tejidos periféricos de un "factor de crecimiento similar a la insulina-1" conocido como ***IGF-1*** (***insulin like growth factor-1***), que actúa como medaidor de mitosis. Este IGF-1 estimula la liberación de somatostatina por el hipotálamo, inhibiendo así la secreción adicional de GH. Se postula, también, que la GH tendría un sistema corto de "feedback" o retro alimentación negativo, a través del cual estimularía directamente la secreción de somatostatina del hipotálamo. La prolactina es la única de las hormonas conocidas de la hipófisis anterior que está mantenida por el hipotálamo bajo un tono inhibitorio producido por dopamina. Una interrupción del sistema porta hipotálamo-hipofisario resultará en un aumento de la secreción de prolactina y de las concentraciones séricas de prolactina. Las concentraciones de prolactina en recién nacidos están elevadas en comparación con niños mayores y adultos, tal vez reflejando una inmadurez de este mecanismo inhibitorio.

La glándula pituitaria posterior (***neurohipófisis***) deriva de neuronas que se extienden desde el hipotálamo y es el sitio de secreción de la ***hormona antidiurética*** (***ADH o vasopresina***) y ***oxitocina***. La secreción de ADH es estimulada por un aumento en la osmolaridad plasmática, por una disminución en la presión de perfusión y por la angiotensina II. La ausencia de función hipofisaria en el feto es compatible con la vida, pero a menudo los efectos del hipopituitarismo llegan a ser evidentes en el neonato, o en breve después del nacimiento. Esto depende de qué hormonas son deficientes (ver más abajo). Los niños con hipopituitarismo congénito pueden carecer de los factores de liberación hipotalámicos de hormonas pituitarias específicas, como se ve en desórdenes genéticos que comprometen los factres de transcripción pituitarios descriptos antes. En algunos niños con hipopituitarismo congénito, etiologías anatómicas tales como interrupción en el tallo hipotálamo-hipofisario, o ausencia del septum pellucidum más hipoplasia del nervio óptico (como en displasia septo-óptica) pueden ser demostradas con resonancia magnética nuclear (MRI). Algunos niños con displasia septo-óptica tienen un defecto en HESX1 o PAX6[2]. En otros casos, no se ha demostrado ninguna anormalidad anatómica. La MRI es técnicamente difícil de realizar en el neonato y puede necesitar ser repetida posteriormente para obtener una definición más clara. A pesar de que están presentes al nacer, los craniofaringiomas raramente producen síntomas de hipopituitarismo hasta más tarde en la niñez, cuando se han ampliado en su tamaño.

El hipopituitarismo puede ocurrir como una deficiencia aislada de una sola o de una combinación de varias hormonas pituitarias. La presentación depende de cuál/es hormona/s sea/n deficiente/s.

EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-ADRENAL

La evidencia de que el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal está activo en el primer trimestre es la virilización que sucede en el feto femenino con la forma virilizante de **hiperplasia adrenal congénita** secundaria a la deficiencia de 21-hidroxilasa (ver el capítulo sobre la función de la **glándula adrenal**). Debido a la falta de producción adecuada de cortisol (**hidrocortisona**), la secreción fetal del factor de liberación de **corticotropina** por el **hipotálamo** y de **adrenocorticotrofina** por la glándula pituitaria intentan estimular la glándula adrenal en una tentativa para producir más cortisol. El bloqueo de la enzima tiene como resultado una sobreproducción de andrógenos adrenales que virilizan el feto femenino. Esta virilización puede ser disminuída o aun prevenida por la administración de dexametasona a la madre embarazada (que suprime la producción de ACTH fetal). Los efectos a largo plazo de la exposición a la dexametasona todavía están siendo investigados.

No hay consecuencias conocidas producidas por la deficiencia fetal de ACTH ni de cortisol. Sin embargo, después del nacimiento, el niño deficiente en cortisol puede presentarse con hipoglucemia y/o shock secundario a insuficiencia adrenal[4]. Esta causa debe ser considerada en cualquier niño que está hipoglucémico o en shock y puede ser diferenciada de otras etiologías por un **cortisol** plasmático inadecuadamente bajo (<18 mcg/dl) en el momento en que el niño está en shock o hipoglucémico. Generalmente, los electrolitos se mantienen dentro de límites normales, ya que el sistema renina-angiotensina-aldosterona no está afectado por la deficiencia de CRH/ACTH. Ocasionalmente, se puede encontrar hiponatremia en la insuficiencia adrenal central (en otras palabras, deficiencia de CRH o de ACTH) debido a la secreción de la hormona antidiurética. Esta secreción es inadecuada, considerando la baja concentración de sodio y la baja osmolaridad plasmáticas, pero puede ser apropiada para la baja presión sanguínea y la baja presión de perfusión, que a menudo resultan de la deficiencia de cortisol, y para el estímulo para la secreción de ADH en este cuadro.

EL EJE DE LA TIROIDES

La secreción de la **hormona tiroidea** comienza aproximadamente a las 20 semanas de gestación, siguiendo la secreción de la TSH de la glándula pituitaria, que a su vez sigue la secreción de la TRH por el hipotálamo. Las concentraciones plasmáticas de la TSH, la **tiroxina (T4)** y la **triiodotironina (T3)** aumentan por el embarazo, tienen un pico inmediatamente después del nacimiento y gradualmente declinan durante el primer año de vida[5]. El hallazgo de concentraciones medibles de tiroxina en sangre de cordón y en muestras de niños atireóticos, obtenidas a través de los programas de pesquisa neonatal, sugieren que algo de tiroxina materna cruza la placenta. También ha sido descripta una secreción endógena de tiroxina en niños con hipotiroidismo central (por ejemplo, en los niños con deficiencia de la TRH y/o de la TSH). Los síntomas de hipotiroidismo central en el neonato son mínimos o no existentes. Sin embargo, se puede ver ictericia prolongada (con hiperbilirubinemia tanto directa como indirecta), hipotermia, dificultad para comer o constipación.

Las bajas concentraciones plasmáticas de tiroxina con un nivel normal o levemente elevado de concentraciones de la TSH son comunes en el recién nacido de pretérmino y plantean un dilema diagnóstico y terapéutico. Para interpretar adecuadamente estas concentraciones hay que compararlas con valores normales en niños de igual edad gestacional[5]. Aunque se ha reportado una correlación entre las bajas concentraciones plasmáticas y un pobre desarrollo neurológico[3], no se ha podido establecer una relación causa-efecto clara[5]. Sin embargo, el valor potencial de la suplementación de tiroxina en el recién nacido prematuro sigue siendo investigada.

LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)

La secreción de la ***hormona del crecimiento*** comienza a ocurrir hacia el final del primer trimestre de la gestación. Los niños prematuros tienden a presentar concentraciones elevadas de esta hormona. Sin embargo, los niveles séricos de **IGF-1** son bajos durante la infancia y gradualmente aumentan, alcanzando el máximo en la adolescencia. Por lo tanto, la concentración sérica de IGF-1 no es un test de *screening* que sea útil para la deficiencia de la hormona del crecimiento. A pesar de esto, un NIVEL de **GH** >10 ng/mL (obtenido al azar o con estimulación) es una evidencia en contra de la deficiencia de GH.

La regulación del crecimiento fetal no está bien entendida. No obstante, la hormona pituitaria del crecimiento parece ser de importancia relativamente secundaria para el crecimiento del feto, ya que los niños con deficiencia congénita de esta hormona, al nacimiento, tienden a ser de peso normal y a tener una longitud solamente 2,5 cm menor que lo regular. En contraste, en *animales de "knockout" (o sea, sin el gen de interés)*, tanto la insulina como el IGF-I y el IGF-II parecen ser reguladores muy importantes del crecimiento fetal[6]. En general, los niños deficientes de la hormona del crecimiento tienden a caer de las curvas normales del crecimiento entre el primer y el segundo año de vida. Debe sospecharse deficiencia de esta hormona en cualquier niño con micropene, hipoglucemia en ayunas o ceguera, especialmente si es debida a hipoplasia del nervio óptico, como en la displasia septo-óptica[2].

La deficiencia congénita de la hormona del crecimiento está comúnmente causada por una deficiencia de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, la GHRH. También se han descripto pacientes con defectos genéticos en el receptor de la GHRH. Los pacientes con *insensibilidad a la hormona del crecimiento* son diagnosticados por su apariencia clínica y por la baja concentración sérica del IGF-I, pero con concentraciones normales o elevadas de la hormona del crecimiento. En esta condición, las concentraciones plasmáticas de la proteína que se une a la hormona del crecimiento *("growth hormone binding protein")*, están bajas generalmente. La deficiencia primaria de IGF-I ha sido descripta muy raramente en el ser humano[7].

EL EJE GONADAL

En el primer trimestre de la gestación, la función gonadal está mantenida por la **gonadotrofina coriónica humana (HCG)**. Durante este período, ocurre la diferenciación de los genitales (externos e internos), mayormente influída por la presencia o la ausencia de testosterona, dihidrotestosterona, y el factor inhibidor mulleriano, sintetizado por los testículos. Posteriormente, las gonadotrofinas fetales mantienen la función gonadal en respuesta a la GnRH hipotalámica. Esto requiere del factor esteroidogénico 1 (SF1) y del DAX1, **factores de transcripción** que también son importantes en la diferenciación y en lafunción de la glándula adrenal[8]. En los varones, las concentraciones de testosterona en la última parte del embarazo se encuentran en niveles similares a los de la adolescencia y sirven, probablemente, para aumentar el tamaño del pene en el feto. Con frecuencia, los niños varones con deficiencia de gonadotrofina tienen un micropene y/o criptorquidia. Las niñas con hipogonadismo hipogonadotrópico rara vez son diagnosticadas antes de la pubertad, cuando ni las características sexuales secundarias ni la menarca ocurren en el tiempo esperado. La insuficiencia aislada de gonadotrofina con anosmia en la ausencia de deficiencia de otras hormonas de la hipófisis anterior es conocida como Síndrome de Kallman y es debida a un defecto en la migración de neuronas GnRH desde los lóbulos olfatorios al hipotálamo, y puede ser heredada como autonómica dominante, autonómica recesiva o ligada al cromosoma X[2,9].

LA GLÁNDULA PITUITARIA POSTERIOR

Las deficiencias de ADH no parecen amenazar ell desarrollo fetal porque las concentraciones normales de sodio en plasma y la osmolaridad están mantenidas por la circulación materna en equilibrio con la placenta. Sin embargo, después del parto, el neonato necesita la secreción endógena de la ADH para mantener la tonicidad plasmática normal. Los clásicos síntomas de poliuria y polidipsia pueden ser difíciles de apreciar en un niño que, normalmente, depende exclusivamente de nutrición líqui-

da para su sustento. A menudo, los síntomas de presentación de la diabetes insípida en el recién nacido son irritabilidad, constipación, sed, fiebre de etiología incierta y deshidratación hipernatrémica recurrente. La diabetes insípida central debe ser distinguida de la nefrogénica, que es resultado de un defecto en el receptor V2 de la vasopresina o de la proteína acquaporin-2 en el riñón. En general, la primera está ligada al cromosoma X y la segunda es autonómica recesiva.

ENFOQUE CLÍNICO

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse **hipopituitarismo congénito** en cualquier niño con hipoglucemia neonatal, **ictericia** prolongada (hiperbilirubinemia directa y/o indirecta), micropene, daño en la visión, coloboma, y malformaciones del cerebro tales como holoprosencefalia, displasia septo-óptica, agenesia del cuerpo calloso, o defectos de la línea media: paladar hendido y labio leporino. También debe sospecharse en un niño con concentraciones bajas de tiroxina plasmática, pero normales o mínimamente elevadas de TSH (<10 uU/mL), una vez excluída la deficiencia de proteína ligadora (thyroid binding globulin). Sin lugar a dudas, las pruebas de función tiroidea son útiles como pesquisa en el panhipopituitarismo. Sin embargo, una función tiroidea normal no excluye deficiencias de otras funciones hipofisarias. Ocasionalmente, los niños con hipopituitarismo pueden presentarse con un cuadro similar a la hepatitis neonatal.

La evaluación de un paciente con hipopituitarismo tiene que incluir una valoración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Este control puede hacerse midiendo la concentración plasmática de cortisol durante un episodio de hipoglucemia espontáneo. Una concentración de cortisol >18 mcg/dl es indicativa de una función hipotálamo-hipófisaria-adrenal normal. En ausencia de esta información, hay que emplear estímulos farmacológicos para evaluar la reserva de la glándula adrenal. El más sencillo es la **prueba de estímulo de cosintropina** (Cortrosyn®), con la cual se miden las concentraciones de cortisol en muestras de sangre tomadas antes de y 60 minutos después de administrar 50 mcg de cosintropina IV o IM (dosis de **cosintropina** para adultos= 250 mcg). No es necesario elegir un momento del día en particular, ya que los niños no tienen secreción diurna de cortisol. Una concentración pico de cortisol plasmático >18 mcg/dl es indicativa de una función adrenal intacta. Mientras esta prueba no valora directamente las reservas de CRH y de ACTH, una glándula adrenal que ha estado crónicamente con baja estimulación por ACTH no será capaz de secretar suficiente cortisol para alcanzar concentraciones de >18 mcg/dl en respuesta a la cosintropina.

Algunos autores prefieren usar el test de estimulación de cosintropina de dosis baja, utilizando 1 mcg de cosintropina como estímulo. Otras alternativas de diagnóstico, como medir la respuesta del cortisol secundaria a hipoglucemia inducida por insulina o la respuesta del 11-desoxicortisol a la metiraponа son dificultosas y complicadas en el recién nacido.

De igual modo, la secreción de la hormona de crecimiento puede ser evaluada midiendo sus concentraciones durante un episodio de hipoglucemia espontánea. Un valor >10 ng/mL indica suficiencia de la hormona del crecimiento. Alternativamente, usar como medida de suficiencia un valor de la hormona del crecimiento obtenido al azar puede ser erróneo, ya que estos valores tienden a ser generosos en el neonato. Si estos estudios sugieren una deficiencia de la hormona del crecimiento, la prueba de estimulación con glucagón o la prueba de tolerancia a la arginina son útiles para confirmar dicho diagnóstico (ver Tabla 1). La prueba de estimulación con el glucagón tiene una ventaja: esta hormona estimulará, también, la liberación de ACTH, con lo cual además dará información con respecto al eje adrenal. En respuesta a estos estímulos farmacológicos, las concentraciones pico de la hormona del crecimiento deben ser >10 ng/mL. La concentración sérica de IGF-1 no es una buena medida para evaluar la deficiencia de la hormona del crecimiento en el niño, debido a que los niveles de IGF-1 normalmente son bajos en este grupo etario y hay una significativa superposición en los niveles de IGF-1 entre los niños deficientes en hormona del crecimiento y los niños normales.

La medición de los niveles plasmáticos de testosterona en la primera semana de vida o entre el primer y el cuarto mes pueden ser convenientes para evaluar a los niños varones por hipogonadismo. Las concentraciones de testosterona en plasma generalmente son >60 ng/dl entre estos meses en niños varones de término. Los prematuros tienen, generalmente, una concentración plasmática más baja de testosterona (Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables, Endocrine Sciences). En las niñas, las concentraciones plasmáticas de estradiol también están elevadas al nacer, pero mucho es de origen materno y, por lo tanto, no puede ser empleado para evaluar la función ovárica neonatal. Entre el primer y segundo mes, las concentraciones de estradiol se encuentran en el rango de 5 a 50 pg/mL y pueden ser detectadas con un análisis sensitivo. Una vez pasada la ventana de la oportunidad en la infancia, el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico es difícil o imposible hasta la pubertad, ya que la secreción de gonadotrofinas y, consecuentemente, las concentraciones de las hormonas sexuales, son bastante bajas en niños normales y no pueden ser distinguidas de las de los niños con hipogonadismo hipogonadotrófico.

En la presencia de hipernatremia, una orina no concentrada debe SUGERIR LA PRESENCIA de diabetes insípida. La ***diabetes insípida*** central es confirmada demostrando una concentración inadecuadamente baja de hormona anti-diurética. En ausencia de disponibilidad para la medición de ADH plasmática, la incapacidad para concentrar la orina en presencia de una deprivación controlada de agua puede ser suficiente para probar el diagnóstico de diabetes insípida central, sobre todo si la concentración de sodio en la orina es baja, a pesar de un sodio plasmático elevado. Si además hay hipertonicidad o deshidratación, y el RN puede concentrar la orina en respuesta

>> TABLA 1. Pruebas apropiadas de estimulación de la hormona del crecimiento en el recién nacido

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN DE GLUCAGÓN:		
CONDICIONES: AYUNO DE, POR LO MENOS, 4 HORAS.		
TIEMPO	**TRATAMIENTO**	**ANÁLISIS DE SANGRE**
0 min		GH, cortisol
	Glucagón 0,03 mg/kg (máximo 1 mg) IM o SC	
60 min		GH, cortisol
120 min		GH, cortisol
150 min		GH, cortisol
180 min		GH, cortisol

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON ARGININA		
TIEMPO	**TRATAMIENTO**	**ANÁLISIS DE SANGRE**
0 min		GH
	Arginina HCL (10%) 0,5 gramos/kg EV en 30 min (Dosis máxima 30 gramos)	
60 min		GH
120 min		GH
150 min		GH
180 min		GH

a la administración de ADH o DDAVP® (la prueba clásica de deprivación de agua), el diagnóstico de diabetes insípida central queda confirmado.

Un niño con disfunción pituitaria debe tener una RMN (resonancia magnética) o TC (tomografía computada) de la cabeza para investigar la presencia de lesiones orgánicas que, quizá, sean responsables de esta condición. La RMN permite una mejor definición de la glándula pituitaria y del hipotálamo, pero es más difícil de realizar en el neonato. Rara vez se puede encontrar un craniofaringioma, un quiste o un tumor; más comúnmente, una malformación congénita es la responsable.

TRATAMIENTO

El tratamiento del **hipopituitarismo** depende de cuáles hormonas pituitarias sean las deficientes. En presencia de insuficiencia del cortisol, se deben administrar 6-15 mg/m^2/día de **hidrocortisona**, divididos en 2-3 dosis por vía oral PO. Una dosis escasa tendrá como resultado la resolución inadecuada de los síntomas (por ejemplo, continuación de la hipoglucemia, poco apetito, poco aumento de peso) y una demasiado alta suprimirá el crecimiento lineal y producirá las características Cushingoides. Por lo tanto, la dosis se debe evaluar frecuentemente y se debe ajustar cuando sea necesario. Glucocorticoides más poderosos, tales como la prednisona y la dexametasona, son problemáticos de usar en niños, a causa de las dificultades para calcular exactamente la dosis de reposición. Hay que instruir a los padres para que tripliquen la dosis de glucocorticoides cuando el niño está enfermo y para que sepan cómo inyectarlos, porque deben ser suministrados de esta manera en caso que el niño comience con vómitos o sea incapaz de tomar medicación oral. Generalmente, la dosis adecuada de hidrocortisona es de 50-100 mg/m^2/día. Es preferible usar acetato de hidrocortisona o acetato de cortisona, debido a que estas preparaciones tienen una larga vida media. Sin embargo, no están disponibes en ciertos países. Se puede usar succinato de hidrocortisona, si las dosis proporcionadas se dan cada 6-8 horas.

Los niños con hipoglucemia que son deficientes en la hormona del crecimiento deben comenzar con una dosis de reposición de 0,03-0,05 mg/kg/día por vía subcutánea (SC). Para niños con hipopituitarismo que no son deficientes en la hormona del crecimiento, el reemplazo de esta hormona se puede demorar hasta que comiencen a demostrar un crecimiento pobre. Los efectos colaterales de la terapia con la hormona del crecimiento son raros, pero potencialmente severos, e incluyen luxación de la cabeza de epífisis femoral, pseudotumor cerebral e hiperglucemia.

Los niños con pruebas de función de tiroides indicativas de hipotiroidismo central deben ser tratados con levotiroxina. Esto debe hacerse después de haber excluído (o tratado si

está presente) una insuficiencia adrenal central, porque la tiroxina aumenta el metabolismo del cortisol y podría precipitar una crisis adrenal en un paciente con la función adrenal comprometida. Usualmente, la dosis de levotiroxina requerida para el hipotiroidismo central (8-10 mcg/kg/día inicialmente) es menor que la requerida para el hipotiroidismo primario (10-15 mcg/kg/día). Hay que medir las concentraciones de tiroxina plasmática en intervalos de 1-2 meses para cerciorarse de que la dosis y la *compliance* sean adecuadas. En general, es conveniente mantener las concentraciones de la T4 en plasma en los niveles normales altos para la edad (ver el capítulo de la función de la tiroides).

Los niños varones con micropene secundario a la deficiencia de la hormona del crecimiento y/o al hipogonadismo hipogonadotrófico pueden tratarse con enantato o cipionato oleoso de ***testosterona***, 25 mg IM por mes, hasta un total de 3 dosis. A menudo, esto es suficiente para ampliar el pene a un tamaño más apropiado para la edad. La terapética con testosterona necesita reiniciarse si no hay ninguna evidencia de pubertad a la edad de 14 años. Las niñas con **hipogonadismo hipogonadotrófico**, de no haber signos de pubertad a los 13 años, necesitan utilizar estrógeno. Los pacientes con criptorquidia tienen que ser tratados con hormona corio-gonadotrópica (HCG) en una tentativa para bajar los testículos hacia el escroto, o tener una orquiopexia al segundo año de vida.

TRATAMIENTO: El tratamiento elegido para la **diabetes insípida central** es acetato de desmopresina (**DDAVP®**), que se puede dar intranasalmente o por vía subcutánea; generalmente dura de 8-24 horas. Este procedimiento es difícil en el niño, porque su nutrición se realiza principalmente en forma líquida, necesitando un volumen alto de líquidos para asegurar una ingesta adecuada de calorías y otros alimentos nutritivos. Esto pone al niño en riesgo de desarrollar hiponatremia secundaria a la retención excesiva de agua libre. Por lo tanto, se necesita iniciar la desmopresina en dosis bajas, con un frecuente monitoreo de las concentraciones de sodio plasmáticas, del peso corporal y del volumen urinario. Las dosis iniciales son de 1-2,5 mcg/día por vía nasal, en 1 ó 2 dosis. En general, no se debe administrar la dosis hasta que el niño esté claramente poliúrico (volumen urinario >4-6 cc/kg/hora). Dada la variación de esta medicación por vía intranasal, se sugiere usar desmopresina subcutánea, a una dosis de 0,002-0,1 mcg/kg[10,11]. Tanto la ***diabetes insípida nefrogénica*** como la central pueden ser tratadas con éxito en niños con una fórmula baja en solutos más diuréticos y/o indometacina[10].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelberman D., Dattani M.T. Hypopituitarism Oddities: Congenital Causes. Horm Res. 2007. 68 Suppl. 5:138-44.
2. Online Mendelian Inheritance in Man. http://www.ncbi.nlm.nih.gov.
3. Wilson T.A. (2008) Congenital Adrenal Hyperplasia. http://emedicine.medscape.com/article/919218-overview.
4. Wilson T.A. (2009) Adrenal Insufficiency. http://emedicine.medscape.com/article/919077-overview.
5. Fisher D.A. Thyroid System Immaturities in Very Low Birth Weight Premature Infants. Semin Perinatol. 2008. 32(6):387-97.
6. Gluckman P.D., Harding J.E. The Physiology and Pathophysiology of Intrauterine Growth Retardation. Horm Res. 1997. 48 Suppl. 1:11-6.
7. Woods K. Genetic Defects of the Growth-Hormone-IGF Axis Associated with Growth Hormone Insensitivity. Endocr Dev. 2007. 11:6-15.
8. Bakke M., et al. SF-1: a Critical Mediator of Steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2001. 171(1-2):5-7.
9. Tobet S.A., Bless E.P, Schwarting G.A. Developmental Aspect of the Gonadotropin-Releasing Hormone System. Mol Cell Endocrinol. 2001. 185(1-2):173-84.
10. Rivkees S.A., Dunbar N., and Wilson T.A. The Management of Central Diabetes Insipidus in Infancy: Desmopressin, Low Renal Solute Load Formula, Thiazide Diuretics. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007. 20(4):459-69.
11. Blanco E.J., et al. Use of Subcutaneous DDAVP in Infants with Central Diabetes Insipidus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006. 19(7):919-25.

LA TIROIDES FETAL, PERINATAL Y NEONATAL

Sonia Iorcansky | Sergio G. Golombek

INTRODUCCIÓN

NOTA DE LOS AUTORES: Desde la edición anterior del capítulo de Fisiopatología Tiroidea en Cuidados Intensivos en el recién nacido, han surgido cambios en la interpretación de la función tiroidea. Con el desarrollo de una sofisticada neonatología y la sobrevida de prematuros, aparecieron nuevas patologías (que se describen más adelante en este capítulo), como la ***hipotiroxinemia***, que es común en prematuros menores de 30 semanas y en nacidos de término críticamente enfermos, y se puede asociar o no con déficit del desarrollo neurológico y mental. Alteraciones en los niveles de las ***hormonas tiroideas*** también se han reportado en recién nacidos de término críticamente enfermos.

En las hipotiroxinemias, diversos estudios tratan de definir si la suplementación con levotiroxina sola o asociada con la ***triiodotironina*** (***T3***) sería necesaria para proteger el cerebro y mejorar el desarrollo futuro, que puede ser prevenido con suplemento de hormona tiroidea.

El reemplazo con hormona tiroidea es la única terapia cerebral claramente reconocida en el período neonatal, con un probado beneficio en la evolución neurológica. Lo que aún no se sabe es si la fuerte asociación de ***hipotiroxinemia transitoria*** con problemas de neurodesarollo es un hecho causal. La hipótesis de que la terapia de reemplazo con hormona tiroidea en prematuros y en recién nacidos críticamente enfermos con hipotiroxinemia daría como resultado una mejora clínicamente significativa en el funcionamiento cognitivo y una reducción en la frecuencia de las alteraciones neurológicas todavía no ha sido definitivamente probada y es tema de diversos estudios multicéntricos en ejecución.

FISIOLOGÍA TIROIDEA MATERNO-FETAL: EL IMPACTO DE LAS DROGAS Y DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS DE LA MADRE GESTANTE EN LA FUNCIÓN TIROIDEA FETAL

La concepción está seguida de grandes cambios que involucran todo el sistema endocrino[1]. En el eje tiroideo, uno de los cambios más importantes en la madre es el marcado aumento de la proteína que une la **tiroxina** (**TBG: thyroxine binding globulin**), principal proteína transportadora que se une con gran afinidad a la **tiroxina** (**T4**) -hormona tiroidea que es segregada por la glándula en mayor cantidad-. Dado que cuando se mide la T4 en suero se está midiendo toda la **T4 total**, unida y no unida a esas proteínas, la concentración de la T4 total está muy aumentada, por encima o en los límites superiores a lo normal. La fracción de la **T4 libre** (**fT4**), en cambio, permanece dentro de valores séricos normales. El hallazgo esperable en la gestante normal son valores elevados de la T4, entre 12 a 16 µg/dl, pero siempre acompañados por valores normales de la **hormona tiroestimulante** (**TSH**) y de la T4 libre.

También se producen grandes cambios a nivel del sistema inmune materno, que debe aumentar su tolerancia, modificando la función tiroidea de las gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune previa o desencadenando el desarrollo de una inmunopatía durante la gestación o el postparto inmediato (**Tiroiditis postparto**). La tiroideopatía autoinmune postparto es altamente frecuente (20%) y puede llevar a un **hipotiroidismo** o a un **hipertiroidismo**. Estos cuadros se desarrollan con más frecuencia en las mujeres que presentan anticuerpos antitiroideos elevados antes de la gestación y cuya presencia se ignora muchas veces. Por eso, sugerimos que debe hacerse un screening (pesquisa o rastreo) tiroideo durante la gestación, midiendo anticuerpos antitiroideos y la TSH, para estar más atentos al desarrollo de estas patologías.

ROL Y PERMEABILIDAD DE LA PLACENTA

La placenta es permeable a diversas sustancias que interfieren en la síntesis hormonal[2]. El **yodo** y los **yoduros** son activamente captados por la tiroides fetal alrededor de la 10a

semana de gestación y la tiroides fetal es extremadamente sensible al efecto inhibidor del yodo sobre la función tiroidea en esta etapa temprana, ya que la capacidad de la tiroides fetal para autorregular el transporte de yoduro en respuesta a altos niveles de éste no se desarrolla hasta cerca de la terminación de la gestación.

En las gestantes con inmunopatía tiroidea, están presentes los **anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa (ATPO)**, **antitiroglobulina (ATgUS)** y **antireceptor de TSH (TRAb)** -contenidos en las inmunoglobulinas de la subclase IgG-, que atraviesan libremente la placenta. Estos anticuerpos maternos TRAb actúan directamente contra el receptor de la TSH del feto y afectan la función tiroidea fetal, ya sea por estimulación o por bloqueo.

En la gestante hipertiroidea con muy altos niveles de anticuerpos TRAb estimuladores, atraviesan la placenta y producen hipertiroidismo en el feto. Las **drogas antitiroideas** también traspasan la placenta, por lo que el tratamiento de la madre con drogas antitiroideas permite, al mismo tiempo, tratar *in utero* el hipertiroidismo fetal.

Estudios recientes han demostrado que el tratamiento con 15 a 20 miligramos/día de **metimazol (MMI)** no afecta ni produce hipotiroidismo en el feto y previene el hipertiroidismo fetal. Es interesante que, con frecuencia, la gestación en sí misma lleva a una mejoría de la enfermedad, de modo que las dosis de MMI suelen ser bajas o, incluso, pueden discontinuarse a lo largo de la gestación.

Sin duda, el objetivo del tratamiento con MMI durante la gestación es controlar el hipertiroidismo de la madre con las menores dosis posibles, así como también preservar la función tiroidea del feto. No es aconsejable tratar a la madre con una combinación de MMI más hormonas tiroideas: con esto sólo se logra utilizar mayores e innecesarias dosis de MMI.

El pasaje de las drogas antitiroideas aumenta en el momento del parto, por lo que los valores de la TSH en el recién nacido pueden estar transitoriamente elevados, más allá de la elevación fisiológica de ésta, que ocurre a 10 minutos del nacimiento y declina a partir de los 90 minutos. Como el MMI intratiroideo tiene una vida media de alrededor de 24 horas, en aproximadamente 96 horas, la TSH del recién nacido se normaliza. Es importante recordar, entonces, que a los hijos de madres hipertiroideas tratadas con drogas antitiroideas, el test de **TSH neonatal** debe hacérseles (o repetírseles) entre el 5° y 7° día de vida extrauterina, para evitar confundirlo con un hipotiroidiso verdadero por esta elevación transitoria de la TSH.

Para evaluar el impacto del hipertiroidismo materno en la función tiroidea fetal, un dato de mucho valor es la frecuencia cardíaca, que no debería ser superior a 160-170 latidos por minuto. El avance de la edad ósea del bebé recién nacido es el signo que evidencia el hipertiroidismo in utero: presenta los huesos grandes y ganchosos, normalmente, hacia los 3 meses de vida. Una complicación descripta en el hipertiroidismo fetal, pero muy poco frecuente, es la sinostosis de las suturas craneanas.

En el **hipotiroidismo congénito**, también se ha demostrado el pasaje de anticuerpos antireceptores de la TSH, en este caso bloqueadores, y es causante de **hipotiroidismo transitorio**. En estas situaciones, tanto la madre como el bebe presentan valores muy elevados y semejantes de TRAb, por encima de 40–80% (valor normal 15%).

La transferencia de yodo y pequeñas cantidades de hormona tiroidea de la madre al feto en las primeras 10-12 semanas de la gestación (momento en el que el feto aún no se maneja con su propia hormona) son importantes para proteger el cerebro fetal[3].

LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL FETO

Los folículos tiroideos se forman alrededor de la semana 10. A partir de este momento, la glándula fetal es capaz de captar y retener yodo y sintetizar la T4. Por esta habilidad temprana de captar el yodo , está absolutamente prohibida la administración de **I-131** a la madre, como tratamiento del hipertiroidismo o cáncer de tiroides.

Además, en las semanas 10a/11a , la hipófisis fetal contiene la TSH medible, y la **hormona liberadora de tirotropina (TRH)** es demostrable de modo que el mecanismo de retroalimentación del eje hipófiso-tiroideo fetal sería capaz de funcionar hacia el tercer mes de gestación.

Los niveles séricos de la T4 y la TSH son bajos antes de las 18-20 semanas, pero luego aumentan considerablemente. Hacia el final de la gestación, alcanzan niveles similares y ligeramente superiores a los de la madre.

La **triiodotironina (T3)** también aumenta marcadamente minutos después del nacimiento, alcanzando valores semejantes a los de la madre. En la vida extrauterina, la mayor parte de la T3 circulante proviene de la conversión periférica de la T4 a la T3. En la etapa fetal, en cambio, la T4 se convierte en la **T3 reversa (rT3)**, que es un metabolito inactivo.

En resumen, el hecho predominante en la segunda mitad de la gestación es la simultánea maduración del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.

LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL RECIÉN NACIDO

A poco de nacer, se producen dramáticas variaciones fisiológicas en los niveles hormonales del eje tiroideo, que representan un mecanismo de adaptación al stress del nacimiento.

Tan sólo 10 minutos después del parto, ocurren sensibles elevaciones, sobre todo de la TSH y la T3. La TSH alcanza niveles de 40-60 µUI/mL y sigue aumentando hasta llegar a los máximos valores hacia los 30 minutos (80-100 µUI/mL) y comienza a descender después de los 60-90 minutos. Hacia las 3-4 horas, los niveles caen rápidamente y luego con más lentitud. A las 24 horas ya están dentro de los valores normales en la mayoría de los recién nacidos (RN) y alcanzan los valores normales, con seguridad, a las 48 horas. Por este motivo, el screening del **hipotiroidismo congénito (HC)** se realiza a las 48 horas, para no confundir esta elevación fisiológica de la TSH con los valores elevados que presenta el hipotiroidismo congénito.

La T3 muestra, como la TSH, un marcado incremento a partir de los 10 minutos del nacimiento: alcanza valores superiores a lo normal a los 90 minutos, llegando a >200-300 ng/100 mL hacia las 48 horas, al tiempo que la rT3 va descendiendo e indicando que la metabolización de la T4 se hace hacia la T3 metabólicamente activa (a diferencia de lo que sucede en el feto). Luego comienza a decrecer lentamente y llega a los valores normales después de los 10-15 días, aunque recién se normaliza a los 2-4 meses o aun más tarde.

La T4 es semejante e incluso más alta que la de la madre y sigue aumentando discretamente hasta las 48-72 horas. Estos altos valores se mantienen en los primeros 2-4 meses de vida pero, tal como ocurre con la T3, en algunos bebés pueden seguir elevados por más tiempo. Los valores hormonales en el primer año de vida están esquematizados en la siguiente tabla:

La TSH es el marcador exquisito y más confiable. Además, los métodos ultrasensibles presentan mínima o nula variación interlaboratorios.

En los recién nacidos prematuros (de 25-35 semanas) y de bajo peso de nacimiento, el **eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo** funciona normalmente. En estos casos, hay que tener en cuenta que los valores hormonales se deben interpretar de acuerdo con los que tienen en ese momento de la gestación: la T4 es baja porque la concentración de la TBG es baja. La TSH, en cambio, presenta valores normales. Estudios realizados en la primera semana de vida en pretérminos con una edad gestacional de 25 a 36 semanas mostraron que el rango de la TSH no era diferente de los valores de los recién nacidos con edad gestacional normal e, incluso, los valores de la TSH post hormona liberadora de la tireotropina (TRH) mostraron valores normales al mes de la vida extrauterina.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

La causa más frecuente del **hipotiroidismo congénito (HC)**, en el 85% de los casos, es la **disgenesia tiroidea**. El motivo de la disgenesia aún no se conoce bien. El desarrollo de las técnicas de biología molecular permitió esclarecer, en parte, el mecanismo molecular y los genes envueltos en el desarrollo celular[4,5]. Se han descripto HC por varias mutaciones inactivantes en el receptor de la TSH y por 3 genes que codifican para los factores de transcripción, que son los más importantes en el desarrollo de la tiroides (**Thyroid Transcription Factor 1 y 2 [TTF1, TTF2]** y **Pax 8**) y que actuan a nivel del promotor del gen de tiroglobulina y de la peroxidasa tiroidea[6,7,8]. El TTF-1 es importante para el desarrollo embriogénico ya que, en estudios con ratas en las que se inactivó este factor, se observaron severas alteraciones en la tiroides, el cerebro y los pulmones.

El hipotiroidismo causado por pasaje de anticuerpos maternos bloqueadores del receptor de la TSH muestra niveles muy altos y semejantes de TRAb (70-80% - siendo 15% el valor máximo normal) en la madre y en el bebé. Esta transmisión es pasiva y estos anticuerpos van desapareciendo en el recién nacido con una vida media de aproximadamente 60-70 días. Si bien este es un hipotiroidismo transitorio, el tratamiento con hormona tiroidea se prolonga hasta los 24-30 meses de vida y luego se revalúa su función tiroidea.

En estos casos en que el receptor de TSH está inactivado, sea por una mutación del receptor o por estar bloqueado por ocupancia de los anticuerpos TRAb, el **centellograma tiroideo** puede no mostrar tejido tiroideo, ya que no se concentra el radiotrazador. Sin embargo, la glándula está presente por ecografía. Es decir que los atireóticos por centellografía pueden tener la glándula tiroides ecográficamente normal, aunque no funcione.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO - ETIOLOGÍA

1. **DISGENESIA TIROIDEA** (atireosis, restos tiroideos, ectopia).
2. Pasaje de anticuerpos bloqueadores de la TSH.
3. Mutaciones inactivantes del receptor de la TSH.
4. Alteraciones enzimáticas en la síntesis hormonal (bocios dishormonogenéticos)
5. Causas menos frecuentes:
   - RESISTENCIA PERIFÉRICA A LAS HORMONAS TIROIDEAS.
   - NEFROSIS CONGÉNITA.
   - TRATAMIENTO IATROGÉNICO CON I-131 (POR CÁNCER DE TIROIDES O HIPERTIROIDISMO).
   - INGESTA DE COMPUESTOS YODADOS.
   - INFECCIONES: TOXOPLASMOSIS, RUBEOLA CONGÉNITA.
   - SÍNDROME DE DOWN.

>> **TABLA 1.** Valores de la TSH y las hormonas tiroideas N total= 124 (f= 72; m= 52)

EDAD	4-30 DÍAS	1-2 MESES	2-6 MESES	6-12 MESES
TSH (µUI/mL)	3,4 ± 2,16	2,76 ± 1,50	2,1 ± 1,06	2,2 ± 1,45
T4 (µg/dl)	14,5 ± 3,2	13,5 ± 5,4	11,8 ± 2,3	11,1 ± 2,3
T3 (ng/dl)	192 ± 36	186 ± 22	172 ± 17	165 ± 23
T4L (ng/dl)	2,15 ± 0,67	1,70 ± 0,37	1,60 ± 0,34	1,58 ± 0,26
N	42	25	28	29

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

El objetivo del tratamiento con hormona tioridea es alcanzar rápidamente valores normales de la TSH y de la T4 y mantenerlos dentro de los valores de referencia para esa edad.

La dosis inicial de **levotiroxina** es de 12-15 µg/kg de peso/día en los bebés con peso normal. Debe administrarse la dosis total y no empezar con dosis menores e ir aumentando gradualmente.

Los bebés de bajo peso se pueden manejar con dosis de 8-12 µg/kg/día, dada la facilidad existente por las distintas concentraciones disponibles en el mercado.

HIPOTIROXINEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

Después del nacimiento, los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) tienen un 50% de aumento en el consumo de oxígeno, un cambio en las demandas metabólicas y nutricionales para el crecimiento extrauterino, un aumento en la actividad motora, una disminución en la temperatura ambiental, así como también varios ajustes en diferentes órganos que dependen de una manera crítica de un estado relativamente eutiroideo. Aproximadamente la mitad de estos RNMBPN no pueden establecer estos cambios[22,23,9,10,11].

Este estado de homeostasis tiroidea obtenido con el suplemento hormonal también se ha asociado con beneficios en el coeficiente intelectual en niños que no están críticamente enfermos (por ejemplo, bebés con Trisomía 21[12], o recibiendo tratamiento por hipotiroidismo congénito)[13,14,15]. También se ha observado una mortalidad disminuída en pacientes neonatales, pediátricos y adultos críticamente enfermos postcirugía cardiovascular[16,17,18]. Los niveles de hormonas tiroideas disminuyen también en otras circunstancias[19,20]. Por ejemplo, en el cuadro identificado como **Nonthyroidal Illness Syndrome (NTIS)** o **Euthyroid Sick Syndrome (ESS)**, en el cual pacientes en cuidados intensivos (en casos de trauma, sepsis, fallo renal crónico, cirugía, transplante de médula ósea, infarto de miocardio, etcétera) sufren supresión de los niveles de hormonas tiroideas[21].

La sobrevida de los RNMBPN (entre 24 y 28 semanas de edad gestacional) continúa mejorando y es, en estos momentos, superior al 80%[22]. Sin embargo, la persistencia de parálisis cerebral, afectando casi a 1 de cada 8 sobrevivientes, se suma a otras comorbilidades muy importantes[23,24]. Una prioridad para la Neonatología sería no sólo mejorar la sobrevivencia de estos pacientes, sino también conseguir que sean niños sanos, sin el porcentaje de complicaciones menores y mayores en el neurodesarrollo[25].

La etiología de la parálisis cerebral y de los daños en la sustancia blanca es multifactorial[26,27,18], pero hay bastante evidencia de que los niveles bajos de hormonas tiroideas en las primeras semanas de vida serían un factor fuerte e independiente en la etiología de ambos[28,29,30,31]. Estos niveles bajos de hormonas tiroideas se deben a diversos factores: 1) pérdida de la producción materna y placentaria de la T_4 y iodo; 2) inmadurez del axis hipotálamo-hipófiso-tiroideo; 3) capacidad limitada de la tiroides para aumentar la síntesis y el metabolismo; 4) imbalance de yodo; y 5) eventos perinatales[32,33].

Todos los prematuros tienen un eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo inmaduro, muestran períodos de inactivación de la T3 y la T4 aumentadas, niveles plasmáticos bajos de la T4 y, en algunos casos, como resultados de una nutrición pobre e inadecuada, una síntesis disminuída de la TBG, el transportador proteico de las hormonas tiroideas (75% del total de T4)[34]. Tanto la albúmina como la **transtiretrina** transportan hormonas tiroideas, dejando sólo un 0.1% de la hormona tiróides total **TT4** como hormona libre **fT4**, el substrato para conversión a la forma activa[35,36,37]. Los niveles bajos de la T4 son inversamente proporcionales a la severidad de la enfermedad neonatal, siendo más afectados los prematuros con síndrome de distress respiratorio y aquellos niños con asistencia respiratoria mecánica[38,39,40]. Los niveles plasmáticos de la fT4 se reequilibran con los valores de cordón antes que los valores de la T4, pero esto puede tardar varias semanas[41,42].

Intentos de tratar este fenómeno llamado **hipotiroxinemia transitoria del recién nacido (THOP)** han identificado una "ventana de oportunidad", en la cual los prematuros entre 24 y 28 semanas obtendrían beneficios. Sin embargo, esto no se ha demostrado apropiadamente en estudios de intervención, donde debido al sobretratamiento, los niveles plasmáticos de TSH estaban muy disminuídos. Esto se puede asociar a problemas en el crecimiento cerebral fetal[43,44,45], por lo cual es muy importante el poder identificar la dosis, la duración y el modo de administración que suplemente la producción endógena, sin interferir con los sistemas de control del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.

Como se indicó anteriormente, los prematuros frecuentemente tienen períodos (de días a semanas) en los cuales los niveles de hormonas tiroideas son muy bajos. Este síndrome, conocido como hipotiroxinemia transitoria del recién nacido, se caracteriza por tener una TSH normal y niveles bajos de tiroxina (que eventualmente aumentan a niveles apropiados)[46]. Estos niveles pueden ser marcadores o causales de un riesgo aumentado de un neurodesarrollo pobre, como se describió en varios estudios[47,48,49,50]. Debido a la incertidumbre de algunos de estos resultados y al hecho de que la mayoría de los endocrinólogos no recomienda tratar a los prematuros con THOP[51], Golombek y col. hicieron una encuesta de opinión entre neonatólogos de Estados Unidos. Aproximadamente 1/3 de los neonatólogos contestó que siempre trataba este síndrome, 1/3 que nunca lo hacía y el resto a veces lo trataba y a veces no[52]. Los autores concluyeron que se necesitan, con urgencia, ensayos aleatorios para estimar el valor de la administración de suplemento de hormonas tiroideas en THOP.

Recientemente se publicó un estudio de Fase 1, con el objetivo de identificar un régimen de suplemento que elevara los valores de fT4, sin suprimir la TSH (<0,4 mIU/L), durante este período de gran vulnerabilidad. El objetivo era mantener los niveles de la T_4 ≥6 mcg/dl (77 nM/L), fT4 ≥1,5 ng/dl (19 pM/L) y la T_3 ≥0,8 nM/L (52 ng/dl)[53]. Los resultados de este estudio

multicéntrico, doble ciego, randomizado e internacional mostraron que se pudo obtener una elevación en fT4 con una modesta supresión de la TSH, utilizando una infusión continua de dosis baja de la T_4 (4µg/kg/día) durante 42 días. Todavía se necesitan más estudios que comprueben que estos resultados no se asocian solamente con un aumento en los niveles sanguíneos de hormonas tiroideas sino, más importante aun, con beneficios en el neurodesarrollo a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burrow G.N., Fisher D.A., Larsen P.A. Maternal and Fetal Thyroid Function. N Engl J Med. 1994; 33:1072-1078.
2. Roti E., Gnudi A., Braverman L.E. The Placental Transport, Synthesis and Metabolims of Hormones and Drugs which Affect Thyroid Function. Endocr Rev. 1983; 4:131.
3. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Calvo R., Escobar del Rey F. Effects of Iodine Deficiency on Thyroid Hormone Metabolism and the Brain in Fetal Rats: the Role of Maternal Transfer of Thyroxin. Am J Clin Nutrition 1993; 57 (Suppl. 2):280S-285S.
4. Vulsma T., Gongs M.H., De Vijlder J.J.M. Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism due to a Total Organification Defect of Thyroid Agenesis. N Engl J Med. 1989; 321:13-16.
5. Jeziorowska A., Pniewska-Siark B., Brzezianska E., Pastuszak-Lewandoska D., Lewinski A. A Novel Mutation in the Thyrotropin (Thyroid-Stimulating Hormone) Receptor Gene in a Case of Congenital Hypothyroidism. Thyroid 2006 Dec.; 16 (12):1303-9.
6. Congdon T., Nguyen L.Q., Nogueira C.R., Habiby R.L., Medeiros-Neto G., Kopp P. A Novel mutation (Q40P) in PAX8 Associated with Congenital Hypothyroidism and Thyroid Hypoplasia: Evidence for Phenotypic Variability in Mother and Child. J Clinical Endocrinol Metabolism 2001 Aug.; 86 (8):3962-7.
7. Bereket A., Liao X.H., Turoglu T., Aribal E., Refetoff S. Analysis of the PAX8 Gene in Congenital Hypothyroidism Caused by Different Forms of Thyroid Dysgenesis in a Father and Daughter. J Pediatr Endocrinol Metabolism 2004 Jul.; 17(7):1021-9.
8. Trueba S.S., Auge J., Mattei G., Etchevers H., Martinovic J., Czernichow P., Vekemans M., Polak M., Attie-Bitach T. PAX8, TITF1, and FOXE1 Gene Expression Patterns During Human Development: New Insights into Human Thyroid Development and Thyroid Dysgenesis-Associated Malformations. J Clinical Endocrinol Metabolism 2005 Jan.; 90(1):455-62.
9. Bernal J., Guadano-Ferraz A., Morte B. Perspectives in the Study of Thyroid Hormone Action on Brain Development and Function. Thyroid 2003 Nov.; 13(11):1005-12.
10. Anderson G.W., Schoonover M., Jones S.A. Control of Thyroid Hormone Action in the Developing Brain. Thyroid 2003 Nov.; 13(11):1039-56.
11. Mercado M., Yu V.Y., Francis I., Szymonowicz W., Gold H. Thyroid Function in Very Preterm Infants. Early Human Development 1988 Mar; 16(2-3):131-41.
12. van Trotsenburg A.S., Vulsma T., van Rozenburg-Marres S.L., van Baar A.L., Ridder J.C., Heymans H.S., Tijssen J.G., de Vijlder J.J. The Effect of Thyroxine Treatment Started in the Neonatal Period on Development and Growth of Two Year Old Down Syndrome Children: a Randomized Clinical Trial. J Clinical Endocrinol Metabolism 2005 June; 90(6):3304-11.
13. Kohler B., Schanabel D., Biebermann H., Gruters A. Transient Congenital Hypothyroidism and Hyperthyrotopinemia: Normal Thyroid Function and Physical Development at Ages of 6-14 Years. J Clinical Endocrinol Metabolism 1996 April; 81(4):1563-7.
14. Kuban K.C, Leviton A. Cerebral Palsy. N Engl J Med. 1994 Jan.; 330(3):188-195.
15. Tillotson S.L., Fuggle P.W., Smith I., Ades A.E., Grant D.B. Relation between Biochemical Severity and Intelligence in Early Treated Congenital Hypothyroidism: a Threshold Effect. British Med J. 1994 Aug.; 309 (6952):440-5.
16. Rovet J. Congenital Hypothyroidism: Treatment and Outcome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2005; 12:42-52.
17. Kahaly G.J., Dillman W.H. Thyroid Hormone Action in the Heart. Endocrine Rev. 2005 Aug; 26 (5):704-28.
18. De Groot L.J. Dangerous Dogmas in Medicine: the Non-Thyroidal Illness Syndrome. J Clinical Endocrinol Metabolism 1999 Jan.; 84(1):151-64.
19. Schonberger W., Grimm W., Emmrich P., Gempp W. Reduction of Mortality Rate in Premature Infants by Substitution of Thyroid Hormones. Eur J Pediatr. 1981 Feb.; 135(3):245-53.
20. Peters R.P. Serum 3, 3, 5'-Triiodothyronine (rt3) and 3, 5, 3-Triiodothyronine are Prognostic Markers in Critically Ill Patients and Associated with Postmortem Tissue Deiodinase Activities. J Clinical Endocrinol Metabolism 2005; 90:4559-4565.
21. Simpson J., Williams F.L,, Delahunty C., van Toor H., Wu S.Y., Ogston S.A., Visser T.J., Hume R. Scottish Preterm Thyroid Group. Serum Thyroid Hormones in Preterm Infants and Relationships to Indices of Severity of Intercurrent Illness. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar.; 90(3):1271-9.
22. Golombek S.G. Nonthyroidal Illness Syndrome and Euthyroid Sick Syndrome in Intensive Care Patients. Semin Perinatol. 2008 Dec.; 32(6):413-418.
23. PeriStats. March of Dimes Perinatal Data Center [online]. Available from URL: http://www.marchofdimes.com/peristats [Accessed Jul. 26, 2009].
24. Lorenz J.L., Wooliever D.E., Jetton J.R., Paneth N. A Quantitative review of Mortality and Developmental Disability in Extremely Premature Newborns. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998 May.; 152 (5):425-535.
25. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K., Mohamed M,. Chaudhuri A.R., Zalutsky R. How Common Are "Common" Neurologic Disorders? Neurology 2007; 68(5):326-337.
26. Eichenwald E.C., Stark A.R. Management and Outcomes of Very Low Birth Weight. N Engl J Med. 2008 April 17; 358(16):1700-1711.
27. Sharlin D.S., Tighe D., Gilbert M.E., Zoeller T. The Balance between Oligodendrocyte and Astrocyte Production in Major White Matter Tracts is Linearly Related to Serum Total Thyroid Hormone. Endocrinol 2008 May.; 149(5):2527-36.
28. Perlman J.M. Neurobehavioral Deficits in Premature Graduates of Intensive Care-Potential Medical and Neonatal Environmental Risk Factors. Pediatrics 2001 Dec.; 108(6):1339-48.
29. Hack M.B, Flannery D.J, Schluchter M., Cartar L., Borawski E., Klein N. Outcomes in Young Adulthood for Very Low Birth Weight Infants. N Engl J Med. 2002 Jan.; 46(3):149-157.
30. Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low Plasma Triiodothyronine Concentrations and Outcome in Preterm Infants. Arch Dis Child 1988 Oct; 63(10):1201-6.
31. Ogilvy-Stuart A.L. Neonatal Thyroid Disorders. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002 Nov; 87 (3):F165-71.

32. Lucas A., Morley R., Fewtrell, M.S. Low Triiodothyronine Concentration in Preterm Infants and Subsequent Intelligence Quotient (IQ) at 8 Year Follow-Up. British Med J. 1996 May; 312 (7039):1132-3.
33. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? J Clinical Endocrinol Metabolism 2000 Nov.; 85 (11):3975-87.
34. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Role of Thyroid Hormone During Early Brain Development. Eur J Endocrinol 2004 Nov.; 151Suppl 3:U25-37.
35. Rapaport R, Rose S.R., Freemark M. Hypothroxinemia in the Preterm Infant: the Benefits and Risks of Thyroxine Treatment. J Pediatr. 2001 Aug.; 139:182-8.
36. Fisher D.A. Thyroid Function in Premature Infants: the Hypothyroxinemia of Prematurity. Clin Perinatol. 1998 Dec.; 25(4):999-1014.
37. Simpson J., Williams F.L., Delahunty C., van Toor H., Wu S.Y., Ogston S.A., Visser T.J., Hume R., Scottish Preterm Thyroid Group. Serum Thyroid Hormones in Preterm Infants and Relationships to Indices of Severity of Intercurrent Illness. J Clinical Endocrinol Metabolism 2005 March; 90(3):1271-9.
38. Williams F.L., Ogston S.A., van Toor H., Visser T.J., Hume R. Serum Thyroid Hormones in Preterm Infants: Associations with Postnatal Illnesses and Drug Usage, J Clinical Endocrinol Metabolism 2005 Nov.; 90:5954-63.
39. Williams, F.L., Simpson J., Delahunty C., Ogston S.A, Bongers-Shokking J.J., Murphy N., van Toor H., Wu S.Y., Visser T.J., Hume R. Developmental Trends in Cord and Postpartum Serum Thyroid Hormones in Preterm Infants. J Clinical Endocrinol Metabolism 2004 Nov.; 89(11):5314-20.
40. Mitchell M.L., Walraven C., Rojas D.A., McIntosh K.F., Hermos R.J. Screening Very-Low-Birth Weight Infants for Congenital Hypothyroidism. Lancet 1994 Jan.; 343(8888):60-1.
41. Reuss M.L, Leviton A., Paneth N., Susser M. Thyroxine Values from Newborn Screening of 919 Infants Born before 29 Weeks of Gestation. Am J Pub Health 1997 Oct.; 87(10):1693-7.
42. Kopp P., van Sande J., Parma J., Duprez L., Gerber H., Joss, E., Jmeson J.L., Dumont J.E., Vassart G. Congenital Hyperthyroidism Caused by a Mutation in the Thyrotropin-Receptor Gene. N Engl J Med. 1995 Jan.; 332 (3):150-4.
43. Anselmo J., Cao D., Karrison T., Weis R.E., Refetoff, S. Fetal Loss Associated with Excess Thryoid Hormone Exposure. JAMA 2004 Aug.; 292(6):691-5.
44. Kempers M.J., van Trotsenburg A.S., van Tijin D.A., Bakker E., Wiedijk B.M., Endert E., de Vijder J.J., Vulsma T. Disturbance of the Fetal Thyroid Hormone State Has Long-Term Consequences for Treatment of Thyroidal and Central Congenital Hypothyroidism. J Clinical Endocrinol Metabolism 2005 July; 90(7):4094-100.
45. Reuss M.L., Leviton A., Paneth N., Susser M. Thyroxine Values from Newborn Screening of 919 Infants Born Before 29 Weeks' Gestation. Am J Public Health 1997; 87(10):1693- 97.
46. Reuss M.L, Paneth N., Pinto-Martin J.A., Lorenz J.M., Susser M. The Relation of Transient Hypothyroxinemia in Preterm Infants to Neurologic Development at Two Years of Age. N Engl J Med. 1996; 334:821-7.
47. den Ouden A.L., Kok J.H., Verkerk P.H., Brand R., Verloove-Vanhorick S.P. The Relation between Neonatal Thyroxine Levels and Neurodevelopmental Outcome at Age 5 and 9 Years in a National Cohort of Very Preterm and/or Very Low Birthweight Infants. Pediatr Res. 1996; 39:142-5.
48. Lucas A., Rennie J., Baker B.A., Morley R. Low Plasma Triiodothyronine Concentrations and Outcome in Preterm Infants. Arch Dis Child 1988; 63:1201-6.
49. Lucas A., Morley R., Fewtrell M.S. Low Triiodothyronine Concentration in Preterm Infants and Subsequent Intelligence Quotient (IQ) at 8 Year Follow Up. BMJ 1996; 312:1132-3.
50. Rapaport R., Rose S.R., Freemark M. Hypothyroxinemia in the Preterm Infant: the Benefits and Risks of Thyroxine Treatment. J Pediatr. 2001; 139(2):182-8.
51. Golombek S.G., LaGamma E.F., Paneth N. Treatment of Transient Hypothyroxinemia of Prematurity: A Survey of Neonatal Practice. J Perinatol. 2002; 22:563-565.
52. LaGamma E.F., van Wassenaer A.G., Ares S., Golombek S.G., Kok J.H., Quero J., Hong T., Rahbar M.H., Morreale de Escobar G., Fisher D.A, Paneth N. Phase 1 Trial of 4 Thyroid Hormone Regimens for Transient Hypothyroxinemia in Neonates of <28 Weeks› Gestation. Pediatrics 2009; 124(2):e258-e268.
53. Rapoport B., DeGroot L. Current Concepts of Thyroid Physiology. Seminars Nucl Med. 1971 July; 1(3):265-86.

LAS ANORMALIDADES DE LA FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA ADRENAL EN EL RECIÉN NACIDO

4

Thomas A. Wilson

LA FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA ADRENAL EN EL FETO

La glándula adrenal en el feto humano difiere substancialmente de la del adulto por la presencia de la zona adrenal fetal, que funciona en conjunción con la placenta para proporcionar esteroides al feto. Esta zona es relativamente deficiente en la actividad de la enzima 3-β-hidroxisteroide deshidrogenasa. Los precursores del **cortisol**, tales como **pregnenolona, 17- hidroxipregnenolona** y **dehidroepiandrosterona**, son producidos por la **glándula adrenal fetal**. Éstos son metabolizados por la enzima 3-β-hidroxisteroide deshidrogenasa en la placenta para producir **progesterona** y 17- hidroxiprogesterona, que son convertidas por la glándula adrenal fetal en cortisol. La dehidroepiandrosterona de glándula adrenal fetal es metabolizada adicionalmente a 16-hidroxi-dehidroepiandrosterona, que es afectada por la enzima aromatasa placentaria para sintetizar **estriol**. Por lo tanto, las concentraciones maternales de estriol sirven como un marcador del bienestar tanto de la adrenal fetal como de la placenta. Después del parto, la glándula adrenal fetal se atrofia rápidamente. Ciertos genes, como SF1 y DAX-1, están involucrados en el desarrollo de la glándula adrenal y en la desaparición de la zona adrenal fetal[1].

La síntesis de cortisol está regulada por la secreción de la **hormona adrenocorticotrófica (ACTH)** de la glándula pituitaria anterior. La secreción de ACTH, en cambio, está regulada por la secreción de la **hormona liberadora de corticotrofina (CRH)** del hipotálamo. Tanto la secreción de la ACTH como de la CRH son inhibidas por una concentración aumentada de cortisol plasmático, teniendo como resultado un sistema de realimentación inhibitorio diseñado para asegurar una concentración adecuada, pero no excesiva, de cortisol. La secreción de aldosterona está regulada, principalmente, por el **sistema de renina-angiotensina** y las concentraciones de potasio en el plasma. Sin embargo, la ACTH puede estimular transitoriamente la secreción de aldosterona[2].

LA INSUFICIENCIA ADRENAL

La insuficiencia adrenal puede dividirse en **insuficiencia adrenal** primaria, donde el problema yace a nivel de la glándula adrenal, y en insuficiencia adrenal secundaria (central), que se debe a una deficiencia de la ACTH, por incapacidad pituitaria de secretarla, secundaria a una deficiencia de la CRH hipotalámica. Las distintas etiologías de la insuficiencia adrenal primaria y secundaria del neonato se listan en la Tabla 1. La insuficiencia adrenal primaria se puede distinguir de la insuficiencia secundaria por las concentraciones plasmáticas de la ACTH (que se eleva en la insuficiencia primaria) y por la presencia de **hipercalemia** (que se ve sólo en insuficiencia primaria), debido a deficiencia de **aldosterona** y **cortisol.** La **hiponatremia** es más común en la insuficiencia primaria, a causa de la pérdida de sal, como resultado de la deficiencia de aldosterona. Sin embargo, la hiponatremia puede ocurrir ocasionalmente en insuficiencia secundaria, ya que la deficiencia de cortisol puede resultar en una secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

En el niño mayor, la causa más común de insuficiencia adrenal es iatrogénica, secundaria a la administración de dosis farmacológicas de glucocorticoides. El feto está protegido parcialmente contra la insuficiencia adrenal iatrogénica, por la administración materna de hidrocortisona o prednisona, ya que la placenta inactiva a estos glucocorticoides cuando la atraviesan. Sin embargo, la administración a largo plazo de **dexametasona** a la madre tiene como resultado la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, porque la dexametasona no es inactivada por la placenta y la cruza libremente. Por lo tanto, la terapia materna con glucocorticoides debe limitarse, preferiblemente, al uso de prednisona o hidrocortisona, a menos que la meta sea suprimir la función adrenal fetal, en cuyo caso la dexametasona sería el agente preferible (ver más abajo).

Se debe sospechar la insuficiencia adrenal en cualquier niño con hipotensión o **hipoglucemia**. Más aún, hay sospechar **hipopituitarismo** en cualquier niño con micropene, defectos de la línea media, como labio leporino o paladar hendido, colobomas, ceguera o hepatitis neonatal idiopática.

Típicamente, la **hemorragia suprarrenal** ocurre en un niño durante un parto dificultoso o traumático o en casos de sepsis. Se caracteriza por el comienzo brusco de shock, y disminución del hematocrito y masa(s) abdominal(es). Para que ocurra insuficiencia adrenal, ambas glándulas deben estar afectadas. A menudo, la **hipoplasia adrenal congénita** se debe a una deleción o a una mutación del **gen DAX-1** en el cromosoma Xp21 o SF1 [3-5]. Estos genes se expresan en la glándula adrenal, las gónadas, la glándula pituitaria y el hipotálamo. Frecuentemente, esta forma de hipoplasia suprarrenal congénita está asociada con el hipogonadismo hipogonadotrófico. El gen de la distrofia muscular de Duchenne y la glicerol kinasa están muy cerca de la región Xp21. Por lo tanto, una deleción grande de esta región del cromosoma X tendrá, como re-

sultado, insuficiencia adrenal, distrofia muscular, glicerol kinasa (Burris & McCabe, 1996). Dado que el glicerol se detecta como triglicérido en muchos análisis de laboratorio, esta condición puede ser sospechada por el hallazgo de una hipertrigliceridemia sin causa aparente. Como ésta es una condición ligada al cromosoma X, afecta principalmente a los varones.

La **hiperplasia adrenal congénita** es la consecuencia de una mutación inactivante o una deleción de uno de los genes que codifican para las enzimas implicadas en la síntesis de cortisol. Cuatro de las actividades enzimáticas son necesarias para la secreción tanto de cortisol como de aldosterona [la enzima de clivaje de la cadena lateral del colesterol (también conocida como colesterol desmolasa), la deshidrogenasa 3-β hidroxisteroide, 21-β hidroxilasa, y 11-β hidroxilasa]. De éstas, la **deficiencia de la 21 hidroxilasa** es la causa más común de hiperplasia adrenal congénita. Pérdida de sal, hiponatremia e hipercalemia son los signos más frecuentes en caso de deficiencias severas de estas enzimas. Sin embargo, la **deficiencia de la 11-β hidroxilasa** generalmente no produce pérdida de sal a causa de la acumulación de deoxicorticosterona, que tiene actividad mineralocorticoide cuando se encuentra en las concentraciones altas vistas en la deficiencia de la 11-β hidroxilasa.

Las presentaciones clínicas de las **deficiencias de la 21-hidroxilasa, la 3-β hidroxisteroide deshidrogenasa** y de **la 11-β hidroxilasa** son dependientes del sexo. Los fetos femeninos se virilizan en caso de deficiencias clásicas o severas de estas enzimas y, por lo tanto, son detectados en el período neonatal, debido a la presencia de genitales ambiguos. Esta virilización es resultado de la acumulación anormal de andrógenos adrenales (dehidroepiandrosterona y/o androstenediona) y su conversión al andrógeno más poderoso, testosterona. Esto ocurre a causa de la tentativa ineficaz de la glándula adrenal de producir cortisol bajo el estímulo de la ACTH, resultando en la acumulación de precursores de los esteroides, que se desvían a la senda de los andrógenos. Los fetos masculinos con la actividad de la 3-β hidroxisteroides deshidrogenasa también tienen genitales ambiguos al nacer, debido a la insuficiente producción intrauterina de testosterona. Sin embargo, aquellos fetos masculinos con deficiencias de la 21- y la 11-β hidroxilasa usualmente son normales al nacer y no son detectados. Los varones afectados por la forma perdedora de sal de la deficiencia de la 21-hidroxilasa comienzan unas semanas más tarde con síntomas de deshidratación, hipotensión, hiponatremia e hipercalemia. Aquellos afectados por la forma leve (no clásica) de deficiencia de la 21-hidroxilasa y los afectados por la deficiencia de la 11-β hidroxilasa, en general, comienzan con síntomas más tarde, mostrando virilización precoz, crecimiento rápido y avance en la edad ósea.

La insuficiencia suprarrenal también puede deberse a la exposición al anestésico **etomidato**, que suprime la esteroidogénesis adrenal[6].

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL

La **insuficiencia adrenal** debe sospecharse en cualquier niño con **hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia** o **hipercalemia**. El hipopituitarismo, que puede causar una insuficiencia adrenal secundaria, deberá sospecharse en cualquier niño con micropene, defectos mediales como labio leporino o paladar hendido (fisura de paladar), colobomas de los ojos, ceguera, hepatitis neonatal o ictericia colestática, que no se explican por ninguna otra causa.

Las concentraciones séricas de cortisol son bajas en todas las formas de insuficiencia adrenal. Las de aldosterona son bajas sólo en la insuficiencia adrenal primaria. Las de la ACTH en suero y la actividad de renina en plasma están elevadas en la insuficiencia adrenal primaria, pero no en la insuficiencia secundaria. Las concentraciones elevadas de sodio en orina o la excreción fraccionada de sodio >1% en casos de hiponatremia sugieren una deficiencia de aldosterona o una falta de respuesta renal a la aldosterona.

La secreción diurna de cortisol no está bien establecida en el recién nacido, de manera que el tiempo en que se toma la muestra no es tan importante. Sin embargo, las concentraciones séricas de cortisol en un niño no estresado usualmente son bajas, especialmente en prematuros que tienen niveles bajos circulantes de proteína que liga al cortisol. Consecuentemente, el **test de estimulación de cosintropina** es necesario para diagnosticar la insuficiencia adrenal. En general, las concentraciones séricas de cortisol deben llegar a >18 mcg/dl a los 30-60 minutos luego de la administración endovenosa de **cosintropina**, pero este criterio no está bien establecido en el infancia[2].

El diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita se basa en la demostración de concentraciones aumentadas de precursores de los esteroides en plasma. En el caso de la forma más común, la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, las concentraciones de la 17- hidroxiprogesterona están notablemente elevadas, a menudo, >2.000 ng/dl. El déficit de sal se hace evidente a las 2-4 semanas de vida. Está precedido por natriuresis y un pobre aumento de peso, y muchas veces está asociado con la hipercalemia. En otras formas de hiperplasia adrenal congénita, las concentraciones plasmáticas de los precursores de las hormonas proximales al bloqueo de la enzima están marcadamente elevadas.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL

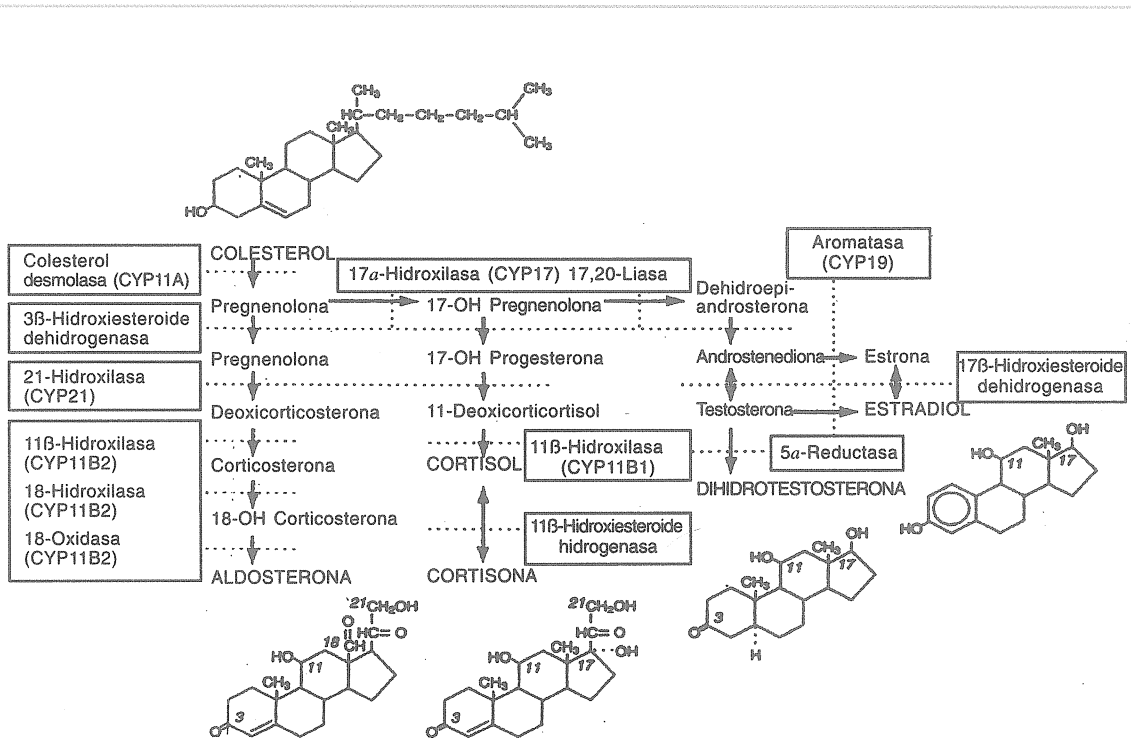
El tratamiento de la insuficiencia adrenal de cualquier causa se compone de glucocorticoides y, si hay pérdida de sal, se agrega el uso de mineralocorticoides, como **florinef**, y suplementos de sodio. Los niños en shock deben ser resucitados con solución salina normal (bolo de 20 cc/kg para estabilizar la presión sanguínea) seguida de D5W NS, a razón de 150 cc/kg/d. En el caso de hipoglucemia, ésta debe corregirse de inmediato. Para estabilizar inicialmente la presión sanguínea, se usan dosis de stress de **glucocorticoides** (2 mg/kg de **hidrocortisona** IV cada 6-8 horas). Estas dosis proporcionan un mínimo efecto **mineralocorticoide**, pero una vez que el niño puede tomar medicación oral, se debe comenzar con florinef (0,1-0,2 mg/día) para corregir la hiponatremia y la hi-

percalemia. Normalizados los electrolitos, se comienza a tratar al paciente con dosis de mantenimiento de glucocorticoides. Si estuviera disponible, se recomienda usar **acetato de cortisona** o **acetato de hidrocortisona** (50-60 mg/m^2) IM cada 3 días, para evitar las fluctuaciones de la administración de medicaciones orales en niños. Si esto no es posible, el niño debe comenzar con hidrocortisona oral, una dosis inicial de 20 mg/m^2/d dividida en 2-3 dosis. Cualquiera que sea la terapéutica escogida, los padres deben estar advertidos que, cuando el niño esté enfermo, deberán triplicar la dosis de glucocorticoides y deberán aprender cómo administrar dosis de stress de acetato de cortisona, acetato de hidrocortisona (50-100 IM mg/m^2) o sus equivalentes si el niño está vomitando. Preparaciones más solubles de hidrocortisona, tales como **succinato de hidrocortisona**, producen elevaciones más rápidas de las concentraciones plasmáticas, pero no persisten en circulación por un tiempo largo y la dosis necesitará ser repetida entre las 4 y las 6 horas si el stress persiste.

El seguimiento debe ser frecuente, consistiendo en una evaluación de la *compliance* con la administración de la medicación, el aumento en la talla y el peso, y un monitoreo de la presión sanguínea y de los signos de virilización precoz. Probablemente, la administración excesiva de glucocorticoides suprima el crecimiento lineal y aumente la ganancia de peso. El reemplazo inadecuado con glucocorticoides tiene como resultado: anorexia, poco apetito, poca ganancia de peso y vómitos.

En pacientes con hiperplasia adrenal congénita debida a deficiencia de la enzima 21- hidroxilasa, el reemplazo inadecuado de glucocorticoides a menudo tiene como resultado el crecimiento lineal excesivo y virilización adicional, por la sobreproducción de **androgenos adrenales**. En este caso, se deben controlar de manera seriada las concentraciones de la 17- hidroxiprogesterona y la androstenediona, los electrolitos y la actividad de renina plasmática. La concentración de la 17- hidroxiprogesterona tiene que mantenerse, para obtener un buen control, en <400 ng/dl. Las determinaciones anuales de la edad ósea ayudarán a valorar el papel de los andrógenos y hay que evaluarlas conjuntamente con el crecimiento lineal. Generalmente, una edad ósea rápidamente avanzada es indicio de un control inadecuado del proceso de la enfermedad.

>> **FIGURA 1.** Biosíntesis de los esteroides



Los pasos para la síntesis de progesterona y mineralocorticoides (aldosterona), glucocorticoides (cortisol), andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) y estrógenos (estradiol) se muestran de izquierda a derecha. Sólo un subgrupo de estas reacciones está activo en cada uno de los tejidos que secretan esteroides. Las actividades enzimáticas que catalizan cada bioconversión se muestran en cajas. Para actividades mediadas por citocromos P-450 específicos, el nombre sistemático de la enzima (CYP, seguido por un número) se muestra entre paréntesis. CYP11B2 y CYP17 tienen actividades múltiples.

Otras bioconversiones (marcadas con un asterisco) son mediadas por enzimas diferentes en distintos tejidos. Los pasos reversibles son denotados por flechas de doble cabeza. Las estructuras planares del colesterol, aldosterona, cortisol, dihidrotestosterona y estradiol están cerca de las etiquetas correspondientes (de New M: La corteza adrenal, en Mark Sperling: Endocrinología Pediátrica, WB Saunders Ed, 1.996).

>> **TABLA 1:** Etiologías de la insuficiencia adrenal en el neonato

INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA
▪ Hemorragia suprarrenal ▪ Hipoplasia adrenal congénita ▪ Hiperplasia adrenal congénita ▪ Congénita que no responde a la ACTH ▪ Exposición al etomidato
INSUFICIENCIA ADRENAL SECUNDARIA
▪ Iatrogénica secundaria a terapéutica con glucocorticoides ▪ Hipopituitarismo

Las madres que han dado a luz a un niño con **hiperplasia adrenal congénita del tipo virilizante** deben recibir consejo genético antes de un nuevo embarazo. Una vez que un embarazo subsiguiente ocurre, la madre puede ser tratada con dexametasona (que cruza la placenta) para suprimir la secreción fetal de la ACTH y la función de la glándula adrenal fetal. Con este tratamiento, se ha demostrado una reducción en la virilización que sucede en un feto femenino afectado. La aspiración de vellosidades coriónicas o amniocentesis deben hacerse a las 11-12 semanas o 15-18 semanas, respectivamente. Si el cariotipo fetal es 46 XY, hay que suspender la administración de dexametasona. Incluso cuando el feto masculino esté afectado, no tendrá genitales anormales. Sin embargo, si el cariotipo es 46 XX, se debe continuar la dexametasona hasta que el análisis del ADN pueda determinar si el feto está afectado por la deficiencia de la 21- hidroxilasa. Si no lo está, se puede discontinuar la dexametasona, pero si lo está, hay que continuar la administración de dexametasona hasta que el término de gestación. Esta estrategia produce una disminución significativa de la virilización que puede producirse en el feto femenino afectado[7,8].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferraz-de-Souza B., Achermann J.C. Disorders of Adrenal Development. Endocr Dev. 2008; 13:19-32.
2. Wilson T.A. (2009) "Adrenal Insufficiency".Disponible en: http://emedicine.medscape.com/article/919077-overview.
3. Kempna P., Fluck C.E. Adrenal Gland Development and Defects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008; 22(1):77-93.
4. Lin L., et al. Analysis of DAX1 (NR0B1) and Steroidogenic Factor-1 (NR5A1) in Children and Adults with Primary Adrenal Failure: Ten Years' Experience. J Clinical Endocrinol Metabolism 2006; 91(8):3048-54.
5. Phelan J.K., Mc Cabe E.R. Mutations in NR0B1 (DAX1) and NR5A1 (SF1) Responsible for Adrenal Hypoplasia Congenita. Hum Mutat 2001; 18(6):472-87.
6. Vinclair M., et al. Duration of Adrenal Inhibition Following a Single Dose of Etomidate in Critically Ill Patients. Intensive Care Med. 2008; 34(4):714-9.
7. Nimkarn S., M.I. New Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Mol Cell Endocrinol 2009; 300(1-2):192-6.
8. Lajic S., Nordenstrom A., Hirvikoski T. Long-Term Outcome of Prenatal Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. Endocr Dev. 2008; 13:82-98.

LA FISIOLOGÍA DEL CALCIO EN EL PERÍODO NEONATAL

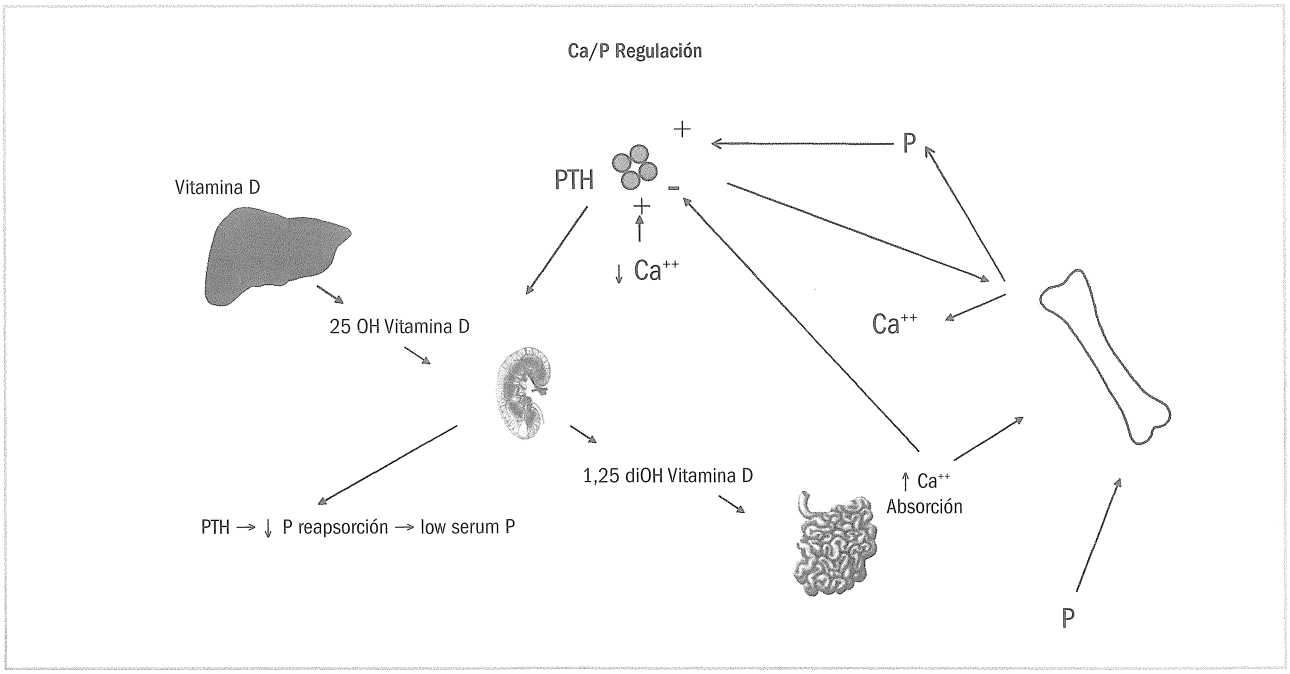
Thomas A. Wilson

La regulación de calcio está dada, fundamentalmente, por tres órganos principales: el hueso, el intestino y el riñón, bajo la influencia de tres hormonas, la ***hormona paratiroidea*** (***PTH***), la ***vitamina D*** y la ***calcitonina.*** El hueso es el órgano principal para el almacenamiento de calcio, el intestino permite la ***absorción de calcio***, el riñón ajusta el fósforo sérico y, en menor medida, las concentraciones de calcio plasmático, regulando el fósforo y la reabsorción del calcio, y activando la vitamina D.

Como la vitamina D puede ser sintetizada en el cuerpo, no es una vitamina "verdadera". Sin embargo, este proceso requiere la exposición de la piel a la radiación de rayos UV-B, que no ocurre *in utero* y que generalmente tampoco sucede en el período postnatal inmediato, particularmente en bebés prematuros. Por lo tanto, el recién nacido depende del pasaje transplacentario de vitamina D. Sin exposición a la luz del sol, la única fuente postnatal de vitamina D es el sistema gastrointestinal.

La vitamina D debe ser activada, primero, por 25-hidroxilación en el hígado y, seguidamente, por 1-hidroxilación en el riñón para formar el metabolito activo, 1,25 dihidroxivitamina D (ver Figura 1). Luego, la ***1,25-dihidroxivitamina D*** actúa sobre el intestino: estimula la síntesis de una proteína transportadora del calcio, que facilita su transporte desde el lumen del intestino hacia la circulación, aumentando, consecuentemente, las concentraciones plasmáticas del calcio. Las ***glándulas paratiroideas*** responden a este aumento suprimiendo la secreción de ***hormona paratiroidea***. Inversamente, una disminución en la concentración de calcio plasmático estimula una elevación en la secreción de hormona paratiroidea. Estas respuestas en la secreción de hormona paratiroidea son mediadas por un receptor sensible al calcio iónico, que está presente en las células de las glándulas paratiroideas[1,2]. Cuando las concentraciones de calcio en el plasma suben, el receptor de calcio

>> FIGURA 1.



Normalmente, la vitamina D3 se produce en la piel: la provitamina D (7-dehidrocolesterol) es convertid a previtamina D3 bajo la luz ultravioleta. Esta previtamina D3 isomeriza gradualmente a D3, y la D3 se libera hacia la circulación. La 25-hidroxilacion hepática produce la 25-hidroxivitamina D3, estimulada por la falta de calcio, la falta de fosfato y la hormona paratiroidea. La 1,25-dihidroxivitamina D3 estimula la absorción del calcio y del fósforo en el intestino y la movilización del calcio del hueso (de Tsang RC. Et al.: Metabolismo perinatal de la vitamina D. Cl Perinatol 1.981;8(2):287 WB Saunders Ed).

se activa, y, como resultado, se suprime la secreción de PTH. La hipocalcemia inactiva al receptor, lo que resulta en la estimulación de la secreción de PTH.

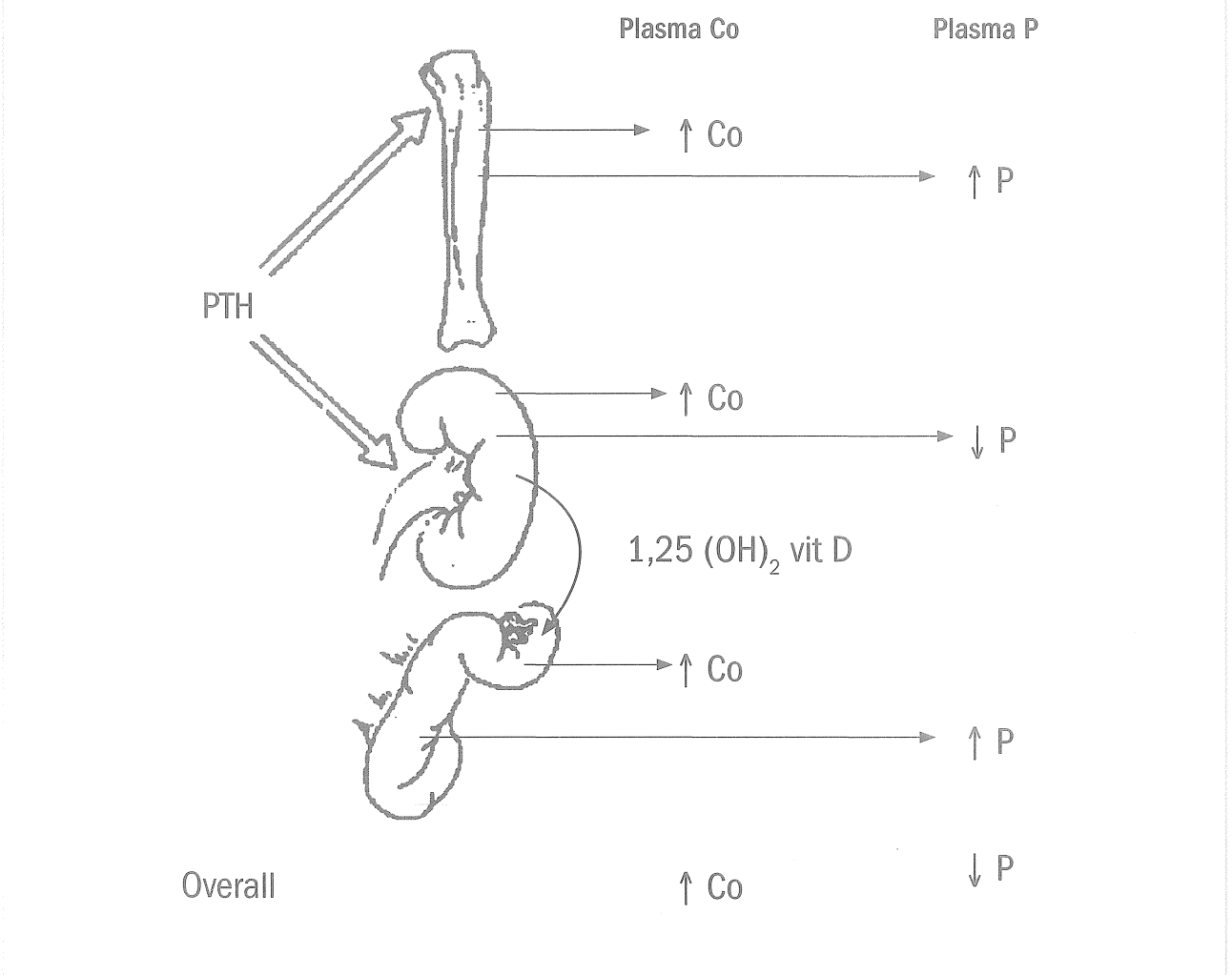
Esta hotmona actúa sobre el riñón: inhibe la reabsorción tubular del fósforo y, a consecuencia, aumenta la excreción urinaria del fósforo. También estimula la 1-hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D, resultando en la producción de la 1,25 dihidroxivitamina D. En conjunción con la 1,25 dihidroxivitamina D, la PTH activa a los osteoclastos y estimula, así, la reabsorción del hueso. El resultado neto es un aumento en la concentración del calcio y una disminución en la concentración del ***fósforo plasmático*** (ver Figura 2).

La calcitonina es segregada por las células medulares de la tiroides en respuesta a elevaciones en la concentración del calcio. La calcitonina inhibe la ***actividad osteoclástica***, con lo cual baja la concentración del calcio a niveles fisiológicos. Esta hormona, sin embargo, no disminuye las concentraciones del calcio a niveles inferiores a lo normal.

HIPOCALCEMIA

El feto es dependiente del transporte activo del calcio a través de la placenta. La mayoría de la ganancia y del depósito del calcio fetal ocurren en el tercer trimestre de la gestación. Por lo tanto, los niños prematuros son privados de una cantidad significativa de calcio total en el cuerpo. Además, las glándulas paratiroideas fetales están relativamente suprimidas durante la gestación, a causa del transporte activo de calcio de la madre al feto. Esta supresión persiste en el período postnatal. La interrupción del transporte activo del calcio a través de la placenta, en combinación con depósitos disminuidos del calcio, y una respuesta *sluggish* de las glándulas paratiroideas hace que los niños prematuros tengan alto riesgo de hipocalcemia. Los de término también pueden desarrollar hipocalcemia por razones semejantes. Generalmente, las glándulas paratiroideas se recuperan y la hipocalcemia es transitoria. Sin embargo, algunos niños tienen hipocalcemia persistente. Cuando esto ocurre, se

>> **FIGURA 2.** La acción de la hormona paratiroidea en los tejidos (hueso, riñón e intestino)



El efecto neto es el aumento en el calcio y la disminución en el fósforo plasmáticos (de Tsang RC. et al.:Los desórdenes de la paratiroides en pediatría. Pediatr Cl North Am 1.979;26(1):243. WB Saunders Ed.).

debe excluir fallo renal, ya que ésta es la causa más común de hipocalcemia persistente. La hipocalcemia persistente con ***hiperfosfatemia*** en ausencia de fallo renal es generalmente debida a ***hipoparatiroidismo*** o ***pseudohipoparatiroidismo*** persistentes, secundario a un defecto los mecanismos de respuesta de la hormona paratiroidea. Estos dos problemas pueden ser diferenciados fácilmente por la concentración de la PTH en el plasma, que es inadecuadamente baja para la concentración de calcio sérico en el hipoparatiroidismo y está elevada en el pseudohipoparatiroidismo.

El hipoparatiroidismo permanente puede ser idiopático o estar asociado con otras anomalías, tales como el ***síndrome de DiGeorge*** (hipoparatiroidismo, defectos cardíacos conotruncales y displasia de timo). Usualmente, el síndrome de DiGeorge se debe a una microdeleción del cromosoma 22p.

Mutaciones en la activación del receptor del calcio también pueden presentarse como hipoparatiroidismo, a causa de una incapacidad de las glándulas paratiroideas de "presentir" las concentraciones bajas del calcio plasmático, y responder con secreción de la PTH. A menudo, estas mutaciones son familiares y heredadas como un rasgo autosómico dominante[3].

Los síntomas de la ***hipocalcemia*** en el neonato pueden ser muy significativos o sutiles. Los niños pueden tener convulsiones, temblores o presentar simplemente un apetito disminuido, irritabilidad, cianosis o apnea. El tratamiento de la hipocalcemia comienza con la suplementación del calcio. Para convulsiones secundarias a la hipocalcemia, se debe usar ***gluconato de calcio*** al 10%, 200-800 mg/kg/día, dividido en 4 dosis. Una vez que las convulsiones se han controlado, se deben añadir suplementos de calcio a las comidas. Varias preparaciones están disponibles (ver Tabla 1), pero el carbonato de calcio es preferible porque es la preparación más concentrada en calcio elemental, no irrita al sistema digestivo y no causa diarrea, una complicación comúnmente encontrada con ***glubionato de calcio***. Un niño del término con hipocalcemia tardía (de comienzo en 1-2 semanas de edad) se beneficiará, también, con una fórmula de contenido bajo de fósforo, tal como PM 60/40®, que proporciona una

>> TABLA 1. Preparaciones de calcio

PREPARACIÓN	CONCENTRACIÓN	% DE CALCIO ELEMENTAL	RUTA DE ADMINISTRACIÓN
Gluconato de calcio	10%	9%	IV/PO
Cloruro de calcio	N.A.	27%	IV
Carbonato de calcio	50 mg/cc	40%	PO
Glubionato de calcio	360 mg/cc	6,4%	PO
Gluceptato de calcio	220 mg/cc	8,2%	PO
Lactato de calcio	N.A.	13%	PO

Adaptado de referencia [9] N. A.: No disponible en la preparación líquida.

>> TABLA 2. Preparaciones de vitamina D y potencias

PREPARACIÓN	POTENCIA	DOSIS INICIAL*
Ergocalciferol (vitamina D)	1 mg= 100.000 UI	▪ Mantenimiento diario: 400 UI/d ▪ Raquitismo por deficit de vit D: 2.000-5.000 UI/d ▪ Malabsorción: 10.000-25.000 UI/d ▪ Hipoparatiroidsmo: 10.000-5.000 UI/d
Dihidrotaquisterol	1 mg= 120.000 UI	▪ Raquitismo por déficit de vit D: 13-50 mcg/d ▪ Hipoparatiroidismo: 0,05-0,1 mg/d
1,25 dihidroxivitamina D (Calcitriol®)		▪ 0,01-0,05 mcg/kg/d

** Las dosis recomendadas son las dosis iniciales y pueden necesitar ser aumentadas gradualmente para lograr el efecto deseado.*

relación calcio/fósforo más favorable que otras fórmulas Tabla 2. Esto se puede suplementar con carbonato de calcio para obtener una relación calcio/fósforo final de 4:1. Si estas maniobras no son exitosas en la restauración y el mantenimiento de la concentración del calcio plasmático, se puede agregar la vitamina D (ver Tabla 2). Varias formas están disponibles. La 1,25 dihidroxivitamina D es la más fisiológica, ya que no requiere ni 25- ni 1-hidroxilación para su activación. Alternativamente, se puede utilizar ***dihidrotaquisterol***. Como esto no requiere 1-hiroxilación para ser activo, es útil en pacientes con fallo renal o hipoparatiroidismo. Sin embargo, el dihidrotaquisterol no está disponible en los Estados Unidos. Si ni la 1,25 dihidroxivitamina D ni el dihidrotaquisterol están disponibles, se puede emplear la vitamina D. Generalmente, se requieren dosis generosas en la presencia de hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo, ya que la hormona paratiroidea estimula la 1-hidroxilación de la vitamina D y este paso está inhibido en la disfunción de la PTH.

Los niños tratados con vitamina D deben ser monitoreados para la hipercalcemia y la ***hipercalciuria***. Esto es una complicación común de la terapia con vitamina D y puede llevar a la ***nefrocalcinosis*** o la ***nefrolitiasis***. Periódicamente, debe intentarse discontinuarles en forma progresiva esta vitamina a los niños, ya que la mayoría de los episodios de hipocalcemia neonatal son transitorios. Esto puede hacerse permitiéndole al niño "crecer más" que la dosis de vitamina D o disminuyéndola lentamente para determinar si la hipocalcemia vuelve a ocurrir. La vitamina D es liposoluble y puede llevar semanas antes de que los depósitos se reduzcan por completo.

RAQUITISMO

Históricamente, la causa más común de raquitismo ha sido la deficiencia de vitamina D. Generalmente, esta condición se manifiesta en infantes y en niños mayores. En ciertas áreas del mundo, con el agregado de vitaminas a las fórmulas infantiles y a la leche de vaca, y la suplementación con vitaminas a los niños alimentados con pecho, el raquitismo secundario por deficiencia de vitamina D es raro. Sin embargo, el raquitismo todavía es predominante en las unidades intensivas de cuidados neonatales. A menudo, esto es debido a una ingesta deficiente de calcio y fósforo. Las fórmulas infantiles tradicionales y la leche materna adolecen la cantidad requerida de calcio y fósforo para niños prematuros (que normalmente *in utero* estarían adquiriendo ambos minerales rápidamente en el tercer trimestre de la gestación). Se estima que la tasa diaria de aumento para el calcio es aproximadamente 200 mg/kg/d y, del fósforo, 100 mg/kg/d en el feto durante el tercer trimestre[4]. Muchos niños prematuros enfermos no pueden ser alimentados por semanas, a causa de problemas respiratorios o gastrointestinales. Por inconvenientes de solubilidad, es difícil proporcionar cantidades adecuadas de calcio y fósforo en soluciones de alimentación. Debe hacerse el mayor esfuerzo para maximizar el aporte de calcio en las soluciones de alimentación parenteral (TPN). Generalmente, la relación calcio/fósforo en la TPN debe estar cerca de 2:1 y la suma del calcio y el fósforo no tiene que exceder el volumen diario total, para no sobrepasar los límites de solubilidad. En ausencia de enfermedades hepáticas o renales, la vitamina D no es un problema usualmente, ya que se puede añadir fácilmente a la TPN. Un aporte diario de 200-400 unidades de vitamina D es, en general, adecuado. El uso de fortificadores de la leche materna que suplementan la ingesta de calcio y fósforo reduce la posibilidad de desarrollar raquitismo una vez que la alimentación oral o por sonda nasogástrica se ha comenzado.

Los niños prematuros deben tener determinaciones seriadas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, para controlar el desarrollo de raquitismo. En la presencia de absorción inadecuada de calcio, la concentración de calcio plasmático decrece transitoriamente, seguida por un incremento en la PTH, que conduce a una reducción en el fósforo y a un aumento en la fosfatasa alcalina, estimulando el recambio de hueso. Las concentraciones plasmáticas del fósforo y la fosfatasa alcalina son los indicadores más sensibles de raquitismo y llegan a ser anormales antes que la evidencia radiológica de raquitismo u osteopenia. Si el raquitismo aparece en el recién nacido prematuro, un examen de calcio, fósforo y vitamina D, y una evaluación de la función gastrointestinal, hepática y renal están indicadas. A menudo, en el niño prematuro, el raquitismo puede ser corregido proporcionando las cantidades adecuadas de calcio, fósforo y vitamina D. Esta corrección es un proceso lento y, en general, requiere meses para ser completada. Si el raquitismo persiste a pesar de la ingesta adecuada y sostenida de calcio, fósforo y vitamina D, se tienen que buscar otras causas que lo produzcan, tales como ***raquitismo familiar hipofosfatémico,*** defectos en la hidroxilación de la vitamina D o defectos del receptor de la vitamina D.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia es rara en niños. Las probables etiologías están resumidas en la Tabla 3. El ***Síndrome de Williams*** es un desorden del gen de la elastina en el cromosoma 7q. Los niños con esta condición presentan hipercalcemia infantil, trastornos (demora) del desarrollo, retardo del crecimiento y tienen, clásicamente, facies a semejanza de un duende, orejas prominentes, filtrum largo, labios prominentes, estenosis supravalvular aórtica o pulmonar y personalidad extrovertida. El hiperparatiroidismo primario también es raro en la infancia. Sin embargo, la secreción inadecuada de la PTH puede ocurrir como resultado de una mutación inactivante del gen del receptor del calcio, que resulta en el reconocimiento inadecuado de concentraciones de calcio por las células paratiroideas y la falta de secreción de la PTH a pesar de la hipercalcemia. Esta condición se hereda como autonómica dominante y está caracterizada por una excreción urinaria baja de calcio en la presencia de hipercalcemia (hipocalcemia familiar hipocalciúrica). En general, es benigna. Sin embargo, el estado homocigótico o heterocigótico compuesto tienen como consecuencia una hipercalcemia severa en la infancia, que puede amenazar la vida, a menudo necesitando una paratiroidectomía para corregirla[3]. La hipercalcemia inducida por tumores

ocurre a causa de la invasión del tumor, resultando en la destrucción del hueso, o a causa de la elaboración de un péptido con actividad similar a la hormona paratiroidea por el tumor (*parathyroid-related peptide*).

Los síntomas de la hipercalcemia incluyen poliuria, polidipsia, constipación y cambios neurológicos que van del letargo a la obtundación. Los niños con hipercalcemia leve pueden estar asintomáticos. El tratamiento depende de la severidad de la hipercalcemia y de la etiología. La vitamina D y el calcio tienen que suspenderse o limitarse. Una hidratación generosa debe proporcionarse para prevenir la deshidratación y nefrocalcinosis. La furosemida (1 mg/kg IV) concurrentemente con hidratación vigorosa con solución salina al 0,9% aumenta la excreción del calcio y puede bajar las concentraciones de calcio en el plasma. Dosis altas de glucocorticoides pueden prevenir la absorción de calcio. Los bifosfonatos, como el ***pamidronato*** o ***etidronato***, son inhibidores potentes de la actividad osteoclástica. La experiencia con el uso de estas drogas en niños es muy limitada y las dosis no están muy bien establecidas[5,7].

Cuando la hipercalcemia severa se da a causa de una excesiva secreción de la PTH, la terapia con bifosfonatos puede restablecer las concentraciones de calcio sérico temporariamente pero, en última instancia, la exploración de las glándulas paratiroideas y una paratiroidectomía subtotal pueden ser necesarias.

Los agentes calciomiméticos, que activan los receptores del calcio o las células paratiroideas, pueden ser útiles, pero todavía hay muy poco publicado sobre su uso en niños[8].

En el caso de toxicidad de la vitamina D, la utilización de glucocorticoides para inhibir la absorción del calcio y el empleo de ketoconazole (3-9 mg/kg/d dividido en 3 dosis) pueden ser considerados. El ketoconazole trabajaría inhibiendo la actividad de la enzima 25 OH- vitamina D 1-hidroxilasa.

>> TABLA 3. Etiología de la hipercalcemia en la infancia

CONDICIÓN	MECANISMO	ETIOLOGÍA
Síndrome de Williams	↑ sensibilidad a la vitamina D	Mutación del gen de la elastina
Hipercalemia hipocalciúrica familiar	Secreción inadecuada de la PTH	Mutación inactivante del gen del receptor del calcio
Hiperparatiroidismo	Secreción inadecuada de la PTH, reabsorción ósea	Adenoma segregador de la PTH
Ingesta excesiva de calcio o vitamina D	Provisión o absorción aumentada de calcio	Iatrogenia, error humano.
Hipofosfatemia	Aumento de la 1-hidroxilación de la 25-hidroxi-vitamina D	Provisión inadecuada de fosfato
Hipocalcemia inducida por tumor	Propiedades hipercalcémicas del péptido de actividad paratiroidea	Secreción del péptido de actividad paratiroidea por el tumor, o metástasis óseas
Intoxicación por vitamina D	Absorción aumentada de calcio	Administración excesiva de vitamina D
Necrosis grasa subcutánea	Producción de macrófagos de 1,25 dihidroxi-vitamina D↑	Parto traumático, macrosomía, exposición al frío, trombosis
Intoxicación por vitamina A	Reabsorción ósea aumentada	Iatrogenia, error humano

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown E.M. Clinical Lessons From the Calcium-Sensing receptor. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3(2)122-33.
2. Alon U.S. Diseases and Clinical Applications of the Calcium Sensing Receptor. Pediatr Endocrinol Rev. 2007; (1)482-8.
3. Brown E.M. The Calcium-Sensing Receptor: Physiology, Pathophysiology and CaR-Based Therapeutics. Subcell Biochem 2007; 45:139-67.
4. Tsang R.C., S.J.J.a.B.D.R. Perinatal Calcium Homeostasis: Neonatal Hypocalcemia and Bone Demineralization. Clinics in Perinatology 1977; 4(2):385-409.
5. Lombardi G., et al. Effectiveness of Pamidronate in Severe Neonatal Hypercalcemia Caused by Subcutaneous Fat Necrosis: a Case Report. Eur J Pediatr. 2009; 168(5)625-7.
6. Fox L., et al. Neonatal Hyperparathyroidism and Pamidronate Therapy in an Extremely Premature Infant. Pediatrics 2007; 120(5):350-4.
7. Alos N., et al. Pamidronate: Treatment for Severe Hypercalcemia in Neonatal Subcutaneous fat Necrosis. Horm Res. 2006; 65(6):289-94.
8. Rus R., et al. Novel Inactivating Mutations of the Calcium-Sensing Receptor: the Calcimimetic NPS R-568 Improves Signal Transduction of Mutant Receptors. J Clinical Endocrinol Metabolism 2008; 9(12)4797-803.
9. Custer J.W.a.R., R.E ed. Johns Hopkins: The Harriet Lane Handbook, 18th edition. Elsevier Mosby 2009.

Capítulo

PROCESOS INFECCIOSOS

XIII

1. Virus Sincicial Respiratorio (VSR): conociendo sus efectos en los niños vulnerables
2. La repercusión de la infección del VIH/SIDA (inmuno deficiencia adquirida) en el feto y el recién nacido
3. Infecciones bacterianas, métodos diagnósticos, control de infección nosocomial
4. Procesos infecciosos neonatales no bacterianos

VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO: CONOCIENDO SU IMPACTO Y LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN NIÑOS VULNERABLES

Diana Fariña | Susana Rodríguez

INTRODUCCIÓN

El **Virus Sincicial Respiratorio** (VSR) se encuentra entre las grandes amenazas a la salud de los seres humanos y a la de los niños especialmente vulnerables, como los recién nacidos y los lactantes con antecedentes de prematurez, enfermedades respiratorias o cardíacas. Desde su descripción inicial en 1.956, los investigadores han tratado de comprender la patogénesis e inmunidad de este virus, que es uno de los de mayor capacidad infecciosa en los seres humanos. A pesar de los múltiples avances, no se dispone de vacunas ni de tratamientos antivirales específicos, por lo que los aspectos relacionados con la prevención resultan esenciales.

El VSR es el agente causal más frecuente de las infecciones del tracto respiratorio inferior en los niños. Es responsable de 2 a 3 veces más internaciones que los virus de la influenza, parainfluenza y metaneumovirus humano. Casi todos los niños se infectan en los primeros años de vida y, lamentablemente, la inmunidad que se genera no es completa ni sostenida en el tiempo, lo que genera una morbilidad de alta prevalencia en la población pediátrica. En el caso de los niños más vulnerables, el riesgo de la **infección respiratoria aguda** (IRA) por VSR y su impacto es incluso mayor, lo que constituye una complicación frecuente y grave en los prematuros que egresan de las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) con y sin displasia broncopulmonar (DBP).

El objetivo de este capítulo es describir las principales características de la IRA por VSR y actualizar las estrategias establecidas para su prevención en la población de recién nacidos y en los lactantes de alto riesgo con enfermedades respiratorias o cardíacas previas.

CONOCIENDO EL VSR

El VSR pertenece a la familia ***Paramixoviridae***, que incluye a la subfamilia *Paramixovirinae* (virus de la papera, del sarampión y de la ***parainfluenza*** humana entre otros) y *Pneumovirinae*. En el grupo *Pneumovirinae* se encuentran los *Pneumovirus*, representados fundamentalmente por el VSR, y los *Metapneumovirus*, a los que recientemente se ha incorporado el metapneumovirus humano.

EL VSR es un virus pleomórfico de ARN de cadena única entera. Su nombre se atribuye a la tendencia observada *in vitro* en las células infectadas de fusionarse y conformar un sincicio; el virus posee un efecto citopático característico, que consiste en esta formación de sincicios celulares con inclusiones eosinofílicas citoplasmáticas.

El VSR está conformado por una nucleocápside rodeada por una envoltura lipídica derivada de la membrana plasmática celular; contiene 3 glicoproteínas de transmembrana que le confieren un aspecto espiculado: la glicoproteína de adherencia G, la proteína de fusión celular F y una proteína hidrofóbica pequeña SH. Las ***glicoproteinas F y G*** presentan capacidad antigénica e inducen anticuerpos neutralizantes protectores. La reinfección por VSR es extremadamente frecuente en personas de todas las edades y se produce a pesar de la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos.

Se han identificado dos subgrupos antigénicos denominados A y B, que difieren en la codificación de la proteína G y que pueden coexistir en una misma epidemia, si bien una de las cepas, en general, predomina. Se ha especulado que esta variación de cepas podría ocasionar fluctuaciones epidémicas. El virus es relativamente lábil y es inactivado por detergentes y alcoholes.

TRANSMISIÓN VIRAL

La transmisión de este virus ocurre mediante el contacto con las secreciones respiratorias infectadas contenidas en fómites o partículas de Flügge de tamaño mediano a grande. Usualmente, la transmisión es por la autoinoculación de secreciones infectadas, ya que éstas son llevadas en las manos (directamente desde la persona enferma, indirectamente desde elementos contaminados o por contacto con secreciones

provenientes del tracto respiratorio de la persona infectada). El VSR sobrevive más de media hora en las manos y hasta 6 horas en superficies no porosas, tiempo suficiente parta permitir la transmisión por medio de objetos.

Un clásico estudio de Hall realizado en voluntarios sanos expuestos a niños infectados con VSR permitió clarificar los mecanismos de transmisión: un grupo (contacto íntimo) cuidó a los niños en las tareas diarias (alimentación, cambio de pañales, etcétera), el segundo manipuló sin guantes el ambiente inmediato de estos niños cuando ellos estaban fuera de la habitación (contacto con fómites) y el tercero permaneció sentado en la habitación a una distancia >1,8 m sin barbijos (contacto respiratorio). Solamente los dos primeros grupos resultaron infectados, lo que demuestra que las vías de contacto estrecho y de autoinoculación de secreciones infectadas contenidas en fómites fueron los mecanismos de transmisión del virus.

EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL: IMPACTO EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS Y SUBDESARROLLADOS

El VSR se distribuye por todo el mundo y causa epidemias anuales de distinta severidad. Su incidencia varía de acuerdo con la latitud, la altitud y el clima de las diferentes regiones.

Alrededor del 50% de todos los niños se infectará en el transcurso de su primera epidemia de VSR y casi todos se habrán infectado al culminar la 2da temporada. Es decir, que prácticamente el 100% de los niños habrá tenido contacto con el VSR antes de los 2 años de edad.

El estudio colaborativo BOSTID, realizado en 1.990 en 10 países en desarrollo, fue uno de los primeros reportes en señalar el impacto en la salud de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en esta población. Este trabajo confirmó la vulnerabilidad de los lactantes menores de 1 año y señaló la importancia del VSR como primer agente causal de IRA. El VSR ocasionó el 70% de las IRA bajas y, si bien la distribución por edad era similar a la de los países desarrollados, las tasas de mortalidad ascendían hasta 7%.

ESTACIONALIDAD

La estacionalidad del VSR varía según la región, y dependiendo de la extensión pueden existir distintas estacionalidades en un mismo país (EE. UU., Brasil, etcétera).

- Región ecuatoriana: En las regiones que rodean el Ecuador, la prevalencia de VSR es prácticamente a lo largo de todo el año, con 7 a 8 meses en que es mayor que en los meses restantes.
- América del Norte: La estación del VSR comienza entre septiembre y octubre en el sur, en noviembre en la parte central de la región y en diciembre en la parte norte. En el norte de Canadá, se inicia en enero.
- América Central: En las regiones del norte, la epidemia del VSR ese extiende desde diciembre hasta enero (invierno), mientras que hacia el sur es más frecuente entre marzo y mayo (primavera).
- América del Sur: Aquí también la epidemia del VSR varía según la geografía, aunque en la mayoría de los países la estación más frecuente del VSR es el invierno (Cuadro 1).
- Europa: La epidemia de VSR se extiende de octubre a enero.

>> **CUADRO 1.** Epidemiología del VSR en América del Sur

PAÍS		ESTACIÓN DEL VSR
Venezuela		Variable según región
Colombia	Cali	Todo el año
	Medellín	Verano (lluvias)
Chile		Invierno
Argentina		Otoño - Invierno
Brasil	Zona Central	Otoño (menos lluvias)
	San Pablo	Otoño
	Sur	Invierno
	Noreste	Verano - Invierno
	Sudeste	Otoño
Uruguay		Otoño - Invierno
Bolivia		Invierno

EFECTO DE LA ALTURA

En un estudio reciente efectuado en el estado de Colorado (EE. UU.), se analizaron en forma retrospectiva las hospitalizaciones por VSR según la altura de residencia de los niños infectados. Se observó que cada 1.000 m de aumento en la altura, las internaciones de los niños menores de 1 año se incrementaban en un 25% y en un 53% las de los niños entre 1 y 4 años. El riesgo mayor de hospitalización por VSR era cuando la altura de la ciudad superaba los 2.500 m.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VSR EN LACTANTES DE ALTO RIESGO

A pesar de que es un virus que infecta por igual niños sanos o enfermos, existen poblaciones vulnerables que se encuentran predispuestas a presentar formas graves de la enfermedad debido a factores del huésped o a factores demográficos (Cuadro 2).

Los recién nacidos prematuros o que desarrollaron DBP y aquéllos con cardiopatía congénita son altamente vulnerables; en ellos, los síntomas progresan rápidamente y la necesidad

de internación, de cuidado intensivo y de asistencia respiratoria es significativamente mayor.

>> CUADRO 2. Factores predisponentes asociados a la presentación de formas graves de infección respiratoria por VSR

FACTORES DEL HUÉSPED
Displasia broncopulmonar (DBP)
Prematurez
Desnutrición
Cardiopatía congénita
Enfermedades pulmonares crónicas (asma, enfermedad fibroquística)
Inmunosupresión (VIH/SIDA, quimioterapia, tratamiento con corticoides a dosis altas)
Neonatos, niños menores de 6 meses y adultos en edad avanzada
FACTORES DEMOGRÁFICOS
Presencia de hermanos o convivientes
Presencia de fumadores
Sexo masculino
Bajo nivel de educación materno

Las últimas décadas han visto una mejora sustancial en la sobrevida de los niños prematuros en la mayoría de los países. Estos "egresados" de las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) constituyen una población con necesidades especiales asociadas a sus riesgos y a sus condiciones crónicas establecidas. Los denominados Consultorios de Seguimiento de Alto Riesgo (CSAR) constituyen centros multidisciplinarios con pediatras y enfermeros capacitados, que junto con un grupo de especialistas como neurólogos, fonoaudiólogos, kinesiólogos, nutricionistas, neumonólogos y cardiólogos, entre otros, asisten de modo integral a estas poblaciones vulnerables. Las infecciones respiratorias agudas constituyen una problemática central en los CSAR y son la primera causa de rehospitalización en la población de prematuros con o sin displasia broncopulmonar (DBP) en sus primeros años de vida. Los lactantes prematuros con y sin DBP presentan, aproximadamente, 5 veces más posibilidades de internación por infección por VSR que la población de niños sanos nacidos de término. Esto es atribuido, en parte, a que el pasaje de anticuerpos maternos se efectúa al final de la gestación, la respuesta inmunológica es inmadura y la falta de desarrollo pulmonar reduce la reserva respiratoria. A su vez, los niños que pertenecen a familias de bajos recursos económicos tienen de 5 a 10 veces más posibilidades de hospitalización por VSR.

Dada la alta variabilidad en las características biológicas y sociales de estas poblaciones vulnerables, que se suma a la variación estacional asociada al clima y al nivel de precipitaciones de las diferentes regiones, resulta importante la realización de estudios epidemiológicos locales que permitan definir la distribución, las características y los principales factores de riesgo asociados con la infección por VSR en cada población. Los datos obtenidos en países industrializados no siempre resultan extrapolables y, por lo tanto, la implementación eficiente de estrategias de prevención debería ser adaptada a cada realidad epidemiológica.

En este sentido, desde el año 1.998, en el área de Neonatología del Hospital Garrahan de Buenos Aires llevamos a cabo estudios de impacto de las IRA en niños egresados de la UCIN y atendidos en el CSAR. En este grupo de pacientes en Argentina, estos resultados mostraron que la IRA era mucho más frecuente y de mayor gravedad que la reportada en los países industrializados. La tasa de internación por VSR observada osciló entre 18 a 36% según el año del estudio. Recordemos que el estudio IMpact, diseñado para evaluar la efectividad del Palivizumab para la disminución de la internación por VSR en la población vulnerable, reportó una tasa de internación del 10% en el grupo sin profilaxis. Asimismo, el 78% de los ingresos se produjo entre los meses de junio y julio, y durante los 7 años de estudio no se produjeron internaciones durante el mes de septiembre. La mediana de edad en el momento de la internación fue de 6 meses, el 30% de los niños ingresó a terapia intensiva y 2 fallecieron. Finalmente, al comparar la presencia de factores de riesgo biológicos y sociales vinculados a las formas graves de IRA por VSR, observamos que la presencia de hermanos o convivientes menores de 10 años y la baja educación materna aumentaban significativamente el riesgo de hospitalización, y que resultaban de mayor importancia que algunos factores de riesgo biológico, como el extremo bajo peso al nacer o la displasia broncopulmonar (Tabla 1).

CUADRO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR VSR

INCUBACIÓN

El período de incubación es de alrededor de 5 días y la persona infectada puede eliminar virus hasta por 3 semanas. El virus penetra en el organismo luego del contacto primario con individuos infectados o de la autoinoculación en la nariz o los ojos de secreciones infectadas (presentes en manos y superficies). El VSR se replica exclusivamente en el epitelio respiratorio. Luego de replicarse en la nasofaringe, se extiende hacia el tracto respiratorio bajo, viaja a través del epitelio (de célula en célula) o directamente por la aspiración de secreciones. A diferencia de otros virus, no produciría viremia, y esto puede explicarse porque los anticuerpos plasmáticos neutralizantes no previenen la infección. La enfermedad respiratoria baja, presente en un tercio de los casos, ocurre entre 1 a 3 días después. Esto explicaría por qué la sintomatología inicial puede ser leve, pero se debería estar alerta a un posible empeoramiento del cuadro.

>> **TABLA 1.** Diferencias entre el grupo que requirió internación por VSR (26%) y el grupo control en la población de lactantes prematuros con y sin DBP del consultorio de seguimiento de alto riesgo del Hospital Garrahan de Buenos Aires, Argentina (1.998 - 2.004)

FACTORES DE RIESGO SOCIAL			
	GRUPO HOSPITALIZADO POR VIRUS SINCIAL (N:41)	**GRUPO CONTROL (N: 118)**	**VALOR DE P OR (IC 95%)**
Peso al nacer	1.215 ± 405 g	1.145 ± 366 g	0,33 (NS)
Edad gestacional	30 ± 2 sem	29 ± 2 sem	0,38 (NS)
PN <1.000 g n= 63 (40%)	13 (32%)	50 (42%)	0,23 (NS)
Displasia broncopulmonar n= 102 (64%)	29 (71%)	73 (62%)	0,30 (NS)
Edad materna (años)	25 ± 6	25 ± 6	0,90 (NS)
Bajo nivel de educación materno n= 88 (55%)	30 (73%)	58 (49%)	**0,008* OR 2,8 (1,3 - 6,1)**
Hermanos o convivientes <10 años n= 95 (60%)	32 78%	63 53%	**0,006* OR 3,1 (1,3 - 7)**
Días de exposición	133 ± 29	126 ± 34	0,23 (NS)

Como se sabe: OR es el "odds ratio" o razón de Momio y el IC es el intervalo de confianza

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Al comienzo de la infección por VSR, los síntomas son inespecíficos durante los primeros días: fiebre, rinorrea y congestión nasal. Luego, rápidamente, aparecen los signos de compromiso de la vía aérea inferior: taquipnea, aumento de la dificultad respiratoria, retracción, y la auscultación muestra crepitantes y sibilancias. Este cuadro constituye las bronquiolitis o neumonías características de las infecciones graves en menores de 1 año.

La bronquiolitis es la manifestación clínica principal del VSR en los lactantes, y le siguen en frecuencia la neumonía, la traqueobronquitis y la laringitis. La infección asintomática es muy poco frecuente en los niños pequeños.

En la población pediátrica sana, alrededor del 1 a 2% de los niños menores de 1 año requerirá hospitalización por este virus y, de ese grupo, de 2 a 5% requerirá Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM). El 75% de los pacientes resuelve la enfermedad sin problemas, pero un porcentaje menor presenta una forma severa de la enfermedad. La mayoría de los casos de infección por VSR responde a la terapia de soporte o sintomática.

En el año 2.002, reportamos las características de la IRA por VSR en RN sanos que consultaban a nuestro hospital durante la estación epidémica en Argentina. Desde el mes de abril hasta el mes de septiembre consultaron al servicio de emergencias del Hospital Garrahan por síntomas respiratorios 64 niños menores de 30 días y 46 (70%) fueron hospitalizados. Treinta y un RN (67%) presentaron VSR en el estudio virológico de ingreso. El síntoma de consulta fue dificultad en la alimentación (80%); otros síntomas fueron tos (50%), rinorrea (50%), fiebre (23%), apnea (19%) y letargia (19%). Con relación a los antecedentes de la enfermedad, la media del tiempo referido de evolución de los síntomas fue de 65 horas (entre 12 y 120 horas). La edad promedio de ingreso fue de 23,3 días (entre 10 y 30 días), con un peso de 3.621 g (entre 2.230 y 4.530 g). El 80% de los niños recibía leche humana exclusiva, en el 35% de los casos uno o ambos padres eran fumadores y existía un medio epidemiológico familiar para virosis respiratoria en el 77% de los casos. Al ingreso, la frecuencia respiratoria promedio fue de 65 ± 15 por minuto. La radiografía de tórax inicial fue patológica en la mayoría de los pacientes. La bronquiolitis fue la forma clínica más frecuente. Con relación al tratamiento requerido durante la internación, el 95% recibió algún tipo de soporte respiratorio: 9 RN (35%) ingresaron a asistencia respiratoria mecánica y 16 (60%) recibieron oxigenoterapia a través de halo cefálico o cánula nasal. Los 9 pacientes que requirieron ventilación mecánica permanecieron en respirador durante un promedio de 5,7 días (entre 1 y 12 días).

Como podemos observar, la infección por VSR presente en el período neonatal es de una gravedad moderada a severa. La efectividad del escore de Tall para clasificar la severidad de las bronquiolitis en lactantes no fue validada en los niños menores de 2 meses y no debería emplearse en el período neonatal.

Del mismo modo, es imperioso que los pediatras a cargo de la consulta de emergencia de las instituciones de salud puedan diferenciar que muchas de las consideraciones descriptas para la bronquiolitis clásica del lactante no deben ser transferidas para el manejo de la enfermedad cuando se presenta en un

neonato. En estos casos, se deberá estar especialmente atento al riesgo de apneas, hipoxemia o insuficiencia respiratoria, por lo que se recomienda un seguimiento estricto o la internación de los RN con IRA.

A su vez, en la población de lactantes de alto riesgo (antecedentes de prematurez, DBP, etcétera), no es recomendable aplicar la estrategia de internación abreviada de infecciones respiratorias tan difundida entre la población pediátrica sana con un episodio de IRA. Hay que recordar que los lactantes prematuros con DBP ya tienen mayor gasto calórico por su enfermedad de base, por lo que no deben someterse a ayunos prolongados. De ser necesario, se puede colocar una sonda nasogástrica para su alimentación.

VSR Y ENFERMEDAD BACTERIANA

Diferentes estudios han demostrado que el riesgo de enfermedad bacteriana invasiva es menor en los lactantes y en los niños con bronquiolitis por VSR en comparación con controles apropiados. En un estudio retrospectivo realizado en EE.UU. con 174 niños menores de 8 semanas previamente sanos, con historia documentada de fiebre y hospitalizados con test rápido para VSR positivo, se descubrió que éstos tuvieron un riesgo mucho menor (RR 0,09 IC 95% 0,02-0,38) de enfermedad bacteriana que los niños sin VSR.

VSR Y *ASM*

Distintos estudios epidemiológicos sugieren una posible relación entre la infección por VSR en la niñez y el desarrollo posterior de enfermedad atópica y asma. En un trabajo de cohorte de niños hospitalizados por bronquiolitis por VSR se comprobó que éstos tuvieron 3,5 veces más riesgo de sufrir alergia atópica y hasta 10 veces más de sufrir asma en comparación con sus controles. Además, este incremento de susceptibilidad para la aparición de asma luego de la infección persistió por más de 10 años. Algunas teorías tratan de explicar esta asociación.

La teoría de desequilibrio Th1/Th2 sostiene que la respuesta inmune adaptativa en la que intervienen ***linfocitos CD4+*** puede ser tipo T-helper 1(Th1) o T-helper-2 (Th2). El tipo Th1 prevalece en la reacción de hipersensibilidad tipo IV y dirige la actividad antiviral citotóxica. El tipo Th2 modula la defensa humoral dependiente de linfocitos B. El modelo tradicional de asma presenta una respuesta disminuida de Th1 en combinación con un aumento de la respuesta Th2 frente a estímulos alergénicos. En los recién nacidos predomina la respuesta Th2, y las infecciones virales que se producen en el período temprano postnatal pueden revertir o equilibrar este balance. Varias líneas de evidencia apoyan la hipótesis de que la infección por VSR en edad temprana induce y potencia la persistencia del fenotipo Th2.

La teoría neuroinmunológica sostiene que el calibre de la vía aérea está regulado por el grado de broncoconstricción, la secreción de mucosa de bronquios y bronquiolos, y el grado de edema de la mucosa respiratoria. A su vez, éstos se encuentran bajo el control de 3 vías periféricas neuronales que tapizan el epitelio mucoso respiratorio: adrenérgicas, colinérgicas y no adrenérgica/no colinérgica (NANC). El componente adrenérgico produce relajación bronquial, mientras que el colinérgico induce broncoconstricción mediada por acetilcolina. El sistema NANC posee un componente inhibitorio y otro excitatorio; el primero produce relajación parasimpática mediada por el neurotransmisor VIP (péptido intestinal vasoactivo) y por óxido nítrico; el excitatorio, o efecto constrictor, es producido a través de diferentes sustancias, como taquikininas (sustancia P) y neurokininas. Estos mediadores también producen infiltración leucocitaria, edema y, en conjunto, inflamación tisular. Experimentos en animales han demostrado que luego de la infección por VSR, la vía aérea se encuentra anormalmente susceptible a estos efectos proinflamatorios. La expresión de un mayor número de receptores a la sustancia P se sostiene a largo plazo, aun luego de que el VSR se haya eliminado del tracto respiratorio.

Esto provocaría que distintos estímulos (otra infección viral, un alérgeno) pudieran desencadenar una respuesta broncoconstrictiva desproporcionada. Simoes y colaboradores observaron que la profilaxis para VSR en los niños prematuros sin DBP no sólo disminuyó la incidencia de IRA para VSR, sino que también redujo la incidencia de broncoespasmo recurrente en niños seguidos durante 24 meses.

VSR Y *APNEAS*

Los recién nacidos pueden presentar apneas como única manifestación de la infección por VSR, y esto también ocurre en los niños menores de 2 meses, especialmente si fueron prematuros. El mecanismo no está totalmente establecido, pero probablemente se relaciona con la inmadurez del centro bulbar respiratorio y con la estimulación directa de los quimiorreceptores laríngeos. Se ha demostrado que la proteína G del virus ejerce una influencia neurorreguladora, disminuyendo la frecuencia respiratoria.

Por lo tanto, cabe destacar que durante la estación epidémica, ante un recién nacido con apneas, debe incluirse el diagnóstico diferencial de infección por VSR. Esto es muy importante porque el niño requerirá internación y deberán tomarse las medidas adecuadas para prevenir la diseminación del virus en la unidad.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VSR

El diagnóstico virológico específico resulta de importancia en los niños hospitalizados, ya que permite implementar estrategias de control y prevención, y evitar el empleo de antibióticos en forma irracional. Puede realizarse mediante el aislamiento en cultivos celulares, la detección de antígenos virales o por medio de métodos moleculares. Habitualmente, la muestra se obtiene con aspirado nasofaríngeo, pero también resultan útiles el cepillado o el lavado nasal.

El virus es relativamente delicado y su crecimiento en cultivo depende, en gran parte, de la experiencia del laboratorio y de

la calidad en la obtención y el transporte de la muestra. Por lo general, luego de 2 a 7 días de incubación se puede observar el efecto citopático y, usualmente, el diagnóstico se confirma con anticuerpos monoclonales bajo microscopía de fluorescencia.

Los estudios rápidos de diagnóstico incluyen técnica de inmunofluorescencia (IFI), ELISA y RT-PCR. La sensibilidad de IFI y ELISA es de alrededor del 80-90% y la especificidad alcanza el 90-97%, dependiendo del método de recolección de la muestra y el transporte.

TRATAMIENTO

A pesar de la frecuencia de la infección respiratoria en los lactantes pequeños, no existe evidencia contundente de cuál o cuáles son las estrategias de tratamiento efectivas. El tratamiento es de sostén, ya que no existe un tratamiento específico de la infección por VSR. La gravedad del paciente con IRA está determinada por los signos respiratorios y el grado de afectación del parénquima pulmonar, determinado principalmente por el requerimiento de oxigenoterapia con o sin presión positiva. A continuación, se enumeran las estrategias terapéuticas y la mejor evidencia disponible.

HIDRATACIÓN/ALIMENTACIÓN

La decisión de ayunar o alimentar al paciente estará determinada por el grado de dificultad respiratoria. En general, se deberá mantener la lactancia materna, a menos que la frecuencia respiratoria sea mayor a 60-70 por minuto. En caso de dificultad respiratoria severa, se tendrá que colocar una vía para administración de fluidos intravenosos. En casos de menor gravedad, podría considerarse el empleo de una sonda nasogástrica para la alimentación.

BRONCODILATADORES

Estos fármacos no deberán ser empleados de rutina en los pacientes con IRA; sin embargo, son una opción en aquéllos con clínica de broncoespasmo. El broncodilatador con más experiencia en el uso y menores efectos adversos a las dosis indicadas es el Salbutamol. El Salbutamol se utiliza por vía inhalatoria, con aerosol de dosis medida (1 disparo= 100 µg) y aerocámara pediátrica/neonatal con máscara facial. Otra alternativa es emplear salbutamol en nebulización. La dosis sugerida es 0,15 a 0,25 mg/kg/dosis (1/2 a 1 gota/kg de la solución al 0,5%) en 3 mL de solución fisiológica. En caso de no respuesta, se suspenderá el tratamiento.

ANTIBIÓTICOS

No es infrecuente que los pacientes hospitalizados con bronquiolitis reciban antibióticos, sin embargo, no están indicados. La infección bacteriana asociada en los pacientes con VSR es baja. La presencia de atelectasias en la radiografías de estos niños alcanza un 25%, y no deberían constituir una indicación de antibioticoterapia.

FISIOTERAPIA

En los pacientes con obstrucción nasal, la aspiración suave del contenido de las vías aéreas superiores puede ocasionar alivio temporal, sin embargo, deberá efectuarse suavemente para evitar lesionar la mucosa nasal. La aspiración profunda de las vías aéreas sólo tendrá que reservarse para los casos más severos.

OXIGENOTERAPIA

En aquellos neonatos que consultan por IRA, es recomendable medir la saturación de oxígeno. En caso de que la IRA sea inferior al 92%, se deberá iniciar oxigenoterapia. Cuando el oxígeno se suministre por halo (flujos de 6 a 12 l/min), tendrá que mezclarse con aire comprimido, humidificado y calentado. La FiO_2 deberá ser controlada en forma periódica, a los fines de mantener una saturometría superior a 93%. En los casos en que la FiO_2 requerida sea inferior al 40%, podrá considerarse la administración de O_2 humidificado a través de una cánula nasal. Las cánulas nasales tienen que usarse con precaución en los lactantes con bronquiolitis en etapa aguda, debido a que la congestión nasal puede impedir el adecuado ingreso de O_2. Flujos superiores a 2 litros provocan disconfort en el RN y no deberían ser usados.

CORTICOIDES

No existe evidencia disponible que señale a los corticoides como tratamiento de rutina para los pacientes con IRA.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

En la actualidad, no hay vacunas efectivas contra el VSR.

Las estrategias para la ***prevención de la infección por VSR*** incluyen:

1. Lavado de manos.
2. Educación a padres y cuidadores.
3. Evitar la exposición al humo del cigarrillo.
4. Lactancia materna.
5. Profilaxis pasiva en la población de riesgo.

- **Lavado de manos:** Se debe educar a los padres o cuidadores en la importancia del lavado de manos, para evitar el contagio de la infección. Enseñar la técnica de lavado de manos con agua y jabón por no memos de 20 segundos. La descontaminación de las manos es la medida más importante para evitar la diseminación de la infección intrahospitalaria por este virus (ver más adelante).
- **Educación a padres y cuidadores:** Se los debe educar sobre la prevención y la detección de signos de IRA. Insistir sobre la costumbre de cubrirse la nariz y la boca frente a

tos o estornudos, para evitar la propagación de la enfermedad. Recordarles que es mejor emplear pañuelos descartables que las manos frente a estos episodios. Resaltar la importancia de la higiene en el hogar, sobre todo de las superficies. Insistir en la importancia de no fumar nunca en el hogar.

Es recomendable instaurar en los hospitales la costumbre de desarrollar talleres de prevención de IRA para los padres y el personal de salud.

- **Evitar exposición al humo del cigarrillo:** La Academia Americana de Pediatría sugiere claramente que se debe evitar la exposición de los niños al humo del cigarrillo. Shiva y colaboradores demostraron que la presencia del padre fumador en el hogar aumenta la prevalencia de IRA de 81 a 95% en los menores de 1 año.
- **Lactancia materna:** El efecto protector de la lactancia materna ha sido demostrado en múltiples estudios. Los mecanismos involucrados en los aspectos beneficiosos de la leche de madre son: neutralización de los agentes infecciosos por inmunoglobulina A transferida en forma pasiva, formación de una barrera a nivel gastrointestinal y presencia de sustancias con actividad antimicrobiana. También se le atribuye un efecto modulador en la respuesta inmune del niño a través de ***lactoferrina***, ***lisozima*** e ***interleukinas***. Asimismo, la leche humana contiene factores bioactivos, como hormonas (leptina, insulina) y ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados. Paricio Talayero y colaboradores demostraron que, con 4 meses de lactancia exclusiva, las internaciones en los niños menores de 1 año de edad disminuyen en un 56%.

En lo que se refiere a la prevención de las infecciones respiratorias, en el año 2.003 se publicó un metaanálisis cuyo objetivo era examinar la relación que existe entre la lactancia materna y el riesgo de hospitalización por infección respiratoria aguda baja en los niños sanos de países desarrollados. El análisis de los 9 estudios que cumplían con los criterios de inclusión establecidos mostró un efecto protector de la leche de madre, de tal forma que frente a 4 meses de lactancia exclusiva frente a no lactancia existía un efecto protector de la lactancia con un RR 0,28 (IC 95% 0,14 0,54). Es decir, que los niños que se alimentan exclusivamente con leche de su madre tienen casi tres veces menos riesgo de internarse por una infección respiratoria aguda baja.

Por otro lado, un estudio desarrollado recientemente en nuestro país entre la Fundación Infant, los consultorios de seguimiento de alto riesgo del Hospital Garrahan y la Maternidad Sardá, encontró una menor susceptibilidad frente a enfermedades pulmonares agudas graves en lactantes prematuras de sexo femenino alimentadas con leche materna. Fueron incluidos 119 recién nacidos menores de 1.500 g que cumplieran un año de edad gestacional corregida antes de finalizar el estudio. Los resultados mostraron un efecto protector de la lactancia materna con respecto a enfermedad pulmonar severa solamente sobre las niñas, tanto en el análisis univariado como en el multivariado. Lo mismo se observó en cuanto al número de hospitalizaciones por ese motivo durante el primer año de vida. Entre los lactantes alimentados exclusivamente con fórmula, la enfermedad respiratoria fue más severa en las niñas que en los varones.

PROFILAXIS PASIVA EN POBLACIÓN DE RIESGO

La ***inmunoprofilaxis*** constituye otra estrategia importante para la prevención de la morbilidad asociada a la infección por VSR en las poblaciones vulnerables. El ***Palivizumab*** (PVZ, ***Synagis®***) es un anticuerpo monoclonal humanizado (elaborado por recombinación del ADN, con sólo una pequeña porción de proteína de ratón) que se liga a la proteína F, responsable de la fusión del VSR. Así, se evita la formación de sincicios y la adherencia al epitelio respiratorio una vez que el virus infectó al huésped, previniendo el desarrollo de formas bajas y/o graves. En 1.998, el estudio multicéntrico IMpact demostró que la administración intramuscular de palivizumab en forma mensual durante la estación epidémica a lactantes prematuros menores de 35 semanas al nacer reduce en un 55% la hospitalización debida a IRA por VSR (IC 95%, 38-78%). Dicha reducción fue mayor para los lactantes prematuros sin DBP (78%) que para aquellos con DBP menores de 2 años y con necesidad de tratamiento en los últimos 6 meses (39%). También demostró una disminución de los días de internación, de los requerimientos de O_2 y de las admisiones a terapia intensiva pediátrica de los niños que requirieron internación. No se observaron diferencias en la mortalidad. Adicionalmente, en el año 2.003, Feltes y colaboradores publicaron un ensayo clínico multicéntrico y con placebo, y demostraron que PVZ también es eficaz para disminuir la internación por VSR en los niños menores de 2 años con cardiopatías hemodinámicamente significativas. Se estudiaron 1.287 niños y se observó una reducción relativa de riesgo de internación del 45% en el grupo que recibió PVZ (de 9,7 a 5,3%). Las indicaciones de inmunoprofilaxis fueron actualizadas en el año 2.003 por la Academia Americana de Pediatría.

El PVZ debe ser administrado mensualmente por vía intramuscular durante la estación epidémica del VSR (no más de 5 aplicaciones) en las poblaciones de mayor riesgo: los lactantes que fueron prematuros nacidos con menos (o igual) de 28 semanas de gestación y que tengan menos de 12 meses de edad al inicio de la estación de VSR o sean dados de alta durante ésta, los lactantes que fueron prematuros de 29 a 32 semanas de gestación que tengan menos (o igual) de 6 meses de edad al comienzo de la estación de VSR o sean dados de alta durante ésta, los niños nacidos con más de 32 semanas de gestación y menos de 35 semanas con factores de riesgo adicionales, los niños menores de 2 años con DBP que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación de VSR o que son dados de alta durante ésta y los niños menores de 2 años con cardiopatía congénita y alteración hemodinámica significativa. La inmunoprofilaxis no está indicada en los niños sanos y el PVZ no debería ser usado como tratamiento de la infección por VSR.

Especialmente en los países en vías de desarrollo, han existido controversias con respecto a la administración de PVZ, debidas al costo de la droga. La introducción de nuevas tecnologías o

nuevos tratamientos, que son eficaces pero producen más costos, en los países pobres con frecuencia generan situaciones de acceso restringido e inequidad. En los últimos años, se han realizado múltiples evaluaciones económicas con el objetivo de medir el costo/efectividad de la inmunoprofilaxis con PVZ. Existe una amplia variabilidad en los estudios publicados, que reportan desde ahorros hasta importantes incrementos en los costos por internación evitada, y estos resultados tan divergentes se pueden explicar por las diferentes metodologías y asunciones utilizadas.

En Argentina, reportamos un análisis de costo/efectividad de PVZ en la prevención de la infección por VSR según la tasa de internación local ajustada por factores de riesgo. El estudio se basó en la administración hipotética de la droga que no se encontraba disponible hasta ese momento. Las medidas de eficacia fueron extrapoladas del estudio IMpact y los costos se evaluaron según la perspectiva de una institución pública de salud en Argentina. El costo/efectividad incremental osciló entre U$S 13.198 a U$S 89.900 y el número de pacientes necesarios a tratar entre 4,5 y 25 para evitar una internación por VSR, lo que demuestra una amplia variabilidad según los grupos y la importancia de considerar factores de riesgo a la hora de desarrollar recomendaciones con intervenciones costosas en los países con recursos limitados

En todos los casos y en forma independiente de los recursos y de la disponibilidad de PVZ, siempre debería recordarse que el primer aspecto a tener en cuenta en la población vulnerable es insistir en las medidas generales de prevención mencionadas en los párrafos anteriores: promoción de la lactancia materna, importancia del lavado de manos, asistir a los controles pediátricos estipulados, tener al día en calendario de vacunación con las vacunas obligatorias y las especiales para este grupo de riesgo (antigripal y antinerumocóccica), evitar la asistencia a jardines maternales y priorizar la atención de este grupo de pacientes en la consulta ambulatoria para disminuir el contacto con otros niños que puedan estar cursando enfermedades respiratorias.

En el año 2.009 publicamos los resultados de un estudio de efectividad prospectivo y longitudinal, con el objetivo de establecer la factibilidad de un programa multicéntrico de intervención para disminuir las internaciones por IRA en los lactantes prematuros de la Ciudad de Buenos Aires y el conurbano bonaerense, y evaluar los resultados del programa comparándolos con datos provenientes de una cohorte histórica local. El programa de intervención tuvo como fin optimizar prácticas clínicas destinadas a la vigilancia y la atención de las IRA en los lactantes con historia de prematurez admitidos en siete CSAR en Argentina. Su implementación se desarrolló durante los meses de mayo a septiembre, período con la mayor prevalencia de virus respiratorios en nuestro medio.

El programa abarcó 5 componentes estratégicos:

1. **Capacitación del equipo de salud:** Se programaron reuniones de médicos y enfermeros de los CSAR, con el objetivo de lograr a) consenso en las prácticas de prevención y vigilancia de las IRA en la población de prematuros de alto riesgo, b) en la oportunidad y métodos diagnósticos de las IRA, c) en la determinación del grado de severidad, y d) en criterios de internación y seguimiento del paciente durante todo el curso de la IRA. Otra actividad fue la formación de enfermeros capacitadores con la técnica de formador de formadores, a cargo de una enfermera itinerante entrenada para desarrollar talleres con los enfermeros de cada centro, impartiendo contenidos pedagógicos y de educación sobre IRA para las familias de los niños de riesgo.
2. **Educación a los padres y/o cuidadores:** Esta actividad fue desarrollada por los enfermeros capacitadores. Los padres de los niños que se incorporaron al programa participaron en talleres, recibieron información antes de que sus hijos egresaran de la UCIN, y durante el seguimiento. Se les entregaron folletos y materiales complementarios para reforzar las medidas de prevención y alerta a todos los participantes.
3. **Inmunoprofilaxis:** Se controló el cumplimiento del calendario obligatorio de vacunas, se indicaron vacunas especiales (Influenza y polivalente para Neumococo) y se les aplicó el anticuerpo monoclonal anti-VSR PVZ a los prematuros menores de un año seguidos en los CSAR que cumplieran con los criterios de las recomendaciones de la sociedad científica local. Para optimizar la eficiencia en la administración del anticuerpo, se organizaron agendas de turnos para reunir a los pacientes en un mismo día y se facilitó la asistencia a las citas programadas mediante recordatorios telefónicos y provisión de viáticos en los casos de familias con dificultades económicas.
4. **Atención de los pacientes del programa con IRA:** En cada CSAR, se planificó el curso de acción a seguir cuando el paciente de riesgo presentara signos compatibles con IRA. El énfasis fue puesto en el control, el seguimiento y el registro de los casos con IRA hasta el fin del evento, junto con la documentación etiológica en los casos que requirieran internación.
5. **Registro, reporte y difusión de los resultados del programa:** El cumplimiento de los cinco componentes del programa fue considerado satisfactorio. Se incorporaron al programa 183 niños, no hubo exclusiones y 5 (2,7%) pacientes desertaron. Las tasas de internación por IRA durante el programa mostraron marcadas diferencias con un grupo control histórico, reduciéndose los riesgos de modo significativo, tanto para la internación por VSR como para la global por cualquier tipo de IRA (Tabla 2). Con relación a la gravedad de la IRA de los pacientes que requirieron internación, no pudieron comprobarse diferencias, y se mantuvieron los requerimientos de internación en cuidado intensivo y necesidad de ventilación asistida en porcentajes similares a los históricos. La posibilidad de implementar un programa de prácticas asistenciales destinado a proteger una población de niños pequeños que tienen mayor riesgo de padecer formas graves y aun de morir a causa de una infección respiratoria, trae aparejados varios beneficios potenciales, sobre todo en los sistemas de salud que todavía no han logrado cobertura homogénea y equitativa para la población referida.

>> **TABLA 2.** Comparación de las tasas de internación y la morbilidad de los niños internados por IRA antes y después del programa de intervención

	COHORTE DEL PROGRAMA (N= 177)	COHORTE HISTÓRICA GRUPO CONTROL* (N= 159)	VALOR P RR (IC 95%)	VALOR P RR (IC 95%)
Tasa de internación IRA por VSR	**13 (7%)**	**41 (26%)**	**<0,001* RR 0,28 (0,15-0,51)**	**<0,001* RR 0,25 (0,12-0,52)**
Días de internación (IRA por VSR)	10 (6-18) 2-93	13 (8-24) 3-120	NS	NS
Internación en UCI (IRA por VSR)	5 (42%)	17 (41%)	NS	NS
Días UCI (IRA por VSR)	16 (9-18)	18 (8-24)	NS	NS
ARM (IRA por VSR)	4 (33%)	14 (34%)	NS	NS
Días ARM (IRA por VSR)	15 (11-16)	16 (9-20)	NS	NS
Niños internados por IRA (todas las causas)	**36 (20%)**	**67 (42%)**	**<0,0001* RR 0,48 (0,34-0,68)**	**0,02* RR 0,55 (0,33 -0,92)**

*UCI: Unidad de Cuidado Intensivo. **ARM**: asistencia respiratoria mecánica. *Diferencia significativa, **NS**: no significativa. **IRA**: insuficiencia respiratoria alta; **VSR**, virus sincicial respiratorio, **RR** es riesgo relativo.*

CONTROL DE LA INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA

Muy poco tiempo después de la identificación del VSR como patógeno viral humano (1.956) se publicaron las consecuencias de los brotes de infección intranosocomial o intrahospitalaria por VSR. En estos más de 40 años, existe evidencia de que la ***infección hospitalaria por VSR*** constituye un problema serio que aumenta la morbimortalidad de los pacientes internados, sobre todo en las unidades de cuidado intensivo neonatal y en las salas de internación pediátrica.

Se define infección intrahospitalaria por VSR (IH VSR) a una infección identificada luego del quinto día de internación o más y confirmada por los métodos habituales de diagnóstico. Varios estudios muestran que los pacientes afectados por una IH VSR presentan más días de internación que aquéllos infectados en la comunidad.

Clínicamente, los síntomas de una IH VSR pueden ser algo diferentes a los habituales y, por lo tanto, el diagnóstico suele efectuarse más tardíamente debido a que los signos se confunden con la enfermedad de base del neonato internado. Si la IH VSR ocurre en pacientes internados por cardiopatía congénita, la mortalidad puede ascender hasta 15%.

El rol de los trabajadores de la salud en la transmisión de la IH VSR no debe ser subestimado. Hace varios años, la Dra. Hall y colaboradores mostraron que entre los 18 a 19 días luego del ingreso del primer paciente VSR positivo, el 56% de los integrantes de la planta de una unidad pediátrica presentó infección por VSR y eliminó virus hasta 11 días después del diagnóstico.

En el año 2.003, el Centro de Control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC) elaboró una guía para la prevención de la neumonía por VSR asociada al cuidado de la salud. Sus principales sugerencias se refieren al lavado/descontaminación de las manos, a la detección precoz de los pacientes internados infectados, a la cohortización de los pacientes y del personal y a la limitación de las visitas con signos de infección respiratoria.

A continuación, se enumeran las recomendaciones del CDC para el control de la IH VSR:

- Lavado de manos: Como se mencionó, el VSR es un germen que se inactiva rápidamente con gel alcohólico, detergente o jabones bactericidas. Los trabajadores de la salud deben descontaminar sus manos luego de tocar secreciones respiratorias o elementos contaminados con secreciones, hayan utilizado guantes o no, inmediatamente después de retirarse los guantes, y entre contacto con los pacientes. Está ampliamente demostrada la efectividad de esta simple medida para el control de la IH VSR, sin embargo, la adherencia al lavado de manos antes y después de entrar en contacto con estos pacientes dista, en general, de ser óptima.
- Empleo de guantes (limpios, no estériles) antes de tocar al paciente o de entrar en contacto con secreciones respiratorias o elementos contaminados. Se recomienda

remover los guantes prontamente (y descontaminar las manos) luego del uso, antes de tocar otros elementos u otras superficies y antes de ir hacia otro paciente.

- Empleo de camisolín (limpio, no estéril) durante los procedimientos o los cuidados del paciente que puedan contaminar la ropa o la piel con secreciones respiratorias.
- Empleo de barbijo y antiparras durante procedimientos y actividades del cuidado del paciente, como las que generan aerosoles de secreciones respiratorias.
- Cohortización y diagnóstico precoz: La agrupación de pacientes con sospecha o infección con VSR en la misma habitación (cohortizar) ha demostrado ser una estrategia efectiva para disminuir la diseminación de la infección por VSR a otros pacientes internados. Durante la época de la epidemia (mayo a septiembre) es recomendable tener presente que la descompensación clínica de un RN internado puede deberse a una IH VSR, por lo que se debe descartar esta eventualidad lo antes posible. Otras medidas sugeridas son limitar el movimiento de los pacientes y el traslado sólo para propósitos esenciales, cohortizar el personal y restringir las visitas de los familiares con síntomas respiratorios.

En el Área de Terapia Intensiva Neonatal del hospital Garrahan ingresan, por demanda espontánea, entre 100 a 140 niños menores de 30 días con infección respiratoria por año. Todas las medidas mencionadas se intentan cumplir al máximo para evitar la diseminación del VSR a RN internados por otra causa. En los últimos tres años, sólo se han detectado entre 2 a 4 casos de IH VSR por año.

En el año 2.000, Mcartney y colaboradores publicaron un estudio de costo/efectividad y costo/beneficio de la implementación de un programa para el control de IH VSR en el Hospital de Niños de Filadelfia (304 camas). El programa se desarrolló en 8 estaciones consecutivas de VSR. La intervención involucraba distintas disciplinas dentro de la institución e incluía 9 componentes:

1. Educación formal al personal de enfermería, médicos y paramédicos sobre la epidemiología y el control de la infección por VSR.
2. Alto índice de sospecha de infección por VSR y confirmación precoz del diagnóstico mediante laboratorio.
3. Medidas para el contacto con los pacientes, que incluían el lavado de manos antes y después, y el empleo de guantes y camisolines de algodón para el contacto con los pacientes y sus secreciones. No se emplearon camisolines ni guantes para las visitas.
4. Aislamiento de contacto por 2 semanas luego del diagnóstico de VSR y, en caso de ser negativo, el aislamiento de contacto se mantenía hasta la desaparición de los síntomas.
5. Cohortización de los pacientes VSR positivos en la misma habitación.
6. Cohortización del personal de enfermería.
7. Se le solicitaba al personal vinculado al cuidado de los pacientes que presentaba síntomas de infección respiratoria que empleara barbijo y que no atendiera a pacientes de cuidado intensivo o inmunocomprometidos. No se efectuaba diagnóstico virológico en este personal.
8. Restricción de visitas a los familiares con síntomas de infección respiratoria.
9. Vigilancia del personal responsable del control de infecciones del cumplimiento de las normas acordadas y reporte del desarrollo y los resultados del programa a todo el hospital.

Para evaluar la efectividad del programa, se compararon 4 estaciones antes y 4 después de la intervención. Los resultados mostraron una disminución de la incidencia de IH VSR de 0,98 casos cada 1.000 días de riesgo (definido como estar internado durante la estación de VSR) antes de la intervención a 0,73 luego de ésta. Se observó una disminución del 39% en la incidencia de IH VSR. Se estimó que con la implementación del programa se previnieron 10 IH VSR por temporada de VSR. Con respecto al estudio de costos, se observó que cada IH VSR aumentaba los costos de la internación en U$ 9.400. El costo estimado para prevenir una IH VSR fue de U$ 1.563, por lo que por cada dólar gastado en la implementación de las medidas mencionadas en el control de la IH VSR se ahorraban U$ 6. Por lo tanto, la implementación del programa fue considerada una estrategia costo/efectiva.

CONCLUSIONES

El objetivo de este capítulo fue alertar sobre el impacto y presentar las estrategias disponibles para la prevención de la infección por VSR en la población de niños que pertenecen a la población sana y en los lactantes de alto riesgo.

El Palivizumab, única droga que hasta ahora demostró ser efectiva para prevenir los casos graves de infección por VSR, indicada exclusivamente para la población de riesgo, es de alto costo. Sin duda, la mayoría de los niños se beneficiará con la estimulación de la lactancia materna, la disminución del hábito de fumar y las medidas de control de la trasmisión de la infección en el hogar, que son simples de implementar pero que está en nosotros transmitírselas a los padres y a los cuidadores.

Con respecto al control de la infección hospitalaria por VSR, las medidas mencionadas en este capítulo y sustentadas por la evidencia disponible son accesibles y simples en la mayoría de los casos. También está en nosotros cumplir y hacer cumplir las medidas de control de infección; respetar las guías establecidas no depende, en general, de ningún factor externo, sino del convencimiento de cada uno de desempeñar nuestra tarea cotidiana con responsabilidad y compromiso.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics 2006;118(4):1774-93.
- American Academy of Pediatrics. Revised Indications of the Use of PVZ and Respiratory Virus Immune Globuline Intravenous for the Prevention of RSV Infections. Pediatrics 2003;112: 1442-6.
- Bauer G., Bossi L., Santoalla M., Rodríguez S., Fariña D. Impacto de un programa de prevención de infecciones respiratorias en lactantes prematuros de alto riesgo: estudio prospectivo y multicéntrico. Arch. Argent. Pediatr. 2009; 107(2): 111-118.
- Bauer G., Dussel V., Fariña D., Rodríguez S. Infección por Virus Sincicial Respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico vs. riesgo social. Arch. Argent. Pediatr. 2005; 103:198-204. Choudhuri J.A., Ogden L.G., Ruttenber J., Thomas D., Todd J.K., Simoes E.A. Effect of Altitude on Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus Infection. Pediatrics 2006;117: 349-356.
- Feltes T., Cabalka A., Meissner H., et al. Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization Due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. J. Pediatr. 2003; 143: 532-540.
- Forbes M. Strategies for Preventing Respiratory Syncytial Virus. Am J Health- Syst Pharm. Vol. 65. Dec. 2008. Suppl 8. pp S13-S19.
- Groothuis J., Bauman J., Malinosky F., et al. Strategies for Prevention of RSV Nosocomial Infection. Journal of Perinatology 2008; 28: 319-323.
- Hall C.B., Geiman J.M., Douglas R.G., et al. Control of Nosocomial Respiratory Syncytial Viral Infection. Pediatrics 1978; 62:728-731.
- Klein M.I., Bergel E., Gibbons L., et al. Differential Gender Response to Respiratory Infections and to the Protective Effect of Breast Milk in Preterm Infants. Pediatrics 2008; 121(6):e1510-6.
- Klein M.I., Coviello S., Bauer G., et al. The Impact of Infection with Human Metapneumovirus and Other Viruses in Young Infants and Children at High Risk for Severe Pulmonary Disease. J. Infect. Dis. 2006;193:1544-1551.
- Macartnery K.K., Gorelick M.H., Manning M.L., et al. Nosocomial Respiratory Syncitial Virus Infection: The Cost-Effectiveness and Cost-Benefit of Infection Control. Pediatrics 2000; 106:520-526.
- Meissner H.C. Reducing the Impact of Viral Respiratory Infection in Children. Pediatr. Clin. N. Am. 2005; 52: 695-710.
- Paricio Talayero J.M., Lizán-García M., Otero Puime A., et al. Full Breastfeeding and Hospitalization as a Result of Infections in the First Year of Life. Pediatrics 2006; 118: 92-99.
- Peters T.R., Crowe J.E. Respiratory Syncytial Virus. In Long W.: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3a ed, 2006.
- Rodríguez S., Bauer G., Zerrillo M., Spósito S. Infección por virus sincicial respiratorio en recién nacidos. Arch. Argent. Pediatr. 2002; 100(5): 386-92.
- Rodríguez S., Fariña D., Bauer G. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in a High-Risk Population in Argentina: A Cost-Effectiveness Analysis. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(7):660-1.
- Rossato N. Lactancia maternal e inmunidad. Nuevos aspectos. Arch. Argent. Pediatr. 2008; 106 (5): 385-386.
- Selwyn B.J. On behalf of the Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. The Epidemiology of Acute Respiratory Tract Infection in Young Infants: Comparison of Findings from Several Developing Countries. Reviews of infectious disease 1990; 12: S870 - S888.
- Shiva F., Nasiri M., Sadeghi B., et al. Effect on Passive Smoking on Common Respiratory Symptoms in Young Children. Acta Pediatr. 2003; 92:1394-97.
- Simoes E., Groothius J., Carbonell X., et al. Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus and Subsequent Recurrent Wheezing. J. Pediatr. 2007; 151: 34-42.
- Simoes E. Environmental and Demographic Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease. J. Pediatr. 2003;143:s118-s126.
- Speranza A., Clary A., Pereira T., Sapoznicoff L., Schenone N. Estudio multicéntrico de infecciones respiratorias agudas bajas en niños hospitalizados menores de dos años. Arch. Argent. Pediatr 2003; 101(6), 365-73.
- Stensballe L.G, Devasundaram J.K, Simoes E.A. Respiratory Syncytial Virus Epidemics: The Ups and Downs of a Seasonal Virus. Pediatr. Infect. Dis. J., 2003; 22:S21–32.
- Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., et al. Guidelines for Preventing Health Care Associated Neumonia 2003: Recommendation of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMVR Recomm Rep 2004; 53 (RR-3): 1-36.
- The IMpact -RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncycial Virus Infection in High-Risk Infants. Pediatrics 1998; 102:531-7.
- Welliver R. Review of Epidemiology and Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. J. Pediatr. 2003; 143: S112-S117.
- Resumen del Consenso del Grupo de Expertos en SIBEN, Mar Del Plata - Publicación distribuida gratuitamente con el patrocinio de Abbott, 2009.

SECCIÓN 2

LA REPERCUSIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH/SIDA) EN EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO

Federico Javier Ortiz Ibarra

INTRODUCCIÓN

El feto, hijo de una mujer infectada por el VIH, puede enfrentar diversos retos clínicos durante la gestación. El primero y siempre temido, es el generado por la posibilidad de la transmisión del mismo virus o de otros agentes infecciosos que pueden coexistir en la madre, como la Hepatitis B y C. De igual forma, se conoce que algunos de los principales agentes involucrados en el síndrome de TORCH, adquieren un particular riesgo para trasmisión y daño. Esto, sumado al riesgo de la exposición de fármacos antirretrovirales durante la vida intrauterina, hoy en día constituye un reto de manejo para el neonatólogo.

TRASMISIÓN PERINATAL DE LA INFECCIÓN MADRE A HIJO

Se define a la transmisión perinatal del VIH como a la entidad clínica infecciosa del paso del virus de la inmunodeficiencia humana de una mujer embarazada infectada a su hijo, durante el período de la gestación, el trabajo de parto, o bien durante el período de lactancia. La tasa de transmisión perinatal en ausencia de medidas preventivas puede variar desde un 14 a 25%, y el riesgo se incrementa hasta en el 35 a 45% en las mujeres que amamantan a sus hijos. De hecho, hoy en día se conoce que el factor más importante asociado a esta transmisión es la presencia de una elevada carga viral materna, por lo que los mayores esfuerzos preventivos estén enfocados en este punto. La terapia antirretroviral altamente activa, con combinaciones de tres antirretrovirales o más, ha mostrado prevenir la trasmisión materna de la infección a su feto y recién nacido en más de un 98%. Por este motivo, la utilización de esquemas preventivos con monoterapia o terapia con sólo dos antirretrovirales ha caído en desuso.

DAÑO DURANTE LA ORGANOGÉNESIS

Desde sus inicios con la pandemia de VIH y la infección involucro mujeres gestantes, uno de los principales temores fue la posibilidad de alteraciones en la embriogénesis. Sin embargo, hasta el momento no existen datos reales que apoyen ninguna manifestación clínica asociada entre el VIH y algún síndrome de dismorfismo, por lo que el VIH no debe ser considerado como un virus teratogénico.

ESCENARIOS CLÍNICOS POSIBLES

I. RECIÉN NACIDO SANO LIBRE DE INFECCIÓN SIN EXPOSICIÓN A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Este grupo corresponde a la categoría de niños expuestos al virus, conocido como categoría E. Este escenario puede deberse a una de dos posibilidades: A) el antecedente de una mujer embarazada que no conoce su estatus de estar infectada durante la gestación y que es identificada en el momento del parto, o B) la mujer que pese a conocer su estado de infección, no recibe fármacos antirretrovirales porque no cuenta con el recurso o por decisión propia de no tomarlo.

En ausencia de una intervención médica dirigida a disminuir el riesgo de transmisión de madre a hijo, ésta puede ocurrir en un 10 a 30% de los casos. Éste es el grupo de recién nacidos con mayor riesgo de adquirir la infección, por lo que su identificación temprana debe ser obligada. Para estos casos se deben realizar estudios virológicos, como la determinación de ADN o ARN del virus por medio de pruebas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la carga viral.

II. RECIÉN NACIDO SANO LIBRE DE INFECCIÓN EXPUESTO A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

En los casos donde la mujer recibe terapia profiláctica con uno o dos fármacos, la posibilidad de transmitir la infección fluctúa entre 8 y 13%. El pediatra debe tener esto en cuenta para el

manejo de la atención primaria durante el nacimiento, y deberá establecer un adecuado seguimiento pediátrico que permita confirmar o descartar el diagnóstico de infección.

Es por esto que el beneficio de la terapia altamente activa (TARAA) en la mujer embarazada está sustentado en el importante decremento en la transmisión de la infección materno-fetal del VIH, ya que se considera en forma global que las embarazadas que reciben TARAA presentan cifras de transmisión de la infección por VIH menores a 2%.

III. RECIÉN NACIDO INFECTADO ASINTOMÁTICO

En este grupo se integra a los niños que cumplen criterios virológicos de positividad, pero que no presentan signos o síntomas relacionados con la infección por el VIH. Éste es un escenario factible de encontrar, ya que la gran mayoría de los recién nacidos que se infectan a través de la vía perinatal se manifiesta asintomático al nacimiento. Depende de la propia respuesta inmune feto-neonatal y/o la agresividad del virus el que comiencen a manifestarse signos clínicos de enfermedad. Por lo general, esta situación se presenta después del sexto mes de vida.

Puede existir un curso bimodal del padecimiento: la forma temprana y la forma tardía. La primera es la presentación de síntomas en el primer año de vida, con evolución rápida y corta supervivencia. Esta situación por lo general corresponde a niños infectados en útero, que presentan elevada carga viral desde el nacimiento y quienes por lo general son diagnosticados positivos desde sus primeros estudios.

La forma tardía presenta seropositividad en las pruebas de ELISA desde el nacimiento, pero con pruebas virológicas (carga viral o PCR) negativas en los primeros 14 días de vida, que se vuelven positivas en los primeros seis meses de edad. En estos pacientes, la sintomatología clínica se presenta luego del primer año de vida y predomina en la etapa escolar; su curso es más crónico y se puede manifestar asintomático por varios años.

IV. RECIÉN NACIDO INFECTADO SINTOMÁTICO

Éste es el panorama menos frecuente, ya que como se comentó, aun a pesar de estar infectado el neonato, su manifestación clínica es más tardíamente. No obstante, existen informes de recién nacidos con cuadro clínicos de sepsis o presentaciones similares a las manifestadas por el grupo de infecciones asociadas al síndrome de TORCH, donde la hepatoesplenomegalia y la hipotrofia al nacimiento han constituido la sintomatología reportada.

REPERCUSIÓN FETAL Y PERINATAL DEL USO DE *ANTIRRETROVIRALES* DURANTE LA GESTACIÓN

En la madre que ha recibido terapia antirretroviral en cualquier modalidad durante la gestación, incluidas monoterapia, biterapia o terapia altamente activa, se debe contemplar un seguimiento del recién nacido para descartar la posibilidad de infección y para conocer si existió algún daño asociado a ésta. Esto se debe a que no obstante el beneficio documentado para la prevención de la transmisión de la infección de madre a hijo, y para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de las madres infectadas, aún existen temores sobre el riesgo que estos fármacos puedan tener de teratogenicidad o daño tanto para el feto, el recién nacido y/o la madre. Entre los fármacos que han demostrado ser más seguros y eficaces se encuentran los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa. De éstos, la ***zidovudina*** y la ***lamivudina*** son dos de los antirretrovirales con más experiencia en la práctica clínica A su vez, existen informes de al menos ocho casos que apoyan la posibilidad de disfunción mitocondrial, manifestada por miopatía, miocardiopatía y neuropatía, en pacientes pediátricos expuestos *in útero* a fármacos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa.

Estos fármacos en general son bien tolerados y atraviesan en forma adecuada a la placenta. Hasta el momento no se ha demostrado teratogenicidad en estudios humanos ni en animales cuando las concentraciones utilizadas son similares a las recomendadas en humanos. Para observarse daño en animales de experimentación se requieren niveles 30 veces superiores a los recomendados para estos fármacos. El beneficio logrado en más de 20.000 niños expuestos a estos fármacos sólo en Estados Unidos y que han librado la infección supera por mucho el riesgo de su exposición en forma intrauterina.

Los inhibidores de proteasas son un grupo que ha incrementado en forma importante su uso durante la gestación y son un complemento importante para disminuir la carga viral materna al máximo. Éstos presentan un paso mínimo transplacentario y hasta el momento no se han informado efectos teratogénicos ni en animales ni en humanos. De éstos, actualmente Lopinavir® es la recomendación más efectiva y segura para su uso durante la gestación. El uso de efavirenz, indinavir e hidroxiurea **debe ser evitado** durante la gestación.

Un estudio de seguimiento a largo plazo realizado en México en 26 hijos no infectados de mujeres que recibieron terapia antirretroviral durante el embarazo, fueron sometidos a evaluación de desarrollo ponderal, evaluación neurológica con la escala de Amiel-Tison, así como desarrollo del lenguaje, nivel de coeficiente intelectual y estudio audiométrico. No obstante el pequeño número de casos seguidos, las alteraciones observadas fueron consideradas como comunes en este tipo de pacientes, y la mayoría fue transitoria y recuperable; se consideró que el origen de ellas pudo tener una génesis multifactorial. La evaluación auditiva fue normal en todos los niños.

DIAGNÓSTICO

A pesar de que hace algunos años, con la implementación de la cordocentensis, se intentó obtener un diagnóstico fetal de la infección por el VIH, es importante mencionar que hoy en día existe más riesgo que beneficio al tratar de obtener un diagnóstico de infección por el VIH en útero, ya que el beneficio corroborado del tratamiento antirretroviral a la madre que ofrece alternativas de prevención superiores al 98%, es muy superior al riesgo

de realizar estas técnicas de medicina fetal. Con ellas existe la posibilidad de infectar iatrogénicamente un feto sano, además del riesgo *per se* del procedimiento, por lo que es preferible esperar al nacimiento para la realización de un diagnóstico certero.

Es importante recordar que estos neonatos son seropositivos al nacimiento por la manifestación del paso de anticuerpos maternos durante la vida intrauterina. En la mayoría de los casos, éstos desaparecerán entre los ocho y doce meses de edad. Sólo alrededor de un 20% se mantendrá positivo hasta los 18 meses de vida. Es por esta situación que un niño que sea seropositivo después de esta edad debe ser diagnosticado como infectado. Actualmente, para un mejor diagnóstico se deben realizar estudios virológicos como la determinación de ADN o ARN del virus por medio de pruebas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la determinación de la carga viral. En todos los casos se debe realizar un mínimo de dos estudios, el primero después de los catorce días de vida y un segundo entre los tres a seis meses de edad. Este esquema permite descartar a los niños no infectados con un amplio grado de seguridad.

TRATAMIENTO

En el paciente pediátrico que se corrobore infección se deberá iniciar un tratamiento antirretroviral altamente activo, ya que éste ha demostrado mejorar la sobrevida del paciente. Los esquemas a utilizar deben apegarse a las recomendaciones nacionales e internacionales de manejo (ver tablas con resumen en sección correspondiente).

BIBLIOGRAFÍA

- Unaids/WHO. Epidemic Update Dec 2008 www.unaids.gov.
- The Petra Study Team. Efficacy of Three Short-Course Regimens of Zidovudine and Lamivudine in Preventing Early and Late Transmission of HIV-1 from Mother to Child in Tanzania, South Africa and Uganda (Petra Study): A Randomized Double Blind Placebo-Controlled Trial: Lancet 2002;359:1178-1186.
- Recommendatons for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Intrventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. April 29, 2009. www.aidsinfo.nih.gov.
- Interim Report 1/1 89-1/31/01. Wilmington, Nc: Antiretroviral Pregnancy Registry. May 2001.
- Nucleoside Exposure in the Children of HIV-Infected Women Receiving Antiretroviral Drugs: Absence of Clear Evidence for Mitochondrial Disease in Children who Died Before 5 Years of Age in Five United States Cohorts. J Acquir Immune Defic Syndrom 2000;25:261-268.
- Antiretroviral Drugs Use in Pregnant HIV-Infected Woman: Pharmacokinetic and Toxicity Date in Human Pregnancy and Recommendations for Use in Pregnancy. In: Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Woman for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. November 2007:70. www.aidsinfo.nih.gov.
- Figueroa-Medrano L,. Figueroa Dr., Arreola-Ramírez G., Ortiz-Ibarra F.J., Ahued-Ahued R. Neurologic Development among Prenatally Exposed Infants to HIV Infected Women. Monduzzi (Eds) International Proceeding Division. Barcelona 2002;51-55.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009. www.aidsnfo.nih.gov.
- Guía de tratamiento de las personas que viven con el VIH/Sida. 4ª Ed 2008. www.ssa.gob.mx/conasida.
- Ortiz -Ibarra Fj. Infección por VIH/Sida en el embarazo y lactancia. Gac Med Mex 2006;142: Supl 2, 61-68.

SEPSIS NEONATAL

María Victoria Lima-Rogel | María de Lourdes Lemus-Varela

INTRODUCCIÓN

La morbilidad y la mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) están influidas en forma directa por los procesos infecciosos, especialmente en el grupo de recién nacidos pretérmino (RNP). En la última década, el desarrollo médico-tecnológico impacta dramáticamente en la sobrevida de los RNP extremos, que a menudo dependen de intervenciones terapéuticas invasivas, que se asocian a complicaciones infecciosas[1].

En la actualidad, las infecciones representan la principal causa de muerte en el período neonatal. En los países en vías de desarrollo, la sepsis neonatal es responsable del 30 a 50% del total de muertes en los recién nacidos. En Estados Unidos, la **tasa de infección neonatal** es de 1 a 5/1.000 nacidos vivos y en los países en vías de desarrollo de 1 a 8/1.000 nacidos vivos[2].

La Organización Mundial de la Salud informa que cada año fallecen en el mundo cuatro millones de recién nacidos: 75% durante la primera semana de vida, y 25 a 45% en el primer día de vida. La mortalidad neonatal se debe principalmente a procesos infecciosos (36%) y prematurez (28%)[3].

La Sepsis Neonatal (SN) se define como un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección generalizada y **respuesta inflamatoria sistémica**, que se presenta en el primer mes de edad postnatal[3,4].

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, (SIRS, por sus siglas en inglés, Systemic Inflammatory Response Syndrome), resulta de la activación de la respuesta inmune innata y se manifiesta por hipertermia, hipotermia, distermia, variaciones en la frecuencia cardíaca, polipnea o taquipnea. Ante mala evolución podría progresar a disfunción orgánica múltiple, hipoperfusión, hipotensión y choque séptico o no séptico[4].

El diagnóstico de SN es una tarea difícil porque las manifestaciones clínicas son vagas e inespecíficas, en especial al inicio del proceso infeccioso, y fácilmente pueden ser confundidas con otras patologías no infecciosas. Los hallazgos por diagnóstico laboratorial son inconsistentes y el hemocultivo, considerado estándar de oro diagnóstico, ofrece información bacteriológica 2 a 7 días después de su toma y únicamente en el 50-90% de los casos (en los mejores lugares con las técnicas más modernas) el resultado es positivo. Entonces, aun en presencia de SN los hemocultivos pueden resultar negativos, con lo cual nos enfrentamos a un diagnóstico tardío y consecuentemente a la posibilidad de tratamiento inoportuno, demorado y/o innecesario[2].

La SN se clasifica en dos categorías de acuerdo con su inicio: **sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía**. Esto resulta práctico, pues permite sospechar el agente etiológico y seleccionar empíricamente el esquema antimicrobiano más apropiado[2].

SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

DEFINICIÓN

Infección sistémica, adquirida vía vertical. Las bacterias ascienden por el tracto genital, por vía hematógena o transplacentaria después de una bacteremia materna, o a través del canal del parto al momento del nacimiento; por lo cual, también se conoce como SN de adquisición *in útero*, congénita o connatal, y se presenta durante las primeras 72 h de vida postnatal[2,5].

ETIOLOGÍA

Los patógenos que originan la sepsis neonatal temprana varían de acuerdo con el área geográfica, en cada hospital y con el correr del tiempo. En EE. UU., en la década del 70, predominó

el **estreptococo del grupo B** (SGB) y a partir de la década del 90, predominaron los Gram negativos como **Escherichia coli**. En los países en vías de desarrollo, se considera que alrededor del 60% de los casos de SN temprana se debe a ***Gram negativos***, aunque se reporta aislamiento de Gram positivos como SGB y ***Listeria monocytogenes***, sin olvidar a los ***hongos*** como la *Candida albicans*[6].

> *Factores de riesgo*

Existen condiciones maternas/perinatales que se asocian a mayor riesgo para desarrollar SN de inicio temprano, que resultan útiles para la orientación diagnóstica. Estos factores de riesgo incluyen: infecciones maternas (urinaria inclusive) no tratadas adecuadamente, ruptura prematura de membranas de 24 h de evolución o más, fiebre materna, evidencia de infección materna dos semanas previas al nacimiento, trabajo de parto efectivo de 12 h o más de evolución, más de tres tactos vaginales durante el trabajo de parto, corioamnionitis, funisitis, líquido amniótico turbio y/o fétido, recién nacido pretérmino y/o de bajo peso, puntaje de Apgar menor de 4 al minuto de edad postnatal, antecedente de infecciones previas por SGB, con lo cual el riesgo de presentar una infección por este microorganismo es cinco veces mayor[7,8].

Las infecciones maternas/perinatales se relacionan directa o indirectamente con parto pretérmino en 40 a 60% de los casos. La ***corioamnionitis*** clínica o subclínica se asocia fuertemente con SN temprana[9,10]. La corioamniotis es una infección aguda de las membranas placentarias (amnios y corion) y se refiere tanto al síndrome clínico de infección intrauterina como al proceso histológico que se desencadena, se asocia a 50% de nacimientos pretérmino, de los cuales hasta el 70% puede fallecer debido al desarrollo de la SN temprana con afectación multiorgánica. De los sobrevivientes, el 50% presenta lesión cerebral, secuelas neurológicas y displasia broncopulmonar. La corioamnioítis es un factor predictor independiente de SN temprana, con razón de momios u OR (por sus siglas en inglés, *odds ratio*) de 5,54; 95% de intervalo de confianza (IC): 2,87-10,69[11].

La tercera parte de los nacimientos pretérmino se asocia a ***ruptura prematura de membranas*** (RPM). Generalmente coexisten 3 factores: proceso infeccioso materno, inicio de contracciones uterinas con dilatación cervical y RPM[12].

Algunos factores genéticos maternos favorecen la SN temprana, como polimofismos en el promotor del gen del factor de necrosis tumoral α, que están ligados con cambios en la microflora vaginal y como consecuencia con el desarrollo de ***vaginosis bacteriana***, lo cual incrementa el riesgo de corioamnioitis, SN temprana y parto prematuro[13,14].

> *Incidencia y mortalidad de sepsis neonatal temprana*

La incidencia de SN temprana varía ampliamente en los diferentes centros. Se reportan 4 a 27 casos/1.000 nacidos vivos. Igualmente, la mortalidad es muy variable: de 4 a 50%. En los países desarrollados, se estima que el 1,9% de RNP extremos presenta SN temprana y el 26% de ellos fallece[15].

SEPSIS NEONATAL TARDÍA

DEFINICIÓN

Infección sistémica que generalmente se presenta después de 72 h de edad postnatal, y usualmente ocurre posterior a 48 h del ingreso hospitalario. La fuente de infección es nosocomial, por lo cual también se conoce como SN nosocomial o de adquisición intrahospitalaria y, aunque menos frecuente, puede ser adquirida en la comunidad. La vía de transmisión es horizontal. Se asocia a prematurez, empleo de instrumentación, estancia hospitalaria prolongada, soporte nutricio-parenteral, medidas invasivas y soporte ventilatorio. El riesgo de desarrollar SN de inicio tardío o nosocomial es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer[16,17].

La SN tardía es un problema de mayor prevalencia que la de inicio temprano. Los neonatos que ingresan a la UCIN tienen un gran riesgo de desarrollar SN tardía o nosocomial, especialmente los RNP extremos que es la población más vulnerable. Aquellos neonatos que desarrollan SN cursan con estancias hospitalarias prolongadas y elevada morbi-mortalidad, no obstante la administración de terapia antimicrobiana. La SN confirmada por hemocultivo ocurre en más del 20% de los ingresos a las salas de cuidados intensivos e intermedios neonatales[18].

ETIOLOGÍA

Los microrganismos que ocasionan la SN tardía son aquellas bacterias que colonizan los catéteres, las heridas quirúrgicas y los circuitos del ventilador o la cánula endotraqueal. Los avances tecnológicos para el cuidado de los RNP extremos y el desmesurado uso de antibióticos de amplio espectro ocasionan cambios en el espectro de patógenos causales. Las bacterias Gram positivas originan el 83% de las infecciones sistémicas tardías. De éstos, el más frecuentemente aislado es el ***Staphylococcus epidermidis*** o coagulasa negativo, seguido por el ***Staphylococcus aureus*** y algunos Gram negativos como ***Klebsiella pneumoniae***, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y algunas especies de *Enterobacter*, de *Acinetobacter* y de hongos como la ***Candida***. Cabe señalar que la SN tardía por *Staphylococcus epidermidis* o coagulasa negativo, solamente se confirma al 100% cuando se aísla por lo menos en dos hemocultivos tomados en forma simultánea y de dos sitios diferentes[19,20].

> Factores de riesgo

Los factores de riesgo para SN tardía o nosocomial se pueden dividir en intrínsecos y extrínsecos. Los intrínsecos incluyen la inmunodeficiencia relativa del neonato, el compromiso de la puerta de entrada de patógenos potenciales (como función inmadura de la barrera dérmica y el tracto gastrointestinal), la flora endógena o la colonización de los recién nacidos, que implica un reservorio mayor de patógenos potenciales que pueden ser trasmitidos de paciente a paciente, a menudo por las manos del personal. Además, son factores importantes el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, el inicio tar-

día de alimentación enteral y la estancia hospitalaria prolongada. Los factores de riesgo extrínsecos incluyen procedimientos invasivos como accesos vasculares centrales, en especial de permanencia prolongada, infusión de nutrición parenteral de alta densidad calórica, intubación endotraqueal y soporte ventilatorio, y procedimientos quirúrgicos, mayormente aquellos que requieren sistemas de drenaje[21].

La probabilidad de que un neonato presente múltiples episodios de SN tardía disminuye con el incremento de la edad gestacional y el peso corporal, de forma tal que el 40% de los RNP con peso de 750 g, tiene dos episodios o más de SN nosocomial y la mortalidad se correlaciona con el agente causal. Se reporta que la SN tardía por *Pseudomonas aeruginosa* cursa con elevada mortalidad (22 a 62%), comparada con *Candida albicans* (8%-15%) u otros patógenos Gram negativos 13 a 22%, mientras que los neonatos infectados por *Staphylococcus epidermidis* presentan baja mortalidad[21,22]. Sin embargo, recientemente se reportó acerca de la fuerte asociación entre SN tardía o nosocomial por *Staphylococcus epidermidis* y broncodisplasia pulmonar en RNP extremos, con OR ajustado de 3,17; 95% IC: 2,08-4,83. Con otras bacterias, el OR ajustado es 2,46; 95% IC: 1,42-4,27 y con Candidemia el OR ajustado es 8,68; 95% IC: 1,65-45,63[23].

Se estima que de las infecciones de adquisición intrahospitalaria, el 55% está asociada a catéteres vasculares y 30% a ventilación mecánica. La mayoría de las infecciones de vías respiratorias como las neumonías, están asociadas a la ventilación y su principal etiología son los Gram negativos. Los hongos son causa del 15% de las infecciones nosocomiales[24]. En EE. UU., la Candidemia ocupa el cuarto lugar como causa de infección nosocomial en el torrente sanguíneo en adultos, y en los neonatos admitidos en las UCIN la incidencia oscila de 0,57 a 1,28% y en aquellos con peso <1.500 g, del 4,8 a 7%[25].

Se reporta en diversos estudios que algunos medicamentos como los bloqueadores H_2 (antiácidos con Ranitidina®) disminuyen la diapédesis de los neutrófilos y ocasionan translocación bacteriana con tasa de infección nosocomial más alta asociada a su uso. Asimismo, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y los carbapenems alteran la flora intestinal, lo cual incrementa la colonización y el sobrecrecimiento bacteriano y fúngico. Existen algunas anomalías congénitas del tracto gastrointestinal que favorecen el desarrollo de SN como la enfermedad de Hirschsprung, la atresia intestinal, la malrotación intestinal, los defectos de la pared anterior de abdomen y el íleo meconial[26].

> *Incidencia y mortalidad de sepsis neonatal tardía*

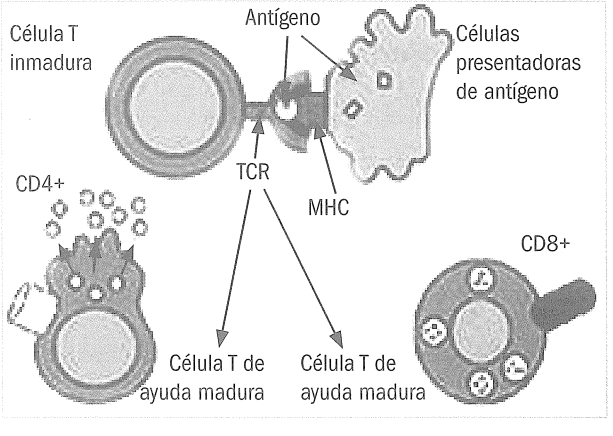
La incidencia de SN tardía se relaciona inversamente con la edad gestacional, se reporta del 46 a 54% de los RNP menores de 25 semanas de gestación, disminuye a 29% en los RNP de 25 a 28 semanas y a 10% en los de 29 a 32 semanas de gestación. En general, la incidencia se ha reportado por arriba del 39% de todos los neonatos admitidos a la UCIN o de 5,2-30,4/100 pacientes hospitalizados. Consecuentemente, se incrementa el número de días de estancia, el costo hospitalario, el riesgo de secuelas neurológicas y la mortalidad.

Muchas veces es de mayor utilidad clínica conocer las tasas de infección por cada mil días de paciente (1.000 días hospitalarios ó 1.000 días estancia hospitalaria), analizado por grupo de peso específico al nacer. Esta manera de evaluar la tasa global de infección es mucho más correcta que expresar las tasas % de RN internados, ya que excluye la apariencia de buenas tasas al unificar criterios. Por ejemplo, la Unidad A tiene 100 ingresos de RN <1.500 g, se infectan tardíamente 25 RN, fallecen antes del tercer día 50 RN. La tasa será 25% (25/100). Otra unidad tiene 10 RN <1.500 g con una tasa del 50% (¡qué alta! Pero se infectaron 5 y sobrevivieron todos). Usar mil días de paciente como denominador elimina estas variables de confusión que dificultan mucho la comparación. Más aún, uno puede tomar grupos de peso específico y usar como denominador tratamientos específicos como días catéter, días respirador u otros. Por ejemplo, en los neonatos con peso <1.000 g, el riesgo de sepsis es de 4,4 a 6,4/1.000 días catéter y el promedio de episodios de SN tardía es de 2,5 a 13,9/1.000 días de estancia hospitalaria[27]. En relación con la mortalidad, es muy variable en los diferentes centros. En general, se reporta que fallecen de 2 a 50% de los RN infectados. Entre 5-30% de las UCIN en EE. UU. informan que la mortalidad por *Cándida* puede ser alta (26 a 32%) y generalmente ocurre en los primeros 7 días después del diagnóstico[28,29]. La mortalidad global por infección en los países en desarrollo es de 1.6 millones de neonatos por año[30].

FISIOPATOLOGÍA

La respuesta inmunológica neonatal es inmadura, lo cual incrementa el riesgo de infecciones y además ocasiona una respuesta subóptima a las vacunas. El acoplamiento de los sistemas inmunológicos innato y adquirido es esencial para lograr una respuesta inmune adecuada. Las células T inmaduras se acoplan a través de su receptor de células T (TCR por sus siglas en inglés, T *Cell Receptor*) al complejo proteína-mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés, *Major Protein Hystocompatibility Complex*) de las células presentadoras de antígenos. Estas células pueden expresar MHC I, que estimula la formación de células T maduras CD4+ de ayuda o MHC II, que estimula la formación de células T maduras CD8+ citotóxicas (Figura 1)[31].

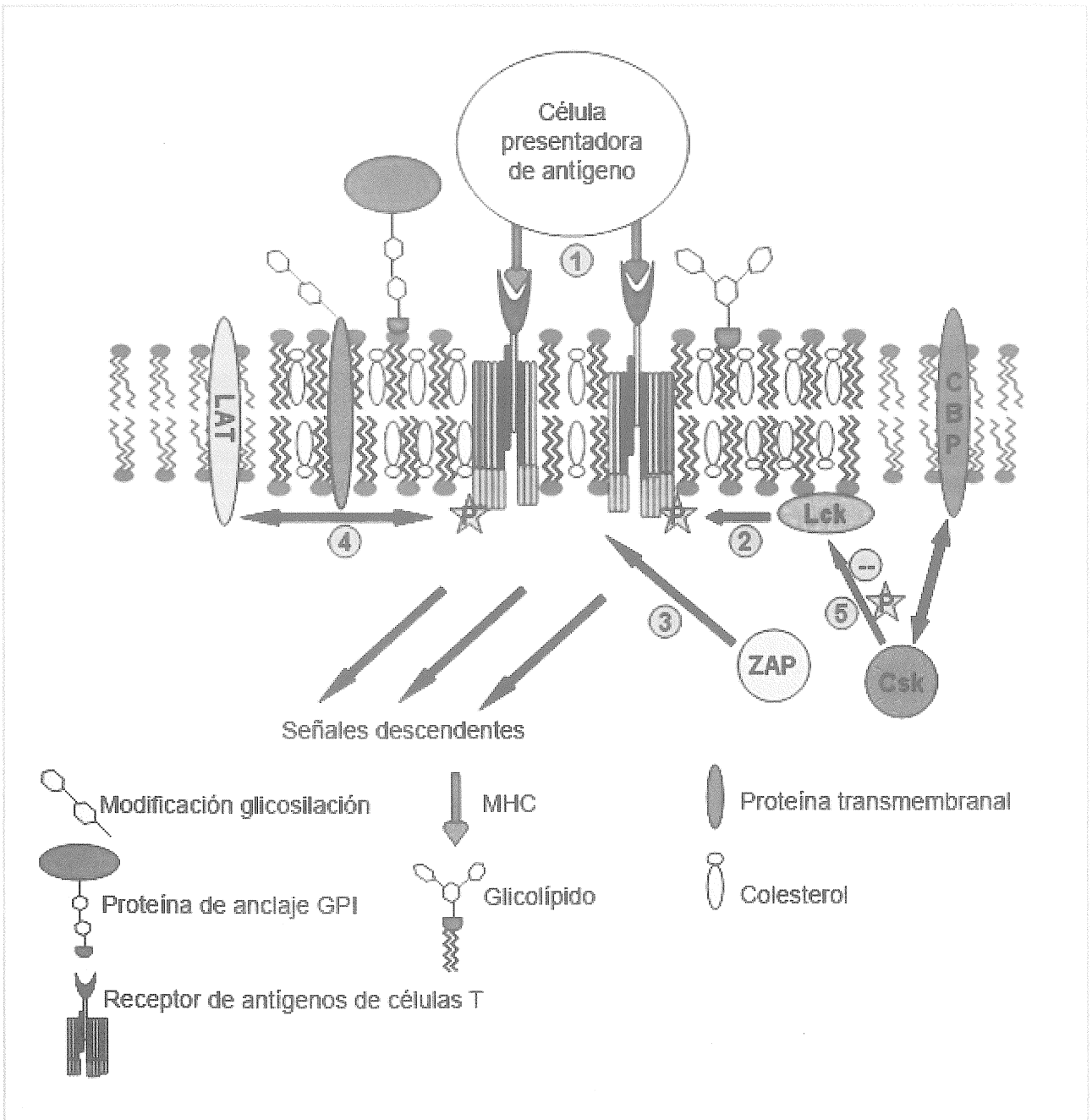
>> **FIGURA 1.** Célula presentadora de antígeno, célula T inmadura, célula T madura



Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos y se encuentran en la piel, los pulmones, el intestino y la nariz. En la Figura 2 se observa la membrana celular amplificada con las células presentadoras de antígeno y los receptores membranales[32].

Las células de la respuesta inmune innata, como las células dendríticas, tienen receptores de reconocimiento de patógenos. Estos receptores también se encuentran en el plasma como proteínas humorales, en la membrana celular o en el citoplasma. Su función es censar y responder a estructuras moleculares de diversos microorganismos. Estas moléculas asociadas a patógenos se unen a diversos receptores de reconocimiento cuya estructura contiene manosa para los Gram positivos y los lipopolisacáridos para los Gram negativos. Estos receptores corresponden a la familia de los *Toll Like* receptores (TLR por sus siglas en inglés, *Toll Like Receptor*), que en los mamíferos incluyen 10 miembros (desglosados en el Cuadro 1)[33].

>> **FIGURA 2.** Membrana celular amplificada. Muestra el acoplamiento de la célula presentadora de antígenos con los receptores de la membrana celular



>> **CUADRO 1.** Familia de los receptores *Toll Like*

RECEPTORES	LIGANDOS	MICROORGANISMOS
Toll-1 (membrana plasmática)	Lipoproteínas	Bacterias
Toll-2 (membrana plasmática)	Lipopolisacáridos (LPS) Lipoproteínas Glicofosfatidilinositol Peptodiglicanos Zymosan	Bacterias Gram negativas Micobaterias Tripanosomas Gram positivos Hongos
Toll-3 (retículo endoplásmico)	dsRNA de doble cadena	Virus
Toll-4 (membrana plasmática)	LPS HSP60 proteína de *heat-shock*	Bacterias Gram negativas Clamidia
Toll-5 (membrana plasmática)	Flagelina	Bacterias
Toll-6 (membrana plasmática)	Lipopolisacáridos (LPS) Lipoproteínas Glicofosfatidilinositol Peptodiglicanos Zymosan	Leptospira Gran positivos Hongos *T cruzi*
Toll-7 (retículo endoplásmico)	ssRNA	Virus
Toll-8 (organelas intracelulares)	ssRNA Oligonucleótidos	Virus Micobacterias
Toll-9 (retículo endoplásmico)	DNA con secuencias CpG ssRNA	Bacterias Protozooarios Virus
Toll-10 (membrana plasmática)	No se conoce	No se conoce

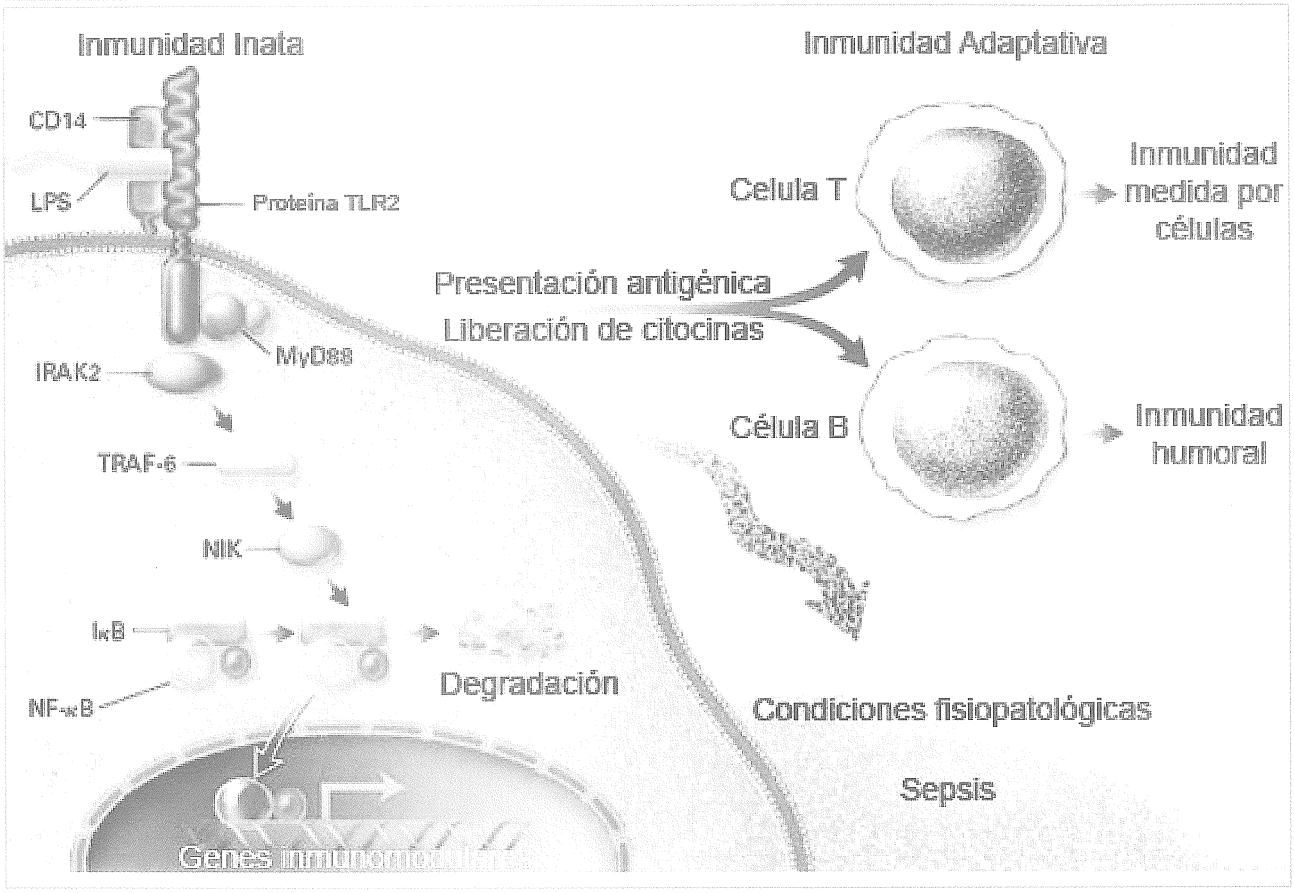
Estos receptores TLR liberan mediadores que estimulan la inmunidad adaptativa, las células T citotóxicas y de ayuda, y las células B para la liberación de anticuerpos. Los componentes de los microorganismos como los LPS al unirse con los TLR-4 ó TLR-2 producirán citocinas (Interleucinas) (IL)-18, IL-12), que instruyen a las células T nativas para que produzcan linfocitos Th1 para que éstos liberen interferón gama (INF-g). La IL-4 actúa en la diferenciación a las células Th2 (Th por sus siglas en inglés, T *Cell Helper* o células T de ayuda), que liberan IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 éstas son la citocinas efectoras. La Figura 3 muestra la liberación de mediadores que produce la respuesta inmunológica innata y su acoplamiento con la respuesta inmunológica adquirida[34].

Como puede apreciarse en la Figura 3, la liberación de mediadores interviene directamente en la inmunidad adaptativa a través de las células T y las células B que producirán eliminación de los organismos patógenos y participarán en la adquisición de la memoria inmunológica. Sin embargo, estos mediadores también originan síndrome de respuesta inflamatoria inespecífica en el huésped[35].

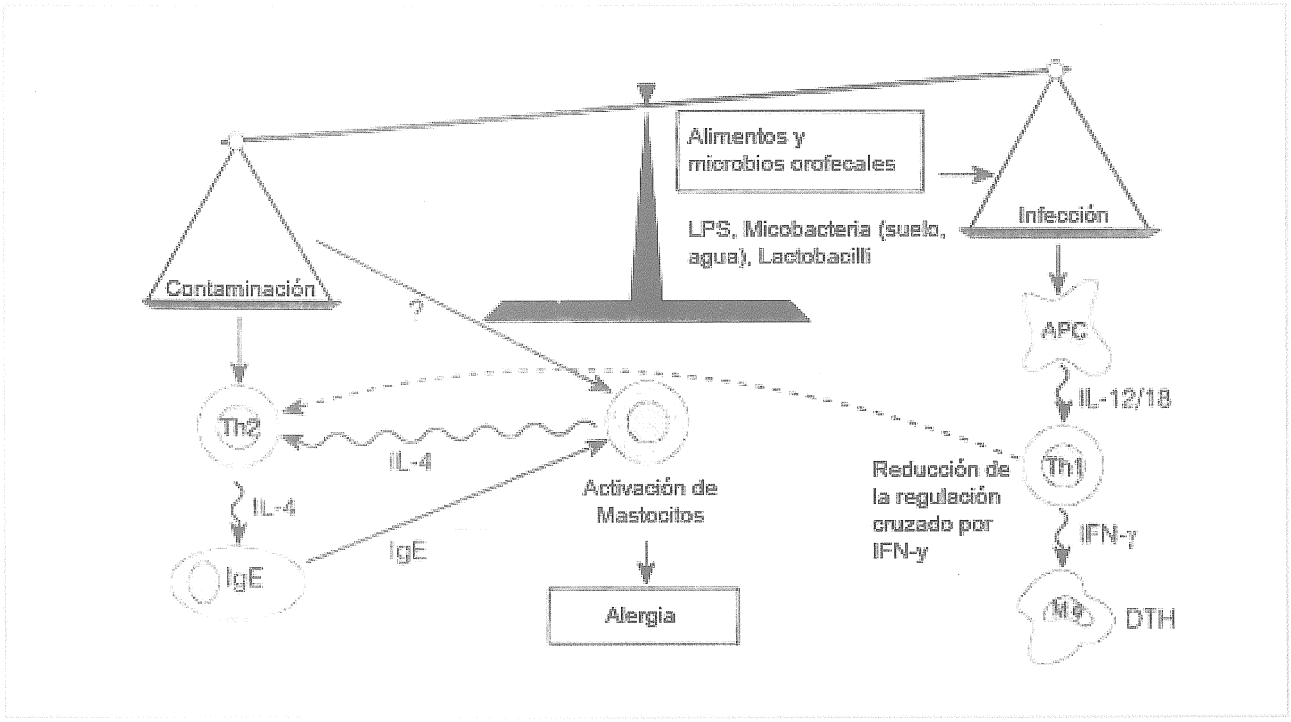
Los neonatos son más susceptibles a infecciones intracelulares relacionadas con la inmadurez de la inmunidad celular. Por lo tanto, microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes, toxoplasma gondii*, y virus como el sincicial respiratorio (VSR), el herpes simple, el citomegalovirus, el virus de inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis B, tienen una protección limitada en este período[36,37].

Las infecciones tempranas por virus pueden ocasionar secuelas que se manifiestan aun en la vida adulta, como el VSR que regula la respuesta inflamatoria Th1 o Th2. El predomino de alguna de estas respuestas puede inclinar la balanza hacia enfermedades autoinmunes, lo que sucede cuando la balanza se inclina hacia la respuesta Th1, o hacia enfermedades alérgicas en el caso de Th2. Las infecciones intracelulares estimulan la respuesta Th1 y las extracelulares la respuesta Th2. En el caso de los virus como VSR, la respuesta Th2 es sesgada, lo que incrementa el riesgo de alergia. Los cambios que originan las infecciones tempranas por el VSR se mantendrán aun en edades posteriores, como se muestra en la Figura 4[38].

>> **FIGURA 3.** Cascada de mediadores liberados al unirse los componentes del microorganismo con los TLR



>> **Figura 4.** Equilibrio en las respuestas Th1 y Th2



Tomado y modificado de Brandtzaeg P.[38]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano de SN es fundamental y requiere un alto índice de sospecha, según el débil sustento clínico. En esta era de multirresistencia antimicrobiana, es menester evitar el uso innecesario de antibióticos, con lo cual resulta altamente deseable contar con una prueba útil, rápida y económica que permita diferenciar a los recién nacidos infectados de los no infectados. La prueba diagnóstica ideal debería brindar 100% de sensibilidad (que todos los recién nacidos con SN tengan la prueba positiva) y 100% de especificidad (que todos los recién nacidos sin SN tengan la prueba negativa). Sin embargo, lamentablemente no existen pruebas diagnósticas con tales características. Las más confiables en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos son muy costosas, técnicamente difíciles de procesar y no están disponibles rutinariamente en los laboratorios, en especial en los países económicamente emergentes. La utilización de marcadores laboratoriales bioquímicos o moleculares para predecir sepsis constituye una importante área de investigación.

CUADRO CLÍNICO

El deterioro clínico de los recién nacidos en las UCIN ocurre frecuentemente, en especial en los neonatos pretérmino, y la sepsis de inicio tardío o de origen nosocomial es la causa más común. El diagnóstico temprano es el principal objetivo, pero es difícil de alcanzar, ya que los signos y síntomas clínicos son vagos o sutiles. Fanaroff y su grupo informaron que los eventos de apnea, la intolerancia a la alimentación enteral, la distensión abdominal, la presencia de sangre en evacuaciones, la necesidad de mayor soporte ventilatorio, la inestabilidad térmica, la letargia y la hipotonía, son los datos más comunes de sepsis. Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado alta agudeza predictiva. Asimismo, se ha informado acerca de variaciones en la frecuencia cardíaca como dato temprano para predecir SN[39].

Aun cuando un RNP luce infectado, el hemocultivo (estándar de oro) tiene un rango sustancial de falsos negativos. Se estima que solamente uno de cada cinco hemocultivos obtenidos resulta positivo, con lo cual el 80% de los casos recibe antibióticos empíricamente; el Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés, *Center for Diseases Control*) reconoce la Sepsis Neonatal Clínica que amerita tratamiento antimicrobiano a pesar de hemocultivos negativos, por lo que tanto la SN confirmada por el estándar de oro, como la SN clínica, se asocian a déficit en el neurodesarrollo en los RNP extremos. Aunque los signos y los síntomas iniciales de SN sean sutiles, el curso clínico puede progresar rápidamente y empeorar. En esos casos se desarrolla coagulación intravascular diseminada, que puede conducir a un desenlace fatal en horas según el organismo causal, como se mencionó antes[39].

Algunos autores clasifican los signos y síntomas que sugieren SN por aparatos y sistemas. Asimismo, los hallazgos clínicos y radiológicos como se refiere en las guías clínicas hospitalarias, sirven de apoyo en el diagnóstico como se muestra en el Cuadro 2.

Características clínicas por aparatos y sistemas:

Sistema gastrointestinal: intolerancia a la vía enteral, vómitos, diarrea, distensión abdominal, íleo paralítico, enterocolitis necrosante.

Sistema cardiovascular: pobre perfusión, bradicardia o taquicardia, hipotensión, lento relleno capilar, choque.

Sistema nervioso central: hipoactividad, hipotonía, llanto débil, fontanela abombada y/o tensa, irritabilidad, letargia y/o estupor, crisis convulsivas.

Sistema renal: insuficiencia renal aguda.

Sistema hepático: hepatomegalia, hiperbilirrubinemia directa.

Sistema hematológico: petequias, púrpura, sangrado.

Cambios en piel: palidez, aspecto marmóreo, pústulas, abscesos, hiperemia periumbilical, escleredema[2].

>> **CUADRO 2.** Datos clínico-radiológicos de sepsis neonatal

SIGNO, SÍNTOMA, ALTERACIÓN RADIOLÓGICA	VALOR, DATO CLÍNICO O RADIOLÓGICO
Temperatura	38° C
Frecuencia cardíaca	>180x´
Frecuencia respiratoria	>60x´
Presión arterial media	< del percentil 5 ó 10 para el peso, la edad gestacional y posnatal
Glucemia	>180 mg/dl
Aspecto	Terroso Marmóreo Pálido Ictérico
Alteraciones respiratorias	Apnea Taquipnea Bradipena
Alteraciones abdominales	Residuo gástrico Distensión abdominal Hepatomegalia Esplenomegalia
Alteraciones radiológicas abdominales	Íleo Radiografía de abdomen: ausencia de aire en el intestino.

Tomado de guías clínicas neonatales del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí.

LABORATORIO

Si bien el estándar de oro diagnóstico es el hemocultivo, el resultado demora por lo menos 48 h y se ha informado un rango muy variable de positividad: de 8 a 73%. Las pruebas que pueden predecir SN temprana prenatalmente están relacionadas al proceso inflamatorio, como la determinación del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α, por sus siglas en inglés *Tumor Necrosis Factor-alpha*), en líquido amniótico. Se informó que concentraciones de TNF$\alpha\geq$ a 41 pg/mL tuvieron una sensibilidad de 82% y una especificidad del 79%. Asimismo, los recientes avances en proteómica, la expresión de proteínas y la identificación del perfil peptídico del microorganismo en el líquido amniótico ofrecen una herramienta más para el diagnóstico prenatal[40].

En relación con el diagnóstico laboratorial postnatal, los más utilizados son los reactantes de fase aguda. Este grupo de pépticos endógenos son producidos por el hígado, como parte de una respuesta inmediata a la infección o el daño tisular. La Proteína C Reactiva (PCR) ha sido muy investigada, y últimamente la procalcitonina (PCT) ha despertado gran interés. Existen otros reactantes de fase aguda como: α 1 antitripsina, fibronectina, haptoglobina, lactoferrina, neopterina y orosomucoide. Sin embargo, no se utilizan en forma rutinaria por su limitada sensibilidad y especificidad para predecir SN[40].

La PCR se sintetiza dentro de las 6 a 8 h después de la exposición a la infección o al proceso de daño tisular, con una vida media de 19 h y puede incrementar más de 1.000 veces durante una respuesta de fase aguda. Los rangos varían en sensibilidad de 43 a 90% y en especificidad de 70 a 78%. Éstas mejoran si se evalúan valores seriados durante las horas y si se emplean en combinación con conteo de neutrófilos totales y relación de neutrófilos inmaduros/totales[40]. Las determinaciones *seriadas* de PCR muestran mayor utilidad diagnóstica en comparación con una medición aislada. Ante la sospecha clínica de SN, se tomó una PCR seriada a las 0, 24 y 48 h, cuyo punto de corte fue $\geq$5 mg/L con sensibilidad de 100% y especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 91,6% y valor predictivo negativo 100%[40]. A las 48 h, la mayoría de los clínicos entrenados sabrán basados en lo real de los antecedentes, el curso clínico y el hemocultivo, si el RN está infectado o no, sin extracciones de sangre y estudios complejos, costosos e inespecíficos (como la PCR). El valor de la PCR en la clínica neonatal, si se la usará en sepsis probable, es el resultado NORMAL, ya que su valor predictivo negativo es bien alto y sirve para excluir infección y suspender o no iniciar antibióticos. Cuando el valor es anormal (bien definido en el laboratorio de su centro de trabajo) y los falsos positivos son muchos, un valor aislado no puede tener más valor predictivo positivo que tirar una moneda y ver si sale cara o seca.

La PCT se produce en los monocitos y hepatocitos, y se eleva normalmente post nacimiento. En condiciones anormales se eleva 4 h después de la exposición a la endotoxina bacteriana, alcanza su pico máximo en 6 a 8 h y permanece elevada al menos por 24 h, (vida media 25 a 30 h). La sensibilidad y la especificidad de **valores seriados** se reportan entre 87 a 100% respectivamente[40,41]. Pero los valores predictivos positivo son bajos.

Algunos de los marcadores de infección pertenecen a los componentes de la cascada inflamatoria y reflejan el estado inmunológico del huésped y su respuesta a la infección, citocinas y quimiocinas, tales como interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), respectivamente. Resultan de utilidad diagnóstica como marcadores de fase temprana, mientras que los reactantes de fase aguda tienen propiedades superiores durante fases tardías[42].

En el estudio de Resch incluyeron neonatos con SN temprana y hemocultivos positivos y compararon valores de procalcitonina, Il-6 y PCR obtenidos a las 12 h de vida. La procalcitonina fue el parámetro con mayor sensibilidad (77%), comparada con 54% para IL-6 y 69% para PCR. La especificidad fue semejante en las tres pruebas: 91, 100 y 96%, respectivamente[45]. Como se menciona al inicio del párrafo, el diseño del estudio no es concordante con la manera en que se practica (o se debería practicar) la medicina. Además, como se menciona antes, los valores predictivos positivos de estas pruebas son bajos y por lo tanto no ayudan mucho al clínico a practicar mejor.

El proceso inflamatorio en la SN bioquímicamente es muy complejo. Algunas ***citocinas proinflamatorias*** se incrementan rápidamente, en una o dos horas después del estímulo infeccioso. Se han propuesto algunos marcadores tempranos de infección, tales como citocinas proinflamatorias: IL-6, IL-8 y TNF-α, Interferón gama (IFN-γ) y uno de sus inductores: IL-18, citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y la relación neutrófilos inmaduros y totales (I/T). Se ha analizado la dinámica de dichos marcadores tempranos a las 0, 8, 16 y 24 h de la sospecha de SN temprana, así como los marcadores considerados tardíos como la PCT y la PCR. Se encontró que los mejores marcadores tempranos para predecir sepsis (tiempo 0) resultaron ser la IL-6 con sensibilidad de 57% y especificidad de 94%, seguida por la relación I/T, con sensibilidad de 48% y especificidad de 95%. Los puntos de corte fueron 250 pg/mL y 0,35 respectivamente[46].

Tanto la PCT como la PCR, cuyos puntos de corte fueron 5,75 ng/mL y 25 ng/mL respectivamente, se elevaron tardíamente, 8 a 16 h la PCT y 16 a 24 h la PCR. Dado que los niveles de citocinas proinflamatorias como IL-6 caen con rapidez, mientras que los marcadores tardíos como la PCT se elevan alrededor de las 16 h de la sospecha de sepsis, los autores concluyen que combinar PCT e IL-6 resultaría razonable para predecir SN temprana[46].

Algunos autores reportan en relación con SN temprana ciertas pruebas aisladas o combinaciones de éstas, para apoyar el diagnóstico, evaluadas en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos, como se muestra en el Cuadro 3[40].

El hemocultivo en la SN temprana tiene una sensibilidad y especificidad algo baja, atribuidas en parte a que la mayoría de las madres con factores de riesgo reciben antibiótico prenatalmente. En relación con la SN tardía, la sensibilidad y especificad de éste varían de acuerdo con el método y el medio con el que se detecte. En la UCIN del Hospital Central Ignacio Morones Prieto, en San Luis Potosí, México, se estudiaron 93 episodios de sepsis neonatal tardía. Ocho fueron positivos por hemocultivo y 17 por reacción en ***cadena de la polimerasa en tiempo real*** (RCP tiempo real). Para el hemocultivo resultó una

sensibilidad de 44,4% y especificidad de 100%, con 72,2% de valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de 88,2%; para la RCP, sensibilidad de 72,2%, especificidad de 100%, VPP 93,75% y VPN de 100%. El hemocultivo generalmente demora por lo menos 48 a 72 horas, en contraste con la RCP en tiempo real que brinda resultados de 8 a 10 horas[43,44]. Tal vez en el futuro ésta sea de gran utilidad para mejorar el cuidado de los RN con sospecha de sepsis.

Como puede verse, el valor predictivo positivo de PCR no es realmente útil para ayudarnos en nuestras decisiones para satisfacer las necesidades de un RN con sospecha de sepsis.

En la SN de inicio tardío o SN nosocomial, nos enfrentamos a las mismas dificultades para el diagnóstico. Igualmente existen múltiples parámetros de laboratorio. Sin embargo, lamentablemente hasta la fecha no contamos con una prueba laboratorial que por sí sola tenga la suficiente capacidad y fortaleza para predecir SN tardía. Se informa acerca de algunos hallazgos de laboratorio que se asocian significativamente con SN nosocomial, tales como plaquetopenia (p= 0,03; OR 3,2; IC 95%: 1,1-9,6), PCR anormal (p= 0,003; OR 15,1; IC 95%: 1,7-130,6) y la prueba de *buffy coat* positiva, que consiste en identificar inclusiones bacterianas intracelulares en un frotis de células blancas teñido con naranja de acridina y analizado con microscopio equipado con fluorescencia (p= 0,009; OR 11; IC 95%: 1,3-91,9). Analizados en conjunto, estos tres parámetros laboratoriales mostraron el mayor valor de predicción para el diagnóstico de SN nosocomial, con sensibilidad de 74%, especificidad de 64% y OR: 5,1; IC 95%: 1,7-15,6 (ver Cuadro 4)[47].

Nuevamente vemos que la PCR positiva (elevada) no es de gran utilidad en la clínica neonatal. Existen otros sistemas de puntaje relacionados con cambios en los parámetros hematológicos, como el propuesto por Manroe y Rodwell, que incluyen leucopenia, definida como conteo leucocitario menor de 5.000 mm^3; leucocitosis, definida como cuenta leucocitaria superior a 30.000 mm^3; trombocitopenia, definida como conteo plaquetario menor de 150.000 mm^3; neutrófilos absolutos menores de 1.750 mm^3; bandemia absoluta superior a 1.500 mm^3 y relación de neutrófilos inmaduros/totales superior a 0,20 (Cuadro 5)[48,49]. El problema de esto es que son estudios de más de 30 años atrás. (Muchas cosas cambiaron en la medicina neonatal y en la tecnología de laboratorio en este tiempo).

>> CUADRO 3. Agudeza diagnóstica de algunas pruebas aisladas o combinadas

PRUEBA DIAGNÓSTICA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (%)
TNFα en líquido amniótico	82	79	47	95
RCP en líquido amniótico	100	100	100	100
PCR	60-82	93-96	43-75	75-97
PCR+BHC+aspirado gástrico	97	61	53	98
PCT	82-100	87-100	55-86	93-100
CD11b	96-100	81-100	22-100	100
CD64	84-97	72-96	64-88	84-98
CD64+IL-6+PCR	81-97	71-87	63-74	86-98
FECG	95	73	40	99
IL-6	67-89	89-96	84-95	77-91
IL-6 y/o PCR	93	88-96	86-95	95
IL-8	80-91	76-100	70-74	91-95
IL-8 y/o PCR	80	87	68	93
RCP en sangre	100	100	100	100

TNFα: factor de necrosis tumoral alfa, RCP: Reacción en Cadena de Polimerasa, PCR: Proteína C Reactiva, BHC: Biometría Hemática Completa, PCT: Procalcitonina, FECG: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, IL-6: Interleucina-6, IL-8: Interleucina 8.

Tomado y modificado de Mishra UK[40] y de Sola A. (Diálogos en neonatología).

>> **CUADRO 4.** Sensibilidad, especificidad y valores de predicción de pruebas de laboratorio asociadas de manera significativa a sepsis neonatal tardía

VARIABLE	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP (%)	VPN (%)	IC 95%
Frotis *buffy coat* positivo	25	100	100	66,7	1,3 - 91,9
Plaquetopenia	69	60	71	58	1,1 - 9,6
Plaquetopenia + PCR positiva	63	68	73	57	1,2 - 10 - 6
Plaquetopenia + PCR positiva + *buffy coat* positivo	74	64	74	64	1,7 - 15,6

VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo. IC: Intervalo de confianza. PCR: Proteína C. Reaciva.

Tomado de Lemus-Varela[47].

>> **CUADRO 5.** Puntos de corte en los valores de las pruebas de laboratorio para predecir sepsis

PRUEBA DE LABORATORIO	VALORES SIGNIFICATIVOS PARA SEPSIS
Leucocitos	<5.000/mm^3 >30.000/mm^3
Neutrófilos	<1.750/mm^3
Plaquetas	<150.000/mm^3
Bandas	>1.500 mm^3
Relación bandas/neutrófilos	>0,2
Proteína C reactiva	>0,50 mg/dl ó >2,5 mg/L
Procalcitonina	>6 ng/mL
Buffy coat	Positivo

Tomado y modificado de Manroe BI[48].

Por favor, recordar lo dicho antes para descubrir la necesidad de un RN con sospecha de sepsis.

Una de las pruebas para predecir SN tardía más utilizada actualmente es la prohormona de la calcitonina: PCT. Se ha informado que la PCT tiene capacidad discriminativa en el diagnóstico de SN. Existen múltiples informes en la literatura al respecto. En general, se reporta sensibilidad del 85%, especificidad del 80%, VPP 81%, VPN 84%. En un estudio multicéntrico que evaluó la utilidad de la PCT, cuyo ***punto de corte óptimo*** de acuerdo con las curvas ROC (por sus siglas en inglés, *Receiving Operator Curve*), fue 0,59 ng/mL, la sensibilidad fue de 81,4%, especificidad de 80,6%, VPP 87,3% y VPN 77,5%[50-53].

Otros marcadores recientes de infección tardía son las lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés, *Low-Density Lipoprotein*), lipoproteínas de muy baja densidad, (VLDL por sus siglas en inglés, *Very Low-Density Lipoprotein*) y de alta densidad, (HDL por sus siglas en inglés, *High-Density Lipoprotein*), así como los quilomicrones. En un modelo experimental se encontró que posterior a la administración de endotoxinas, se indujo una respuesta hiperlipidémica atribuida al incremento en la producción de triglicéridos hepáticos y una disminución en la aclaración de lipoproteínas ricas en triglicéridos. También la supresión de producción de lipoproteínas por citocinas proinflamatorias durante la sepsis puede explicar la disminución de los niveles de HDL. Para evaluar la utilidad diagnóstica de los lípidos se midieron los niveles de colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas: HDL, lipoproteína-A, apolipoproteína-A y apoproteína-B en SN de origen nosocomial y se encontró que la apolipoproteína-A resultó ser de utilidad para predecir SN nosocomial, con sensibilidad de 88,5% y especificidad de 94,4%[54]. Y sí, pero ... con qué valor predictivo positivo, que es lo que en realidad debería interesarles a los clínicos (a diferencia de los estadistólogos) y por supuesto es lo que más le importa a un RN enfermo.

Otros marcadores propuestos son la cuantificación de las concentraciones séricas del amiloide sérico A, que pertenece a una familia de apolipoproteínas polimórficas que son producidas principalmente por el hígado y se incrementan durante procesos infecciosos, cuyo punto de corte es de 6,8 mg/100 mL, con sensibilidad de 76,4%, especificidad de 100%, VPP 100 y VPN del 58%[55]. Este estudio podría ser de utilidad en el futuro si se demuestra que es cierto que el VPP es 100% y no requiere mucha sangre y no es costoso.

Avances en la tecnología de la ***citometría de flujo*** abren la posibilidad de documentar antígenos de superficie celular. Esta tecnología parece ser superior a los métodos inmunológicos convencionales e identifica marcadores activados para un tipo celular específico. En los neutrófilos, el CD11b y CD64, parecen

ser promisorios en el diagnóstico. La elevación CD64 mostró elevada sensibilidad (97%) y especificidad (90%), sin embargo, no están disponibles como exámenes de rutina y requieren procedimientos analíticos especializados y su costo es elevado[56].

El factor estimulante de colonia de granulocitos es un mediador producido por la medula ósea, facilita la proliferación y la diferenciación de neutrófilos y puede ser un marcador de infección. En concentraciones ≥200 pg/mL alcanzan elevada sensibilidad (95%) y un valor predictivo positivo de 99%, para predecir SN[56]. De nuevo: ¿se mantendrá este VPP de 99% en estudios futuros? ¿Cuál es el costo y la cantidad de sangre requerida? ¿Es confiable este estudio y su reproducibilidad en cualquier laboratorio?

Se continúa en la búsqueda de la prueba ideal para el diagnóstico de SN. En la última década, la tecnología molecular con la utilización de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), en la que se utilizan oligonucléotidos o iniciadores bacterianos universales, de regiones altamente conservadas del gen rRNA 16S comunes a todas las bacterias, parece promisoria para el futuro. Para el diagnóstico de SN demostró una sensibilidad y especificidad de 96,2 y 96,3%, respectivamente, así como VPP de 87,7% y VPN 98,8%. Se sugiere como prueba confiable para predecir NO sepsis y, consecuentemente, no iniciar tratamiento o suspender antibióticos en forma oportuna. Sin embargo, es importante considerar que la RCP no distingue entre bacteremia asintomática, contaminación y verdadera infección. Además, disminuye su utilidad en aquellos neonatos que han recibido antibióticos en las últimas 12 a 24 h[57]. Estos resultados mejoran cuando se utiliza RCP en tiempo real, ya que los oligonucleóticos utilizados son específicos para cada bacteria, además de la posibilidad de contar el número de copias para cada especie.

El protocolo de estudio de SN incluye la búsqueda de patógenos en sitios normalmente estériles, de tal forma que ante la sospecha de participación urinaria, debemos solicitar un examen general de orina y si éste sugiere infección debe tomarse un urocultivo. Una radiografía de tórax apoyará el diagnóstico de neumonía y ante la sospecha de infección en el sistema nervioso central, es importante la punción lumbar para citoquímico y el cultivo de líquido cefalorraquídeo. Otros focos infecciosos a considerar incluyen la piel, el hueso y el tubo digestivo[57].

COMPLICACIONES

Se puede presentar hemorragia intraventricular, especialmente cuando se produce un choque secundario a la sepsis, ya que los cambios inflamatorios señalados por la liberación de mediadores a nivel vascular y hemodinámico originan hemorragia intraventricular o incremento del grado de ésta, con OR: 8,19; IC 95%: 1,55–43,1[58].

Daño renal agudo secundario a los cambios hemodinámicos, en general por hipovolemia, especialmente en los casos de estado de choque séptico[59].

La coagulación intravascular diseminada se origina por desequilibrio en la cascada de la coagulación, las citocinas estimulan el desarrollo de un estado de procoagulación que causa depósitos de fibrina intravascular que originan trombosis. Paralelamente puede ocurrir sangrado por consumo de factores de la coagulación e inhibidores de éstos[60]. Además puede haber falla orgánica múltiple, originada por los cambios hemodinámicos, y daño tisular por hipoperfusión persistente[61].

PREVENCIÓN

Cada año mueren más de un millón de RN debido a SN a pesar de la administración de antibióticos y los avances médicos y tecnológicos en los cuidados intensivos neonatales, por lo que se considera fundamental concentrar esfuerzos en la prevención de esta frecuente patología. El control de infecciones neonatales y la prevención de éstas suponen grandes desafíos para el personal que trabaja en las UCIN. La vulnerabilidad de la población de RN, especialmente el grupo de los prematuros extremos, se debe a múltiples deficiencias inmunológicas. Tanto la inmunidad innata como la adquirida son deficientes en el RN[62].

En las células presentadoras de antígenos se produce daño en la producción de citocinas polarizantes como la IL-12 y el interferón gama. En contraste con los adultos, los neonatos muestran respuesta lenta, corta y disminuida de células B, de tal forma que los neonatos dependen de la función inmune innata y de los anticuerpos circulantes maternos que les transfieren durante el tercer trimestre de la gestación, con lo cual éstos últimos son deficientes en el RN pretérmino. Además, tienen fragilidad dérmica, disminución de los componentes del complemento, opsonización, diapédesis, quimiotaxis y fagocitosis limitada, disminución en la expresión de algunas proteínas y péptidos antimicrobianos, así como disminución en la producción de interferón tipo I y daño cuantitativo y cualitativo en neutrófilos, monocitos y macrófagos[62].

Los neonatos también son deficientes en la función de folículos esplénicos que se encargan de filtrar la sangre y remover patógenos. En general, todas estas deficiencias convierten al RN pretérmino en presa fácil y extremadamente susceptible de invasión microbiana, por lo que algunos investigadores han tratado de incidir en inmunomodulación neonatal, por ejemplo, con terapias que favorecen la cantidad y calidad de neutrófilos, como la transfusión de granulocitos, o de factor estimulante de colonias de granulocitos o la administración de inmunoglobulina policlonal o monoclonal intravenosa. Sin embargo, lamentablemente los metaanálisis no han encontrado un impacto o beneficio en la prevención y/o el tratamiento de la SN. También se han reportado intentos con melatonina para reducir el estrés oxidativo y consecuentemente los marcadores de inflamación. Aminoácidos como la glutamina que en adultos ha demostrado utilidad para disminuir el riesgo de SN nosocomial, en RN pretérmino no han impactado ni en la incidencia de SN ni en la mortalidad. La pentoxifilina, cuya administración reduce la síntesis de TNFα e IL-6 ó la administración de anticuerpos antiendotoxinas, igualmente no han demostrado beneficios en mortalidad por SN[62].

La inmunoterapia utilizada como adyuvante para la prevención y el control de SN es promisoria. Hasta la fecha no existe evidencia suficiente para su recomendación rutinaria. Terapias con lactoferrina y factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos podrían beneficiar a neonatos que reúnan criterios específicos, pero se requiere de ensayos clínicos aleatorizados y cegados antes de recomendar su utilización[63].

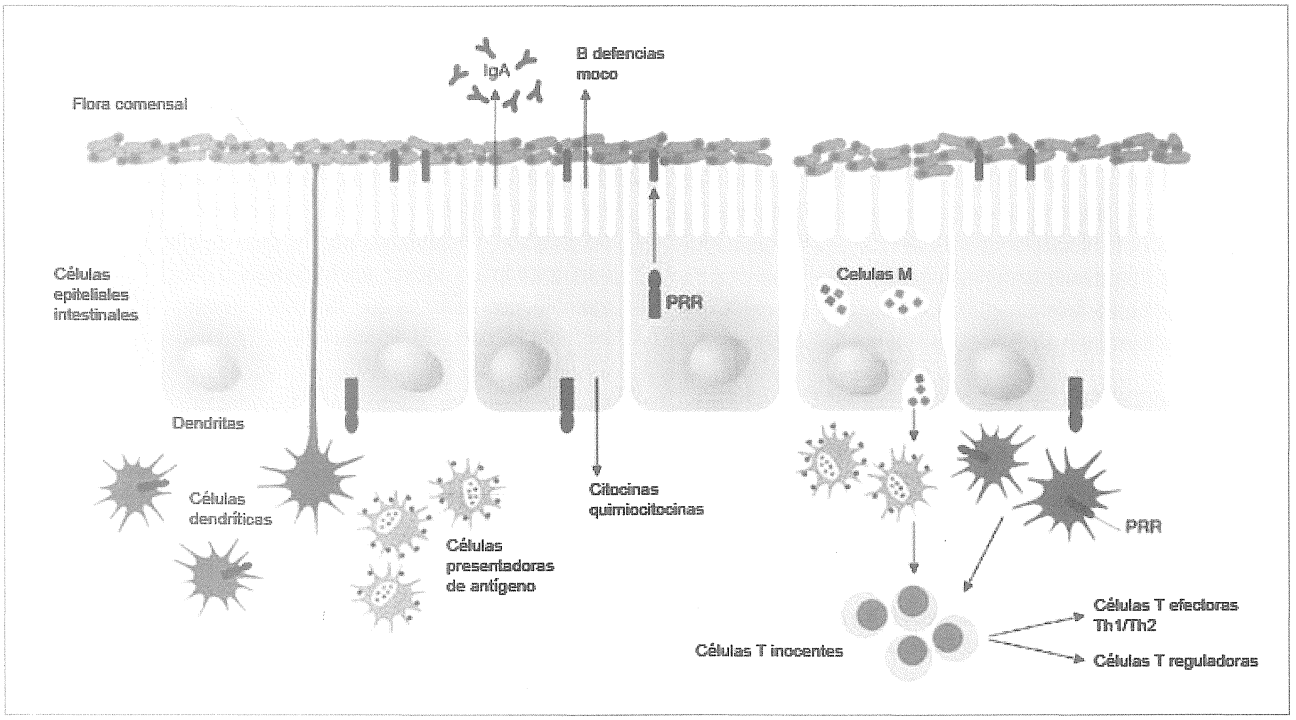
El papel que desempeña la leche materna por múltiples mecanismos como su alto contenido de probióticos, IgA, proteínas y péptidos antimicrobianos, así como factores de crecimiento, ha demostrado ser de utilidad en la prevención de SN. La colonización bacteriana en el recién nacido varía de acuerdo con el tipo de alimentación que reciba. La leche humana permite el desarrollo de *Lactobacilli* y *Bifidobacterium* (***probióticos***) productoras de ácido láctico y otros ácidos, lo que disminuye el pH intraluminal intestinal evitando el crecimiento de bacterias patógenas. La leche humana contiene oligosacáridos (***prebióticos***) necesarios para el desarrollo de los probióticos. La flora intestinal normal (comensal, probióticos) compite con los microorganismos patógenos en los receptores intestinales de reconocimiento de patógenos, evitando así la liberación de mediadores que afectan al paciente. Además, los enterocitos secretan mediadores en respuesta a los antígenos bacterianos como péptidos antibacterianos, IgA, que también es administrada a través de la leche humana y quemocinas, como primera línea de contención (ver Figura 5)[64].

El tubo digestivo funciona como un gran órgano inmunológico y el mayor nexo de interacción con el ambiente externo. El sistema inmune innato intestinal funciona como una barrera ante la presencia de gérmenes y antígenos en el alimento. Al nacer, el intestino previamente estéril se coloniza rápidamente con microorganismos tanto de fuente materna como del ambiente. En el neonato de pretérmino, dicha colonización difiere del neonato de término porque la utilización de antibióticos demora en el inicio de alimentación enteral y los métodos para llevarla a cabo, así que se ha propuesto la administración de probióticos como inmunomoduladores. Sin embargo, en un ensayo multicéntrico realizado en 12 UCIN de Italia, no se encontró diferencia estadísticamente significativa con relación a SN y/o ***enterocolitis necrosante*** en aquellos neonatos que recibieron *lactobacillus GG* en contraste con los que recibieron placebo[64].

Recientemente se informó acerca de los beneficios del inicio de alimentación enteral temprana, en especial en el subgrupo de RNP ≥28 semanas de gestación, ya que reducen la incidencia de SN tardía por *Staphylococcus epidermidis*. Algunos investigadores han informado que la administración de vancomicina profiláctica en RNP extremos disminuye el riesgo de desarrollar SN tardía, tanto por *Staphylococcus epidermidis*, como por otros patógenos. Sin embargo, no reduce mortalidad ni días de estancia hospitalaria. Al respecto, el CDC no recomienda esta medida profiláctica debido al riesgo de favorecer resistencias a la vancomicina. Igualmente sucede con relación a la anfotericina o el fluoconazol en forma profiláctica. No existe evidencia de su utilidad y los riesgos superan a los beneficios[65,66].

Las ***enfermeras*** son la primera línea de defensa en la prevención de infecciones. El lavado de manos y las precauciones universales son la piedra angular en la prevención y el control de las infecciones. Las enfermeras deben llevar a cabo la enseñanza de los padres para interactuar de una forma segura con sus bebés

>> **FIGURA 5.** Flora comensal unida a la mucosa intestinal



Tomado y modificado de O'Hara AM[64].

prematuros y así disminuir riesgos de infección nosocomial. Otro factor de suma importancia es la relación enfermera-paciente, que en la sala de intensivos neonatales se sugiere 1:1 ó 1:2[3].

Sin duda, el ***lavado de manos*** antes y después de la exploración física de un neonato ha demostrado con el correr de los años ser una de las medidas más importantes y efectivas en la prevención de infecciones[3].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis está dirigido a mantener un equilibrio metabólico y nutricional adecuado y un soporte ventilatorio para logar un estado ácido-básico óptimo y un aporte hidroelectrolítico de acuerdo con las condiciones dinámicas en esta patología[63].

Hemodinámicamente, es importante mantener una frecuencia cardíaca, una presión sanguínea, y una perfusión normales, así como una saturación en la vena cava superior mayor del 70%, un llenado capilar <2 segundos, volúmenes urinarios adecuados, saturación periférica de oxígeno ≥92-95%, y una diferencia <5% entre la saturación de oxígeno pre y posductal, lo cual asegura una estabilidad hemodinámica[63].

En general, podemos dividir el tratamiento de la SN en cuatro grandes rubros:

a. Estabilización inmediata del paciente.
b. Tratamiento específico contra las bacterias o los hongos que originan la sepsis.
c. Tratamiento del choque.
d. Terapia adyuvante.

ESTABILIZACIÓN INMEDIATA DEL PACIENTE

El tratamiento inmediato del paciente con SN incluye asegurar una vía área permeable, que permita una oxigenación óptima para los tejidos, el mantenimiento de la circulación para lograr una perfusión adecuada (presión arterial, frecuencia cardíaca), el control de la temperatura y la función renal. Disminuir el consumo de oxígeno es fundamental.

Tratamiento específico contra las bacterias o los hongos que originan la sepsis.

El tratamiento empírico inicial para la SN temprana consta de ampicilina y de un aminoglucosido, generalmente amikacina o gentamicina, considerando la emergencia de bacterias Gram negativas resistentes a la gentamicina. La ampicilina se recomienda a razón de 25 a 50 mg/kg/día dividida en 2 dosis. Algunos expertos la recomiendan a 100 mg/kg/día dividida en 2 dosis, cuando se sospecha meningitis o SN temprana por SGB cada 12 h. En relación con la amikacina, la dosis dependerá de la edad gestacional, como se señala en el Cuadro 6. Si se sospecha de anaerobios se sugiere clindamicina o metronidazol y tan pronto se aísle la bacteria causal, será necesario cambiar al antibiótico que resulte sensible[21,67]. Es importante no usar de inicio la droga cefotaxime ya que dicha práctica se ha asociado con 2 veces más mortalidad.

>> CUADRO 6. Dosis e intervalo horario de la amikacina de acuerdo con la edad gestacional y postnatal

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	EDAD POSTNATAL EN DÍAS	DOSIS EN MG/KG	INTERVALO EN HORAS
≤29*	0-7 8-28 ≥29	18 15 15	48 36 24
30-34	0-7 ≥8	18 15	36 24
≥35	A cualquier edad postnatal	15	24

*asfixia significativa, conducto arterioso, tratamiento con Indometacina.

Tomado y modificado de Young T.E[67].

El tratamiento empírico para la SN tardía en gran parte dependerá del ecosistema que predomine en cada UCIN. El patógeno más frecuentemente identificado es el *Staphylococcus epidermidis* o coagulasa negativo, y dado que usualmente es resistente a ***oxacilina***, el tratamiento de elección es la ***vancomicina***, cuya dosis se recomienda de acuerdo con la edad gestacional y postnatal del paciente. En caso de sospecha de participación meníngea se recomienda la dosis a razón de 15 mg/kg/día (ver Cuadro 7). Asimismo, se sugiere en combinación con amikacina para ampliar la cobertura a Gram negativos[21,67].

>> CUADRO 7. Dosis e intervalo horario de la vancomicina de acuerdo con la edad gestacional y postnatal

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	EDAD POSTNATAL EN DÍAS	DOSIS EN MG/KG	INTERVALO EN HORAS
≤29	0-14 >14	10	18 12
30-36	0-14 >14	10	12 8
37-44	0-7 >7	10	12 8
≥45	A cualquier edad	10	6

Tomado y modificado de Young T.E[67].

Ante mala respuesta clínica y laboratorial, se debe considerar la posibilidad de especies como Pseudomonas y/o Candida y evaluar el inicio carbapenems, como el meropenem a 20 mg/kg/dosis, cada 12 h y para meningitis a razón de 40 mg/kg/dosis cada 8 h. En caso de sospecha de hongos,

especialmente en los RNP extremos con soporte nutricio-parenteral de larga evolución, abordaje venoso central, esquemas antimicrobianos previos, exposición a bloqueadores H_2 y cirugía, así como descenso en el conteo plaquetario, el tratamiento de elección es la anfotericina. Sin embargo, se debe tener presente que si bien la *Candida albicans* y *parapsilosis* son las más frecuentes, recientemente se han aislado especies resistentes a los azoles como el fluconazol para la *Candida glabrata*, que es una de las especies emergentes más comunes[21,67].

Para la *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, el tratamiento de elección es ***cefepime*** a razón de 30 mg/kg/dosis cada 12 h, tanto en los RNP como de término ≤ a 14 días de edad postnatal, en mayores de 14 días a 50 mg/kg/dosis y en caso de meningitis o aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* o especies de *Enterobacter*, la dosis se debe de administrar cada 8 h. Para *Staphylococcus aureus* el tratamiento de elección es oxacilina y una vez identificado el patógeno causal, el tratamiento debe ser dirigido a la sensibilidad reportada en el antibiograma[21,67].

TRATAMIENTO DEL CHOQUE

El objetivo principal del tratamiento del choque es mantener la presión de perfusión por arriba del punto crítico para obtener un flujo adecuado a los órganos vitales. Los riñones son el segundo órgano que recibe el flujo sanguíneo más alto, por lo que la cuantificación de la diuresis media horaria y la depuración de creatinina son usadas como indicadores de presión de perfusión[68].

La reposición de líquidos en los neonatos con hipovolemia es primordial. En los neonatos normovolémicos se sugiere ser cautelosos, ya que el uso de cargas aumentará la precarga y por lo tanto el gasto cardíaco. Los cristaloides son los más utilizados para la reposición de líquidos. De éstos, la solución salina isotónica se prefiere en los neonatos. Se utiliza a razón 10 mL/kg y puede repetirse si se considera necesario. En este punto es importante corregir hipoglucemia o hipocalcemia. Una vez hecha la corrección, si el choque es refractario a la reposición de líquidos, el siguiente paso es el uso de aminas vasoactivas como dobutamina y ***dopamina***. La ***dobutamina*** es cardioselectiva, simpaticomimética, y su acción es básicamente inotrópica, estimula los adrenoreceptores α y ß, se administra a dosis de 5-15 µg/kg/min[69,70].

La dopamina es una catecolamina endógena con efecto dopaminérgico 5 µg/kg/min, b adrenérgico 5-10 µg/kg/min, αadrenérgico 10-20 µg/kg/min. Actúa sobre la precarga, la contractilidad miocárdica y la postcarga, y causa vasoconstricción al liberar norepinefrina de las vesículas del sistema simpático. Los pacientes menores de 6 meses de edad no tienen la función de las vesículas desarrollada completamente, por lo que los neonatos con choque resistente a dopamina generalmente responden a norepinefirna a dosis de 0,05-0,1 µg/kg/gmin, dosis máxima 1 µg/kg/min, o a epinefrina a dosis de 0,1 a 1 µg /kg/min[71-73].

TERAPIA ADYUVANTE

> Inmunoglobulina G parenteral

La SN temprana y tardía se asocian a morbilidad y mortalidad elevadas. La transferencia materna de inmunoglobulinas ocurre principalmente a partir de la semana 32 de gestación, y la síntesis endógena ocurre varios meses después del nacimiento. La inmunoglobulina intravenosa se une a los receptores de la superficie de las células y favorece la opsonización, activan el complemento y la quemoluminiscencia de los neutrófilos, y esto teóricamente podría disminuir la morbilidad y mortalidad por infecciones. Algunos autores la recomiendan en los neonatos con sepsis, neutropenia severa y choque séptico. La dosis sugerida es de 750 mg/kg en una sola dosis. Sin embargo, en ensayos clínicos multicéntricos no se ha demostrado una disminución en la morbimortalidad[74,75] y por lo tanto no se recomienda su uso de rutina, ni para prevención ni en forma terapéutica.

> Factor estimulante de colonias de granulocitos

La neutropenia es uno de los factores de riesgo significativos en la muerte por SN, por lo cual con cifras de neutrófilos <500µL, se ha recomendado la administración de factor recombinante humano estimulante de colonias de granulocitos (rhGM-CSF), a dosis de 5 a 10 µg/kg/dosis-10 µg/kg/dosis, hasta que los neutrófilos se eleven a 1.000/mm^3. Estos factores son producto de la biotecnología. Uno de ellos, el Filgrastim (Neupogen®) se expresa en *Escherichia coli*, por lo que no está glicosilado, lo que lo hace más inestable a las proteasas y los cambios de temperatura. La presencia de los azúcares aumenta la afinidad a los receptores, el Lenograstim (Granocyte®), se expresa en ovarios de hámster y tiene una estructura muy similar al factor humano. Está glicosilado y su afinidad para los receptores es tres veces mayor que los no glicosilados[41]. En el metaanálisis encabezado por Brenstein, una de las limitantes es que la indicación del rhGM-CSF fue la neutropenia definida con criterios diferentes desde <1.500/µL hasta <5.000/µL. Además, las dosis del factor variaron desde 1,0 a 10,0 µg/Kg/dosis en un período de 3 a 14 días, y no se encontró una diferencia significativa en la mortalidad en contraste con los controles[76,77]. Por lo tanto, no se recomienda usar este tipo de medicamento de rutina.

Para algunos puntos clínicos de relevancia en descubrir y satisfacer las necesidades del recién nacido, recomendamos leer *Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas* del Dr. Augusto Sola. Este libro contiene muchos puntos de utilidad práctica en relación con sospecha de sepsis, diagnóstico por laboratorio, y tratamientos antibióticos y no antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sohn A.H., Garret D.O., Sinkowitz-Cochran R.L., Lebin G.L., Stover B.H., Siegel J.D., Jarvis W.R. and Pediatric Prevention Network. Prevalence of Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Unit Patients: Results from the First National Point-Prevalence Survey. J Pediatr 2.001; 139:821-827.
2. Sankar M.J., Agarwal R., Deorari A.K., Paul V.K. Sepsis in the Newborn. Indian J Pediatr 2.008; 75: 261-266.
3. Gardner S.L. Sepsis in the Neonate. Crit Care Nurs Clin N Am 2.009; 21:121-141.
4. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay. 2.001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2.003; 31:1250-1256.
5. Schrag S., Phil D., Schuchat P. A Prevention of Neonatal Sepsis. Clin Perinatol 2.005; 32:601-615.
6. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A., Wright L.L., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A., Lemons J.A., Donovan E.F., Stark A.R., Tyson J.E., Oh W., Bauer C.R., Korones S.B., Shankaran S., Laptook A.R., Stevenson D.H., Papile L.A. y Poole W.K. Changes in Pathogens Causing Early-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants. N Engl J Med 2.002;347:240-247.
7. Mehr S.S., Sadowsky J.L., Doyle L.W., Carr J. Sepsis in Neonatal Intensive Care in the Late 1.990s. J Pediatr Child Health. 2.002; 38:246-251.
8. Shrag S.J., Zell E.R., Lynfield R. A Population-Based Comparison of Strategies to Prevent Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Neoantes. N Engl J Med 2.002;347:233-239.
9. Willoughby R.E., Nelson K.B. Chorioamnionitis and Brain Injury. Clin Perinatol 2.002;29:603-621.
10. Dammann O., O´Shea M. Citokines and Perinatal Brain Damge. Clin Perinatol 2.008;32:643-663.
11. Soraisham A.S., Singhal N., Mcmillan D.D., Sauve R.S., Lee S.K. A Multicenter Study on the Clinical Outcome of Chorioamnionitis in Preterm Infants. Am J Obstet Gynecol 2.009; 200: 372.E1-372.E6.
12. Newton E.R. Preterm Labor, Preterm Premature Rupture of Membranes and Chorioamnionitis. Clin Perinatol 2.005;32:571-600.
13. Macones G.A., Parry S., Elkousy M., Clothier M.B., Ural S.H. y Strauss J.F. A Polymorphism in the Promoter Region of TNF and Bacterial Vaginosis: Preliminary Evidence of Gene-Environment Interaction in the Etiology of Spontaneous Preterm Birth. Am J Obstet & Gynecol 2.004; 190: 1504-1508.
14. Romero R., Chaiworapongsa T., Kuivaniemi H. y Tromp G. Bacterial Vaginosis, the Inflammatory Response and the Risk of Preterm Birth: A Role for Genetic Epidemiology in the Prevention of Preterm Birth. Am J Obstet & Gynecol 2.004; 190:1509-1519.
15. Stoll B.J., Grodon T., Korones S.B., Shankaran S., Tyson J.E., Baure C.R., Fanaroff A.A., Lemons J.A., Donovan E.F., Oh W., Stevenson D.K., Ehernkranz R.A., Papile L.A., Verter J. y Wright L.L. Early-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: A Report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1.996; 129:72-80.
16. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A., Carlo W.A., Ehrenkrans R.A., Lemons A., Donovan E.F., Stark A.R., Tyson J.E., Oh W., Bauer C.R., Korones S.B., Shankaran S., Laptook A.R., Papile L.A. y Poole K. Late Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2.002; 110:285-291.
17. Chapman R.L., Faix R.G. Persistent Bacteremia and Outcome in Late Onset Infection Among Infants in an Neonatal Intensive Care Unit. Pediatr Infect Dis J 2.003; 22:17-21.
18. Fanos V., Cataldi L. Nosocomial Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care: An Epidemiological Update. Pediatr Med Chir 2.002; 24:13-20.
19. Garland J.S., Alex C.P., Mueller C.D., Otten D., Shivpuri C., Harris M.C., Naples M., Pellegrini J., Buck R.K., Mcauliffe T.L., Goldmann D.A. y Maki D.G. A Randomized Trial Comparing Povidone-Iodine to a Chlorhexidine Gluconate-Impregnated Dressing for Prevention of Central Venous Catheter Infections in Neonates. Pediatrics 2.001; 107:1431-1436.
20. Benjamin D.K., Miller W., Garges H., Benjamin D.K., Mckinnery R.E., Cotton M., Fisher R.G. y Alesander K.A. Bacteremia Central Catheters and Neonates: When to Pull the Line. Pediatrics 2.001; 107:1272-1276.
21. Kristóf K., Kocsis E., Nagy K. Clinical Microbiology of Early-Onset and Late Onset Neonatal Sepsis, Particularly among Preterm Babies. Acta Microbiol et Immunol Hung 2.009; 56:21-51.
22. Toltzis P. Colonization with Antibiotic Resistant Gram-Negative Bacilli in the Neonatal Intensive Care Unit. Minerva Pediatr 2.003; 55:385-393.
23. Lahra M.M., Beebí P.J., Jeffery H.E. Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis and Chronic Lung Disease: A 13 Year Hospital Cohort Study. Pediatrics 2.009; 123:1314-1319.
24. Cordero L., Ayers L.W., Miller R.R., Seguin J.H., Coley B.D. Surveillance of Ventilator-Associated Pneumonia in Very-Low-Birth-Weight Infants. Am J Infect Control 2.002; 30:32-39.
25. Sims C.R., Zeichner L.O. Neonatal Fungal Infections. In: Ohls R., Yodermc, Consulting Editor Polin R.A., Hematology, Immunology and Infectious Disease Neonatology Questions and Controversies. Philadelphia Saunder, 2.008: 262-278.
26. Carey A.J., Saiman L., Polin R.A. Hospital-Acquired Infections in the NICU: Epidemiology for the New Millennium. Clin Perinatol 2.008; 35:223-249.
27. Garland J.S. y Uhing M.R. Strategies to Prevent Bacterial and Fungal Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin. Perinatol 2.009:361-13.
28. Phibbs C.S., Baker L.C., Caughey A.B., Danielsen B., Schmitt S.K., Phibbs R.H. Level and Volume of Neonatal Intensive Care and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants. N Engl J Med 2.007; 356:2165-2175.
29. Orsi G.B., D'Éttorre G., Panero A., Charini F., Vullo V., Venditti M. Hospital-Acquired Infection Surveillance in Neonatal Intensive Care Unit. Am J Infect Control 2.009;37:201-203.
30. Vergnano S., Sharland M., Kazenbe P., Mwansambo C., Health P.T. Neonatal Sepsis: An International Perspective. Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed 2.005; 90:F220-224.
31. Delves P.I., Roitt I.M. The Immune System (First of Two Parts) New Engl J Med 2.000; 343:37-40.
32. Bell D., Young J.W. y Banchereau J. Dendritic Cells. Adv Immunol 1.999; 72:255-324.
33. Akira S. Innate Immunity to Pathogens; Diversity in Receptors for Microbial Recognition. Immunol Rev 2.009; 227:5-8.
34. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll Like Receptors: Critical Proteins Linking Innate and Acequible Immunity. Nature Immunol 2.001; 2:676-680.
35. Modlin R.L., Godowski P.J. The Toll of Innate Immunity on Microbial Pathogens. N Engl J Med 1.999;30:1834-1835.
36. Marchant A., Goetghebuer T., Ota M.O., Wolfe I., Ceesay S.J., Groote D.D., Corrah T., Bennett S., Wheeler J., Huygen K., Aaby P., Mc Adam W.J., Newport M.J. Newborns Develop a Th1-Type Immune Response to Mycobacterium Bovis Bacillus Calmette-Guérin Vaccination. J Immunol 1.999;163:2249-2255.

37. Marchant A., Appay V., Van Der Sande M., Dulphy N., Liesnard C., Kidd M., Kaye S., Ojuola O., Gillespie M.A., Cuero V.L.A., Cerundolo V., Callan J.H., Mcadam K. Mture CD8+ T Lymphocyte Response to Viral Infection During Fetal Life. J Clin Invest 2.003;111:1747-1755.
38. Brandtzaeg P. Current Understanding of Gastrointestinal Immunoregulation and its Relation to Food Allergy. Ann NY Acad Sci 2.002; 964:13-45.
39. Griffin M.P., Lake D.E., O'Shea M., Moorman R. Heart Rate Characteristics and Clinical Signs in Neonatal Sepsis. Pediatr Res 2.007; 61:222-227.
40. Mishra U.K., Jacobs S.E., Doyle L.W., Garland S.M. Newer Approaches to the Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2.006; 91:F208-F212.
41. Nuntnarumit P., Pinkaew O., Kitiwanwanich S. Predictive Values of Serial C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis. J Med Assoc Thai 2.002; 85: S 115 1-8.
42. Lam H.S., Ng P.C. Biochemical Markers of Neonatal Sepsis. Pathology 2.008; 40:141-148.
43. Jordan J.A., Durso M.B. Comparison of 16srrna Gene PCR and BACTEC 9240 for Detection of Neonatal Bacteriemia. J Clin Microbol 2.000; 38:2574-2578.
44. Lima-R.V., Alpuche A.S., Noyola C.D., Soria R., Nieto K. Polymerase Chain Reaction Technique in the Diagnosis of Neonatal Sepsis: Future Gold Standard? Society Pediatric Research Meeting 2.007 Poster # 5901.2 Toronto Canadá.
45. Resch B. y Müller W.D. Procalcitonin and Interleukin-6 in the Diagnosis of Early-Onset Sepsis of the Neonate. Acta Paeditr 2.003; 92:243-245.
46. Bender L., Thaarup J., Varming K., Krarup H., Ellermann-Eriksen S., Ebbesen F. Early and Late Markers for the Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. Dan Med Bull 2.008; 55:219.223.
47. Lemus-Varela L., Villaseñor-Sierra A. y Arriaga-Dávila J.J. Parámetros clínicos y de laboratorio asociados a sepsis neonatal nosocomial. Gac Med Mex 2.008; 144:409-411.
48. Manroe B.I., Weinberg A.G., Rosenfeld C.R., Browne R. The Neonatal Blood Count in Health and Disease. I Reference Values for Neutrophilic Cells. J Pediat 1.979;95:89-98.
49. Rodwell R.I., Leslie A.I., Tudehope D.I. Early Diagnosis of Neonatal Sepsis Using a Hematological Scoring System. J Pediatr 1.988; 112:761-767.
50. López-Sastre J.B., Pérez-Solis D., Roques-Serradilla V., Fernández-Colomer B., Coto-Cotallo G.D., Kravel-Vidal X., Carbona-López E., García-Del Río M., Sánchez-Luna M., De Alba-Romero C., Moro-Serrano M., Urbon-Artero A., Álvaro-Iglesias E., Cotero-Lavin A., Martínez-Vilalta E., Jímenez Cobos B. Limitaciones de la Procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de origen nosocomial. Bol Pediatr 2.007;47:284-291.
51. Pérez-Solis D., López-Sastre J.B., Coto-Cotallo G.D., Dieguez-Junguera M.A., Deschamps-Mosquera E.M., Crespo-Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. Ann Pediatr (Barcelona) 2.006; 64:349-35.
52. López-Sastre J.B., Pérez-Solis D., Roques-Serradilla V., Fernández-Colomer B., Coto-Cotallo G. Evaluación de Proalcitonina para diagnóstico de sepsis neonatal de trasmisión vertical. BMC Pediatr 2.007; 7:1-9.
53. Pastor-Peidró J.A., González-De Dios J., Urán-Moreno M.M., García-Avilés B., De La Morena-Campillo A., Moya-Benavent M. Utilidad de la Procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neoanatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. Ann Pediatr (Barcelona) 2.007; 67:530-535.
54. Yildiz B., Ucar B., Aksit A., Aydogdu S.D., Colak O., Colak E. Diagnostic Values of Lipid and Lipoprotein Levels in Late Onset Neonatal Sepsis. Scand J Infect Dis 2.009; 41:263-267.
55. Cetinkaya M., Özkan H., Köksal N., Selebi S., Hacimustafaoglu M. Comparison of Serum Amyloid A Concentrations with those of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Diagnosis and Follow-Up of Neonatal Sepsis in Premature Infants. J Perinatol 2.009; 29:225-231.
56. Bhandari V., Wang C., Rinder C., Rinder H. Hematologic Profile of Sepsis in Neonates: Neutrophil CD64 as a Diagnostic Marker. Pediatrics 2.008; 121:129-134.
57. Dutta S., Narang A., Chakraborty A., Ray P. Diagnosis of Neonatal Sepsis Using Universal Primer Polimerase Chain Reaction before and after Starting Antibiotic Drug Therapy. Arch Pediatr Adolesc Med 2.009; 163:6-11.
58. Linder N., Haskin O., Klinger G., Prince T., Naor N., Turner P., Karmazyn B., Sirota L. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Premature Infants: A Retrospective Case-Control Study. Pediatrics 2.003; 111:E590-E595.
59. Haycock G.B. Management of Acute and Chronic Renal Failure in the Newborn. Semin Neonatol 2.003; 8:325-334.
60. Feistritzer C. y Wiedermann C.J. Effects of Anticoagulant Strategies on Activation of Inflammation an Coagulation. Expert Opin Biol Ther 2.007; 7:855-870.
61. Levi M. Pathogenesis and Treatment Disseminated Intravascular Coagulation in the Septic Patient. J Clin Care 2.001; 16:167-177.
62. Gin J.L., Neu J., Moldawer L.L., Levy O. Potential of Immunomodulatory Agents for Prevention and Treatment of Neonatal Sepsis. J Perinatol 2.009; 29:79-88.-141.
63. Cohen-Wolkowiez M., Benjamín D.K., Capparelli E. Immunotherapy in Neonatal Sepsis: Advances in Treatment and Prophylaxis. Curr Opin Pediatr 2.009; 21:177-181.
64. O'Hara A.M., Shanahan F. The Gut Flora as a Forgotten Organ EMBO Rep 2.006; 7:688–693.
65. Lavole P.M. Earlier Initiation of Enteral Nutrition is Associated with Lower Risk of Late-Onset Bacteremia only in Most Mature Very Low Birth Weight Infants. J Perinatol 2.009; 29:448-454.
66. Kiefer A.S., Wickremasinghe A.C., Johnson J.N., Hartman T.K., Hints S.R., Carey W.A., Colby C.E. Medical Management of Extremely Low-Birth Weight Infants in The First Week of Life: A Survey of Practices in the United States. Am J Perinatol 2.009; 26: 407-418.
67. Young T.E., Mangum B. Neofax: A Manual Drugs Used in Neonatal Care. 21 Ed. Thomson Reuters Clinical Editorial. Raleigh, NC Acorn Publishing, EE. UU. 2.008.
68. Seri I., Evans J. Controversies in the Diagnosis and Management of Hypotension in the Newborn Infant. Curr Opin Pediatr 2.001;13:116-123.
69. Noori S., Friedlich P. Seri I. Cardiovascular and Renal Effects of Dobutamine in the Neonate. Neoreviews 2.004;5:E22-6.
70. Seri I., Noori S. Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypotension Outside the Transitional Period Early Hum Dev 2.005;81:405-411.
71. Evans N. Which Inotrope for Which Baby? Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed 2.006; 91:213-220.
72. Heckmann M., Trotter A., Pohlandt F., Lindner W. Epinephrine Treatment of Hypotension in Very Low Birthweight Infants. Acta Paediatr 2.002;91:566-570.
73. Valverde E., Pellicer A., Madero R., Elorza D., Quero J., Cabañas F. Analysis of Systemic Effects and Neonatal Clinical Outcomes Dopamine Versus Epinephrine for Cardiovascular Support in Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2.006;117:1213-1222.

74. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous Immunoglobulin for Suspected or Subsequently Proven Infection in Neonates. Cochrane Database Syst Rev 2001CD001239.
75. Consenso de Expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Revista de Alergia Mexicana 2.005;52:42-50.
76. Bernstein H.M., Calhoun D.A., Christensen R.D. Use of Myeloid Colony-Stimulating Factors in Neonates with Septicemia. Curr Opin Pediatr 2.002;14:91–94.
77. Bernstein H.M., Pollock B.H., Calhoun D.A. y Christensen R.D. Administration of Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor to Neonates with Septicemia: A Meta-Analysis. J Pediatr 2.001; 138:917-20.
78. Sola A., Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2.009.
79. Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Vol I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2.001.
80. Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1.987-1.993.

SECCIÓN

PROCESOS INFECCIOSOS NEONATALES NO BACTERIANOS TORCH

4

María de Lourdes Lemus-Varela | María Victoria Lima-Rogel

INTRODUCCIÓN

TORCH es un acrónimo que fue propuesto en 1.971 para describir a un grupo de procesos infecciosos perinatales, causados por: Toxoplasma gondii, *el virus de la rubéola, citomegalovirus y el virus herpes simple. La infección por TORCH durante la gestación puede producir abortos, muertes fetales (óbitos) o muertes neonatales. Asimismo, origina lesiones multiorgánicas en el neonato, tales como daño al sistema nervioso central, visual, auditivo, disfunción hepática, alteraciones en el sistema hematopoyético, cardiovascular. Las secuelas neurológicas, visuales y auditivas pueden limitar significativamente la calidad de vida, con lo cual es de suma importancia el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.*

La vía de acceso de la infección fetal por TORCH es a través de la placenta o del canal de parto. A menudo, la infección materna es subclínica o incluso asintomática, con lo cual el diagnóstico laboratorial es esencial. La detección de anticuerpos IgM contra TORCH es el mejor acercamiento inicial para la identificación de la infección primaria. Estas pruebas serológicas pueden realizarse mediante ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, por sus siglas en inglés), por inmunofluorescencia indirecta o inmunoensayo de quimioluminiscencia. Actualmente, las pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), ofrecen mayor sensibilidad y especificidad.

Las infecciones perinatales no bacterianas tienen consecuencias médicas, familiares, sociales y económicas graves. Resulta deseable implementar estrategias para la prevención de infecciones congénitas no bacterianas, incluido el desarrollo de vacunas.

En las próximas páginas intentamos trasmitir en forma práctica, sintetizada y amena para el lector, con un cuadro al final con los puntos clave o sobresalientes de patología infecciosa perinatal no bacteriana, que esperamos sea de apoyo suficiente para una consulta rápida y así facilitar el trabajo cotidiano del clínico neonatal.

INFECCIÓN MATERNO-FETAL POR CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus (CMV) es un virus de 230 kb con envoltura externa, nucleocápside core, que contiene proteínas y el genoma viral (doble cadena de ADN). Es un virus miembro de la familia de los ***herpes virus*** específicamente del grupo 5, que infecta y produce enfermedad en humanos y primates superiores. Otros virus de esta familia son los Herpesvirus humanos 1, 2, 6, 7 y 8, el virus de la varicela-zoster y el virus de ***Epstein-Barr***. Todos ellos inducen una infección latente de por vida en sus huéspedes y tienen capacidad para transformar las células[1].

Cursa con períodos de latencia y reactivación. Como miembro del subgrupo *betaherpesvirinaes*, predominantemente infecta células mononucleares y linfocitos. El núcleo está rodeado por una cápside proteíca isocohédrica que contiene 162 capsomeros y 230 kb. La cápside está revestida por un tegumento y una membrana que contiene glucoproteínas, que derivan de la membrana nuclear del huésped. Las glucoproteínas G y H son los antígenos inmunogénicos más importantes, capaces de inducir la producción de casi todos los anticuerpos neutralizantes contra el CMV. No hay diferentes serotipos de CMV, pero hay numerosas cepas diferentes, que son genéticamente homólogas. Aunque el CMV infecta primariamente tejidos epiteliales *in vivo* de primates superiores y humanos, los cultivos positivos se obtienen solamente de fibroblastos humanos de 1 a 4 semanas. Sin embargo, pueden visualizarse resultados positivos 16-36 horas después de la inoculación con anticuerpos monoclonales por inmunofluorescencia[1].

EPIDEMIOLOGÍA

La seroprevalencia en la población de adultos de clase media y media alta es de 40 a 60% y superior al 80% en estratos socio-económicos bajos. La infección por CMV usualmente es trasmitida por contacto directo de humano a humano, por transmisión vertical, vía hemotransfusión o asociada a transplantes de órganos. El virus es excretado por orina, saliva, secreciones seminales, cervicales y leche materna[2].

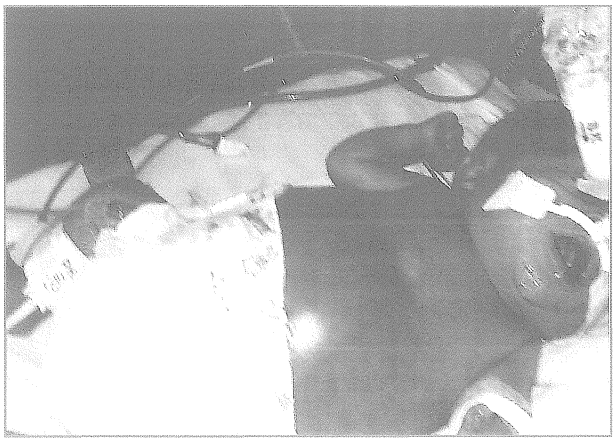
Durante el embarazo, el CMV en sangre es detectado en 3 a 6% de las mujeres, viruria en 3 a 12% y en secreción cervical, incrementa conforme la gestación avanza, de tal manera que en el primer trimestre se encuentra en el 5%, en el segundo semestre 6 a 10% y en el tercer trimestre 11 a 28%. Aproximadamente el 0,5 a 2% de los recién nacidos muestra CMV en el período neonatal. La transmisión puede ser intraparto y en el período postnatal inmediato a través de la leche materna; el 20% de los casos ocurre entra las 4-8 semanas de lactancia[3].

En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, las transfusiones son frecuentes, así que el 13,5% de los neonatos transfundidos de donador positivo para CMV pueden adquirir la infección en 4 semanas (Figura 1).

La incidencia e infección por CMV con relación al número de nacimientos en Estados Unidos, de acuerdo con Goldenberg[4], es de:

- 4.000.000 nacimientos en EE. UU.
- 40.000 infecciones por CMV
- 2.800 (7%) sintomáticos en el período neonatal
- 2.000 presentan secuelas neurológicas
- 300 fallecen

>> FIGURA 1.



Neonato con CMV adquirido después de múltiples transfusiones. Nótese la red venosa colateral y gran hepatomegalia.

Tomado de: Archivo fotográfico personal.

PATOGÉNESIS

La adaptación del ***CMV*** al sistema inmune humano es la clave de la patogenicidad del virus. Éste permanece latente y cuando se presenta inmunodepresión, aun transitoria, el CMV se reactiva u ocurre la infección. Entonces, varios genes de evasión inmune llamados ***inmunoevasinas*** le permiten al CMV escapar de la respuesta inmune humoral y celular, lo cual contribuye a su habilidad para persistir y reactivarse en el huésped[5].

El CMV puede trasmitirse al feto por viremia y paso de leucocitos infectados a través de la placenta y por deglución del feto de células amnióticas infectadas. Posteriormente, el virus se replica en la orofaringe fetal y pasa vía hematógena a tejidos blanco como el epitelio tubular, que parece ser el sitio de mayor replicación. La transmisión vertical del CMV se favorece por la inmunodepresión humoral y celular que ocurre en el segundo y tercer semestre de la gestación. Mientras que la frecuencia de la infección fetal se incrementa con la edad gestacional en el último trimestre de 30 a 60%, la transmisión temprana en el primero y segundo trimestre se correlaciona con mal pronóstico[5].

El CMV daña la placenta y afecta su capacidad para proveerle oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo. Aunque los mecanismos patogénicos del daño placentario no son del todo claros, se ha comentado daño tisular directo por replicación persistente del CMV en las células infectadas, probablemente asociado con una alta concentración viral. Asimismo, se ha reportado daño tisular isquémico (vasculitis), relacionado con la presencia del

virus en las células endoteliales de los vasos de varios órganos, que incluyen la placenta y el cerebro. Por último, se refiere daño tisular por depósitos de complejos inmunes[6].

Los procesos neuropatológicos por CMV incluyen meningoencefalitis, calcificaciones periventriculares, microcefalia, polimicrogiria y alteraciones de migración neuronal. La predilección viral por el área periventricular puede ser por la proximidad con el líquido cefalorraquídeo, vía por la cual el CMV pasa y prolifera activamente en la matriz germinal. La pérdida de la ***audición*** puede ser consecuencia de la inhibición del desarrollo de las células cocleares o del daño cerebral por el virus o por la infección persistente progresiva del oído interno y el nervio auditivo[6].

INFECCIÓN POR CMV EN EL EMBARAZO

Alrededor del 25% de las mujeres embarazadas con infección primaria por CMV presenta cuadro gripal con fiebre, faringitis, mialgias y fatiga, raramente ***hepatoesplenomegalia***, tos, cefalea, rash y síntomas gastrointestinales. Con relación a los hallazgos laboratoriales, linfocitosis e incremento de los niveles de aminotransferasa, se presentan en alrededor del 40% de las pacientes. Un cultivo positivo del CMV se puede obtener de sangre, saliva, orina y secreción cervical. Sin embargo, podría resultar negativo porque el virus es retenido en el sistema retículo-endotelial. Puede ocasionar aborto y restricción del crecimiento *in útero*. Además, una tercera parte de los neonatos infectados nace antes de las 38 semanas[7].

INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV

La infección congénita por CMV es la más común y grave ya que se asocia con sordera y secuelas neurológicas severas, aunque la mayoría de los neonatos son asintomáticos al nacer. La incidencia anual en Estados Unidos incluye 800 nuevos casos, en contraste con menos de 500 casos del virus de inmunodeficiencia humana. La infección congénita por CMV puede ocurrir aproximadamente en el 40% de los recién nacidos de madres con infección primaria. De éstos, entre el 10 y el 20% son sintomáticos al nacer, y de éstos 20% mueren. Además, de todos los casos de parálisis cerebral infantil el 7% es por CMV[7].

Cuando la infección materna es recurrente, la mayoría de los neonatos son sintomáticos y las secuelas que presentan son: pérdida auditiva monolateral 1-3% y microcefalia 53%. La infección congénita afecta el sistema retículo-endotelial, consecuentemente presentan ictericia 67%, hepatoesplenomegalia 60% y trombocitopenia 70% con síndrome de "*blueberry muffin baby*", presentan incremento de ***aminotranferasa***, que puede normalizarse en pocas semanas. A largo plazo las complicaciones hepáticas tales como hepatitis crónica y cirrosis son frecuentes. Las manifestaciones oculares incluyen ***coriorretinitis*** 20%, ***microftalmia*** y ***cataratas***. También se presenta neumonía, anormalidades dentales y ***hernia inguinal***, especialmente en el género masculino. Sin embargo, las consecuencias más serias ocurren en el 30 a 50% de los neonatos sintomáticos y son neurológicas y predominantemente incluyen microftalmia, calcificaciones periventriculares, displasia cerebral y cerebelar, hiper o hipotonía muscular y crisis convulsivas 7%. Se informa de presencia de pleocitosis y proteinorraquia en líquido cefalorraquídeo. La pérdida auditiva ocurre en aproximadamente la mitad de los neonatos sintomáticos y en el 15% de los asintomáticos[8].

DIAGNÓSTICO

La infección materna primaria por CMV se demuestra por la seroconversión de anticuerpos IgG específicos a anticuerpos IgM, que generalmente persiste por más de seis meses. La detección simultanea de anticuerpos IgG e IgM denota infección primaria y recurrente. El diagnóstico prenatal de infección fetal por CMV se obtiene por aislamiento del virus por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR del inglés) en el líquido amniótico, aunque esto no predice mal pronóstico fetal. Sin embargo, debe monitorizarse ultrasonográficamente, en búsqueda de oligo o ***polihidramnios***, restricción del crecimiento *in útero*, hiperecogenicidades en intestino, hígado o región periventricular, ***ventriculomegalia***, ***hidrocefalia***, ***microcefalia***, ***atrofia cerebelar***, ***ascitis*** o ***hidrops***, hepatoesplenomegalia, calcificaciones o quistes cerebrales en hígado o placenta. También es útil la cordocentesis para serología y búsqueda del CMV[9].

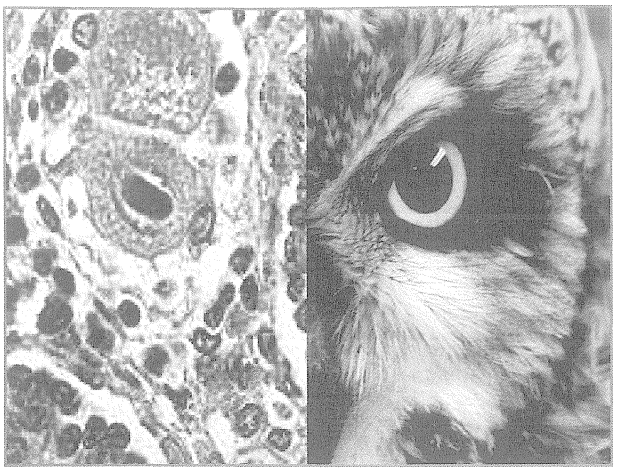
Si los pacientes con infección *in útero* tienen una prueba serológica para anticuerpos heterófilos negativa puede utilizarse la prueba de fijación de complemento para detectar anticuerpos IgM de CMV[9].

La infección congénita por CMV puede diagnosticarse a las dos semanas de edad postnatal con la documentación del virus en orina, en sangre o en líquido cefalorraquídeo. Asimismo, por ultrasonido transfontanelar, tomografía axial computarizada y resonancia magnética en búsqueda de las alteraciones neurológicas comentadas previamente. Potenciales evocados auditivos y revisión oftalmológica para documentar coriorretinitis son parte ineludible en la evaluación. El estudio histopatológico muestra células alargadas que contienen ***inclusiones intracitoplasmáticas*** e intranucleares que semejan ojos de búho, como se observa en la Figura 2.

TRATAMIENTO

En las mujeres gestantes con infección por CMV primaria, la ***inmunoglobulina hiperinmune*** específica para CMV se utiliza para tratar enfermedad fetal, especialmente debido a su alto contenido de anticuerpos IgG neutralizantes del CMV. Con la administración del ***valanciclovir*** precursor del ***ganciclovir***, se logró disminuir la carga viral tanto en el líquido amniótico como en la sangre fetal. Sin embargo, no se observó diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de la enfermedad postnatalmente. La terapia antiviral para recién nacidos con infección por CMV se recomienda con un análogo del aciclovir, el ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) o foscarnet por seis semanas. Éstos son capaces de inhibir la replicación viral por inactivación de la polimerasa del ADN viral[10].

>> FIGURA 2.



Se muestran similitudes entre las inclusiones intracelulares y el ojo de búho.

PREVENCIÓN

Dado que la infección por CMV es causa frecuente de sordera y secuelas neurológicas, debería realizarse serología en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se hace rutinariamente. Cuando se documenta infección primaria materna, se puede administrar inmunoglobulina hiperinmune específica contra CMV para prevenir la transmisión al feto. Además, se recomiendan medidas de higiene, en especial en las mujeres con riesgo alto, como las trabajadoras de guarderías. Las vacunas están en fase I ó II de investigación. La vacuna Towne de virus vivos de CMV se prueba en humanos con trasplante renal[11]. Pasteurizar la leche materna entre 62 y 65° C por 30 minutos o congelarla a -20° C por 10 a 20 días inactiva el virus[12].

PRONÓSTICO

La combinación de ultrasonido fetal anormal y carga viral alta en líquido amniótico predice muy mal pronóstico. Aproximadamente, el 95% de los recién nacidos con microcefalia, calcificaciones periventriculares o coriorretinitis cursa con secuelas neurológica graves, como daño cerebral, crisis convulsivas, espasticidad y sordera. Entre el 10 y el 15% de los recién nacidos con infección asintomática presenta daño cerebral y pérdida auditiva[10]. Ante todo RN con hipoacusia y hernia inguinal se debe sospechar CMV asintomático.

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

ETIOLOGÍA

Causada por un protozoo, ***Toxoplasma gondii***, cuya infección primaria se produce en los gatos domésticos, tiene tres etapas de desarrollo: taquizoitos, bradizoitos y esporozoitos.

EPIDEMIOLOGÍA

El período de incubación es de 5 a 23 días. La infección congénita se adquiere cuando la madre embarazada presenta una infección primaria y desarrolla parasitemia, lo que permite que este parásito pase a través de la placenta al feto. La madre habitualmente es asintomática.

Prevalencia de 0,2 a 2/1.000 nacidos vivos. El 30% de los neonatos presenta defectos congénitos y se estima que entre el 70 y el 90% de ellos son asintomáticos al nacer.

CUADRO CLÍNICO

Los recién nacidos infectados presentan restricción en el crecimiento intrauterino. Pueden nacer prematuramente, con hidrocefalia, coriorretinitis, crisis convulsivas, hepatoesplenomegalia, ictericia, ***trombocitopenia***, rash generalizado y linfadenopatía.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma por medio de IgM por inmunofluorescencia, ELISA, fijación de complemento o hemaglutinación indirecta. La reacción en cadena de polimerasa tiene mayor sensibilidad y especificidad en comparación con las otras pruebas.

TRATAMIENTO

Los recién nacidos infectados congénitamente son tratados con ***pirimetamina*** 2 mg/kg/día cada tercer día en combinación con ***sulfadiazina*** a razón de 100 mg-200 mg/kg/día, dividido cada 12 h y suplementado con ***ácido fólico*** 1 mg/día. Se sugiere durante un año. Los resultados se observan al mes, tanto mejoría neurológica como ocular y auditiva.

PREVENCIÓN

Las mujeres embarazadas deben evitar contacto con heces de gato y evitar comer carnes crudas.

PRONÓSTICO

El 30% de los recién nacidos infectados presenta defectos al nacimiento y entre el 70 y el 90% son asintomáticos al nacimiento. Las secuelas a largo plazo son serias si no se detecta y trata adecuadamente, y en muchos casos es grave incluso con tratamiento.

SÍFILIS CONGÉNITA

EPIDEMIOLOGÍA

Es causada por la espiroqueta ***Treponema pallidum***, es un patógeno exclusivo del hombre. El período de incubación promedio

es de 21 días. Se adquiere por contacto directo por una lesión activa o por vía transplacentaria. La infección al feto puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad materna. Toda mujer embarazada debe ser evaluada de rutina y tratada adecuadamente si los resultados son positivos. La sífilis materna no tratada resulta en aborto espontáneo y en óbito o muerte perinatal en el 40% de los casos. Se estima que la sífilis primaria o secundaria no tratada resulta en 60 a 100% de transmisión fetal y la infección materna latente temprana resulta en 40% de transmisión fetal y la tardía en 8%. El pasaje al feto es peor si la infección es en etapa más tardía durante el embarazo.

CUADRO CLÍNICO

La sífilis congénita puede ser sintomática al nacimiento o a las 4-8 semanas de vida y puede presentar afectación multiorgánica: *hepatitis*, **neumonitis, alteraciones óseas como** *osteocondritis*, **peso bajo al nacimiento**, *hepatoesplenomegalia*, *linfoadenopatías*, *trombocitopenia*, *anemia hemolítica*, **hipertermia**, *miocarditis*, **meningitis, síndrome nefrótico, en algunos casos pénfigo sifilítico descamativo de palmas y plantas**, y *rinorrea muco-sanguinolenta*.

DIAGNÓSTICO

Es posible confirmar sífilis congénita mediante serología positiva (***VDRL***), pruebas específicas como la prueba de inmovilización del treponema (PIT) por absorción de anticuerpos fluorescentes antitreponema (AFT-ABS), por medio de reacción en cadena de la polimerasa y en casos de neurosífilis por pruebas en líquido cefalorraquídeo.

TRATAMIENTO

Para los neonatos sin afectación al sistema nervioso central, penicilina G procaínica 50.000 U/kg/día intramuscular en una sola dosis por día durante 10 a 14 días. En caso de existir afectación confirmada o sospechada del sistema nervioso central se recomienda penicilina G sódica cristalina a razón de 100.000–150.000 U/kg/día, intravenosa cada 12 horas por 10 días. También se sugiere punción lumbar cada 6 meses hasta obtener resultados negativos.

PREVENCIÓN

Las lesiones dérmicas y la secreción nasal son altamente infecciosas, aun 24 horas después de iniciado el tratamiento, de allí la importancia de evitar contactos y del apropiado lavado de manos. El paciente debe ingresar a seguimiento mensual los primeros 6 meses de edad y posteriormente semestral.

PRONÓSTICO

A menudo pueden desarrollar dientes de Hutchinson, tibias en sable, ceguera, sordera, neurosífilis, queratitis intersticial, paladar ojival, cicatrices radiadas de Parrot, gomas sifilíticas en hueso y piel, así como mandíbula protuberante.

AGENTE	EPIDEMIOLOGÍA	TRANSMISIÓN	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	PRONÓSTICO	PREVENCIÓN
Toxoplasma gondii La etiología de la ***toxoplasmosis*** congénita es un parasito intracelular obligado, ubicuo protozoo llamado ***Toxoplasma (T) gondii***, cuya infección primaria se realiza en los gatos domésticos, tiene tres etapas de desarrollo: taquizoitos, que se diferencian en bradizoitos y esporozoitos. El parásito presenta réplica sexual en el intestino delgado del gato y pueden excretar oocistos por sus heces fecales 3 a 30 días después de la infección primaria. La toxoplasmosis congénita solo ocurre cuando la madre adquiere la infección primaria durante el embarazo.	El periodo de incubación es de 5 a 23 días. La mujer gestante, usualmente es asintomática. La incidencia varía de acuerdo a regiones geográficas en general se reporta de 0.2 a 2/1.000 nacidos vivos (NV), en Netherlands. 2/1.000 NV en USA y Suiza 1/10.000 NV, 3/10.000 NV en Brasil y 10/10.000 NV en Francia. La toxoplasmosis adquirida durante el embarazo se trasmite al feto en el 30% de los casos y se estima que el 70 a 90% de ellos son asintomáticos al nacer.	La infección congénita se adquiere cuando la mujer gestante presenta infección primaria y desarrolla parasitemía que se trasmite través de la placenta. La incidencia de transmisión es variable de acuerdo a la edad gestacional: a las 13 semanas de edad gestacional (SEG): 15%, 26 SEG: 44% y 36 SEG: 71%; así mismo el cuadro clínico depende del periodo en que fue adquirida la infección, en las 10 a 24 SEG, resulta en cuadro clínico severo y de 26 a 40 SEG, resulta en enfermedad subclínica, es decir, la infección adquirida durante los dos primeros trimestres de gestación, ocasiona mayor daño fetal.	Los recién nacidos infectados presentan: restricción en el crecimiento intrauterino, prematurez, corioretinitis, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, crisis convulsivas, meningoencefalitis, hepatoesplenomegalia, ictericia, plaquetopenia rash generalizado o erupción maculopapularlinfadenopatía. Entre las complicaciones raras están miocarditis, pericarditis y neumonitis y menos frecuente muerte neonatal.	El diagnóstico se confirma por aislamiento del *T gondii* en la placental, o mediante inmunofluorescencia, ELISA, o fijación de complemento, para determinar IgM anti-toxoplasma en sangre neonatal, con 64 y 94% de sensibilidad y epecificidad respectivamente mientras que la determinación de IgA por ELISA 57% de sensibilidad y 100% de especificidad. La reacción en cadena de polimerasa (RCP), tiene mayor sensibilidad y especificidad El diagnóstico prenatal de mayor sensibilidad (91%) y especificidad (99%) es la RCP en líquido amniótico o en sangre fetal. Se sugieren estudios ultrasonograficosfetales.	El estándar de oro terapéutico para toxoplamosis congénita es pirimetamina 2 mg/Kg/día cada tercer día en combinación con sulfadiazina a razón de 100 mg/K/d, dividido cada 12 h y suplementado con ácido fólico 1 mg/d, durante un año. El resultado se puede evidenciar alrededor de un mes de tratamiento, tanto mejoría neurológica como ocular y auditiva. En casos de hipersensibilidad a sulfadiazina, se ha sugerido combinar la pirimetamina, con sulfametoxasol/trimetroprim, claritromicina, azitromicina, clindamicina.	La avidez del parásito por tejido nervioso, resulta en serias secuelas neurológicas, cuadriparesia espástica microcefalia y daño intelectual. Es necesario el seguimiento a largo plazo, el 30% de los pacientes con toxoplasmosis congénita desarrollan corioretinitis, inclusive en la adolecencia, con diferentes grados de disminución de la agudeza visual, cataratas, estrabismo, glaucoma, uveitis y microftalmia. Algunos reportan sordera.	La transmisión y severidad de la toxoplasmosis congénita, puede modificarse, mediante tratamiento a la madre con seroconversión durante el embarazo, se ha demostrado que la espiromicina, reduce la infección placentaria y consecuentemente la transmisión fetal. Otros investigadores han sugerido combinar espiromicina con cotrimoxasol + ácido fólico, sin embargo existe controversia al respecto. Las mujeres embarazadas deben evitar contacto con heces de gato y evitar comer carnes crudas, y leche de cabra no pasteurizada.

Continuación

AGENTE	EPIDEMIOLOGÍA	TRANSMISIÓN	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	PRONÓSTICO	PREVENCIÓN
Virus de la ***rubéola*** (VR). El VR es miembro de la familia de los togavirus y del genero *Rubivirus*, se relaciona cercanamente con los alfavirus, pero difiere en que no se trasmite por vectores. El VR tiene forma esférica con un diámetro de 60 a 70 nm y esta compuesto por una nucleocapside de icosahedrica que contiene una sola cadena de RNA. El síndrome de rubéola congénita (SRC), es consecuencia de infección con el VR en la mujer gestante, con severos efectos teratogénicos, puede ocasionar aborto espontáneo o muerte fetal. La infección materna es usualmente asintomática o subclínica.	El riesgo de desarrollar rubéola congénita en los hijos de madres infectadas con el VR durante el embarazo, es muy variable de acuerdo al país, 1,7 por 1.000 nacidos vivos en Israel, 0,7 en Oman, 2,2 en Panama, 1,5 en Singapore y 1,7 en Jamaica. La vacuna contra el VR, ha disminuido en forma significativa la prevalencia de rubéola y consecuentemente del SRC, en USA se reporta baja incidencia: 2/100.000 nacidos vivos, atribuido a la estrategia de vacunación, aún así se estima que en países desarrollados 10 a 20% de los adolescentes son susceptibles a contraer rubéola y en los países en vías de desarrollo el 68%. Se informa en general que 238.000 recién nacidos en el mundo, presentan rubéola congénita anualmente.	En las mujeres gestantes el VR infecta y se replica en la placenta, el riesgo de la infección vertical, varía de acuerdo al tiempo de inicio de la infección materna, durante el primer trimestre, la infección fetal es del 81% y hasta 100% en la semana 1 a 10 de gestación y declina a 25% a finales del segundo trimestre, sin embargo se eleva nuevamente a 100% en el último mes. Se estima que el 90% de los productos infectados entre las semanas 1 a 10 de gestación presentarán malformaciones congénitas y el 34 % de aquellos infectados entre la semana 11 a 18.	El clásico SRC se caracteriza por la combinación de defectos cardíacos, oculares y auditivos, aunque el VR puede infectar cualquier órgano, la tríada clínica clásica incluye: sordera, cataratas y cardiopatía. Los hallazgos clínicos en orden de frecuencia son: deficiencia auditiva neurosensorial, daño cerebral, microcefalia, cardiopatía del tipo, conducto arterioso permeable y estenosis pulmonar, defectos oculares como cataratas, microftalmia y retinopatía pigmentaria, trombocitopenia, purpura, hepatitis, miocarditis, lesiones óseas, defectos dentales, hipospadias, criptorquidea, hernia inguinal, neumonitis intersticial, meningoencefalitis, calcificaciones cerebrales, fibrosis esplenica, nefroesclerosis y nefrocalcinosis.	La prueba diagnóstica temprana de mayor sensibilidad (100%) y especificidad (100%) es la reacción en cadena de polimerasa (RCP) del líquido amniótico, Así mismo pruebas serológicas mediante ELISA, aglutinación de latex e inmunofluorescencia, para determinar títulos de anticuerpos IgM contra rubéola. Sin embargo no predice la severidad de daño fetal. Es posible aislar el VR de secreciones nasofaringeas de muestras sanguíneas, orina y líquido cefalorraquideo.	Lamentablemente el tratamiento comprende únicamente medidas de sostén al paciente y apoyo a la familia. El tratamiento quirúrgico, oftalmológico ofrece pobres resultados, al igual que los programas de intervención o estimulación temprana.	En general el pronóstico es ominoso, los pacientes con SRC, presentan alteraciones en crecimiento y desarrollo, con osteopatía radiolucida, graves secuelas neurológicas, deficiencias suditivas y visuales, estrabismo, uveitis, glaucoma y muerte neonatal. Se han reportado además complicaciones de inicio tardío, como diabetes insulino-dependiente disfunción tiroidea y alteraciones neurodegenerativas como panencefalitis.	Sin duda la mejor estrategia de prevención, es la vacunación contra el VR. Actualmente se aplica la primera dosis a los 12 meses de edad y existen programas de vacunación selectiva a mujeres en edad fértil, la vacuna brinda seroconversión en más del 95% y los anticuerpos contra el VR persisten por largo tiempo. Es menester que las mujeres gestantes, eviten contactos o exposiciones con pacientes que presenten rubéola.

Continuación

AGENTE	EPIDEMIOLOGÍA	TRANSMISIÓN	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	PRONÓSTICO	PREVENCIÓN
Citomegalovirus (CMV), es un virus de doble cadena, de 240 Kb, ubicuo, pertenece a la familia *Herpes* virus, se caracteriza por la persistencia en células humanas, alterna con periodos de latencia y reactivación, como miembro del subgrupo *betaherpesvirinaes*, infecta predominatemente mononucleares y linfocitos. El núcleo esta rodeado por una capside proteíca isocohédrica que contiene 162 capsomeros. La capside esta revestida por un tegumento y una membrana que contiene glucoproteínas, las cuales derivan de la membrana nuclear del huesped. Las glicoproteínas G y H, son los antigénos inmunogénicos más importantes capaces de inducir la producción de casi todos los anticuerpos neutralizantes contra el CMV, existen numerosas cepas diferentes.	La infección por CMV es la infección congénita viral más común, afecta de 0,2 A 2,5% de todos los recién nacidos (RN) vivos. La seroprevalencia en la población de adultos de clase media y media alta, es de 40 a 60% y superior al 80%, en estratos socioeconómicos bajos. El CMV es detectado en sangre en 3 a 6% de mujeres gestantes, viruria en 3 a 12% y en secreción cervical, es variable de acuerdo a la edad gestacional, en el tercer trimestre alcanza hasta 28%. La infección postnatal a través de la leche materna es del 10 a 15% y la infección congénita ocurre aproximadamente en el 40% de los RN de madres con infección primaria, de estos el 10 a 12% son sintomáticos al nacer.	Es trasmitido por contacto directo de humano a humano, por transmisión vertical, o perinatal por exposición a secreción genital infectada o postnatal, vía hemotransfusión o bien a través de leche materna. Así mismo asociada a transplante de órganos. El virus es excretado por orina, saliva, lagrimas, líquido amniótico, secreciones seminales y cervicales y leche materna. El CMV puede trasmitirse al feto por viremia y paso de leucocitos infectados a través de la placenta y por deglución del feto de células amnióticas infectadas, posteriormente el virus se replica en la orofaringe fetal.	La mayoría de los RN infectados no presentan signos clínicos y son clasificados como asintomáticos, los datos clínicos, laboratoriales y radiológicos, más frecuentes incluyen: restricción de crecimiento *in utero*, hepatoesplenomegalia, ictericia, petequias, purpura, "síndrome de *blueberry muffin*", microcefalia, corioretinitis, pérdida auditiva sensorioneural calcificaciones cerebrales, ventriculomegalia, displasia cortical,deficiente succión/deglución, neumonía, letargia, hipotonía, crisis convulsivas, hernia inguinal en varones, anemia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubine-mia y proteinorraquia.	Mediante ultrasonografía fetal, se ha documentado: ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, hepatoesplenomegalia, áreas ecogénicas intestinales e *hidrops fetalis*. En muestras sanguíneas fetales se ha demostrado anemia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas. Es posible aislar el CMV en líquido amniótico. En el RN, el CMV se identifica en orina o saliva en las primeras tres semanas de edad. La reacción en cadena de polimerasa (RCP) es el método ideal para documentar CMV en líquido cefalorrqauideo sangre, orina o líquido amniótico.	Manejo de sostén en la sala de Cuidados Intensivos neonatales: fototerapia, transfusión de concentrado eritrocitario y plaquetario, manejo apropiado de excretas, asilamiento y terapia antiviral: Ganciclovir a razón de 6 mg/Kg cada 12 h, intravenoso, ha demostrado inhibición de la polimerasa ADN viral en RN con infección congénita. El efecto colateral más común (60%) es neutropenia. Se ha demostrado seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos aleatorizados con ganciclovir durante 6 semanas.	Más del 90% de RN con infección congénita sintomática, desarrollan: pérdida o disminución auditiva, daño cerebral y alteraciones visuales. La microcefalia calficaciones intracraneales u otras alteraciones en estudios de neuroimagen, así como la RCP positiva, predicen mal pronóstico. La secuela más frecuente es la pérdida auditiva sensorioneural (50%). La infección por CMV se asocia a desarrollo de Broncodisplasia pulmonar.	Evitar exposición. Apropiado lavado de manos. Leucofiltración de sangre al transfundir, así como concentrado eritrocitario deglicerolizado y congelado el cual carece de leucocitos viables. Administrar a la madre hiperinmuno-globulina contra CMV, podría prevenir la transmisión al feto. Congelar la leche materna a -20° C por 3 a 7 días disminuye los títulos de CMV pero no lo elimina. Es necesaria la pasteurización calentar la leche materna a 72° C por 10 segundos, inactiva al virus y se conservan las propiedades La vacuna será probablemente, la mejor estrategia preventiva.

Continuación

AGENTE	EPIDEMIOLOGÍA	TRANSMISIÓN	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	PRONÓSTICO	PREVENCIÓN
Herpes Virus El herpes simple neonatal (HSN) es una infección severa asociada con elevada morbilidad y mortalidad, es causada por el virus herpes simple (VHS) tipo 1 y tipo 2. El VHS tipo 1 es fácilmente trasmitidos de la madre al recién nacido (RN). Se ha reportado un OR de 14,8; (intervalo de confianza 95%: 3.5-62.1) para desarrollar HSN, en aquellos RN expuestos al VHS tipo 1, durante el parto, en contraste con el VHS tipo 2 que se ha asociado con nacimientos pretérmino y es menos frecuente su transmisión.	El periodo de incubación es de 2 días a 2 semanas. Se estima que en USA ocurren 500 a 2.500 casos de HSN anualmente y se reporta prevalencia de VHS en mujeres embarazadas del 72%. Otros informan incidencia anual de HSN de 1/3.000 a 1/26.000 nacidos vivos. El 30 a 50% de recién nacidos cuyas madres adquieren VHS, poco antes del nacimiento, desarrollan herpes neonatal, en contraste con el 1% de hijos de madres con infección recurrente. El HSN diseminado o de sistema nervioso central alcanza mortalidad del 80% en ausencia de tratamiento.	Los RN adquieren el VHS tipo 1 durante el parto por el contacto con secreciones cervicales infectadas, pocos RN la adquieren por transmisión vertical y esta es más frecuente cuando la madre adquiere el VHS en el tercer trimestre de la gestación. En casos de infección materna recurrente, el riesgo es de 2 a 5%. La presencia de lesiones en piel y alteraciones neurológicas al nacer y nacimiento vía cesárea, sugiere transmisión intrauterina.	El HSN se clasifica en tres síndromes clínicos: ▪ Mucocutáneo (infección en piel-ojos-boca) 33%. ▪ Infección Diseminada 33%. ▪ Infección de Sistema Nervioso Central 33%. Los signos de infección diseminada, incluyen: fiebre, ictericia, taquipnea, petequias y rash vesicular, aunque se ha informado que el 32 a 39% de neonatos con la variedad 2 y/o 3, no presentan el rash vesicular. Además pueden presentar hepatitis, neumonitis, adrenalitis, coagulación intravascular diseminada, crisis convulsivas, letargia o coma.	El diagnóstico molecular ofrece mayor sensibilidad y especificidad sin embargo la reacción en cadena de polimerasa puede ser falsamente negativa en líquido cefalorraquí-deo de pacientes con HSN y encefalitis. Los RN con sospecha de HSN, deben ser sometidos a cultivos de conjuntiva, orofaringe, recto, líquido cefalorraquideo. Pruebas serológicas por ELISA, o western blot. La tinción de anticuerpos por fluorescencia directa del material raspado de vesiculas, es una técnica de diagnóstico rápido.	El antiviral de primera elección es el aciclovir a razón de 60 mg/Kg/día dividido en tres dosis por 14 días si se trata de la variedad mucocutánea y por 21 días en casos de la variedad diseminada y/o infección del sistema nervioso central. Se ha informado acerca de otros antivirales como el valaciclovir, sin embargo no está aprobado para pacientes pediátricos.	El pronóstico depende de la categoría clínica de la infección y del tiempo de inicio del aciclovir, sin embargo, no obstante el tratamiento los pacientes con HSN pueden evolucionar a la variedad diseminada o encefalitis y presentar secuelas neurológicas o fallecer, aproximadamente el 30% de los RN con la forma diseminada mueren y 20 a 30% de los sobrevivientes presentan secuelas.	Estudios observacionales sugieren que la cesárea puede reducir la transmisión del VHS al neonato. Evitar la monitorización invasiva fetal, ya que incrementa en riesgo de desarrollar HSN. Los hijos de madres con primer episodio de infección genital por VHS, obtenidos por vía vaginal con ruptura prolongada de membranas, requieren terapia profiláctica con aciclovir por 10 días y cultivos.

Continuación

AGENTE	EPIDEMIOLOGÍA	TRANSMISIÓN	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	PRONÓSTICO	PREVENCIÓN
Sífilis Congénita. Es causada por la espiroqueta ***Treponema pallidum***, es un patógeno exclusivo del hombre.	El periodo de incubación promedio es de 21 días. La Sífilis materna no tratada, resulta en aborto espontáneo y en óbito o muerte perinatal en el 40% de los casos. Se estima que la sífilis primaria o secundaria no tratada, resulta en 60 a 100% de transmisión fetal y la infección materna latente temprana, resulta en 40% de transmisión fetal y la tardía en 8%.	Se adquiere por contacto directo por una lesión activa, o por vía transplacentaria, la infección al feto puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad materna.	La sífilis congénita puede ser sintomática al nacimiento o a las 4-8 semanas de vida y pueden presentar afectación multiorgánica: hepatitis, neumonítis, alteraciones óseas como osteocondritis-peso bajo al nacimiento, hepatoesplenomegalia, linfoadenopatías, trombocitopenia, anemia hemolítica, hipertermia, miocarditis, meningitis, síndrome nefrótico, en algunos casos pénfigo sifilítico descamativo de palmas y plantas y rinorrea mucosanguinolienta.	Es posible confirmar sífilis congénita mediante: serología positiva (VDRL), pruebas específicas como la prueba de inmovilización del treponema (PIT) por absorción de anticuerpos fluorescentes antitreponema (AFT-ABS, por medio de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y en casos de neurosífilis por pruebas en líquido cefalorraquídeo.	Se recomienda administrar antibióticos en caso de existir afectación del sistema nervioso central, penicilina G sodica cristalina a razón de 100.000–150.000 U/Kg/d, intravenosa cada 12 h por 10 días, se sugiere punción lumbar cada 6 meses hasta obtener resultados negativos. Para neonatos sin afectación al sistema nervioso central, penicilina G procaínica 50.000 U/Kg/d intramuscular, 10–14 días.	A menudo presentan dientes de Hutchinson, tibias en sable, ceguera, sordera, neurosífilisqueratitis inteststicial,paladar ojival, cicatrices radiadas de Parrot, gomas en hueso y piel, así como mandíbula protuberante.	Las lesiones dérmicas y la secreción nasal son altamente infecciosas, aún 24 h después de iniciado el tratamiento, de allí la importancia de evitar contactos y del apropiado lavado de manos. El paciente debe ingresar a seguimiento mensual los primeros 6 meses de edad y posteriormente semestral.

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

- Zhiyan L., Cuiling Y., Ping L., Rong Y., Zhenru F. Prevalence of Serum Antibodies to TORCH among Women before Pregnancy or in the Early Period of Pregnancy in Beijing. Clin Chim Act. 2.009; 403: 212-215.
- Kur J., Holec-Gasior L., Hiszczynska-Sawicka E. Current Status of Toxoplasmosis Vaccine Development. Expert Rev Vaccines. 2.009; 8: 791-808.
- Golalipour M.J., Khodabakhshi B., Ghaemi E. Possible Role of TORCH Agents in Congenital Malformations in Gorgan, Northem Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2.009; 15: 330-336.

INFECCIÓN MATERNO-FETAL POR CITOMEGALOVIRUS

1. Chou S. Differentiation of Cytomegalovirus Strains by Restriction Analysis of DNA Sequences Amplified from Clinical Specimens. J Infect Dis. 1.990; 162: 2.221-2.230.
2. Peckham C.S. Cytomegalovirus Infection: Congenital and Neonatal Disease. Scamd J Infect Dis Suppl. 1.991; 80: 82-87.
3. Omarsdottir S., Casper C., Akerman A., Polberger S., Vanpée M. Breastmilk Handling Routines for Preterm Infants in Sweden: A National Cross-Sectional Study. Breastifeeding Medicine. 2.008; 3: 165-170.
4. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Johnson D.C. Maternal Infection and Adverse Fetal and Neonatal Outcomes. Clin Perinato, L. 2.005; 32: 523-559.
5. Boppana S.B., Rivera L.B., Fowler K.B., Mach M., Britt W.J. Transmission of Cytomegalovirus to Infants of Women with Preconceptional Immunity. N Engl J Med. 2.001; 344: 1.366-1.371.
6. Gaytant M.A., Steegers E.A.P., Sermmekrto E. Congenital Cytomegalovirus Infection: Review of the Epidemiology and Outcome. Obstet Gynecol Surv. 2.002; 57: 245-256.
7. Hollier L., Grissom G. Human Herpes Viruses in Pregnancy: Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and Varicela Zoster Virus Clin Perinatol 2.005; 32: 671-696.
8. Ross S.A., Boppana S.B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Outcome and Diagnosis Semin Pediatr Infect Dis. 2.004; 16: 44-49.
9. Revello M.G. y Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus and Newborn Infant. Clin Microbiol Rev. 2.002; 15: 680-715.
10. Nigro G. Maternal-Fetal Citomegalovirus Infection: From Diagnosis to Therapy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2.009; 22: 169-174.
11. Duff P. Immunotherapy for Congenital Cytomegalovirus Infection. N Engl J Med. 2.005; 353: 1.402-1.404.
12. Lawrence R. Cytomegalovirus in Human Breast Milk: Risk to the Premature Infant. Breastfiding Medicine. 2.006; 1: 99-106.

OTRAS REFERENCIAS UTILIZADAS

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2.009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Vol I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2.001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1.987-1.993.

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

- Fuentes I., Rodríguez M., Domingo C.J., Del Castillo F., Junco T., Alvar J. Urine Sample Used for Congenital Toxoplasmosis, Diagnosis by PCR. J Clin Microbiol 1.996; 34: 2.368–2.371.
- Gardner S.L. Sepsis in the Neonate. Crit Care Nurs Clin N Am. 2.009; 21: 121-141.

SÍFILIS CONGÉNITA

- Michelow I.C., Wendel G.D., Norgard M.V., Zeray F., Leos K., Alsaadi R., Sánchez P. Central Nervous System Infection in Congenital Syphilis. N Engl J Med. 2.002; 346: 1.792-1.798.
- Venkatesh M., Merenstein G.B., Adams K. Infection in the Neonate. In: Merenstein G.B., Gardner S.L., Ed: Handbook of Neonatal Intensive Care 6th Ed. St. Louis, Mosby. 2.006: 569-593.

Capítulo

HEMATOLOGÍA. TRANSFUSIONES

XIV

Secciones

1. Eritroblastosis
2. Ictericia y luminoterapia. Ictericia y equipos de fototerapia
   a. Descubriendo las necesidades de un recién nacido con ictericia y tratamiento con fototerapia
   b. Cuidados al recién nacido con ictericia
3. Policitemia e hiperviscosidad
4. Anemia y transfusiones de glóbulos rojos en el recién nacido
5. Plaquetopenia
6. Alteraciones de la coagulación
7. Alteraciones de los neutrófilos: Neutrofilia y neutropenia
8. Aspectos prácticos de transfusiones y efectos desfavorables de las transfusiones de glóbulos rojos, plasmas y albúmina, plaquetopenia.

ERITROBLASTOSIS

1

Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

La ***enfermedad hemolítica*** o ***eritroblastosis fetal*** es la enfermedad fetal y neonatal provocada por incompatibilidad sanguínea materno-fetal. Representa un modelo de enfermedad perinatal que se origina en la madre por la presencia de anticuerpos, que atravesando la placenta, aglutinan y hemolizan los glóbulos rojos fetales y ocasionan anemia intra o extraútero e hiperbilirrubinemia extraútero. En los casos muy graves, el feto puede desarrollar ***hidrops*** y morir in útero por falla cardíaca congestiva, secundaria a la anemia hemolítica.

Los antígenos ABO y Rh (D) son de primordial importancia clínica, porque juntos determinan aproximadamente el 98% de todos los casos de eritroblastosis. El otro mínimo % se debe a otros factores o a otros subgrupos sanguíneos como K k, jk, Fy, Rh (c), Rh (E), (C), (S), Duffy, Kell, Celano y otros. En la práctica clínica, dos tercios de los casos de enfermedad hemolítica son debidos a ***incompatibilidad ABO***. En su suero, la madre tiene anticuerpos contra los antígenos (Ag) A, B o AB, presentes en los eritrocitos del feto (según el grupo sanguíneo fetal correspondiente). En general, esta incompatibilidad ocurre con madres de grupo O y fetos A o B. La ***enfermedad hemolítica ABO*** es generalmente leve o moderada, algo más seria en los casos O-B. La mayoría de los RN no requiere exsanguinotransfusión. Su anemia no es severa y su hiperbilirrubinemia se controla bien con fototerapia. Esta condición existe desde el primer embarazo, ya que la causa de esta situación es por anticuerpos (Ac) naturales. Toda la gente con Grupo O tiene anticuerpos anti-A y anti-B circulantes en su plasma. Sin embargo, hay gran variabilidad en los niveles de anticuerpos, algunas personas con elevados títulos y otras con títulos muy bajos. Éstas últimas presentan riesgo escaso o nulo de que se manifieste incompatibilidad clínicamente con el feto o el RN. Es por esto que hay muchos fetos y RN con grupo sanguíneo A o B hijos de madres de grupo O que no tienen absolutamente ningún problema en el embarazo ni después de nacer. Otros grupos y subgrupos sanguíneos como los que se mencionaron antes también pueden asociarse a enfermedad hemolítica. En todo caso de incompatibilidad probable, se debe realizar la prueba de ***Coombs***, la indirecta (más frecuente en la madre) para anticuerpos circulantes y la directa para los fijados a antígenos. Se debe notar que, en casos muy severos de incompatibilidad Rh (D) con intensa fijación de los complejos Ag-Ac en todos los sitios posibles, la Coombs directa puede ser negativa en el RN, al no quedar ningún sitio disponible en la membrana eritrocitaria para reaccionar

En la especie humana, el sistema Rh-Hr está representado en su genotipo por 6 genes alelomorfos que ocupan 6 sitios fijos en cada cromosoma. Ellos son: C-c-D-d-E-e. La presencia del Ag D eritrocitario es lo que determina que una persona sea Rh+ y éste el Ag que va a producir la respuesta inmunológica en respuesta al contacto con el sistema inmune de un individuo Rh-. Cuando una respuesta inmune es provocada por Ag de individuos de la misma especie, se denomina ***aloinmunización***. Éste es el caso de la aloinmunización materna por el Ag D de los eritrocitos de sangre fetal **Rh (D)** + en contacto con la sangre de su madre Rh-. Esto puede ocurrir durante el embarazo y el parto. Claro que una transfusión de sangre o derivados incompatibles Rh+ a un individuo Rh- también llevan al mismo fenómeno. Alrededor de la sexta semana de gestación, el antígeno Rh está expresado en los glóbulos rojos humanos. El 45% de los individuos Rh positivos es homocigoto al factor D (DD), y el 55% restante es heterocigoto (Dd), por haber heredado un factor D positivo de uno de sus progenitores. Algunas madres son clasificadas como Rh-, Du+. El factor Du es un "D débil". Genéticamente, la paciente Du+ es Rh+, y no requiere profilaxis con gammaglobulina anti D y no puede donar sangre a personas Rh -.

Se denomina Rh- **sensibilizada** a aquella mujer que contiene en **su** sangre Ac contra el factor Rh, lo que significa que si ella recibe sangre Rh+, esos Ac destruirán los glóbulos rojos (GR) de la sangre recibida, produciendo una hemólisis masiva y una reacción de "rechazo", que puede ser fatal. La incompatibilidad Rh afecta al 5% de los matrimonios. 1-10% de las madres Rh- se sensibiliza luego de su primer embarazo, 30% luego del segundo embarazo, y 50% con posterioridad al tercero. El riesgo de sensibilización postaborto es 2%, y es 4-5% después de un aborto provocado.

La distribución de la población por grupos sanguíneos del sistema ABO y del factor Rh es muy variable según la región. En la raza blanca, la tasa promedio de individuos Rh negativos es vecina al 15%. Para que exista enfermedad perinatal por Rh debe haber:

1. Madre Rh negativa.
2. Padre Rh positivo.
3. Feto Rh positivo.
4. NO posibilidad de prevención con ***inmunoprofilaxis*** ("RhoGam"®) en <72 h postintroducción de Ag Rh en la circulación materna.

La posibilidad u oportunidad de dar RhoGam se pierde en embarazos con aborto precoz sin evaluación, en embarazos no controlados con partos domiciliarios, en partos hospitalarios sin adecuado control hematológico y en transfusiones feto-maternas no detectadas. En estos casos, la madre se inmuniza, desarrolla una respuesta con ***inmunoglobulina G*** (IgG) anti-D (generalmente) y, en el próximo embarazo, el segundo feto Rh positivo estimula nuevamente y es afectado por los Ac maternos anti-Rh que cruzan la placeta, lo que lleva a anemia fetal o neonatal y/o ictericia postnatal (no hay hiperbilirrubinemia importante in útero, por la función metabólica placentaria).

ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA ENFERMEDAD RH

La ***Enfermedad Hemolítica Perinatal*** o eritroblastosis fetal por ***incompatibilidad Rh*** puede servir como típico ejemplo de lo que han representado los avances de la Medicina en el siglo XX, para lograr su prevención y, eventualmente, llegar a su casi total erradicación.

El conocimiento de la enfermedad hemolítica del feto y del RN se remonta al año 1.609, en que se describe el caso de un nacimiento gemelar. El primer gemelar nació edematoso y murió rápidamente a los días del parto. Pero los avances trascendentes no se dieron hasta bien entrado el siglo pasado. La causa de la enfermedad hemolítica se mantuvo desconocida hasta 1.932, cuando Díamond demostró que la anemia del recién nacido, la ictericia y el ***hidrops fetalis*** eran diferentes aspectos de la misma enfermedad y que la presencia de eritroblastos en la circulación sanguínea se encontraba aumentada en los 3 casos. En 1.938, Darrow propuso la hipótesis de que la patogénesis de la ***eritroblastosis fetal*** era la formación de Ac maternos ante ciertos componentes de la sangre del feto. Ese mismo año, Hellman y Hertig observaron la rareza con que esta enfermedad se produce en el primer embarazo. En 1.939, Levine y Stetson descubrieron una aglutinación atípica en la sangre de una mujer que acababa de dar a luz un feto muerto y macerado, luego de que una transfusión de sangre le produjera una grave reacción. Landsteiner y Wiener, quienes durante tres años estudiaron las propiedades de los hematíes de los monos de la especie Rhesus, anunciaron, a mediados de 1.940, el descubrimiento de un Ag humano que fue denominado factor Rh, el cual está sujeto a las leyes mendelianas de la herencia. A partir de ese momento, los descubrimientos se sucedieron rápidamente y así, en 1.946 con el Dr. Diamond, se comenzaron a realizar las primeras exsanguinotransfusiones. En 1.963 Liley publica la primera transfusión intrauterina, llevada a cabo con éxito como forma de prevenir la muerte fetal debida a eritroblastosis. Esta transfusión fue intraperitoneal y fueron muchos los niños que se salvaron gracias a esta técnica. Además, Liley describió la curva de severidad según la densidad óptica en el líquido amniótico.

En 1.960, se comienza con programas para prevenir la inmunización Rh con la administración **pasiva** de anticuerpos anti-D en el posparto inmediato, para bloquear los antígenos fetales, destruir esos GR con Rh +, y así evitar que la madre desarrolle Ac anti-Rh (D). Quedó demostrado que la inmunoprofilaxis mediante la administración de gammaglobulina anti-Rh es realmente efectiva. Con la aplicación sistemática de la inmunoprofilaxis, los casos de eritroblastosis pueden reducirse en forma casi completa en todo el mundo. Sin embargo, el problema sigue teniendo importante trascendencia en regiones con escaso control prenatal o con bajos índices de parto institucional. Siguen existiendo casos de eritroblastosis y esto se debe a madres incorrectamente clasificadas, a abortos provocados o

espontáneos sin estudios hematológicos, a transfusiones feto-maternas de cantidades importantes, y otras.

En la década del setenta, comenzó a generalizarse la aplicación de la **ecografía**, hecho que abrió todo un nuevo capítulo en la obstetricia. Esto llevó a que, en 1982, Daffos descubriera nuevos horizontes con el empleo de la ***cordocentesis***, para un mejor diagnóstico del grado de afectación fetal, así como para la administración de sangre. Jack Bowman (1.925-2.005), un pediatra Canadiense, fue director del program Rhesus (Rh) de enfermedad hemolítica del RN. Con sus colegas en obstetricia, fue el primero en Norteamérica que implementó transfusiones intrauterinas para los fetos con riesgo de morir. Él también estableció que la inmunoglobulina anti-Rh puede dárseles, con seguridad durante el embarazo, a madres Rh-negativas. Este grupo realizó la primera transfusión fetal en enero de 1.964 por vía intraperitoneal, y en 1.986 llevó a cabo la primera cordocentesis. La supervivencia hoy es >90% en fetos hidrópicos tratados con cordocentesis, similar a los resultados del tratamiento por vía intraperitoneal en fetos **no** hidrópicos. Los resultados difieren dependiendo de razones técnicas.

INCIDENCIA E INMUNOPROFILAXIS

Es en los países desarrollados (en los que existen mejores registros e información más precisa) donde el amplio impacto de la profilaxis con gammaglobulina anti-D, así como de las nuevas técnicas de tratamiento intrauterino, ha cambiado el perfil de la ***aloinmunización*** por factor Rh (D). En la actualidad, se estima que hay desde <6 por 10.000 nacidos vivos, y hasta >30 por 10.000 en otras regiones del mundo. A pesar de una baja incidencia "cuantitativa", la morbilidad, la mortalidad y los costos de la incompatibilidad Rh son muy elevados. La mortalidad por esta causa sigue siendo muy elevada en América Latina.

Con Inmunoglobulina (Ig) anti-D en el transcurso del embarazo, si está indicada, y en el posparto inmediato, se ha reducido la tasa de inmunización materna en forma marcada. Por ejemplo, en el Reino Unido, la incidencia de la mortalidad perinatal por ***aloinmunización Rh*** (D) pasó de 120 cada 100.000 nacidos vivos a 1-3 cada 100.000 desde la aplicación programada de la inmunoprofilaxis.

PREVENCIÓN DE LA ALOINMUNIZACIÓN ANTI-D

Se realiza una correcta prevención de la aloinmunización materna mediante la administración adecuada de inmunoglobulina anti-D para protección pasiva. La inmunoglobulina anti-Rh (D) (IgGRh) es un concentrado derivado de pools de plasma de individuos aloinmunizados en los que predomina la IgG anti-D.

DOSIS DE IG ANTI-D

a. *Entre 50-100 mcg para situaciones clínicas antes de las 13 semanas de embarazo (pequeño volumen de transfusión feto-materno durante el primer trimestre).*

b. *300 mcg luego de esa edad gestacional. Esta última dosis neutraliza los antígenos Rh+ de 30 mL de sangre fetal (>15 mL de eritrocitos). Se estima que sólo el 0,3% de los embarazos tiene una hemorragia feto-materna mayor a 30 mL de sangre. Las hemorragias feto-maternas mayores pueden ser una causa importante y prevenible de inmunoprofilaxis fallida.*

El efecto protector de la IgG anti-D sobre los individuos D negativos expuestos a células D positivas, probablemente resulta de la interferencia con el reconocimiento antigénico en la fase de inducción de la inmunización y con bloqueo o destrucción de los eritrocitos Rh+.

La IGRh adecuadamente preparada, al igual que otras preparaciones de inmunoglobulinas, tiene un riesgo escaso o nulo de transmisión viral. La IGRh administrada para prevenir la aloinmunización anti-D puede efectuarse antes y durante el embarazo, según necesidad, o en el posparto en los casos de mujer RhD negativa con pruebas para anticuerpos anti D ***negativas.***

La IGRh debe administrarse a una mujer embarazada luego de cualquier acontecimiento obstétrico capaz de permitir el ingreso de células fetales a la circulación materna: el aborto espontáneo o terapéutico, el embarazo ectópico, la amniocentesis, la extracción de muestras de vellosidades coriónicas, la cordocentesis, la hemorragia anteparto o la muerte fetal.

La inmunoprofilaxis **posparto** ha disminuido la inmunización contra el antígeno D asociada con el embarazo, desde aproximadamente 13% hasta 1-2%. Este riesgo disminuye hasta 0,1% si se da también IgGRh antes del parto a las 28 semanas de gestación, dado que, de las mujeres que desarrollan anticuerpos anti-D durante el embarazo, el 92% lo hace a partir de esta edad gestacional. La sangre obtenida antes de la inyección de IgGRh debe ser sometida a pruebas para grupo sanguíneo ABO, Rh D, Du ("D débil") y para Ac antieritrocitarios.

Se recomienda que los controles inmunohematológicos durante el embarazo se realicen cada 8 semanas con técnicas modernas. Inclusive, cuando se administra IgGRh a las 28 semanas, si se repiten los estudios de anticuerpos anti-D probablemente sean positivos, por los anticuerpos anti-D administrados pasivamente con IgGRh. Los anticuerpos anti-D administrados son principalmente IgG, por lo cual pasan la placenta y el RN Rh + puede nacer con una prueba de Coombs directa positiva, pero sin evidencias de hemólisis. Se debe asegurar que exista correcta interpretación de las pruebas de laboratorio realizadas en el momento del parto. No hay que administrar IgGRh a las mujeres embarazadas Rh+ o Du+. En estos casos, los glóbulos rojos tienen el antígeno D en su membrana en menor o en mayor grado, por lo cual la embarazada no produce anticuerpos anti-D. Tampoco se debe dar IgGRh a las Rh- pero que ya presentan anticuerpos anti-D (aloinmunizadas), salvo en los casos en que el resultado del laboratorio es debido a la presencia de anticuerpos pasivos por la administración previa de IgGRh. Las mujeres Rh- aloinmunizadas pero con Ac diferentes al D (por ejemplo anti-c, anti-e, anti-C, anti-E, anti Kell, etcétera) son candidatas a la administración de IgGRh para evitar que se agregue un Ac anti-D.

La sangre de cordón de lactantes nacidos de madres Rh- se debe someter a pruebas para grupo sanguíneo ABO, Rh D y Coombs. Una mujer Rh- cuyo RN es Rh- no debe recibir IgGRh. En caso de que el RN sea Rh+ ó Du+ con Coombs negativa, la madre tiene que recibir una dosis de 300 microgramos de IGRh intramuscular dentro de las 72 horas del parto. Cuando la embarazada ha recibido inmunoprofilaxis a la semana 28 de gestación, debe recibir también inmunoprofilaxis posparto, a pesar de que el RN Rh+ pueda mostrar una Coombs positiva por los Ac pasivos administrados a la madre durante el embarazo. La presencia de IgG anti-D residual de la administración preparto no indica una protección vigente en el momento del parto. La administración posparto de IgGRh puede no impedir la inmunización si la cantidad de eritrocitos fetales Rh+ que ingresan a la circulación materna exceden la capacidad supresora de la IgGRh.

COMENTARIO

Cuando el Ag D se repite (DD), ese individuo es Rh+ homocigota y transmitirá el antígeno D al 100% de su descendencia. Es decir, toda su descendencia sera Rh+. Cuando el Ag D no se repite, ese individuo es Rh+ heterocigota y transmitirá el gen D al 50% de su descendencia (siendo éstos Rh+). El 50% restante de su descendencia NO recibirá el gen D. O sea que si el otro progenitor también fuese Rh+ heterocigoto, la descendencia puede ser Rh+ (DD) Rh+ (D) o Rh- (ausencia del gen D). No olvidar que si alguien tiene ausencia del gen D es Rh-, pero que hay individuos Rh- que son Du+, y a éstos se los considera Rh+ a los fines transfusionales. O sea, si es una mujer que es Rh- pero Du+, NO va a desarrollar anti-D, ni incompatibilidad, ni aloinmunización, ni hemólisis fetal. Tampoco se debe dar Ig anti-D a una madre Du+.

FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA POR EL ANTÍGENO D DEL SISTEMA RH

El Ac correcto fue descubierto en 1.940 por Landsteiner y Weiner, quienes descubrieron que conejos y cerdos de Guinea infectados con eritrocitos de monas ***Rhesus*** producían Ac anti-GR de mono Rhesus. Cuando los Ac antieritrocito de mono se mezclaban con muestras de sangre humana, en el 85% de los casos aglutinaban esa muestra de sangre y, por lo tanto, se llamaron Rhesus (Rh) positivos. El 15% restante no aglutinaba, por lo que se llamaron Rh negativos. Este experimento marcó un hito en la historia de la medicina y fue la base de la inmunohematología y el comienzo de la era de mayor seguridad en las transfusiones de sangre. Seguidamente se descubrió que muchos accidentes transfusionales se debían a que se transfundía sangre Rh+ a personas Rh-. Pronto se demostró que el desarrollo de Ac anti-Rh en la mujer Rh- era la principal causa de enfermedad hemolítica en el feto y en el RN.

Los Ag que se fueron descubriendo llevaron a que se creara una serie de nomenclaturas, de las cuales las más conocidas son la de Wiener y la de Fisher Race. Bioquímicamente, los Ag Rh son proteolípidos y, a diferencia de los Ag del grupo ABO que tienen ubicación variable, el Ag Rh está confinado a la membrana del eritrocito. El peso molecular del Ag D es de 30.000 y está localizado en la membrana del eritrocito. Como en la especie humana, la circulación placentaria es hemocorial, en la vellosidad corial se produce el intercambio materno-fetal. Hacia allí llega la sangre fetal por las arterias umbilicales que se ramifican hasta los capilares, que confluyen formando la vena umbilical y devolviendo la sangre al feto. Por su parte, la sangre materna llega por las arterias espirales y circula en el espacio intervelloso, estando en contacto con las vellosidades coriales. Ambas circulaciones están separadas por una delgada capa constituida por el capilar fetal, por escaso tejido conjuntivo, y por citotrofoblasto y sincitotroblasto. A medida que avanza el embarazo, es mayor la superficie de intercambio que está cada vez más adelgazada. Esto explica el pasaje de eritrocitos fetales a la circulación materna y por qué este pasaje es más probable al final del embarazo y, sobre todo, durante el parto, donde se rompe la delgada barrera.

El 75% de las embarazadas tiene evidencias de pasaje de sangre fetal a su circulación. En la gran mayoría de los casos, este pasaje es <0,1 mL y, generalmente, no produce una respuesta inmune. En otras circunstancias, la transfusión feto-materna transplacentaria es >5 mL, y en este caso se produce la respuesta inmune. En el momento del parto, durante el desprendimiento placentario y siguiendo al aborto, la transfusión feto-materna transplacentaria es mayor, superando largamente los 5 mL, y es el momento en que se produce la reacción inmunológica en la mayoría de las madres Rh-.

Por diversos kits comerciales basados en el principio de ***Kleihauer,*** se puede detectar sangre fetal en la sangre materna en cantidades tan pequeñas como 0,1 mL de sangre fetal en 5 litros de sangre materna. La Hb A es eluída de los eritrocitos cuando se sumerge en un medio ácido a pH 3,3 a 37° C, pero eso no sucede con Hb F. De esta forma, se puede detectar la cantidad de eritrocitos fetales en la sangre materna y prever la posibilidad de inmunización frente al Ag D eritrocitario de acuerdo con la cantidad de eritrocitos fetales circulantes en la sangre materna.

Inicialmente, la madre presenta una respuesta lenta llamada respuesta *inmune primaria*, calculándose que puede llegar a demorar 6 meses en dar una respuesta completa. En esta respuesta, se produce un pico de Ig M anti-D. La Ig M tiene un peso molecular de 900.000 y no puede atravesar la barrera placentaria, por lo que no produce hemólisis en los eritrocitos fetales. Siguiendo el pico de Ig M anti-D, se produce un rápido aumento de Ig G anti-D. Ésta tiene un peso molecular de 160.000, cruza la barrera placentaria y es la que produce hemólisis de eritrocitos fetales. Esta transferencia de IgG es diferente para cada subclase (la IgG1 atraviesa a partir de los 16 a 28 semanas, la IgG2 y la IgG3 aumentan a partir de las 32 se manas). Los Ac IgG anti-D humanos pertenecen a la clase IgG1 e IgG3.

Siguiendo a la ***respuesta inmune primaria***, y cuando se produce una segunda exposición al Ag D de los eritrocitos, se pone en marcha ***la respuesta inmune secundaria***. Ésta difiriere

de la respuesta primaria en que es más rápida, necesitando una menor dosis de Ag para reaccionar, y produce un rápido y mayor nivel de IgG. Cuanto menor es el tiempo entre una exposición y otra, mayor es la respuesta inmune secundaria.

La "avidez" Ac IgG por el Ag es variable como forma de respuesta individual en cada paciente. Cuando mayor es la avidez, mayor es la constante de adhesión al Ag y mayor será la hemólisis que produzca el Ac. La respuesta inmune varía en cada individuo y depende de algunos factores resumidos a continuación.

1. Según características del Ag eritrocitario:
    a. Según frecuencia de Aloimunización:
        1. Ag sistema ABO.
        2. Ag D sistema Rh.
        3. Otros Ag del sistema Rh.
        4. Otros sistemas de grupo sanguíneo.
    b. Según severidad clínica:
        1. Ag D y sus combinaciones (CD, DE)
        2. Otros Ag del sistema Rh y otros sistemas de grupo sanguíneo.
        3. Ag del sistema ABO.
2. Intensidad de la estimulación antigénica.
3. Factor personal-individual.
4. Incompatibilidad ABO (**protege de aloinmunización Rh**).

En este último caso, la incompatibilidad ABO en una paciente Rh- confiere protección parcial contra la isoinmunización primaria anti-Rh. Cuando la madre y el feto son compatibles para el sistema ABO, la inmunización Rh se da entre el 5-10% de las veces y es más severa. Cuando madre y feto son *incompatibles* en el sistema ABO, la inmunización Rh ocurre sólo en el 0,8% de los casos. Esto puede entenderse simplemente: Madre O-, feto A+. La sangre fetal pasa a la madre. El anti-A circulante en la madre "rompe" los eritrocitos antes de que estimulen la respuesta inmune primaria anti-D materna. En realidad, lo que sucede es que los GR A+ (o B si el feto fuese B), al ser afectados por el anti-A materno circulante (o anti-B si el feto fuese B), son secuestrados por el hígado materno, órgano no inmunológicamente activo, que no produce anticuerpos anti-Rh. En la respuesta inmunitaria secundaria, es el bazo el que recibe el estroma globular, y produce anticuerpos anti-Rh. Es decir, cuando un feto Rh+ es además ABO incompatible con su madre se produce una cierta protección contra la respuesta anti-D, una "competición clonal por el antígeno". Además existe cierta lisis eritrocitaria por anticuerpos AB en la circulación materna. Ésta es clínicamente de menor significación y disminuye la respuesta inmune anti-D. Claro que si una madre ya estaba inmunizada por algún error transfusional previo, la respuesta inmune secundaria y el efecto anti-D se producen igual que en los casos sin incompatibilidad ABO.

Otro factor que influye en la respuesta inmune es la intensidad de la estimulación antigénica. La intensidad está relacionada con la cantidad de Ag transfundido a la circulación materna. La dosis mínima para producir una inmunización primaria es de 0,01 a 0,03 mL de glóbulos rojos fetales, lo que equivale a un glóbulo rojo cada 100.000 maternos. En un tercio de los individuos no aparecen respuestas inmune a los Ag eritrocitarios. Estos individuos son incapaces de desarrollar anticuerpos contra los Ag eritrocitarios, a pesar de recibir grandes dosis de Ag (***tolerancia inmunológica***). Esto está determinado genéticamente por los genes de respuesta inmune. En resumen, para que se produzca la enfermedad hemolítica por aloinmunización anti-D es necesario:

a. Presencia del AgD eritrocitario en los GR (el Ag D se encuentra en los eritrocitos fetales a partir de las 8 semanas de embarazo).
b. Pasaje de los eritrocitos fetales con AgD a la circulación materna. Esta posibilidad es máxima al final del embarazo (por mayor extensión placentaria) y durante el parto.
c. Respuesta inmune con producción de anticuerpos anti-D.
d. Debido a que el pasaje de eritrocitos fetales es mayor al final del embarazo y durante el parto, en el primer embarazo generalmente no hay conflicto anti-D, y el éste se produce en el segundo y en sucesivos embarazos. Son excepciones a esto la inmunización previa por un aborto, una transfusión de sangre incompatible o, excepcionalmente, la transfusión feto-materna temprana en el transcurso del primer embarazo.

Lo siguiente es "para reflexionar". Una mujer Rh- nunca fue transfundida, nunca estuvo embarazada, nunca tuvo un aborto, pero en su primer embarazo hay importante incompatibilidad/aloinmuinización Rh: ¿Qué pasó? Una madre Rh+ heterocigota y un padre Rh- o Rh+ heterocigota pueden tener normalmente descendientes Rh-, ¿correcto? Existe la posibilidad, aunque remota, de sensibilización *in útero* de un feto Rh- con una madre Rh+, por pasaje de sangre materna al feto y estimulación inmune fetal por los Ag D maternos. Ésta sería una situación excepcional e incluso discutida por algunos autores. Pero algunos estudian este tema y consideran que IgGRh al RN en circunstancias así podría tener algún efecto beneficioso.

El mecanismo de destrucción eritrocitaria en aloinmunización Rh es complejo. Los anticuerpos anti-D (IgM o IgG) atacan al Ag D en la membrana del eritrocito. Esto aumenta la quimiotaxis de los fagocitos a los GR. Así, los macrófagos se adhieren al glóbulo rojo formando rosetas. La adherencia y la formación de rosetas es máxima a nivel del bazo, donde la circulación es más lenta. Esta adherencia de los macrófagos produce pequeñas lesiones en la pared eritrocitaria, terminando por destruir el GR. Además, la pequeña pérdida de sustancia de la membrana del eritrocito lo vuelve esferocítico y más frágil osmóticamente, con lo que aumenta su susceptibilidad para lisiarse. El mecanismo de destrucción eritrocitaria es mayormente independiente del complemento, y sólo una pequeña parte de la hemólisis depende del complemento. El mecanismo preciso de esta destrucción no es totalmente conocido, aunque se asocia con algunas anormalidades de los glóbulos rojos:

- Disminución de la capacidad de transporte de oxígeno.
- Disminución de la utilización de glucosa.
- Aumento de la fragilidad osmótica.

- Aumento de la captación de fosfato.
- disminución de la actividad de la acetil-colinesterasa.
- Aumento de la carboxihemoglobina.
- Disminución de la concentración de hemoglobina fetal.
- Disminución de la síntesis de ATP.

Estos mecanismos, asociados a un daño directo de los anticuerpos sobre la membrana del eritrocito, desencadenan la hemólisis, que es el hecho fisiopatológico determinante de la enfermedad hemolítica fetal y que se traduce en todas las manifestaciones clínicas del feto y del recién nacido.

REPERCUSIÓN EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO

Una vez iniciada la aloinmunización Rh, la paciente produce grandes cantidades de Ac IgG en respuesta a pequeñas cantidades de sangre fetal Rh+ que atraviesan la placenta. Para que se produzca la anemia hemolítica, deben darse dos condiciones:

1. Los Ac anti-D (IgG) maternos deben atravesar la placenta hacia la circulación fetal.
2. Los eritrocitos fetales deben poseer en su membrana celular el Ag D.

El complejo anticuerpo anti-D (IgG)- Ag D en el eritrocito fetal es captado por los macrófagos del sistema reticuloendotelial fetal, produciendo la hemólisis de los eritrocitos fetales. Esta hemólisis es principalmente ***extravascular***, con la siguiente aparición de anemia y producción de bilirrubina indirecta. La anemia es el principal factor patológico en el feto. La hipoxia tisular fetal (por baja Hb) estimula la producción de eritropoyetina, que estimula la médula ósea con aumento de eritropoyesis y de formas sanguíneas jóvenes (reticulocitos y eritroblastos). Además, se estimula la ***eritropoyesis extramedular***, reactivándose como órganos hematopoyéticos el hígado y el bazo. En casos severos, pueden verse focos de eritropoyesis en riñones, glándulas suprarrenales, mucosa intestinal o incluso cutánea. La hepatomegalia marcada no es solo consecuencia del desarrollo de una gran actividad hematopoyética extramedular, sino también del acúmulo de líquido por insuficiencia cardíaca congestiva, a consecuencia de la anemia. La anemia intensa produce hipoxemia, que lleva a insuficiencia cardíaca global, con hepatomegalia, edemas y aumento de la presión venosa central. Frecuentemente, se asocian además ascitis, derrames pleurales, petequias, taquicardia, falla cardíaca y hepatoesplenomegalia.

EL HIDROPS FETAL

El ***hidrops fetal*** es la aparición de edema generalizado y anasarca en el feto. Como mecanismo de aparición del hidrops, se plantean dos hipótesis:

a. Falla hepática, con disminución de albúmina fetal y proteínas totales, y aumento de aspartato aminotransferasa. Dicha falla hepática estaría vinculada con una alteración del metabolismo hepático secundario a la hipoxia o a la compresión progresiva y continua de los sinusoides hepáticos por el desarrollo de tejido eritropoyético con compresión de las venas umbilical y porta, y descenso del aporte sanguíneo de sustratos. La hipoproteinemia determina disminución de la presión oncótica y retención salina, apareciendo como el factor principal que lleva al edema feto placentario y, en casos severos, al hidrops fetal.
b. Falla hemodinámica. Se plantea frente a casos de hidrops fetal con normoproteinemia. Los fetos con hemoglobina <4 g/dl desarrollan hipoxia y acidemia con aumento de la presión arterial y redistribución del flujo sanguíneo. La hipoxia y la respuesta arterial vasoactiva determinan una insuficiencia miocárdica y falla cardíaca relativa, mientras que la redistribución del flujo reduce la capacidad renal fetal de excretar líquido.

La hipoxia no sólo afecta al miocardio, sino también a las células endoteliales capilares, aumentando su permeabilidad al agua y coloides, y produciendo extravasación de líquido al espacio intersticial y edema. El edema placentario, al afectar el intercambio materno-fetal, agrava aun más la hipoxia y las alteraciones metabólicas ya comentadas. Llegado a este grado de severidad, la mortalidad fetal es de, al menos, 20-30%.

ALTERACIONES EN LA BILIRRUBINA FETAL

En el feto, la bilirrubina se forma normalmente como consecuencia del catabolismo del hem proveniente de la hemoglobina fetal, al producirse la hemólisis en los órganos del sistema retículo endotelial fetal. La bilirrubina producida es transportada por la albúmina y, por efecto de gradiente entre madre y feto, hay pasaje de bilirrubina no conjugada a través de la placenta hacia la circulación materna, para ser luego conjugada y excretada. En el feto con hemólisis por acción del AC anti-D, la producción de bilirrubina está muy aumentada. A pesar de ello, el feto no sufre el efecto de este aumento de la bilirrubina, a diferencia de lo que sucede en el neonato, ya que ésta difunde a la circulación materna y es metabolizada y eliminada por la madre. La bilirrubina indirecta tiene capacidad de difusión, por lo que puede atravesar el cordón umbilical y difundir al líquido amniótico. Así, se puede medir la cantidad de bilirrubina en el líquido amniótico, que es directamente proporcional al grado de hemólisis en el feto.

COMPLICACIONES EN EL RECIÉN NACIDO

El RN nace anémico, debido a la hemólisis intraútero. Al nacimiento, los eritrocitos neonatales recubiertos por IgG anti-D tienen acortada su vida media y continúan destruyéndose en el sistema retículo endotelial del neonato. Esto lleva a una producción exagerada de bilirrubina en el neonato 2 a 3 veces mayor de la tasa normal (6-8 mg/kg/día). El hígado del RN no es capaz de metabolizar la gran cantidad de pigmento liberado durante el proceso hemolítico, y la hiperbilirrubinemia conlleva una serie de alteraciones severas en el neonato. Se desconoce exactamente

el mecanismo de toxicidad de la bilirrubina, pero se sabe que atraviesa las membranas plasmáticas, desacoplando la función oxidativa, acelerando la glucólisis y reduciendo la síntesis proteica. Además de la hemólisis, ciertos mecanismos enzimáticos también inciden en la elevación de las cifras de bilirrubina. El proceso intrahepático de conjugación necesita de la enzima glucuroniltransferasa para transformarse en monoglucurónido. En el prematuro, este proceso generalmente se encuentra disminuido. La excreción de la bilirrubina es un factor determinante para disminuir los niveles plasmáticos. En el intestino delgado, sufre un nuevo proceso de transformación por acción de otra enzima, la betaglucuronidasa. Esta enzima desconjuga la ***bilirrubina***, lo que facilita la reabsorción de bilirrubina indirecta en el torrente sanguíneo (circulación enterohépatica).

Se desconoce el porqué de la predilección de la bilirrubina por fijarse en el sistema nervioso central y, particularmente, en los núcleos grises de la base. Se postula un aumento fisiológico, en el período neonatal, de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o una disminución de la concentración de la bilirrubina oxidasa en el sistema nervioso central, pero la hipoxia se encuentra en el primer lugar como factor desencadenante del aumento de la permeabilidad de la membrana neuronal. El grado máximo de afectación de la bilirrubina en los núcleos grises de la base es el ***Kernicterus***, que conlleva alta mortalidad neonatal o secuelas graves neurológicas del RN.

Otras complicaciones en el RN son las hemorragias y la hiperglucemia. Las hemorragias se presentan con un síndrome purpúrico con equimosis y petequias, debido a la presencia de ***trombocitopenia*** y a la injuria anóxica de los capilares. Esto es un signo de mal pronóstico, pudiendo llegar a la coagulación intravascular diseminada. Además, la deficiencia de factores de la coagulación vitamina K dependientes, debida a una síntesis hepática disminuida, puede aumentar las hemorragias.

La hemólisis produce hemoglobina libre que inactivaría la insulina circulante, estimulando la hiperplasia compensatoria de las células beta y el incremento de producción de insulina. Si bien la causa de esta hiperplasia no es clara, la hipoglucemia producida por hiperplasia de los islotes pancreáticos puede ser refractaria.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRENATAL

Se mencionarán brevemente algunos aspectos, ya que esto es más terreno del obstetra perinatólogo.

ETAPAS DIAGNÓSTICAS

A todas las pacientes Rh- se les debe realizar la Coombs indirecta para detectar Ac anti-antígeno D de superficie, evaluando, de esta manera, si existe aloinmunización. Cuando se diagnostica la presencia de Ac irregulares anti-D en suero materno, la paciente está aloinmunizada. De no existir, como sucede en la mayoría de las embarazadas, se debe pesquisar reiteradamente (cada 4 semanas) durante el embarazo, ante la probabilidad de que la gestante se inmunice en el transcurso de éste. De no existir afección fetal, se controlará la aparición precoz de posibles alteraciones.

A partir de aquí, habrá que valorar si existe afección fetal o no. El diagnóstico de afección fetal se hará mediante métodos no invasivos e invasivos, pudiendo ser éstos indirectos o directos. Los *métodos no invasivos* son de presunción: ecografía, ecografía Doppler y cardiotocografía. Los *métodos invasivos* son los que certifican la enfermedad fetal y se clasifican en indirectos y directos. Los *métodos indirectos* se basan en el estudio espectrofotométrico del líquido amniótico, evaluando el incremento de la densidad óptica a 450 nm, con la consiguiente ubicación en la tabla semilogarítmica de ***Liley*** modificada por Queenan. Por este método, se evalúa la severidad del desvío de la densidad óptica a 450 nm, con relación a la edad gestacional. Este parámetro se correlaciona directamente con la concentración de bilirrubina en el líquido amniótico. Los *métodos directos*: la cordocentesis permite extraer una muestra de sangre fetal con la que se puede realizar:

- Tipificación del grupo sanguíneo y Rh fetal.
- Evaluación diagnóstica (mediante la determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos: hemoglobina, hematocrito, bilirrubina, Coombs directa, gases).
- Tratamiento intrauterino (mediante transfusiones intrauterinas y/o administración de Gamma Globulina humana a grandes dosis).

Un elemento relevante es determinar el grupo sanguíneo del feto, lo que se puede hacer por métodos indirectos como la citometría de flujo, para detectar células fetales en sangre materna y la búsqueda de células o la Reacción en Cadena de Polimerasa, para evaluar la presencia de Antígeno D en el líquido amniótico, así como directamente a través de la cordocentesis. Es de utilidad fundamentalmente cuando sabemos que el padre es Rh+ heterocigota, con un 50% de posibilidades, entonces, de tener descendencia Rh+.

- ECOGRAFÍA: la ecografía bidimensional de alta resolución permite una evaluación precisa de estructuras tanto fetales como ovulares, útiles a la hora de valorar el grado de afección fetal:
  - A nivel placentario: la anemia fetal provoca una disminución de la presión oncótica, grados variables de insuficiencia cardíaca e hipertensión portal (por eritropoyesis a nivel hepático), que se refleja en la producción de edema fetal en grados variables hasta la anasarca. Esta situación se expresa a nivel placentario por edema vellositario, perdiendo las estructuras la ecogenicidad habitual. Las dimensiones placentarias se verán aumentadas (sobre todo, el espesor) y también se afectará el cordón umbilical con engrosamiento y bordes que serán ecorrefringentes continuos y pulsátiles, además de observarse dilatación de la vena umbilical.
  - A nivel fetal: la anemia induce aumento de la eritropoyesis hepática y esplénica; como resultado de este mecanismo fisiopatológico, hay un incremento de las dimensiones de las vísceras abdominales. La hepatoesplenomegalia se visualiza directamente por un

aumento de la dimensión del hígado, así como indirectamente por un aumento del perímetro abdominal.

La ascitis, consecuencia de la presión oncótica plasmática disminuida, se objetiva por el acúmulo de líquido entre las asas intestinales en la cavidad peritoneal, y también contribuye al aumento del perímetro abdominal.

El edema pericraneano se visualiza como un doble halo en los cortes ecográficos de la calota fetal, que objetiva, así, el edema subcutáneo por debajo del cuero cabelludo.

A nivel toracoabdominal, el derrame pericárdico con dilatación de la cava inferior y del conducto venoso del hígado son imágenes que se ven en casos muy severos.

El aumento del líquido amniótico es, para algunos autores, más precoz que los demás signos "blandos" de afección fetal, y lo evaluamos en nuestro medio por la medición de los 4 cuadrantes a eje vertical que rodean al feto. Es anormal un Indicé de Líquido Amniótico superior a 25 cm o el hallazgo de una bolsa de líquido amniótico igual o mayor a 8 cm en su diámetro vertical.

Por ser una técnica no invasiva, se puede usar frecuentemente, incluso diariamente, lo cual es sumamente útil a la hora de evaluar la progresión de la enfermedad y la necesidad de desarrollar determinadas medidas terapéuticas intrauterinas. El aporte de la ecografía es también importante para la evaluación de la evolución fetal luego del tratamiento (midiendo el grado de ascitis o edema), así como para evaluar a diario el deterioro de la condición fetal (basado en los cambios de la frecuencia cardíaca fetal, el tono y los movimientos fetales, y además los movimientos respiratorios.)

Hay dos objeciones al empleo de la ecografía como principal indicador de salud fetal:

a. La hidropesía se desarrolla cuando el hematocrito fetal es inferior al 20%, con lo que la ecografía sólo detectaría casos avanzados.
b. En muchas de las pacientes, la hidropesía se desarrolla de un modo muy súbito, por lo que para detectar precozmente afección fetal se debería hacer un control muy frecuente.

Algunos sugieren el uso de un puntaje de evaluación cuantificando de 0 a 4 las clases de afección fetal de acuerdo con presencia de alteraciones en placenta, ascitis, derrames y hasta anasaca, como se observa en la Tabla 1.

>> TABLA 1. Clases de gravedad ecográfica

CLASES	PLACENTA	ASCITIS	DERRAMES	ANASARCA
0	-	-	-	-
1	+	-	-	-
2	+	+	-	-
3	+	+	+	-
4	+	+	+	+

(+) es presencia de anomalías y estudio anormal.

La "Clase 0" implica la ausencia de hemólisis significativa. La "Clase 1" debería ser controlada por espectrofotometría de líquido amniótico. El estudio Doppler de las resistencias fetales puede mostrar un estado hiperdinámico como consecuencia de la necesidad de compensación hemodinámica de estos fetos. Los niveles de bilirrubina fetal se sitúan alrededor de 40 mmol/l, y los niveles Hb no están necesariamente afectados.

La "Clase 2" implica elementos precoces de hidrops fetal, algunos de los cuales se pueden expresar clínicamente, como el hidramnios. El estudio Doppler de las resistencias fetales muestra alteraciones, así como los valores de laboratorio.

La "Clase 3" representa fetos con severa afección, con manifestaciones groseras y aceleradas de hidrops. El estudio Doppler de las resistencias fetales usualmente indica niveles elevados de los índices, y en el 80% de estos casos hay aumento significativo de la velocidad sistólica medida a nivel de la aorta ascendente.

La presencia de la "Clase 4" indica "hidrops moribundo" y requiere resucitación fetal urgente y soporte materno. En este estadio, es constante la franca disminución de la Hb fetal.

ECOGRAFÍA DOPPLER

La interpretación y el valor predictivo del estudio de las velocidades y resistencias vasculares son complejos. Esto se debe a que, muchas veces, las diferentes condiciones fisiopatológicas fetales tienen repercusiones opuestas sobre la hemodinamia fetal. Si bien las condiciones de la circulación sanguínea son diferentes, se puede estimar el valor relativo de las diferentes variables. En los fetos afectados de eritroblastosis, el gasto cardíaco va a presentar, por lo menos en una primera etapa, un estado hiperdinámico con un aumento compensador de la frecuencia cardíaca fetal. La velocidad del flujo sanguíneo va a ser inversamente proporcional a la viscosidad de la sangre y a la resistencia de los vasos. Con respecto a la viscosidad, la anemia y la hipoproteinemia conducirían a una hemodilución que favorecería una disminución de las resistencias al flujo. La situación es más compleja con respecto a las resistencias vasculares. Por un lado, éstas estarán disminuidas por la vasodilatación compensadora por la hipoxemia derivada de la anemia fetal, pero se incrementarán extravascularmente por la compresión extrínseca de los vasos por el edema placentario y de otros sectores de la economía fetal, así como por la disminución intrínseca de la luz vascular que produce la presencia de focos de eritropoyesis heterotópicos. Por lo tanto, y desde el punto de vista fisiopatológico exclusivamente, habría una tendencia al aumento de las velocidades del flujo sanguíneo (estado hiperdinámico con disminución de las resistencias). Con el agravamiento de la anemia que corresponde a las clases ecográficas 3 y 4, las velocidades sistodiastólicas disminuyen de manera notoria, lo que se vincula posiblemente con un aumento de las resistencias vasculares secundarias a los cambios morfológicos placentarios provocados, sobre todo, por el edema. Por último, el Doppler juega un destacado papel en las trans-

fusiones intrauterinas, siendo de gran utilidad a la hora de localizar el vaso a puncionar mediante el mapeo color. Sin embargo, su utilidad no es la misma en el control postransfusional, donde no se correlaciona bien con el grado de afección fetal, probablemente por los cambios en la viscosidad introducidos por los glóbulos rojos transfundidos.

CARDIOTOCOGRAFÍA EXTERNA

El análisis de la frecuencia cardíaca fetal es (por su bajo costo, su fácil realización, su falta de contraindicaciones) un estudio de utilidad para evaluar la situación fetal. Su valor predictivo sigue siendo polémico, pero está claro que los principales problemas son la elevada frecuencia de falsos positivos y la posibilidad de que un resultado verdaderamente anormal refleje un estado de sufrimiento fetal avanzado más que precoz.

Específicamente, en la eritroblastosis, se puede observar el ***patrón sinusoidal de la frecuencia cardíaca fetal***, que se define como una variación rítmica y fija de la línea de base de la frecuencia cardíaca fetal. Ésta se asocia con anemia severa y mal pronóstico fetal.

Es un patrón reconocible a simple vista, con una morfología ondulatoria, con una frecuencia de 2 a 5 ciclos/segundo. No sucede lo mismo con la amplitud, encontrándose definiciones de 4 a 70 latidos/minuto, asociándose a peores resultados perinatales cuanto mayor es la amplitud. El concepto ha ido evolucionando con el tiempo; actualmente, se acepta que son varias las patologías que pueden presentar este signo e, inclusive, por mecanismos fisiopatólogicos dispares. Lo que sí queda claro es que el pésimo pronóstico que se le atribuía inicialmente ha cambiado por una interpretación más cautelosa, a la luz de los otros parámetros del estado fetal.

MÉTODOS INVASIVOS

INDIRECTOS: PIGMENTOS BILIARES EN LÍQUIDO AMNIÓTICO

Mediante la amniocentesis, se puede determinar el incremento de la densidad óptica a 450 nm y se puede estimar el grado de anemia hemolítica fetal. Liley fue el que contribuyó con tan fabuloso concepto a la medicina perinatal y por eso las curvas suelen llevar su nombre.

A través de la amniocentesis también es posible realizar valoración de la maduración pulmonar fetal y el estudio citogenético de células fetales y, además, hoy en día es factible tipificar el grupo sanguíneo y Rh fetal mediante técnica de PCR (cadena de polimerasa), dada la alta concentración de células multipotenciales originadas en el saco vitelino a partir de las 10-14 semanas.

Las muestras de líquido amniótico se envían al laboratorio para realizar el estudio espectrofotométrico y determinar el incremento de la densidad óptica (DO) a 450 nm.

El monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca fetal y de la actividad contráctil uterina, y el control posterior de la actividad cardíaca fetal mediante ecografía es fundamental para evitar complicaciones como:

1. Punción hemorrágica.
2. Incremento de la inmunización materna cuando la punción es transplacentaria.
3. Punción de la vejiga no representa, por lo general, una complicación de importancia, pudiendo desencadenar hematuria que cesa espontáneamente en pocas horas.
4. Parto prematuro y la exacerbación de las contracciones uterinas (muy rara eventualidad como complicación de esta técnica).

Existen diferentes protocolos que señalan cuándo se debe realizar la primera amniocentesis y qué secuencia se utilizará para su continuidad. Si bien la conducta deberá individualizarse para cada paciente, de acuerdo con el flujograma de conducta, con títulos de Coombs indirecta superiores a 1/8, está indicado realizar la primera amniocentesis a partir de las 20 semanas de gestación. Además, deberán tenerse en cuenta los antecedentes obstétricos de la paciente, tales como hidrops inmune anterior y muerte *in utero*. Es así que la amniocentesis puede plantearse a partir de las 16 semanas de gestación, cuando tales antecedentes obstétricos indican una probable afectación severa actual, ante títulos muy elevados de aglutininas o ante la existencia ecográfica de afectación fetal actual.

Lo que permite lograr mejores resultados es un seguimiento estricto con los valores de la delta de DO en la longitud de 450 nm en la ***curva de Liley*** o alguna de sus modificaciones, evaluando el incremento de DO para la edad gestacional, ubicando a cada feto en una de las 3 zonas de la curva, de menor a mayor severidad.

EVALUACIÓN DIRECTA DE LA SALUD FETAL CORDOCENTESIS

La cordocentesis permite el acceso a circulación fetal y la obtención de muestra de sangre fetal pura, así como realizar tratamientos intrauterinos. Esta técnica consiste en la introducción de una aguja vía transabdominal bajo guía ecográfica dinámica y la punción de la vena umbilical fetal. Las indicaciones de la cordocentesis son:

- Valoración de la eritroblastosis feto-neonatal por aloinmunización.
- Estudio citogenético.
- Diagnóstico de infección fetal.
- Alteraciones metabólicas fetales congénitas o adquiridas.
- Estudio de pH y gases en sangre.
- Hemograma fetal.

Entre los objetivos más importantes de la cordocentesis, se encuentra el tratamiento intravascular, fisiopatológico (transfusiones) y, eventualmente, etiopatogénico (gammaglobulina hiperinmune).

Esta técnica puede realizarse desde las 12 semanas de gestación, pero habitualmente se utiliza a partir de las 18. Entre las 18 y 24 semanas está indicada en fetos con alto riesgo de muerte, dado que la mortalidad por el procedimiento a esta edad gestacional es cercana a un 5%. La mortalidad fetal por este procedimiento en fetos de más de 24 semanas cae por debajo del 1,5%.

Los valores de bilirrubina fetal se corresponden bastante bien con los de hemoglobina fetal.

Valores superiores a 80 mmolL (8 mg/dl) requieren transfusión de inmediato. Entre 6 y 8 mg/dl indican severa hemólisis y la necesidad de tratamiento intravenoso fetal. Valores de entre 4-6 mg/dldeben ser integrados al contexto de la situación de otros parámetros fetales para elegir una conducta. Por último, valores <4 mg/dl indican la existencia de hemólisis de grado muy leve.

Gases en sangre como la pO_2, pCO_2 y pH, análisis enzimático y estudio hormonal, entre otros, se afectan por el grado de severidad de la anemia. El análisis de la presión intravascular de la vena umbilical es útil como predictor del grado de anemia fetal y suficiencia cardíaca.

El hematocrito (Hto) en la primera cordocentesis <30% es de muy mal pronóstico. Por el contrario, cuando es >30% no debería haber muertes fetales.

TRATAMIENTO ANTEPARTO

Las medidas terapéuticas durante el embarazo han mejorado los resultados a nivel perinatal. Esto ha contribuido a un mejor conocimiento fisiopatológico de la afección y, en general, ha sido un aporte importantísimo al desarrollo de la medicina fetal.

Para su estudio se pueden clasificar en:

1. Aquéllas destinadas al tratamiento materno.
2. Aquéllas destinadas directamente al feto.

TRATAMIENTO MATERNO

La ***plasmaféresis*** consiste en la extracción de plasma materno con alta concentración de anticuerpos anti-D y su reposición con plasma de donantes. El objetivo es disminuir la concentración de anticuerpos anti-D en la sangre de la madre. Esta técnica ha sido de utilidad para mejorar el pronóstico de los embarazos de madres severamente afectadas. Se recomienda su ejecución en aquellas pacientes con historia de hidrops, con padre del feto Rh(+) homocigota y antes de las 12 semanas de gestación. Sin embargo, su eficacia no es uniforme y presenta el riesgo asociado a la necesidad de reposición con grandes cantidades de plasma de donantes, con la posibilidad de transmisión de enfermedades virales. En la actualidad, se utiliza en muy escasas ocasiones.

Se ha propuesto también la administración intravenosa de ***gammaglobulina humana*** en altas dosis a la madre, con el fin de prevenir la hemólisis progresiva en el feto. Como mecanismos posibles de acción se postulan el bloqueo de los receptores Fc del sistema reticuloendotelial, la inhibición por mecanismo de retro alimentación negativo de la producción de anticuerpos, y/o el bloqueo parcial del transporte transplacentario de anticuerpos.

Todo esto disminuiría la hemólisis en el feto. Sin embargo, el transporte transplacentario de IgG es un proceso lento, que da como resultado concentraciones menores en el feto que en la madre. Los resultados reportados son variables: desde respuesta nula a moderadamente buena. Además, este procedimiento terapéutico es sumamente caro, dada la gran cantidad de inmunoglobulina a administrar.

ADMINISTRACIÓN DE GAMAGLOBULINA A ALTAS DOSIS

La administración de gamaglobulina humana a altas dosis por vía endovenosa materna o directamente por vía intravascular al feto ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de las pacientes Rh- severamente inmunizadas, sola o combinada con las *Transfusión Intrauterina* (TIU).

BIOQUÍMICA DE LA GAMAGLOBULINA HUMANA

La solución a administrar es de IgG disuelta en un solvente salino. La inmunoglobulina G es un subtipo de las inmunoglobulinas humanas que posee 4 cadenas proteicas, 2 cadenas pesadas y 2 livianas, unidas entre sí por puentes disulfuro.

MECANISMO DE ACCIÓN

El objetivo de la administración de IgG es la prevención de la hemólisis. Este efecto puede conseguirse por 2 mecanismos:

- Neutralización de anticuerpo anti-D, por medio del mecanismo idiotipo-antiidiotipo.
- Bloqueo del receptor Fc de los sistemas macrofágicos fetales.

De esta manera, por un lado, la IgG disminuiría la concentración activa de anticuerpos anti-D circulantes, disminuyendo así su unión con los glóbulos rojos fetales y evitando su posterior reconocimiento por el sistema inmune fetal. Por otro lado, una vez unidos los anticuerpos a los glóbulos rojos, impediría su reconocimiento por el sistema inmune fetal, sobre todo el sistema macrofágico, ya que bloquea la forma de reconocimiento con que cuentan estas células del sistema inmune, protegiendo, de esta manera, a los glóbulos rojos fetales de la hemólisis.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE IgG

> Intravascular fetal e intravascular materna.

La vía "materna" ha sido desarrollada por algunos investigadores. Se utilizan dosis de 0,4 g/kg de peso materno por día durante 4 a 5 días consecutivos. La administración se repite durante todo el embarazo hasta su interrupción, cada 15 a 20 días.

a. La hemólisis fetal puede reducirse si el tratamiento se inicia a edad gestacional temprana.
b. Los fetos no corren el riesgo de aumentar su morbilidad por no realizarse procedimientos invasivos.
c. El tratamiento puede ser repetido según necesidad.
d. Los neonatos no presentan síndrome de dificultad respiratoria, ya que no es necesario interrumpir el embarazo a edades gestacionales tempranas.

La vía "fetal": La dosis depende de la edad gestacional y se evalúa por el peso fetal estimado, siendo aproximadamente de 500 mg/kg de peso fetal.

TRATAMIENTO FETAL

TRANSFUSIÓN INTRAUTERINA

El objetivo del tratamiento mediante ***transfusiones intrauterinas*** es ecombatir la anemia fetal, es decir, realizar un tratamiento fisiopatológico, transfundiendo glóbulos rojos Rh-. Esta alternativa tiene como objetivo obtener fetos menos afectados y mantener el embarazo hasta una mayor edad gestacional para facilitar, de esta manera, el manejo neonatológico. Los parámetros para la indicación de transfusión intrauterina son:

- Hematocrito fetal por debajo del 5to. percentilo para la edad gestacional (o <30%).
- Bilirrubina mayor a 80 mmol/l.
- Crisis hemolítica.
- Hidrops fetal ecográfico.

La presencia de signos sugestivos incipientes de hidrops, espectrofotometría con delta D.O. 450 nm elevada en un 80% en la zona 2 y la súbita elevación de los niveles de anticuerpos séricos indican la necesidad de llevar a cabo una ***cordocentesis*** y, según los resultados, eventualmente la realización de una transfusión de sangre al feto.

TRANSFUSIÓN INTRAPERITONEAL (TIP)

La transfusión de glóbulos rojos (GR) a la cavidad peritoneal fue el primer procedimiento empleado para reponer a estos fetos anémicos. La absorción de los GR al torrente sanguíneo se realiza por vía de los linfáticos subdiafragmáticos, completándose en un período de 6 a 7 días. La absorción se da a una velocidad de 10% por día, siendo peor en los fetos hidrópicos y con insuficiencia cardíaca. En los embarazos de edad gestacional avanzada, la vía intraperitoneal puede ser ventajosa como primera elección. Salvo esta consideración, las indicaciones de optar por esta vía son las circunstancias que hacen técnicamente imposible o riesgosa la transfusión intravascular como diámetro de vasos umbilicales pequeños <4mm, correspondiendo a edad gestacional menor a 18 semanas; inaccesibilidad del vaso en embarazos de más de 32 semanas (placenta posterior, columna fetal anterior, cordón no visible). Se ubica la cavidad peritoneal fetal, facilitado por la presencia de ascitis, se introduce aguja con pequeño catéter, seguido de transfusión lenta de un volumen de sangre calculada mediante fórmulas matemáticas (por ejemplo, Bowman calcula el volumen a transfundir restándole 20 a la edad gestacional en semanas, y multiplicando la diferencia por 10).

Durante la transfusión, se monitoriza la frecuencia cardíaca; la bradicardia es un signo ominoso, mientras que el aumento es un signo de buen pronóstico.

TRANSFUSIÓN INTRAVASCULAR (TIV)

La existencia de un equipo multidisciplinario y entrenado es el elemento primordial (un obstetra perinatólogo coordinador del equipo, un ecografista avezado, un neonatólogo, un médico hemoterapeuta y el personal paramédico).

Se deberá contar con sangre de banco en forma de glóbulos rojos concentrados con hematocrito óptimo de 86 a 92%. Preferentemente, se buscará un donante fresco, grupo 0 Rh-, HIV negativo, CMV negativo, HBSAg negativo. La sangre deberá ser bien estudiada e irradiada inmediatamente antes del procedimiento con 2.160 rads durante 4 min para evitar las complicaciones inmunológicas que pueden aumentar la hemólisis. El uso de premedicación es un tema debatido, sugiriéndose uso de morfina 5 mg IM. Siempre que se utilice esta medicación se tendrá presente la falsa impresión de baja reactividad fetal que produce.

Una vez realizados varios procedimientos técnicos de importancia, se está en condiciones de efectuar la transfusión intravascular. La infusión se comienza con un seguimiento ecográfico permanente del pasaje de sangre por el vaso punzado. Al ser inyectada por los vasos fetales, la sangre produce turbulencia, lo que permite la visualización directa de su pasaje por los distintos segmentos de la anatomía circulatoria feto-placentaria: vena umbilical, vena umbilical intrahepática, ductus venoso y vena cava inferior y, a veces, hasta las propias cavidades cardíacas. La continua turbulencia es la manifestación de que la TIV es exitosa. En los casos en que la transfusión se hace en la arteria fetal, la turbulencia es mucho más difícil de objetivar. El segundo elemento para un correcto control es la monitorización fetal. La FC disminuirá, posiblemente, por el incremento de la volemia. Por último, el eco-Doppler de cordón también es de utilidad en el control, sobre todo de la evaluación de las velocidades diastólicas, que pueden disminuir por un incremento demasiado importante de la volemia. Esto indica la necesidad de parar 1a transfusión. Si la medición de la presión de la vena umbilical es normal, quiere decir que 1a volemia todavía se puede aumentar, ya que es bien manejada por el feto.

La infusión se realizará en alícuotas de 10 mL a una velocidad de unos 10 mL/min; esta alta velocidad de infusión determina la importancia de que alguien del equipo tenga sólo esa tarea. El volumen a trasfundir estará determinado por el objetivo de llegar a un Hto de 40 a 45%.

Para determinar el volumen total a administrar, en la práctica clínica lo mejor es adecuarlo a cada feto mediante mediciones

sucesivas del hematocrito durante el proceso de transfusión. Se interrumpe la transfusión al llegar al valor deseado o cuando el feto presenta síntomas de intolerancia: dilatación de cavidades cardíacas, taquicardia o bradicardia.

Para el cálculo de cuándo realizar la próxima transfusión, se tendrá en cuenta el objetivo de disminuir al mínimo la producción de glóbulos rojos fetales y de lograr y mantener un nivel de Hb >8 g/dl. Se propone una transfusión semanal para evitar que el feto se anemice nuevamente. Algunos autores proponen, por otro lado, la ecografía de alta resolución para decidir cuándo volver a transfundir según la aparición de signos sutiles de hidrops. Se puede calcular la caída diaria del hematocrito y efectuar, además, seguimiento mediante Eco-Doppler, determinando así el momento de la siguiente transfusión. Para algunos autores, las últimas transfusiones tienen mejor resultado si son intraperitoneales, por la disminución de los riesgos inherentes a la cordocentesis. Clásicamente, se planteaba la última transfusión entre las 28 y las 32 semanas, realizando la extracción fetal a las 34 semanas aproximadamente. Pero si todo avanza bien y no hay compromiso fetal, no hay por qué proceder de rutina a hacer nacer una RN prematuro innecesariamente, relacionando también la decisión a la situación del centro de cuidados intensivos neonatológicos.

COMPLICACIONES

1. *Hematoma del cordón*. Se puede presentar de 2 formas:
   a. Hematoma hemorrágico que se visualiza por el sangrado en el sitio de punción. Según sea su intensidad, puede hacer necesaria una nueva TIV de inmediato o, inclusive, maniobras invasivas de resucitación intracardíacas.
   b. Hematoma compresivo, que es difícil de visualizar pero que será indicado por la cesación de la turbulencia de manera brusca junto con una bradicardia dramática. Esta complicación es muy infrecuente en los fetos de pretérmino severo, sobre todo por la escasa cantidad de gelatina de Wharton, que es donde se acumula la sangre. Como medidas de salvataje se describen la punción del hematoma y su posterior drenaje y, en el caso de la bradicardia extrema, la cesárea de emergencia.
2. *Bradicardia.* La bradicardia aislada no asociada a hematoma del cordón ni a sangrado excesivo en el sitio de punción es una complicación relativamente frecuente. El pronóstico dependerá de la duración de la bradicardia, de su severidad y de su evolución con las medidas terapéuticas que se pueden administrar al feto directamente o a través de la madre. Por ejemplo, la administración de digitálicos a la madre mejora la función cardíaca en fetos con insuficiencia cardíaca.
3. *Exsanguinación*. Es una complicación grave, se diagnostica por la ecografía de manera precoz por la persistencia del "jet" a nivel del sitio de punción, el "vaciamiento" del corazón, el colapso de la vena umbilical, la imposibilidad de registrar adecuadamente las velocidades en la arteria umbilical, la ausencia de actividad fetal y un patrón ominoso de la frecuencia cardíaca fetal. Frente a esa complicación, se deberá tomar rápidamente decisión de interrumpir el embarazo, teniendo en cuenta fundamentalmente la edad gestacional y el índice de sobrevida neonatal para esa edad gestacional y ese peso estimado.
4. *Procedimiento incompleto.* Dificultades técnicas pueden provocar que no se cumpla con los objetivos de la transfusión.
5. *Otras:* Las complicaciones que se pueden sufrir en las horas siguientes a la terminación del procedimiento, como por ejemplo, el sangrado placentario y las arritmias fetales graves. La presencia de cualquiera de estas alteraciones puede requerir tratamiento inmediato. También: prematuridad, infección por citomegalovirus (CMV), hepatitis y enterocolitis necrotizante, e injuria encefálica.
6. *Complicaciones maternas.* La ansiedad y la irritabilidad uterina acentuada en los procedimientos largos y trabajosos serán manejados por el equipo multidisciplinario, con el apoyo de un psicólogo y, eventualmente, con medicación tocolítica y sedante. Sin duda, la principal complicación materna es el aumento de la inmunización, ya que las transfusiones repetidas causan hemorragia feto-maternas por disrupciones de la pared vascular. Esto provoca un nuevo estímulo inmunogénico, llevando a reducir los resultados favorables en el presente y futuros embarazos.

La mortalidad varía según las diferentes casuísticas internacionales entre un 0,8 y 3,2%, teniendo suma importancia la edad gestacional en la cual se realizó el procedimiento y el grado de afectación fetal en dicho momento, así como la indicación diagnóstica o terapéutica de la cordocentesis.

La evaluación no invasiva se hará cada 48 horas y la interrupción de embarazo se hará no antes de los 1.500 gramos, correspondiendo a las 30 semanas de edad gestacional y pudiendo, de ser necesario, realizarse cordocentesis hasta las 34 semana inclusive.

EVALUACIÓN NEONATAL

La evaluación inicial del RN nacido de una madre Rh negativa comprende los siguientes pasos:

1. Una completa historia prenatal, incluyendo:
   - Grupo sanguíneo materno-paterno y curva de títulos de anticuerpos.
   - Número de embarazos anteriores y severidad de la enfermedad en esos hijos.
   - Edad gestacional del presente embarazo.
   - Evaluación obstétrica del embarazo: espectrofotometría del líquido amniótico, muestra de hemoglobina fetal por cordocentesis, estudios ultrasonográficos de evaluación de hidrops fetal, Doppler vascular, índice de lecitina-esfingomielina y resultados estándares de valoración fetal.
   - Terapia prenatal del actual embarazo: transfusión intrauterina, toracentesis y paracentesis, terapia esteroidea

para maduración fetal y administración de gammaglobulina anti-D por cordocentesis.

2. Examen físico completo y búsqueda específica de:
   - Palidez y/o ictericia.
   - Hepatoesplenomegalia.
   - Elementos cutáneos de eritropoyesis extramedular.
   - Ascitis y/o anasarca.
   - Letargia, hipotonía, hipertonía, succión pobre, opistótonos.
   - Taquicardia, presencia de soplos, insuficiencia cardíaca.
   - Síndrome petequial o purpúrico.
   - Síndrome de dificultad respiratoria.
   - Elementos clínicos de asfixia perinatal, además de la vitalidad al nacer.
   - Exámenes de Laboratorio:
   - Grupo sanguíneo, Rh y Coombs.
   - Hematocrito y hemoglobina de sangre de cordón.
   - Bilirrubina de sangre de cordón.
   - Recuento de reticulocitos.
   - Recuento de glóbulos rojos nucleados.
   - Gases en sangre.
   - Cuantificación de proteinemia, fundamentalmente de albúmina sérica
   - De existir asfixia perinatal, búsqueda de repercusión parenquimatosa: renal, cardíaca, necrológica, etcétera.

Las mediciones de monóxido de carbono (ETCO) también han sido utilizadas para medir la producción de bilirrubina: cuando a las 72 horas de vida los niveles son mayores a 13 mg/dl,significa que han tenido entre las 2 y 8 horas de vida medidas de ETCO más elevadas que aquellos pacientes que no alcanzaron los 13 mg o que aquéllos que no tuvieron hemólisis.

TERAPIA DE LA ISOINMUNIZACIÓN RH

La severidad de la enfermedad neonatal es la que determinará los pasos a seguir, basándose en los aspectos más inmediatos para lograr la estabilización y la compensación de aquellas alteraciones que pueden agravar sustancialmente el pronóstico.

1. MEDIDAS GENERALES

a. Atención inmediata del RN por un equipo neonatológico adiestrado en el manejo del paciente críticamente enfermo, incluyendo, si es necesario, intubación endotraqueal, toracentesis y paracentesis, establecimiento de accesos venosos y medidas de resucitación.

b. En los casos de hidropsm, es importante establecer una adecuada oxigenación, con inmediata intubación y administración de oxígeno, establecer acceso vascular, preferentemente la vía umbilical, y valorar la infusión de alcalinos para corrección de la acidosis metabólica generalmente presente. La anemia es lo principal a corregir para evitar la hipoxia tisular con la consiguiente afectación de membrana celular que conlleve a la producción de radicales libres, acidosis e insuficiencia cardíaca.

   La colocación de una vía venosa umbilical se impone no sólo para infusiones intravenosas, sino también para la medición de la presión venosa central, que en estos pacientes se encuentra elevada. Con anemia severa: REALIZAR EXSANGUINOTRANSFUSIÓN, removiendo sangre neonatal y dando glóbulos rojos con alto Hto, para elevar Hto del RN en forma isovolumétrica. NO transfundir 10-20-30 mL/kg por riesgo de hipervolemia, más sobrecarga y peor insuficiencia cardíaca.

c. La hemodinamia debe ser estabilizada evitando sobrecargas de volumen. Se tiene que evaluar el gasto cardíaco, considerando la redistribución de flujo sanguíneo con reabsorción de agua del espacio intersticial al intravascular, cuando se corrija la anemia y se mejore la hipoproteinemia.

d. La necesidad de soporte inotrópico se analizará sobre la base de los hallazgos de la presión venosa central, y de la presión arterial por Doppler o por método invasivo intraarterial, así como de la corrección de la acidosis metabólica.

e. La asistencia ventilatoria mecánica está dirigida a la corrección de la oxigenación tisular, sobre todo en los casos de asfixia perinatal, o cuando exista insuficiencia ventilatoria restrictiva como consecuencia del hidrops.

f. Deben monitorizarse y corregirse las alteraciones del medio interno como hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, y las vinculadas con correcciones terapéuticas como la hipernatremia por sueros bicarbonatados o la hiperpotasemia por la destrucción acelerada celular y/o la afectación renal que muchas veces acompaña.

SANGRE A UTILIZAR

Si hubo cordocentesis, habrá que conocer los datos. En general, lo más seguro es usar GLÓBULOS ROJOS O RH- Y PLASMA AB.

2. TERAPÉUTICA ESPECÍFICA DE LA ENFERMEDAD

Es la que permitirá el tratamiento etiológico de todas las alteraciones registradas. Si hay urgencia, ver antes (exsanguino isovolumétrica con glóbulos rojos).

- Confirmación de la isoinmunización mediante el grupo sanguíneo, Rh y Coombs del RN, hematocrito, hemoglobina y bilirrubina de sangre de cordón. Se efectúa un control en las primeras 3 horas de vida; se pueden presentar dos situaciones diferentes:
- Si se observa hematocrito (Hto) normal, con hemoglobina (Hb) normal, y bilirrubina algo elevada: fototerapia y considerar inmunoglobulina intravenosa según causalidad.
- Si se observa hematocrito (Hto) bajo, con hemoglobina (Hb) baja, y bilirrubina elevada, la primera acción a tomar es la corrección de la anemia, realizando una transfusión de gló-

bulos rojos, a razón de 10 mL/kg; posteriormente, y bajo fototerapia, se realiza una infusión de inmunoglobulina: 500 miligramos intravenosos. Se intenta que ambas administraciones se realicen dentro de las primeras 6 horas de vida.

A las 6 horas del nacimiento, se efectúa un nuevo control de bilirrubina y Hto:

- Si la bilirrubina ha descendido y el Hto se encuentra igual, se continuará con mediciones cada 6 horas para valorar el incremento horario de la bilirrubina.
- Si el Hto ha descendido, nueva transfusión de glóbulos rojos; se lo colocará en fototerapia.
- Si la bilirrubina es mayor de 17,5 mg antes de las 72 horas de vida, se debe considerar la situación de hemólisis grave y decidir la exsanguinotransfusión (EXT). Si al control de las 3 horas de vida el Ht es normal y la bilirrubina está en ascenso, se administrará inmunoglobulina a 500 mg intravenosa y se inicia fototerapia. Se continúa con Hto y bilirrubinas seriados cada 6 horas:
  - Si el Hto. se mantiene, conducta expectante.
  - Si la bilirrubina asciende, sin sobrepasar los 0,5 mg de incremento horario, se continúa con fototerapia.

ADMINISTRACIÓN DE *INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA* EN FORMA PRECOZ

Bloquea los receptores Fc de los macrófagos circulantes (sistema retículo endotelial), de manera que el glóbulo rojo sensibilizado con anticuerpos anti-D fijados no es captado por el macrófago, por lo tanto no hay hemólisis y, en consecuencia, no hay bilirrubina indirecta circulante. La administración de inmunoglobulina intravenosa se incorporó en forma precoz y rutinaria frente al diagnóstico de isoinmunización, dado que su aplicación en otros procesos inmunológicos como la trombocitopenia isoinmune neonatal ha sido de gran utilidad. Estudios multicéntricos realizados mostraron una disminución de la mortalidad vinculada con la exsanguinotransfusión.

En el hidrops, existe una serie de problemas asociados que se deben tener en consideración en el momento de instaurar una terapéutica: a los ya mencionados, se pueden agregar sangrados por trombocitopenia e, incluso, una coagulación intravascular diseminada y la presencia de enfermedad de membrana hialina que puede estar presente no sólo en prematuros, sino también en RN de término con hidrops o asfixia grave.

FOTOTERAPIA

Continúa siendo un importante aliado en el tratamiento de esta entidad.

La fototerapia debe iniciarse en aquellos RN de término, cuando la bilirrubina asciende 0,5 mg/dl/hora o si la bilirrubina excede los 10,12 ó 14 mg/dl a las 12, 18 ó 24 horas de vida, respectivamente. En RN prematuros, se debe iniciar con valores más bajos en las primeras 24 horas. En aquellos RN que hayan requerido un extenso tratamiento intrauterino, o que se les haya realizado una exsanguinotransfusión o tengan hidrops, la fototerapia se debe iniciar inmediatamente producido el nacimiento.

La dosis respuesta mínima de luz se considera 50 microW/cm cuadrado en el rango de 425 a 475 nm.

EXSANGUINOTRANSFUSIÓN

Tiene su indicación precisa y tiene que reunir determinados requisitos para su realización. Su beneficio radica en que:

- Remueve la bilirrubina de la circulación y de los tejidos.
- Permite eliminar los anticuerpos maternos circulantes, disminuyendo la potencial hemólisis y, por lo tanto, el aumento de bilirrubina.
- La sangre infundida es Rh negativa, que no será hemolizada y tiene una vida media más larga (GLÓBULOS ROJOS 0 RH- Y PLASMA AB).
- Se eliminan otros elementos tóxicos secundarios a la hemólisis.
- Se eleva el hematocrito del paciente anémico.
- Se mejora la oxigenación tisular por la presencia de hemoglobina adulta en la sangre transfundida, con el consiguiente cambio en el desplazamiento de la curva de oxihemoglobina.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Luego de la estabilización inicial, el principal objetivo es la prevención del daño cerebral inducido por la hiperbilirrubinemia; esto requiere el tratamiento de las condiciones que hacen al sistema nervioso central más susceptible a los niveles elevados de bilirrubina. Además de los niveles elevados de bilirrubina, existen otros factores que afectan la barrera hematoencefálica: prematurez, anoxia, hipercapnia, acidosis, hiperosmolaridad, sepsis e hipotermia. Fundamentalmente, la acidosis respiratoria, más que la metabólica, es la que favorecería el depósito de bilirrubina en el cerebro. La corrección de la acidosis conduce a un incremento de la unión de la bilirrubina sérica a la albúmina, con la consiguiente disminución de la bilirrubina libre. Debe evitarse la utilización de fármacos que desplacen la bilirrubina, como por ejemplo, la infusión intravenosa de lípidos. La indicación sistemática de albúmina para mejorar la unión de la bilirrubina libre no ha demostrado cambiar el riesgo de ***kernicterus***.

La morbimortalidad de la exsanguinotransfusión ha sido largamente demostrada. Con la realización de ésta en condiciones ideales, extremando los cuidados en la infusión-extracción de sangre simultánea e isovolumétrica, se evitaría el riesgo mayor: los cambios de flujo sanguíneo cerebral. Actualmente, la mortalidad de la exsanguinotransfusión a nivel mundial se encuentra en <2%.

LAS COMPLICACIONES INTRA-EXSANGUINOTRANSFUSIÓN SON, EN GENERAL, BRUSCAS E INESPERADAS

a. Hiperkalemia: se evita utilizando concentrado de glóbulos rojos congelados (0 Rh-) con plasma fresco AB.
b. Hipocalcemia: puede ocurrir como consecuencia de la unión del calcio al citrato de la sangre transfundida. Esto puede prevenirse.
c. Hipomagnesemia: la cuantía de su descenso no justifica su corrección rutinaria durante el procedimiento.
d. Hipoglucemia: puede presentarse, luego de la EXT, como resultado de la estimulación de secreción de insulina por la glucosa infundida.
e. Cambios hemodinámicos: los cambios vinculados con la extracción e infusión de sangre pueden dar lugar a dramáticas alteraciones del gasto cardíaco y, por consiguiente, de la presión arterial, con manifestación electrocardiográfica y consecuencias multiorgánicas.

La ***inmunoglobulina intravenosa*** dada en condiciones óptimas no produce efectos indeseables; durante su administración, se debe monitorear la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La dosis óptima, el número de infusiones y la mejor preparación tienen que determinarse de acuerdo con cada centro, pero su eficacia ha sido demostrada ampliamente.

Las secuelas están vinculadas con el curso lógico de la propia enfermedad y con las complicaciones terapéuticas.

La anemia crónica es un factor relevante que incidirá en el buen desarrollo de ese RN, ya que, en la mayoría de las series que cuentan con seguimiento, la anemia tardía del lactante, que requiere correcciones, es un hecho frecuente.

Las transfusiones en los primeros meses de vida, el soporte con hierro por tiempo prolongado y la utilización de eritropoyetina como estimulante medular han cambiado en parte la evolución de estos niños.

Dentro de las secuelas más importantes de la enfermedad hemolítica se encuentran las neurológicas: en una serie extensa realizada se encontró que el riesgo de presentar una alteración en el examen neurológico aumentó en forma gradual con el nivel de bilirrubina sérica.

Entre los métodos sofisticados para medir la neurotoxicidad de la bilirrubina se encuentra el estudio audiométrico de respuesta evocada (BAER). Éste demuestra una correlación significativa entre las concentraciones de bilirrubina y los cambios de amplitud y latencia hallados.

El análisis de las ondas 1-111 o I-V reflejaron una mejoría de la función cerebral en asociación con el descenso de los valores de bilirrubina, luego de la exsanguinotransfusión, demostrando la posibilidad de variabilidad de la afectación del VIII Par en estudios secuenciales en un mismo RN, permitiendo aventurar un pronóstico evolutivo de la enfermedad.

Lester desarrolló un mecanismo complejo de análisis que involucraba la producción del llanto del neonato, demostrando que alteraciones de los principales músculos de la respiración, sistemas laríngeos y supralaríngeos, inervados por pares craneanos (IX-X-XI-XII), en asociación al Test de BAER, revelaban que las alteraciones características de la tensión de las cuerdas vocales pueden identificarse en asociación con la hiperbilirrubinemia.

La escala de comportamiento de Brazelton (BNBAS) permite reconocer alteraciones conductuales que, debido a la proximidad anatómica de los núcleos de los pares craneanos, estarían asociadas a las alteraciones previamente mencionadas.

Muchas de estas alteraciones cerebrales vinculadas con la hiperbilirrubinemia han sido demostradas en las necropsias de RN, con la impregnación amarillenta de los ganglios basales y de áreas del tronco cerebral.

Actualmente en los sobrevivientes, asociada a los tests descriptos, existe la posibilidad de medir el metabolismo energético por un procedimiento no invasivo como es la Resonancia Nuclear Magnética.

Hay que mencionar que un RN con este problema de eritroblastosis-hemólisis por Rh puede quedar con anemia por muchas semanas. Esto puede deberse a una continua hemólisis intramedular por la persistencia de títulos anti-D. En estos casos, no se detectarán signos de hemólisis. La liberación de los GR del RN a su circulación se produce cuando el anti-D ha disminuido a bajos niveles, de alrededor de 16.

RESUMEN

En orden de frecuencia, los Ag del sistema ABO causan respuesta inmune con mayor frecuencia, seguidos por el Ag D del sistema Rh; son menos frecuentes las respuestas inmunes debidas a otros antígenos del sistema Rh y luego los de otros sistemas de grupos y subgrupos sanguíneos. La severidad de la respuesta inmune es diferente ante cada Ag, siendo más severas las respuestas inmunes para Ag D y para otros Ag del sistema Rh (C, e, etcétera), comparada con la respuesta al Ag del grupo ABO, a pesar de ser éste el conflicto más frecuente. La enfermedad hemolítica perinatal por aloinmunización Rh (D), si bien se presenta con una frecuencia cada vez menor en función de adecuadas medidas preventivas, continúa siendo un gran desafío para la medicina perinatal. Actualmente, la mayoría de los niños afectados por esta enfermedad son el resultado de la falta de aplicación de medidas sencillas, económicas y eficaces de inmunoprofilaxis. La determinación del grupo sanguíneo a todas las embarazadas, la realización del test de Coombs indirecto en forma seriada durante la gravidez a las mujeres Rh negativo, y la administración de gammaglobulina hiperinmune anti-D en las situaciones de riesgo, son esenciales para disminuir la posibilidad de aloinmunización anti-D de mujeres Rh negativo. La implementación de estas medidas en las normas de asistencia perinatal y su cumplimiento (prevención primaria) son, sin duda, la medida más eficaz para lograr una disminución de la incidencia de esta enfermedad potencialmente mortal. Una vez que está presente la enfermedad en el feto o en el recién nacido, la tasa de mortalidad perinatal puede ser tan alta como del 10 al 30%. La

calidad de la asistencia perinatal juega un papel fundamental en reducir la mortalidad de los fetos-recién nacidos afectados. Cuando se presenta un caso, hay que utilizar todos los recursos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

Esta patología no podrá ser erradicada completamente. Así, el equipo de salud perinatal debe estar preparado para actuar adecuadamente cuando se presenta un caso. Para esto, el enfoque de asistencia progresiva según niveles de riesgo es fundamental, con una coordinación regional y adecuados mecanismos de derivación. De esta forma, estos pocos casos que anualmente se presentan podrán tener la asistencia requerida en el nivel adecuado.

Hoy en día, el control del feto severamente enfermo debe realizarse sobre la base de conceptos de medicina intensiva. El punto crucial en el tratamiento de estos casos sigue siendo el momento adecuado de interrumpir el embarazo. Para esta decisión hay que tenerse en cuenta dos elementos fundamentales:

- La gravedad de la enfermedad en el feto, es decir, la posibilidad de complicaciones intrauterinas que lleven a la muerte.
- La edad gestacional, fundamentalmente por la maduración pulmonar y la posibilidad de complicaciones que lleven a la muerte en el período neonatal,

Por último, la introducción de conceptos de inmunología para el tratamiento de esta enfermedad ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas. La administración de gammaglobulina humana inespecífica a altas dosis a la madre, al feto o al recién nacido, es un recurso terapéutico promisorio. Este tratamiento disminuiría la hemólisis y, por lo tanto, la necesidad de realizar transfusiones o exsanguinotransfusiones.

El buen resultado perinatal, con sobrevida sin secuelas, puede lograrse en la mayoría de los casos si se utilizan adecuadamente los métodos diagnósticos y terapéuticos. El progreso continuado de la medicina perinatal sin duda contribuirá a mejorar aun más los resultados.

Los estudios a largo plazo revelan resultados neurológicos normales en >90% de los niños. El futuro incluirá modulación selectiva del sistema inmune materno y hará que muchas de las cosas mencionadas en esta sección se conviertan en una rareza o algo de la historia.

BIBLIOGRAFÍA

- Bowman J. M. Supression of Rh Isoinmunization. Obs. and Gynec. 1978; 52:385-393.
- Bowman J. M. Haemolytic Disease Increasy. Resnik R. (Ed.): Maternal-Fetal Med.: Principies and Practic. W. B. Saunders, pág. 711, 1994.
- Chaves G., Mulinare J., Edmonds L. D. Epidemiology of Rh Disease of the Newborn in United States. J. A. M. A. 1991; 24:3270.
- Decaro J., Caldeiro-Barcia R. "Incidencia de individuos Rh(D) Negativos en algunas poblaciones del Uruguay." Dpto. Hemoterapia, Fac. de Medicina, Montevideo, Uruguay. IX reunión de A. L. 1. R. H., oct. 1984.
- Freda V. J., Gorman J. G., Pollack W. Successful Prevention of Experimental Rh Sens. in Man with an Anty-Rh Gamma2-Globulin Antibody Preparation. Tranfusion 1982; 4:26-32J964.
- Frigolleto F. D. Jr. et al. Intrauterine Fetal Tranfusion in 365 Fetuses during Fifty Years. Am. J. Obst. Gynec. 1981; 139:781.
- Harman C. R. Invasive Techniques in the Management of Alloinmune Anemia.
- Hughes R. G., Craig J., Murphy W. Causes and Clinical Consequences of Rhesus (D) Haemolytic Disease of the Newborn: A study of a Scottish Population, 1985-1990. Brit. J. Obster. Gynec. 1994; 101:297-300.
- Landestrein K., Weiner A. S. An Agglutinable Factor in Human Blood Recognized by Inmune Sera for Rhesus Blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940; 43:223.
- Le Van Kim C., Mouro L., et al. Molecular Cloning and Primary Structure of the Human Blood Group RhD Polypeptide. Proc. Natl. Atad. Sci. 1992; 89.10925-29.
- Miller A., Esto G., Surraco J. "Frecuencia de los Ag. de los sistemas Rh, MNSs, Kell, Duffy, Lutheran y Kidd en la población Uruguaya". Rev. Argen. de Tranf. N. 1982; 4: 67-70.
- Ney J. A., Socol S. L., Dooley S. N., MacGregor R. K. et al. Perinatal Outcome Following Intravascular Tranfusion in Severely Isoinmmunized Fetuses. Int. J. Gynec. Obst. 1991; 35:41-46.
- Weinwe M., Lingman G., et al. Management of Fetal Hemolytic Disease by Cordocentesis: Outcome of Treatment. Am. J. Obst. Gynec. 1991; 165: 1302.
- Bowman J. M., Pallo de J. M., Penstom L. E. Fetomaternal Transplacental Hemorrhage during Pregnancy and after Delivery. Vox Sang 1986; 5 1: 117.
- Brown P. J., Evans J. P., Sinor L. T. Rhesus D Antigen A Diciclohexylcarbodimide Binding Proteolipid. Am. J. Pathol.1983; 110: 127.
- Cauchi M. Obstetric and Perinolal Inmunology. Eduard Arnold (Ed) Publishers. Cap. 4, 73 - 81, 1981.
- Chown B. Anemia from Fleeding of the Fetus into the Mother's Circulation. Lancet 1954; 1: 1213.
- Clark D. A. Red Cell Antibodies in Pregnancy. Lancet 1996; 345: 458-6.
- Coombs R. R., Mourant A. E., Race R. R. A New Test for the Detection of Weak Incomplete Rh Aglutinins. Br. J. Exp. Pathol. 1945; 26:225.
- Darrow R. R. Icterus Gravis (Erythroblastosis Neonatorum Examination of Etiologic Considerations). Arch. Patol. 1938; 25: 378.
- Diamond L. K, Blackfon K. D., Baty J. M. Eritroblastosis Fetalis and its Association with Universal Edema of the Fetus, Icterus Gravis Neonaturum and Anemia of the Newborn. J. Pediatr. 1932; 1:269.
- Landsteiner, K., Neiner A. S. An Agglutinahle Factor in Human Blood Recognized by Inmune Sera for Rhessus Blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1940; 43:233.
- Levine P., Katziam E. M., Burnhauen L. Isoinmunization in Pregnancy its Possible Hearing on the Etiology of Eritoblastosis Fetalis. J. A. M. A. 1941; 116:825.
- Mollison P. L. Blood Transfusion in Clinical Medicine. Sixth Edition Blakwell. Scientific Publication, Cap. 8, p. 338, 1979.
- Race R. R., Sanger R. Blood Groups in Man. (Ed) Blakwell Scientific Pub., Oxford, 1950.
- Wiener A. S. The Rh-Hr Blood Types: Serology, Genetics and Nomenclature. Trans N. Y. Acad. Sci.1951; 13:198.

- Allen F. H. Jr., Diamond L. K., Vaughan V. Eritroblastosis Fetalis, VI. Prevention of Kernikterus. Am. J. Dis. Child. 1850; 80:779.
- Alíen F. H. Jr., Diamond L. K., Jones A. R. Eritroblastosis Fetalis IX. Problems of Stillbirth. N. England J. of Medicine. 1950; 251:453.
- Alonso J., Varela S., Scasso J. "Patrón sinusoidal de la frecuencia cardíaca fetal." Archivo Ginec. Obst. 1982; Vol. 31(2): 489-492.
- Arias F. Eritroblastosis Fetal. Guía práctica para el embarazo y parto de alto riesgo. pp. 115-130, Mosby-Doyma Libros, 2° Edición, 1994.
- Berlin G., Selbing A. T., Gottbal J. Plasma Exchange and Intravenous Inmunoglobuline Treatment of the Mother to Diminish Fetal Rhesus Hemolitic Disease. Transfus. S. C. 1.; 11(1990) 85.
- Chitkara U., Bussel J., Alvarez M. et al. High Dose Intravenous Gammaglobuline: Does It Have a Role in the Treatment of the Severa Erithroblastosis Fetalis? Obst. Gynecol. 1990; 703.
- Cope J., Graunnum P., Belanger K. Pulsed Doppler Flow Velocity. Wave Forms Before and After Intrauterine Tranfusion in Several Eritroblastosis Fetalis. Am. J. Obs. Ginec. 1988; 158:768.
- Bowman J. M. Haemolityc Disease (Eritroblastosis Fetalis).
- Daffos F., Cappella-Pavlosky M., Forrestier F. A New Procedure for Fetal Blood Sampling in Utero: Preliminary Results of Fifty-Three Cases. Am. J. Obst. Gynec. 1983; 146: 985-987.
- Daffos F., Cappella-Pavlosky M., Forrestier F. Fetal Blood Sampling during Pregnancy with Use of a Needle Guided by Ultrasound: A Study of 606 Consecutive Cases. Am. J. Obst. Gynec. 1985; 153: 655.
- Diamond L. K., Blackfan K. D., Baty J. M. Eritroblastosis Fetalis and its Association with Universal Edema of Fetus, Icterus Gravis Neonatarum and Anemia of the Newborn. J. Pediatric 1932; 1:269.
- Frigolletto F. D., Green M. F., Bencarraf B. R. et al. Ultrasonographic Fetal Survillance in Managament of the Issoinmunized Pregnancy. N. England J. Med. 1986; 315:430-432.
- Gollin Y. G., Copel J. A. Management of the Rhsensitized Mother. Clinics in Perinatology. Vol. 22. N°3. pp. 545-559, 1995.
- Strandness D. E. Jr. Duplex Screnning in Vascular Disorders. Rayen press. 2da. Edición. pp. 1-25/273-317, 1993.
- Vidal H. "Ecografía" (Cap. 7.6) Enf. Hemolítica perinatal por aloinmunización Rh(d). Academia Nac. de Medicina. P. 51, 1983.
- Walker A. H. Liquor Amnio Studies on the Prediction of the Newborn. Brit. Med. J., 1957; 2:376.
- Alonso J. G., Decaro J., Marrero A., Lavalle E., Martell M., Cuadro J. C. J. Perinat. Med. 1994; 22: 415-419.
- Scasso J., Decaro J., Cuadro J. C., Lientier G., Alonso J. G., Varela S., Enfermedad Hemolítica Perinatal por aloinmunización Rh (D). Academia Nacional de Medicina. Ediciones de la Plaza, 1983.
- Apgar V. A Proposal for New Method of Evaluation of the Newborn Intant." Anesth. Analg.1953; 32:260.
- Ohis R.,Wirkus P.,Christersen R. D. "Tratamiento de la anemia tardía secundaria a enfermedad hemolítica Rh mediante eritropoyetina recombinante". Pediatrics 1992; 34:268-70.
- Oski, F. A., Naiman J. L. Erytroblastosis Fetalis. En: Hematologic Problems in the newborn. Ed. 4, Philadelphia, W. B. Saunders, p. 283, 1982.
- Phibbs R. H., Johnson P., Kitterman A., Gregory G. A., Tooley W. H. Cardiorespiratory Status of Erytroblastotic Infants. Pediatrics 1972; 49:5-13.
- Queenan J.,Tomai T., Ural S., King J. Deviation in Amniotic Fluid Optical Density at a Wavelength of 450 nm in Rh-Inmunized Pregnancies from 14 to 40 Weeks' Gestation: A Proposal for Clinical Management. Am. J. Ostet. Gynecol. 1993; 168: 13706.
- Shannon, K. Recombinant Human Erytropoitin in Neonatal Anemia. Clin. Perinatol.1995; 22:627.
- Strauss R. Red Blood Cell Transfusion Practices in the Neonate. Clin. Perinatol.1995; 22:641.
- Weinblatt M. Treatment of Immune Hemolytic Anemia with Gammaglobulin. Pediatrics 1987; 110:817.
- Molison P. L., Engelfriet C. P., Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 9th ed. Oxford, Blackwell Scientific Puhlications, 1993.
- Manual Técnico; American Association of Blood Banks (A. A. B. B.) 12 edition. Bethesda, Maryland, 1996.
- Bowman J. M. The Prevention of Rh Immunization. Tranfus. Med. Rev.1985; 2:129.
- Cuadro J.C., Scasso J.C., Decaro J., Gutiérrez C., Alonso J. G., Varela S., Miller A. "Normas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hemolítica por conflicto Rh". Servicio Nacional de Sangre. M. S. P., 1982.
- Heddle N.M., Klama L., Frassetto R. et al. A Retrospective Study for Determine the Risk of Red Cell Alloimmunization and Transfusión during Pregnancy. Transfusion 1993; 33:17-20.
- Sanison D., Mollison P. L. Effect on Primary Rh Immunization of Delayed Administration of Anti Rh. Immunology 1975; 28:349.
- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed,2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II, Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.
- Brinc D., Lazarus A.H. Mechanisms of anti-D Action in the Prevention of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 185-91.
- Brinc D., Le-Tien H., Crow A.R., Freedman J., Lazarus A. IgG-Mediated Immunosuppression is not Dependent on Erythrocyte Clearance or Immunological Evasion: Implications for the Mechanism of Action of Anti-D in the Prevention of Haemolytic Disease of the Newborn? Br J Haematol. 2007; 139(2):275-9.
- Dorn I., Schlenke P., Härtel C. Prolonged Anemia in an Intrauterine-Transfused Neonate with Rh-Hemolytic Disease: No Evidence for Anti-D-Related Suppression of Erythropoiesis in Vitro. Transfusion 2010; 50(5):1064-70.
- Correa M.D. Jr., Castro M.J., Cabral A.C., Apocalypse I.M., Leite H.V. Influence of Fetal Anemia on Fetal Splenic Artery Doppler in Rh-Alloimmunized Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 2009; 25(1):3-7.
- van den Akker E.S., de Haan T.R., Lopriore E., Brand A., Kanhai H.H., Oepkes D. Severe Fetal Thrombocytopenia in Rhesus D Alloimmunized Pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199(4):387.e1-4.
- Mesogitis S., Daskalakis G., Pilalis A., Papantoniou N., Antsaklis A. Fetal Intravascular Transfusion for Hydropic Disease Due to Rhesus Isoimmunization. Fetal Diagn Ther. 2005; 20(5):431-6.
- Craparo F.J., Bonati F., Gementi P., Nicolini U. The Effects of Serial Intravascular Transfusions in Ascitic/Hydropic RhD-Alloimmunized Fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25(2):144-8.
- Moise K.J. Jr. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2002; 100(3):600.
- Moise K.J. Jr. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2008; 112(1):164-76.
- Maciuleviciene R., Gaurilcikas A., Simanaviciute D., Nadisauskiene R.J., Gintautas V., Vaitkiene D., Baliutaviciene D.K. Fetal Middle Cerebral Artery Doppler Velocimetry in Cases of Rhesus Alloimmunization. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008; 21(6):361-5.
- Avent N.D. RHD Genotyping from Maternal Plasma: Guidelines and Technical Challenges. Methods Mol Biol. 2008; 444:185-201.

2a DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DE UN RECIÉN NACIDO CON ICTERICIA Y TRATAMIENTO CON FOTOTERAPIA

Analia Gaidimauskas | Juan Carlos Guerra (con colaboración de Augusto Sola)

1. ICTERICIA. EL PROBLEMA CLÍNICO

La ictericia es el más común de los signos clínicos en Neonatología y la principal causa de readmisión hospitalaria luego del nacimiento. La hiperbilirrubinemia neonatal más frecuente es debida a un aumento en la bilirrubina sérica no conjugada o indirecta, cuyo signo clínico es la ictericia. Aún existe desconocimiento sobre puntos clave del problema del recién nacido ictérico, como por ejemplo, no tener una definición universal de qué es hiperbilirrubinemia indirecta significativa, la cual, para muchos, fluctúa entre 12-20 mg/dl, y cuáles son los niveles de bilirrubinemia indirecta realmente seguros de acuerdo con horas de vida y edad gestacional. La ictericia se observa al evaluar la coloración amarillenta de la piel, las mucosas y la membrana esclerótica; es difícilmente perceptible hasta que los niveles de bilirrubina indirecta superan los 5 mg/dl y también depende el observador y de la iluminación del ambiente. Deseamos dejar bien claro -ojalá que para siempre- en cada centro de cada país que si el problema cursa, además, con aumento de la bilirrubina conjugada o directa, el enfoque es muy diferente. Habitualmente, la bilirrubina directa es <1,0-1,5 mg/dl. En algunos casos de hiperbilirrubinemia indirecta, como hemólisis importante, la bilirrubina directa se eleva algo, supera los 2-3 mg/dl, y la coloración de la piel del RN es más verdosa. En esta sección, debemos recordar que la luminoterapia NO es tratamiento para la hiperbilirrubinemia directa: peor aún, el uso de luminoterapia cuando la bilirrubina directa está elevada ocasiona lo que se ha denominado el "síndrome del bebé bronceado", color producido por el acúmulo en la piel de los productos de fotodegradación de la bilirrubina directa. Cuando esto sucede, hay cierto riesgo que dichos pigmentos también pasen la barrera hematoencefálica e impregnen zonas cerebrales con lesiones permanentes subsecuentes. Por lo tanto, se recomienda que NUNCA se utilice luminoterapia cuando la bilirrubina directa es >3 ó 3,5 mg/dl. Por ejemplo, no usar luminoterapia cuando la concentración de bilirrubina total es de 22 mg/dl y la bilirrubina directa de 5 mg/dl (por lo tanto, la bilirrubina indirecta es 17 mg/dl). Si la bilirrubina indirecta sigue subiendo y alcanza valores que indican mucho riesgo, se procederá con la exsanguinotransfusión. Obviamente y por las mismas razones, está contraindicado usar luminoterapia en RN con patología que se asocian con hiperbilirrubinemia directa, como hepatitis neonatal, infecciones intrauterinas, atresia de vías biliares, daño hepático por nutrición parenteral o sepsis.

En esta sección, se tratan los problemas de la hiperbilirrubinemia no conjugada o **indirecta**; cada vez que usemos los términos hiperbilirrubinemia, bilirrubinemia y bilirrubina, nos estaremos refiriendo a la fracción **indirecta**. Cuando no sea así, mencionaremos específicamente que se trata de bilirrubina **directa**.

Si bien la incidencia de la hiperbilirrubinemia **indirecta** tiene íntima relación con edad gestacional, patologías asociadas, tipo de alimentación, razas y áreas geográficas, se calcula que el 60% de los recién nacidos la presentan. Para la mayoría de los recién nacidos, se trata de una situación benigna, pero debido al riesgo potencial de la toxicidad de la bilirrubina sobre el sistema nervioso central (encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda y su secuela, el Kernicterus) es necesario observar y controlar a todos.

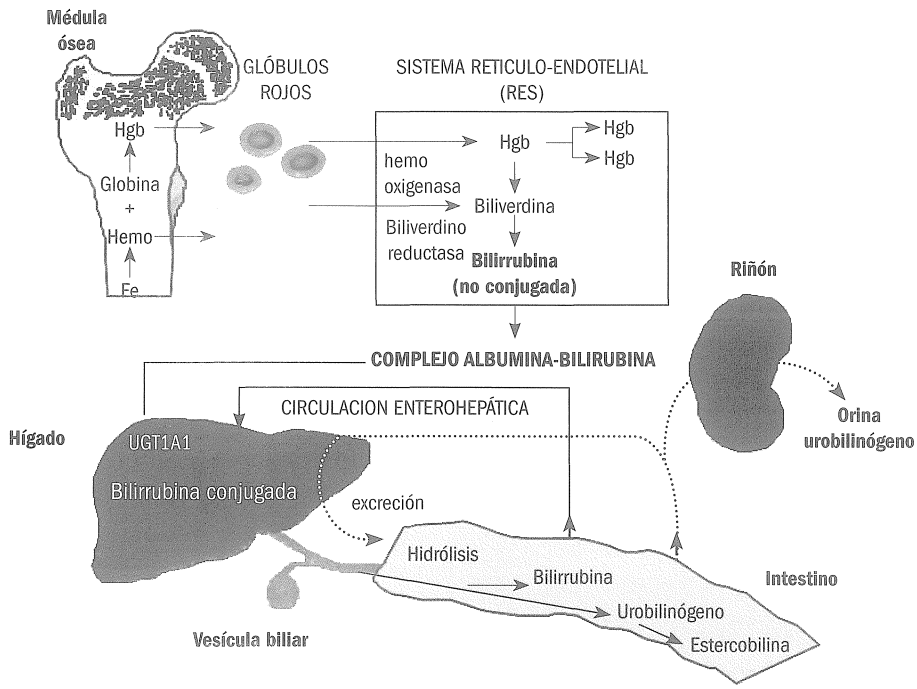
Las guías de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) sobre el manejo de la hiperbilirrubinemia recomiendan realizar una determinación de bilirrubina sérica o trascutánea en todo recién nacido ictérico en las primeras 24 hs de vida. La repetición de los controles dependerá de la zona en que dicho nivel caiga, de la edad del niño (en horas) y de la evolución de los valores de bilirrubinemia.

La bilirrubina es la resultante del metabolismo de la hemoglobina (Hgb) (Figura 1).

La bilirrubina tiene dos estados: conjugada (directa) y no conjugada (indirecta) (Tabla 1).

El hígado del recién nacido tiene una capacidad limitada para procesar la bilirrubina no conjugada. De esta forma, los recién nacidos son propensos a una acumulación de bilirrubina no conjugada y pueden desarrollar ictericia (hiperbilirrubinemia) con concentraciones de bilirrubina sérica en un rango de severidad que va de niveles mínimos a niveles potencialmente tóxicos. La bilirrubinemia normal en un adulto sano es de alrededor de 1 mg/dl, y en los RN en los primeros días no suele ser inferior a 6-8 mg/dl.

>> FIGURA 1.



Metabolismo de la Hemoglobina (Hgb). El aumento de la bilirrubina indirecta (no conjugada o directa) puede ser patológico (hemólisis, inadecuada función hepática, etcétera), fisiológico (el más común en los recién nacidos dentro de la primera semana de vida), por alimentación con leche materna (se cree que la alimentación a pecho y la baja ingesta calórica asociada con las dificultades en el amamantamiento aumentan la circulación entero hepática).

>> TABLA 1. Hiperbilirrubinemia

INDIRECTA	DIRECTA
No conjugada.	Conjugada.
No soluble en agua.	Hidrosoluble.
Soluble en grasa. Se deposita en tejido graso: piel, cerebro.	El aumento excesivo provoca daño hepático.
Dificultad para excretar. Debe ser metabolizada por el hígado (enzima UGT1A1) para convertirla en bilirrubina directa (**Figura 1**). O vía foto-isomerización y foto-oxidación, convertirla en lumirrubina para su posterior eliminación (**Figura 4**).	Excretada por las heces y orina.

1.1 TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración de bilirrubina circulante o evitar que aumente. En la actualidad, los tratamientos aplicados para esta patología son: la fototerapia, la exsanguino-transfusión y la terapéutica farmacológica, siendo la primera la más estudiada y con mejores estudios de seguridad.

La *fototerapia* es un método no estandarizado, que consiste en utilizar la energía lumínica para modificar la forma y la estructura de la bilirrubina, convirtiéndola en moléculas que pueden excretars; y puede ser usada sólo para reducir los niveles de bilirrubina indirecta.

La *exsanguino-transfusión*, se aplica para la remoción de la circulación de bilirrubina en sangre y se reserva para los casos en los que los niveles de bilirrubina sérica son muy elevados o en los cuales la fototerapia no fue efectiva.

La *terapéutica farmacológica* se basa en inhibir la producción de bilirrubina a través de un efecto competitivo sobre la Hem oxigenasa, enzima fundamental del catabolismo del Hem, que todavía está en fase de ensayos clínicos.

1.2 FÍSICA DE LA LUZ

La luz blanca está compuesta de muchos colores diferentes, cada uno de los cuales se identifica en el espectro electromagnético visible con una longitud de onda (Figura 2).

Los cuerpos tienen un color determinado porque las sustancias que los componen tienen una absorción preferencial del espectro visible y reflejan los colores que no absorben (ese reflejo es el color que percibe el ojo humano).

1.3 FOTOSENSIBILIDAD DE LA BILIRRUBINA

Cuando una molécula absorbe un fotón de luz es excitada. Las sustancias fotoestables decaen rápidamente a su estado original sin cambiar su estructura y las sustancias fotosensibles cambian con la exposición a la luz, ya sea con un cambio estructural o bien interactuando en el estado excitado con otras moléculas.

La bilirrubina es **fotosensible**. Es una sustancia amarilla que absorbe luz en la región azul. Durante la fototerapia, ocurren varias reacciones fotoquímicas que han sido estudiadas extensivamente in vitro e in vivo.

Se deben considerar dos conceptos:

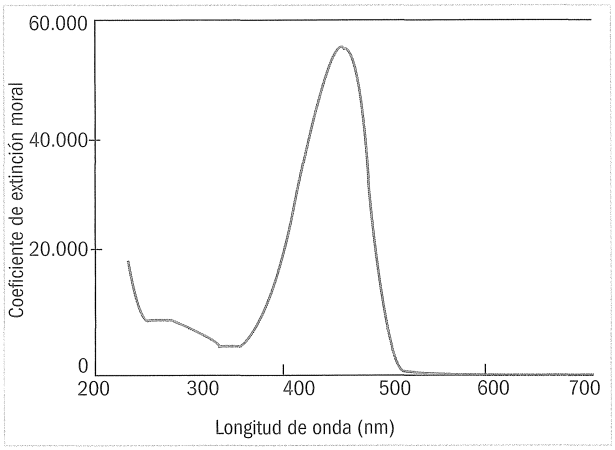
ESPECTRO DE ABSORCIÓN

Esto define las longitudes de onda que son absorbidas mejor por la sustancia en cuestión. La bilirrubina absorbe como máximo a 450 nm[5] como se muestra en la Figura 3.

ESPECTRO DE ACCIÓN

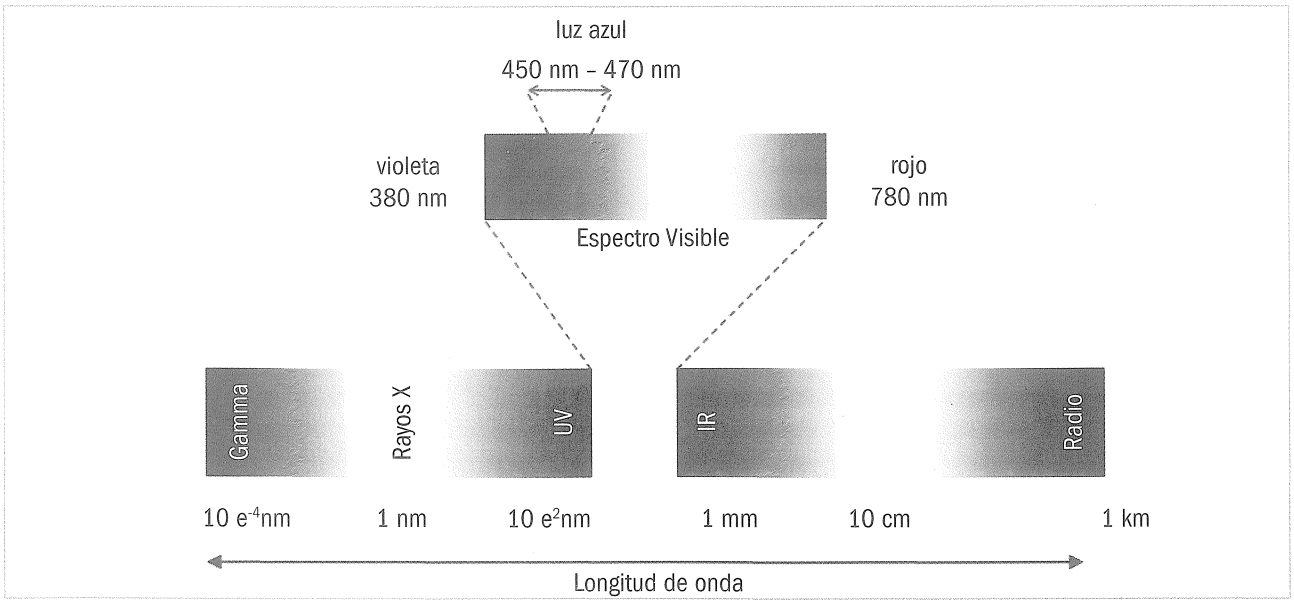
Esto define la longitud de onda más efectiva en producir el efecto terapéutico deseado. El espectro de acción para una sustancia difiere *in vitro* e *in vivo*. *In vitro* es el mismo que el espectro de absorción, pero in vivo es dependiente de muchos factores tales como:

>> FIGURA 3.



Coeficiente de extinción molar de la bilirrubina disuelta en cloroformo. La bilirrubina tiene un coeficiente de extinción molar de 55,000 $M^{-1}cm^{-1}$ a 450,8 nm[6].

>> FIGURA 2.



Espectro electromagnético. Luz visible.

- La absorción competitiva de otros componentes.
- La penetración de la luz a través de la piel.
- El efecto de dispersión.
- La tasa de liberación de los diversos fotoproductos.

Aunque el espectro de acción de la bilirrubina in vivo no ha podido ser determinado, hay estudios que demuestran que la luz azul (455 - 465 nm) es la más efectiva, lo cual coincide con lo que sucede con el espectro de absorción determinado in vitro.

1.4 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA FOTOTERAPIA

La fototerapia convierte la bilirrubina que está presente en los capilares superficiales y en el espacio intersticial a isómeros solubles en agua que son excretables sin pasar por el metabolismo del hígado (Figura 4). La fototerapia no es útil en neonatos con niveles elevados de bilirrubina conjugada.

Cuando las moléculas de bilirrubina absorben la luz, ocurren dos procesos fotoquímicos principales: la ***fotoisomerización*** y la ***fotooxidación***. La fotoisomerización es la reacción fotoquímica por medio de la cual la bilirrubina no conjugada se convierte en ***fotobilirrubina*** y en ***lumirrubina***. A diferencia de la bilirrubina no conjugada, la fotobilirrubina puede ser excretada vía hepática sin la conjugación, pero su *clearance* es muy lento y su conversión es reversible.

La lumirrubina no es reversible. Aunque se forma mucho menos lumirrubina que fotobilirrubina, la lumirrubina es eliminada del suero mucho más rápidamente, y es probable que la formación de lumirrubina sea principalmente responsable de la disminución de la bilirrubina sérica.

Existe otro proceso, llamado fotooxidación, donde la molécula de bilirrubina es oxidada y puede ser excretada en la orina. Este es un procedimiento lento, requiere oxígeno y aporta una contribución mínima para la eliminación de bilirrubina durante la fototerapia.

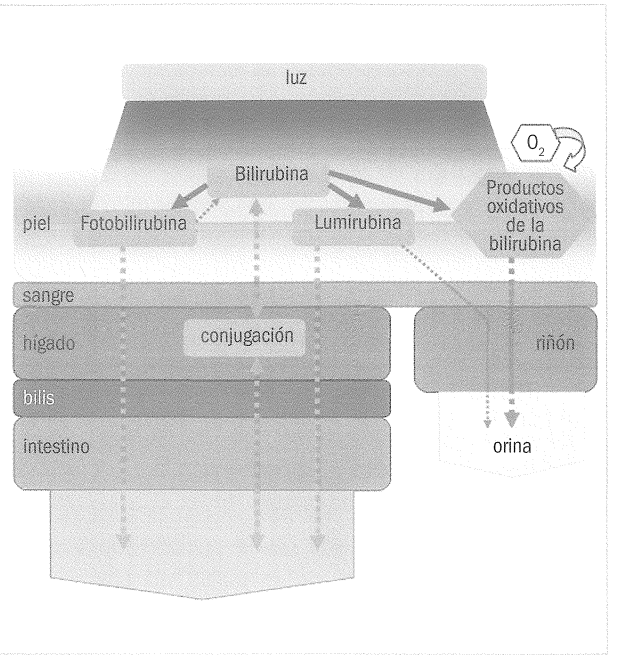
La fototerapia se parece mucho a una droga percutánea. Cuando ilumina la piel, una infusión de fotones de energía, como moléculas de una medicina (droga), es absorbida por la bilirrubina, de la misma manera que una molécula de medicina (droga) se une a un receptor[8].

2. FOTOTERAPIA: EL PROBLEMA PRÁCTICO

El problema práctico consiste en elegir el tipo de luz más conveniente para lograr un tratamiento de fototerapia efectivo. Existen distintas tecnologías de luces utilizadas en los equipos de fototerapia, que actualmente se ofrecen en el mercado (Tabla 2). Para poder evaluar y comparar los tipos de luces y su efecto terapéutico, es importante identificar y entender los factores que tienen influencia en la forma en que actúa la fototerapia (DOSIS):

- Longitud de onda de la luz (nm). Para garantizar un tratamiento efectivo, es necesario que la luz utilizada emita la longitud de onda terapéutica (450-550 nm).

>> FIGURA 4.



Mecanismo de acción de la fototerapia: La luz penetra la superficie de la piel y cambia químicamente la molécula bilirrubina a una forma soluble en agua. La molécula soluble es excretada por orina o heces. Algunas de estas moléculas vuelven a cambiar a su forma original (efecto rebote)[7].

- Irradiancia (μw/cm²/nm). Para garantizar un tratamiento efectivo, es necesario que la intensidad de la luz utilizada supere los 4 μw/cm²/nm.
- Área de superficie corporal expuesta (cm²). Para garantizar un tratamiento efectivo, es importante asegurar la proyección de la luz utilizada en forma homogénea sobre el paciente (superficie efectiva) y sobre la mayor cantidad de piel posible.
- Duración de la exposición a la fototerapia. Es importante la prevención de los efectos neurotóxicos de la hiperbilirrubinemia, garantizando un tratamiento de fototerapia efectivo en el menor tiempo posible. La AAP[3] recomienda la fototerapia intensiva.

Todos estos factores están estrechamente vinculados entre sí, como veremos a continuación.

2.1 FACTOR: LONGITUD DE ONDA

Considerando el espectro de absorción de la molécula de bilirrubina, el color de la luz (longitud de onda) más adecuada terapéuticamente sería la del rango de luz azul-verde (400-550 nm). La longitud de onda dentro del espectro visible se mide en nanómetros (nm).

>> **TABLA 2.** Comparación de distintas tecnologías de luces para fototerapia

TIPO DE LUZ	LONGITUD DE ONDA (EMISIÓN)	IRRADIANCIA (*)	VIDA ÚTIL DE LA LUZ	IRRADIANCIA EN EL TIEMPO DE VIDA ÚTIL
Tubos fluorescentes (**Figura 6**)	Tubos blancos: 380-650 nm Tubos azules: 400-525 nm	Tubos blancos: 2-6 µw /cm²/nm Tubos azules: 14-20 µw /cm²/nm	2.000 hs	Decae 44%[13]
Lámparas halógenas (spot) (**Figura 5**)	Luz blanca 380-650 nm	8-15 µw /cm²/nm	500 hs	Constante
LEDs (**Figuras 7 y 8**)	Luz LEDs azules 460-465 nm	>30 µw /cm²/nm	10.000 hs	Decae 25% (**Figura 10**)

(*) Valores medidos con radionanometro Olympic Bilimeter a 70cm de distancia.

Nota 1: Además de las tecnologías mencionadas en este cuadro, también existen almohadillas de fototerapia de fibra óptica.

Nota 2: La tecnología de "liquid emission diodes" LEDs es la más nueva aplicada para la fototerapia.

2.1.1 LUZ BLANCA

La luz visible o luz blanca contiene longitud de onda azul (Figura 2).La luz del sol, la fuente original de la luz blanca, es extremadamente efectiva en limpiar la bilirrubina. De hecho, los beneficios del tratamiento con fototerapia surgieron por primera vez en 1.956: en una nursery de un hospital de Essex (Inglaterra) se observó que, cuando los recién nacidos ictéricos eran expuestos al sol, disminuían la coloración amarillenta de su piel[8].

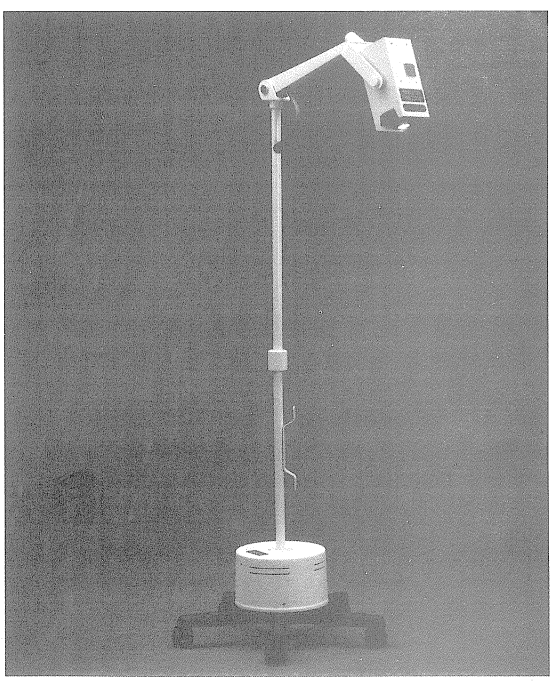
La radiación solar que alcanza la superficie de la tierra tiene distintos componentes: consiste en radiación ultravioleta (UV) de 290-380 nm (la capa de ozono de la atmósfera terrestre filtra la radiación ultravioleta de menos de 290 nm), el espectro visible entre 380-770 nm y el infrarrojo (IR) cercano a 770-1.000 nm. Al mediodía, la luz solar tiene una intensidad pico en la región azul-verde (450-460 nm).

Es importante evitar la exposición de un recién nacido a las longitudes de onda de la luz que no tienen beneficios terapéuticos en disociar la bilirrubina, pero que podría tener efectos significativos por sí mismas. El filtrado de la luz ultravioleta e infrarroja es un ejemplo obvio, pero es muy probable que buena parte del espectro interviniente (350-650 nm) sea también innecesario.

Todo esto lleva a la conclusión que no es recomendable la exposición al sol, ya que aunque éste provee suficiente irradiancia en la longitud de onda terapéutica, las dificultades prácticas en exponer con seguridad a un recién nacido desnudo evitando quemaduras (radiación infrarroja) y lesiones en la piel (radiación ultravioleta) enfatizan la no utilización de la luz solar como una herramienta confiable.

Las lámparas de luz halógena son un ejemplo de luz blanca utilizada en equipos de fototerapia. Este tipo de equipos tienen la ventaja de ser compactos (Figura 5), con posibilidad de incorporarse a cunas térmicas, pero generan calor (radiación infrarroja) y deben respetarse las distancias que sugiere el fabricante (alrededor de 70 cm) según el modelo, para evitar quemaduras en el paciente. Estos equipos tienen lentes que focalizan el haz de luz, generando un campo de acción homogéneo y, además, filtran la radiación ultravioleta indeseable. La luz blanca tiene la ventaja de permitir evaluar el color de la piel del bebé en forma precisa.

>> **FIGURA 5.**



Equipo de fototerapia de luz halógena tipo spot MEDIX modelo LU-4.

2.1.2 LUZ AZUL

No hay duda que las longitudes de onda azules (425-475 nm) son las más efectivas para limpiar la bilirrubina.

La fototerapia tradicional de tubos fluorescentes es la más comúnmente empleada. No todos los tubos fluorescentes son iguales. Los tubos fluorescentes más utilizados son los blancos y azules, y la combinación de ambos (Figura 6). Es importante destacar que existen tubos fluorescentes azules (TL52/BB Philips, F20T12/BB General Electric), que son especiales para el tratamiento de fototerapia, ya que en su espectro de emisión ofrecen mayor intensidad (irradiancia) que las luces halógenas en la banda de longitud de onda terapéutica.

La desventaja de la utilización de luces azules es la dificultad en determinar el color real de la piel del bebé porque éste aparece cianótico bajo la luz azul. Además, se ha reportado que el personal que está trabajando cerca de las luces azules experimenta, a menudo, dolores de cabeza y nauseas.

Una nueva tecnología introducida en los equipos de fototerapia en los últimos años son los ***Diodos Emisores de Luz*** (LEDs). A diferencia de las lámparas halógenas o tubos fluorescentes, las cuales poseen un espectro de emisión muy ancho (toda la luz emitida se distribuye en una gran cantidad de colores o longitudes de onda), los LEDs poseen una emisión de banda muy angosta por lo que toda la energía emitida se concentra en el color (longitud de onda) deseado. Esta mayor calidad o pureza de la luz implica que los LEDs azules emiten exclusivamente luz azul (450nm a 470nm), la cual ha probado clínicamente ser la más efectiva en la degradación de la molécula de bilirrubina, ya que se transmite fácilmente a través de la piel y es absorbida completamente por la molécula de bilirrubina.

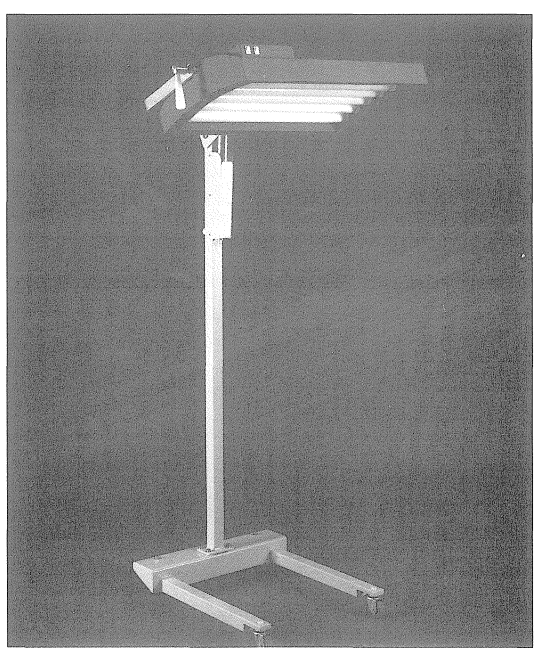
Los LEDs azules utilizados en los equipos de fototerapia no emiten valores significativos de radiación UV e infrarroja (luz fría). (Figura 7). Esto implica menores pérdidas insensibles de fluidos (deshidratación) y ausencia de lesiones o quemaduras en la piel. Además, la ausencia de estos dos tipos de radiación emitidas en la luz de tratamiento permite que el equipo se coloque tan cerca del neonato como se desee, logrando por lo tanto mayores valores de intensidad y minimizando los tiempos de exposición.

2.2 FACTOR: IRRADIANCIA

La irradiancia es una medida del nivel de intensidad del flujo radiante, que impacta en una unidad de área. El término general "irradiancia" incluye el flujo radiante a través de todo el espectro electromagnético. La irradiancia está expresada en watts por metro cuadrado o en términos prácticos, microwatts (µw) por centímetro cuadrado (cm^2).

Una especificación precisa de irradiancia para un equipo de fototerapia debe incluir la banda del espectro a la cual está hecha la medición. Por este motivo, la unidad comúnmente utilizada para medir la irradiancia es:

>> FIGURA 6.



Equipo de fototerapia de tubos fluorescentes (convencional) MEDIX LU-6T. Incluye 4 tubos fluorescentes azules tipo BB y 2 tubos fluorescentes blancos.

>> FIGURA 7.



Es importante que los equipos de fototerapia se puedan posicionar fácilmente sobre cunas, incubadoras y cunas de calor radiante. Esto requiere movilidad, es decir una base con ruedos con freno y un ajuste fácil en altura y ángulo. Equipo de fototerapia de LEDs MEDIX MediLED.

µw / cm² / nm

µw: cantidad de luz medida (unidad de energía)

cm²: área sobre la que se mide

nm: banda de luz que se está midiendo

La ***irradiancia*** de los equipos de fototerapia se mide con ***radionanómetros.*** Éstos son instrumentos que miden la irradiancia en una banda de longitudes de onda específica. El valor de medido varía en mayor o en menor medida con cada radionanómetro comercial disponible. Esto se debe a que el filtro del instrumento de medición (ventana de detección) está calibrado para detectar esa banda de longitudes de onda específica. Cuanto más se acerque o sintonice la ventana de detección del radionanómetro a la banda de longitud de onda que emite la luz de fototerapia, mayor será la lectura de irradiancia del instrumento. Cada fabricante de equipo de fototerapia recomienda el uso de un medidor en particular, que es el medidor que utilizó para determinar la especificación de irradiancia de su equipo (Figura 8). Si se mide ese equipo de fototerapia con distintos radionanómetros, seguramente se obtendrán lecturas diferentes de las especificadas por el fabricante[9].

Medir la irradiancia de un equipo de fototerapia es importante para verificar si los niveles de luz entregados se encuentran dentro del rango de irradiancia efectiva para el tratamiento, teniendo en cuenta que existe un decaimiento de la intensidad de la radiación en el tiempo. Esto es muy marcado en los tubos fluorescentes que, en algunos casos, pierden su efectividad antes de concluir las 2.000 hs de vida útil de la luz (Tabla 2).

Se ha demostrado que para una fototerapia efectiva, el nivel mínimo de irradiancia debe ser 4 µw/cm²/nm. Todo indica que cuanto más alta es la DOSIS, la bilirrubina es procesada más rápidamente. Esto es, a mayor irradiancia, menor tiempo de tratamiento. La AAP sugiere que para valores de irradiancia mayores a 35 µw/cm²/nm, se llegaría a una saturación y radiaciones de irradiancia más alta no son efectivas (Figura 9). Esto no sería muy exacto, ya que ensayos clínicos próximos a publicarse estarían comprobando que, al utilizar 40 µw/cm²/nm, se reducen los tiempos de tratamiento.

Debido a la mayor eficiencia en la conversión de energía, la tecnología de LEDs permite lograr valores de irradiancia superiores a la de los tubos fluorescentes o lámparas halógenas. Está demostrado clínicamente que, a mayores valores de irradiancia, los valores de bilirrubina en sangre decaen más rápidamente, por lo que esta ventaja se traduce en una mayor eficacia terapéutica[10] y, por lo tanto, un menor tiempo de tratamiento y de internación.

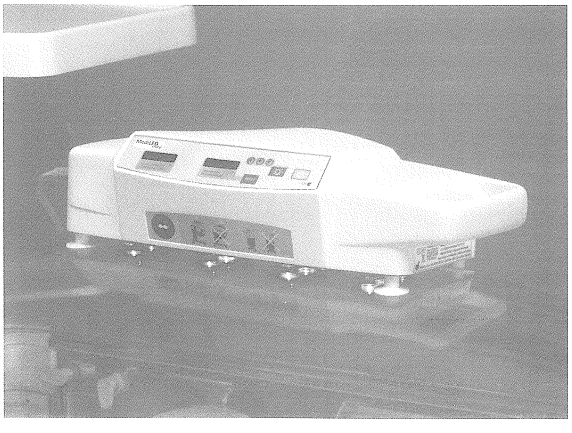
Los equipos convencionales (tubos fluorescentes) entregan una irradiancia de hasta 20 µw/cm²/nm. Los valores requeridos por la AAP[3] para la fototerapia intensiva (irradiancia mayor a 30 µw/cm²/nm) se pueden alcanzar usando la tecnología de LEDs (Tabla 2).

El tiempo transcurrido hasta que la irrandiancia decae un 25% del valor inicial (vida útil) de los paneles de LEDs como fuente de luz es de aproximadamente 10.000 horas, en contraste con las 1.000 a 2.000 horas de los tubos fluorescentes o las 500 horas de las lámparas halógenas (Figura 10).

2.3 FACTOR: ÁREA DE SUPERFICIE CORPORAL EXPUESTA

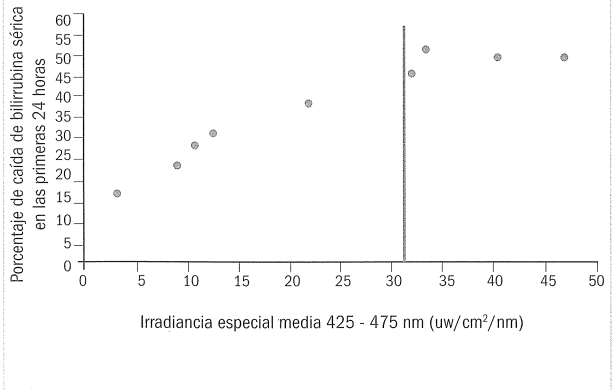
El objetivo es exponer a la luz de fototerapia la mayor cantidad de área corporal del recién nacido, desnudo o con un pañal pequeño y con los ojos cubiertos con protectores oculares.

>> FIGURA 8.



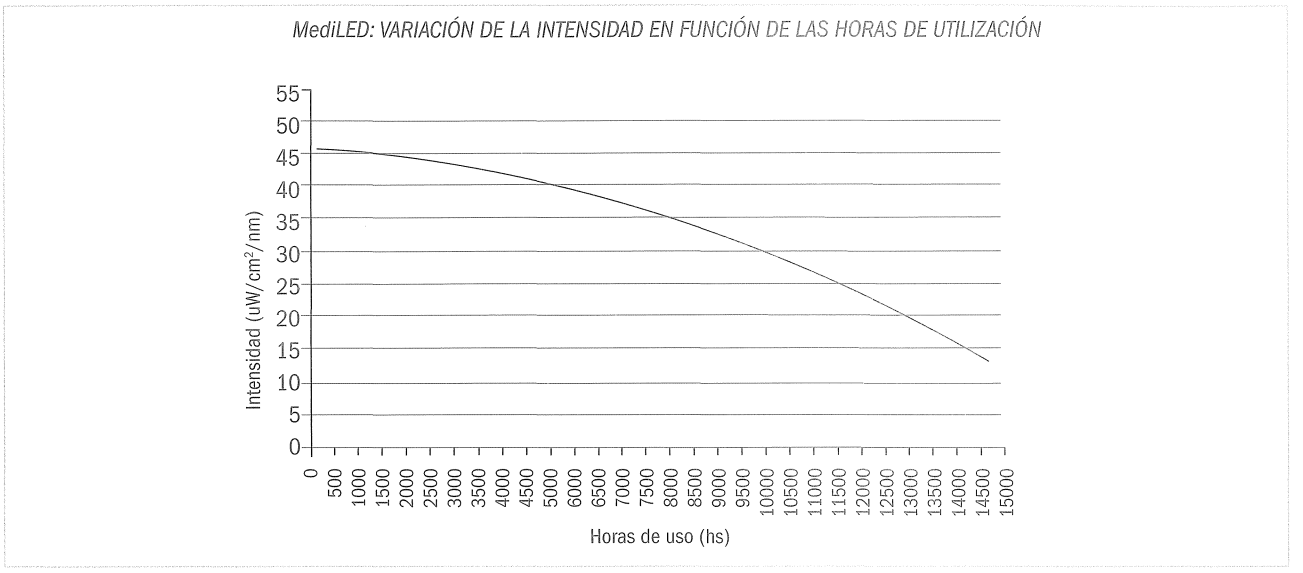
Equipo de fototerapia de LEDs MEDIX MediLEDmini, portátil, para utilizar con incubadoras y cunas térmicas. Tecnología superLEDs. Irradiancia: 50 µw/cm²/nm medido con radionanómetro Olympic Bilimeter a 40 cm de distancia.

>> FIGURA 9.



Impacto de la irradiancia. Para valores mayores de 35 µw/cm²/nm, aparentemente el nivel de irradiancia no sería significativo para el descenso del nivel de bilirrubina sérica.

>> FIGURA 10. Variación de la irradiancia en el tiempo establecido para el equipo de fototerapia de LEDs MEDIX modelo MediLED. Este equipo asegura un tratamiento efectivo por más de 10.000 horas



**Las mediciones de la intensidad fueron tomadas con un radionanometro Marca Olympic modelo BiliMeter 22, a 40 cm de distancia.*

La irradiancia que impacta sobre el bebé está influenciada por la luz ambiente y objetos cercanos, así como también por la posición relativa del bebé. Es importante que el equipo de fototerapia permita un fácil posicionamiento del cabezal de iluminación (en altura y en ángulo de inclinación), para ubicar el haz de luz sobre la mayor cantidad de área corporal posible y en forma perpendicular a la superficie a iluminar (cuerpo del recién nacido). Existen modelos de equipos de fototerapia que están incorporados en cunas, irradiando al recién nacido desde abajo. En algunos casos, se utilizan los colchones de fibra óptica y las luces de pie tradicionales, para exponer la mayor cantidad de superficie de piel posible al tratamiento con fototerapia.

Los valores de irradiancia medidos varían con la inversa del cuadrado de la distancia entre la fuente de luz y el neonato. Es decir, si la distancia se reduce a la mitad acercando la fuente de luz al paciente, el valor de irradiancia medido se incrementará cuatro veces, pero la superficie corporal iluminada disminuirá. Es por eso que la medición de la irradiancia debe ir siempre acompañada de la distancia a la que fue efectuada la medición.

Los valores de irradiancia obtenidos al medir sobre la superficie iluminada por la luz de fototerapia varían en gran medida de acuerdo con la zona del área de iluminación medida. Normalmente, en el centro del área iluminada o alrededor del centro se obtienen los valores máximos y en la periferia los valores menores. Idealmente, debería medirse en varios puntos y obtener la irradiancia promedio.

La Comisión Electrotécnica Internacional (IEC) define como superficie de radiación efectiva a todo el área iluminada por el equipo de fototerapia, determinada desde el punto donde se mida un valor máximo de irradiancia (generalmente en el centro) y alejándose hacia la periferia hasta que el valor de irradiancia medido sea un 40% inferior al máximo. Para declarar la superficie de radiación efectiva, es un requisito definir la distancia entre el equipo de fototerapia y la superficie sobre la cual se efectuó la medición[11].

Los equipos de tubos fluorescentes ofrecen una muy buena superficie efectiva de tratamiento, con la desventaja de que ocupan mucho espacio, sobre todo en aquellos casos en que el recién nacido necesita estar en incubadora, rodeado de numerosos aparatos.

2.4 FACTOR: TIEMPO DE TRATAMIENTO

El producto de la duración de la exposición por la irradiancia da la medida de la energía radiante total a la cual el recién nacido ha sido expuesto. Los equipos de fototerapia poseen

>> FIGURA 11.



Fototerapia MEDIX MediLED, que incorpora dos relojes cuenta horas, uno para controlar tiempo de tratamiento (reseteable) y otro para controlar tiempo de vida útil de los LEDs.

un reloj que cuenta horas de tratamiento y permite registrar las horas de exposición.

Cuanto mayor sea la irradiancia del equipo de fototerapia, menor será el tiempo de tratamiento, bajando las horas de interacción.

2.5 RIESGOS IDENTIFICADOS

A lo largo de los últimos 50 años, un gran número de bebés han recibido fototerapia. Existen algunos riesgos identificados, que se pueden prevenir o minimizar con un manejo apropiado.

EFECTOS TÉRMICOS

Los rayos infrarrojos son filtrados, pero los bebés en incubadoras pueden recibir aún suficiente calor de la unidad de fototerapia para sobrecalentarse[12]. Al contrario, los bebés que reciben fototerapia en una cuna pueden enfriarse si la luz es fría.

PÉRDIDA DE LÍQUIDOS

Esto puede aparecer como consecuencia de un incremento en las pérdidas insensibles de agua y como fluido en las heces. Es MUY importante hacer un balance estricto y el cálculo de pérdidas insensibles, para cubrir estas pérdidas transcutáneas si son excesivas[13].

DAÑO EN LA RETINA

Ésta es una posibilidad bien documentada, que puede ser completamente prevenida con el uso de cobertores (antifaces) oculares.

> Síndrome del bebé bronceado

Esto se refiere al desarrollo de una coloración llamativa en bebés con ictericia obstructiva (bilirrubina conjugada) expuestos a fototerapia. Aparece debido a la acumulación de lumirrubina a causa de la excreción biliar deteriorada. A pesar que los pigmentos pueden ser detectados en el suero hasta un año de vida, el color desaparece al suspender el tratamiento.

RITMO CIRCADIANO

La luz tiene efectos profundos a nivel celular e influencia sobre los ritmos biológicos. Bajo una condición de luz constante, el ritmo circardiano normal de la hormona de crecimiento humano desaparece. Esta desaparición es temporaria y las consecuencias, si las hubiera, no son conocidas. En este sentido, existe una línea de investigación para la aplicación de fototerapia intermitente.

2.6 QUÉ ES LA FOTOTERAPIA INTENSIVA

Para fototerapia intensiva, la AAP recomienda el uso de niveles de irradiancia de 30µw/cm^2/nm o superior, en el rango de 430 a 490 nm (azul), cubriendo tanta área superficial del infante como sea posible. Estas tres principales sugerencias son cubiertas de manera más completa mediante la fototerapia de LEDs que a través de los equipos convencionales de tubos fluorescentes o de lámparas halógenas. A partir de todo esto, debido a las ventajas clínicas y funcionales que esta nueva tecnología ofrece, se recomienda su empleo en fototerapia intensiva.

2.7 RESUMEN

- Todas las opciones de fototerapia ayudan a disminuir los niveles de bilirrubina;
- algunas funcionan mejor que otras.
- Para evaluar un equipo de fototerapia y su efectividad terapéutica, debemos pensar en términos de:

µw/cm^2/nm

(Irradiancia/área de iluminación/longitud de onda de la luz)

- Utilizar fototerapia intensiva siempre que esté disponible.
- El tratamiento tiene sus controversias a pesar de sus más de 50 años de existencia. De todas formas, sigue siendo la opción más sencilla y segura para prevenir un daño neurológico grave.

Sigamos descubriendo la necesidad de cada recién nacido enfermo y satisfagámosla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Jorge C. "El real problema del recién nacido ictérico", Archivos Argentinos de Pediatría , 2005;103(6): 481-576.
2. Maisels M.J, McDonagh A. F. Phototherapy for Neonatal Jaundice. N ENGL J MED 2008; 358.
3. American Academy of Pediatrics, Subcomittee on Hyperbilirubinemia, Clinical Practice Guideline, Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, Pediatrics Vo.114, No.1, 2004.
4. Martínez J. et al. Treatment of Hyperbilirubinemia Pharmacologic Approach SnMP (Tin-Mesoporhpyrin). Journal of Perinatology 2001; 21:S101-103.
5. Warshaw J. et al. A Comparison of Fluorescent and Nonfluorescent Light Sources for Phototherapy. Pediatrics, Vol.65, No.4, 1980.
6. Agati G., Fusi F. New Trends in Photobiology Recent Advances in Bilirubin Photophysics. J. Photochem. Photobiol. 1990; 7: 1-14.

7. Kaplan M. et al. Post-Phototherapy Neonatal Bilirubin Rebound: A Potential Cause of Significant Hyperbilirubinaemia. Arch Dis Child 2006, 91:31-34.
8. Maisels M.J. Phototherapy-Traditional and Nontraditional. J Perinatol 2001; 21(Suppl 1): S93-S97.
9. Maisels J. Why Use Homeopathic Doses of Phototherapy? Pediatrics 1996; 98:283-287.
10. Karagöl B.S. et al Efficacy of Light Emitting Diode Phototherapy in Comparison to Conventional Phototherapy in Neonatal Jaundice. Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2007; 60(1).
11. International Standard, Medical Electrical Equipment. Part 2-50: Particular Requirements for the Basic Safety and Essential Performance of Infant Phototherapy Equipment, IEC 60601-2-50, Ed.2, 2009-3.
12. O'Dea T. et al. Safety Investigation: Interaction of Infant Radiant Warmers and Bilirubin Phototherapy Lights in the Regulation of Temperature of Newborn Infants, Biomedical Instrumentation & Technology 1998.
13. Chattás G. "Ictericia en el recién nacido" Enfermería Neonatal. Fundasamin, Año 1, No 4, p.5-9, 2008.

Ahora pasamos a otra sección de este tema, de suma importancia, a la que contribuye con su experiencia y sabiduría la Licenciada Guillermina Chattas.

SECCIÓN 2b

CUIDADOS AL RECIÉN NACIDO CON ICTERICIA

Guillermina Chattás (con colaboración de Augusto Sola)

ICTERICIA: EL PROBLEMA CLÍNICO

RECOLECCIÓN DE DATOS Y DETECCIÓN DE FACTORES DE RIESGO

La ictericia es una entidad frecuente en los recién nacidos. En la mayoría de los casos, es benigna, pero por el riesgo potencial de la toxicidad de la bilirrubina deben ser monitorizados para identificar quiénes pueden desarrollar una hiperbilirrubinemia aguda o menos frecuente, una encefalopatía bilirrubinica o kernicterus. Se denomina hiperbilirrubinemia neonatal al aumento de la bilirrubina sanguínea que supera el percentilo 95, teniendo en cuenta la edad del recién nacido (RN) en horas con el empleo del nomograma de Bhutani[1]. Más del 95% de los recién nacidos presentan niveles superiores a 2 mg/dl en la primera semana de vida (usualmente, en el adulto es <1 mg/dl). Cuando la concentración de bilirrubina en sangre se eleva, se deposita en la piel y en el tejido subcutáneo, produciendo como manifestación clínica la coloración amarilla de la piel o ***ictericia***. Éste es el síndrome más frecuente, que cede en el período neonatal. Entre el 50 y 70% de los recién nacidos de término, y más del 80% de los recién nacidos de pretérmino, lo presentan en los primeros días de vida (Augustine, 1.999). Se manifiesta cuando los niveles de bilirrubina son superiores a 5-7 mg/dl. La ictericia neonatal es responsable del 75% de las reinternaciones de los recién nacidos durante la primera semana de vida (Parks, Montgomery & Yetman, 2.000).

Las enfermeras/os tenemos un rol privilegiado en la detección de la ictericia por nuestra permanencia con los recién nacidos y sus familias. La valoración de la ictericia comienza con la observación, antes de realizar cualquier contacto físico con el recién nacido.

Es esencial hacer una correcta recolección de datos de la historia clínica materna y del recién nacido. En la historia clínica materna, los factores de riesgo más importantes son:

- Grupo sanguíneo materno O.
- Factor Rh (negativo).
- Historia de ictericia temprana en otros hijos anteriores.
- Incompatibilidad de grupo o Rh en otros hijos.
- Historia de anemia familiar.
- Test de Coombs positiva.
- La presencia de diabetes tipo I o diabetes gestacional también debe ser valorada.

El test de ***Coombs*** directo se utiliza para medir la presencia de ***anticuerpos*** en la superficie de los glóbulos rojos. Muchas enfermedades y algunos medicamentos pueden llevar a la producción de estos anticuerpos. A veces, estos anticuerpos destruyen los glóbulos rojos y, como consecuencia, se produce ***ictericia***.

Los hematíes del recién nacido tienen antígenos y, en algunas patologías, se encuentran recubiertos de anticuerpos (Ig humana anti hematíes). En el laboratorio, se añade un anticuerpo anti Ig humana. El anticuerpo anti Ig humana reconoce como extraños los anticuerpos anti hematíes y se fija a ellos. A consecuencia de ello, se produce la aglutinación de los hematíes. Esto significa test de Coombs directo positivo.

El test de Coombs indirecto se utiliza para identificar anticuerpos circulantes en el suero (libres, no fijados a hematíes). Se añaden al suero hematíes de características antigénicas conocidas, frente a las cuales se supone que tienen especificidad los anticuerpos. Si es así, los anticuerpos reconocen los determinantes antigénicos de los hematíes y se fijan a ellos. Se añade luego un anticuerpo anti-Ig humana, que reconoce como extraños los anticuerpos anti hematíes y se fija a ellos. Esto significa test de Coombs indirecto positivo[2].

En el recién nacido, hay datos que no pueden ser omitidos en la historia clínica, como por ejemplo:

- Grupo sanguíneo y factor.
- Test de Coombs.
- Hemograma y frotis periférico (¿Anemia? Es conocida la asociación de policitemia hematocrito mayor a 65%- e hiperbilirrubinemia).
- Reticulocitos.
- Peso de nacimiento como referencia y peso actual.
- Edad gestacional.
- Antecedentes de sangre extravasada, hematomas (cefalohematoma), sangre deglutida durante el parto y hemorragia intraabdominal o intracraneana (todos fuentes de bilirrubina).
- Eliminación de meconio -¿cuándo, cuanto?- (el meconio contiene una enorme cantidad de bilirrubina).
- La ictericia tiene prevalencia en los recién nacidos de sexo masculino.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA ICTERICIA

La valoración clínica de la ictericia permite estimar el grado de severidad de la hiperbilirrubinemia, pero debemos reconocer que esto no es muy exacto y depende de varios factores además de la bilirrubinemia. El observador, la raza, el color de la piel del RN, la iluminación y el uso previo de fototerapia disminuyen su utilidad y su precisión. Frecuentemente, la ictericia se observa primero en la cara y progresa en sentido cefalocaudal al tronco y a las extremidades. La aparición de ictericia en cualquier zona del cuerpo durante el primer día de vida, en brazos y en piernas durante el segundo, y en manos y en pies luego del tercero, se considera un signo de alarma y merece una confirmación de laboratorio. El control transcutáneo de bilirrubina es un método más objetivo que la estimación visual.

CUIDADOS NUTRICIONALES AL RECIÉN NACIDO CON ICTERICIA

La ictericia neonatal tiene mayor incidencia en los recién nacidos amamantados que en aquéllos que reciben alimentación artificial. Se describen dos fases de la ictericia relacionada con la lactancia materna:

A. FASE TEMPRANA DE LA ICTERICIA

Ocurre en la primera semana de vida y está vinculada con mala técnica de alimentación a pecho. Si no hay buena ingesta, disminuye el tránsito intestinal y aumenta la reabsorción de bilirrubina a través del circuito enterohepático. La ingesta inadecuada de calorías y/o la deshidratación asociada a la lactancia inadecuada puede contribuir al desarrollo de hiperbilirrubinemia. Por ello es fundamental que luego del parto se estimule el contacto precoz, el contacto piel a piel del recién nacido con su madre, para favorecer el vínculo y la lactancia. Brindar soporte apropiado a las madres acerca de la lactancia durante los primeros días de vida del recién nacido permite instalar la alimentación natural y prevenir la ictericia. Promover la lactancia frecuente de 8 a 12 veces en el día[3,6]. Durante la internación de un recién nacido sano, las enfermeras deben preguntar acerca de cómo se alimenta el recién nacido. Las siguientes preguntas pueden guiar las intervenciones:

- ¿Tiene su bebé una succión fuerte?
- ¿Cuántas veces se ha alimentado en las últimas horas?
- ¿Realiza un buen sello entre boca y pecho?
- ¿Cómo se siente usted y cómo ve a su niño con relación a la lactancia?
- ¿Qué cantidad de micciones y deposiciones diarias tiene? Eliminación de meconio.

El control de peso es un signo indirecto del progreso de la alimentación específica. Un descenso mayor al 3-5% en el primer día o del 7-10% al tercer día se considera una pérdida de peso excesiva.

Dentro del cuidado de enfermería, se deben valorar los estados de sueño y vigilia, sobre todo, en los recién nacidos cercanos al término, que tienden a tener períodos muy prolongados de sueño, sin alimentarse. Hay que considerar el estado emocional de la madre, especialmente el grado de cansancio, que puede ir en detrimento de la producción de leche. Apoyar a la madre con palabras de aliento con los logros obtenidos (por "mínimos" que sean) beneficia el mantenimiento de la lactancia. Nunca hay que hacer sentir culpable a la madre con nuestras acciones o palabras. No debemos olvidar el estado de vulnerabilidad y labilidad emocional de una mujer postparto.

Debemos identificar a los recién nacidos con problemas en la lactancia y corregirlos, especialmente a los recién nacidos cercanos al término, ya que esto previene la ictericia temprana.

B. FASE TARDÍA DE LA ICTERICIA

Tiene lugar a partir de los 5-7 días, en la segunda semana de vida. Los niños alimentados a pecho presentan ictericia en forma más prolongadas al predominio del aumento de la bilirrubina indirecta. Probablemente existan factores no bien definidos en la leche humana de algunas madres que dificultan la conjugación hepática de la bilirrubina y/o desconjugan la bilirrubina excretada al intestino y, por lo tanto, se favorece la reabsorción de la bilirrubina indirecta. No obstante, las recomendaciones actuales desaconsejan interrumpir la lactancia durante 12-24 horas, para comprobar si la ictericia es debida a la leche materna. Si los valores no son excesivamente altos, no es necesario en absoluto. Además, dicha práctica aumenta la culpabilidad materna.

La administración de suplementos de agua o dextrosa al 5% no previene ni disminuye el ascenso de los niveles de bilirrubina total.

EXTRACCIÓN DE SANGRE PARA DOSAJE DE BILIRRUBINA

Hay varias publicaciones con respecto a la diferencia entre el nivel de bilirrubina en sangre capilar y sangre venosa. En algunos se encuentran la bilirrubina total más alta en sangre periférica y, en otros, la bilirrubina es más alta en sangre venosa. Por otro lado -y tal vez de mayor importancia y mejor estudiado- los resultados de bilirrubinemia obtenidos de la misma muestra extraída del mismo lugar y al mismo tiempo del mismo RN con los mismos cuidados son altamente variables en distintos equipos usados para medir bilirrubina. Por ello, debemos tratar los valores de bilirrubinemia con "humildad". Algunos no recomiendan la toma de una muestra venosa para la confirmación del valor de bilirrubina en sangre periférica[8,9], pero esto es una exageración a criterio del editor. Si la vena de un RN va a ser pinchada, no es aceptable volver a causar dolor para tomar una muestra de bilirrubina de talón.

CONTROL DE BILIRRUBINA TRANSCUTÁNEA

La medición transcutánea de bilirrubina es una técnica no invasiva, que tiene como ventajas la rapidez en obtener el resultado, la eliminación del dolor que provoca una punción venosa o de talón y sus complicaciones derivadas, tales como la infección y los hematomas de la zona.

Son pocas las instituciones que cuentan con la posibilidad de medir la bilirrubina en forma transcutánea, sin invadir al recién nacido, y minimizando las extracciones de sangre. Además, se afecta según el color de la piel y la correlación entre la bilirrubina transcutánea y la bilirrubina total dosada en sangre es variable[9,12]. Puede ser una herramienta útil para evaluar el **riesgo de ictericia** si se utiliza adecuadamente. Para realizar el control de bilirrubina transcutánea se emplean distintos equipamientos. El control se puede llevar a cabo sobre el esternón o en la cabeza, según las indicaciones del fabricante.

CUIDADOS PARA PREVENIR Y TRATAR LA ICTERICIA

Las siguientes recomendaciones se usan para prevenir y tratar la hiperbilirrubinemia y resumen las modificaciones que hay que hacer en la práctica clínica:

1. Promover y apoyar la lactancia materna.
2. Establecer protocolos para identificar y evaluar la hiperbilirrubinemia.
3. Medir la concentración de bilirrubina sérica total en todos los recién nacidos que presenten ictericia antes de las 24 horas de vida.
4. Reconocer que la valoración clínica visual de la ictericia es imprecisa y subjetiva, especialmente en los recién nacidos con piel más oscura y de raza negra.
5. Interpretar los valores de bilirrubina teniendo en cuenta la edad en horas y no en días.
6. Reconocer que los niños menores a 38 semanas, en especial aquéllos que reciben alimentación natural, tienen alto riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia y requieren seguimiento y monitorización muy estrechamente.
7. Realizar una evaluación sistemática del riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa a todos los niños antes del alta.
8. Dar a los padres información clara acerca de la ictericia neonatal, sin aumentar su preocupación innecesariamente.
9. Brindar seguimiento de los recién nacidos ictéricos teniendo en cuenta los factores de riesgo que presentan.
10. Tratar a los recién nacidos que necesiten luminoterapia o exanguinotransfusión[13].

FOTOTERAPIA: EL PROBLEMA PRÁCTICO

TÉCNICA DE COLOCACIÓN DE UN RECIÉN NACIDO EN LUMINOTERAPIA (LTP)

- Verificar los valores de bilirrubinemia y confirmar la indicación de LTP.
- Evaluar y elegir cuál es el equipo conveniente para el recién nacido, considerando los valores de bilirrubina y su disponibilidad. Aquellos pacientes con valores elevados de bilirrubina: evaluar la posibilidad de utilizar equipamiento de alta intensidad.
- Controlar el estado de los equipos a usar. Si emplea tubos fluorescentes es importante que tenga colocado un acrílico que los sostenga y que sirva de protección.
- Verificar el funcionamiento de la luz, controlando el espectro de radiación con el radionanómetro.

- Explicar a los padres en qué consiste el tratamiento con LTP, brindando información acerca de la ictericia, pautas de alarma y alimentación especifica, sin hacerles creer para nada que su hijo/a está enfermo.
- Realizar lavado de manos antes de desvestir al recién nacido. Invitar a los padres a que colaboren en este procedimiento.
- Controlar los signos vitales antes de colocar al niño debajo de la luz, evaluando periódicamente cualquier cambio, especialmente su temperatura corporal.
- Abrir una hoja de balance de ingresos y egresos, registrando el peso de ingreso, para controlar indirectamente la hidratación del recién nacido.
- Desvestir al bebé, utilizar un pañal pequeño para lograr mayor exposición de la piel y colocarle protección ocular o antifaz.
- Ubicar la lámpara a la distancia que corresponda, según el tipo de luz usada. El recién nacido debe ser colocado debajo de ésta y el centro de la luz debe estar colocado sobre el tronco.
- Fomentar la lactancia materna.
- El RN no necesita estar 24 hs bajo la lámpara. Puede ser sostenido y alimentado por la madre cada 3-4 hs.
- Retirar la protección ocular cada vez que el recién nacido se vaya a alimentar.
- Registrar la ingesta y los egresos (deposiciones y orina) y las variaciones del peso en la hoja de balance.
- Apagar el equipo de LTP para realizar extracciones de sangre, para determinación de bilirrubinemia, ya que la luz puede modificar el valor de la muestra.
- Una vez que el recién nacido ingresa a LTP, la valoración clínica de la ictericia por examen visual no es fiel y deben confirmarse los valores de bilirrubina por laboratorio. Para discontinuar el tratamiento, tampoco es útil la valoración clínica. La apreciación subjetiva que "el recién nacido se encuentra menos ictérico" no tiene que modificar el tratamiento.
- Enviar al laboratorio las muestras cubiertas, para evitar que la acción de la luz modifique el valor de la bilirrubina, y solicitar los resultados con premura.
- Discontinuar el tratamiento cuando los valores de bilirrubina hayan descendido, teniendo en cuenta los valores esperados para su edad en horas.
- Registrar en la hoja de enfermería la valoración del recién nacido, los hallazgos encontrados y todos los cuidados realizados. En la hoja de balance, documentar las extracciones de sangre y consignar los últimos resultados de laboratorio obtenidos.

CUIDADOS AL RECIÉN NACIDO DURANTE LA EXPOSICIÓN A LUMINOTERAPIA

CUIDADOS DE INICIO

Al comenzar el tratamiento, es importante determinar la distancia entre el equipo emisor de luz y el RN. La intensidad de la luz tiene una relación inversa con la distancia entre la luz y el recién nacido.

Si se utilizan tubos fluorescentes de luz azul o blanca, ubicarlos tan próximos como sea posible al niño, a unos 10 cm si fuese posible, para aumentar la irradiación[14]. En LTP de tubos de luz halógena, es necesario cumplir las recomendaciones del fabricante que, en general, oscilan entre 50 y 70 cm, debido al peligro de quemaduras en la piel. Si se emplea LTP por LEDs, que emite luz fría, pueden acercarse sin riesgo de lesiones. Los "colchones" de fototerapia son de gran utilidad, ya que no pueden quemar, están muy cercanos a todo el dorso del RN, el RN está cómodamente descansando sobre él y no requiere tener los ojos tapados todo el tiempo.

PROTECCIÓN OCULAR

Si bien los estudios que indican que la luminoterapia produce daño en la retina distan de bastante tiempo, la protección ocular sigue siendo una práctica establecida. El antifaz radiopaco se utiliza como protección de los ojos y para evitar daño de la retina. Cerrar los ojos del recién nacido suavemente y luego aplicar el antifaz. Evitar realizar excesiva presión sobre los ojos del recién nacido. Es necesario apagar la unidad de LMT cada vez que se quite la protección ocular en forma programada, para evaluar la presencia de secreciones, edema o evidencia de infección en los ojos. Proporcionar estímulo visual y animar la interacción entre los padres con el recién nacido cada vez que sea posible, considerando el estado clínico del RN y el valor de bilirrubina en sangre.

Limpiar los ojos del recién nacido con gasa estéril, humedecida con agua estéril, o solución fisiológica, comenzando desde el canto interno del ojo con un solo movimiento hacia el canto externo. Emplear una gasa para cada ojo. Usar guantes de protección. El antifaz debe ser cambiado a intervalos regulares.

Cuando el antifaz es muy grande y se desplaza obstruyendo las narinas, existe la posibilidad de que se generen cambios en la respiración y apneas, que pueden ser muy severas ¡Esto debe vigilarse siempre y NO debe ocurrir! Si la protección ocular se encuentra demasiado ajustada, puede producir irritación, abrasión de la córnea, y bloquear los conductos lagrimales. Si no se realiza remoción del antifaz e higiene ocular, hay riesgo de conjuntivitis[14].

CUIDADOS DE LA PIEL

Cuanta más superficie de piel expuesta a la luz, más rápidamente disminuye el nivel de bilirrubina. El centro de la luz debe estar en el tronco del recién nacido, y si se utilizan dos focos halógenos para proporcionar cobertura más completa, las luces no se deben superponer en el mismo área de la piel. Los "colchones" son muy útiles.

La Academia Americana de Pediatría recomienda retirar los pañales del recién nacido, aumentando la superficie expuesta cuando los niveles de bilirrubina se acercan a valores compatibles con el tratamiento de exanguinotransfusión[16].

La valoración cuidadosa de la piel es importante para evaluar la aparición de cambios de color, enrojecimiento, sobre todo si se utilizan LTP de luz caliente. De esta manera, se pueden evitar quemaduras y lesiones asociadas a su uso. Esto no sucede con los "colchones", con los cuales las pérdidas de agua también son menores. También merece una mención especial el cuidado de la piel en la zona del pañal, ya que la bilirrubina se elimina por heces y orina. En algunos casos, es necesario colocar protección de la piel para evitar lesiones.

Una de las complicaciones clínicas más importantes de la fototerapia es el ***síndrome del bebé bronceado***, un color gris amarronado de la piel que se produce exclusivamente en recién nacidos con ictericia a predominio de la ***bilirrubina directa***, donde la LTP no es efectiva y NO DEBE USARSE. El pigmento de degradación de la bilirrubina directa por la luz puede no sólo dar este síndrome, sino también pasar la barrera hematoencefálica y causar daño cerebral. Inicialmente, se valora con la evaluación de la piel y se confirma con el laboratorio. Si hay presencia de bilirrubina directa, no debe usarse la LMT.

CUIDADOS EN LA POSICIÓN DEL RECIÉN NACIDO

Si bien es una práctica muy común en nuestro medio cambiar la posición del recién nacido durante el tratamiento en luminoterapia, no hay evidencia que esto beneficie el descenso de la bilirrubina y el tiempo de tratamiento. Hay varios estudios que promueven el decúbito dorsal preferentemente[17,18]. El fundamento de esta práctica es que, para ser transformadas en un compuesto hidrosoluble, las moléculas de bilirrubina dejan el espacio intravascular, y en el compartimiento extravascular se realiza esta transformación, regresando al compartimiento intravascular, para ser eliminada a través de la orina. El tiempo requerido para la difusión de la bilirrubina hacia y desde el compartimiento extravascular es de aproximadamente 3,5 horas. Si cambiamos la posición del recién nacido, este proceso debe comenzar nuevamente, demorando la disminución del nivel de bilirrubina.

Ésta tiene que ser una práctica consensuada en el servicio y no invalida la rotación de algunos pacientes con riesgo de lesiones cutáneas, como los recién nacidos prematuros extremos, para preservar la integridad de la piel. Con el "colchón" de fototerapia, el RN puede estar plácidamente en decúbito dorsal (o ventral).

CUIDADOS NUTRICIONALES AL RECIÉN NACIDO CON LUMINOTERAPIA

Mantener una adecuada hidratación y un buen volumen urinario aumenta la eficacia de la fototerapia. El uso de luminoterapia de tubos fluorescentes y de luz halógena aumentan las pérdidas de líquidos. No obstante éste aumento, no hay evidencia de que haya que elevar el aporte de líquidos en recién nacidos de término alimentados a pecho para disminuir más rápidamente el nivel de bilirrubina. Es necesario favorecer la alimentación a libre demanda, para aumentar el tránsito intestinal y la eliminación de la bilirrubina[19]. A menos que haya signos de deshidratación, la administración de rutina de líquidos por vía endovenosa o la administración de suplementos, como agua libre, leche de fórmula o dextrosa al 5%, no es necesario.

CUIDADOS EN LA TERMORREGULACIÓN

La modificación de la temperatura corporal de los recién nacidos sometidos a luminoterapia dependerá del tipo de luz utilizada[20]. La luminoterapia de luz halógena es la que más calor aporta. Los LEDs azules usados en los equipos de fototerapia no emiten valores significativos de radiación UV e infrarroja, y no modifican la temperatura del recién nacido. Los "colchones" no modifican temperatura ni pérdidas insensibles. No es necesario colocar en incubadora a un niño para someterlo a este tratamiento de luminoterapia, es más, si se utilizan cunas, hay mas posibilidad de acercar los tubos al recién nacido y de buscar mayor efectividad en el tratamiento. En el caso de los recién nacidos que requieran incubadora, y si se emplean luces que generen calor, es probable que sea necesario bajar la temperatura ambiental programada de la incubadora, si se usan las incubadoras en modo manual. Si es en modo piel, al aumentar la temperatura del recién nacido, la incubadora disminuirá la temperatura ambiente en forma automática.

CUIDADOS EN LA ELIMINACIÓN

La valoración de las heces y de la orina es importante. Los recién nacidos en luminoterapia pueden presentar heces explosivas, frecuentes y de poca consistencia. Los cuidados de protección de la piel son necesarios para prevenir la lesión perianal de la piel, debido a las deposiciones acuosas y muy seguidas.

La ictericia puede ser también un signo de procesos en donde se encuentre disminuido el flujo biliar, como en la colestasis, con elevación de bilirrubina conjugada. Es importante la valoración de heces y orina, ya que a diferencia de la ictericia neonatal habitual, la colestasis se presenta en muchas ocasiones con hipocolia (heces poco pigmentadas), acolia (heces sin pigmentación, blanquecinas) y coluria (coloración oscura de la orina debida a un aumento de bilirrubina en la orina).

CUIDADO DE LOS PADRES

En esta sección, mencionamos antes algunos de los temas importantes con relación al cuidado de la madre. El tratamiento con luminoterapia en los recién nacidos de término, en muchas ocasiones demora el alta del recién nacido. Es frecuente que la madre tenga el alta institucional, y por distintos motivos deba retirarse sin su hijo. La experiencia de primera separación puede ser dramática para la familia, si no recibe un acompañamiento adecuado.

En general, la actitud de enfermeras y médicos cuando un recién nacido ingresa en luminoterapia debe ser de apoyo y contención, para que los padres no vean a su hijo como un recién nacido enfermo. Es recomendable "minimizar" el acontecimiento, ya que es un tratamiento corto, frecuente en un servicio de neonatología, de bajo costo y bajo riesgo. Para los padres, es fundamental conocer cuál es el mecanismo de acción, recibir la contención necesaria y saber cuáles son los cuidados que ellos pueden brindar a su hija/o recién nacido. La literatura y la experiencia demuestran que el impacto en algunos padres puede no ser algo insignificante y tener, a veces, secuelas a largo plazo (síndrome del niño vulnerable), según las acciones y las palabras del equipo de salud. Es esencial también, crear un ambiente tranquilo para el encuentro de los padres con su bebé durante la internación y esforzarse por favorecer una buena comunicación entre los padres y el equipo de salud, a fin de disminuir la angustia por la separación del niño. Es útil y beneficioso alentar a los padres a que nos narren sus temores y preocupaciones, y a la madre para que amamante a su bebé a libre demanda, frecuentemente.

Tomar la temperatura, acomodarle la protección ocular, amamantar y más son cosas que hay que reforzar positivamente y que pueden realizar los padres. Nunca debemos decir "no pueden retirarlo de debajo de la lámpara de luminoterapia" o "¿quién lo autorizó a tal cosa?". La contención del recién nacido por la madre o el padre durante la extracción de sangre para medición de bilirrubina, ya sea con el pecho materno o con chupete o biberón, es también otra oportunidad de inclusión para el cuidado del recién nacido que recibe fototerapia.

CONTROLES DE BILIRRUBINEMIA

El descenso más importante de la bilirrubina se produce entre las primeras 4-6 horas de iniciado el tratamiento con LTP. Si se utiliza LTP convencional, se produce en un 22% durante el primer día y, si el tratamiento se realiza con dos tipos de luces, o se utiliza LTP doble, el descenso es de 29%[21].

Después de la suspensión de la LTP, a menudo el nivel de bilirrubina se eleva ligeramente, fenómeno conocido como el "rebote". Por lo general, el rebote de la hiperbilirrubinemia es una elevación de no más de 1 a 2 mg/dl y, por ello, no tiene que sacarse sangre de rutina a todos los RN una vez suspendida la LMT. Sin embargo, si el nivel es elevado antes de suspender LMT, luego de discontinuado el tratamiento puede ocurrir un rebote de niveles clínicamente significativos[22]. Sólo valorando a cada RN en forma individual se podrá descubrir a quién es al que realmente se le debe medir bilirrubinemia postfototerapia.

Los RN de mayor riesgo de rebote elevado posttratamiento, que pueden requerir seguimiento, son los bebés con hemólisis en curso o con Coombs directa positiva, los bebés tratados antes de las 72 horas de edad, los RN con bilirrubinemia tardía asociada con leche materna y los recién nacidos prematuros. Éste es un caso frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Es una situación lamentable y de consecuencias potencialmente irreversibles el no recordar que un recién nacido prematuro tiene una sensibilidad aumentada a la ***encefalopatía bilirrubínica,*** que la curva de bilirrubinemia tiene su pico al día 7-8 de vida y que el valor de bilirrubinemia puede persistir por 3-4 semanas antes de alcanzar el nadir y volver a descender. Recordando esta información, NUNCA debería haber un recién nacido prematuro que haya sido tratado con LMT y "se lo encuentra" muy ictérico, con una bilirrubina de 16, 18 ó 20 mg/dl sin controles previos por 4-7 días. Esto es evitable y puede y debe evitarse en cada recién nacido.

CUIDADOS DEL EQUIPAMIENTO

Si se emplean luces de tubos fluorescentes, cada UCIN tiene que establecer una forma de controlar las horas de uso, ya que a las 2.000 horas disminuye la efectividad. El recambio de tubos azules debe realizarse utilizando tubos de mayor intensidad, fabricados para este fin. (TL52/BB Philips, F20T12/BB General Electric).

El reemplazo de las luces halógenas tiene que hacerse por luces adecuadas para este propósito. Los "colchones" son de larga vida. Si se utiliza LTP por fibra óptica, la higiene con antiséptico del "colchón" entre paciente y paciente previene las infecciones cruzadas. Las luces dicroicas o semejantes no poseen el espectro adecuado para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia.

El cuidado de las LEDs tiene bajo costo, ya que presentan un uso promedio de 20.000 horas y, en general, un conteo automático de horas de uso, que facilita relacionar con el resultado terapéutico.

La eficacia del tratamiento está directamente vinculada con la irradiancia o la intensidad del equipamiento (ver antes). Con ese fin, se utilizan los radionanómetros. Son aparatos de mano que miden la intensidad del equipo de fototerapia en una longitud de onda entre 425 y 479 nm, la longitud de onda que necesita un recién nacido para disminuir la bilirrubina. La medición de ***irradiancia*** que se hace con ***radionanómetro*** es cualitativa y no cuantitativa. Esto quiere decir que el valor de irradiancia que se obtiene brinda una idea aproximada de la cantidad de radiación en la longitud de onda terapéutica que está recibiendo el bebé. El criterio cualitativo sirve para controlar el decaimiento de la potencia de la fuente de luz en el tiempo y poder decidir cuándo es el momento de reemplazar la fuente de luz. Mientras no se unifique la tecnología, es muy difícil utilizar el radionanómetro con un criterio cuantitativo.

Hay algunos cuidados importantes en el uso del radionanómetro: la distancia entre el equipo de fototerapia y el radionanómetro, y la posición del medidor dentro del campo de iluminación. En primer lugar, se debe tener en cuenta dónde se efectúa la medición. La medición tomada en el centro de la fuente de luz puede ser más del doble que en la periferia, dependiendo el equipo de administración de LTP. Hay que medir en múltiples sitios debajo del área iluminada y promediar las distintas mediciones. Así se obtiene una mejor aproximación de la irradiancia promedio que está recibiendo el bebé. La mayoría de los equipos tiene una irradiancia máxima en el centro, que decae hacia los extremos. En los equipos de LEDs, no siempre la irradiancia máxima está en el centro. Cuanto más homogénea es la potencia en el campo de iluminación, tanto mejor es el equipo de fototerapia utilizado, ya que asegura una irradiancia homogénea sobre todo el cuerpo del bebé.

Otra observación práctica es posicionar el radionanómetro en forma perpendicular al haz de luz. Esto es, no colocar el sensor en otra posición, porque afecta la lectura. En los bebés en servocunas con tratamiento de LTP, el haz de luz no les llega en forma perpendicular desde arriba y, dependiendo de cómo se ponga el sensor, las lecturas presentan gran variación. En este caso, es importante unificar el criterio de cómo se coloca el sensor para medir.

La irradiancia varía con el cuadrado de la distancia. Unos centímetros más arriba o más abajo varían significativamente la medición. Lo ideal es realizar la medición aproximadamente a la altura de la piel del bebé. Si se pone el sensor sobre la piel, la lectura que se obtendrá es bastante mayor que la que en realidad está recibiendo la piel del bebé. Es fundamental protocolizar la distancia de medición, para poder controlar efectivamente el decaimiento de la potencia de la luz. Por ejemplo, siempre medir la potencia de la lámpara de fototerapia posicionada a 40 cm del colchón, con el sensor apoyado sobre el colchón, sin bebé.

La medición se afecta con la luz ambiente y los objetos cercanos. Es importante, al momento de hacer la medición, tener siempre las mismas condiciones de iluminación y de posición de los objetos. Inclusive, hasta es recomendable utilizar siempre el mismo radionanómetro para medir el mismo equipo de fototerapia, en caso que el servicio tenga más de un radionanómetro. Esto permite comparar con más exactitud entre mediciones. El uso de cortinas blancas alrededor de la zona de fototerapia incrementa significativamente la eficacia de ésta en el tratamiento de la ictericia neonatal[23]. Es bueno tener en cuenta, además, que cada radionanómetro tiene una frecuencia de calibración, generalmente de un año. Si el período de calibración está vencido, no hay forma de asegurar que la lectura obtenida siga siendo precisa en términos cuantitativos.

¿Qué debemos cambiar en la atención del recién nacido ictérico? Reconocer que, si bien este es un problema que afecta a muchos RN, no siempre cada uno de ellos y sus familias son cuidados de la mejor manera. Tal vez por ser tan común y frecuente este tema de la hiperbilirrubinemia indirecta se tienda a minimizar y simplificar el cuidado de un niño con ictericia, basándonos en "nuestra experiencia", sin tener en cuenta la evidencia disponible y sin esforzarnos por descubrir las necesidades de ese recién nacido individual y de su familia. No debemos realizar intervenciones "por las dudas", ni tomar acciones "de rutina". Tenemos que intentar prevenir la hiperbilirrubinemia severa, detectar los factores de riesgo y promover la lactancia en los recién nacidos que cuidamos todos los días.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhutani V.K., Johnson L., Sivieri E.M. 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.
2. Sgro M., Campbell D., Shah V. Coombs' Testing and Neonatal Hyperbilirubinemia Can. Med. Assoc. J., March 27, 2007; 176(7): 973 – 973.
3. Subcommittee on Hyperbilirubinemia, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.
4. Bertini G., Dani C., Trochin M., Rubaltelli F. Is Breastfeeding Really Favoring Early Neonatal Jaundice? Pediatrics 2001;107(3). Available at: Www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/e41.
5. Harris M.C., Bernbaum J.C., Polin J.R., Zimmerman R., Polin, R.A. Developmental Follow-Up of Breastfed Term and Near Term Infants with Marked Hyperbilirubinemia. Pediatrics 2001; 107(5): 1075-87.
6. Almeid M.F, Draque C. Neonatal Jaundice and Breastfeeding . NeoReviews Vol.8, No.7, 2007; e282
7. Tayaba R., Griebetz D., Griebetz I. Noninvasive Estimation of Serum Bilirrubin. Pediatrics1998; 102(3).
8. Bhutani V.K., Gourley G.R., Adler S., Kreamer B., Dalin C., Johnson L.H. Noninvasive Measurement of Total Serum Bilirubin in a Multiracial Predischarge Newborn Population to Assess the Risk of Severe Hyperbilirubinemia. Pediatrics 2000; 106:E17-E25.
9. El-Beshbishi S.N., Shattuck K.E. , Mohammad A.A., Petersen J.R. Hyperbilirubinemia and Transcutaneous Bilirubinometry. Clin. Chem. 2009; 55(7): 1280 - 1287.
10. Kolman B., Mathieson K.M., Frias C. A Comparison of Transcutaneous and Total Serum Bilirubin in Newborn Hispanic Infants at 35 or More Weeks of Gestation. J Am Board Fam Med 2007; 20(3): 266 - 271.
11. Maisels M.J. Historical Perspectives: Transcutaneous Bilirubinometry. NeoReviews 2006; 7(5): e217 - e225.
12. Subcommittee on Hyperbilirubinemia, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.
13. Maisels M.J. A Primer on Phototherapy for the Jaundiced Newborn. Contemp Pediatr 2005; 22.
14. Fok T.F., Wong W., Cheng A.F. Use of Patches of Fototerapy: Effects on Conjuntival Bacterialpathogens and Conjunctivitis. Pediatr Infect Dis J 1995;14:1091-1094.

15. Chen C., Liu S., Lai C., Hwang C., Hsu H. Changing Position Does Not Improve the Efficacy of Conventional Phototherapy. Acta Paediatr Tw 2002; 43:255-258.
16. Shinwell E.S, Sciaky Y., Karplus M. Effect of Position Changing on Bilirubin Levels during Phototherapy. J Perinatol 2002; 22: 226-229.
17. Wong R.J., Stevenson D.K. Ahlfors C.E. Vreman H.J. Neonatal Jaundice: Bilirubin Physiology and Clinical Chemistry NeoReviews 2007; 8(2): e58 - e67.
18. Pezzati M., Fusi F.,Dani C., Piva D., Bertini G. et al. Changes in Skin Temperature of Hyperbilirrubinemic Newborn under Phototerapy: Convencional Versus Fiveroptic Device. Am P Perinatol 2002; 19:439-444.
19. Tan K.L.Comparison of the Efficacy of Fiberotic and Conventional Phototerapy for Neonatal Hyperbilirrubinemia. J Pediatr 1994; 125:607-612.
20. Maisels M.J., Kring E. Rebound in Serum Bilirubin Levels Following Intensive Phototherapy. Archives of Pediatric Adolescent Medicine 2002; 156: 669-672.
21. Djokomuljanto S., Quah B.S., Surini Y., Noraida R., Ismail N.Z.N., Hansen T.W.R. Efficacy of Phototherapy for Neonatal Jaundice is Increased by the Use of Low-Cost White Reflecting Curtains. Arch Dis Child Neonatal Ed. 2006; 91:439-42.
22. Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.
23. Sola A. Libros de Cuidado neonatal, Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993 y Nueva Edición 2002.

SECCIÓN

3 POLICITEMIA E HIPERVISCOSIDAD

Joseph. A. Kitterman | Augusto Sola

La ***policitemia*** en un RN de término se define como el hematocrito (Hto) venoso mayor a 65%, lo que corresponde a una hemoglobina (Hb) venosa de alrededor 22 g/dl. Más de 40 años atrás, se comenzó a sospechar por primera vez que ciertos signos y síntomas de daño a células y a órganos eran causados por policitemia o "sangre espesa" en el RN. Éstos incluían hipoglucemia, insuficiencia respiratoria, trombocitopenia, trombosis, letargo y convulsiones. Se atribuyen al espesamiento de la sangre en los capilares, a la falta de aporte de nutrientes u oxígeno a los tejidos, o a trombosis o infarto. En algunos casos, según la causa de la policitemia, existen, además, signos de ***hipervolemia***, con sobrecarga cardíaca y mayor alteración cardiorespiratoria.

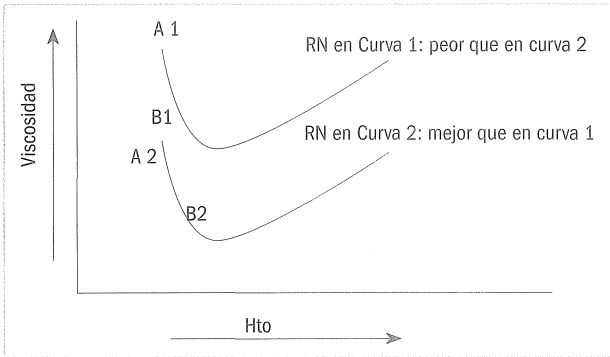
La base fisiopatológica subyacente en neonatos con policitemia es el aumento en la ***viscosidad*** de la sangre. La facilidad con la que la sangre puede fluir en los vasos de distintos tamaños se asocia con su viscosidad.

La viscosidad de la sangre (que no se mide aún de rutina en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales- UCIN) depende de:

1. Valor del Hto.
2. Deformabilidad de los glóbulos rojos.
3. Varios componentes plasmáticos (proteínas, fibrinógeno).
4. Acidosis.
5. Hipoglucemia e hipocalcemia (disminuyen gasto cardíaco y velocidad de flujo).

A igual Hto, la viscosidad sanguínea aumenta a medida que el flujo se enlentece (Figura 1), lo que sucede a medida que los vasos disminuyen su tamaño y cuando disminuye el gasto cardíaco. En los casos en que esto sucede, se enlentece la "velocidad de deslizamiento", produciendo más "tensión" (en inglés, "shear stress") y viscosidad más elevada. En la Figura 1, puede observarse que hay una relación (NO lineal) entre Hto y viscosidad y que con más tensión o "shear stress" (Curva 1), la viscosidad es más alta. Hay RN que tienen viscosidad más alta (Curva 1) que otros (Curva 2) a igual Hto. Además, en un mismo RN, los vasos con flujo bajo y "shear stress" mediano o alto (Curva 1) tienen viscosidad más alta que aquéllos en los que el flujo es adecuado (Curva 2). Si un RN tiene un Hto "X" con bajo gasto cardíaco (puntos A 1 y A 2 en las Curvas 1 y 2), al mejorar la "velocidad de deslizamiento", el flujo y el "shear stress" disminuyen la viscosidad (punto B 1 y B 2 en las curvas). Lo mismo sucede entre la curva "desciende" al mejorar la temperatura, la acidosis o con alteraciones de las proteínas del plasma o fibrinógeno.

>> FIGURA 1.



A: Bajo gasto cardíaco, bajo flujo, mayor, "shear stress" (menos deslizamiento).

B: Adecuado gasto cardíaco, buen flujo, menor tensión o shear stress,mejor deslizamiento

>> TABLA 1. Factores maternos, fetales y neonatales asociados con síndrome de hiperviscosidad

TRANSFUSIONES INTRAÚTERO O PERIPARTO
Placenta-cordón (Ligadura tardía).
Feto-fetal (recipiente).
Materno-fetal.
HIPOXEMIA CRÓNICA FETAL
Retardo de crecimiento intrauterino.
Postmadurez.
Preeclampsia, eclampsia.
Diabetes materna.
Embarazo en la altura (altas elevaciones sobre nivel del mar).
OTROS
Asfixia perinatal.
Hijos de madres diabéticas.
Trisomía 21,18,13.
Tirotoxicosis neonatal.
Hiperplasia adrenal congénita (síndrome adrenogenital).
Oligohidramnios.
Síndrome Beckwith-Wiedemann.
Terapia materna con propanolol.
Madre fumadora .
Hipotiroidismo.
Cardiopatía congénita.
¿Demora exagerada en la ligadura del cordón?

Es raro que exista hiperviscosidad si el Hto venoso es <60-62%, pero puede existir. La prevalencia de hiperviscosidad comienza a aumentar cuando el Hto es >64%, y es muy frecuente cuando el Hto venoso es >69%. Con relación a la ***hipervolemia***, puede existir sin policitemia. Además, muchos RN con policitemia-hiperviscosidad no tienen hipervolemia y muchos con policitemia-hipervolemia no tienen hiperviscosidad. Ambos problemas, cuando ocurren, son potencialmente serios.

La Tabla 1 muestra factores asociados con policitemia-hiperviscosidad-hipervolemia.

Con relación a las ***transfusiones feto-fetales***, podemos comentar brevemente que los gemelos monocoriónicos comparten una placenta única con anastomosis vasculares, lo que permite el pasaje de sangre de un feto al otro y viceversa. Éste es el sustrato anatómico esencial para el desarrollo de complicaciones, como la secuencia de anemia-policitemia. Esto es una forma crónica de transfusión y/o hemorragia y se puede asociar con ***oligo-poli-hidramnios*** y grandes diferencias en el Hto y la Hb de cada feto. La diferencia mediana en la Hb puede ser de 13.7 g/dL, y en los reticulocitos de >3,1% la Trombocitopenia (<150 x 10(9)/L) ocurre más frecuentemente cuando existe la secuencia anemia-policitemia, hasta en un 45-50% de los casos. Es más bajo el recuento en el recipiente que en el dador en asociación con la policitemia. El tratamiento con laser intraútero es de gran utilidad para disminuir las anastomosis vasculares.

La ***diabetes materna*** se asocia con policitemia. Esto puede ser por la insulina y por la concentración anormal de Hemoglobina A-1C de la madre, la que libera menos oxígeno que la Hb adulta normal. El Hto fetal está vinculado al control de la glucemia materna. En el feto hay hiperinsulinismo, hiperleptinemia (leptina elevada) y macrosomía.

Los RN con cardiopatía congénita tienen más alta incidencia de policitemia, igual que los RN con síndrome adrenogenital. Los RN con ***cromosomopatías*** (trisomías 13, 18, 21) con frecuencia tienen alteraciones hematológicas, que incluyen trombocitopenia (60-80%), neutrofilia y policitemia. La demora exagerada en la ligadura del cordón puede ser causa de policitemia. Además, se asocia con más hiperbilirrubinemia y uso de luminoterapia.

En todos los RN, luego del nacimiento tiene que haber una pérdida adecuada de agua y trasudado del plasma para eliminar el aumento de agua corporal y del volumen sanguíneo fetal. Esto resulta normalmente en "***hemoconcentración***" y aumento relativo en la proporción de la masa de glóbulos rojos/agua (es decir, aumento del Hto). Muy poco después del parto, existe un aumento en el Hto por 2-6 horas en respuesta a la "transfusión" de sangre placentaria al nacer, al movimiento de líquidos y a la disminución normal del espacio extracelular. Luego, el Hto desciende para estabilizarse hacia las 8-24 horas de vida. Esto puede afectar la incidencia de policitemia, ya que el valor del hematocrito depende del momento en que se obtiene la muestra.

La **etiología** de la policitemia es multifactorial, incluyendo este aspecto fisiológico, el aumento en la eritropoyesis fetal y un

aumento en la distribución hacia el feto del volumen sanguíneo de la placenta o de un gemelo monocoriónico.

La **incidencia** de la policitemia es cercana al 5% en RN de término (ver arriba). La incidencia y el diagnóstico preciso se basan en varios factores. Un Hto *capilar* inicial mayor a 69% debe hacernos sospechar el diagnóstico de policitemia. Los Hto capilares son, generalmente, 5-15% más elevados que los Hto *venosos*, debido a la menor perfusión de la piel y el tejido subcutáneo. El Hto *arterial* **siempre** es más bajo que el venoso (3-7% menos). Durante la evaluación de policitemia, se debe obtener un espécimen de sangre venosa central y medirlo en microcentrífuga. Con Hto >55%, el recuento Coulter da valores más bajos que el hematocrito de la micro centrífuga, probablemente porque el Hto por Coulter se calcula usando el valor del volumen celular medio y la Hb, mientras que el hematocrito de microcentrifuga determina el volumen real de las células con relación al plasma.

El signo precoz de una "transfusión" importante es la taquipnea y la plétora pulmonar. A pesar de que la medición de la viscosidad es esencial para el diagnóstico de hiperviscosidad, lamentablemente no se la mide de rutina. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento de la policitemia se basa usualmente en los resultados de la determinación del Hto que, como vimos, pueden confundir al clínico.

Hay que investigar la presencia de afectación de otros órganos (Tabla 2). Los signos clínicos de afectación dependen de los órganos afectados por hipoperfusión (Tabla 2). En general, en ***policitemia-hiperviscosidad-hipervolemia***, la piel puede mostrar acrocianosis y demora del tiempo de llenado capilar.

Generalmente, los primeros casos reportados identificaban a los niños por la presencia de síntomas, lo que no ofrece un claro denominador ni una realidad cercana, ya que muchos pueden estar asintomáticos en el período neonatal precoz. Reportes prospectivos describen una incidencia de *síntomas* en policitemia que van de ***0 a 70%*** (¡!) en RN policitémicos. Los síntomas varían desde temblor y alimentación inadecuada, hasta convulsiones, enterocolitis necrotizante, trombos cerebrales y muerte (ver Tabla 2).

Ante la sospecha de hiperviscosidad en RN con Hto elevado, no se puede decir que el RN está definitivamente asintomático, a menos que se haya realizado recuento de plaquetas, medición del flujo urinario, análisis del sedimento urinario, glucemia y calcemia. Las convulsiones se han reportado infrecuentemente en estudios prospectivos, ocurriendo en 1 de 200 casos ***(0,5%)*** de policitemia o hiperviscosidad. Sin embargo, es devastador encontrar un infarto cerebral en algún RN con policitemia-hiperviscosidad, que no ha sido tratado precoz y adecuadamente. En cuanto al sistema **cardiovascular**, se pueden encontrar anormalidades en el electrocardiograma y en el ecocardiograma, y cardiomegalia en radiografías de tórax. El impacto de la policitemia-hiperviscosidad a nivel pulmonar incluye: a) un aumento en el gradiente de oxigenación o alteración de difusión, b) un shunt o cortocircuito extrapulmonar (***hipoflujo pulmonar, hipertensión pulmonar persistente***), c) un shunt o cortocircuito intrapulmonar y d) disminución en la compliance. La severidad de éstos últimos usualmente es transitoria y leve, pero puede haber hipertensión pulmonar severa.

>> TABLA 2. Signos y síntomas asociados con policitemia en el neonato

CARDIORESPIRATORIOS	NEUROLÓGICOS
Taquipnea. Cianosis. Plétora. Apnea. Cardiomegalia y aumento de la vascularización pulmonar. Infiltrados alveolares. Hipertensión pulmonar persistente.	Letargo. Hipotonía. Convulsiones. Temblores. Irritabilidad. Apnea. Succión débil.
GASTROINTESTINALES	**RENALES**
Alimentación inadecuada. Regurgitación. Distensión abdominal. Enterocolitis necrotizante. Diarrea.	Oliguria. Proteinuria. Hematuria. Trombosis venosa renal.
HEMATOLÓGICOS	**METABÓLICOS**
Hiperbilirrubinemia. Trombocitopenia. Fragmentación de los glóbulos rojos. Coagulación Intravascular Diseminada o Localizada.	Hipoglucemia. Hipocalcemia.

El ***flujo gastrointestinal*** en animales con policitemia está marcadamente reducido. Mecanismos similares pueden ocurrir en neonatos humanos y ocasionar el espectro de anormalidades gastrointestinales observadas en la policitemia (Tabla 2). Recientemente se han reportado dos RN de término "sanos", con Hto >70% que, sin exsanguinotransfusión parcial, desarrollaron necrosis intestinal fatal. En el aspecto ***renal***, hay frecuentemente ***oliguria***, que mejora con el tratamiento. La ***microhematuria*** es frecuente y también puede haber ***proteinuria***. Además, se han reportado casos de trombosis venosa e insuficiencia renal aguda. Las anormalidades a nivel hematológico incluyen: ***trombocitopenia*** (probablemente resultado de espesamiento y consumo microvascular de factores de bajo grado o ***coagulación intravascular localizada***) y evidencia de microhemólisis con fragmentos de glóbulos rojos en el frotis periférico. El mayor problema metabólico es la ***hipoglucemia***. La cantidad absoluta de glucosa disponible está marcadamente disminuida. Esto es consecuencia del enlentecimiento del tiempo circulatorio y del espesamiento sanguíneo (bajo flujo), así como de la menor proporción de plasma por unidad de volumen de sangre total. La concentración de glucosa expresada como glucosa en *sangre total* es más baja en la policitemia, debido a la disminución relativa del volumen plasmático. Sin embargo, si lo que se mide es la concentración de glucosa en plasma, ésta puede no estar alterada (ya que la unidad de volumen para la medición de la glucosa en este caso es la concentración plasmática). ***Por ello, la glucosa medida como glucosa plasmática en niños con policitemia puede ser falsamente normal.*** En general, los niños que suelen estar más graves presentan problemas asociados, como prematurez y asfixia. El riesgo de muerte aumenta en los niños con retardo del crecimiento intrauterino. Niños con éstos y otros problemas deben ser tratados más cautelosa y "agresivamente". Por ejemplo, no se sabe la respuesta a: ¿Con qué Hto hay disminución del flujo sanguíneo cerebral en un RN hipotenso y con antecedentes de asfixia?, ¿con qué Hto se empeora la circulación pulmonar en un RN con hipoflujo pulmonar e hipoxemia refractaria?

TRATAMIENTO

Estudios de comportamiento y respuestas conductales realizadas el primer día de vida han demostrado una mejoría en el examen físico anormal luego de exsanguinotransfusión parcial. Sin embargo, no son tan claras las diferencias en el desarrollo a largo plazo en niños con policitemia, con o sin exsanguinotransfusión parcial. Como grupo, los niños con policitemia tienen mayor incidencia de anormalidades neurológicas en el seguimiento. Aquellos RN con signos neurológicos neonatales, ya sea si son tratados luego con exsanguinotransfusión parcial o no, son anormales en un 24-30%. Esto se ha visto a nivel escolar, con bajos scores en pruebas de aptitud y *performance*. ***Es decir que no es recomendable esperar a que aparezcan signos neurológicos para realizar el procedimiento***. Los estudios de Black y cololaboradores del "siglo pasado" (1.985 y 1.989), pero NO mejorados aún, sugieren que, si bien la exsanguinotransfusión parcial no previene todas o casi todas las secuelas, puede ser beneficiosa para disminuir las anormalidades neurológicas motoras y de la coordinación fina o detallada. Los autores también encontraron, en seguimiento a los 7 años de edad, que los RN tratados tenían mejor cociente intelectual, y habilidad aritmética y para deletrear, con menos lateralización izquierda y mejor nivel escolar. Drew (1.997) ha descrito que la ***hiperviscosidad*** se relaciona con una prevalencia mayor de discapacidad a los 7 años, en forma muy independiente de la presencia o no de ***policitemia*** y/o de cuán alto sea el Hto. La viscosidad se midió usando un viscosímetro coaxial de cubeta con escaso "gap" en un grupo de sólo 27 RN. Hubo **tres** veces más prevalencia de discapacidad en los RN ***con hiperviscosidad***. Ningún RN con viscosidad normal presentó luego discapacidad severa (aun si había tenido "policitemia" definida por valor de Hto). Además, el 75% de los RN con hiperviscosidad ***sin*** policitemia por Hto tuvo algún grado de discapacidad a los 7 años. Es decir: el ***síndrome de hiperviscosidad neonatal*** genera efectos indeseables en el cerebro en desarrollo, haya o no "policitemia" como la definimos clásicamente en la actualidad. En el futuro, tal vez sea posible medir viscosidad en forma más rutinaria. En una descripción (Marinakis, 1.999), se presentó un viscosímetro para sangre entera con sensores infrarrojos, que es más fácil de usar y requiere una sola determinación, que se hace en forma rápida y con escasa muestra. Sin embargo, este equipo sólo sería válido con condiciones de flujo específicas (definidas por la geometría del capilar y la "cabeza de presión" de la muestra) y para velocidades de deslizamiento ("shear stress") medianas y altas. Mientras no aparezca algún método de uso clínico, nos parece razonable tratar cuanto antes a todos aquellos RN que presentan riesgo de hiperviscosidad (ver Hto y viscosidad antes), incluso sabiendo que se tratarán algunos RN que, pese a tener policitemia, no tienen hiperviscosidad. La Dra. Zalazar y el centro atómico nuclear en Bariloche, Argentina, son una gran esperanza para el futuro de muchos RN del mundo en este tema, al tener casi a punto un microviscosímetro que podría ser de utilidad en la clínica neonatal.

Hasta el momento de esta edición, no hay un estudio controlado prospectivo con suficiente cantidad de pacientes que provea resultados concluyentes, definitivos e irrefutables con relación a la policitemia. Así, la decisión de tratar o no al RN **policitémico asintomático** es aún algo controvertida. El problema es que los estudios que no encuentran beneficios no han separado claramente a los RN según la causa de policitemia o los problemas asociados y no han analizado viscosidad adecuadamente. Y como suelo decir, "la ausencia de evidencia NO es evidencia de ausencia". Mientras seguimos aprendiendo, la exsanguinotransfusión parcial -y el tratamiento específico de los signos clínicos (oxígeno, infusión de glucosa y calcio)- permanecen como los tratamientos fundamentales de la policitemia.

De importancia en la práctica clínica es que nunca debe realizarse sólo flebotomía como medida de tratamiento, ya que disminuye el volumen y la presión de perfusión y **no disminuye** la viscosidad. Además, **nunca** hay que tratar con "infusiones

exageradas" de suero dextrosado o fisiológico, ya que esto puede expandir aun más la volemia previamente expandida u ocasionar edema (pulmonar y/o generalizado), y tal vez no modificar la viscosidad.

La decisión de realizar una exsanguinotransfusión parcial para disminuir el Hto y la viscosidad depende de la historia clínica, de la presencia de cuadros asociados, de la presencia y severidad de los síntomas y también de los riesgos de realizar la transfusión. En una época, se recomendaba tratar a todos los niños con policitemia. Sin embargo, por la incapacidad para identificar en forma certera a aquellos niños con riesgo de desarrollar secuelas severas en el futuro y las potenciales complicaciones de la exsanguinotransfusión, se ha utilizado un manejo algo más conservador e individualizado.

Algunos centros miden Hto en todos los RN y otros sólo miden el Hto en aquellos neonatos con signos y síntomas de policitemia. En algunos centros, sólo se tratan aquellos niños que están sintomáticos, independientemente del valor del Hto. Un manejo intermedio es medir el Hto entre las 2-4 horas en todos los neonatos con algún riesgo (ver antes), y realizar Hto venoso central en aquellos RN con valores capilares >68-70%. Todos aquellos RN con valores venosos >65% son tratados en muchos centros, en los que también se tratan todos los RN *sintomáticos* con Hto venoso >60-63%. En otros centros se tratan todos los RN con valores venosos >69%, mientras que aquellos entre 65 y 69% únicamente recibirían tratamiento en presencia de síntomas, analizando individualmente a los RN con valores de entre 60 y 65%.

Los RN con valores de entre 60-65% que presentan alguno de los siguientes cuadros también se beneficiarían con el tratamiento:

- RCIU.
- Asfixia.
- Hipotensión.
- Acidosis.
- Hijo de madre diabética (más tendencia a hiperviscosidad).
- Síntomas de policitemia/hiperviscosidad/hipervolemia.
- Determinación de Hto *arterial* ≥60%.
- Gemelos monocoriónicos.
- Pretérmino de sexo femenino (ver sección de anemia).

En los RN de sexo masculino <33 semanas y en los de sexo femenino <37 semanas, el Hto normal es más bajo que en el RN de término (ver sección de annemia), pero en recién nacidos de pretérmino (RNPt) <35 semanas, la concentración de proteínas también es más baja, lo que haría que la viscosidad fuera algo menor, aun con Hto más alto que el normal para la edad gestacional y el sexo.

La exsanguinotransfusión parcial ("sangría-transfusión") reduce la masa de glóbulos rojos al reemplazar la sangre por un sustituto cristaloide (solución fisiológica) en igual cantidad. En los casos de ***hipervolemia*** significativa, se realiza exsanguinotransfusión parcial "con déficit", removiendo más volumen sanguíneo neonatal que lo que se repone. La fórmula para calcular el volumen de sangre a remover y a reemplazar utiliza el Hto ideal (55%) y un volumen estimado de sangre en niños policitémicos de 90 mL/kg de peso.

$$\textbf{Volumen de intercambio (mL)} = \frac{\text{Vol. sanguíneo (90 mL/kg) x peso x [Hto real-Hto deseado]}}{\text{Hto real}}$$

Por ejemplo: En un niño de 3 kg con Hto venoso de 71%, ¿cuál sería el volumen de sangre a intercambiar?

$$\textbf{Volumen de intercambio} = \frac{\textbf{(90 x 3 x [0,71 - 0.55]= 60 mL}}{\textbf{0,71}}$$

$$\textbf{Volumen de intercambio} = \frac{\textbf{(90 x 3 x [0.71 - 0,50] = 80 mL}}{\textbf{0,71}}$$

Parecería más seguro usar un **Hto deseado** de 50-52% (0,50-0,52). Pero NO hay que dejar un RN con anemia después de una "sangría-transfusión". En general, la fórmula brinda volúmenes de recambio que se aproximan a 20-30 mL/kg cuando el Hto real es 65-80%. La exsanguinotransfusión se realiza, en la mayoría de los casos, en forma *isovolémica*, con incrementos de 10 mL (a 15 mL). El volumen puede ser reemplazado con diferentes soluciones como solución fisiológica. De hecho, hay autores que concluyen definitiva y terminantemente que NO hay que usar ninguna otra solución más que solución fisiológica (es decir NI plasma ni albúmina). La solución fisiológica es igual de efectiva, mucho más económica, y no tiene riesgos de infección, anafilaxis, ni otros. La viscosidad del plasma de adulto es más alta que la del RN y es costoso y con riesgos potenciales infecciosos y otros. El plasma fresco congelado sólo estaría indicado en caso de coagulopatía, para reemplazar factores de coagulación.

La ruta para obtener la sangre y transfundir puede variar: arteria umbilical, arteria periférica, catéteres venosos o una combinación de acceso central y periférico. Los riesgos de realizar el intercambio a través del cordón umbilical (arteria-vena) pueden aproximarse a los de la exsanguinotransfusión total. Estos riesgos han llevado a mayor escrutinio de los criterios para iniciar tratamiento. La arteria umbilical es un acceso fácil y rápido. Si se usa un catéter adecuada y cuidadosamente, la técnica es segura. Además, ayuda a conocer la presión arterial y los gases en sangre. La punta del catéter debe estar en la **aorta inferior** (debajo de la tercera vértebra lumbar); se remueve la sangre muy cuidadosa y lentamente y se infunde la solución fisiológica por vena periférica. El catéter debe retirarse una vez finalizado el procedimiento. ***Una vez tomada la decisión, ésta no se debe modificar basándose en el Hto arterial de la aorta, que en promedio es 4-6% más bajo que el Hto venoso.*** Utilizar los accesos periféricos (arteria radial-vena periférica) puede requerir mayor habilidad pero, en teoría, reduciría los riesgos y es la manera más segura. Sin embargo, no hay que demorar el procedimiento innecesariamente hasta que alguien con habilidad manual pueda estar disponible, ni someter al RN a múltiples punciones dolorosas.

El catéter venoso umbilical no es recomendable para hacer este procedimiento. Si por algún motivo fuese la única vía, la punta del catéter debe estar en la unión de la vena cava inferior con la aurícula derecha. ***NUNCA*** debe estar la punta del catéter en ubicación infra-diafragmática dentro de la circulación portal. En casos extremos (sólo en casos extremos), se podría dejar la punta a 2-3 cm de la piel, pudiendo extraerse sangre a través del catéter venoso e infundiendo por vena periférica.

Otro problema descrito con el tratamiento dilucional de la policitemia ("sangría transfusión") es el aumento de gasto energético, que ocurre en relación inversa al descenso de Hto producido.

En resumen, todavía no es clara la forma precisa de diagnóstico y de tratamiento que más beneficia al niño con policitemia, sobre todo al RN asintomático. Esos casos de necrosis intestinal fatal en RN de término que se alimentan y van a su casa para volver moribundos es preocupante. Es muy claro que la hiperviscosidad a veces afecta seriamente al RN. El balance riesgos/beneficios debe analizarse en forma individual, considerando los aspectos presentados en este capítulo (incluyendo secuelas, exsanguinotransfusión parcial y medidas de sostén) y valorando detalladamente los antecedentes y los cuadros clínicos asociados, y la presencia y severidad de los síntomas. Así, de a un RN cada vez, no en "masa".

BIBLIOGRAFÍA

1. Shohat M., Merlob P., Reisner S. H.
2. Neonatal Polycythemia, 1: Early Diagnosis and Incidence relating to time of sampling. Pediatrics 1984;73:7-10.
3. Neonatal Polycythemia, II: Definition Related to Time of Sampling." Pediatr. 1984; 73:11.
4. Low J. A., Kerr N. D., Cochon A. R. Plasma and Blood Volume of the Normal Newborn Infants and Patterns of Adjustment in Initial 24 Hours of the Neonatal Period. Am. J. Obst. Gynecol. 1963; 86:886-892.
5. Black V. D. Neonatal Hyperviscosity. Curr. Probl. Pediatr. 1987;17: 73-130.
6. Oh W. Neonatal Polycythemia and Hyperviscosity. Pediatr. Clin. North Am. 1986; 33:523-532.
7. Ramamurthy R. S., Brans Y. W. Neonatal Polycythemia, 1: Criteria for Diagnosis and Treatment. Pediatrics 1981; 68:168-174.
8. Wiswell T. E., Cornish J. D., Northam R. S. Neonatal Polycythemia: Frequency of Clinical Manifestations and other Associated Findings. Pediatrics 1986; 78:26-30.
9. Goldberg K., Wirth F. H., Hathaway W. C. et al. Neonatal Hyperviscosity, 11: Effect of Partial Plasma Exchange Transfusion. Pediatrics 1982; 69:419-425.
10. Black V. D., Lubchenco L. O., Luckey D. W. et al. Developmental and Neurologic Sequelae of Neonatal Hyperviscosity Syndrome. Pediatrics 1982; 69:426-431.
11. Black V. D., Lubchenco L. O., Koops B. L. et al. Neonatal Hyperviscosity: Randornized Study of Effect of Partial Plasma Exchange Transfusion on Long-Term Outcome. Pediatrics 1985; 75:1048-1053.
12. Black V. D. et al. Neonatal Hyperviscosity Association with Lower Achievements and IQ Scores at School Age." Pediatrics 1989; 83:662.
13. Ramamurthy R. S., Berlanga M. Postnatal Alteration in Hematocrit and Viscosity in Normal and Polycythemia Infants. J. Pediatr. 1987; 110: 929.
14. Levy J. et al. Effect of Partial Dilutional Exchange Transfusion with Human Alhumin on Whole Blood Viscosity. Eur. J. Pediatr. 1990; 149:354.
15. Maertzdorf et al.
16. Effects of Partial Plasma Exchange Transfusion on Cerebral Blod Flow Velocity in Newborn Infants. Eur. J. Pediatr. 1989; 148: 774.
17. Circulating Blood Volume in Appropriate and Small for Gestational Age Full Term and Preterm Polycythemic Infants. Acta Paedr. Scand. 1991; 80: 620.
18. Kurlat L., Sol; 81(9):662-4.
19. Honma Y., Minakami H., Eguchi Y., Uchida A., Izumi A., Sato L. Relation between Hemoglobin Discordance and Adverse Outcome in Monochorionic Twins. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 1999; 78(3):207-11.
20. Manglani M. V., DeGroff C. G., Dukes P. P., Ettinger L. J. Congenital Erythrocytosis with Elevated Erythropoietin Level: An Incorrectly Set "Erythrostat"?. Journal of Pediatric Hematology/ Oncology 1998; 20(6):560-2.
21. Drew J. H., Guaran R. L., Cichello M., Hohhs J. B. Neonatal Whole Blood Hyperviscosity: The Important Factor Influencing Later Neurologic Function is the Viscosity and Not the Polycythemia. Clinical Hemorheology & Microcirculation 1997; 17(1):67-72.
22. Marinakis G. N., Barbenel J. C., Fisher A. C., Tsangaris S. G. A New Capillary Viscometer for Whole Blood viscosimetry.Ç Biorheology. 36(4):311-8, 1999.
23. Dempsey E.M., Barrington K. Crystalloid or Colloid for Partial Exchange Transfusion in Neonatal Polycythemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Acta Paediatr. 2005; 94(11):1650-5.
24. McDonald S.J., Middleton P. Effect of Timing of Umbilical Cord Clamping of Term Infants on Maternal and Neonatal Outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 16 (2):CD004074.
25. Dollberg S., Marom R., Mimouni F.B., Littner Y. Increased Energy Expenditure after Dilutional Exchange Transfusion for Neonatal Polycythemia. J Am Coll Nutr. 2007; 26(5):412-5.
26. Wiedmeier S.E., Henry E., Christensen R.D. Hematological Abnormalities during the First Week of Life among Neonates with Trisomy 18 and Trisomy 13: Data from a Multi-Hospital Healthcare System. Am J Med Genet A. 2008 Feb;146(3):312-20.
27. Sarkar S., Rosenkrantz T.S. Neonatal Polycythemia and Hyperviscosity. Semin Fetal Neonatal Med. 2008; 13(4):248-55.
28. Christensen R.D., Lambert D.K., Schmutz N., Stodderd R. A Fatal Bowel Necrosis in Two Polycytemic Term Neonates. Fetal Pediatr Pathol. 2008; 27(1):41-4.
29. Nelson S.M., Freeman D.J., Sattar N., Lindsay R.S. Erythrocytosis in Offspring of Mothers with Type 1 Diabetes--Are Factors Other than Insulin Critical Determinants? Diabet Med. 2009; 26(9):887-92.
30. Lopriore E., Slaghekke F., Oepkes D., Middeldorp J.M., Vandenbussche F.P., Walther F.J. Hematological Characteristics in Neonates with Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS). Prenat Diagn. 2010; 30(3):251-5.

31. Ozek E., Soll R., Schimmel M.S. Partial Exchange Transfusion to Prevent Neurodevelopmental Disability in Infants with Polycythemia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 20 (1):CD005089.
32. 28. Slaghekke F., Kist W.J., Oepkes D., Middeldorp J.M., Klumper F.J., Vandenbussche F.P., Lopriore E. TAPS and TOPS: Two Distinct Forms of Feto-Fetal Transfusion in Monochorionic Twins. Z Geburtshilfe Neonatol. 2009; 213(6):248-54.
33. Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.
34. Sola A;, Rogido M. *Cuidados especiales del feto y recién nacido*. Volúmenes I y II. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
35. Sola A, Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.

SECCIÓN 4

ANEMIA Y TRANSFUSIONES DE GLÓBULOS ROJOS EN EL RECIÉN NACIDO

Mark S. Brown | Roderic H. Phibbs | Augusto Sola

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la gestación, la producción de glóbulos rojos va madurando y esto se refleja en el aumento progresivo de la concentración de hemoglobina en el cordón umbilical, en una disminución de la proporción de hemoglobina fetal a partir de las 30 semanas de edad gestacional y en una disminución del volumen corpuscular eritrocitario.

La concentración de hemoglobina es de aproximadamente 17± 3 g/dl hacia el término de la gestación. En los fetos de sexo femenino, la concentración sigue elevándose a lo largo de toda la gestación y alcanzan este valor a las 39-40 semanas. Esto es diferente en los fetos de sexo masculino, que alcanzan esta cifra "máxima" varias semanas antes del término (34 semanas aproximadamente). Es útil y de valor práctico la fórmula para estimar el valor de la concentración de hemoglobina la gestación en fetos de sexo femenino:

7 (constante) + meses lunares= hemoglobina (x3= hematocrito)

Así, una niña de 28 semanas ("7 meses lunares") tendrá una ***hemoglobina*** normal de 14 g/dl (***hematocrito*** de 42%) y una de 32 ("8 meses lunares") tendrá una concentración normal de hemoglobina de 15 g/dl (hematocrito 45%). ***Ver Tabla 1 A*** para los valores. Recordemos que estos valores son la media (± desviación estándar). No hay datos muy recientes y un problema para datos en prematuros es que la evaluación de la edad gestacional "nunca ha sido exacta", y menos lo era antes cuando se hicieron muchos de estos estudios.

Un subgrupo de fetos con anomalías de la placenta, disminución en la oferta de oxígeno o aumento en su demanda puede mostrar una elevación compensatoria en la concentración de hemoglobina en cordón umbilical. Ejemplos de esta situación serían neonatos con retardo del crecimiento intrauterino, hijos de madres diabéticas e hijos de madres fumadoras.

En el momento antes de nacer, existe una distribución proporcional entre el volumen sanguíneo de la placenta y el del feto. La cantidad de volumen sanguíneo que el niño recibirá durante el nacimiento antes de la ligadura del cordón depende del tipo de parto, de la presencia de asfixia intraparto y/o circular de cordón y, por supuesto, del tiempo que transcurre antes de la ligadura del cordón y de la altura en la que el neonato es sostenido con respecto a la placenta durante ese período. El efecto neto del balance normal o alterado de los volúmenes sanguíneos feto-placentarios se refleja en la concentración de hemoglobina posnatal. A mayor residuo de sangre en la placenta, menor hemoglobina posnatal y viceversa. El tiempo ideal para la ligadura del cordón es estimado entre 45 y 120 segundos (ver sección del tema).

El equilibrio postnatal del volumen sanguíneo y de la concentración de hemoglobina alcanza un "plateau" entre las 8 y 24 horas de vida. El ***volumen sanguíneo*** normal en el neonato de término es de alrededor de 82-85 mL/kg. Es más elevado en los prematuros, ya que existe una relación inversa entre el peso al nacer y la volemia (con peso al nacer de 1 kg, la volemia puede ser de hasta 105 mL/kg y, con 5kg, de alrededor de 70 mL/kg). En algunos niños de término con ***policitemia***, el volumen sanguíneo puede ser de 95-100 mL/kg. En casos de transfusiones feto-placentarias o feto-maternas agudas, el volumen será mucho menor. En todos los casos, durante la primera semana de vida, la concentración de hemoglobina se mantiene relativamente estable, antes de comenzar con la disminución normal posnatal (véase ***Tabla 1 B*** para valores normales en RN de término). A lo largo de la primera semana de vida, pueden aparecer 2 condiciones anormales: policitemia o anemia. Ambas pueden estar relacionadas con anormalidades en la producción de glóbulos rojos o con alteraciones de su vida media, o también pueden ser secundarias a desproporciones y a modificaciones durante el nacimiento, de la relación normal entre el volumen sanguíneo de la placenta y del feto.

El eritrocito neonatal es grande (ver VCM en ***Tabla 1***), y va disminuyendo de tamaño con el pasar de semanas y meses. Disco bicóncavo de más o menos 7 a 7,5 µm de diámetro en adultos y 9 en RN, y de 80 a 100 *f*L de volumen en adultos y más alto en RN. Esto es una razón de por qué la vida media del eritrocito neonatal es mucho más corta de la del adulto (en adultos unos 120 días y en neonatos unos 90, pero puede ser de 30-80, según el estado clínico y las patologías). Por supuesto, la vida media del eritrocito transfundido es aún menor. El eritrocito es una célula que ha perdido su ARN residual, sus mitocondrias y algunas enzimas importantes; es incapaz de sintetizar nuevas proteínas o lípidos.

>> **TABLA 1A** (Fuente: A.Sola Diálogos en Neonatología, EDIMED, 2.009)

EDAD GESTACIONAL/SEXO (SEMANAS)	HCT (%)	HB (G/DL)	RETICULOCITOS (%)	VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (VCM; *f*L)
24-25	70-46	10±1	6±2	135±4
26-28	40-50	14,5±1	8±3	131±13
29-31 Masculino 29-31 Femenino	45-58 40-50	18±2 15±2	6,5±2,5 (ambos)	127±12
31-33 Masculino 31-33 Femenino	45-62 43-54	19±2 15,5±2	5±2 (ambos)	124±14
34-36 Masculino 34-36 Femenino	45-61 44-56	19±2 16±2	4±1,6 (ambos)	122±10
Término	45-64	19±2	3±1,5	119±9

>> **TABLA 1B.** Cambios posnatales en los índices de hemoglobina y glóbulos rojos en neonatos de término

	EDAD								
	DÍAS			SEMANAS		MESES			
PARÁMETROS	1	3	7	2	4	2	3	4	6
Hemoglobina (g/dl) Promedio	19,0	18,6	18,7	17,6	13,9	11,2	11,4	12,0	12,1
-2 DS	17,2	16,5	16,5	13,9	10,6	9,3	9,5	10,7	10,4
VCM (micrón) Promedio	114	110	108	106	101	95	88	84	77
-2 DS	101	104	102	90	88	83	78	74	67
HCM (pg) Promedio	36,6	36,7	36,2	33,6	32,5	30,4	30,4	28,1	26,4
HCMH (%) Promedio	33,0	33,1	33,9	31,7	32,1	32,0	34,6	33,3	34,2

VCM: Volumen corpuscular medio. HCM: Hemoglobina corpuscular media. HCMH: Porcentaje o relación entre HCM y VCM.

DETERMINANTES DEL APORTE DE OXÍGENO A LOS TEJIDOS

Incluyen:

- ***Contenido de oxígeno*** de la sangre arterial (porcentaje de saturación y concentración de hemoglobina): 1 g de (hemoglobina) Hb puede transportar, como máximo, 1,36 mL de O_2 por cada 100 mL de sangre cuando la Hb está saturada al 100%. Es decir que, con Hb de 17 g/dl y saturación de 100%, el contenido de O_2 es 23,12 mL/dl. Con Hb de 8,5 g/dl y saturación del 100%, el contenido de O_2 será la mitad (11,56 mL de O_2). Si la saturación es baja, aun con Hb normal, el contenido de O_2 también desciende (por ejemplo: con saturación de 80% y Hb de 17 g/dl, el contenido es de 18,5 mL de O_2 por cada 100 mL de sangre). Una vez que la Hb está saturada al 100%, la PaO_2 no agrega casi nada al contenido de O_2. En general, la saturación es de 100% o cercana al 100%, con PaO_2 de 55-70 mmHg. El O_2 no unido a la Hb está disuelto en sangre y por cada 100 mmHg de PaO_2 el contenido de O_2 de la sangre arterial aumenta sólo en 0,3 mL. O sea que en casos de anemia, en cuanto la Hb está bien saturada, no es para nada beneficioso dar más y más oxígeno.

Contenido de O_2 = concentración de Hb x 1,36 x sat. + 0,3 mL/100 mmHg PaO_2.

- P_{50} (ver Sección de Oxígeno): Es el valor de PaO_2 con el cual la Hb está saturada al 50%. Con Hb A, esa PaO_2 es de 27 mmHg y, con Hb F, es de 19 mmHg (curva más a la izquierda). Las Hb con curvas más a la derecha liberan más O_2 en los tejidos.
- *Flujo sanguíneo*: Gasto cardíaco, resistencia sistémicas y regionales (ver sección correspondiente).

HEMOGLOBINA (HB), HEMATOCRITO (HTO) Y RETICULOCITOS

La ***hemoglobina*** (Hb) es un pigmento especial, que posee hierro en su molécula y que da a los eritrocitos su color rojo característico; su función es el transporte de oxígeno. Es un tetrámero de cadenas de globina unidas a una molécula de hem. La HbA tiene dos cadenas alfa y dos beta. La HbF dos cadenas alfa y dos cadenas gama. La HbF tiene más afinidad por el O_2 que la Hb A a cualquier PaO_2. La P_{50} es la PaO_2 a la que sólo el 50% de la Hb está saturada con oxígeno. La HbF está desviada a la izquierda, es decir, tiene una P_{50} más baja que la del HbA del adulto, que está más a la derecha y por eso tiene P_{50} más alta. La HbA libera más fácilmente oxígeno a los tejidos (ver sección correspondiente para las desviaciones y efecto ***Bohr***). En un RN de término, hay 20-30% HbA, el resto es HbF. La síntesis de HbA comienza entre las 28-31 semanas de vida fetal.

Hematocrito (Hto) es la relación (porcentual) de eritrocitos a plasma en la circulación. Las muestras de Hto y de Hb pueden ser a) capilares, b) venosas, c) arteriales, y los valores son diferentes. Siempre debe saberse de dónde se extrajo la muestra y qué método se usa para la medición. Los valores más

"verdaderos" de Hto y Hb son los que se obtienen de una muestra venosa, con buen flujo, sin éstasis.

Una importante precaución en la muestra arterial obtenida de catéter umbilical o radial es evitar la más mínima dilución con solución (fisiológica o la que sea), ya que una micro gota va a disminuir falsamente el Hto y la Hb. El Hto y la Hb de muestra capilar (¿de talón?) puede ser muy variable, según la técnica utilizada para su extracción, la temperatura del talón y la presencia o no de acrocianosis marcada. Puede ser igual al venoso o 1-5% más alto (a veces, aun más). Cuando han pasado las primeras semanas de vida el Hto y la Hb capilar pueden ser más bajos (1-4%) si hay edema periférico y dilución de la muestra. Debemos saber todo esto en cada RN cada vez que pensemos en transfundir.

Los ***reticulocitos*** son células anucleadas precursoras de los eritrocitos, que poseen gránulos de ribosomas y algunas mitocondrias que les son útiles para sintetizar el 35% de Hb. Están en la circulación 1 día y luego se convierten en glóbulos rojos. Los reticulocitos, precursores de los hematíes, poseen ARN. Cuando hay muchos reticulocitos libres en la sangre, es señal de algún tipo de estrés o hipoxia tisular (por ejemplo, anemia), lo que estimula la producción de eritropoyetina que induce su producción. Después se liberan a la circulación. Esto es posible SÓLO cuando hay hierro suficiente en médula ósea. La actividad eritropoyética efectiva de la médula ósea es proporcional al número de reticulocitos en sangre periférica. Este valor representa el grado de producción y liberación de eritrocitos por la médula ósea a la circulación. Se expresa en valor relativo o porcentual (número de reticulocitos por 100 células rojas; ver **Tabla 1A**) y en valor absoluto (total de reticulocitos circulantes por mm³ de sangre). En los casos de anemias importantes, es de utilidad calcular el porcentaje de ***reticulocitos*** corregido de la siguiente manera:

% de reticulocitos corregido = % reticulocitos x Hto del paciente/Hto normal para esa edad

Esto tiene por objeto establecer los reticulocitos reales, teniendo en cuenta la concentración de células rojas en sangre periférica. Por ejemplo, el % de reticulocitos que informa el laboratorio es 7%. El Hto es 25%, pero debería ser 40%. Lo que parece ser una "buena" respuesta medular no lo es tanto, ya que el porcentaje de reticulocitos corregido es de 4,3 %.

ANEMIA NEONATAL

En términos generales, se define la anemia neonatal en RN de término como una concentración de hemoglobina venosa menor a 13 g/dl o un hematocrito menor a 39%. Las causas de anemia al nacer o durante la primera semana de vida se clasifican en 3 categorías (Tabla 2):

1. Pérdida aguda o crónica.
2. Aumento en la destrucción de glóbulos rojos.
3. Disminución en la producción de glóbulos rojos.

>> TABLA 2. Causas de anemia neonatal

SECUNDARIAS A PÉRDIDA DE SANGRE
▪ Hemorragia oculta antes del nacimiento o durante el parto:
◦ Feto-materna.
◦ Feto-fetal.
◦ Feto-placentaria.
▪ Accidentes obstétricos, malformaciones placentarias o de cordón.
▪ Hemorragia interna:
◦ Intracraneal.
◦ Ruptura o hemorragia subcapsular hepática/esplénica.
◦ Pérdidas sanguíneas iatrogénicas.
SECUNDARIAS A AUMENTO EN LA DESTRUCCIÓN
▪ Anemia hemolítica autoinmune:
◦ Rh, ABO, incompatibilidad de grupos menores.
◦ Anemia hemolítica autoinmune materna.
◦ Anemia inducida por drogas.
▪ Infección:
◦ Congénita (rubéola, CMV).
◦ Adquirida (sepsis bacteriana).
▪ Déficit de vitamina E.
▪ Alteraciones de la membrana del glóbulo rojo:
◦ Esferocitosis hereditaria.
◦ Eliptocitosis hereditaria.
◦ Otras.
▪ Deficiencias enzimáticas del glóbulo rojo:
◦ Déficit de G6PD.
◦ Deficiencia de piruvatoquinasa.
◦ Deficiencia menos frecuente (hexoquinasa).
▪ Síndromes talasémicos:
◦ Alfa talasemia.
◦ Gama talasemia.
SECUNDARIAS A DISMINUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN
▪ Aplasia congénita de glóbulos rojos (Diamond-Blackfan).
▪ Infecciones:
◦ Congénitas (rubéola, parvovirus).
◦ Adquiridas (bacterianas).
▪ Déficit nutricional (hierro, folato).
▪ Leucemia congénita.

La anemia se puede diagnosticar incluso sin síntomas, si se mide en forma rutinaria el hematocrito. Sin embargo, es más frecuentemente descubierta durante la evaluación de problemas cardiorrespiratorios o ictericia temprana. La **pérdida aguda de sangre** que resulta en anemia se acompaña usualmente de mala perfusión, hipotensión, o dificultad respiratoria. La sangre se puede perder dentro del mismo feto hacia la placenta, hacia un gemelo o hacia la madre (Tabla 3). En la ***hemorragia*** aguda, la hemoglobina inicial puede ser normal y luego caer entre las 4-8 horas siguientes. Una causa común de anemia posnatal es la circular de cordón. Esto resulta en atrapamiento de la sangre dentro de la placenta, ya que la vena umbilical es más fácilmente comprimida que las arterias umbilicales. En la pérdida de sangre fetal crónica, la sangre se pierde, casi siempre, hacia la madre o hacia un gemelo monocigótico, y puede resultar en hidrops fetal, insuficiencia cardíaca congestiva o, más tardíamente, en evidencia de deficiencia de hierro.

>> TABLA 3. Sitios y tiempos de la hemorragia perinatal

FETO
▪ Hemorragia fetal interna.
▪ Hemorragia feto-materna (50% de los embarazos; en un1% es severa).
▪ Hemorragia feto-placentaria: abruptio, placenta previa, seno venoso marginal, hematoma.
▪ Transfusión feto-fetal, crónica o aguda.
FETO-NEONATAL
▪ Atrapamiento placentario: circular de cordón, cesárea, cabeza última en presentación pelviana, parto "en avalancha", ligadura precoz del cordón.
NEONATO
▪ Ruptura del cordón umbilical o hematoma-cordón normal o anormal.
▪ Hemorragia interna: intracraneal, céfalo-hematoma, subgaleal, ruptura o hematoma hepático o esplénico, hematoma suprarrenal o retroperitoneal, pulmonar.
▪ Hemorragia intestinal, errores, catéteres, cirugía.

Cuando la causa principal de anemia sea la destrucción de glóbulos rojos, el neonato presentará ictericia con reticulocitosis y puede tener una prueba de ***Coombs*** positiva (Tabla 4). La causa más común es la isoinmunización por incompatibilidad de los grupos ABO o Rh. Las causas menos frecuentes son la incompatibilidad de grupos sanguíneos menores, anomalías congénitas enzimáticas de la membrana del glóbulo rojo o hemólisis de causa mecánica. A pesar de la utilización de ***RhoGam***, la isoinmunización Rh todavía ocurre, aunque menos frecuentemente. También hay sensibilización y hemólisis por

>> TABLA 4. Causas de hemólisis neonatal

ADQUIRIDAS
▪ Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.
▪ Enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh.
▪ Incompatibilidad de grupos sanguíneos menores.
▪ Coagulación intravascular diseminada.
▪ Destrucción mecánica del glóbulo rojo: corioangioma.
▪ Infecciones: viral, bacteriana (exposición al antígeno T), toxoplasmosis y malaria.
▪ Desinfectante fenólico.
▪ Deficiencia de Vitamina E.
▪ Hemólisis inducida por drogas.
▪ Anemia materna autoinmune.
CONGÉNITAS
▪ Defectos de Membrana: esferocitosis, eliptocitosis, estomatocitosis, y poiquilocitosis.
▪ Defectos enzimáticos: G-6-PD, deficiencia de piruvatoquinasa, fosfofructoquinasa y fosfoglucoquinasa.
▪ Hemoglobinopatías (generalmente después de los 6 meses de vida): hemoglobinas SS, H, C, y alfa y beta talasemias.

anti-C, anti-c, anti-e y anti-E, que no se previenen con RhoGam (ver Sección 1). Con la anemia por hemólisis por incompatibilidad Rh, la indicación de exsanguinotransfusión se basa en la anemia o en el curso posnatal de ictericia. La anemia y la ictericia causadas por incompatibilidad ABO, en contraste con la hemólisis por incompatibilidad Rh, tienen un curso postnatal más impredecible.

La disminución en la producción de glóbulos rojos como causa de anemia neonatal es más infrecuente. Se sospecha cuando existe anemia sin evidencia de pérdida aguda o reticulocitosis y se confirma con el examen de la médula ósea. La evaluación diagnóstica de anemia neonatal se resume en la Tabla 5.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia neonatal depende de la estabilidad del RN y de la causa de la anemia. La ictericia por destrucción de glóbulos rojos puede requerir fototerapia, exsanguinotransfusión o ambos. La pérdida aguda de sangre puede requerir un reemplazo de volumen rápido y tratamiento de los síntomas de hipovolemia y respiratorios, aun cuando el hematocrito y la concentración de hemoglobina sean normales. La indicación para transfundir depende de la causa de la pérdida sanguínea y del estado clínico del paciente. No existe un valor de Hb ab-

>> TABLA 5. Evaluación de la anemia neonatal

HISTORIA MATERNA
Historia familiar de anemia, esplenectomía o colecistectomía temprana, enfermedad sistémica, drogas, inyecciones, antibióticos.
TRABAJO DE PARTO
Amniocentesis o líquido amniótico con hemorragia, sangrado vaginal, desprendimiento placentario, sufrimiento fetal, circular de cordón.
EXAMEN FÍSICO DEL RECIÉN NACIDO
Insuficiencia cardíaca congestiva, shock, taquicardia, perfusión anormal, palidez, ictericia, petequias, anormalidades congénitas (especialmente óseas o extremidades), hepatoesplenomegalia, hematoma de cuero cabelludo, aumento de la presión intracraneal, hipotonía, convulsiones.
EXAMEN DE LA PLACENTA
Desprendimiento placentario, hematoma, hemangioma o infección intrauterina.
LABORATORIO
Hemoglobina o hematocritos seriados, recuento reticulocitario, glóbulos rojos nucleados, recuento plaquetario, índices eritrocitarios, morfología eritrocitaria, grupo y factor sanguíneo, Test de Coombs y bilirrubina sérica.
EVALUACIONES ADICIONALES
Pueden incluir: test de Kleihauer-Betke en la madre, electroforesis de hemoglobina, estudios de hierro, ecografía o tomografía computada para detectar sangrados intracraneales o abdominales, tests para infecciones congénitas.

soluto que determine la transfusión. La transfusión simple es de 10-15 mL/kg de peso administrados rápidamente o durante 4 horas, dependiendo de la severidad de la anemia y de la inestabilidad hemodinámica. La pérdida crónica que resulta en insuficiencia cardíaca congénita o en ***hidrops*** requiere cuidados intensivos de comienzo inmediato o, incluso, intrauterino. Independientemente de la causa de anemia, la transfusión inmediata de glóbulos rojos desplasmatizados debe basarse en los síntomas y signos de anemia e hipovolemia aguda y en la insuficiencia respiratoria. En los casos de anemia de instalación crónica y en presencia de insuficiencia cardíaca, la transfusión tiene que ser isovolémica o isovolumétrica, y no simplemente 10-20 mL/kg, ya que esto puede descompensar al RN con función cardíaca disminuida o en franca insuficiencia cardíaca. Si va a transfundir directamente, hágalo sólo si conoce la presión venosa central en forma continua o si tiene un ecocardiograma antes y durante la transfusión. Lo mejor es la transfusión isovolumétrica. El volumen a utilizar para la exsanguinotransfusión isovolémica con glóbulos rojos desplasmatizados se puede estimar con la fórmula que se describe abajo, en forma algo parecida al caso de policitemia. Aquí se remueve sangre del RN y se reemplaza ese volumen con glóbulos rojos desplasmatizados y, en los casos de policitemia, se remueve sangre y se usa solución fisiológica para reemplazar el volumen. En esta fórmula, la concentración de Hb en los glóbulos rojos desplasmatizados a ser transfundidos se estima en 22 g/100 cc y el volumen sanguíneo del neonato anémico en 75 cc/kg. (como sabe asumir estas dos variable, siempre es causa de potencial error).

FÓRMULA PARA ESTIMAR EL VOLUMEN DE INTERCAMBIO ISOVOLUMÉTRICO (mL)

$$\frac{\textbf{Peso en kg x volumen sanguíneo/kg x [Hb deseada - Hb real]}}{\textbf{Hb en los glóbulos rojos a transfundir - [Hb deseada - Hb real/2]}}$$

$$\frac{\text{Peso en kg x volumen sanguíneo/kg x [Hb deseada - Hb real]}}{\text{22 g/100 - [Hb deseada - Hb real/2]}}$$

Ejemplo: Un neonato de 2,8 kg tiene una Hb real de 4 g/dl y la Hb deseada es de 10 g/dl.

$$\text{Volumen de intercambio} = \frac{2{,}8 \times 75 \times [10\text{-}4]}{22\text{-}\,[10\text{-}4/2]} = \textbf{66 mL}$$

Los obstetras encuentran ***patrón sinusoidal en monitor fetal***. Hacen una ecografía, ven hidrops y sospechan anemia severa. Al nacer, el porcentaje de Hto es del 15%. **El tratamiento debe ser** exsanguinotransfusión isovolumétrica lenta con glóbulos rojos desplamatizados, hasta Hto >30-35%, obteniendo muestra en la primera extracción para análisis hematológico detallado, en busca de la causa de anemia y, además, hay que medir grupo y factor y hacer prueba de Coombs. Por el probable origen crónico de la anemia, puede haber normovolemia y hasta hipervolemia, y estar afectada la función cardíaca (por mala entrega de oxígeno). No conviene transfundir por riesgo de sobrecargar el volumen y empeorar la insuficiencia cardíaca.

Siempre lo ideal es poder agrupar y compatibilizar antes de transfundir. No obstante, si por la urgencia del caso no pueden hacerse pruebas de compatibilidad sanguínea pretransfusional detalladas con la sangre del RN, ni tampoco se puede compatibilizar con la sangre de la madre, o si hay dificultades con el banco de sangre, el grupo y el factor para los glóbulos rojos que va a usar en la transfusión isovolumétrica lenta, debe ser O Rh-. Si se dan glóbulos Rh+ y el RN fuese Rh-, se estimulará la producción de anticuerpos anti Rh. Si se dan glóbulos A y el grupo del RN fuese B, sus anti-A podrán causar hemólisis intravascular. Ahora, reflexionemos un minuto. En la sangre grupo O, ¿qué antígenos hay en el eritrocito?, ¿qué anticuerpos hay en el plasma? Lo saben bien, ¿no? En el plasma de sangre

grupo O, hay anticuerpos anti-A y anti-B. Lo transfundido no es 100% glóbulos rojos, algo de plasma queda siempre (15-35%. Si hubiese muchos anticuerpos anti-B y el RN fuese grupo B, podría haber "micro hemólisis" de los eritrocitos y micro/macro hematuria o hiperbilirrubinemia. Con tiempo, lo mejor es anticipar y agrupar a la madre y hacer pruebas de compatibilidad en ella. Y si no, lo más seguro es suspender GLOBULOS ROJOS O Rh- (que no tienen antígenos comunes) EN PLASMA AB (que no tiene anticuerpos comunes).

La terapia con hierro para anemias debidas a pérdidas crónicas de sangre es 2-4 mg/kg y hasta 6 mg/kg por día de hierro elemental administrado en forma oral, 1 a 3 veces al día. Esto debe comenzar una vez que el RN está siendo bien alimentado y evitando toxicidad potencial por el ***hierro***. Sobre todo en los prematuros, no empezar antes de 6-8 semanas. El tratamiento debe continuar hasta que los niveles de Hb, ferritina, hierro total y la capacidad transportadora de hierro sean normales para la edad. Los niños con anemia hemolítica, como las causadas por enfermedad hemolítica por Rh o por deficiencias enzimáticas, pueden beneficiarse con el tratamiento con folato oral (100 a 500 mcg por día). Debido a la continua producción de glóbulos rojos, estos niños tienen mayor demanda de ***ácido fólico***.

ANEMIA DEL PREMATURO

La anemia del RN prematuro es una exageración del descenso normal del Hto postnatal fisiológico que sucede en todos los neonatos. Con el aumento de la inmadurez, el punto más bajo que alcanza el hematocrito a las 6-10 semanas de vida es normalmente mucho más bajo que en el RN de término. Para los valores normales al nacer, ver en la introducción la diferencia en los RN de diferente género. En RN con edad gestacional menor a 32 semanas, la anemia del prematuro se asocia con síntomas en alrededor del 40%. La inespecificidad y la naturaleza impredecible de estos síntomas han determinado una considerable variación en el uso de transfusiones de glóbulos rojos desplasmatizados y ha estimulado la investigación de la patogenia de la anemia del prematuro.

La principal hormona responsable de la estimulación de la maduración de los glóbulos rojos es la eritropoyetina (EPO). Los niveles de EPO en RN prematuros (RNPt) no transfundidos son más bajos que los del adulto con Hto similar. En RN prematuros, la EPO aumenta en respuesta a la caída de la presión parcial de oxígeno venoso central. Sin embargo, esta respuesta no es completa en la mayoría de los prematuros. La EPO parece desencadenar una respuesta de la maduración de los glóbulos rojos a partir de los progenitores eritrocitarios y esta respuesta es similar en RNPt, adultos y niños de término. La teoría actual de la patofisiología de la anemia del prematuro es que se debe primariamente a bajos niveles de EPO y no tanto a la baja respuesta de los precursores eritrocitarios o a la presencia de inhibidores de síntesis de los glóbulos rojos. Por supuesto, en las etapas precoces de la vida postnatal, en RNPt enfermos, la causa principal de anemia es la extracción de sangre para muestras de laboratorio (¡1 mL de sangre en estos RN es como 70 mL en un adulto!).

Desde un punto de vista práctico, es bueno recordar cómo cambia normalmente la concentración de Hb después del nacimiento y así considerar la anemia del prematuro en tres etapas:

a. "Precoz" o "inicial"(en cuidado intensivo y/o mientras dura la etapa crítica).
b. "Intermedia" (cuidados intermedios o con mayor estabilidad).
c. "Tardía" cerca del alta y postalta.

Aquí, en estas fases, no nos referimos a la anemia del prematuro "en agudo" por las extracciones de sangre. En la "verdadera" anemia de la prematurez hay 3 fases. En la primera, baja la Hb, en la segunda, se mantiene la Hb pero se va depleccionando el hierro, y en la tercera hay descenso de Hb y puede no mantenerse adecuada la oxigenación tisular. Ésta es la fase que hay que evitar, y por eso se deben dar adecuados suplementos de hierro antes de que se produzca.

Los **mecanismos de anemia** en RNPt:

a. Relacionados con edad gestacional y postnatal.
b. Descenso fisiológico por escasos niveles de eritropoyetina.
c. La concentración plasmática de EPO es baja cuando se la relaciona al nivel de hematocrito.
d. Crecimiento ponderal rápido con aumento del volumen circulante (plasma) sin expansión paralela de la masa eritrocitaria *("es como una hemorragia dentro de la propia circulación")*.
e. Vida media del eritrocito más corta que en adulto.
f. Extracciones de sangre para muestras de laboratorio.

Es absolutamente incorrecto que dicha anemia se produzca por falta de respuesta de los progenitores eritroides a EPO. No hay falta de respuesta de los progenitores; la respuesta de los progenitores es perfectamente normal.

El valor del hematocrito al nacer es diferente según la edad gestacional y el sexo (ver tablas anteriores). El Hto postnatal a las 4 semanas y a las 8 semanas de vida es muy diferente, mucho más bajo que el Hto al nacer. La causa de mayor variabilidad es la extracción de sangre para estudios de laboratorio y las transfusiones de glóbulos rojos.

En resumen, la anemia del prematuro se caracteriza por un Hto que desciende, con reticulocitopenia, hipoplasia de la médula ósea y concentraciones de EPO endógena inadecuadamente bajas con relación al grado de anemia (producción inadecuada de EPO). Puede aparecer poco después del nacimiento o luego (entre las 4-12 semanas), pero siempre antes del desarrollo de la llamada "anemia fisiológica", el descenso "normal" de todos los RN.

Ha sido de interés un estudio muy reciente (enero 2.010), que resumo a continuación: A pesar de lo frecuente de la anemia del prematuro, la tasa de eritropoyesis y de producción de Hb y su vinculación con la concentración de EPO plasmática no se conoce. En 14 RN ventilados de 24 a 28 semanas de gestación, se registró toda la sangre extraída por flebotomía y toda la administrada como transfusiones de glóbulos rojos durante

los primero 30 días de vida. La cantidad "descartada" se usó para construir patrones o perfiles de tiempo-concentración de plasma EPO, Hb, y concentraciones de eritrocitos para cada uno de los RN, teniendo en cuenta el crecimiento. El modelo estimó un promedio de producción de 4,69 g Hb durante los primeros 30 días de vida, comparado con 5,97 g extraídos por flebotomías y 12,3 g administrados por transfusiones. Estas cantidades en las transfusiones fueron consistentes con la vida media relativamente corta de esos eritrocitos y la rápida expansión del volumen sanguíneo asociado al crecimiento (ver punto "e" más arriba). La tasa de producción media de Hb, con relación al peso corporal, disminuyó casi 3 veces después del nacimiento a 0,144 g/día x kg. La EPO media plasmática de 28,5 mU/mL y la tasa máxima de producción de Hb indicaron que con sólo un aumento muy modesto de la EPO plasmática se puede lograr un aumento muy importante en la producción de Hb.

SÍNTOMAS ASOCIADOS A ANEMIA DEL PREMATURO

Incluyen un inadecuado aumento de peso (<10 g/día), episodios de apnea y bradicardia, letargo, mala perfusión, intolerancia a la alimentación, aumento en los niveles de ácido láctico y un bajo contenido de oxígeno en sangre venosa central. Además, puede haber taquicardia (>180 x min), taquipnea (>80 x min), palidez y aún shock.

Una consideración especial son los RNPt que no salen de ventilación asistida, persisten con altos requerimientos o desarrollan displasia broncopulmonar (DBP). La anemia en estos últimos es tema de estudio y todavía de controversia.

El ***tratamiento*** de la anemia **sintomática** del RNPt continúa siendo la **transfusión de glóbulos rojos desplasmatizados**. A pesar de que la EPO recombinante humana (EPO r-Hu) puede ser un modo alternativo, todavía requiere mayor investigación y, por ahora, no se recomienda de rutina, y se usa de esta manera sólo en pocos centros que conozco.

La decisión de transfundir al RNPt debe considerar la capacidad de éste para aumentar la eritropoyesis y su habilidad para continuar satisfaciendo las demandas de oxígeno de los tejidos. Con la maduración, al transcurrir las semanas, el umbral para incrementar y estimular la eritropoyetina endógena parecería tornarse más sensible.

CRITERIOS PARA LA TRANSFUSIÓN

El rol de la transfusión en la reducción de las apneas idiopáticas permanece controversial, pero la **evidencia sugiere** que no es útil la transfusión per se para disminuir apneas de la prematuridad. En los niños más inmaduros y críticamente enfermos, el nivel crítico de Hto por debajo del cual generalmente aparecen síntomas es 33-34%. Si se debe transfundir a todos los prematuros enfermos de menos de 30-32 semanas de edad gestacional cuando el Hto es menor a 33-34%, dependerá de la habilidad del clínico en detectar síntomas sutiles de anemia y de la capacidad del paciente para tolerarlos. En general, para estos RN muy enfermos se recomienda mantener el Hto >35%. Más tarde, con el RNPt mejorando y sin necesidad de tratamientos intensivos, el valor de Hto para transfundir es mucho más bajo y variable según la edad postnatal, el estado clínico, las transfusiones previas y la cantidad de Hb A y Hb F. En las Tablas 6 A y 6 B, se muestran algunos criterios usados en muchos centros para disminuir el uso de transfusiones de glóbulos rojos en RNPt.

Usualmente, no se requiere transfundir a menos que el Hto sea <30%. Pero NO hay un valor para todos los RN. Muchos toleran perfectamente un Hto de 22-23% (y aun menores). En niños de más edad, con limitaciones en la habilidad para compensar la anemia, como por ejemplo, en aquéllos con DBP,

>> **TABLA 6** A. Criterios para la transfusión

SITUACIÓN CLÍNICA DEL RN	HTO POR DEBAJO DEL CUAL ESTARÍA INDICADO TRANSFUNDIR
MAP >10 cmH_2O (VAFO >12) FiO_2 >0,35 Sepsis Hemorragia activa - Shock hipovolémico: ***No importa el Hto.***	Hto <35-40%
MAP 6-10 cmH_2O (VAFO 9-12) FiO_2 >0,35	Hto <35-376%
MAP <6 cmH_2O Resp. Espontánea con FiO_2 0,25-0,35 Cánula nasal con flujos 1/8-1/4 L/min CON signos de anemia	Hto <30%
Resp. espontánea con FiO_2 <0,25 Cánula nasal con flujos <1/4 L/min CON signos de anemia	Hto <25%
Resp. espontánea con FiO_2 <0,25 Prematuro creciendo Sin signos de anemia	Hto <20% (Reticulocitos <100.000/pl)
Cirugía o posoperatorio	Hto <30%
Cardiopatía Cianótica (inestable)	Hto <40%
Cardiopatía con shunt Izq → Derecha (CIV)	Hto <50-55%

MAP: presión media de la vía aérea. VAFO: ventilación de alta frecuencia.

>> **TABLA 6** B. Criterios más "simplificados"

a. Hct <35% para enfermedad cardiopulmonar severa.
b. Hct <30% para enfermedad cardiopulmonar moderada.
c. Hct <30% para cirugía.
d. Hct <25% para anemia ***sintomática***.
e. Mantener Hct >40% si ventilado con FiO_2 >0,7 o ECMO (¿45%?).
f. Mantener Hct >35% ventilado con FiO_2 >0,4.
g. Mantener Hct >21% en anemia asintomática.

un Hto elevado (>37-40%) puede ser beneficioso hasta más allá de las 40 semanas de edad postconcepcional. Esto puede lograrse con transfusiones, pero también podría ser de alguna utilidad la EPO r-Hu.

La observación ideal para detectar la limitación en el aporte de oxígeno a los tejidos durante la anemia es el umbral en la caída del consumo de oxígeno y la caída en el oxígeno venoso central. Desafortunadamente, tanto la medición del consumo de oxígeno como la medición de PaO_2 en mezcla venosa no son mediciones clínicas accesibles. Por lo tanto, la observación clínica de los síntomas necesita ser muy cuidadosa.

Como vemos, los criterios para transfundir son variables. Lo que sí se sabe es que las Unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) que pueden elaborar y acordar con lo que se describe en las **Tablas 6 A y 6 B** o con algunos criterios similares transfunden mucho menos a los RN, bajan los costos del cuidado intensivo y no aumentan ninguna complicación. Sin embargo, deseamos enfatizar que las opiniones de expertos varían.

No sabemos cuáles son los valores "precisos" para transfundir a un RNPt, pero lo mejor es tener guías en el lugar de trabajo así no se le hace a un RN lo que cada uno de nosotros quiere cuando quiere, sino lo que se acuerda en el grupo de trabajo qué es lo que tendría la mayor probabilidad de disminuir riesgos por exceso de transfusión o por déficit de transfusiones. Desarrollen sus guía y denles continuidad en la práctica, es una sugerencia. Lo que se presenta en ***Tablas 6 A y B*** *puede servir de base para la discusión en su grupo sobre cuándo transfundir RN prematuros.*

Se sabe que hay valores con los cuales NO hace falta transfundir y también que NO hay que dar diuréticos cuando se hace una transfusión con glóbulos rojos *(Aunque alguna muy, pero muy rara vez, pueden estar indicados).*

Las guías de transfusión "conservadoras" reducen el número de transfusiones, pero no se sabe bien de otros beneficios. La ***ligadura "tardía" del cordón*** o la expresión del cordón para "pasar" sangre al RNPt requiere de evaluación a corto y a largo plazo de posibles (aunque raros) serios efectos adversos.

Algunas medidas de Hb en "tiempo real" y en forma continua (ver sección de monitores y SpO_2), de contenido de oxígeno y de hipoxemia para guiar la 'necesidad' de transfusión pueden ayudar a resolver estos problemas de cuándo transfundir o no, pero no están listas para su uso clínico todavía. Los estudios que han comparado guías "restrictivas" con las más "liberales" y sus efectos en resultados de importancia clínica al alta de la UCIN han diferido en sus conclusiones. Un seguimiento a los 24 meses (sólo un estudio a la fecha) no muestra beneficios con relación a mortalidad y/o neurodesarrollo. Sin embargo, el análisis a priori de un subgrupo muestra beneficio en el puntaje cognitivo de Bayley, a favor de Hb más altas. Este tema está "plagado" de falta de replicación en estudios, estudios pequeños y hallazgos especulativos. Por lo tanto, la relación riesgo/beneficio de las transfusiones en RNPt todavía está en busca de una definición adecuada. La evidencia muestra que un umbral de Hto y Hb "restrictivo" disminuye el número de transfusiones en RNPt, pero con incertidumbre de efectos a largo plazo. Sin duda, con menos transfusiones o con menos exposición a muchos donantes (dadores) habrá menos problemas asociados a transfusiones. No obstante, usar un umbral de Hto-Hb más alto (no dejar que estén muy bajos) podría llegar a tener algún beneficio a largo plazo.

Mientras aumenta el conocimiento, pensamos que la indicación de transfusiones no puede basarse solamente en el Hto, menos si se lo evalúa con la perspectiva del adulto o si se aspira a una "normalidad" que brinde tranquilidad a enfermeras y médicos. Tal vez éstos sean los motivos más importantes de la gran variabilidad en las prácticas transfusionales entre centro y centro (Bednarek 1.998, Wideness 1.996) y aun dentro de cada centro. Hasta un 20% de RNPt entre 1.000 y 1.500 gr reciben más de 10 transfusiones en algunos centros. En otros, el 60% NO recibe ninguna transfusión. Entre 500 y 1.000 g hasta el 40% recibe más de 10 transfusiones y el 50% recibe entre 5 y 10. Algunos RNPt reciben volúmenes de sangre que exceden (a veces ampliamente) a su volemia. Aunque a muchos clínicos y enfermeras les cueste aceptarlo, hasta ahora, los centros con menos transfusiones tienen mejores resultados.

RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN CON GLÓBULOS ROJOS

Los ***riesgos de la transfusión con glóbulos rojos*** son muchos, no los olvidemos. Se resumen en la Tabla 7 a continuación.

En 2.009 se reporta que transfusiones liberales no se asociaron con mejor aumento de peso, menos apnea, ni necesidades de oxígeno/ventilación. Sin embargo, se asoció con más DBP, enterocolitis, y uso de diurético (¡!), sin más riesgo de sepsis, retinopatía de la prematuridad, o uso de eritropoyetina, pero en número de Rn era muy bajo para encontrar diferencias en estos aspectos.

La incidencia de ***enterocolitis necrotizante*** fue de 7% en centros con alto número de transfusiones, vs. 2% en los centros con bajo uso de sangre (Bednarek 1.998). La HIC (hemorragia intracraneana) grado 3-4 fue de 8% vs. 5%, el aumento de peso fue menor y la duración de la hospitalización fue más larga en los centros con mayor uso de transfusiones.

>> TABLA 7. Riesgos de la transfusión con glóbulos rojos

a. ***Injuria pulmonar asociada a la transfusión***: se debe a la reacción entre el plasma del dador y los neutrófilos del recipiente. Hipoxemia de aparición aguda dentro de las 6 horas de la transfusión. Es la causa más común de muerte asociada a transfusiones (1 cada 5.000 unidades).
b. ***Sobre carga circulatoria asociada a la transfusión***: dificultad respiratoria, ductus, edema pulmonar. Si se da rápido: hemorragia intracraneana.
c. Sepsis bacteriana (1:24.000 transfusiones). Es la amenaza mayor de las transfusiones. No se la diagnostica ni se la reporta adecuadamente.
d. Patógenos inusuales que emergen (Chagas).
e. Reacciones mediadas por citoquinas y otras proteínas del plasma: el factor activador plaquetario induce necrosis intestinal y trombocitopenia en modelos experimentales, y contribuye a la patogénesis de la ECN.
f. El poco plasma que está en el concentrado de los glóbulos puede tener aglutininas contra los eritrocitos del neonato (anti A o Anti B). Si es así puede haber microhemólisis, aumento de bilirrubina, etcétera.
g. Hemoglobinuria.
h. Enterocolitis.
i. Sobrecarga de potasio.
j. Otros aún no conocidos.

Debido al riesgo en el aumento del **potasio**, las transfusiones de glóbulos rojos se limitaban al uso de sangre de no más de 7 a 10 días de almacenamiento. Los resultados de estudios que utilizaban sangre de banco sugieren que es seguro usar la sangre hasta 35 días. Las nuevas técnicas de los bancos de sangre permiten realizar múltiples transfusiones, con la misma unidad, reduciendo de esta manera el número de exposiciones a células dadores. Cuando pedimos "glóbulos rojos" para transfundir RN, el pH es bajo (6,90-7,10), el ***potasio*** (K^+) alto >7-8 mEq/L y el Na^+ algo elevado.

Las soluciones preservativas para mantener los glóbulos rojos varían, pero esta información es en general. En los diversos estudios, se aprende que es cierto que el pH es ácido, pero que no hay carga ácida al organismo. El pH posttransfusional cambia muy poco o nada, se use la solución que se use en su banco y sean los glóbulos de <7 días, entre 7-21 días o entre 22-42 días. El K^+ posttransfusional es 0,2- hasta 1 mEq/L más alto que el valor pretransfusional. Recordar esto en casos de hiperkalemia severa del RN muy pequeño. El Na^+ posttransfusional es muy variable, pero con mínimas modificaciones (0,5 mEq/L inferior y hasta 2,5 mEq/l superior). Se ha hecho claro que el "almacenar" glóbulos rojos hasta 40-42 días es seguro y, además, limita muy beneficiosamente la exposición a diversos donantes. Con esta práctica segura, se puede llegar a limitar la exposición a 1,2-1,8 dadores para un RN de <1.000 g que requiera múltiples transfusiones en los primeros 30-60 días en UCIN.

Cuando pedimos "glóbulos rojos" para transfundir RN, el Hto debe estar en 65% y hasta 85%. Muy raramente será >85%. Si es <65%, no se va a obtener una respuesta deseada: que por cada 3 mL/kg aumente el Hto del RN un 3% (o que la Hb aumente 1 g/dl).

El volumen de las transfusiones en alícuotas varía de 10 a 15 mL/kg administrado en 4 horas. Volúmenes mayores deben utilizarse con mayor precaución y pueden requerir el uso de diuréticos. Sin embargo no se deben usar diuréticos en forma rutinaria al administrar una transfusión.

LAS PREOCUPACIONES FUNDAMENTALES DE LAS TRANSFUSIONES SON:

- Exposición a dadores múltiples.
- Virus y compuestos usados para preservar la sangre.
- Costos.
- Reacciones hemolíticas/sensibilidad antigénica.
- Sobrecarga de volumen y de hierro.
- Aumento de retinopatía del prematuro.
- Aumento de enterocolitis necrotizante.
- Aumento de hemorragia intraventricular.
- Efectos metabólicos.

LOS OBJETIVOS EN CADA UNIDAD DEBEN ESTAR DIRIGIDOS A DISMINUIR LA EXPOSICIÓN A MÚLTIPLES DADORES Y A DISMINUIR EL NÚMERO DE TRANSFUSIONES. DEBEN INCLUIR:

- Minimizar las extracciones de sangre.
- Usar Micro-Métodos.
- Dadores "dirigidos".
- Bolsas múltiples de cada dador, asignadas para cada RNPt.
- Sangre pobre en leucocitos.
- Desarrollar guías para transfundir, de aplicación consensuada.

ALGUNOS ASPECTOS DE LAS TRANSFUSIONES SE DESCRIBEN A CONTINUACIÓN. SEGURAMENTE HAYA MUCHOS MÁS

a. Los niños <4 meses no producen aloanticuerpos a los eritrocitos. Por eso, si no hay anticuerpos maternos, no hace falta repetir pruebas de grupo y compatibilidad.

b. La sangre debe ser irradiada, deplecionada de leucocitos (leucoflitrada) y CMV negativa.

c. Usar un donante o el número mínimo posible (ver antes para almacenar los glóbulos).

d. Los glóbulos O-Rh negativo pueden transfundirse sin haber agrupado al RN, en caso de emergencia (la posible desventaja es que el plasma tendrá anti A y anti B).

e. Los RN pueden ser transfundidos con grupo ABO y Rh específicos.

f. Para exsanguinotransfusiones: usar sangre fresca <7 d, por el acúmulo de potasio.

g. En los glóbulos rojos concentrados, "desplasmatizados", puede haber K >9-10 mEq/l. Por ello, se deben dar en 4 horas en los RN más pequeñitos, para evitar hiperkalemia aguda. Si se dan 10-15 mL/kg, el aporte de potasio puede ser de 0,15-0,3 mEq/kg.

h. ***"MaSaDeCu"*** para evitar transfusiones ¿Sabe qué es? Una nueva e innovadora técnica: "Mantenga la Sangre Dentro del Cuerpo" ¡Evitar flebotomías innecesarias!

¿SE PUEDE USAR SANGRE AUTÓLOGA?

Hay muchas publicaciones y una buena revisión (al final de la lista de referencias). Si bien ha habido esfuerzos para recolectar, procesar, y mantener en depósito la sangre de la placenta (cordón umbilical) ***transfusiones con sangre autóloga***, se han encontrado múltiples problemas. Éstos incluyen insuficientes volúmenes, coágulos, hemólsis, contaminación bacteriana, imposibilidad de disminuir significativamente la necesidad de transfusiones alogénicas, y costos elevados, que han llevado a muchos a preguntarse si, en balance, las transfusiones con glóbulos rojos autólogos/placentarios ofrecen beneficios clínicos significativos.

EPO rHU (ERITROPYETINA RECOMBINANTE HUMANA)

En los últimos 10-15 años, ha habido muchos estudios sobre este compuesto y aún hoy algunos continúan intentando determinar si un nuevo compuesto ("de depósito"), con efecto más largo, puede disminuir la necesidad de transfundir a los RN con 3-5 inyecciones semanales.

En la actualidad, hay pocos centros que usan ***EPO rHU*** de rutina para RNPT <1.250 g y <31 semanas.

Los criterios empleados incluyen:

- Ingesta calórica >50 Kcal/kg/día, la mitad, al menos, por vía enteral.
- Hto <40%, o 40-50%, pero que desciende un 2%/día.
- MAP <11 cmH_2O; FiO_2 <0,40.
- >6 días de edad y <33 semanas de edad postconcepcional.

Otros también la emplean para RNPt entre 1.251 y 1.500 g que tienen pérdidas de sangre por extracciones de >5 mL/kg/semana y que reúnen las características antes descriptas. Otros la usan en la mayoría de los casos de DBP con anemia. La dosis recomendada es de aproximadamente 750 U/kg/semana por vía subcutánea, administrando la dosis total dividida en tres días de la semana y continuando el tratamiento hasta que la edad postconcepcional es de 36 semanas (también se puede dar por vía EV, pero en menor dosis diaria, dividida en 5 días de la semana). Aún hay cierto debate sobre cuál es la dosis mínima efectiva, pero parece ser variable según el peso al nacer, la condición clínica y la edad postconcepcional en la que se inicia el tratamiento. Al dar EPO, se comienza con aporte de hierro a 3 mg/kg/día y se aumenta la dosis a medida que aumenta la tolerancia oral hasta 6 mg/kg/día, cuando el RNPt recibe 100 mL/kg/día de alimentación enteral (algunos, según la respuesta clínica y de laboratorio, administran hasta 8 mg/kg/día de hierro). La EPO no funciona si no hay reservas en médula ósea.

El Hto y la Hb se miden, al menos, semanalmente, junto con el recuento de reticulocitos, los que deben alcanzar 200.000/pl a los 10-14 días de tratamiento. Si éstos no aumentan (y/o el Hto/Hb caen), se pueden medir las concentraciones de ferritina y la saturación de transferrina, para asegurarse de que existen adecuadas reservas medulares y aporte de hierro. Si, por otro lado, el Hto llega a 45% sin haber usado transfusiones, se debe interrumpir el uso de EPO rHU.

Su utilización en la anemia del prematuro se ha asociado con aumento de Hto y reticulocitos, y con reducción del número de transfusiones, del volumen de sangre transfundido por kilo de peso y del hierro biodisponible. Los efectos colaterales parecen mínimos o inexistentes (salvo el dolor por las inyecciones) y tal vez incluyen neutropenia. En estudios de seguimiento, no hay efectos adversos a largo plazo. Una vez finalizado el tratamiento, el Hto y los reticulocitos descienden. La EPO endógena sólo va a ser segregada cuando el RNPt esté anémico (Hto <25-27%). En ese momento, los reticulocitos comenzarán a aumentar nuevamente. Su costo es elevado y con guías clínicas se pueden disminuir el número innecesario de transfusiones. Por ellos muchos centros no usan EPO de rutina.

FACTORES NUTRICIONALES QUE PUEDEN LIMITAR LA PRODUCCIÓN DE GLÓBULOS ROJOS

En RNPt incluyen hierro, vitamina E, folato y vitamina B_{12}.

Los depósitos de ***hierro***, en el feto, ocurren hacia el final de la gestación. Aquellos niños que nacen prematuramente tienen depósitos de hierro más bajos al nacer y tienen mayor riesgo de desarrollar déficit de hierro y anemia que los neonatos de término. La recomendación actual de suplemento de hierro en prematuros es 2 mg/kg/día, comenzando a las 6-8 semanas de vida. Aquellos prematuros con peso <1.000 gramos deberán recibir, al menos, 4 mg/kg/día. Aquéllos que reciben EPO, 6 mg/kg/día. En RNPt sanos, sin transfusiones previas y alimentados con leche materna, se puede comenzar la suplementación a las 3-4 semanas de vida sin riesgos aparentes. El hierro es oxidante y por eso se debe ser cauto en su efecto potencial en el cerebro en desarrollo y en secuelas a largo

plazo, tanto del déficit como del exceso de hierro (ver otras secciones donde esto se trata en mayor detalle).

La edad gestacional corregida en la que el déficit de hierro se hace evidente es variable, y depende de:

- El grado de prematurez.
- El valor de la Hb inicial.
- La pérdida de sangre (extracciones) y hierro.
- La cantidad de transfusiones (aporta mucho hierro).

La ***hepcidina*** es una hormona (péptido) reguladora, que actúa limitando la absorción intestinal de hierro y promoviendo su retención. Puede ser útil para evitar sobrecarga de hierro y su toxicidad. A la fecha, no se han observado cambios en los niveles de esa hormona o en su precursor (prohepcidina) después de una transfusión en RNPt.

Se puede estimar el peso en el cual el RNPt tendrá altas probabilidades de presentar déficit de hierro utilizando la ***ecuación de Oski***:

Porcentaje de aumento de peso de nacimiento = Hb de cordón (g/dl) x 11,5

Por ejemplo: un RNPt con peso de nacimiento de 1 kg y una Hb de cordón de 16,5 g/dl sufrirá de déficit de hierro al alcanzar el peso de 1.897 g (16,5 g/100 cc x 11,5=189,7% del peso de nacimiento. 1.000 g +897 g).

Esta fórmula tiene en cuenta los depósitos de hierro al nacer y la velocidad de crecimiento, pero no considera el hierro que se pierde con las extracciones de sangre o el que se gana luego de recibir transfusiones, las que obviamente afectan el momento en que ocurrirá el déficit de hierro y deberían ser consideradas. En niños con múltiples transfusiones y extracciones de sangre, o que requieren alimentación parenteral prolongada, se pueden seguir los niveles de ferritina y hierro séricos para guiar la necesidad. Sin embargo, esto no es simple y requiere de más extracciones de sangre. No lo hacemos de rutina.

A comienzos de la década de 1.970, algunos estudios demostraron una asociación entre la administración temprana de hierro oral y la caída del Hto. Esta caída se debía a la oxidación de la membrana del glóbulo rojo causada por deficiencia de ***vitamina E*** y el uso de fórmulas con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados. Los estudios hechos con fórmulas suplementadas con vitamina E y con bajo contenido de ácidos grasos poliinsaturados no han demostrado diferencias en el Hto o Hb luego de comenzar con suplemento de hierro entre 4 y 6 semanas de vida en prematuros de 1.000 a 1.600 gramos. La suplementación con mayor dosis de vitamina E (25 IU/día adicionales) no ofrece ventaja adicional, como se ha demostrado al medir la concentración de Hb y la fragilidad eritrocitaria con peroxidación. En la actualidad, si la fórmula es adecuada para prematuros, no hace falta dar vitamina E extra. Si no lo es, 5-25 IU (según el preparado que se use) son recomendables. En casos de anemias hemolíticas, debe considerarse la suplementación de fórmulas con folato (100-500 mcg/día) y vitamina B_{12}.

BIBLIOGRAFÍA

- Brown M. S. Physiologic Anemia of Infancy: Normal Red-Cell Values and Physiology of Neonatal Erythropoiesis. En: Stockman L. A., Pochedly C. (Eds). Developmental and Neonatal Hematology, New York, NY: Rayen Press, 249-274, 1988.
- Low J. A., Kerr N. D., Cochon A. R. Plasma and Blood Volume of the Normal Newborn Infants and Patterns of Adjustment in Initial 24 Hours of the Neonatal Period. Am. J. Obst. Gynecol.1963; 86:886-892.
- Blanchette V. S., Zipursky A. Assessment of Anemia in Newborn Infants. Clin. Perinatol.1984; 11:489-510.
- Oski F. A., Naiman J. L. (Eds). Hematologic Problems in the Newborn. Philadelphia, PA: WB Saunders, 5-77, 1972.
- Nieburg P. L., Stockman J. A. Rapid Correction of Anemia with Partial Exchange Transfusion. Am. J. Dis. Child.1977; 131:60-61.
- Saarinen U. M., Sümes M. A. Developmental Changes in Serum Iron, Total Iron-Binding Capacity, and Transferrin Saturation in Infancy. J. Pediatr.1977; 91:875-877.
- Brown M. S. Physiologic Anemia of Infancy: Nutritional Factors and Abnormal States. En: Stockman J. A., Pochedly C.(Eds). Developmental and Neonatal Hematology. New York, NY: Rayen Press; 275-295, 1988.
- Rhondeau S. M., Christensen R. D., Ross M. P. et al. Responsiveness to Recomhinant Human Erythropoietin of Marrow Erythroid Progenitors from Infants with the `Anemia of Prematurity'. J. Pediatr. 1988; 112:935-940.
- Christensen R. D. Recombinant Erythropoietic Growth Factors as an Alternative to Erythrocyte Transfusion for Patients with 'Anemia of Prematurity'." Pediatrics, 1989; 83:79-796.
- Stockman J. A. Anemia of Prematurity: Current Concepts in the Issue of when to Transfuse. Pediatr. Clin. North Am. 1986; 33:111-128.
- Bifano E. M., Smith F., Borer, L. Relationship between Determinants of Oxygen Delivery and Res Piratory Abnormalities in Preterm Infants with Anemia. J. Pediatr.1192; 120:292-296.
- Ross M. P., Christensen R. D., Rothstein G. et al. A Randomized Trial to Develop Criteria for Administering Erythrocyte Transfusions to Anemic Preterm Infants 1 to 3 Months of Age." J. Perinat. 1989; 9:246-253.
- DeMaio J. G., Harris M. C., Deuber C., et al. Effect of Blood Tansfusion on Apnea Frequency in Growing Premature Infants. J. Pediatr. 1989; 114:1039-1041.
- Keyes W. G., Donohue P. K., Spivak, J. L. et al. Assessing the Need for Transfusion of Premature Infants and Role of Hematocrit, Clinical Signs, and Erythropoietin level. Pediatrics 1989; 84:412-17.
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional Needs of Low-Birth-Weight Infants. Pediatrics 1985; 75: 976-986.

- Oski F. A. Iron Requirements of the Premature Infant. En: Tsang R. C. (Ed). Vitamin and Mineral Requirements in Preterm Infants. New York, NY: Marcel Dekker; 9-19, 1985.
- Shannon K. M. y col. Recombinant Human Erythropoietin in the Anemia of Prematurity: Results of a Placebo-Controlled Pilot Study. J. Pediatr. 1991; 118:949-955. b) Recombinant Erythropoietin in Anemia of Prematurity: Five Years Later. Pediatrics 1993; 92(4):6147.
- Recombinant Human Erythropoietin in Neonatal Anemia. Clinics in Perinatologv 1995; 22(3):62740.
- Wandstradt et al. Use of EPO in Premature Neonates: Controversies and the Fruure. Ann Pharmacotherapy. 1995; 29: 166-172.
- Phibbs, R. H. Erythropoietin Therapy for Extremely Premature Infants."J. of Perinatal Medicine 1995; 23(1-2):127-31.
- Phibbs R. H. Potential for Treatment of Anemia of Prematurity with Recombinant Human Erythropoietin. Current Opinion in Pediatrics 1995; 7(2):140-5.
- Juul, S. E. Erythropoietin in the Nconate. Current Problems in Pediatrics. 1999; 29(5):129-49.
- Downey P. Recombinant Human Erythropoietin as a Treatment for Anemia of Prematurity. J. Perinatal & Neonatal Nursing 1997; 11(3):57-68.
- Bednarek F. J., Weisberger S., Richardson D. K., Frantz L. D. 3rd., Shah B., Rubin L. P. Variations in Blood Transfusions among Newhorn Itensive Care Units. J. of Pediatr. 1998; 133(5):601-7.
- Newton N. R., Leonard C. H., Piecuch R. E., Phibbs R. H. Neurodevelopmental Outcome of Prematurely Born Children Treated with Recombinant Human Erythropoietin in Infancy. J. Perinatology 1999; 19(6 Pt 1):403-6.
- Yapakçi E, Ecevit A, Gökmen Z, Tarcan A, Ozbek N. Erythrocyte Transfusions and Serum Prohepcidin Levels in Premature Newborns with Anemia of Prematurity. J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31(11):840-2.
- Freise KJ, Widness JA, Veng-Pedersen P. Erythropoietic Response to Endogenous Erythropoietin in Premature Very Low Birth Weight Infants. J Pharmacol Exp Ther. 2010; 332(1):229-37.
- Crowley M, Kirpalani H. A Rational Approach to Red Blood Cell Transfusion in the Neonatal ICU. Curr Opin Pediatr. 2010.
- Valieva O.A, Strandjord T.P, Mayock D.E, Juul S.E. Effects of Transfusions in Extremely Low Birth Weight Infants: A Retrospective Study. J Pediatr. 2009; 155(3):331-37.
- Strauss R.G., Widness J.A. Is There a Role for Autologous/Placental Red Blood Cell Transfusions in the Anemia of Prematurity? Transfus Med Rev. 2010; 24(2):125-9.
- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
- Sola A. Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica. Buens Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.

SECCIÓN

5 DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO CON TROMBOCITOPENIA

Francisca Ferrer-Marín | Martha Sola-Visner

INTRODUCCIÓN

Con el aumento de la supervivencia de neonatos admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), los problemas hematológicos en recién nacidos adquirieron cada vez más importancia. Entre estos desórdenes (anemia, ***trombocitopenia***, neutropenia, trombocitosis, hemorragias y trombosis), la anemia y la trombocitopenia son los más comunes[1]. La mayoría de las trombocitopenias neonatales son leves a moderadas y se resuelven durante la estancia en la UCIN sin ninguna secuela. En general, aparecen en el contexto de otras condiciones neonatales y no requieren más tratamiento que el de la enfermedad subyacente. Sin embargo, ciertos pacientes desarrollan una trombocitopenia severa, en la que el que el riesgo de sangrado debe ser evaluado cuidadosamente[2] .En este capítulo, nuestro objetivo es revisar la evidencia actualizada en cuanto a la trombocitopenia neonatal y presentarla con un enfoque clínico, que le permita al lector realizar un diagnóstico diferencial correcto y un plan de tratamiento individualizado, tomando en consideración los riesgos y los beneficios de cada terapia.

DEFINICIÓN

Estudios de sangre fetal obtenida mediante cordocentesis mostraron que los contajes de plaquetas alcanzan los 150 x 10^9/L al final del primer trimestre y suben hasta 175-250 x 10^9/L al final del segundo[3]. Varios estudios de población mostraron que más del 98% de los neonatos de término nacidos de madres con niveles de plaquetas normales tenían plaquetas por encima de las 150 x 10^9/L al nacer[4]. Es por ello que, clásicamente, se ha definido la trombocitopenia en neonatos en los mismos términos que en adultos, es decir, como un contaje de plaquetas inferior a 150 x 10^9/L, independientemente de la edad gestacional o de la edad postnatal[5]. Sin embargo, dichos estudios incluyeron un número limitado de casos en instituciones únicas. Los resultados de un reciente estudio multicéntrico que incorporó a más de 47,000 neonatos de distintas edades gestacionales y postnatales en 18 hospitales de los EE.UU. reveló que el límite inferior de las cuentas plaquetarias (definido como el percentil 5) era 104 x 10^9/L para neonatos de edad gestacional <32 semanas, y 123 x 10^9/L para neonatos de término y de pretérmino tardío[6]. No obstante, es importante mencionar que este estudio no excluyó a neonatos enfermos, por lo que estos valores deben ser interpretados más como valores de referencia epidemiológicos para neonatos ingresados en UCIN que como valores "normales" para esta población[7].

PREVALENCIA

Considerando el límite tradicional de 150 x 10^9/L, varios estudios han mostrado una incidencia de trombocitopenia de aproximadamente el 1% entre todos los neonatos[2, 3]. La prevalencia asciende al 18-35% entre neonatos ingresados en las UCIN, y es severa en 5-10% (plaquetas <50 x 10^9/L). Más aun, la incidencia de trombocitopenia está inversamente relacionada con la edad gestacional y afecta al 73% de neonatos de muy bajo peso[8].

TROMBOPOIESIS Y FUNCIÓN PLAQUETARIA EN EL NEONATO

Aunque los fetos sanos y los neonatos pueden mantener un nivel de plaquetas circulante equivalente al de los adultos desde fases tempranas de la gestación, existen importantes diferencias en el proceso y en la regulación de la megacariopoiesis y trombopoiesis, que pueden predisponer al neonato enfermo a desarrollar trombocitopenia. En primer lugar, las concentraciones de ***trombopoietina***, el principal regulador de la megacariopoiesis, son más altas en neonatos que en adultos sanos[9], pero los neonatos con trombocitopenia tienen, en general, niveles de trombopoietina más bajos que los adultos con mecanismos simulares de trombocitopenia[10]. En segundo lugar, aunque los progenitores de los neonatos tienen un potencial proliferativo más alto que el de los adultos, los ***megacariocitos*** son más pequeños y de más baja ploidía[11], y se sabe que los megacariocitos más pequeños producen menos plaquetas[12]. En base a estas observaciones, se ha postulado que los neonatos mantienen su nivel de plaquetas en rangos normales gracias al alto potencial proliferativo de sus progenitores. Así, aunque los contajes de plaquetas sean normales, el porcentaje de plaquetas jóvenes (reticuladas) es más alto en fetos y en neonatos normales que en adultos, sugiriendo que, para mantener el mismo nivel de plaquetas, los primeros necesitan mantener una producción y un recambio más alto[13]. Todos estos datos, tomados en conjunto, dan a entender que, en circunstancias de alto consumo (infecciones, sepsis), los neonatos pueden tener un limitado potencial para incrementar los contajes de plaquetas[2], como sugieren los resultados de un reciente estudio[14].

Históricamente, la alta incidencia de hemorragia en neonatos ha sido atribuida a la hiporreactividad de las plaquetas neonatales. Se sabe que las plaquetas de los neonatos son diferentes de las del adulto y son hiporreactivas en respuesta a la mayoría de agonistas plaquetarios (adenosin difosfato, epinefrina, y colágeno, principalmente)[15]. Paradójicamente, los estudios de ***hemostasia*** primaria (tales como tiempo de sangrado o tiempos de oclusión en el analizador de la función plaquetaria 100, o PFA-100®) han mostrado períodos de sangrado significativamente más cortos en neonatos que en adultos, sugiriendo un aumento de la hemostasia primaria[16]. Este hallazgo paradójico ha sido atribuido a un hematocrito más alto en neonatos, al mayor volumen corpuscular medio de los eritrocitos neonatales, a niveles aumentados de ***Factor de Von Willebrand*** (FvW) y al predominio de polímeros de alto peso molecular de FvW en la sangre de neonatos[17], todos factores que aumentan la viscosidad de la sangre y/o aceleran la formación del coágulo y, por lo tanto, contrarrestan la hiporreactividad de las plaquetas. Recientes trabajos también han mostrado que esta ***hiporreactividad plaquetaria*** es mayor en los neonatos de pretérmino[18] y de muy bajo peso al nacimiento[19] que en los nacidos de término, y que mejora significativamente en los primeros 10 días de vida.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA TROMBOCITOPENIA NEONATAL Y TESTS DIAGNÓSTICOS

En general, los mecanismos que subyacen a la aparición de una trombocitopenia en neonatos son los mismos que en adultos: descenso en la producción de plaquetas, aumento en su consumo, secuestro, o una combinación de éstos.

DEFECTOS DE PRODUCCIÓN

La disminución de la producción de plaquetas puede deberse a una disminución de la masa de megacariocitos por anomalías primarias de la célula madre hematopoyética (anemia aplásica, trombocitopenia inducida por quimioterapia, infiltración medular) o por fallo medular que afecta exclusivamente a la línea megacariocítica, como es el caso de la trombocitopenia amegacariocítica congénita. Estas etiologías son muy raras en neo-

natos. En otros casos, el número de ***megacariocitos*** es normal, pero existe un defecto en la producción de plaquetas por esos megacariocitos (trombopoiesis ineficaz). Éste es el caso de la trombocitopenia neonatal debida a infección por el Virus de la Immunodeficiencia Humana (VIH), por defectos nutricionales, o por agentes químicos o tóxicos para los megacariocitos[20].

2. AUMENTO DEL CONSUMO

En las trombocitopenias de origen inmune (auto o aloinmune), las plaquetas son retiradas rápidamente de la circulación por el sistema fagocítico-macrófago, o destruidas directamente en la circulación por la fijación del complemento[21]. En la trombocitopenia neonatal asociada a procesos inflamatorios (como la sepsis o enterocolitis necrotizante), también se produce un aumento en el consumo de plaquetas, debido a lisis o a aclaramiento por el sistema retículo-endotelial, y se observan niveles elevados de trombopoietina y aumento del número de progenitores megacariocíticos circulantes[22].

SECUESTRO

Las trombopenias pueden estar también ocasionadas por secuestro y destrucción, bien en el bazo (hiperesplenismo) o en vasos sanguíneos (como en el síndrome de ***Kasabach-Merritt*** o hemangioma cavernoso). Esta destrucción aumentada se puede favorecer por anomalías anatómicas en el torrente sanguíneo (como en la circulación extracorpórea)[20].

A pesar de que los mecanismos que subyacen a la trombocitopenia en neonatos y adultos son similares, su identificación en el neonato no siempre es posible debido, sobre todo, a la dificultad de realizar un aspirado/biopsia de médula ósea en el neonato (el test estándar para el diagnóstico etiológico de la trombocitopenia del adulto), que generalmente se pospone hasta después del período neonatal. Sin embargo, la evaluación de la medula ósea puede ser crítica para el diagnóstico de ciertas enfermedades caracterizadas por un fallo de la médula ósea, por lo que debe realizarse en todo neonato en el que los hallazgos pudieran cambiar el plan de tratamiento a seguir (como cuando se sospecha leucemia, linfohistiocitosis hemofagocítica, etcétera)[23].

Ante la dificultad de realizar un aspirado o biopsia medular en un neonato, en los últimos años se han propuesto nuevos tests diagnósticos dirigidos a evaluar la producción de plaquetas en recién nacidos, tales como las concentraciones de trombopoietina en plasma o suero (por método ELISA), la concentración de progenitores megacariocíticos circulantes (mediante cultivo de éstos durante 10 días y posterior contaje de colonias), y el porcentaje de ***plaquetas reticuladas*** (%PR) por citometría de flujo. Incluso recientemente se ha propuesto una clasificación de los mecanismos de trombocitopenia neonatal en función de los resultados de dichos tests[24]. No obstante, en la actualidad, esta evaluación completa sólo está al alcance en laboratorios muy especializados de investigación. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo test para uso clínico, equivalente al %PR. Se denomina ***"fracción de plaquetas inmaduras"*** (FPI) y puede ser medido por un contador celular automático hematológico (XE-2.100, X-5.000, Sysmex, Kobe, Japan)[25]. La FPI, al igual que el %PR, es el equivalente, en la serie roja, a la proporción de eritrocitos "jóvenes" o ***reticulocitos*** en sangre periférica. Sus valores están aumentados en las trombocitopenias debidas a un aumento en el consumo de plaquetas, dando a entender que la médula responde correctamente a la trombocitopenia, y descendidos en las trombocitopenias amegacariocíticas, sugiriendo una supresión o fallo de la médula ósea[23]. Hasta el momento, únicamente un estudio ha evaluado su uso en un grupo de neonatos de pretérmino con trombocitopenia de comienzo temprano[26]. Los resultados de este estudio indicaron que una elevación en la FPI permitió predecir la recuperación de los contajes de plaquetas en las siguientes 24 horas siendo, por tanto, un parámetro útil no sólo para el diagnóstico de los mecanismos subyacentes a la trombocitopenia, si no también para el manejo de estos recién nacidos (RN).

EVALUACIÓN DEL NEONATO CON TROMBOCITOPENIA

Descubrir las necesidades de cada recién nacido con trombocitopenia, sin respuestas ni acciones "mecánicas o irreflexivas", es fundamental para mejorar el resultado a corto y a largo plazo de a un recién nacido por vez, sin exponerlo a riesgos innecesarios.

El primer paso ante un contaje de plaquetas bajo en un RN en la UCIN, especialmente en un neonato de apariencia "no enferma", sin sangrado evidente y sin factores de riesgo de trombocitopenia, es su confirmación mediante un ***frotis de sangre periférica***, ya que los contadores celulares electrónicos no son capaces de distinguir las ***pseudotrombocitopenias*** o falsas trombocitopenias (como las debidas a agregados plaquetarios, macrocitosis o satelitismo plaquetario) de las trombocitopenias reales[20].

Aunque clásicamente las trombocitopenias neonatales se han clasificado en base al mecanismo subyacente, para el neonatólogo es más útil una clasificación en base al momento de aparición de la trombopenia[3] y a la apariencia clínica del recién nacido[7,27]. De esta manera, conociendo el momento de aparición y la historia natural (factores de riesgo, historia materna, aspecto del recién nacido, otros signos de enfermedad), se puede predecir la causa más probable de la trombocitopenia (Tabla 1) y actuar en consecuencia.

TROMBOCITOPENIA DE COMIENZO TEMPRANO (<72 HORAS)

En pacientes ingresados en la UCIN, el 75% de todos los episodios de trombocitopenia neonatal están presentes en el momento del nacimiento o se desarrollan en las primeras 72 h de vida[28], y la ***insuficiencia placentaria*** es la causa más frecuente, sobre todo en recién nacidos prematuros[2]. En este caso, existe una historia materna de hipertensión crónica, preeclampsia, diabetes, o retraso del crecimiento intrauterino, y la trombocitopenia sigue un patrón característico: es casi siempre moderada (raramente <50 x 10^9/L), alcanza un nadir

en el día 4-5 de vida y se resuelve espontáneamente a los 7-10 días de vida[2]. Recién nacidos con estos antecedentes, que están clínicamente estables, **no** requieren de una investigación más específica y la trombocitopenia se puede manejar de forma expectante con observación cercana[27]. Sin embargo, si no existen antecedentes compatibles con insuficiencia placentaria, si la trombocitopenia se vuelve severa, o si persiste más de 7-10 días, se deben considerar otras causas (inmunes, infecciones congénitas y desórdenes genéticos o trombocitopenias congénitas)[2,7]. Las infecciones virales congénitas y ciertos trastornos genéticos pueden presentarse únicamente con retraso del crecimiento intrauterino inexplicable y trombocitopenia, aunque ésta persiste por más de 7-10 días.

En neonatos de *buena apariencia*, con un examen físico normal y **sin** evidencia clínica de insuficiencia placentaria, también hay que descartar causas inmunes. Una historia materna de trombocitopenia sugiere Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) en la madre y ***trombocitopenia inmune*** en el recién nacido, secundaria al paso transplacentario de autoanticuerpos maternos. Si la trombocitopenia es severa (<50 x 10^9/L) y no hay antecedentes maternos de trombocitopenia, el diagnóstico más probable es ***trombocitopenia aloinmune*** neonatal (NAIT, Neonatal *Alloimmune Thrombocytopenia*)[27]. Hallazgos de anomalías congénitas o dismorfias en el examen físico, junto con un Volumen Plaquetario Medio anormal, sugieren trombocitopenias familiares o asociadas a cromosomopatías (Tabla 2)[7,20].

Si el neonato (de término o de pretérmino) está clínicamente enfermo, el diagnóstico más probable es el de sepsis bacteriana (Estreptococo grupo B, *Escherichia Coli*, o Haemophilus Influenzae, entre otros), infecciones congénitas (TORCH) [Toxoplasmosis (T), Otros agentes (O), Rubeola (R), Citomegalovirus (C) -CMV- y Herpes Simple (H)], infecciones virales prenatales (virus de la inmunodeficiencia humana, enterovirus), Coagulación Intravascular Diseminada (CID), o asfixia perinatal[7].

Si todos estos diagnósticos han sido excluidos, enfermedades más raras y con un momento de presentación variable (antes o después de las 72h de vida), como el Síndrome de Kasabach-Merrit, errores congénitos del metabolismo o trombosis (vena renal u otros sitios), también deben ser descartados[27].

TROMBOCITOPENIA DE COMIENZO TARDÍO (>72 HORAS)

La trombocitopenia que se desarrolla después de los primeros 3 días de vida se debe a sepsis (bacterianas o fúngicas) o enterocolitis necrotizante en más del 80% de los casos. En estos casos, la trombocitopenia se desarrolla muy rápidamente (en 1-2 días), es frecuentemente severa (<30 x 10^9/L) y puede tardar varias semanas en recuperarse[3]. Una vez excluidas éstas, otras causas potenciales incluyen: disfunción hepática y CID, infecciones virales (CMV adquirido, herpes), trombosis asociadas a catéteres centrales venosos o arteriales, o trombocitopenia inducida por drogas (heparina, antibióticos, anticonvulsivantes, antagonistas de los receptores H_2)[27]. Otras causas menos frecuentes incluyen errores del metabolismo (acidemia propiónica o metilmalónica)[3,7] y síndromes de fallo de la médula ósea congénitos, como la Anemia de ***Fanconi*** que, ocasionalmente, se puede manifestar como trombocitopenia en el período neonatal[23].

CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA NEONATAL: HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

INFECCIONES

INFECCIONES CONGÉNITAS Y PERINATALES (<72 HORAS)

> Infecciones congénitas

Las infecciones congénitas por TORCH son relativamente frecuentes y cursan con trombocitopenia muchas veces severa. Aunque la causa más usual de trombocitopenia neonatal causada por infección viral es el CMV (el 75% de recién nacidos infectados tienen plaquetas <100 x 10^9/L que pueden persistir por meses[29]), también se han comunicado infecciones por otros virus, como parvovirus, enterovirus (Coxackie A y B, echovirus), adenovirus o VIH[2]. La rubeola congénita es ahora rara en los países con un programa de inmunización activo. Por el contrario, la infección congénita por el VIH es más frecuente[30].

Las infecciones congénitas se deben sospechar ante una trombocitopenia severa que aparece en los primeros días de vida, persiste durante más de una semana y se presenta en el contexto de otros signos que ayudan al diagnóstico, como son las calcificaciones intracraneales, la hepatoesplenomegalia, las convulsiones, o la presencia de linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica[2].

> Infecciones perinatales

Las infecciones perinatales generalmente se asocian con ruptura prematura de membranas y se presentan como una infección bacteriana de comienzo temprano (<72 h). Los organismos más frecuentes *son Streptococcus grupo B, Escherichia Coli y Haemophilus influenzae* y se asocian a trombocitopenia en el 50% de los casos. A diferencia de la sepsis de comienzo tardío, la CID parece ser un mecanismo importante de trombocitopenia. Es característico ver en el hemograma una importante desviación a la izquierda de los neutrófilos, con o sin granulaciones "tóxicas". La neutropenia es un signo de mal pronóstico[2].

SEPSIS DE COMIENZO TARDÍO Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE (>72 HORAS)

Las infecciones constituyen la causa más frecuente de trombocitopenia en los neonatos clínicamente inestables (inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria) ingresados en la UCIN. Aunque clásicamente se ha postulado que los recién nacidos con sepsis por Gram Negativos o por hongos tienen una incidencia más alta de trombocitopenia (alrededor del 89%) que aquéllos con sepsis por Gram positivos (40%), un reciente estudio retrospectivo en una larga cohorte de recién nacidos de muy bajo peso puso en cuestionamiento esta idea[31].

El principal mecanismo responsable de la trombocitopenia en sepsis es la destrucción acelerada de plaquetas, aunque una respuesta inadecuada en la producción plaquetaria puede contribuir a la severidad de la trombocitopenia[22]. En la trombocitopenia asociada a enterocolitis necrotizante, el factor de activación plaquetario juega un papel central[32].

INSUFICIENCIA PLACENTARIA

La trombocitopenia es un hallazgo frecuente en condiciones asociadas con hipoxia fetal crónica por insuficiencia placentaria (hipertensión gestacional, diabetes mellitus), que se manifiestan frecuentemente con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Además de trombocitopenia, los recién nacidos con hipoxia fetal crónica frecuentemente presentan otras anormalidades hematológicas, como neutropenia o eritroblastosis (alto número de eritrocitos nucleados en la sangre periférica) o signos de hipoesplenismo en el frotis sanguíneo (esferocitos, dianocitos, cuerpos de ***Howell-Jolly***)[2]. La causa de esta trombocitopenia es una disminución en la producción de plaquetas, junto con una posible alteración en la regulación de la producción de trombopoietina[33].

Característicamente, esta trombocitopenia es de leve a moderada (50 a 150 x 10^9/L), se presenta al nacimiento o en los primeros días de vida (<72 h), alcanza un nadir a los 2-4 y se resuelve a los 7-10. Por ello, si la trombocitopenia se prolonga más allá de los 10 días o si es severa, es necesario excluir otras causas de trombocitopenia neonatal.

ASFIXIA PERINATAL

Hasta un 30% de los neonatos que nacen con signos de asfixia desarrollan trombocitopenia[34]. A diferencia de la trombocitopenia causada por hipoxia fetal o insuficiencia placentaria, en la asfixia perinatal la trombocitopenia suele ser severa y prolongada. El mecanismo subyacente es desconocido, pero no parece ser un efecto deletéreo directo de la hipoxia sobre los megacariocitos, ya que éstos proliferan de manera similar en condiciones de normoxia y de hipoxia severa[35].

INMUNES

TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE NEONATAL (NAIT)

La NAIT es el equivalente en las plaquetas a la Enfermedad Hemolítica del recién nacido. Se produce por el pasaje transplacentario de anticuerpos maternos (Inmunoglobulina G) contra antígenos plaquetarios en el feto (*human platelet antigens* -HPA), heredados del padre, y de los que la madre carece. A diferencia de la Enfermedad Hemolítica del recién nacido, la NAIT ocurre, en el primer embarazo, hasta en el 50% de los casos[36], puede ser severa desde el primer embarazo[37] y no existen programas de *screening* entre mujeres embarazadas, salvo en Noruega[38].

> Importancia

La NAIT es una de las causas más importantes de trombocitopenia en el período neonatal, tanto por su frecuencia como por la severidad del sangrado asociado. Efectivamente, la NAIT es la causa principal de trombocitopenia temprana muy severa (plaquetas <20 x 10^9/L) y está involucrada en el 50% de los casos en los que el contaje de plaquetas es inferior a 50 x 10^9/L[39].

> Incidencia

Existen tres sistemas antigénicos en la superficie de las plaquetas: los antígenos de grupo ABO, los antígenos del sistema HLA de clase I y los antígenos plaquetarios humanos específicos (HPA), siendo éstos últimos los principales responsables de la NAIT.

En población caucásica, la incompatibilidad para HPA-1a es la causa más frecuente de NAIT (75-80% de los casos), seguida por HPA-5b (10-15%)[36]. Aunque la incompatibilidad HPA-1a ocurre en 1:350 embarazos, la incidencia global de la NAIT por anti-HPA-1a es de 1:1.000-1.500 nacidos vivos[36]. Esto se debe a que, aunque el 2% de las mujeres son HPA-1a negativas, sólo el 10% de ellas desarrollarán anti-HPA-1a[39].

> Diagnóstico clínico

Se debe sospechar NAIT ante un trombocitopenia neonatal severa (<50 x 10^9/L) evidente al nacer o en los primeros 1-3 días de vida, particularmente si se asocia con una hemorragia intracraneal (HIC) intraparenquimatosa (más que intraventricular), en un recién nacido con Apgar normal y peso normal al nacimiento, y en ausencia de otros factores de riesgo[7]. Las pruebas de imagen intracraneales (ultrasonografía, tomografía computerizada o resonancia magnética nuclear) son mandatorias, aun en recién nacidos asintomáticos, para descartar una hemorragia intracraneal. Esto es particularmente importante, porque la presencia o ausencia de una hemorragia intracraneal determina el riesgo (y el manejo) de los embarazos subsecuentes.

> Diagnóstico de laboratorio

Ante la sospecha clínica de NAIT, se debe extraer una muestra de sangre a la madre y al padre y enviar ambas a un laboratorio de referencia para la confirmación del diagnóstico. Siempre que sea posible, se prefiere la muestra de la madre a la del recién nacido, ya que en éste último, la unión del anticuerpo a las plaquetas puede producir un resultado falso negativo[37].

La confirmación del diagnóstico mediante pruebas de laboratorio se basa en la detección, en el suero de la madre, de un anticuerpo dirigido contra un antígeno plaquetario específico presente en el padre y no en la madre. El objetivo de los tests diagnósticos es doble: a) determinar si existe una incompatibilidad antigénica plaquetaria materno-fetal y 2) detectar el aloanticuerpo plaquetario en el suero de la madre.

> *Antígenos plaquetarios implicados en la NAIT*

Según las recomendaciones actuales, el *screening* inicial debe incluir determinaciones de los antígenos plaquetarios HPA-1, HPA-3 y HPA-5 en el padre y en la madre, con lo que se identifica el 95% de los casos de NAIT. Si este *screening* es negativo y la sospecha de NAIT sigue siendo alta, el *screening* se debe ampliar para incluir los antígenos HPA-9 y 15, y el HPA-4 si el neonato es

de origen asiático[37]. Aunque tanto los antígenos de grupo (ABO) como los del sistema HLA no son causas usuales de NAIT, sí pueden interferir con los tests diagnósticos contra los HPA[40].

> *Test de laboratorio*

La detección de anticuerpos en el suero de la madre se puede realizar utilizando immunofluorescencia (por citometría de flujo) o ensayos de inmovilización de antígenos plaquetarios mediante anticuerpos monoclonales (MAIPA)[39,40]. Debido a la detección de anticuerpos no específicos y a la reactividad cruzada a HLA, en los estudios por citometría de flujo, se debe disponer de un largo panel de plaquetas expresando antígenos bien caracterizados[37,40]. Más aun, las técnicas para detección de anticuerpos anti-HPA no están estandarizadas, por lo que es importante utilizar laboratorios grandes con mucha experiencia en estos tests[38].

> Clínica: complicaciones hemorrágicas

Aunque las petequias y la púrpura mucocutánea son comunes, la complicación hemorrágica más temida en NAIT es la HIC, que ocurre en el 11-20% de los neonatos con anticuerpos anti-HPA-1a. En 25-50% de estos casos, la HIC ocurre durante la vida intrauterina[2]. Un tercio de las HIC son fatales, y las no fatales generalmente se asocian con secuelas neurológicas graves[36,40].

> Predictores de severidad

Aunque la severidad de la NAIT es difícil de predecir, una historia de HIC en un hermano previamente afectado es considerada un predictor de severidad clínicamente significativo. Así, una HIC intrauterina en un feto previo garantiza que la trombocitopenia fetal en el siguiente embarazo será temprana, severa, y resultará en otra HIC intrauterina, si no se instaura un tratamiento activo[37]. En general, la severidad de la enfermedad aumenta con los embarazos posteriores.

El antígeno implicado también determina la severidad: la trombocitopenia más severa y el mayor riesgo de sangrado se observan en los casos de ***aloinmunización*** para HPA-1a y HPA-3a, comparados con HPA-5b. Con respecto al valor de cuantificar los anticuerpos anti-HPA-1a o al significado de la subclase de IgG, no hay un acuerdo unánime. Mientras algunos estudios han reportado una correlación entre el título del anticuerpo y la severidad de la trombocitopenia, otros no han encontrado esta asociación[38].

TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE

Un neonato con trombocitopenia y una historia materna de PTI o de enfermedades autoinmunes (como ***Lupus Eritematoso***) debe hacer sospechar el diagnóstico de trombocitopenia neonatal autoinmune. La incidencia de trombocitopenia entre los neonatos nacidos de madres con PTI varía del 10 al 25% según las series[41,42]. En estos casos, la severidad de la trombocitopenia es generalmente mucho menor que en los casos de NAIT; la incidencia de trombocitopenia severa es del 9%[41] y la de HIC del 1% o menos[42].

Aunque algunos autores previamente reportaron indicadores de riesgo de trombocitopenia severa en el neonato (severidad de la PTI en la madre, grado de trombocitopenia durante el embarazo o antecedentes de neonato previo afecto)[43], estudios más recientes no encontraron ninguna relación entre los contajes de plaquetas en la madre y los del neonato[41], por lo que no se considera que exista un parámetro clínico o de laboratorio útil para predecir la severidad de la trombocitopenia en el neonato nacido de madre con PTI.

TROMBOCITOPENIAS DE CAUSAS GENÉTICAS

TROMBOCITOPENIAS ASOCIADAS A CROMOSOMOPATÍAS

La trombocitopenia es un hallazgo frecuente en la ***trisomía*** 18 (86%), en triploidía (75%) y, en menor grado, en el Síndrome de ***Turner*** (31%), en la trisomía 13 (31%) y en la trisomía 21 (16%)[44]. La trombocitopenia de los neonatos con Síndrome de Down suele ser moderada, y frecuentemente se asocia a otras anormalidades hematológicas como neutropenia y presencia de eritroblastos en sangre periférica con o sin policitemia. Un 10% de los neonatos con Down desarrolla un proceso preleucémico clonal, denominado ***Mielopoyesis Anormal Transitoria***, caracterizado por trombocitopenia junto con la presencia de mieloblastos en sangre periférica. Aunque en la mayoría de los casos este proceso se resuelve espontáneamente, en un 20-30% evoluciona a ***Leucemia*** Megacarioblástica dentro de los primeros 5 años de vida. Recientes estudios han mostrado que mutaciones en el gen de GATA-1 (un factor de transcripción crítico para el desarrollo de los megacariocitos) están invariablemente presentes en estas enfermedades[45].

TROMBOCITOPENIAS HEREDITARIAS O FAMILIARES

Las dos características clínicas que llevan a sospechar una trombocitopenia congénita o hereditaria son la edad de presentación (generalmente, se evidencia durante el período neonatal) y la duración/cronicidad de los síntomas. Un examen físico riguroso puede revelar anomalías o dismorfias congénitas y orientar el diagnóstico. En estos casos, es muy importante realizar una historia familiar meticulosa y solicitar un examen riguroso del frotis, ya que muchas de estas trombocitopenias cursan con cambios en el tamaño y en la morfología de las plaquetas que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial (Tabla 2)[46]. Las trombocitopenias hereditarias o familiares se pueden clasificar de diferentes formas: según el tamaño de las plaquetas, según el patrón de herencia o según se asocien o no a anomalías en la función plaquetaria (Tabla 3). Posiblemente, una combinación de éstas es la clasificación más útil para el clínico (Tabla 2)[47].

CAUSAS MISCELÁNEAS

La trombocitopenia inducida por drogas siempre debe estar en el diagnóstico diferencial, incluso en el período neona-

tal, particularmente si la trombocitopenia es de inicio tardío (>72 horas de vida) en un paciente clínicamente estable. Antibióticos (penicilina y derivados, vancomicina, metronidazol), anticonvulsivantes, antagonistas de los receptores H2, y heparina, entre otros, pueden disminuir el contaje de plaquetas en sangre periférica por diferentes mecanismos[27].

La trombocitopenia también es un hallazgo frecuente en enfermedades metabólicas como la enfermedad de ***Gaucher*** o la acidemia por exceso de ácido metilmalónico, isovalérico o propiónico. Usualmente, esta trombocitopenia es moderada y el momento de presentación es variable[27].

La trombocitopenia causada por una disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea puede deberse tanto a un proceso infiltrativo tumoral como a un síndrome de fallo de médula ósea congénito[48] (Tabla 4). Típicamente, en estos casos, más de una línea hematopoyética está afectada. Por ello, debe sospecharse especialmente cuando la trombocitopenia se asocia a otras citopenias y se confirma que es debida a un fallo de producción (%PR o FPI baja). En general, el diagnóstico durante el período neonatal requiere un alto índice de sospecha y debe considerarse en neonatos con antecedentes familiares de trombocitopenia, en neonatos pequeños para la edad gestacional sin causa evidente, o cuando se asocian otras anormalidades físicas[23]. El diagnóstico definitivo frecuentemente requiere un aspirado/biopsia de médula ósea y tests genéticos (Tabla 2).

Finalmente, la trombocitopenia neonatal puede presentarse asociada a la trombosis de un vaso mayor como la vena renal, el seno sagital o vasos sanguíneos con catéteres. Ante un neonato con trombocitopenia e insuficiencia renal, siempre se debe descartar una trombosis de la vena renal[2]. Recientemente, también se han descrito casos de ***Púrpura Trombocitopénica*** Trombótica en el período neonatal, causadas por una deficiencia hereditaria de ADAMTS 13, la proteasa plasmática que degrada los multímeros de FvW de gran tamaño. La sospecha clínica es difícil, porque este síndrome se presenta con anemia, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia, todos ellos hallazgos clínicos frecuentes en los neonatos enfermos[2]. La CID también puede causar trombocitopenia, generalmente acompañando a otras enfermedades graves.

MANEJO DE LA TROMBOCITOPENIA NEONATAL

TROMBOCITOPENIA Y RIESGO DE SANGRADO

Es muy conocido que el riesgo y el tipo de sangrado varía, para el mismo grado de trombocitopenia, según el contexto y la situación clínica[3]. Así, los sangrados grado 1 (petequias, equimosis, secreciones) y grado 2 de la Organización Mundial de la Salud (sangrado que no requiere transfusión de concentrados de hematíes, como hematuria, hematemesis) se consideran atribuibles al grado de trombocitopenia, mientras que los sangrados grado 3 (sangrado que produce anemia y requiere la transfusión de hematíes) o grado 4 (causante de compromiso hemodinámico o sangrado en un órgano vital -intracraneal, pulmonar, pericárdico) se asocian a otro tipo de factores (medicación, coagulopatía concurrente, enfermedad subyacente, etcétera)[49]. Sin embargo, hasta hace poco tiempo, existía muy poca evidencia científica referente al riesgo de sangrado en un neonato específico o en un grupo de neonatos. Recientemente, un estudio observacional prospectivo y multicéntrico que incluyó 169 neonatos con trombocitopenia severa, el estudio PlaNET,[50] confirmo que -con el mismo grado de trombocitopenia severa- los neonatos con sepsis, enterocolitis necrotizante y NAIT tienen una incidencia mayor de hemorragias "graves o mayores" que cuando la causa subyacente es una hipertensión materna o un retraso del crecimiento intrauterino. En este estudio, hemorragias mayores ocurrieron en el 13% de los neonatos con trombocitopenia severa (HIC 53%, pulmonar 26%, renal 11%, otras 10%), afectando en su mayoría (84%) a neonatos con <30 semanas de edad gestacional al nacimiento.

TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS EN NEONATOS

> ¿Cuándo transfundir profilácticamente?

Mientras que, en adultos, cuatro estudios prospectivos randomizados han comparado dos niveles plaquetarios diferentes para la transfusión profiláctica de plaquetas (10 x 10^9/L vs 20 x 10^9/L), sin encontrar diferencias en el riesgo de hemorragia[49], este tipo de estudio no se ha realizado en la población neonatal. Hasta la fecha, sólo un estudio prospectivo randomizado, limitado a neonatos de muy bajo peso durante la primera semana de vida, no demostró diferencias en la incidencia o severidad de hemorragias intraventriculares cuando las transfusiones se administraron por contajes plaquetarios <50 x 10^9/L vs. <150 x 10^9/L[51]. Otro estudio retrospectivo evaluó si contajes <50 x 10^9/L podían ser seguros en una UCIN y concluyó que 30 x 10^9/L podría considerarse un nivel seguro para las transfusiones profilácticas de plaquetas en neonatos estables, sobre todo, después de la primera semana de vida[52].

> Recomendaciones actuales

Basados en estos trabajos, y a pesar de la escasez de evidencia científica, se han publicado guías de consenso para las transfusiones de plaquetas en neonatos. En general, todas ellas tienen ciertos puntos coincidentes. Así, las transfusiones de plaquetas en los neonatos se recomiendan en las siguientes situaciones[2,27]:

- Neonatos con sangrado activo mayor (independientemente de la cifra de plaquetas).
- Neonatos sin sangrado (transfusiones profilácticas) si:
  - Plaquetas <30,000/μL.
  - Plaquetas <50,000/μL:
    - Cuando van a ser sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos (excepto neurocirugía).
    - Durante la primera semana de vida en neonatos:
      - De pretérmino (<33 semanas de gestación).

- De término clínicamente inestables.
- Con coagulopatía concurrente.

- Plaquetas <100,000/μL:
  - Durante la circulación extracorpórea.
  - Sangrado activo dentro de las 24 h antes o después de una cirugía.
  - Neonatos que se van a someter a neurocirugía.

A pesar de estas guías de consenso, existe una gran variabilidad en la práctica de transfusiones de plaquetas entre neonatólogos, como evidenció un reciente estudio realizado en EE. UU. y Canadá[53].

> ¿Qué producto usar?

> *Dosis*

Aunque no hay trabajos que claramente establezcan la mejor dosis de plaquetas, la mayoría de los expertos considera que una dosis de 10-15 mL/kg de una suspensión de plaquetas estándar (lo que equivale a un concentrado de plaquetas de un donante o a una alícuota de una aféresis de plaquetas) es suficiente para incrementar los contajes de plaquetas a >100 x 10^9/L[7].

> *Compatibilidad ABO*

Los concentrados de plaquetas deben ser preferiblemente ABO compatibles para conseguir un mayor incremento posttransfusional y reducir la incidencia de refractariedad alloinmune[49].

> *Leucodepleción*

La ***leucodepleción*** de todos los hemoderivados (no sólo las plaquetas) es obligatoria en el período neonatal para prevenir las infecciones por CMV transmitidas por la transfusión, en caso de que el Centro Transfusional no pueda proporcionar productos CMV negativos. El empleo de productos leucodepleccionados también ha demostrado su eficacia en la reducción de la aloinmunización plaquetaria en adultos con Leucemia Mieloblástica Adulta[49]. Se carecen de estudios a este respecto en la población pediátrica.

> *Irradiación*

La irradiación de los hemoderivados, en este caso plaquetas, se realiza para prevenir una de las complicaciones más graves de la transfusión de componentes celulares sanguíneos: la ***Enfermedad del Injerto Contra Huésped***. La base fisiológica de ésta complicación es la presencia de linfocitos T del donante en la unidad plaquetaria transfundida, que reconocen como extraños los antígenos celulares del receptor de la transfusión (en este caso, del neonato). La enfermedad se desarrolla en receptores inmunodeprimidos, pero también puede desarrollarse en neonatos inmunocompetentes que comparten algunos antígenos HLA con el donante[54]. De ahí que la ***irradiación de productos sanguíneos*** esté absolutamente indicada en neonatos con inmunodeficiencia sospechada o confirmada, en neonatos recibiendo exsanguino-transfusiones o transfusiones intrauterinas, en los de peso inferior a 1.250 g, y en aquellos que reciben plaquetas HLA-compatibles o productos procedentes de un familiar de primer o segundo grado. Sin embargo, dado que la inmunodeficiencia primaria puede no reconocerse durante el período neonatal, muchos Centros de Transfusión optan por **irradiar todos los productos sanguíneos dirigidos a neonatos**[7]. La irradiación no afecta ni la capacidad hemostática de las plaquetas ni el incremento posttransfusional[54].

> *Contraindicaciones relativas*

Aunque excepcionales en el período neonatal, la púrpura trombocitopénica trombótica y la trombocitopenia inducida por heparina pueden presentarse en ésta época de la vida. Las transfusiones de plaquetas están relativamente contraindicadas en ambas condiciones debido al riesgo potencial de contribuir a la aparición de fenómenos trombóticos[54].

> *Efectos secundarios*

Los efectos secundarios de las transfusiones plaquetarias en neonatos no son distintos de los de otros grupos de población. Entre todos los efectos secundarios, merecen especial consideración el **Edema Agudo de Pulmón No Cardiogénico** y las contaminaciones bacterianas. El primero se caracteriza por hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales dentro de las seis horas que siguen a una transfusión. Esta complicación usualmente no es reconocida en el contexto de una UCIN, dada la frecuencia con que los recién nacidos graves sufren problemas respiratorios de diferentes etiologías. En cuanto a las infecciones, el riesgo de sufrir una **infección bacteriana** asociada con una transfusión de plaquetas es mayor que el de experimentar una infección viral con cualquiera de los virus asociados con transfusiones. El origen de la contaminación bacteriana es la flora saprofita de la piel del donante y el riesgo es mucho más alto en las transfusiones plaquetarias que en las de glóbulos rojos o plasma (0,01-1% vs. 0,002-0,4% en transfusiones de plaquetas y hematíes, respectivamente)[54], porque que las plaquetas se conservan en el banco de sangre a temperatura ambiente, dándole así oportunidad a las bacterias de multiplicarse.

> *Factores de crecimiento trombopoiéticos*

Una nueva estrategia de tratamiento para la trombocitopenia es el empleo de agentes que incrementan la producción de plaquetas en la medula ósea. Recientemente, la *Food and Drug Adminsitration* aprobó el uso de dos nuevos agentes agonistas del receptor de la trombopoietina para el tratamiento de adultos con PTI crónica y riesgo de sangrado, que no responden a corticoides, inmunoglobulinas o esplenectomía. Estos dos agentes son el AMG-531 (Romiplostin®) y el SB-497115 (Eltrombopag®). Ambos son miméticos de la trombopoietina, lo que significa que actúan como agonistas del receptor de la trombopoietina, pero no tienen ninguna homología estructural con la trombopoietina endógena, evitando así los efectos secundarios de los agentes trombopoiéticos originales (formación de anticuerpos con reactividad cruzada con la trombopoietina endógena y trombocitopenia secundaria)[55]. Ambos componentes han demostrado ser seguros y eficaces en adultos con PTI[55]. No obstante, su uso en neonatos no ha sido evaluado. En este sentido, observaciones recientes han demostrado que

la trombopoietina tiene efectos diferentes en los megacariocitos de neonatos comparados con los de adultos[56], por lo que es importante realizar estudios de investigación preclínica antes de generalizar su uso en esta población de pacientes. Más aun, dado que el aumento en el contaje de plaquetas comienza 5-7 días después del inicio del tratamiento para ambos fármacos (pico entre los días 12-16), y que la duración media de la mayoría de los episodios de trombocitopenia neonatal es de 7 días, su uso sólo estaría justificado en neonatos con trombocitopenias prolongadas y en el contexto de estudios clínicos bien diseñados[7].

TERAPIA ESPECÍFICA SEGÚN EL DIAGNÓSTICO SUBYACENTE

TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE

El manejo de una embarazada con riesgo de NAIT y de sus descendientes debe ser multidisciplinario, incluyendo al hematólogo, al obstetra, al neonatólogo y los servicios de medicina transfusional.

> Manejo antenatal

Es extremadamente raro que un feto con un hermano afectado por NAIT no lo esté también. Por tanto, si una NAIT fue confirmada en el embarazo previo y la madre vuelve a estar embarazada, se debe asumir que el feto actual estará también afectado[37]. Actualmente, se intenta evitar la ***cordocentesis*** debido al riego de muerte fetal o complicaciones serias por sangrado, y en algunos países esta práctica ha sido abandonada en el contexto de esta enfermedad[38]. El genotipo del padre puede ser de utilidad, ya que si éste es homocigoto para el antígeno frente al que la madre ha producido anticuerpos, se puede concluir que todos los fetos de la pareja estarán afectados.

El manejo mas aceptado en la actualidad es la inyección de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a la madre, con o sin esteroides, seguido en algunos países de cesárea electiva 2 a 4 semanas antes del término. El nacimiento por cesárea electiva permite planificar y tener plaquetas compatibles disponibles inmediatamente para el recién nacido[38]. Aunque un reciente estudio controlado randomizado no encontró diferencias entre el uso de dosis altas de IGIV (2 g/kg) y dosis más bajas (1 g/kg) más prednisona (0,5 mg/kg) en mujeres embarazadas con NAIT[57], los expertos aún recomiendan determinar la dosis a administrar y el momento de inicio de la terapia, en base al riesgo del feto de desarrollar una HIC. Siguiendo este esquema, Bussel y colaboradores sugieren empezar el tratamiento de forma temprana (semana 12 de gestación), cuando hay constancia de que el feto en un embarazo previo tubo una HIC durante la vida intrauterina. La dosis de IGIV administrada es más alta (2 g/kg/semana) si hay constancia o duda razonable de que la HIC ocurrió en el segundo trimestre del embarazo. La dosis puede variar de 1 a 2 g/kg/semana, si la hemorragia en el anterior embarazo tuvo lugar en el tercer trimestre (después de la semana 28 de gestación) o en el período perinatal[37].

No hay consenso sobre la mejor terapia cuando el primer feto afectado no tuvo HIC pero, en general, se inicia el tratamiento en fases más tardías de la gestación (semana 20-26) con IGIV a dosis de 1 g/kg/semana más corticoides (prednisona 0,5 mg/kg/dia)[37]. En todo caso, estos embarazos deben manejarse siempre en centros de referencia con experiencia en el manejo antenatal de NAIT[39].

> Manejo postnatal

Debido a la carencia de estudios controlados y randomizados, el manejo postnatal de la NAIT difiere entre países y entre autores[38]. Sin embargo, los siguientes "puntos clave" son aceptados por la mayoría de expertos:

- El manejo postnatal óptimo de un neonato con NAIT incluye realizar un diagnóstico de sospecha rápido. En la NAIT, los contajes de plaquetas pueden descender después del nacimiento. Por lo tanto, si la trombocitopenia es severa y hay un alto índice de sospecha, el tratamiento debe iniciarse **sin esperar la confirmación del diagnostico mediante pruebas "complejas" de laboratorio**[39].
- El manejo clínico depende de la severidad de la trombocitopenia y de si existe o no evidencia de sangrado.
- Los neonatos con trombocitopenia severa y/o sangrado deben recibir transfusiones de plaquetas e IGIV (1 g/kg durante 2 días consecutivos). Dado que la respuesta a la IGIV no es inmediata (24-72 h) ni ocurre en el 100% de los pacientes, no se debe dar como tratamiento único en casos severos.
- Aunque el valor del recuento plaquetario para la transfusión profiláctica de plaquetas es arbitrario (de 30 a 50 x 10^9/L), la mayoría de los autores recomiendan transfundir plaquetas inmediatamente cuando el contaje es inferior a 30 x 10^9/L. Si el recién nacido tiene una HIC, entonces el objetivo es mantener las plaquetas por encima de 100 x 10^9/L.
- Es mandatorio descartar la presencia de HIC en todo recién nacido con sospecha de NAIT, mediante ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear.
- Es importante, para confirmar el diagnóstico, seguir el curso de la trombocitopenia con contajes de plaquetas frecuentes, hasta comprobar su completa resolución (generalmente, dentro de las 2 primeras semanas de vida).

En los casos de neonatos sin sangrado y con trombocitopenias moderadas (>30-50 x 10^9/L), muchos autores aconsejan IGIV como tratamiento de primera línea, mientras que otros abogan por observación clínica y monitorización estrecha del contaje de plaquetas, para estar seguros de que no caen por debajo del nivel al que se requiere un tratamiento activo[39].

Otro punto controversial es el tipo de plaquetas a transfundir. Idealmente, los concentrados de plaquetas HPA-compatibles son preferidos porque producen incrementos de plaquetas más altos y con una vida media más larga (1,9 vs. 1,0 días para plaquetas antígeno-compatibles vs plaquetas de donante al azar, respectivamente)[58]. Por tan-

to, las plaquetas antígeno-compatibles deben transfundirse preferencialmente si están disponibles. Sin embargo, salvo en contadas excepciones (como en Inglaterra), la disponibilidad inmediata de dichos concentrados de plaquetas es muy limitada. Adicionalmente, una publicación reciente demostró la efectividad de las transfusiones de plaquetas de donantes al azar en elevar la cifra de plaquetas a un nivel suficiente para prevenir la hemorragia cerebral espontánea[59]. Dada esta evidencia, si una unidad de plaquetas HPA-compatibles no está disponible para un recién nacido con NAIT severa, la transfusión inmediata de plaquetas seguida de IGIV es la mejor alternativa posible, mientras el banco de sangre procura y prepara una unidad de plaquetas compatibles (*de un donante conocido o de la madre*) para usarse en caso de que la respuesta a las terapias iniciales fuera inadecuada.

TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE

En el caso de madres con PTI, la cesárea electiva no es recomendada, a menos que existan indicaciones obstétricas. Contajes de plaquetas >50 x 10^9/L se consideran seguros para parto vaginal y >80 x 10^9/L para anestesia espinal o epidural, si la coagulación es normal. El uso de vacuum durante el parto está contraindicado y se debe evitar en la medida de lo posible la instrumentalización del parto[60].

Respecto al neonato, como se mencionó previamente, no existe ningún marcador específico, ni clínico ni de laboratorio, que permita predecir la severidad de la trombocitopenia en un recién nacido con historia materna de trombocitopenia autoinmune. Bajo esta premisa, el manejo inicial del recién nacido incluye la determinación del contaje plaquetario al nacimiento (en una muestra de cordón umbilical o de sangre periférica). Si la cuenta plaquetaria es normal, no se requiere ninguna otra determinación. No obstante, si el neonato presenta trombocitopenia (sin sangrado), se debe repetir el contaje de plaquetas en 2-3 días, cuando la trombocitopenia generalmente alcanza el nadir. Si la trombocitopenia es severa (inferior a 20-30 x 10^9/l) o hay evidencia de sangrado, se recomienda IGIV (1 g/kg hasta 2 días consecutivos). La transfusión de plaquetas, junto con IGIV, se reserva para los neonatos con evidencia de hemorragia[60].

TROMBOCITOPENIA NO INMUNE

Un diagnóstico correcto es esencial para evitar la confusión con las trombocitopenias inmunes y para realizar un manejo apropiado. Las transfusiones de plaquetas siguen siendo el tratamiento estándar para la mayoría de trombocitopenias neonatales y se deben administrar en base a la condición clínica y a la presencia o ausencia de hemorragia. En pacientes con Síndrome de ***Bernard-Soulier*** y sangrados locales menores (como epístaxis) puede ser suficiente un taponamiento local o "pegamentos" con fibrina autóloga[61]. Las transfusiones de plaquetas en estos enfermos tiene que reservarse para hemorragias con peligro para la vida del paciente, dado el peligro de isoinmunización, (formación de anticuerpos contra las GPIb, GPIX o GPV y destrucción de sus propias plaquetas)[2,61]. La evidencia con respecto al empleo de ***Factor VII activado*** recombinante en neonatos con sangrado es muy limitada y se reduce a casos clínicos aislados. Recientemente, se evaluó su empleo en circunstancias de uso compasivo en un grupo de 139 niños. Aunque este estudio comprobó su utilidad en el control de sangrado excesivo, la incidencia más alta de trombosis se observó en el grupo de neonatos (17,6% vs 4,3% en el grupo general)[62], lo que debe alertar sobre su empleo en los RN. Finalmente, el transplante de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento definitivo en ciertas enfermedades como la trombocitopenia amegacariocítica congénita, el Síndróme de Wiscott-Aldrich o el Síndrome de Chediak-Higashi[23,61].

CONCLUSIÓN

La trombocitopenia neonatal es un problema frecuente en las UCIN, y aunque en la mayoría de los pacientes la trombocitopenia es leve a moderada y no requiere tratamiento específico, es severa en aproximadamente el 20-25% de los casos. El diagnóstico diferencial de las posibles causas es amplio, pero el diagnóstico correcto es el pre-requisito para proporcionar la mejor terapia disponible. Debido a la ausencia de evidencia científica específicamente en neonatos, actualmente las decisiones sobre las transfusiones de plaquetas u otras terapias emergentes se basan en guías de consenso. Se necesitan más estudios controlados y randomizados en los que fundamentar nuestras recomendaciones. Mientras, no usar transfusiones de plaquetas en forma intempestiva "sólo persiguiendo un número". Enfocar a cada RN con trombocitopenia de la manera presentada en este capítulo y sus tablas. A la vez, recordar los efectos adversos potencialmente serios de la transfusión de plaquetas y, más aún, del Factor VII activado recombinante. Desde un punto de vista muy práctico, referimos al lector al manual Diálogos en Neonatología, y si usted está cuidando a un RN con trombocitopenia que **no responde** a transfusiones de plaquetas, sugerimos que evalúe todo lo escrito en este capítulo pero que considere, además, evaluar el recuento de plaquetas en el concentrado plaquetario antes de transfundirlo. Luego, calcule si la cantidad **total** de plaquetas (recuento por volumen a transfundir) es suficiente para elevar el recuento de plaquetas en el RN a sus cargo (según la cantidad total de plaquetas y la volemia del RN) y al finalizar la transfusión mida el recuento de plaquetas; luego, 1 h y 2, 3 ó 4 h después, para conocer si el "problema" es la unidad transfundida (baja cantidad de plaquetas) o una destrucción acelerada. *Descubrir las necesidades de cada recién nacido con trombocitopenia es fundamental para comprender que le sucede, llegar a un diagnóstico, usar sólo tratamientos indicados y mejorar, así, el resultado a corto y a largo plazo, de a un recién nacido cada vez.*

>> TABLA 1*. Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia neonatal en base a la severidad y al momento de aparición

COMIENZO	ASPECTO CLÍNICO	SEVERIDAD DE LA TROMBOCITOPENIA	DIAGNÓSTICO PROBABLE
Temprano (< 72 h)	"Enfermo"	Variable	Infecciones perinatales (bacterianas, virales)
			Infecciones congénitas (TORCH)
			Asfixia perinatal
	"No enfermo"	Leve-Moderada	Hipoxia fetal crónica (pre-eclampsia, diabetes, RCIU)
			Autoinmune
			Desórdenes genéticos Trombosis
		Severa	Aloimmune
			Autoinmune
			Desórdenes genéticos
Tardío (> 72 h)	"Enfermo"	Variable	Sepsis (bacteriana, viral, fúngica) y enterocolitis necrotizante
			Enfermedades metabólicas
	"No enfermo"	Variable	Trombocitopenia inducida por fármacos
			Trombosis (vena renal)

RTIC: retraso del crecimiento intrauterino

**De: Saxonhouse MA, Sola-Visner M. NeoReviews.org, 2.009*[7]

>> TABLA 2. Trombocitopenias hereditarias: tamaño plaquetario, mutaciones genéticas y hallazgos asociados[47,61]

SÍNDROME	MUTACIÓN GENÉTICA	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	HERENCIA	HALLAZGOS ASOCIADOS A LA TROMBOCITOPENIA
Microtrombocitopenias				
S. de Wiskott-Aldrich	WAS	Xp11	Ligado a X	Eczema, inmunodeficiencia severa, linfoma. Plaquetas y función linfocítica defectuosas
Trombocitopenia ligada-X	WAS	Xp11, exón2	Ligado a X	Inmunodeficiencia moderada, plaquetas pequeñas
Normotrombocitopenia				
Desorden plaquetar familiar con predisposición a LMA	RUNX1 (CBFA2, AML1)	21q22	AD	Mielodisplasia o incluso LMA, disfunción plaquetaria
Trombocitopenia amegacariocítica congénita	c-MPL	1p34	AR	Trombocitopenia amegacariocítica, aplasia medular en la segunda década

CONTINUACIÓN TABLA 2

SÍNDROME	MUTACIÓN GENÉTICA	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	HERENCIA	HALLAZGOS ASOCIADOS A LA TROMBOCITOPENIA
Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radial	HOX A11	7p15	AD	Trombocitopenia amegacariocitica, anomalías esqueléticas (sinostosis del radio y el cubito, sindactilia, displasia de cadera).
Trombocitopenia con ausencia de radio	Desconocido		AR	Trombocitopenia que mejora con la edad, acortamiento o ausencia bilateral del radio
Trombocitopenia AD con lincaje a cromosoma 10	FLJ14813	10p12-11.2	AD	Sangrado moderado.
Macrotrombocitopenia				
Síndrome de Bernard-Soulier	GPIbα GPIbβ GPIX	17 plegación 22q11 3q21	AR	Defecto del complejo GPIb/IX que media la adhesión plaquetar al endotelio. Plaquetas gigantes.
Síndrome Velocardiofacial/DiGeorge	GP1BB	22q11	AD	Anomalías cardiacas, faciales, en timo y para-tiroides. Deterioro cognitivo. Trombocitopenia semejante a SBS ± autoinmune
Trombocitopenia mediterránea benigna	GP1BA		AD	Plaquetas grandes
Enfermedad de von-Willebrand tipo plaquetario	GP1BA	17p13	AD	Plaquetas alargadas, adhesión defectuosa debido a una unión espontánea de FvW a GPIbα y aclaramiento de multímeros de alto peso molecular de FvW
Síndrome de las plaquetas grises	Desconocido			Mielofibrosis, plaquetas alargadas con ausencia de gránulos alpha, disfunción plaquetaria
Enfermedad relacionada con MYH9	MYH9	22q12-13	AD	Varias combinaciones de inclusiones neutrofílicas, nefritis, cataratas, pérdida oído neurosensorial
S de Jacobsen/Paris-Trousseau	Fli-1	Xp11q23	AD	Retraso psicomotor, anomalías faciales y cardiacas. Plaquetas alargadas y granulos-α gigantes
Trombocitopenia y anemia diseritropoyética familiar relacionada con mutaciones en el gen GATA 1	GATA-1 o FOG-1	Xp11.23	Ligado a X	Diseritropoyesis ± anemia, β-talasemia en algunos pacientes, disfunción plaquetaria (agregación disminuida al colágeno).

AR: autosómica recesiva, AD: autosómica dominante, SBS: Síndrome de Bernard-Soulier, LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda, FvW: Factor de von-Willebrand

>> TABLA 3*. Trombocitopenias Congénitas Y Hereditarias Clasificadas Por Su Asociación o no a Anomalías De La Función Plaquetaria (***Trombocitopatía***)

TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS O HEREDITARIAS	
Con trombocitopatía	
▪ Síndrome de Bernard-Soulier	▪ Síndrome de Chediak-Higashi
▪ Síndrome de Wiskott-Aldrich	▪ Enfermedad de Québec
▪ Trombocitopenia ligada al cromosoma X	
Sin trombocitopatía	
▪ Anemia de Fanconi	▪ Trombocitopenia autosómica dominante
▪ Síndrome TAR (Trombocitopenia con ausencia de radio)	▪ Síndromes plaquetarios familiares/Leucemia Mieloblástica Aguda
▪ Trombocitopenia amegacariocítica congénita	▪ Síndrome de las plaquetas gigantes
▪ Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-cubital	

**De: Roberts IA, Murray NA. Thrombocytopenia in the Newborn. In: Michelson AD. (Ed), Platelets (2ª edición), (pp 943-69). Academic Press, Boston, 2.007*[2]

>> TABLA 4. Trombocitopenia neonatal causada por desordenes de la medula ósea

PROCESOS INFILTRATIVOS			
▪ Infiltración por neuroblastoma ▪ Leucemia congénita ▪ Mielofibrosis		▪ Enfermedad de Gaucher ▪ Osteopetrosis ▪ Histiocitosis (linfohistiocitosis hemofagocitica)	
SÍNDROMES DE FALLO DE LA MÉDULA OSEA CONGENITOS[23]	**GEN MUTADO**	**HERENCIA**	**HALLAZGOS ASOCIADOS**
Exclusivo de la linea megacariocitica:			
▪ Trombocitopenia con ausencia de radio	Desconocido	AR	Trombocitopenia que mejora con la edad, acortamiento o ausencia bilateral del radio (pulgares normales). Puede predisponer a leucemia y tumores sólidos
Multilineal:			
▪ Trombocitopenia amegacariocitica congenita	c-MPL	AR	Trombocitopenia amegacariocítica, aplasia medular en la segunda década
▪ Anemia de Fanconi	Mutaciones en 12 genes envueltos en la reparación del DNA	AR (casos ligados a X)	Las manifestaciones hematológicas son infrecuentes en el 1er ano de vida. 1/3 de los pacientes son fenotípicamente normales. Talla corta, alteraciones en la pigmentación de la piel y en extremidades superiores. Diagnóstico: test de fragilidad cromosómica
Enfermedades de transporte vesicular:			Deficiencia en los "lisosomas secretores" que afecta a plaquetas (deficientes en gránulos densos), neutrófilos y melanocitos
▪ Sindrome de Hermansky-Pudlak tipo II	AP3	AR	Hipopigmentación y tiempos de sangrado alargados

CONTINUACIÓN TABLA 4

SÍNDROMES DE FALLO DE LA MÉDULA OSEA CONGENITOS[23]	GEN MUTADO	HERENCIA	HALLAZGOS ASOCIADOS
▪ Síndrome de Chediak-Higashi	LYST	AR	Sangrado, disfunción inmune por neutropenia, albinismo oculocutáneo, enfermedad neurológica progresiva, alta susceptibilidad a síndrome hemofagocítico. Cuerpos de inclusión gigantes en neutrófilos y plaquetas
▪ Síndrome de Griscelli	RAB27A	AR	Sangrado, albinismo parcial, pelo de plata, inmunodeficiencia, síndrome hemofagocítico fatal

AR: Autosómica recesiva, MO: médula ósea

>> TABLA 4. Causas "generales" de trombocitopenia neonatal (agregada por editor, A Sola)

LAS PLAQUETAS PUEDEN DISMINUIR POR:	
▪ Aumento de destrucción (vida media normal de 7 días)	▪ Atrapamiento en un bazo anormal
▪ Disminución de producción	
INMUNOLÓGICAS	
▪ Trombocitopenia materna autoinmune	▪ Lupus eritematoso sistémico
▪ Púrpura trombocitopénica idiopática materna	▪ Trombocitopenia isoinmune neonatal
INFECCIONES	
▪ Bacterianas	▪ Micosis
▪ Virales (TORCH), parvovirus, otros	▪ ECN
DROGAS	
▪ Tiazidas, Hidralazina, Tolbutamida	
HIPOPLASIA CONGÉNITA MEGACARIOCÍTICA	
▪ Síndrome de trombocitopenia con radio ausente ("TAR")	▪ Osteopetrosis
▪ Trisomía 13 y 18	▪ Otros
LEUCEMIA CONGÉNITA	
COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)	
HEMANGIOMA GIGANTE (SÍNDROME DE KASABACH MERRIT)	
TROMBOCITOPENIA FAMILIAR	
▪ Anomalía May-Hegglin (plaquetas gigantes anormales)	▪ Síndrome de Bernard Soulier (plaquetas grandes con gránulos)
▪ Síndrome de Wiskott Aldrich (plaquetas pequeñas)	▪ Otros
POST-EXANGUINO-TRANSFUSIÓN	
TROMBOSIS (por catéteres, coagulación intravascular localizada)	
HIPERESPLENISMO (Atrapamiento en un bazo anormal: "pooling", Hiperesplenismo	
▪ Hepatitis congénita o post nutrición parenteral, infecciones virales, trombosis portal	

CONTINUACIÓN TABLA 4

CON AUMENTO DE DESTRUCCIÓN HAY:
▪ Plaquetas maternas normales o bajas (por ej.: síndrome HELLP
▪ Plaquetas grandes en frotis neonatal ("macroplaquetas")
▪ Sobrevida plaquetaria disminuida
▪ Megacariocitos: normal o aumentados Tiempo de sangría generalmente aumentado
▪ IgG asociado a plaquetas frecuentemente elevado
CON DISMINUCIÓN DE PRODUCCIÓN:
▪ Plaquetas maternas normales. Plaquetas normales o pequeñas en frotis neonatal
▪ Sobrevida plaquetaria normal Megacariocitos: disminuidos
▪ Tiempo de sangría normal o ligeramente aumentado
▪ IgG asociado a plaquetas normal o ligeramente elevado
▪ Anemia y/o leucopenia frecuentes
El ***tamaño de las plaquetas*** es muy útil para orientar al clínico y para distinguir entre: ▪ falta de producción (pequeñas) y ▪ aumento del consumo ("macroplaquetas") Las ***macroplaquetas*** son "jóvenes" y con mayor capacidad funcional Es por ello que muchos RN con alto consumo no presentan hemorragia aun con recuentos bajos (aún con <10.000/mm^3) Con técnicas radioactivas se puede determinar la vida media de las plaquetas, que está muy acortada (<3-4 días) en los trastornos del consumo Una manera mucho más simple de determinar vida media de plaquetas es medir recuentos seriados post transfusión de plaquetas. (***sólo cuando la transfusión es necesaria***). Se estima el aumento que debe producirse por la transfusión o mejor se mide un recuento plaquetario a los 10-15 min de finalizada la transfusión. Luego se miden recuentos cada 12 h.

>> TABLA 5. Trombocitopenia neonatal según estado clínico del RN. (Agregada por editor, A Sola)

NEONATOS MÁS GRAVES	NEONATOS "ASINTOMÁTICOS"
Sepsis	Trombocitopenia aloinmune neonatal
Coagulación intravascular diseminada	Drogas maternas
Enterocolitis necrotizante	Trombocitopenia idiopática autoinmune materna
▪ Hiperviscosidad	
▪ Hiperesplenismo	
▪ Patología hepática severa	
Trombosis	Trombosis
Síndrome viral	Síndrome viral

>> TABLA 6. Investigación de la trombocitopenia neonatal. (Agregada por editor, A Sola)

HISTORIA PERINATAL
▪ Drogas en la madre
▪ Infecciones maternas
▪ Preeclampsia
▪ Trombocitopenia autoinmune idiopática materna
▪ Trombocitopenia familiar y Trombocitopenia aloinmune neonatal
MORFOLOGÍA PLACENTARIA
RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO
MORFOLOGÍA Y TAMAÑO PLAQUETARIO
Ag-Ac anti PLA
ESTUDIOS DE COAGULACIÓN PARA CID
EVALUACIÓN DE CAUSAS INFECCIOSAS
BÚSQUEDA DE TROMBOSIS

>> TABLA 7. Tratamientos en trombocitopenia neonatal. (Agregada por editor, A Sola)

▪ ***Siempre medir muestra venosa o arterial y confirmar el valor en al menos dos muestras separadas antes de considerar tratamientos***
▪ Identificar y en lo posible tratar la causa
▪ En casos conocidos de trombocitopenia isoinmune neonatal:
◦ Inyección de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a la madre (1 a 2 g/kg/semana)
◦ más corticoides (prednisona 0,5 mg/kg/dia)
◦ Prudente hacer cesárea. (Se puede considerar muestra de cuero cabelludo)
◦ Si el RN necesita transfusión se usan plaquetas maternas (o PLA1 negativo)
◦ El cuadro comienza a resolverse en 3-4 semanas ya que la IgG anti PLA1 tiene una vida media igual que todas las IgG, de 28 días
◦ La exsanguinotransfusión para remover anticuerpos no está indicada
◦ Inmunoglobulina hiperinmune a dosis alta (>1.000 mg/kg en dos días) puede producir algún beneficio en algún RN, pero no se debe usar esto en forma indiscriminada. Los neonatos con trombocitopenia severa y/o sangrado deben recibir transfusiones de plaquetas e IGIV (1g/kg durante 2 días consecutivos). La respuesta a la IGIV no es inmediata (24-72h) ni ocurre en el 100% de los pacientes; no se debe dar como tratamiento único en casos severos. Si el RN tiene una HIC, mantener las plaquetas por encima de 100.000
▪ En púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) materna:
◦ Se puede indicar corticoides 10-14 días antes del parto
◦ La cesárea electiva no es recomendada

CONTINUACIÓN TABLA 7

◦ Corticoides neonatales (prednisona 2 mg/kg/d)
◦ Transfusión de plaquetas (duran muy poco en el RN mientras estén elevados los
◦ niveles de anticuerpos anti-plaquetarios generales que también son IgG,
◦ transferidos de la madre).
◦ Gama-globulina hiperinmune: trombocitopenia severa (inferior a 20-30 x 10^9/l) ó hay evidencia de sangrado se recomienda IGIV (1 g/kg hasta 2 días consecutivos). La transfusión de plaquetas, junto con IGIV, se reserva para los neonatos con evidencia de hemorragia.
▪ ***Factores de crecimiento trombopoiéticos (ver texto)***
Transfusiones de plaquetas:
▪ Parece, a luz de la evidencia actual, que es necesario tratar la trombocitopenia severa (<20.000-30.000/mm^3) aunque no exista sangrado.
▪ En la actualidad es recomendable que RN con recuentos entre 20.000 y 50.000/mm^3 que están asintomáticos se mantengan en observación y no dar transfusiones, ya que el riesgo de la transfusión es mayor que el beneficio.
▪ En algunos casos específicos (anti PLA1, etc), muchos RN sanos pueden tolerar recuentos bajos por sus "macroplaquetas".
▪ Transfundir con recuentos <50.000/mm^3 antes de cirugía, o cuando hay CID.
▪ En RN que tienen sangrado evidente la transfusión de plaquetas debe ser dirigida a aumentar el recuento plaquetario buscando que los valores post-transfusión sean de al menos 50.000-100.000/mm^3.
▪ Hay quienes transfunden cuando hay sangrado clínico y las plaquetas se mantienen entre 50.000-100.000/mm^3 pero esto no tiene mucha base científica.
▪ *[Muchos clínicos transfunden RNPt con valores de <50.000-60.000/mm^3 sin hemorragias por el riesgo de hemorragia intraventricular, pero esto no está sustentado en ninguna evidencia científica y probablemente no es necesario en la mayoría de los casos]*

>> TABLA 8. Efectos adversos de la transfusión de plaquetas en el período neonatal

▪ Edema agudo de pulmón no cardiogénico ▪ Injuria pulmonar asociada a la transfusión	▪ Infección bacteriana

BIBLIOGRAFÍA

1. Sola-Visner M. Hematologic Issues. Introduction. Semin Perinatol 2009; 33(1):1-2.
2. Roberts I.A., Murray N.A. Thrombocytopenia in the Newborn. In: Michelson AD. (Ed), Platelets (2ª edición), (pp 943-69). Academic Press, Boston, 2007.
3. Roberts I., Stanworth S., Murray N.A. Thrombocytopenia in the Neonate. Blood Rev 2008; 22(4):173-86.
4. Burrows R.F., Kelton J.G. Incidentally Detected Thrombocytopenia in Healthy Mothers and their Infants. N Engl J Med. 1988; 319(3):142-5.
5. Christensen R.D., Henry E., Jopling J., Wiedmeier S.E. The CBC: Reference Ranges for Neonates. Semin Perinatol 2009; 33(1):3-11.
6. Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner M.C., Christensen R.D. Platelet Reference Ranges for Neonates, Defined Using Data from Over 47,000 Patients in a Multihospital Healthcare System. J Perinatol 2009; 29(2):130-6.
7. Saxonhouse M.A., Sola-Viner M. NeoReviews.org, 2009.
8. Christensen R.D., Henry E., Wiedmeier S.E. et al. Thrombocytopenia among Extremely Low Birth Weight Neonates: Data from a Multihospital Healthcare System. J Perinatol. 2006; 26(6):348-53.
9. Sola M.C., Juul S.E., Meng Y.G., Garg S., Sims P., Calhoun D.A., Dame J.B., Christensen D. Thrombopoietin (Tpo) in the Fetus and Neonate: Tpo Concentrations in Preterm and Term Neonates, and Organ Distribution of Tpo and its Receptor (c-mpl) during Human Fetal Development. Early Hum Dev. 1999; 53(3):239-50.
10. Sola M.C., Calhoun D.A., Hutson A.D., Christensen R.D. Plasma Thrombopoietin Concentrations in Thrombocytopenic and

Non-Thrombocytopenic Patients in a Neonatal Intensive Care Unit. Br J Haematol. 1999; 104(1):90-2.

11. Olson T.A., Levine R.F., Mazur E.M., Wright D.G., Salvado A.J. Megakaryocytes and Megakaryocyte Progenitors in Human Cord Blood. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1992; 14: 241-7.
12. Mattia G., Vulcano F., Milazzo L., Barca A., Macioce G., Giampaolo A., Hassan H.J. Different Ploidy Levels of Megakaryocytes Generated from Peripheral or Cord Blood CD34+ Cells are Correlated with Different Levels of Platelet Release. Blood. 2002; 99(3):888-97.
13. Saxonhouse M.A., Sola M.C., Pastos K.M., Ignatz M.E., Hutson A.D., Christensen R.D., Rimsza.

    LM. Reticulated Platelet Percentages in Term and Preterm Neonates. J Pediatr Hematol Oncol. 2004; 26(12):797-802.
14. Sola-Visner M.C., Christensen R.D., Hutson A.D., Rimsza L.M. Megakaryocyte Size and Concentration in the Bone Marrow of Thrombocytopenic and Nonthrombocytopenic Neonates. Pediatr Res 2007; 61(4):479-84.
15. Rajasekhar D., Barnard M.R., Bednarek F.J., Michelson A.D. Platelet Hyporeactivity in Very Low Birth Weight Neonates. Thromb Haemost. 1997; 77(5):1002-7.
16. Boudewijns M., Raes M., Peeters V. et al. Evaluation of Platelet Function on Cord Blood in 80 Healthy Term Neonates Using the Platelet Function Analyser (PFA-100); Shorter in Vitro Bleeding Times in Neonates than Adults. Eur J Pediatr. 2003; 162(3):212-3.
17. Roschitz B., Sudi K., Kostenberger M., Muntean W. Shorter PFA-100 Closure Times in Neonates than in Adults: Role of Red Cells, White Cells, Platelets and von Willebrand Factor. Acta Paediatr. 2001; 90(6):664-70.
18. Del Vecchio A., Latini G., Henry E., Christensen R.D. Template Bleeding Times of 240 Neonates Born at 24 to 41 Weeks Gestation. J Perinatol. 2008; 28(6):427-31.
19. Bednarek F.J., Bean S., Barnard M.R., Frelinger A.L., Michelson A.D. The Platelet Hyporeactivity of Extremely Low Birth Weight Neonates is Age-Dependent. Thromb Res. 2009; 124(1):42-5.
20. Lozano M.L., Navarro-Núñez L., Martínez C., Rivera J. "Alteraciones de las plaquetas. Etiopatogenia, clasificación, manifestacioens clínicas, diagnóstico y actitudes terapeúticas". Medicine 2008; 10:1465-74.
21. Cines D.B., Bussel J.B., Liebman H.A., Luning Prak E.T . The ITP Syndrome: Pathogenic and Clinical Diversity. Blood. 2009 Apr 24. [Epub ahead of print].
22. Brown R.E., Rimsza L.M., Pastos K. et al. Effects of Sepsis on Neonatal Thrombopoiesis. Pediatr Res 2008; 64(4):399-404.
23. Rivers A., Slayton W.B. Congenital Cytopenias and Bone Marrow Failure Syndromes. Semin Perinatol 2009; 33(1): 20-8.
24. Sola-Visner M., Sallmon H., Brown R. New Insights into the Mechanisms of Nonimmune Thrombocytopenia in Neonates. Semin Perinatol 2009; 33(1):43-51.
25. Briggs C., Kunka S., Hart D., Oguni S., Machin S.J. Assessment of an Immature Platelet Fraction (IPF) in Peripheral Thrombocytopenia. Br J Haematol. 2004; 126(1):93-9.
26. Cremer M., Paetzold J., Schmalisch G. et al. Immature Platelet Fraction as Novel Laboratory Parameter Predicting the Course of Neonatal Thrombocytopenia. Br J Haematol. 2009; 144(4):619-21.
27. Sola-Visner M., Saxonhouse M.A., Brown R.E. Neonatal Thrombocytopenia: What We Do and Don't Know. Early Hum Dev 2008; 84(8):499-506.
28. Castle V., Andrew M., Kelton J., Giron D., Johnston M., Carter C. Frequency and Mechanism of Neonatal Thrombocytopenia. J Pediatr. 1986; 108(5 Pt 1):749-55.
29. Boppana S.B., Fowler K.B., Britt W.J., Stagno S., Pass R.F. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants Born to Mothers with Preexisting Immunity to Cytomegalovirus. Pediatrics. 1999 ; 104:55-60.
30. Roux W., Pieper C., Cotton M. Thrombocytopoenia as Marker for HIV Exposure in the Neonate. J Trop Pediatr. 2001; 47(4):208-10.
31. Manzoni P., Mostert M., Galletto P., Gastaldo L., Gallo E., Agriesti G., Farina D. Is Thrombocytopenia Suggestive of Organism-Specific Response in Neonatal Sepsis? Pediatr Int. 2009; 51(2): 206-10.
32. Ewer A.K., Al-Salti W., Coney A.M., Marshall J.M., Ramani P., Booth I.W. The Role of Platelet Activating Factor in a Neonatal Piglet Model of Necrotising Enterocolitis. Gut. 2004; 53(2):207-213.
33. Sola-Visner M., Poterjoy B.S. Developmental Megakaryocytopoiesis in Fetal and Neonatal Physiology. In: Fetal and Neonatal Physiology, 6th Edition. Polin and Fox, editors. Elsevier Academic Press, San Diego, CA. En prensa.
34. Carter B.S., McNabb F., Merenstein G.B. Prospective Validation of a Scoring System for Predicting Neonatal Morbidity after Acute Perinatal Asphyxia. J Pediatr 1998; 132(4): 619-23.
35. Saxonhouse M.A., Rimsza L.M., Christensen R.D. et al. Effects of Anoxia on Megakaryocyte Progenitors Derived from Cord Blood CD34pos cells. Eur J Haematol 2003; 71(5):359-65.
36. Kaplan C. Alloimmune Thrombocytopenia of the Fetus and the Newborn. Blood Rev. 2002; 16(1):69-72.
37. Bussel J.B., Sola-Visner M. Current Approaches to the Evaluation and Management of the Fetus and Neonate with Immune Thrombocytopenia. Semin Perinatol 2009; 33(1):35-42.
38. Kanhai H.H., Porcelijn L., Engelfriet C.P. et al. Management of Alloimmune Thrombocytopenia: Inernational Forum. Vox Sang. 2007; 93(4):370-85.
39. Murphy M.F., Bussel J.B. Advances in the Management of Alloimmune Thrombocytopenia. Br J Haematol. 2007; 136(3):366-78.
40. Arnold D.M., Smith J.W., Kelton J.G. Diagnosis and Management of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. Transfus Med Rev. 2008; 22(4):255-67.
41. Webert K.E., Mittal R., Sigouin C., Heddle N.M., Kelton J.G. A Retrospective 11-Year Analysis of Obstetric Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Blood. 2003; 102(13):4306-11.
42. Bussel J.B.Immune Thrombocytopenia in Pregnancy: Autoimmune and Alloimmune. J Reprod Immunol. 1997; 37(1):35-61.
43. Valat A.S., Caulier M.T., Devos P. et al. Relationships between Severe Neonatal Thrombocytopenia and Maternal Characteristics in Pregnancies Associated with Autoimmune Thrombocytopenia.Br J Haematol. 1998; 103(2):397-401.
44. Hohlfeld P., Forestier F., Kaplan C., Tissot J.D., Daffos F. Fetal Thrombocytopenia: A Retrospective Survey of 5,194 Fetal Blood Samplings. Blood. 1994; 84(6):1851-6.
45. Webb D., Roberts I., Vyas P. Haematology of Down Syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2007; 92(6):F503-7.
46. Drachman J.G. Inherited Thrombocytopenia: When a Low Platelet Count Does Not Mean ITP. Blood. 2004; 103(2):390-8.
47. Lambert M.P., Poncz M. Inherited Thrombocytopneias. In: Michelson AD. (Ed), Platelets (2ª edición), (pp 943-69). Academic Press, Boston, 2007.
48. Alter B.P. Diagnosis, Genetics, and Management of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 2007:29-39.

49. Slichter S.J. Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007; 2007:172-8.
50. Murray N., Ballard S., Casbard A. et al. A Multicentre Prospective Observational Study of Platelet Transfusion Practice in Neonates with Severe Thrombocytopenia. Blood 2006: 108: 287a.
51. Andrew M., Vegh P., Caco C. et al. A Randomized, Controlled Trial of Platelet Transfusions in Thrombocytopenic Premature Infants. J Pediatr. 1993; 123(2):285-91.
52. Murray N.A., Howarth L.J., McCloy M.P., Letsky E.A., Roberts I.A. Platelet Transfusion in the Management of Severe Thrombocytopenia in Neonatal Intensive Care Unit Patients. Transfus Med. 2002; 12(1):35-41.
53. Josephson C.D., Su L.L., Christensen R.D. et al. Platelet Transfusion Practices among Neonatologists in the United States and Canada: Results of a Survey. Pediatrics. 2009; 123(1):278-85.
54. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad Española de transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad Española de Transfusión sanguínea. 3ªEdición 2006. Madrid
55. Nurden A.T., Viallard J.F., Nurden P. New-Generation Drugs that Stimulate Platelet Production in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Lancet. 2009; 373:1562-9.
56. Pastos K.M., Slayton W.B., Rimsza L.M., Young L., Sola-Visner M.C. Differential Effects of Recombinant Thrombopoietin and Bone Marrow Stromal-Conditioned Media on Neonatal Versus Adult Megakaryocytes. Blood. 2006; 108(10):3360-2.
57. Berkowitz R.L., Lesser M.L., McFarland J.G., Wissert M., Primiani A., Hung C., Bussel J.B. Antepartum Treatment without Early Cordocentesis for Standard-Risk Alloimmune Thrombocytopenia: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2007; 110 (2 Pt 1):249-55.
58. Allen D., Verjee S., Rees S., Murphy M.F., Roberts D.J. Platelet Transfusion in Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. Blood. 2007; 109(1):388-9.
59. Kiefel V., Bassler D., Kroll H. et al. Antigen-Positive Platelet Transfusion in Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (NAIT). Blood. 2006; 107(9):3761-3.
60. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4):574-596.
61. Nurden P., Nurden A.T.Congenital Disorders Associated with Platelet Dysfunctions. Thromb Haemost. 2008; 99(2):253-63.
62. Young G., Wicklund B., Neff P., Johnson C., Nugent D.J. Off-Label Use of rFVIIa in Children with Excessive Bleeding: A Consecutive Study of 153 Off-Label Uses in 139 Children. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53(2):179-83.
63. Sola A. Diálogos en Neonatología, aprendiendo de las preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.

ALTERACIONES FRECUENTES DE LA COAGULACIÓN

Augusto Sola | Mark S. Brown | Roeric H. Phibbs

¿Qué es la sangre sino un fluir?
Sin derramarla y sin herir,
veamos en paz en nuestra UCIN,
la necesidad de cada bebé.
Que toda la vida es sangre,
si la sangre fluye bien.

A. Sola

INTRODUCCIÓN

La ***hemostasia*** clínica depende de la integridad de los vasos sanguíneos, de la interacción entre las plaquetas y los vasos, y de los factores de coagulación. Cuando un vaso sanguíneo es dañado, las plaquetas se acumulan rápidamente en ese sitio, se adhieren al endotelio (especialmente al colágeno subendotelial expuesto) y conforman un "tapón hemostático" compuesto mayormente de plaquetas agregadas y, más tarde, de fibrina. Los principales factores de esta hemostasis inicial (o formación del trombo plaquetario) pueden evaluarse a través del recuento y la morfología de las plaquetas, y del tiempo de sangría. Este tiempo es un buen índice de la función plaquetaria y de la interacción entre las plaquetas y el vaso. El tiempo de sangría estándar del recién nacido (RN) es variable, de 0-6 minutos, y no se usa de rutina en RN. La hemostasia secundaria o la formación del "trombo rojo" generalmente sigue a la hemostasia primaria. En esta fase, la activación de los factores de coagulación juega un papel muy importante. El balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes es muy delicado en RN. Un pequeño desbalance conduce a la coagulación exagerada o a la hemorragia.

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIS

VALORES NORMALES DE ESTUDIOS DE LABORATORIO EN LA COMPLEJA CASCADA DE LA COAGULACIÓN

Algunas de las proteínas de la coagulación tienen niveles adecuados, pero su actividad funcional está disminuida. Los "rangos normales" para la mayoría de las pruebas de coagulación son amplios y algunos también varían de acuerdo con la edad gestacional. Si no sabemos los valores normales, no sabremos a quién tratar y por qué.

- ***Tiempo parcial de tromboplastina* (PTT, aPTT o kPTT):** neonato > adulto; hasta 60-90 seg.
- ***Tiempo de protrombina* (PT) *o Quick:*** Neonato > adulto; 14-17(18) seg.
- ***INR*** (proporción normalizada internamente): Neonato > adulto (1,2-1,7).
- ***Fibrinógeno:*** similar a adulto (en general, >200 mg/dl en neonatos, puede ser normal entre 150-200 mg/dl).
- ***Productos de degradación de la fibrina* (PDF):** 11 + 4 microgramos/mL (variable según laboratorio) (ver texto).
- ***Dímeros-D:*** los rangos normales de 0-300 ng/mL. Valores >250, 300, 500 ó 750 ng/mL (diferente según el kit utilizado) se consideran positivos (ver texto).

- ***Factores II, VII, IX y X* (factores K dependientes de síntesis hepática):** valores normales más bajos que el adulto, por supuesto (hígado inmaduro).
- ***Factor VIII:*** valores normales igual a los del adulto -valores bajos o muy bajos en hemofilia A y en coagulación intravascular diseminada (CID)-.
- ***Tiempo de Trombina* (TT):** En general, <25 seg.

PTT

Mide el mecanismo "intrínseco" o "de activación por contacto" de la coagulación (factores altos: VIII, IX, XI y XII). Cuando está prolongado puede indicar: uso de heparina (o contaminación de la muestra); presencia de anticuerpo antifosfolípido, en especial, lupus anticoagulante, el cual paradójicamente aumenta la tendencia a la trombosis; hemofilia, raramente factor von Willebrand (si éste causa disminución del factor VIII). Si se realizan pruebas de dilución, mezclando el plasma del RN (inicialmente en una dilución 50:50) con plasma normal y la anormalidad no desaparece, se dice que la muestra contiene un "inhibidor" (heparina, antifosfolípido, o algún raro inhibidor específico de un factor de la coagulación). Si la dilución corrige el resultado de la prueba, se trata, probablemente, de una deficiencia de alguno de los factores altos.

PT

Mide el mecanismo "extrínseco" de la coagulación, "factores con número más bajo" (II, V, VII y X) y fibrinógeno.

INR

(Proporción normalizada internamente, del inglés). La INR **es una relación** entre la PT medida y la normal. Una INR alta, digamos, >5, indica que hay una alta probabilidad de hemorragia, mientras que una INR bien baja (¿<0,5?) aumenta la probabilidad de desarrollar un trombo.

FIBRINÓGENO

El fibrinógeno desciende en sepsis SIN CID. Hay diferentes subclases de fibrinógeno (Fib_{420} es una de ellas, recientemente identificada con 420 kD, que es más pesada que la forma más abundante de 340-kD). Por algún motivo, esta subclase es > en el neonato que en el adulto (100 ± 28 µg/mL en el RN y 34 ± 7 µg/mL en el adulto).

Con relación a ***productos y fragmentos de degradación de la fibrina y dímeros-D***, se debe saber la referencia en el laboratorio utilizado y si lo estandarizan para RN o sólo para adultos (valores diferentes según el kit empleado). La elevación de los niveles de Dímeros-D confirma que se ha generado más trombina y más plasmina, demostrando que se ha activado la coagulación. Dímeros-D elevados indican activación de la coagulación y fibrinólisis. A veces, los niveles neonatales son más elevados que en el adulto normal y, además, la infección, la inflamación y el embarazo aumentan su valor. Si el nivel es normal (es decir, un nivel bien bajo o negativo), no hay coágulo o trombo formándose, pero si está elevado NO confirma con seguridad la presencia de un trombo, o sea, es útil para excluir enfermedad trombo-embólica. Recordemos que el valor de productos de degradación fibrinógeno (PDF) en suero es algo más elevado en neonatos que en la vida adulta y >65% de RN que nacen por vía vaginal tienen elevados los PDF en suero y NO tienen CID. Cada uno de los lectores debe verificar los valores neonatales en el laboratorio que utiliza. Si únicamente hay referencia para adultos, tenemos que ser muy cautos en la interpretación de los resultados. Además, antes de tratar a un RN por un valor elevado de dímeros-D o PDF, debemos asegurarnos de que no haya habido una degradación *in vitro* de la fibrina durante o después de obtener la muestra.

Factores K dependientes de síntesis hepática - II, VII, IX y X: valores normales más bajos que el adulto, por supuesto (hígado inmaduro).

Factor VIII: valores igual al adulto. El factor VIII no se sintetiza en el hepatocito, parece que en células endoteliales vasculares. Está disminuido en CID (y hemofilia, claro) pero no en función hepática inmadura del RN ni en insuficiencia hepática.

Tiempo de Trombina (TT): mide cuánto tarda en formarse un coágulo, midiendo la conversión defibrinógeno a fibrina. En general, <25 seg. Elevaciones marcadas se deben a: contaminación con heparina, hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, anticoagulante lúpico.

La *trombina* es el factor II activado [IIa], una proteína de la coagulación que convierte el fibrinógeno soluble en bandas insolubles de fibrina. La trombina (IIa) también activa el factor XI, el V, el VIII y las plaquetas (vía receptores activados por proteasas). La trombina ligada a la trombomodulina activa la proteína C, un *inhibidor* de la cascada de la coagulación. La proteína C activada inactiva los factores Va y VIIIa. Cuando la proteína C activada se liga a la proteína S, mejora algo la actividad de ésta última. Cuando hay deficiencia de proteína C y/o deficiencia de su activación, hay más tendencia a la hipercoagulabilidad.

La *antitrombina* es un potente inhibidor de la injuria vascular mediada por trombina en la microcirculación. En sepsis severa, los casos con antitrombina muy baja tienen una incidencia mayor de mortalidad, desarrollo de CID y/o shock séptico. El dar reemplazo de antitrombina en estos casos puede llegar a mejorar el pronóstico. Valores de <10 mg/dl pueden asociarse con el mal pronóstico mencionado. Los valores de >22 mg/dl son mejor pronóstico que <17 mg/dl y que <13 mg/dl.

ALTERACIONES DEL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

El sistema de coagulación consiste en una serie de enzimas y sustratos que interactúan y se activan para producir como resultado la formación de un coágulo de fibrina y, even-

tualmente, su disolución. El sistema está en balance y consiste en procoagulantes, anticoagulantes, sistema fibrinolítico e inhibidores de la fibrinolisis. En el neonato, este balance tiende hacia la hipercoagulabilidad, a pesar de la deficiencia fisiológica de vitamina K 1, debido a los bajos niveles fisiológicos de anticoagulantes como la antitrombina III, la proteína C y la proteína S. Los bajos niveles de los factores de coagulación de vitamina K dependientes son importantes para mantener una homeostasis balanceada en el neonato y evitar la hipercoagulabilidad. Seis factores de la coagulación dependen de la vitamina K para su síntesis. Cuatro de ellos son procoagulantes de proteasa sérica (factores II, VII, IX, X), y los otros 2 son un anticoagulante de proteasa sérica (proteína C) y un cofactor para la proteína C activada (proteína S), como se muestra en la Tabla 4. La vitamina K es responsable de la carboxilación de los residuos del ácido glutámico de las proteínas sintetizadas en el hígado. Cuando la vitamina K está ausente o es destruida por cumarínicos, las proteínas decarboxiladas, que son deficientes en proteasa y en actividad coagulativa, se acumulan en el plasma. Los niveles elevados de estas proteínas decarboxiladas (o proteínas formadas en ausencia de vitamina K) son índice de déficit de vitamina K.

La ***enfermedad hemorrágica del RN*** es sinónimo de déficit de vitamina K. Se puede presentar en forma temprana, dentro de los primeros días de vida, y puede ser fatal por el posible sangrado intracraneal o en otros órganos. La clásica presentación es en los primeros 7 días de vida, y la forma tardía ocurre entre 1 y 6 meses de vida. Es más frecuente en neonatos alimentados a pecho, que no recibieron profilaxis con vitamina K. Las manifestaciones clínicas y las posibles causas se resumen en la Tabla 5. En el caso de sospechar enfermedad hemorrágica del recién nacido, se debe medir el tiempo de protrombina y los niveles de proteínas formadas en ausencia de vitamina K para realizar el

>> TABLA 1. Factores de coagulación vitamina k dependientes*

FACTORES	RN DE TÉRMINO EN U/ML	RN PREMATUROS EN U/ML
Procoagulantes		
Factor VII	0,57 (0,35)	0,59 (0,24)
Factor IX	0,35 (0,15)	0,41 (0,17)
Factor X	0,45 (0,30)	0,44 (0,20)
Anticoagulantes		
Proteína C	Ver texto	Ver texto
Proteína S	Ver texto	Ver texto

** VALORES EN SANGRE A LOS 21- 60 DÍAS DE VIDA.*
VALORES PROMEDIO y (VALORES MÍNIMOS)

>> TABLA 2. Enfermedad hemorrágica del recién nacido (deficiencia de vitamina k)

PRESENTACIÓN	EDAD	SITIOS DE SANGRADO	CAUSA
Temprana	0-1 días	Cefalohematoma, intratorácico, intra-abdominal, intracraneal.	Drogas maternas (Warfarina), idiopática
Primera semana de vida	0-7 días	Gastrointestinal, piel, circuncisión.	Falta de profilaxis con Vitamina K
Tardía	1-6 meses	Intracraneal, gastrointestinal, piel.	***Primaria:*** asociada a lactancia materna. ***Secundaria:*** terapia prolongada con antibióticos.

diagnóstico. Una vez que se hace el diagnóstico de enfermedad hemorrágica del recién nacido, el paciente debe recibir 1 a 2 mg de vitamina K intramuscular y plasma fresco congelado (10 mL/kg) para reemplazar los factores K dependientes en forma efectiva.

Es importante asegurar que todo RN reciba de 0,5 a 1 mg de vitamina K en forma intramuscular después del nacimiento. No hay evidencia de más riesgo de cáncer, después de años de debate. En lugares donde se modificó esta práctica de rutina (sin real evidencia médica) hubo graves secuelas hemorrágicas y muertes por falta de vitamina K. La presentación tardía de hemorragia ocurre muy raramente una vez que la vitamina K se ofrece en la alimentación en aquellos alimentados con leche materna exclusivamente. Por ello, no existe recomendación para administrar una segunda dosis de vitamina K en RN sanos alimentados a pecho. En presencia de otros factores de riesgo (malabsorción, diarrea crónica, terapia prolongada con antibióticos, alimentación parenteral prolongada) hay que aportar vitamina K, al menos, una vez por semana, o en forma EV continua. La vitamina K se puede administrar por vía EV en forma continua en una microdosis diaria, o en dosis habitual muy lentamente (20-40 minutos). La vitamina K oral **no** es útil en una sola dosis. Además, varios estudios demuestran claramente que los RN no la reciben en forma efectiva y hay problemas en el mercado con las diversas preparaciones y su facilidad de absorción. La forma IM no se absorbe bien por vía gastrointestinal. Se sugiere únicamente en los tratamientos prolongados, cuando la capacidad absortiva ha mejorado después de las primeras semanas y meses de vida, pero no para profilaxis en el período neonatal inmediato.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EL NEONATO CON HEMORRAGIA

Cuando se evalúa al RN con hemorragia, se debe hacerlo en forma adecuada y efectiva. Un *screening* de hemorragia que ayudará a diagnosticar las causas más frecuentes consiste en recuento plaquetario, TP (Quick), kPTT, fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina. El tiempo de trombina también puede ser útil.

La prolongación **aislada** en el TP se asocia con alteración de *"factores bajos"* (II, V, VII y X):

- Enfermedad hemorrágica del recién nacido.
- déficit de vitamina K.
- Enfermedad del hígado (II, V, VII, X).
- Deficiencia aislada del factor VII.

La prolongación **aislada** del kPTT se asocia con alteración de *"factores grandes"* (VIII, IX, XI y XII):

- Efecto de la heparina (XI, XII).
- Defectos congénitos de la coagulación, como la hemofilia (VIII).

Cuando los dos tiempos son anormales, indican CID. Para diagnosticar las causas más frecuentes de hemorragia se utilizarán el recuento plaquetario, el TP, el kPTT y el tiempo de trombina. Las características particulares de las pruebas de coagulación en diversas causas frecuentes de hemorragia en el neonato se resumen en la Tabla 3.

>> TABLA 3. Características de las causas más comunes de hemorragia en el neonato

PRUEBA	CID	ENFERMEDAD HEPÁTICA	DÉFICIT VITAMINA K	HEMOFILIA A Y B
Plaquetas	↓ ↓	N o ↓	N	N
QuicK	N o ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	N
KPTT	↑ ↑ ↑	↑	↑	↑ ↑
Fibrinógeno	N o ↓	↓ ↓	N	N
PDF	++	+	negativo	Negativo
Factor VIII	↓ ↓	N o ↓	N	(hemofilia A) ↓ ↓ ↓
Factor V	↓ ↓	↓ ↓	N	N
Factor VII	N	↓ ↓	↓	N
Factor IX	N	N	↓	(hemofilia B) ↓ ↓ ↓

CID= coagulación intravascular diseminada. PDF=Productos de degradación fibrinógeno.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

La ***coagulación intravascular diseminada*** es un proceso patológico común en neonatos gravemente enfermos. Algunos la llaman "coagulopatía por consumo". Es un proceso patológico adquirido, que ocurre dentro del compartimiento vascular en el que hay activación generalizada del sistema de coagulación, con deposición de fibrina y la activación simultánea del sistema fibrinolítico. El tamaño tan pequeño de los vasos sanguíneos predispone a los RN a trombosis en esos vasos. Estos pequeños coágulos, además de interferir con el flujo sanguíneo, consumen factores de coagulación y plaquetas, y por ello conducen a hemorragia. Además de todo esto, los RN tienen el hígado y el sistema retículo-endotelial inmaduro y muchas veces no pueden eliminar adecuadamente productos activados anormalmente. La CID puede ocurrir en forma aguda, pero también en forma más lenta, solapada y crónica. No es infrecuente, en el RN críticamente enfermo, y puede participar en la insuficiencia orgánica múltiple, lo que puede conducir a la muerte. En las últimas estadísticas que tenemos disponibles (2.005), la mortalidad por CID de feto y RN es de 111 casos en Brasil y México, 75 en Estados Unidos y 4 en España. Estas estadísticas son derivadas de causas oficiales de muerte, basadas en certificados de defunción, por país. Antes que servir como un verdadero indicador del número de muertes atribuidas a una causa en particular, las estadísticas de mortalidad revelan más sobre el proceso de recolección e informe de datos de un país en particular (Mark Twain: **"existen las grandes mentiras, las pequeñas mentiras y también las estadísticas").**

La CID es siempre adquirida y siempre patológica. La coagulación y la fibrinólisis son las claves etiológicas. Se caracteriza por la activación masiva de los factores de la coagulación, produciendo microtrombos y llevando al consumo de plaquetas y factores de la coagulación. El proceso de CID es siempre secundario a una causa desencadenante subyacente; puede ocurrir en forma lenta o rápida; tiene todos los grados de severidad, e involucra varios órganos (pulmones, hígado y riñones). El consumo de plaquetas y factores de la coagulación es la causa fisiopatológica más importante, por ello, la ***diátesis hemorrágica*** diseminada es la manifestación más frecuente. (Diátesis es propensión a ... hemorragia, en este caso). Debido al depósito de microtrombos y fibrina en la microvasculatura, la fragmentación de los glóbulos rojos también lleva a ***anemia*** hemolítica. Los mecanismos desencadenantes y las causas asociadas con CID se enumeran en la Tabla 4.

>> TABLA 4. Causas comunes de ciD

LA MITAD DE LAS CAUSAS DE CID, EN LA POBLACIÓN GENERAL, RESULTAN DE COMPLICACIONES DEL EMBARAZO (*ABRUPTIO PLACENTAE*, PREECLAMPSIA, EMBOLISMO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO, FETO MUERTO -GEMELAR-, Y OTRAS).
SEPSIS
▪ Bacteriana
▪ Viral
▪ Micosis
POLICITEMIA-HIPERVISCOSIDAD
HIPOXIA-ACIDOSIS SEVERAS PERSISTENTES
▪ Asfixia perinatal
▪ Shock
▪ Hipotermia
▪ SDR, meconio, etcétera
LESIÓN DE TEJIDOS
▪ Liberación de factores tisulares
▪ Abruptio placenta
▪ Retardo de crecimiento intrauterino
▪ Preeclampsia
▪ Fallecimiento intrauterino de gemelo
▪ Trauma masivo durante el parto
ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN
▪ Trombosis de grandes vasos
▪ Púpura fulminans
▪ Enterocolitis necrotizante (ECN)
▪ Tumores y leucemia
MISCELÁNEAS
▪ Hemangiomas grandes
▪ Síndrome Kasabach Merritt
▪ Eritroblastosis fetal
▪ Enfermedad hepática
▪ Hemólisis intravascular
▪ Injuria del sistema retículo-endotelial
▪ Injuria cerebral
▪ Instrumentación excesiva al introducir
▪ Catéteres y tubos
▪ Cirugía

LOS PRINCIPALES MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA CID SON:

1. Activación del mecanismo "intrínseco" de la coagulación por estímulo o daño endotelial.
2. Activación del mecanismo "extrínseco" de la coagulación por "daño tisular severo".
3. Estimulación de las "dos ramas" de la cascada de la coagulación, lo que genera más cantidad de trombina.
4. Esto conduce a más formación de fibrina y activación del sistema fibrinolítico, con lisis de esta fibrina mediada por la plasmina.
5. Activación de plaquetas con agregación y consumo.
6. Trombosis microvascular con anemia hemolítica microangiopática (hemoglobinuria e hiperbilirrubinemia).
7. Consumo de factores de coagulación.

La mayoría de las veces, el diagnóstico de CID es sencillo, midiendo el recuento de plaquetas, TP, kPTT, fibrinógeno y los PDF. Ocasionalmente, la medición de los factores V y VIII puede ayudar a llegar al diagnóstico definitivo (Tabla 3). La mejor forma de tratar la CID es remover la causa subyacente. En la mayoría de los casos, no se requiere mayor tratamiento. Si el shock, la acidosis, la sepsis y la hipoxia son tratados, la CID suele resolverse en pocas horas. En neonatos con problemas graves de la coagulación o con episodios potenciales de sangrado, se debe corregir la falta de factores de coagulación, con su reemplazo con plasma fresco congelado. Si el RN se encuentra estable, sin sangrados activos, se puede continuar con observación. Aquellos niños con hemorragia severa o causas desencadenantes de CID persistentes, como sepsis, acidosis o shock, pueden beneficiarse con exsanguinotransfusión. Las trombosis en grandes vasos que producen primero CIL (coagulación intravascular localizada) y luego CID o CID crónica asociada con liberación masiva de factores tisulares, como en los tumores, la leucemia y la necrosis tisular, necesitarán de anticoagulación con heparina. La antitrombina III es un cofactor en la acción de la heparina como anticoagulante, y por ello debe ser medida. Si su concentración es baja, se debe transfundir plasma fresco congelado.

LOS RESULTADOS CARACTERÍSTICOS DEL LABORATORIO EN CID SON:

a. Prolongación de PT y aPTT (ambos).
b. Baja concentración de fibrinógeno.
c. Aumento de los niveles de los productos de degradación de la fibrina.
d. Aumento de dímeros D.
e. Plaquetopenia.
f. Puede haber anemia leve con esquistocitos y elevación de la bilirrubina.
g. La elevación de los niveles de ***Dímeros-D*** confirma que se ha generado más trombina y más plasmina y demuestra que se ha activado la coagulación (ver texto antes).

¿CÓMO SE TRATA LA CID?

a. Tratar la CID ***NO*** es lo mismo que tratar algunos valores anormales.
b. "Pensando, reflexionando".
c. Tratando el problema de base (la causa que desencadena la CID).
d. Manteniendo oxigenación y perfusión.
e. Recordando lo diferente y tenue de la cascada de coagulación en el RN.
f. Transfusión de plaquetas si hay recuento bajo <20.000-30.000/mm^3 (ver sección correspondiente) y hemorragia severa.
g. Plasma fresco congelado (para reponer tanto factores de coagulación como antitrombóticos).
h. Mantener fibrinógeno >100 mg/dl (con el plasma).
i. Cuidado, f-h son sólo medidas contemporizadoras y pueden conducir a un mayor desarrollo de trombos.
j. Crioprecipitado (con más factor VIII que el plasma) NO provee factores IX ó XII.
k. Dar concentrados de factor VII, VIII o IX no es apropiado sin un diagnóstico específico.
l. Vitamina K.
m. En situaciones muy severas y con problemas de volemia, puede considerarse una exsanguino transfusión con plasma fresco congelado reconstituido con eritrocitos frescos (para un hematocrito de 50%) + plaquetas.
n. Considerar ***heparina*** para interrumpir el proceso de consumo (poco valor si no hay trombosis de grandes vasos).
o. Puede ser necesaria la infusión de antitrombina.

¿Futuro? Drotrecogin alfa (Xigris®) ***(proteína C recombinante activada)*** que desactiva los factores V and VIII y ayuda, así, a interrumpir la coagulación intravascular. Pero es muy costoso y tiene **severos efectos adversos**, por ahora sólo podría considerarse para niño con sepsis severa. Hay un elevado riesgo de hemorragia en niños (28% entre 0 y 18 años).

Para hemofilia (A. B, C) y von Willebrand el tratamiento es factor específico.

La Tabla 5 resume el manejo de la CID. La indicación y la dosis de diferentes productos sanguíneos se presentan en la Tabla 6.

>> TABLA 5. Manejo de la cid en el neonato grave

▪ Identificar la causa desencadenante.
▪ Tratar o remover la causa desencadenante.
▪ Investigar la coagulopatía y continuar el seguimiento y la observación.
▪ Dar vitamina K.
▪ Considerar plasma fresco congelado, ***crioprecipitados***, o plaquetas, sólo para el neonato con hemorragias, dependiendo de qué factor(es) esté(n) disminuido(s).
▪ Realizar exsanguinotransfusión, si la CID persiste.
▪ Heparinización para prevenir trombosis.
▪ Dosis de carga de heparina: 100 U/kg; mantenimiento: 20-25 U/kg /hora de goteo continuo para mantener kPTT 1,5 veces del valor normal (ver luego en texto).

>> TABLA 6. Tratamiento del neonato con hemorragia

PRODUCTO	VOLUMEN	DOSIS	INDICACIÓN	COMENTARIOS
Plaquetas	35-50 mL	10-20 mL/kg	Trombocitopenia (ver esa sección)	Aumentar recuento a 55.000-100.000/mL
Plasma fresco	200 mL	10-15 mL/kg	CID Enfermedades hepáticas	Aumentará los factores en 0,20 U/mL
Crioprecipitados	15-20 mL	1 bolsa/3 kg	Hipofibrinoginemia von Willebrand Hemofilia A (VIII)	Aumentará fibrinógeno en 100 mg/dl y factor VIII en 0,5 U/mL
Vitamina K IM /EV (parenteral, oral)	0,5-1 mL * (5 mg oral)	0,5-1 mg	Deficiencia Vitamina K	
FACTORES ESPECÍFICOS		POR unidad	Déficit de factor VIII por ejemplo	NO USAR INNECESARIAMENTE Y ¡MENOS FACTOR VII! (trombosis, HIC)

** Puede ser administrada en forma endovenosa, si la vía intramuscular está contraindicada.*

ENFERMEDAD TROMBÓTICA

La trombosis de grandes vasos venosos y arteriales son causas significativas de morbilidad y secuelas en el RN. Entre ellas, se han descripto la oclusión de la vena umbilical y trombos en otros grandes vasos. Los hijos de madre diabética, los neonatos con síndrome de hiperviscosidad y los neonatos con asfixia perinatal se han asociado con trombosis de grandes vasos. Una trombosis importante es la de la vena renal y, por supuesto, el accidente cerebro-vascular o "stroke" (ver secciones correspondientes). Algunos de los factores de riesgo conocidos de trombosis se muestran en la Tabla 7.

Realizar el diagnóstico de ***trombosis intravascular*** en el recién nacido no es sencillo. Signos clínicos como la ausencia de pulso, la frialdad y la palidez o la cianosis de la extremidad comprometida, deben despertar la sospecha. El estudio Doppler, la ecografía y la arteriografía o venografía pueden ser de utilidad. La mayoría de los niños con trombosis requerirán heparinización.

>> TABLA 7. Factores de riesgo en la trombosis intravascular del RN

▪ Insuficiencia placentaria
▪ Retardo de crecimiento intrauterino
▪ Circular de cordón
▪ Policitemia
▪ Neonato grave, en acidosis/shock prolongados
▪ Deficiencia fisiológica relativa de anticoagulantes
◦ Antitrombina III
◦ Proteína C
◦ Proteína S
▪ Alteraciones trombóticas hereditarias (ver)
▪ Déficit homocigota de proteína C
▪ Cuerpos extraños (catéteres, elementos prostéticos, injertos)

Una baja dosis de heparina (10 U/kg/ hora) es considerada terapia profiláctica o complementaria de la terapia fibrinolítica. Los agentes fibrinolíticos, como la uroquinasa, pueden ser útiles en situaciones de trombosis que comprometen la vida. Los pasos a seguir en el tratamiento de la trombosis son:

1. Medir recuento plaquetario, TP, kPTT, fibrinógeno, PDF, antitrombina III y, si se sospecha déficit congénito de anticoagulantes, niveles de proteínas S y C.
2. Comenzar tratamiento con heparina. Con dosis de carga de 100 U/kg seguida de 20-25 U/kg/hora en goteo continuo. Ajustar la dosis con el seguimiento de kPTT (1 1/2 veces mayor que lo normal). Continuar la heparina por 7-10 días.
3. Se puede usar heparina subcutánea de acción prolongada.
4. En caso de trombosis que pone en peligro la vida, utilizar uroquinasa: dosis de carga de 4.400 U/kg, seguida de goteo continuo de 4.400-8.800 U/kg/hora por 72-96 horas. Controlar el fibrinógeno, los PDF y el plasminógeno. Los PDF deben aumentar y el fibrinógeno y el plasminógeno, disminuir. Si los niveles de fibrinógeno y plasminógeno están bajos, dar plasma fresco o crioprecipitados.

En las raras ocasiones en que los trombos que comprometen la vida no pueden ser tratados con anticoagulantes o terapia con fibrinolíticos, la trombectomía es el último recurso.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C

La proteína C es una proteína inhibidora del plasma. Se sintetiza en el hígado y depende de la vitamina K. Una vez activada, inhibe la formación de coágulos. La proteína C activada (PCA) inhibe un inhibidor de activadores del plasminógeno y, así, facilita la fibrinolisis. Junto con la proteína S como cofactor, inhibe la capacidad de coagulación de los factores V y VII. La PCA también controla la conversión del factor X a X activado y la de protrombina a trombina. Los problemas clínicos en casos de ***deficiencia de proteína C*** comienzan cuando el nivel se encuentra por debajo del 38-49% de lo normal. La forma congénita es autosómica dominante. El tipo 1 de deficiencia tiene menos cantidad y función de la PCA; el tipo II tiene alterada la función. Las infecciones conducen a deficiencia adquirida de PCA. Los RN con deficiencia homocigota de la proteína C tienen en general un comienzo brusco de equimosis y necrosis subcutánea con trombosis difusa en los vasos sanguíneos, constituyendo lo que se denomina ***"púrpura fulminante neonatal"***. La trombosis se acompaña de coagulación intravascular diseminada. En general, sus padres tienen valores de proteína C que reflejan el estado heterocigota. El tratamiento de esta rara enfermedad incluye plasma fresco y congelado y Warfarina, administrados en forma crónica. Las drogas androgénicas (danazol) aumentan el nivel de proteína C a valores normales en 10-20 días, pero no mejoran tanto la capacidad funcional.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA S

La ***proteína S*** es una proteína del plasma dependiente de la vitamina K. Se sintetiza en el hígado y en las células endoteliales. Funciona como un cofactor en la función *anticoagulante* de la Proteína C. La forma libre, no ligada a otras proteínas, es la que es biológicamente activa. La forma congénita de ***deficiencia de proteína S*** es hereditaria, en forma autosómica recesiva. La deficiencia homocigota es mucho más rara y se caracteriza por ***enfermedad tromboembólica severa***. Al consumirse activamente los factores de coagulación, pueden producirse hemorragias masivas. Las formas heterocigotas pueden o no tener trastornos tromboembólicos. Las infecciones severas pueden ser causa de deficiencia adquirida transitoria, lo que lleva a peores fenómenos tromboembólicos periféricos o generalizados. Es de interés que muchos pacientes, adultos o niños, con trombosis recurrentes, tienen niveles de proteína S libre de sólo 15-37% de lo normal. El tratamiento incluye anticoagulación con heparina en la fase aguda. Los anticoagulantes orales pueden servir para la prevención de trombosis ulteriores.

La ***deficiencia homocigota de proteínas C y S*** se pueden presentar con daño cerebral y/o oftálmico, y púrpura severa (extremidades y también en abdomen, escroto y cuero cabelludo), en las primeras horas o días. La presentación puede incluir trombosis de grandes vasos, coagulación intravascular diseminada severa con complicaciones hemorrágicas y niveles no detectables de proteína C o S. Recordemos que los niveles de proteína C o S son bajos al nacer y variables; no es fácil hacer el diagnóstico, salvo que los niveles sean no detectables. Por ello, se debe repetir en 3-6 meses.

La deficiencia homocigota de proteína C puede mejorarse con el uso de concentrado de proteína C. El concentrado de proteína S no está disponible aún y lo más recomendable es dar plasma fresco y congelado. Si se decide usar anticoagulante oral como Warfarina (Cumadin), hay que mantener el INR >4, y esto aumenta el riesgo de hemorragias. La heparina de bajo peso molecular (BPM) puede prestar utilidad en ambas situaciones.

Con relación a los estados de ***hipercoagulabilidad*** neonatales, sabemos que los RN tienen mucho más riesgo de ***tromboembolismo*** que los niños de cualquier otra edad y hasta que se pasa la edad de adulto joven. La situación ***trombótica*** suele ser secundaria a factores genéticos y adquiridos. Se ha descrito que, por cada 100.000 nacimientos, hay, *como mínimo*, 6 eventos sintomáticos (mucho más alto en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN): por cada 10.000 ingresos en UCIN hay, al menos, unos 25 episodios (excluyendo accidente/infarto cerebro-vascular). El 90% de esos casos se asocia con el uso de catéteres venosos. La recurrencia varía entre 4 y 7%. Las ***trombosis venosas*** son asociadas a catéteres (más si no están heparinizados). Un 20-25% de los catéteres en vena umbilical desarrollan formación de trombos (infección persistente, plaquetopenia, mal funcionamiento del catéter). La ***trombosis de vena cava superior*** y ***de aurícula derecha*** es una complicación de catéteres centrales y de la cirugía de cardiopatías complejas. La ***trombosis de la vena renal*** representa el 20% de todos los tromboembolismos neonatales, en general, es unilateral, más del lado izquierdo, y se suele asociar con factores genéticos de riesgo protrombótico. La trombosis de la vena porta y de los senos venosos cerebrales también existe.

Con relación a ***trombosis arteriales*** pre o perinatales, una muy seria es la ***isquemia/infarto cerebro-vascular*** ("stroke", ver Neurología). Las trombosis arteriales **postnatales** suelen ser iatrogénicas y están presentes en alrededor de un 25% de los RN con catéteres arteriales (umbilical o arteria periférica). La incidencia es mayor si no se usan líquidos heparinizados (1U/mL de solución) en infusión continua lenta a través del catéter, por el cual NO hay que administrar nutrición parenteral. Hay menos complicaciones vasculares con catéteres de elastómeras de silicona (radiopacos) sin aperturas laterales y cuando son usados con heparina (1U/mL).

El ultrasonido y el Doppler, más la medición de **Dímeros-D**, en conjunto, son lo más sensible y específico para el diagnóstico de trombos. Sin embrago, el ultrasonido puede no llegar a ver hasta el 80% de trombos si están en vena cava inferior, subclavia y venas innominadas. Para estos territorios, la tomografía computada es mucho más sensible.

Los factores congénitos de ***riesgo protrombótico*** son las ***mutaciones genéticas*** y los trastornos homocigotas. Si el RN es heterocigoto, la mayoría no desarrolla trombosis. La combinación de factores de congénitos con condiciones ambientales o clínicas aumenta muy significativamente la producción de trombosis neonatal. Entre las enfermedades homocigotas, están la deficiencia de Proteína S y la deficiencia de Proteína C (ver antes). Dentro de las mutaciones génicas está la mutación del gen G1691A del ***Factor V Leiden***, que es probablemente el factor genético de riesgo protrombótico más frecuente, con una prevalencia en la población de 4-6%. También se encuentra la mutación génica del gen G20210A del ***Factor II*** (llamada: ***Protrombina 20210***), que ocurre en 1-2% de la población y aumenta la concentración de protrombina. La mutación génica del gen '***MTFHR***' (Metilen-tetrahidrofolato-reductasa) resulta en ***hiperhomocisteinemia***.

Sin embargo, son muchas y diversas las posibilidades de tener riesgo para trombosis. Otros ***trastornos protrombóticos hereditarios*** son:

a. Aumento de apolipoproteína a.
b. Deficiencia de antitrombina.
c. Deficiencia de cofactor II de la heparina.
d. Homocistinuria.
e. Disfibrinogenemia.
f. Los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con riesgo de trombosis placentaria e infarto cerebro-vascular (stroke).
g. La anticardiolipina y el anticoagulante lúpico (IgG) son importantes factores de riesgo de trombosis también.

EVALUACIÓN DE UN ESTADO TROMBÓTICO O "TROMBOFILIA"

Ante un RN con ***infarto cerebro vascular*** (stroke) u otra trombosis significativa, se recomienda realizar la investigación completa. La ***evaluación de un estado trombótico o "trombofilia"*** se puede llevar a cabo en 6-7 mL de sangre, si se coordina todo bien. Se debe realizar en la unidad neonatal y repetirse dentro de los 3-6 meses siguientes. La evaluación tiene incluir:

I. Hemograma con plaquetas, PT, PTT, INR, fibrinógeno.
II. Panel de anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipina y lupus anticoagulante (IgG e IgM).
III. Actividad de Proteína C y S.
IV. Actividad de antitrombina III.
V. Mutación de gen en Factor V Leiden.
VI. Mutación de gen Protrombina 20210.
VII. Lipoproteína a (también medir a los 12 meses).
VIII. MTFHR.
IX. Homocisteína en ayunas.
X. La actividad de factores VIII, IX, XI Y XII, la actividad del plasminógeno y el cofactor II de heparina también pueden considerarse.

Si se inició terapia anticoagulante, se debe esperar 2-4 semanas después de suspendido el tratamiento antes de realizar los estudios.

> Posibilidad terapéutica

Mientras se esperan los resultados de esa evaluación de ***trombofilia***, se recomienda mucha cautela con la posibilidad de considerar el uso de ***heparina, anticoagulante***s y/o tratamiento ***fibrinolítico/trombolítico***, ya que no hay verdadera evidencia en Neonatología. Si se planea cirugía (por ejemplo, válvula de derivación) o si se realizó poco tiempo antes, no hay que usar anticoagulantes: ¡están contraindicados! Otras contraindicaciones de estos tratamientos son: sangrado en cualquier sitio, plaquetas <100.000, fibrinógeno <100 mg/dl e hipertensión.

En el período de espera, se recomienda administrar un muy buen suplemento de ***ácido fólico*** y también de ***vitamina B6 y vitamina B12***, hasta que la mutación del gen de la MTFHR se haya descartado. El objetivo es obtener los mejores resultados posibles, evitando daño por terapéuticas con buenas intenciones, pero no comprobadas.

Antes de utilizar cualquiera de estas terapias, recomendamos reflexionar, pensar en contraindicaciones y posibles daños innecesarios, y consultar con cautela antes de usarlo en neonatos. No causar más daño.

En la literatura, es muy limitada la descripción neonatal del ***rTPA***. Este factor convierte plasminógeno a plasmina, la que divide el fibrinógeno y la fibrina. Puede tener menor efectividad en neonatos, porque los RN poseen bajos niveles de plasminógeno. Si se usa, se aconseja hacerlo por 2-4 días junto con heparina, mantener el fibrinógeno >100 mg/dl y suplementar con ***crioprecipitado***. 4-6 horas antes de la terapia y c/12-24 h se recomienda medir plasminógeno y dímeros D y mantener los niveles de ambos para poder lograr trombolisis. Si baja el plasminógeno, habrá una respuesta muy mala o nula al rTPA. Las plaquetas se deben medir en el mismo momento y se sugiere mantenerlas entre 60-100.000/mm^3. Además de todo esto, se recomienda realizar ecoencefalografía y estudios habituales de coagulación una vez al día. Si es necesario elevar el nivel de ***plasminógeno***, se lo hace con ***plasma fresco y congelado y/o crioprecipitado***.

>> TABLA 8. Tratamiento disponible con anticoagulantes, heparina y fibrinolítico/trombolítico

DROGA	EFECTO	DOSIS	COMPLICACIONES	COMENTARIO
Heparina	Antitrombina. Corto plazo. Prevenir expansión del coágulo o embolismo.	Vía EV. Ver abajo variable según edad gestacional. Vida media 30 min.	Hemorragia, trombocitopenia. Al suspender la infusión, se va el efecto rápidamente.	Medir todo antes de empezar. Mantener nivel de anti-Factor Xa 0,3-0,7 U/mL. Mantener PTT 70-110 seg. Medir plaquetas y fibrinógeno /día.
Heparina BPM	Específico anti-Factor Xa. Vida media 4-6 horas.	Vía SC. Término 1,7 mg/kg c/12 h. Pretérmino 2 mg/kg c/12 h.	Hemorragia, dolor/irritación. Efecto más duradero.	Mantener nivel de anti-Factor Xa 0,5-1 U/mL (4 h después de segunda dosis y luego c/4-7 días). NO afecta PTT.
rTPA*	Trombolítico*, trombo arterial, posible pérdida de extremidad.	0,06mg/kg/h aumentando hasta 0,24 mg/kg/h (por 48-96 h).	Hemorragia severa, alto riesgo.	Siempre usar con 10 U/kg/h de heparina para prevenir la extensión proximal del coágulo. Medir fibrinógeno y plaquetas
Uroquinasa	Similar a anterior.		Más problemas.	No se recomienda.
Estreptoquinasa	Degradación extensa del fibrinógeno.			Estado fibrinolítico generalizado.

** Activador del plasminógeno tisular (recombinante).*

Los RN requieren más dosis de heparina que los adultos para lograr anticoagulación, ya que son resistentes al efecto de la heparina (sensibilidad reducida a heparina), debido a los bajos niveles de antitrombina que tienen. Las dosis de heparina aconsejadas son:

- <28 semanas: "Carga" (bolo en 10 minutos) 25 U/kg; mantenimiento 15 U/kg/h.
- 28-37 semanas: "Carga" (bolo en 10 minutos) 50 U/kg; mantenimiento 15 U/kg/h.
- 37 semanas: "Carga" (bolo en 10 minutos) 100 U/kg; mantenimiento 28 U/kg/h.

Durante esta terapéutica, hay que mantener el nivel de anti-Factor Xa entre 0,3-0,7 U/mL y la PTT entre 70-110 seg. Medir 4 h después de la dosis de carga y 4 h después de cada vez que haya que reajustar la dosis de heparina en infusión continua. No es inusual tener que llegar a 30-40 U/kg/h. La dosis de ***Heparina BPM*** está en la tabla anterior (50% más alta que a otras edades) y NO afecta el PTT. Si hay hemorragia por el efecto de la heparina, se debe suspender la droga inmediatamente.

Un antídoto potencial es el sulfato de protamina, pero para la heparina de BPM **NO** hay un buen antídoto. Es mejor NO usar esta droga. Puede inducir trombosis, pero tiene propiedades anticoagulantes también. Puede ocasionar reacción alérgica, ya que es un producto derivado del pescado. La dosis de ***protamina*** es 1 mg/100 U de la heparina que ha sido utilizada en las dos horas anteriores. El sulfato de protamina revierte aproximadamente el 60% del efecto anticoagulante, si se da dentro de las 4 h de la última dosis de la infusión de heparina.

Podemos resumir algunos puntos clínicos de importancia con relación a *hipercoagulabilidad*.

- La etiología de trastornos trombóticos es generalmente debido a cuerpos extraños o procedimientos, sólo ocasionalmente es causa de alteraciones como trombofilias hereditarias.
- La coagulación intravascular **localizada** (¿alrededor de un catéter?) se asocia con consumo de plaquetas (plaquetopenia) y con alteración de Dímeros-D.
- La mejor manera de diagnosticar trombos en Neonatología incluye:
  - Saber que SÍ existen.
  - Alto índice de sospecha.
  - Ultrasonido y Doppler + medición de Dímeros-D en conjunto es lo más sensible y específico.
  - Recordar que el ultrasonido puede no llegar a ver hasta el 80% de trombos si están en vena cava inferior, subclavia y venas innominadas (para estos territorios la tomografía computada es más sensible).
- Los factores K dependientes son tanto *procoagulantes* (II, VII, IX y X) como ***anticoagulantes*** (las proteínas C y S) y están bajos en el neonato, es decir, no hay una predisposición neonatal hemorrágica ni trombofílica, pero sí un balance coagulación/anticoagulación diferente y tenue.
- Los RN son más propensos tanto a la hipercoagulabilidad como a la hemorragia, ya que los mecanismos de coagulación-anticoagulación están en un muy tenue balance en el RN.
- Los RN tienen un balance diferente del al adulto entre el proceso formador de trombina y la inhibición de este proceso (por eso no conviene "meterse mucho" con este balance tenue; podemos causar "desastres").

- Por ello, la terapia anticoagulante es (muy) riesgosa en Neonatología.
- La terapia trombolítica es más efectiva cuando se usa precozmente, pero tiene muy alto riesgo de inducir hemorragia.
- Hay que estar atentos a anticoagulantes del futuro, como la hirudina recombinante y el argatroban, que son inhibidores directos de la trombina, y también a usar los mejores catéteres disponibles, ya que los más modernos son elastómeras de silicona para arteria umbilical y hay catéteres con cubierta con complejos covalentes de antitrombinaheparina.
- El uso de microcirugía tiene potencial para remover trombos, más que nada para trombo arterial.
- Casi todas las proteínas de la coagulación las produce el hígado, pero NO el factor VIII, y el hígado es inmaduro al nacer.
- En el nacimiento, hay un consumo de la mayoría de los factores y el *clearance* es más rápido que en adultos.
- Los factores que afectan sólo al PT son los factores "con número más bajo" (II, V, VII, X), a diferencia del PTT, que es afectado por los factores con "número más alto" (VIII, IX, XI y XII).

Podemos ir finalizando este capítulo reflexionando sobre ¿cómo es que cuando un RN sangra, no hay que darle muchos "factores coagulantes o antihemorrágicos", sino que, tal vez, algunas veces se deben considerar factores que "aumentan la hemorragia", como los anticoagulantes? (parece sin sentido, ¿no?).

Un caso clínico: PT de 15 seg, INR 1,6 y PTT de 190 seg, con todas las otras mediciones dentro de lo normal.

¿Puede ser un caso de CID y hay que usar plasma fresco congelado + vitamina K?, ¿puede ser hemofilia?, ¿hay que usar fibrinógeno + plaquetas?

En este caso, el único resultado anormal es el PTT. Por ello, sólo puede haber uno de dos problemas: 1) alteración de alguno o varios de los factores "altos": VIII, IX, XI ó XII, y 2) contaminación con heparina al sacar la muestra, mucho más frecuente que 1) en unidades de neonatología. No hay que tratar con plasma fresco congelado ni crioprecipitado. Tampoco dar vitamina K si el PT es normal.

El ***plasma fresco congelado*** es la parte no celular de la sangre que se separa de la unidad de sangre donada en cuanto se dona y se congela inmediatamente. Tiene todos los factores de coagulación (procoagulantes y anticoagulantes) que tenga el donante. La dosis es 10-20 mL/kg. La vida media depende de que factor(es) estaba(n) deficitario(s) en el RN (4 horas para el factor 7, cerca de 60 h para el fibrinógeno).

El ***crioprecipitado*** es la parte del plasma que permanece sólida cuando se descongela el plasma a 4° C. Es una forma concentrada de plasma, que contiene más factor VIII, XIII, von Willebrand y fibrinógeno que el plasma. Una unidad de crioprecipitado es 15-20 mL.

La utilización de estos productos puede asociarse con ***injuria pulmonar asociada a la transfusión***, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (y todas sus morbilidades potenciales como ductus, ECN, edema pulmonar, etcétera), sepsis bacterianas y reacciones mediadas por citoquinas y otras proteínas del plasma. El factor activador plaquetario induce necrosis intestinal y trombocitopenia en modelos experimentales y contribuye a la patogénesis de la ECN. Las transfusiones de glóbulos rojos y la IgG EV también pueden estar asociadas con ECN.

DEL USO DEL FACTOR VII EN NEONATOLOGÍA SE SABE QUE:

a. La velocidad del mecanismo extrínseco de la coagulación es muy afectada por los niveles de factor VII.
b. El factor VII tiene una vida media muy corta y su síntesis requiere vitamina K.
c. Puede desbalancear el tenue sistema de coagulación neonatal e inclinar la balanza hacia trombosis intravascular y más CID.

Un tema algo complejo este de ***alteraciones del sistema de coagulación***. El objetivo es lograr no inducir peores desbalances del tenue sistema neonatal con alguna terapéutica utilizada. Esperamos que este capítulo sea de utilidad práctica al lector, para descubrir las necesidades de cada RN cuando su sangre no fluye adecuadamente y cuando hay hemorragias.

>> TABLA 9. Resumen de varias condiciones y las modificaciones en resultados de laboratorio

CONDICIÓN	PT	APTT	COMENTARIOS
Deficiencia de Vitamina K, insuficiencia hepática.	Prolongado	Normal o algo prolongado	
CID	Prolongado	Prolongado	Dímeros-D muy elevados
Hemofilia	No afectado	Prolongado	
Heparina	No afectado	Prolongado	
Von Willebrand			Evaluar a los 6 meses

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
- Sola A, Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.
- Manroe B. L., Weinberg A. G., Rosenfeld C. R. et al. The Neonatal Blood Count in Health and Disease, 1: Reference Values for Neutrophilic Cells. J. Pediatr. 1979; 95:89-98.
- Christensen R. D., Rothstein G. Pitfalls in the Interpretation of Leukocyte Counts of Newborn Infants. Am. L Clin. Pathol. 1979; 72:608-611.
- Engle W. D., Rosenfeld, C. R. Neutropenia in High-Risk Neonates. J. Pediatr. 1984; 105:982-986.
- Christensen R. D., Bradley P. D., Rothstein G. The Leukocyte Left Shift in Clinical and Experimental Neonatal Sepsis. J. Pediatr. 1981; 98:101-105.
- Christensen R. D., Rothstein G. Exhaustion of Matare Marrow Neutrophils in Neonates with Sepsis. J. Pediatr. 1981; 98: 101-105.
- Zachman R. D., Bauer C. R., Boehm J. et al. Effect of Antenatal Dexamethasone on Neonatal Leukocyte Count. J. Perinatol. 1988; 8:1 1 1-1 13.
- Oski F. A., Naiman J. L. (eds). Hematologic Problems in the Newborn. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1982, 223-244.
- Hathaway W. E., Bonnar J. Hemostatic Disorders of the Pregnant Woman and Newborn In fant. New York, NY: Elsevier Science; 1987:1-38, 5775, 104-184.

SECCIÓN

7 ALTERACIONES FRECUENTES DE LOS NEUTRÓFILOS

Augusto Sola | Mark S. Brown | Roeric H. Phibbs

Las células y sus cambios se me hacen fascinantes cuánto más y más comprendo de ellas. Igual que la vida toda.

A. Sola

INTRODUCCIÓN

Un ***neutrófilo*** es un glóbulo blanco de tipo granulocito. Mide de 12 a 18 µm y es el tipo de leucocito más abundante de la sangre en el ser humano. La maduración de los ***neutrófilos*** en la médula ósea pasa por las siguientes fases: mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito, cayado ("banda") y, finalmente, segmentado. Así, se produce primero el "pool" proliferativo y luego el "pool" de almacenamiento.

En neutrófilos inmaduros, el núcleo se presenta sin segmentar, como una banda fuertemente teñida. Su citoplasma contiene abundantes gránulos finos color púrpura (con el colorante Giemsa), que contienen una gran cantidad de enzimas destructoras y una sustancia antibacteriana llamada ***fagocitina***, necesarias para la lucha contra los gérmenes extraños. El neutrófilo es una célula muy móvil y su consistencia gelatinosa le facilita atravesar las paredes de los vasos sanguíneos para migrar hacia los tejidos, ayudando en la destrucción de microbios y respondiendo a estímulos inflamatorios. A éste fenómeno se lo conoce como ***diapédesis***.

La circulación de los neutrófilos en la sangre es muy dinámica. En la médula ósea, hay dos fases: a) fase (o "pool") proliferativa de los neutrófilos y b) fase (o "pool") de depósito de neutrófilos (una "reserva siempre lista"). Una vez que salen de la médula ósea a la circulación, están en una de dos fases, fácilmente intercambiables de una a otra: a) fase circulatoria y b) fase marginada. Estas dos juntas son las que se denominan el "pool" total de los neutrófilos sanguíneos. La vida media de un neutrófilo es muy corta, menos de 24 horas o hasta 1-2 días. El recuento de neutrófilos en los neonatos está aumentado notoriamente durante las primeras 72 horas de vida. Pasado este período, el recuento normal de es de 1.800 a 5.400 por mm^3. Algunas causas que modifican rápidamente el recuento de leucocitos y afectan el valor obtenido en la muestra obtenida en RN incluyen el llanto, el período de tiempo que transcurre entre la alimentación y la obtención de la muestra (más elevado el recuento cuanto más cerca de la alimentación), un episodio agudo de stress, dolor o hipoxia y, también, la hipertermia.

NEUTROPENIA

Las alteraciones más comunes de los neutrófilos en los neonatos son la ***neutropenia*** y la neutrofilia. El diagnóstico de ambas depende de los tiempos en los primeros días de vida. Para establecerlo, se debe obtener una muestra de sangre venosa o arterial y recordar que los recuento de glóbulos blancos totales (leucocitos) y de neutrófilos son, normalmente, más elevados que luego, cuando el RN tenga algunos meses y años más de vida. Por convención, se acepta que existe neutropenia cuando el recuento de neutrófilos es <1.500/mm^3, pero se habla de neutropenia "severa" cuando el recuento es <500/mm^3, lo que NO es por sí mismo indicación de dar ***factores estimulantes de colonias*** (FEC o, en inglés, G-CSF). Desde un punto de vista estadístico y en base a rangos de referencia poblacionales, la definición es diferente según la edad postnatal. En las primeras 36 h de vida, existe neutropenia cuando el recuento absoluto de neutrófilos es <5.000/mm^3. Entre 36-96 h de vida postnatal, neutropenia es cuando el recuento absoluto de neutrófilos es <1.800/mm^3. Epidemiológicamente, la neutropenia se asocia con riesgo de adquirir infección, pero es muy bajo, con un recuento entre 500-1.000/mm^3. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos es <500/mm^3 por >48-72 h o se mantiene entre 500-1.000/mm^3 por >7 días, la situación es potencialmente más seria.

La neutropenia es en general adquirida, secundaria a infecciones virales o bacterianas severas, asociada a asfixia o a disfunción placentaria (como preeclampsia), o debida a isoinmunización materna por antígenos neutrofílicos. La neutropenia de origen viral generalmente es de tipo inmunológico, pero puede ser secundaria a la supresión de la producción de neutrófilos. La neutropenia asociada a infecciones bacterianas puede ser ominosa, especialmente en prematuros. No existe siempre y cuando está presente es severa pero no prolongada. Los mecanismos asociados a esta neutropenia incluyen destrucción o consumo acelerado, disminución en la producción de neutrófilos, aumento en su utilización o disminución de su "pool". Más específicos para sepsis son los cambios cualitativos de los neutrófilos en el frotis periférico, con un aumento en la proporción de neutrófilos inmaduros, habiendo desviación a la izquierda, granulaciones tóxicas, vacuolización, cuerpos de Dohle, plaquetopenia, acidosis e hipotensión.

La neutropenia asociada a ***preeclampsia*** es más frecuente en neonatos con retardo de crecimiento intrauterino. El mecanismo de la neutropenia es una reducción transitoria en la producción de neutrófilos. En hipertensión grave inducida por el embarazo, hay varias alteraciones hematológicas posibles, como policitemia, trombocitopenia hiporegenerativa, neutropenia hiporegenerativa, reticulocitosis sin hemólisis y aumento de eritroblastos (glóbulos rojos nucleados).

La **neutropenia isoinmune** es poco frecuente y, debido a la dificultad de realizar pruebas clínicas simples para anticuerpos antineutrófilos, se desconoce su verdadera incidencia. A pesar de ser un desorden autolimitado, cantidades suficientes de anticuerpos adquiridos en forma transplacentaria pueden causar neutropenia que llega a persistir por 3-4 meses. En caso de neutropenia producida por anticuerpos, las infecciones bacterianas secundarias son infrecuentes, aunque se ha reportado mayor incidencia de infecciones en neonatos con neutropenia secundaria a hipertensión materna.

LA ADMINISTRACIÓN DE DROGAS A LA MADRE COMO CAUSA DE NEUTROPENIA ES INFRECUENTE

Entre las drogas implicadas en la neutropenia se encuentran: antibióticos, tiazidas y anticonvulsivantes.

Las neutropenias congénitas benignas se heredan en forma heterogénea y usualmente no producen problemas clínicos significativos. Estas neutropenias pueden estar asociadas a defectos inmunológicos, gamaglobulinemia ligada al sexo e hipogamaglobulinemia. Déficits aislados de Inmunoglobulinas G y A (IgG e IgA) se asocian con neutropenia persistente o cíclica.

También se puede encontrar neutropenia en el síndrome "hair cartilage", el enanismo y el síndrome de ***Schwachman-Diamond***. La disgenesia reticular (aleucocitosis congénita) es un síndrome muy infrecuente pero letal, en el cual existe ausencia total de leucocitos. Estos niños generalmente mueren de infecciones bacterianas en el período neonatal.

Como enfoque clínico ante un RN con neutropenia, es útil recordar:

Producción de neutrófilos disminuida en la médula:

- Hipertensión inducida por el embarazo.
- Enfermedad hemolítica severa.
- Retardo de crecimiento.
- El gemelo "donante" en transfusión feto-fetal.
- Incompatibilidad Rh.
- Drogas o toxinas.
- Neutropenia idiopática crónica benigna.
- Enfermedades congénitas, por ejemplo, síndromes de Kostman o Schwacman-Diamond, enfermedad de Von Gierke, disgenesis reticular, neutropenia cíclica, Hiper IgM ligada al X, Barth, Chediak-Higashi.

Utilización, consumo o destrucción acelerada de neutrófilos:

- Infección.
- Neutropenia aloinmune (isoinmune) o autoinmune.
- Hiperesplenismo.

Marginación excesiva de neutrófilos:

- Policitemia.
- Endotoxinemia.

Cuando la producción de neutrófilos está disminuida en la médula ósea, no hay desviación a la izquierda ni dismorfología de los neutrófilos y, en general, la neutropenia es transitoria. La ***neutropenia idiopática crónica benigna*** (con producción disminuida) ocurre en RN de pretérmino en estado de mejoría (alimentándose, aumentando de peso) y tienen recuento absoluto de neutrófilos <1.000/mm^3 por más de 1 semana, sin otros problemas hematológicos. No tienen desviación a la izquierda y se resuelve espontáneamente. Su riesgo de infección NO está aumentado. El síndrome de ***Kostman*** suele ser recesivo autosómico con <250/mm^3, monocitosis y eosinofilia. Más del 80% tiene mutaciones del gen ELA2. Se asocia con infecciones severas. Más del 90% responde al factor estimulante de colonias de granulocitos. La ***neutropenia cíclica*** es autosómica dominante y se presenta con neutropenia severa cada 21 días, durando 3-6 días cada vez; todos tienen mutaciones del gen ELA2 y responden al FEC. ***Schwacman-Diamond*** se caracteriza por: insuficiencia pancreática, enanismo y neutropenia severa con esteatorrea, crecimiento inadecuado, eczema, neumonías y otitis media; responden al FEC. En el caso de Hiper IgM ligada al cromosoma X, sólo afecta a varones, quienes tienen IgG e IgA bajas, pero la IgM está aumentada; responden al FEC. La enfermedad de ***Barth***: también afecta sólo a varones, ya que es una enfermedad ligada al X por mutaciones en TAZ (gene tafazzin en el cromosoma X); cursa con cardiomiopatía dilatada, aciduria orgánica, debilidad muscular y neutropenia severa. La enfermedad de ***Chediak-Higashi*** es autosómica recesiva con albinismo óculo-cutáneo, cabellos muy finos, déficit inmunitario celular y neutropenia; afecta, principalmente, a población Amish (agrupación religiosa cristiana de doctrina anabaptista, notable por sus restricciones con respecto al uso de algunas tecnologías modernas). La Enfermedad de ***Von Gierke*** (Glucogenopatía Tipo Ib) se asocia con hipoglucemia, hepatomegalia, retardo de crecimiento y neutropenia; por deficiencia, es enzimática de glucosa 6-fosfato translocasa; la neutropenia responde al FEC. Todas éstas son neutropenias por producción disminuida en la médula ósea.

Por otro lado, cuando el consumo o la destrucción de los neutrófilos están acelerados, po ejemplo, por sepsis, hay alteración de la morfología y otros cambios (ver más abajo). La neutropenia **aloinmune** es inducida por IgG que cruza de la madre al feto. La neutropenia **autoinmune** materna es inducida por IgG contra los antígenos de los neutrófilos maternos (la madre tiene bajo el recuento absoluto de neutrófilos). En la neutropenia autoinmune neonatal, el RN tiene autoanticuerpos contra los antígenos en sus propios neutrófilos. En estas neutropenias inmunes, hay mucha destrucción y, a la vez, una producción aumentada de la fase proliferativa en la médula, intentando compensar. Así, pueden aparecer muchas formas inmaduras proliferativas en la circulación y alterarse la relación mieloide/eritroide.

La evaluación de un RN con neutropenia debe incluir:

- Recuento diferencial.
- Frotis o extendido periférico detallados.
- Recuento de blancos en la madre.
- Si no hay causa clara: considerar valorar grupo antigénico en los neutrófilos de la madre y de anticuerpos antineutrófilos en la sangre del RN de la madre.
- El aspirado o biopsia de médula ósea sólo en casos oscuros después de una evaluación NO invasiva extensa y detallada y únicamente si hay neutropenia severa y prolongada. De todos modos, si llega a hacerse una, casi con seguridad tampoco se encontrará el diagnóstico preciso (puede ser útil para categorizar la condición en producción disminuida o destrucción acelerada, pero esto ya se podía haber sabido antes).

TRATAMIENTOS POSIBLES

INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA (IGGEV)

Sólo en casos de neutropenia por shock o sepsis cuando no mejora el recuento, ya que la evidencia es mejor para IgGEV que para el FEC.

TRANSFUSIÓN DE LEUCOCITOS

Comencemos por enfatizar que nunca se pueden dar leucocitos sin irradiarlos. Si bien es cierto que en animales sépticos

con neutropenia esta "práctica" puede salvarles la vida, no se puede tener todo controlado en la clínica como en el laboratorio. Los problemas de esta "práctica" son saber de dónde se obtienen, cuánto se tarda en conseguirlos, cómo se conservan o almacenan y durante cuánto tiempo hay que administrarlos. La vida media de los neutrófilos es extremadamente corta. Sólo se ha demostrado utilidad de la ***transfusión de leucocitos*** en pacientes con cáncer si a los adultos donantes de leucocitos se les da FEC antes de la donación.

"CITOQUINAS", COMO EL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS

Por lo que sabemos hoy, NO usar salvo en el tratamiento de neutropenia congénita severa (<500 >5-7 días) y prolongada, como la que existe en síndromes de Kostman o Schwacman-Diamond, neutropenia cíclica, digénesis reticular y otros raros síndromes mencionados antes, en algunos casos de neutropenia autoinmune neonatal (no materna) cuando es severa y prolongada y/o se sospecha que el niño está infectado, y en los casos de neutropenia aloinmune neonatal severa y prolongada. El FEC se administra entre 5-10 mcg/kg/dosis, cada 24 h por 3 días y, luego, según necesidad, para mantener el recuento absoluto de neutrófilos en alrededor de 1.000.

Recordemos: la mayoría de los RN con neutropenia no requiere tratamiento específico (IgEV transfusión de leucocitos, ni FEC).

NEUTROFILIA

La causa más común de ***neutrofilia*** o aumento en el recuento de neutrófilos es la infección bacteriana, a pesar de que también puede ocurrir en sepsis virales o por fungemia o infecciones localizadas. El término ***"reacción leucemoide"*** se reserva para la neutrofilia extrema (>45-75.000), generalmente asociada a síndrome de Down u otras trisomías. En niños con síndrome de Down, las reacciones leucemoides transitorias se pueden encontrar en formas clínicas leves o insignificantes. Sin embargo, puede ser una reacción leucemoide severa, como parte del espectro de ***mieloproliferación*** anormal de este síndrome. Usualmente, el desorden mieloproliferativo se presenta con signos y síntomas que son clínica y hematológicamente indistinguibles de la leucemia mielógena aguda. La leucemia congénita es más frecuente en este grupo de niños, pero algunos casos presentan remisiones espontáneas en este tipo de leucemias.

Cómo se define ***neutrofilia***. El recuento de neutrófilos en el neonato posiblemente se vea afectado por uso de corticoides en forma prenatal, pero esto es infrecuente con las dosis habituales. El llanto y la alimentación pueden ser causa transitoria de neutrofilia. Sólo puede haber neutrofilia cuando hay leucocitosis, ¿no? Se dice que más de 30.000 neutrófilos son claramente un diagnóstico de neutrofilia. En RN con trisomía 21 o síndrome de Down, además de policitemia y trombocitopenia pueden tener una leucocitosis marcada o una respuesta leucemoide, con hasta >50.000 glóbulos blancos. La incidencia de leucemia antes de cumplir 10 años está aumentada >10 veces.

La "falsa neutrofilia" puede ocurrir cuando hay muchos ***eritroblastos*** en la circulación, ya que eso aumenta falsamente el número de glóbulos blancos (leucocitos totales), porque la máquina del laboratorio interpreta erróneamente que los eritroblastos (glóbulos rojos nucleados) son glóbulos blancos.

Para concluir, la neutropenia y la neutrofilia neonatal no son infrecuentes, pero suelen ser transitorias y no severas, salvo en entidades nosológicas congénitas y serias. En general, hay que pensar en los posibles diagnósticos diferenciales y no comenzar con tratamientos costosos y riesgosos, salvo en casos específicos, descubriendo la necesidad del RN que realmente lo necesita.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Buenos Aires, Edimed, 2009.
- Sola A; Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 2001.
- Sola A, Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica. Buenos Aires, Editorial Científica Interamericana, 1987-1993.
- Manroe B. L., Weinberg A. G., Rosenfeld C. R. et al. The Neonatal Blood Count in Health and Disease, 1: Reference Values for Neutrophilic Cells. J. Pediatr. 1979; 95:89-98.
- Christensen R. D., Rothstein G. Pitfalls in the Interpretation of Leukocyte Counts of Newborn Infants. Am. L Clin. Pathol. 1979; 72:608-611.
- Engle W. D., Rosenfeld, C. R. Neutropenia in High-Risk Neonates. J. Pediatr. 1984; 105:982-986.
- Christensen R. D., Bradley P. D., Rothstein G. The Leukocyte Left Shift in Clinical and Experimental Neonatal Sepsis. J. Pediatr. 1981; 98:101-105.
- Christensen R. D., Rothstein G. Exhaustion of Matare Marrow Neutrophils in Neonates with Sepsis. J. Pediatr. 1981; 98: 101-105.
- Zachman R. D., Bauer C. R., Boehm J. et al. Effect of Antenatal Dexamethasone on Neonatal Leukocyte Count. J. Perinatol. 1988; 8:1 1 1-1 13.
- Oski F. A., Naiman J. L. (eds). Hematologic Problems in the Newborn. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1982, 223-244.
- Hathaway W. E., Bonnar J. Hemostatic Disorders of the Pregnant Woman and Newborn In fant. New York, NY: Elsevier Science; 1987:1-38, 5775, 104-184.

SECCIÓN

8 ASPECTOS GENERALES Y PRÁCTICOS DE LAS TRANSFUSIONES. EFECTOS DESFAVORABLES

Augusto Sola

Basado en la sección del libro anterior por Luis Alberto Carreras Vescio y Ana Emilia Del Pozo

La sangre se hereda, el vicio se apega.

Mateo Alemán

Las lágrimas son la sangre del alma.

San Agustín

La sangre sirve sólo para lavar las manos de la ambición.

Lord Byron

La sangre joven no obedece un viejo mandato.

William Shakespeare

Que no llegue la sangre al río.

Anónimo

INTRODUCCIÓN

Para realizar una práctica transfusional apropiada se requiere un conocimiento acabado de la fisiología neonatal. Todos los servicios neonatológicos deben contar con el apoyo de un Banco de Sangre capaz de proveer los componentes adecuados para satisfacer los requerimientos específicos de los RN que ofrecen un escaso margen de seguridad. Los RN enfermos necesitan transfusiones y por ello el Servicio de Medicina Transfusional trabaja en colaboración con el equipo neonatológico.

En la actualidad, con protocolos y guías transfusionales correctos, las transfusiones han disminuido mucho en los últimos 20 años en las UCIN. La mayor parte de las transfusiones las reciben los neonatos de <1.000 g y los RN de término o casi término muy enfermos, con necesidades quirúrgicas o en ECMO. La causa más común de transfusiones es la toma de muestras para estudios de laboratorio.

Ante la indicación de efectuar una transfusión se deberán tener en mente, entre otros, los siguientes aspectos.

VOLUMEN SANGUÍNEO

Los RN de término poseen una volemia de aproximadamente 85 mL/kg; los prematuros tienen un volumen sanguíneo comparativamente mayor (alrededor de 100 mL/kg) por presentar un volumen plasmático incrementado. Por ende, es importante que las necesidades transfusionales se calculen sobre una base individual. En tanto, las tasas de sobrevida mejoran para los niños cuyo peso al nacer es <1.500 g. Se tornan más frecuentes los requerimientos transfusionales para tales pacientes, cuyo ***volumen sanguíneo* total** es inferior a

150 mL. (1 mL de sangre para el laboratorio es como unos 70 mL en un adulto). Lamentablemente, los métodos no invasivos y los micrométodos de laboratorio en muchos lugares aún no han logrado un descenso marcado de estas hemorragias creadas por los cuidadores.

INJURIA POR FRÍO

En el RN, la hipotermia provoca efectos exagerados, entre ellos, el aumento del metabolismo, hipoglucemia, acidosis metabólica y tendencia a episodios de apnea que pueden conducir a hipoxia, hipotensión y paro cardíaco. La realización de exsanguinotransfusiones con el empleo de sangre a la temperatura ambiente puede hacer descender la temperatura rectal del recién nacido entre 0,7 y 2,5° C. Por ello, en los casos de ***exsanguinotransfusiones*** debe utilizarse un calentador de sangre. Su empleo no es necesario para las transfusiones de pequeño volumen, que alcanzan la temperatura ambiente con bastante rapidez.

ESTADO INMUNOLÓGICO Y ENFERMEDAD INJERTO-VERSUS-HUÉSPED

Los RN poseen mecanismos inmaduros de producción de anticuerpos (Ac), y aquéllos presentes en su plasma provienen casi por entero de la circulación materna. La IgG es la única inmunoglobulina que atraviesa la placenta mediante mecanismos más complejos que la difusión simple. La concentración de Ac es más alta en la sangre de cordón que en la sangre materna, lo que sugiere un mecanismo de transporte placentario activo. Por otra parte, el catabolismo de la IgG ocurre más lentamente en el feto que en la madre. De esta forma, los Ac adquiridos pasivamente perduran durante el período neonatal. Los niños expuestos a procesos infecciosos *in útero* o inmediatamente después del nacimiento pueden producir pequeñas cantidades de IgM, detectables mediante técnicas sensibles, pero sólo excepcionalmente se elaboran Ac antieritrocitarios durante el período neonatal.

El sistema inmune celular en los neonatos también es inmaduro. Una complicación en la práctica hemoterapéutica es la ***enfermedad injerto-versus-huésped*** (EIVH) *postransfusional*, originalmente considerada patrimonio del receptor inmunodeficiente o inmunosuprimido. Ésta se origina como consecuencia de una reacción inmunitaria de los linfocitos T alogeneicos inmunocompetentes transfundidos contra los antígenos del huésped. Desde el punto de vista clínico, la EIVH comienza 8 a 10 días después de la transfusión y la muerte ocurre 3 ó 4 semanas después de la transfusión. El cuadro comprende: fiebre, disfunción hepática, diarrea profusa, depleción linfocitaria de los órganos linfoides, hipoplasia medular y un característico rash cutáneo eritematoso que puede dar lugar a eritrodermia generalizada y descamación. Este cuadro clínico muchas veces no se distingue de los signos que acompañan a los pacientes susceptibles, como los provocados por algunas virosis y el uso de algunas drogas, razón por la cual es importante que el médico tratante esté alertado acerca de la entidad clínica. Cerca del 90% de los pacientes con EIVH postransfusional fallece por causa de las complicaciones agudas de la enfermedad, en especial por la infección generalizada. El diagnóstico se efectúa sobre la base de los antecedentes transfusionales, de los hallazgos clínicos y de los exámenes histopatológicos, en especial de la piel. Además, se puede confirmar por estudios citogenéticos o por la tipificación HLA realizada sobre los linfocitos circulantes, que resultan provenientes del donante. El estudio de la médula ósea puede mostrar infiltración linfocítica, pancitopenia y fibrosis.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar EIVH postransfusional son los niños con grave compromiso congénito de la inmunidad celular (inmunodeficiencia combinada severa y síndrome de Wiskott-Aldrich) y los receptores de trasplantes alogeneicos de médula ósea. Sin embargo, los neonatos constituyen un grupo en el que el riesgo, aunque menor, no debe olvidarse. La EIVH postransfusional fue descripta en cuatro niños que habían recibido transfusiones intrauterinas seguidas de exsanguinotransfusiones y en tres recién nacidos (uno de ellos de término) que sólo recibieron exsanguinotransfusiones. En todos estos casos, la evolución fue fatal. Aunque se podría pensar que la incidencia es muy baja en virtud de la rareza de los casos relatados, el riesgo real puede ser considerablemente más alto y con seguridad se notificarán más casos a medida que se difunda el conocimiento de esta entidad. Se ha sugerido que los mecanismos inmunológicos de los fetos y los neonatos pueden no ser suficientemente maduros como para rechazar linfocitos extraños y que las transfusiones intrauterinas pueden inducir un estado de tolerancia imnunológica en el RN.

Para la profilaxis y prevención de EIVH es necesario producir la inhibición de la capacidad proliferante de los linfocitos mediante la *irradiación* de todo producto sanguíneo celular destinado a:

1. Pacientes inmunocomprometidos.
2. Transfusión Intrauterina (TIU).
3. Exsanguinotransfusión en pacientes que recibieron TIU.
4. Componentes de donantes consanguíneos (con cualquier grado de parentesco).
5. Pacientes de bajo peso (menos de 1.500 g).
6. Pacientes de baja edad gestacional (<32 semanas).
7. Sepsis.

La dosis de 25 Gamma de irradiación es la que asegura la completa inactivación de los linfocitos del donante, sin afectar la viabilidad de granulocitos, plaquetas o glóbulos rojos (GR).

PROBLEMAS METABÓLICOS

Durante la transfusión y después de ella pueden surgir diversas complicaciones metabólicas, particularmente después de la ***exsanguinotransfusión***. Así, en asociación con este último método, se puede producir hipoglucemia, debido a que la gran carga de glucosa en la sangre empleada para su práctica (la sangre total conservada en CPDA tiene una concentración

de glucosa de aproximadamente 685 mg/dl) estimula la secreción de insulina, lo que genera hipoglucemia. En virtud de que los riñones inmaduros tienen tasas de filtración glomerular y capacidad de concentración reducidas, el RN puede presentar dificultades para excretar potasio, ácido y/o calcio. A su vez, por la inmadurez hepática para metabolizar eficientemente el citrato, se puede producir *acidosis o hipocalcemia*. Estas anormalidades pueden aparecer con la exsanguinotransfusión en prematuros, requiriéndose el aporte de calcio. Sin embargo, no se recomienda la administración sistemática de calcio ya que los RN de término que reciben calcio durante la exsanguinotransfusión pueden presentar hipercalcemia y alcalosis en el período postransfusional.

Se ha señalado que la *hiperpotasemia* posterior a una exsanguinotransfusión causa arritmias cardíacas. Sin embargo, la contribución del potasio plasmático al exceso de este ión no es significativa, a tal punto que, considerando la remoción de potasio plasmático con la sangre extraída, la ganancia neta de potasio experimentada por el niño a partir del plasma de una unidad de sangre total con 7 días de almacenamiento será de sólo 3 mEq. En cambio, es posible causar hiperpotasemia por la introducción de eritrocitos no viables, pasibles de temprana destrucción. Por esta razón, en las exsanguinotransfusiones se deberá utilizar sangre con menos de 7 días de conservación (una unidad de sangre conservada durante 7 días en CPDA proveerá un aporte máximo temprano de 2 mEq de potasio).

2,3 DIFOSFOGLICERATO (2,3-DPG)

El ***2,3 DPG*** es un metabolito perteneciente al shunt de Rapoport-Luebering, una serie de reacciones alternativas con respecto a la vía glicolítica anaeróbica principal en el glóbulo rojo. En condiciones fisiológicas, aproximadamente el *20%* del 1,3-DPG abandona la glucólisis al ser convertido en 2,3-DPG por una enzima eritrocitaria de gran actividad, llamada 2,3-DPG mutasa. La abundancia del 2,3-DPG en los hematíes sólo fue comprendida cuando Benesch y Benesch demostraron que dicho compuesto producía un descenso, dependiente de su concentración, de la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el oxígeno. Esta relación entre la afinidad por el oxígeno y la concentración de 2,3-DPG es directa y lineal. El 2,3-DPG posee una notable capacidad para afectar la afinidad de la Hb por el oxígeno, lo que ocasiona una favorecida cesión de oxígeno a los tejidos, con un desplazamiento de la curva de disociación a la derecha. O sea, el 2,3-DPG acelera la disociación de la oxihemoglobina. Se trata de una reacción en la que las moléculas de 2,3-DPG y el O_2 compiten por la desoxihemoglobina.

La mayor afinidad de la ***sangre fetal*** por el O_2 es un hecho que se conoce desde hace mucho tiempo. Ocurre que la Hb F, al presentar serina (un aminoácido neutro) en lugar de histidina en el residuo H 21 de sus cadenas (que reemplazan a las cadenas 13 de la Hb A), enlaza débilmente al 2,3-DPG, de lo que resulta una **mayor** afinidad de la molécula por el O_2 y una ***curva de disociación*** desplazada hacia la izquierda. Tal situación puede interpretarse como una adaptación fisiológica que facilita la transferencia de O_2 a través de la placenta, desde la Hb A de la circulación materna (con menor afinidad por O_2) hacia la Hb F (con mayor afinidad por O_2) en la circulación fetal.

El neonato representa un problema exclusivo en cuanto al rol del 2,3-DPG. Dada la pobre interacción entre la Hb F y el 2,3-DPG, la afinidad por el O_2 en el RN es regulada por un efecto combinado del 2,3-DPG y la concentración relativa de Hb A. Pese a la caída en la concentración total de Hb en los primeros tres o cuatro meses de vida, la liberación de O_2 se mantiene debido a un desplazamiento gradual de la curva de disociación hacia la derecha, mediado por un aumento en la concentración de 2,3-DPG. Hacia el tercer mes de vida, comienza la secreción de eritropoyetina que empieza a ser sensible a la hipoxia (la hiposensibildad de la EPO a la hipoxia protege al feto de la policitemia) y la concentración total de Hb se eleva a partir de ese momento a expensas del aumento de la Hb A.

En los prematuros que padecen dificultad respiratoria o shock séptico, el desplazamiento en la curva de disociación se ve retardado debido a niveles marcadamente disminuidos de 2,3-DPG y a concentraciones mayores de Hb F al nacimiento. A su vez, la alcalosis y la hipotermia pueden incrementar adicionalmente la afinidad por el O_2, dificultando su cesión hacia los tejidos. Por todo ello, en especial cuando la sangre a transfundir representa una gran proporción de la volemia del RN, el aporte de sangre deplecionada en 2,3-DPG puede acarrear problemas que no afectarían a niños mayores o adultos.

El nivel de 2,3-DPG en la sangre almacenada desciende según la solución anticoagulante o conservadora utilizada en la recolección, por lo que es necesario asegurarse de que, en cada caso, los eritrocitos aportados contengan tenores razonablemente adecuados de 2,3-DPG. El contenido de 2,3-DPG desciende rápidamente en la sangre conservada en ACD (Acido cítrico, Citrato de sodio, Dextrosa), mientras que en la que se conserva en CPD, CPDA y con soluciones aditivas (AS-1 Adsol®) debido al pH más alto de estas soluciones, el 2,3-DPG permanece en valores casi normales durante 14 días. En la actualidad, las soluciones anticoagulantes-conservadoras recomendadas para uso rutinario son CPDA y las preparaciones con soluciones aditivas como: AS-1 (Adsol®) y SAG Manitol®, cuyas fórmulas constitutivas se enuncian en la Tabla 1. En la actualidad, no se recomienda la conservación con ACD, pero cada clínico debe conocer la solución anticoagulante o conservadora utilizada en su centro antes de transfundir a un RN.

La sangre recolectada en CPDA puede almacenarse hasta 35 días, ya que la adenina constituye un sustrato a partir del cual los eritrocitos pueden sintetizar ATP durante el almacenamiento, lo que da como resultado una mejor viabilidad celular.

Para preparar concentrados globulares para las transfusiones neonatales, una vez que a la sangre se le extrae el plasma, se le agrega CPDA a los GR (Hto >60% es mejor). En realidad, las transfusiones pequeñas (10 a 15 mL/kg) no presentan problemas debido a que la cantidad de aditivo que se transfunde en un tiempo dado es muy escasa. Cuando se trate de transfusiones masivas se recomienda remover la solución y resuspender los glóbulos rojos en una solución más apropiada, con lo cual se obtiene un componente de excelente calidad.

>> TABLA 1. Concentración de los componentes de las soluciones: CPDA-1 y AS-1 (Adsol®) expresados en mg

COMPONENTES	CPDA-1	AS-1
ClNa	0	900
Fosfato	140	0
Adenina	17,3	27
Dextrosa	2.000	2.200
Manitol	0	750
Citrato Trisódico	1.660	0
Acido Cítrico	206	0

Nota: Las cantidades enumeradas son las apropiadas para la extracción de 450 ± 45 mL de sangre.

Finalmente, cabe destacar que la sangre recogida en heparina, sustancia anticoagulante pero no conservadora, debe ser transfundida dentro de las 24 horas. Hoy en día, no se aconseja su empleo ni siquiera para la obtención de sangre destinada a realizar exsanguinotransfusiones.

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

La infección por ***citomegalovirus*** (CMV) puede ocurrir en el período perinatal, tanto in útero como durante el nacimiento y en el RN. Alrededor del 1% de los neonatos están infectados, ya sea por el estrecho contacto con las madres, por vía trasplacentaria o mediante exposición a secreciones infectadas en el cuello uterino en el momento del parto o por la leche materna, como por el personal de la nursery y también a través de transfusiones de sangre. La infección en los neonatos es extremadamente variable en sus manifestaciones, desde la seroconversión asintomática hasta la muerte. La enfermedad puede producir daño pulmonar, hepático, renal, hematológico y/o neurológico. El problema de las infecciones por ***CMV*** es grave en huéspedes con inmunodeficiencia, y en este marco el neonato, particularmente el prematuro, debe considerarse como un huésped inmunodeficiente.

1. El riesgo global de la infección sintomática postransfusional por CMV parece estar inversamente relacionado con la incidencia de seropositividad en la población. Esto significa que, en las comunidades donde muchos adultos son positivos en *anticuerpos anti-CMV,* la tasa de infección sintomática es baja.
2. Es improbable que los niños cuyas madres son seropositivas desarrollen infecciones sintomáticas durante el período neonatal.
3. Los prematuros cuyas *madres son seronegativas, con peso <1.250 g* y que requieren múltiples transfusiones, tienen mayor riesgo de contraer infecciones sintomáticas.
4. El riesgo de adquirir infección por CMV es directamente proporcional al número acumulativo de diferentes exposiciones a donantes.
5. El CMV de la sangre está asociado con la presencia de leucocitos. El riesgo de transmisión viral se puede reducir mediante la transfusión de sangre de donantes seronegativos o de componentes que han sido procesados para eliminar los leucocitos portadores de CMV. Para la ***leucorreducción*** pueden utilizarse diferentes métodos. En este sentido, los glóbulos rojos desglicerolados de donantes positivos y negativos se han empleado con éxito, pero, aunque lavar glóbulos rojos elimina leucocitos, usar glóbulos lavados como indicación es aún motivo de controversia. En la actualidad, la forma más eficiente para leucorreducir los componentes celulares consiste en la utilización de filtros de alta eficiencia. En un estudio realizado en 202 pacientes que recibieron componentes filtrados, se mostró que ninguno de ellos se infectó. En cambio, sí se infectaron 25 pacientes de un grupo control de 171. Estos datos sugieren que la leucorreducción es equivalente al uso de componentes seronegativos. Los RN de madres CMV seronegativas o cuyo status serológico es desconocido y los RN <1.250 g deben recibir componentes de sangre pobres en leucocitos (menos de 5 X 10^6 leucocitos en el componente final) o de donantes seronegativos para CMV.

Los problemas asociados con transfusiones son muchos. Además de los mencionados antes, la Tabla 2 resume algunos de mucha importancia clínica.

INVESTIGACIONES INMUNOHEMATOLÓGICAS DURANTE EL PERÍODO NEONATAL

Para cada RN sería ideal obtener una muestra de sangre de cordón. El tubo correspondiente deberá ser correctamente rotulado en la sala de partos, con el nombre de la madre, la identificación del RN y la fecha, y de inmediato ser enviado al Servicio de Medicina Transfusional. Aquí se estudiarán simultáneamente las *muestras de sangre de cordón y materna*. Cuando se sabe por anticipado que la madre es portadora de anticuerpos irregulares capaces de provocar enfermedad hemolítica feto-neonatal (EHFN), deberán determinarse, además, la concentración de hemoglobina (Hb) o el hematrocrito (Hto) y la bilirrubinemia (Bi) en la sangre de cordón.

Las investigaciones de la sangre de cordón de un neonato que padece EHFN pueden ser difíciles y laboriosas y, en manos inexpertas, pueden conducir a resultados equívocos si no se toman los recaudos técnicos pertinentes. Así, por ejemplo, la determinación del *estado Rh* puede ser problemática. En efecto, si los GR están altamente sensibilizados con Ac IgG maternos de cualquier especificidad o contaminados con gelatina de Wharton, se podrán obtener resultados positivos falsos frente a los sueros tipificadores anti-Rho (D) de uso habitual debido a agregación inespecífica. Inversamente, es posible obtener falsos resultados negativos cuando el recién nacido es Rho (D) +, pero sus hematíes se hallan totalmente saturados por Ac anti-

>> TABLA 2. Problemas asociados a transfusiones

INFECCIONES
Virales (Hepatitis B y C, CMV, SIDA, HTLV, etc.).
Bacterianas (sífilis, brucelosis, contaminación con estafilococos, etc.).
Parasitarias (enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, paludismo, etc.).
REACCIONES METABOLICAS
Hipoglucemia e hiperglucemia.*
Hiperpotasemia.*
Hipocalcemia.*
Acidosis.*
REACCIONES CARDIACAS Y VASCULARES
Sobrecarga circulatoria.
Perforación de un vaso.*
Hiperviscosidad.*
Tromboembolismo.*
REACCIONES INMUNOLÓGICAS
Aloinmunización a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios, de proteínas plasmáticas.
Hemólisis.
Enfermedad injerto-versus-huésped.
REACCIONES HEMATOLÓGICAS - TROMBOCITOPENIA.*
Coagulopatía.*
Sobreheparinización.*
COMPLICACIONES DIVERSAS
Hipotermia.*
Embolia aérea.*
Hemólisis no inmunológica (daño térmico, desequilibrio osmótico, causa mecánica, etc.).
Shock endotoxémico por sangre contaminada.
Enterocolitis
Retinopatía del Prematuro
Retinopatía Agresiva Posterior del Prematuro
Otras.

Nota: Las complicaciones señaladas con un asterisco (*) se asocian especialmente con las exsanguinotransfusiones y la transfusión masiva. Este listado no pretende ser exhaustivo

Rho (D) de origen materno de forma tal que no quedan sitios antigénicos Rho (D) disponibles para reaccionar con el antisuero comercial. Esta situación debería preverse cuando una madre es Rho (D) - sensibilizada y su hijo presenta una prueba directa de la antiglobulina francamente positiva y resultados negativos para el antígeno Rho (D). Si las investigaciones inmunohematológicas se realizan según una metodología prolija y controlada, no aparecerán resultados inapropiados, ya sea falsamente positivos o negativos; de allí la importancia de que todo Servicio de Neonatología cuente con el apoyo de un Servicio de Medicina Transfusional especializado y que se hagan los estudios básicos (Tabla 3).

Por lo general, la ***prueba de la antiglobulina directa*** (PAD) o Coombs da un resultado fuertemente positivo en los casos de EHFN debida a antiRho (D) u otros anticuerpos de grupo sanguíneo, pero las reacciones suelen ser mucho más débiles o aun negativas en la EHFN por incompatibilidad ABO. Cuando la PAD en la sangre de cordón es positiva, el anticuerpo debe ser eluido de los GR para determinar su especificidad. Si la PAD es positiva y la detección de anticuerpos irregulares frente a un panel globular comercial en el suero materno es negativa, se deberá pensar en EHFN por incompatibilidad ABO o en una rara EHFN mediada por anticuerpos dirigidos hacia antígenos de baja frecuencia, no presentes en los paneles comerciales. Si el suero materno es ABO incompatible con los GR del RN, la demostración de Ac IgG (reactivos en fase antiglobulínica) anti-A o anti-B -según corresponda- en el suero del niño y en el eluido globular, confirmará el diagnóstico de EHFN por ABO. Muchas veces es posible eluir anti-A o anti-B a partir de los GR del recién nacido a pesar de la negatividad en la PAD. En los casos en que se haya descartado la EHFN por incompatibilidad ABO, se evidenciará un Ac contra un Ag de baja frecuencia ensayando el eluido globular frente a los GR paternos, en medio antiglobulínico. El neonatólogo debe conocer los datos básicos precedentes a fin de interpretar e incluso, de ser necesario, encauzar adecuadamente un estudio inmunohematológico perinatal.

TRANSFUSIÓN DE SANGRE Y COMPONENTES SANGUÍNEOS

El desarrollo y la disponibilidad de productos sanguíneos especializados para la transfusión en RN han contribuido notablemente al rápido progreso experimentado en los últimos años por las UCIN. La hemoterapia neonatal se ha convertido en un área especializada dentro de la medicina transfusional. A continuación pasaremos revista, en apretada síntesis, a las diferentes posibilidades con que se cuenta a la hora de decidir un aporte transfusional para un RN, teniendo en cuenta no sólo las necesidades generales de los neonatos sino las de cada enfermo en particular, incluidas prácticas especializadas como la ***exsanguinotransfusión***, el recambio transfusional parcial y la autotransfusión.

>> TABLA 3. Investigaciones inmunohematológicas en muestras de sangre materna y de cordón

EN SANGRE MATERNA
▪ Grupo ABO.
▪ Factor Rho (D) y Du si el factor Rho (D) es aparentemente negativo.
▪ Detección de anticuerpos séricos irregulares e identificación de anticuerpos séricos irregulares, si están presentes.
▪ Detección y cuantificación de la hemorragia fetomaterna si la madre es Rho(D) negativo y el neonato R_h. (D) positivo (por ej., test de Kleihauer Betke).
EN SANGRE DE CORDÓN
▪ Grupo ABO.
▪ Factor Rho (D) y **Du si el** factor **Rho** (D) es aparentemente negativo.
▪ Prueba directa de la antiglobulina (Coombs).
▪ Elución de los glóbulos rojos si la prueba directa de la antiglobulina es positiva.
▪ Identificación del anticuerpo en el eluido globular.

1. TRANSFUSIÓN DE SANGRE TOTAL Y GLÓBULOS ROJOS

No existen criterios transfusionales universalmente aceptados para los RN prematuros o de término. Esto se debe a que no hay datos científicos que establezcan claramente esas indicaciones. Generalmente, la decisión de transfundir a un neonato por anemia se basa en la evaluación de sus niveles de Hb -en comparación con los valores esperados de acuerdo con el peso y la edad - y en las cifras más deseables para un estado clínico dado (ver sección de anumia). Otros factores a tener en cuenta son el recuento reticulocitario como el índice de la función eritropoyética y el desarrollo de mecanismos adaptativos tales como el incremento intracelular de 2,3-DPG, que tiene lugar en la anemia fisiológica del recién nacido. Para determinar la necesidad transfusional sería deseable poder hacer una medida más precisa de la oxigenación tisular. Se ha sugerido la cuantificación del ***oxígeno disponible***, basándose en una fórmula que tiene en cuenta la concentración de Hb Fetal, la afinidad de Hb por el oxígeno y la fracción funcional de 2,3 DPG, y más recientemente se ha propuesto la medición del volumen de los glóbulos rojos, que se realizó con biotina en neonatos pretérmino y mostró que aquellos neonatos con volumen de glóbulos rojos menor de 25 mL/kg tuvieron una mayor caída en el rendimiento cardíaco que los que tenían un volumen mayor. Aún es necesario definir métodos que puedan efectuarse en la práctica cotidiana, para medir los requerimientos de oxígeno y su liberación a los tejidos.

Debido a la escasez de datos que poseemos y a las modificaciones de la práctica transfusional que se producen a medida que crece la información recomendamos que los pediatras que sean flexibles en sus criterios a medida que se produce esa información. Dada la dificultad existente para el establecimiento de criterios transfusionales en el recién nacido estimamos de interés para el neonatólogo considerar las indicaciones clínicas más frecuentes de transfusiones de pequeño volumen referidas en la sección de anemia y por Strauss y que se reproducen en la Tabla 4 y se comentan a continuación.

La *pérdida crónica iatrogénica de sangre* es la causa más común de anemia en el período neonatal. Aunque la mayoría de estos procedimientos de diagnóstico se efectúa hoy en día por medio de microtécnicas, la pérdida acumulativa de sangre se hace de todas formas considerable. En un estudio realizado por Blanchette y Zipursky sobre 59 prematuros, la pérdida promedio de sangre por flebotomías al cabo de las seis primeras semanas de vida fue de 22,9 ± 10 mL de hematíes; el 46% de estos lactantes sufrió pérdidas acumulativas que excedieron su masa eritrocítica circulante al nacer. Teniendo en cuenta que la ***masa eritrocítica*** total en los prematuros varía entre 32,3 y 45,5 mL/kg, se puede asumir que la extracción de 1 mL de sangre en un lactante de 1 kg de peso equivale a extraer 70 mL a un adulto promedio, por lo cual no es de extrañar que las flebotomías a repetición, aun de muestras capilares, repercutan en forma alarmante sobre la concentración hemoglobínica en los prematuros de bajo peso. Es necesario llevar un registro minucioso de las pérdidas hemáticas en todos los pacientes que ingresan a una UCIN. Cuando se extrae entre un 5 y un 10% del volumen sanguíneo calculado para el niño, esta pérdida, generalmente gradual, PUEDE necesitar reposición en forma isovolumétrica mediante el aporte de glóbulos rojos desplasmatizados. De más está decir que para minimizar las pérdidas será fundamental evitar toda investigación de laboratorio que no sea absolutamente esencial e impostergable.

>> TABLA 4. Indicaciones de transfusiones de volumen pequeño

▪ Reemplazo de la pérdida iatrogénica de volumen para estudios de laboratorio.
▪ Mantenimiento del Hto en más de 35-40% en la insuficiencia pulmonar severa.
▪ Mantenimiento del Hto en más de 40% en la insuficiencia cardíaca severa.
▪ Mantenimiento del Hto en más de 50% en la insuficiencia cardíaca severa por grave cortocircuito de izquierda a derecha con serio hiperflujo pulmonar.
▪ Mantenimiento del Hto en más de 27-30% en los trastornos respiratorios con elevada necesidad de oxígeno. ▪ Mantenimiento del Hto en más de 27-30% por la falta de aumento de peso.

Se considera que el aporte de la hemoglobina A de la sangre adulta mejorará la liberación del oxígeno a los tejidos. Basados en el efecto favorable observado usando recambio sanguíneo en pacientes con defectos septales o shunts, se ha demostrado que las transfusiones pueden incrementar la resistencia vascular pulmonar, permitir el cierre septal y aliviar la falla del gasto cardíaco en casos con cortocircuitos con hiperflujo pulmonar severos.

Una causa de indicación transfusional exclusiva del período neonatal es la *falta del aumento de peso* esperado en ausencia de factores conocidos que la justifiquen. La anemia en los recién nacidos aumenta el consumo de oxígeno (probablemente por el incremento del trabajo cardíaco) y esto ocasiona una disminución en la tasa de aumento de peso. Un grupo de prematuros sin patología asociada tuvo un aumento promedio de peso de solamente 21 g, en comparación con el promedio normal que era de 28 g; 11 de estos 13 neonatos aumentaron de peso cuando fueron transfundidos para elevar la Hb de un nivel medio de 8,5 a 11,4 g/dl. Se produjo un descenso del 11% en el consumo de oxígeno. En contra de estos resultados, hay autores que no encontraron ventajas en esta terapéutica. No se recomienda de rutina, sino evaluando a cada RN en forma particular.

La sangre total (ST) no se usa casi nunca, salvo en exsanguinotransfusiones (EXT). La ST con menos de 7 días de almacenamiento es un componente adecuado para realizar EXT. También puede usarse sangre reconstituida tratando de combinar el plasma y los glóbulos rojos. Si la sangre tiene más tiempo de conservación, debe centrifugarse el concentrado globular para extraer el sobrenadante y así eliminar el exceso de potasio de la unidad, antes de agregar el plasma fresco congelado (PFC) compatible. Siempre se debe realizar la tipificación ABO y Rh, la investigación de anticuerpos irregulares y las pruebas serológicas para infecciones transmisibles por transfusión. Con esto se puede usar glóbulos O- y plasma AB. Si hay asociadas alteraciones de la coagulación se aconseja el uso de sangre total reconstituida con PFC. El empleo indiscriminado de ST *recién extraída* debe considerarse como el vestigio de una práctica transfusional del pasado, ya superada, cuando no se disponía de los componentes apropiados (concentrados de plaquetas, leucocitos, crioprecipitados, etcétera). El riesgo potencial de transmisión de enfermedades que implica la transfusión de sangre no estudiada supera los beneficios esperados.

En las Tablas 5 y 6 se describen las características de la ST y de los ***glóbulos rojos desplasmatizados.***

Finalmente, no en todo estado anémico el aporte transfusional resulta apropiado. La corrección adecuada de la anemia dependerá en cada caso del conocimiento acabado del factor o los factores participantes; así, por ejemplo, la anemia nutricional por deficiencias de hierro o folato, aunque rara en el período neonatal, deberá ser tratada mediante la administración de los complementos apropiados. Asimismo, los prematuros que se encuentren en el momento crítico de su ***anemia fisiológica***, cuando los niveles de Hb pueden llegar a 7 u 8 g/dl, **no deberán recibir** transfusiones eritrocíticas a no ser que manifiesten signos clínicos de hipoxia tisular. Esta advertencia es particularmente válida en los casos en que una moderada reticulocitosis indica eritropoyesis activa.

>> TABLA 5. Principales características de la sangre total

VOLUMEN
▪ 450 mL de sangre + 65 mL de solución anticoagulante conservadora= 515 mL (una unidad)
CONTENIDO
Hematíes: 60 g de Hb por unidad
Plasma: 15 g de proteínas por unidad
Cuando es recién extraída (dentro de las 6 h), además: plaquetas, leucocitos y factores lábiles y estables de la coagulación
DURACIÓN DE LOS GLÓBULOS ROJOS
Según la solución anticoagulante-conservadora empleada:
▪ en CPD: 21 días
▪ en CPDA: 35 días
▪ en CPD con soluciones aditivas tipo AS-1 Adsol®: 42 días
EFECTO
▪ Restaura el volumen sanguíneo (no debe ser utilizada para expandir la volemia)
▪ Aporta capacidad de transporte de O_2
▪ Si está reconstituida con PFC también aporta factores lábiles de la coagulación
DOSIS:
▪ En un neonato, 6 mL de ST/kg de peso corporal elevan la Hb en aproximadamente 1 g/dl
INDICACIONES
▪ Hemorragia aguda con pérdida de una volemia en menos de 24 horas
▪ Exsanguinotransfusiones
▪ Bomba de circulación extracorpórea (cirugía cardiovascular)
▪ MOEC (membrana de oxigenación extracorpórea)
En todos estos casos se puede utilizar: ST sin fraccionar, con menos de 4 días de almacenamiento o reconstituida (previa remoción del plasma sobrenadante) con PFC cuando tiene mayor tiempo de almacenamiento.
RIESGOS
▪ Transmisión de enfermedades (SIDA, hepatitis B y C, CMV, chagas, sífilis, etcétera)
▪ Sobrecarga circulatoria
▪ Alteraciones metabólicas (hiperpotasemia, hipocalcemia)
▪ Isoinmunización a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios o de proteínas plasmáticas (excepcionalmente en neonatos)
▪ Enfermedad Injerto Versus Huésped (EIVH)
▪ Otros
Compatibilidad: todas las pruebas bien realizadas

>> TABLA 6. Principales características de los glóbulos rojos desplasmatizados

VOLUMEN
▪ 280 mL (una unidad).
CONTENIDO
▪ Hematíes: 60 g de Hb por unidad.
▪ Leucocitos y plaquetas residuales sin efecto terapéutico.
PREPARACIÓN
▪ Por ***sedimentación***: glóbulos rojos sedimentados (Hto -70%).
▪ Por ***centrifugación***: concentrado de glóbulos rojos (Hto -85-90%).
▪ Por centrifugación y con el agregado de solución aditiva (Hto -55-60%).
DURACIÓN
▪ Igual a la de la sangre total original, si son obtenidos en circuito cerrado (bolsas múltiples).
▪ Veinticuatro horas a partir de su preparación en sistema abierto.
EFECTO
▪ Aportar capacidad de transporte de O_2.
DOSIS
▪ 10 mL de GR /kg, de una unidad con 90% de Hto, elevará el Hto del receptor en 12 puntos % Hb en 4 g/dl. Si la unidad tiene un Hto inferior, la elevación será menor (8-10% y 3 g/dl).
INDICACIONES
Todas las señaladas para transfusiones de sangre de pequeño volumen.
RIESGOS
▪ Transmisión de enfermedades (SIDA, hepatitis, CMV, chagas, sífilis, etcétera)
▪ Isoinmunización (excepcionalmente en neonatos) - EIVH.
COMPATIBILIDAD
Todas las pruebas bien realizadas.

2. TRANSFUSIÓN DE PLASMA Y CRIOPRECIPITADOS

Además de agua y electrolitos, el ***plasma*** contiene proteínas, principalmente albúmina, globulinas y factores de coagulación. Aunque aún se lo utiliza como expansor de volumen Y NO SE DEBERÍA, el uso apropiado del plasma es para el reemplazo de factores de coagulación. El ***plasma fresco congelado*** (PFC) contiene todos los factores de coagulación, incluidos los factores lábiles V y VIII, mientras que los factores estables pueden ser aportados tanto por el PFC como por el ***plasma de banco***. El ***crioprecipitado*** contiene aproximadamente 30 a 50% del factor VIII, 30 a 40% del fibrinógeno y 30% del factor XIII originalmente presentes en la unidad de PFC a partir de la cual se ha elaborado. En las Tablas 7 y 8 se detallan las propiedades esenciales del plasma y los crioprecipitados, que son los componentes sanguíneos empleados para corregir trastornos de la coagulación en el recién nacido.

Según Kevy y cols., se observan anormalidades clínicamente significativas de la ***coagulación*** en el 3% de los pacientes que ingresan a UCIN. La hemorragia en este período de la vida puede deberse a una deficiencia heredada de un factor de coagulación o a un defecto adquirido que derive de problemas en el neonato o su madre. El éxito del tratamiento de estos cuadros dependerá del correcto diagnóstico de la causa de la hemorragia y de la selección apropiada de la terapéutica de reemplazo. A continuación, describiremos las ***coagulopatías neonatales*** más frecuentes (ver Sección 6), y destacaremos el rol que cumplen los componentes sanguíneos en su tratamiento.

2.1. ENFERMEDAD HEMORRÁGICA DEL RECIÉN NACIDO

Es una coagulopatía asociada a la ***deficiencia severa de vitamina K***, y por lo tanto de los factores de coagulación K dependientes (II, VII, IX y X). Antiguamente, era común entre los lactantes amamantados por sus madres, pero en la actualidad es excepcional gracias a la administración profiláctica sistemática de vitamina K a todos los recién nacidos. Los pocos casos que aún se observan corresponden, en general, a niños nacidos en partos domiciliarios, a niños cuyas madres han recibido drogas anticonvulsivantes o anticoagulantes orales durante el embarazo, o a niños que reciben nutrición parenteral en la que se omitió la dosis suplementaria de vitamina K. La deficiencia de vitamina K se caracteriza por la prolongación del tiempo de ***protrombina*** y, en los casos más severos, del KPTT. En el caso de los neonatos con hemorragia activa de este origen se deberá administrar 1-2 mg de ***vitamina K*** por vía intravenosa; con este tratamiento, en una o dos horas los síntomas se atenúan y en tres o cuatro horas mejoran los resultados de las pruebas de coagulación. En los casos de severa deficiencia y hemorragia importante, se puede lograr una mejoría más rápida mediante la administración simultánea de plasma en dosis de 10 mL/kg de peso.

2.2. COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

La ***coagulación intravascular diseminada*** es el resultado de una activación anormal del sistema de coagulación con formación diseminada de trombos a nivel de la microcirculación y consumo de factores de coagulación (particularmente fibrinógeno, protrombina, factores V y VIII) y plaquetas, lo que induce la aparición de hemorragias secundarias. Se acompaña de activación del mecanismo fibrinolítico, con aparición de productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina, los que a su vez tienen un efecto antiagregante plaquetario y

>> TABLA 7. Principales características del plasma

VOLUMEN
▪ 200-300 mL (una unidad.).
CONTENIDO
▪ Albúmina: ~ 10 g/unidad.
▪ Fibrinógeno: 0,5-0,7 g/unidad.
▪ Si es plasma fresco: factores lábiles y estables de la coagulación: 1 U/mL.
▪ Si es plasma de banco: solamente factores estables de la coagulación: 1 U/mL.
DURACIÓN
▪ Plasma fresco: es el plasma separado de la ST dentro de las 8 horas de realizada la recolección. Si se lo congela a la temperatura de -18° C o inferior (PFC) perdura 1 año.
▪ Plasma de banco: es el plasma separado en cualquier momento antes de los 5 días posteriores a la fecha de vencimiento aplicable a la ST. Si se lo congela a temperatura de 18° C o inferior (PBC) perdura 5 años. Alternativamente, el PBC puede resultar del PFC que ha sobrepasado su fecha de expiración o que ha sido desprovisto de crioprecipitado. (Este componente sólo debe ser destinado a la industria farmacéutica).
EFECTO
▪ **NO** debe ser utilizado como expansor, pero expande el volumen circulante.
▪ Aporte de factores de coagulación.
DOSIS
▪ Según la situación clínica del paciente (en general, de 10 a 15 mL/kg, que debe incrementar la actividad de factores en 10 a 20%, a menos que exista una coagulopatía por consumo).
INDICACIONES DEL PFC
Hemorragias por:
▪ CID.
▪ Deficiencias de factores de la coagulación para las que no esté disponible un concentrado comercial correspondiente (F VIII, F IX, proteínas C y S, antitrombinas, etcétera).
▪ Transfusión masiva de más de una volemia en la que el sangrado no se deba a trombocitopenia dilucional.
▪ Reversión urgente del efecto de la warfarina (por sobredosis). No debe ser usado:
◦ como expansor.
◦ como fuente de proteínas.
◦ como fuente de inmunoglobulinas.
◦ como fuente de opsoninas.
◦ para prevenir el sangrado.
RIESGOS
Transmisión de enfermedades (hepatitis B y C, sífilis, SIDA, etcétera).
▪ Anemia hemolítica adquirida por isoanticuerpos.
▪ Reacciones alérgicas, isoinmunización a proteínas plasmáticas (excepcionalmente en neonatos).
▪ Otros.
COMPATIBILIDAD
Todas las pruebas necesarias (el AB no tiene anticuerpos A ni B). Las transfusiones de plasma deben ser ABO compatibles y se deberá realizar la prueba de compatibilidad sanguínea menor; o realizar la investigación sistemática de anticuerpos irregulares en los donantes.

>> TABLA 8. Principales características del crioprecipitado

DEFINICIÓN
▪ Es la porción de plasma insoluble al frío remanente después de que el PFC ha sido descongelado bajo condiciones controladas, entre 1° y 6° C.
VOLUMEN
▪ 10-20 mL (una unidad).
CONTENIDO
▪ Factor VIII: 80-100 U (30 a 50% del original).
▪ Factor von Willebrand: 40-75% del original.
▪ Factor XIII: 30% del original.
▪ Fibrinógeno: 250-300 mg.
DURACIÓN
▪ Congelado a la temperatura de -180° C o inferior perdura 1 año.
EFECTO
▪ Restaurar los déficits de Factor VIII, Factor von Willebrand, Factor XIII, fibrinógeno.
DOSIS
▪ Depende del volumen sanguíneo del receptor y de su situación clínica.
▪ La administración de 1 unidad de factor VIII/kg de peso eleva el nivel del factor VIII en 2%.
INDICACIONES EN HEMORRAGIAS O PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN
▪ Hemofilia A, en pacientes para los cuales no se disponga de concentrado de F VIII.
▪ Enfermedad de von Willebrand, cuando no es efectiva la DDAVP.
▪ Hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia.
▪ Deficiencia de Factor XIII.
▪ Déficit congénito de fibrinógeno.
▪ Déficit congénito de Factor XIII.
RIESGOS
▪ Transmisión de enfermedades.
▪ Anemia hemolítica adquirida por isoanticuerpos.
▪ Reacciones alérgicas, isoinmunización a proteínas plasmáticas (excepcionalmente en neonatos).
▪ Otros.
COMPATIBILIDAD
En el caso de crioprecipitados que contengan plasma, éste deberá ser ABO compatible con los GR del receptor y se deberá realizar la prueba de compatibilidad sanguínea menor; ésta última puede ser omitida si se realiza la investigación sistemática de anticuerpos irregulares en los donantes.

anticoagulante. La CID no constituye en sí una entidad clínica, sino un mecanismo fisiopatológico intermediario asociado con enfermedades de diversa naturaleza. En el RN, las causas desencadenantes más comunes son:

1. Asfixia.
2. Colapso cardiovascular.
3. Síndrome de dificultad respiratoria severo.
4. Septicemia bacteriana y viral.
5. Acidosis persistente .
6. Hipotermia severa.

El neonato, en especial el prematuro, parece particularmente susceptible a desarrollar CID. En un estudio realizado en un hospital pediátrico, el 60% de los casos de CID ocurrió en lactantes de menos de un mes de edad. Las principales características de la CID encontradas mediante pruebas de laboratorio son:

1. Prolongación del tiempo de protrombina.
2. Prolongación del KPTT.
3. Prolongación del tiempo de trombina.
4. Prolongación del tiempo de reptilasa.
5. Disminución del fibrinógeno.
6. Concentraciones elevadas de PDF.
7. Positividad en las pruebas de paracoagulación.
8. Trombocitopenia.
9. Presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica.

El tratamiento de la CID debe decidirse sobre una base individual para cada paciente. La medida más eficaz para detener el proceso es el tratamiento de la enfermedad de base, mediante la administración de antibióticos, la corrección de la volemia, el mejoramiento de las condiciones hemodinámicas, la corrección de la acidosis, la hipoxia y los trastornos electrolíticos. Sin embargo, hasta que la enfermedad haya sido controlada, será necesario intentar en el neonato críticamente enfermo el restablecimiento del equilibrio hemostático por medio de la terapéutica sustitutiva. Tales pacientes deberán recibir plaquetas y reemplazo de los factores de coagulación deplecionados, mediante la transfusión de PFC, inicialmente en dosis de 15 mL/kg. Según la respuesta clínica, se puede repetir la infusión de PFC cada 12 horas hasta controlar la hemorragia. La ***heparina*** rara vez resulta indicada en estos niños.

2.3. ENFERMEDAD HEPÁTICA

Dado que el hígado es la fuente de producción de los factores de coagulación (con excepción del factor VIII), su afección por enfermedades graves como sepsis severa, hepatitis, anomalías congénitas, defectos metabólicos como intolerancia hereditaria a la fructosa o tirosinemia y aun eritroblastosis, puede producir una hemorragia clínica en el período neonatal. Las complicaciones hemorrágicas secundarias a ***enfermedad hepática*** pueden tratarse con vitamina K y productos de plasma (concentrados) o con la administración de PFC en dosis de 15 mL/kg.

2.4. DEFICIENCIAS CONGÉNITAS DE FACTORES DE COAGULACIÓN

La mayoría de los niños con ***deficiencias congénitas de elementos procoagulantes*** carece de manifestaciones hemorrágicas durante el período neonatal pese a presentar cifras bajas de su factor deficiente desde el nacimiento, ya que los factores de coagulación no atraviesan la placenta. Sin embargo, los neonatos con coagulopatías hereditarias pueden presentar hematomas (perirrenal, esplénico, cefalohematomas), hemorragia después de la circuncisión, sangrado por el ombligo, hemorragia intracraneal, hematemesis, melena o hemorragias por punciones, que exigen su rápido diagnóstico y tratamiento.

> A. Deficiencia de factores VIII y IX

En una detallada revisión de los casos de pacientes neonatales con ***deficiencia de factor VIII*** (*hemofilia A*) o ***deficiencia de factor IX*** (*hemofilia B*) sólo 9 de 192 neonatos hemofílicos sufrieron hemorragias no vinculadas con la circuncisión durante la primera semana de vida; aun tras la circuncisión solamente 26 de 61 niños con hemofilia severa y 5 de 46 con deficiencia leve a moderada padecieron complicaciones hemorragíparas severas. Episodios menores, como sangrado umbilical, cefalohematomas o hemorragia por punción en el talón, ocurrieron sólo en 6 lactantes. Las hemorragias intracraneanas son muy poco comunes en los RN hemofílicos.

Una unidad de **crioprecipitado** (véase la Tabla 9) contiene entre 80 y 100 U de ***factor VIII*** en un volumen de 10 a 20 mL. Se acepta que la administración de una unidad de factor VIII por kilogramo de peso eleva el nivel de factor VIII en un 2%. Así, pues, es evidente que los niveles de factor VIII del 50%, que son los requeridos para el manejo de las hemorragias graves, se pueden obtener sin sobrecarga de volumen, aun en los neonatos más pequeños. La vida media del factor VIII circulante es de 8-12 horas, por lo que generalmente es necesario repetir las transfusiones de factor VIII en intervalos de 8-12 horas para mantener el nivel hemostático; las dosis subsiguientes a la primera administración deberán aportar la mitad de unidades de factor VIII que aquélla para restituir el mismo nivel terapéutico. La duración del tratamiento dependerá del tipo y la localización de la hemorragia y de la respuesta clínica del paciente. El uso de concentrados de Factor VIII es la terapéutica más indicada para la corrección de la hemostasia en estos pacientes.

En cuanto a la hemofilia B, la deficiencia de ***factor IX*** se debe tratar mediante la administración de concentrado de factor IX, y sólo cuando no se disponga de él se utilizará el plasma (PFC o PBC). Se acepta que una unidad de factor IX por kilogramo de peso corporal incrementa el nivel plasmático de este factor en un 1%. En episodios hemorragíparos menores se deberá calcular una dosis inicial de factor IX que permita alcanzar un nivel del 20%; si se requieren infusiones adicionales, las primeras pueden administrarse cada 12 horas, y las posteriores cada 24 horas. La vida media del factor IX es de 24 horas. Alcanzar niveles del 50% en hemorragias mayores puede resultar más difícil; cuando se use PFC, se recomienda su administración en dosis de 10 mL/kg cada 6-8 horas durante

>> TABLA 9. Principales características del concentrado de plaquetas obtenido a partir de una unidad de sangre total

VOLUMEN
▪ 50-70 mL (puede ser reducido a 10-15 mL).
CONTENIDO
Plaquetas: 5,5 x 10^{10}.
Leucocitos: 0,7 x 10^{9}.
Hematíes: pequeñas cantidades variables.
PREPARACIÓN
▪ Centrifugación diferencial.
DURACIÓN
▪ 3 ó 5 días mantenidas a 22 ± 2° C en agitación suave y continua en circuito cerrado, dependiendo de la calidad del plástico de las bolsas.
EFECTO
▪ Corrección o eventualmente profilaxis de hemorragias de origen plaquetario.
DOSIS
Depende de grado de trombocitopenia, el peso del paciente, los factores de consumo asociados.
▪ Indicativo: 1 unidad eleva el recuento de plaquetas en 12.000 a 15.000/pl/m^2 de superficie corporal. También, 1 unidad por 10 kg de peso corporal eleva el recuento de plaquetas en 50.000/pl.
INDICACIONES
▪ Trombocitopenias por defecto de producción o por exceso de consumo o destrucción.
▪ Trombocitopatías hereditarias (Glaszmann, Bernard-Soulier, etcétera) o adquiridas (aspirina).
RIESGOS
▪ Transmisión de enfermedades (SIDA, Hepatitis B y C, sífilis, CMV, chagas, etcétera).
▪ Contaminación bacteriana (por conservación a temperatura ambiente).
▪ Isoinmunización a antígenos eritrocitarios, leucocitarios o de proteínas plasmáticas (excepcionalmente en neonatos).
▪ Inducción de refractariedad.
▪ EIVH.
▪ Otros.
COMPATIBILIDAD
Todas las pruebas necesarias. Ver Sección 5.

2 días, seguida luego por infusiones dos veces diarias. Por cierto, se debe monitorear atentamente el nivel del factor IX y tratar a cada paciente según su respuesta individual.

> B. Deficiencias de otros factores

Por lo general, en el período neonatal no se manifiestan los déficits de otros factores procoagulantes aunque ocasionalmente pueden originar hemorragia umbilical o asociada a la circuncisión. Constituyen excepciones la ***afibrinogenemia*** y la ***deficiencia de factor XIII***. La afibrinogenemia congénita puede determinar sangrado por el cordón umbilical o a partir de sitios de venopuntura o de la circuncisión. El ***fibrinógeno*** tiene una vida media de 4 a 6 días, y un nivel de 100 mg/dl se considera hemostático; la transfusión de ***crioprecipitados***, dado su alto contenido de fibrinógeno, es el tratamiento a elegir. La hemorragia en el momento de la separación del cordón umbilical, a veces mortal, es frecuente en los neonatos con deficiencia de ***factor XIII***. En el 80% de los casos descritos hubo sangrado umbilical en los primeros días de vida. El nivel hemostático del factor XIII es de sólo 1 al 5% y su vida media de 6 a 10 días. En el tratamiento de la deficiencia congénita de factor XIII se puede utilizar la transfusión de crioprecipitados en dosis de 1 mL/kg, cada 1 ó 2 semanas.

La ***hipoprotrombinemia*** y las raras deficiencias congénitas de los factores V, VII, X y XI, son problemas menos frecuentes en la etapa neonatal. Puede utilizarse en su tratamiento la transfusión de plasma (**únicamente PFC en el déficit del factor V**) en dosis iniciales que oscilan entre 10 y 20 mL/kg, según el nivel hemostático requerido para cada factor.

> C. Plaquetas

Se refiere al lector a Sección 5 de este capítulo

La Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de la Salud de EE. UU. definió que una unidad de concentrado plaquetario (5,5 x 10^{10}) cada 10 kg de peso corporal, eleva el recuento plaquetario de un paciente en 50.000/pl. La dosis equivalente para plaquetas obtenidas por aféresis es de aproximadamente 5cc/kg. Sin embargo, la dosis requerida de plaquetas dependerá en cada caso de la situación clínica del paciente. Las fórmulas precedentes son válidas en las trombocitopenias por defectos de producción.

El recuento postransfusional debe aumentar significativamente y debería descender sólo un *10%* por día. Esto no sucede en las ***trombocitopenias*** destructivas en las que a veces ni siquiera se logra obtener el aumento inicial esperado, debido a que la sobrevida plaquetaria está muy disminuida.

Los CP deberán administrarse a los neonatos en el menor volumen de plasma que sea posible. Esto es especialmente importante para evitar una sobrecarga de volumen cuando se requieren múltiples transfusiones en un período de 24 horas. El volumen habitual de un CP pueden ser muchos mL, pero se han descripto protocolos de centrifugación mediante los cuales es posible reducir su volumen a 10-15 mL por remoción de plasma, sin que ello repercuta adversamente sobre las propiedades funcionales de las plaquetas, y con escasa disminución (del 5 al 15%) en el contenido final de trombocitos del concentrado. Los CP deberán ser isogrupo ABO con el receptor. La transfusión de CP de

grupo O a receptores de grupos A, B o AB es peligrosa, ya que las ***isohemaglutininas anti-A y anti-B***, naturalmente presentes en el plasma de los individuos de grupo O, pueden dar lugar en el pequeño paciente a una prueba de la antiglobulina directa positiva e incluso a hemólisis manifiesta. Si no se dispone de donantes grupo-específicos, se ha propuesto como alternativa remover el plasma del concentrado en el momento previo a la transfusión, resuspendiendo luego las plaquetas resultantes en solución salina. En cuanto al sistema Rh, si bien el antígeno D no es detectable sobre las plaquetas, dada la inevitable contaminación con GR en los concentrados, se considera preferible **evitar** la administración de CP de donantes D+ (R+) en receptores D-, sobre todo en el caso de las niñas, que de sensibilizarse podrían tener problemas futuros en sus propios embarazos. Si la causa de la trombocitopenia obligara a efectuar repetidas y frecuentes transfusiones de CP más allá del período neonatal y no se consiguieran suficientes donantes Rh-, en tales circunstancias se justificaría transfundir ***plaquetas de donantes*** Rh+, pero prescribiendo gammaglobulina hiperinmune anti-Rho (D) a fin de prevenir la inmunización, tal como se ha descripto en los pacientes de mayor edad. Si cada CP contiene como máximo 0,5 mL de hematíes, una dosis total de gammaglobulina anti-Rho (D) protegería a una niña D- de la inmunización por los glóbulos rojos contenidos en 30 CP obtenidos de donantes RH+. Aunque en general la dosis necesaria para el tratamiento de la mayoría de los recién nacidos es un solo CP, en ocasiones pueden requerirse varias unidades. En tales casos, se pueden obtener múltiples unidades de CP de un mismo donante mediante el procedimiento de *trombocitaféresis*, mecanismo por el cual se obtienen varias unidades de concentrados de plaquetas de un solo donante. De esta forma, además, es posible disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas al neonato, al evitar su exposición a plaquetas derivadas de diferentes individuos. Su utilización será fundamental en los niños de mayor edad portadores de plaquetopenias crónicas, que por haber recibido innumerables transfusiones de CP desde su nacimiento pueden haberse sensibilizado a antígenos HLA, volviéndose refractarios a las transfusiones plaquetarias obtenidas de donantes al azar. En tales casos, se deberá seleccionar un donante HLA compatible (puede ser un pariente consanguíneo) que, sometido a repetidas citaféresis, puede cubrir totalmente las demandas transfusionales del niño siempre y cuando éste no sea candidato a trasplante de médula ósea.

Cuando un paciente será transfundido con plaquetas procedentes de un único donante, que es el caso de la inmensa mayoría de los neonatos que sólo requieren el aporte de una unidad de CP, se deberá prestar especial atención a que ese donante no haya ingerido aspirina en los 3 días previos a la donación, ya que en tal caso las plaquetas podrán resultar funcionalmente anormales, con trastornos en su capacidad agregante, dado el efecto del ácido acetil-salicílico sobre la síntesis de endoperóxidos y tromboxanos plaquetarios. También debe tenerse en cuenta que el donante no sea un familiar consanguíneo y evitar de ese modo la sensibilización a antígenos presentes en el componente y la EIVH.

Las principales causas de ***trombocitopenia*** en el período neonatal se describen en la Sección 5 y la Tabla 10 las resume.

>> TABLA 10. Principales causas de trombocitopenia en neonatos

PRODUCCIÓN DISMINUIDA DE PLAQUETAS
Hipoplasia megacariocítica congénita.
Síndrome TAR (trombocitopenia y agenesia de radio).
Trisomías 13 y 18.
Microcefalia.
Trombocitopenia amegacariocítica sin anomalías asociadas.
Procesos infiltrativos.
Leucemia congénita.
Neuroblastoma congénito.
Enfermedad de Letterer-Siwe.
DESTRUCCIÓN AUMENTADA DE PLAQUETAS
Trombocitopenias inmunes.
Autoinmunes (PTI, LES, enfermedades linfoproliferativas en la madre).
Aloinmunes.
Inducidas por drogas (administración de quinidina, sulfonamidas, etcétera, a la madre).
Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt).
Otros estados con CID.
PRODUCCIÓN DISMINUIDA CON DESTRUCCIÓN AUMENTADA
Infecciones.
Grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes).
Bacterianas.
Sífilis congénita.
Osteopetrosis.

En las ***trombocitopenias amegacariocíticas*** o por infiltración medular, la administración de CP dos veces por semana puede ser suficiente para mantener una hemostasia adecuada. El mayor riesgo en estos pacientes es que, en virtud de la naturaleza crónica de la plaquetopenia, pueden aloinmunizarse ante las repetidas transfusiones, y tornarse refractarios. Las transfusiones profilácticas no son útiles en los pacientes con plaquetopenia destructiva.

Los neonatos con ***trastornos plaquetarios cualitativos*** también son destinatarios de la transfusión de CP. Las dosis transfusionales y el tipo de respuesta a los aportes son comparables a los correspondientes a las trombocitopenias no productivas. Los recuentos plaquetarios son normales, y por ello la respuesta a las transfusiones se debe evaluar desde el punto de vista clínico. Tales anomalías cualitativas de la función plaquetaria pueden ser hereditarias, como en los casos de la tromboastenia y el síndrome de Bernard Soulier, o adquiridas, como en el

caso de la ingestión de ***aspirina*** por parte de la madre dentro de los 5 días anteriores al parto.

La ***trombocitopenia neonatal autoinmune*** se describe en la Sección 5. Ocurre en hijos de mujeres con ***púrpura trombocitopénica idiopática*** (PTI), lupus eritematoso sistémico (LES) o procesos linfoproliferativos. Aproximadamente el 80% de los hijos de madres trombocitopénicas serán trombocitopénicos, pero también sufrirá plaquetopenia el 20% de los neonatos cuyas madres se encuentren en remisión de su PTI. La complicación más temible en el neonato es la hemorragia intracerebral, cuyo mayor riesgo ocurre en el período posnatal inmediato; la tasa de mortalidad es de alrededor del 10%. Para disminuir los riesgos del parto vaginal en estos niños, algunos autores recomiendan permitirlo sólo cuando el recuento plaquetario sea superior a 50.000/µl en una muestra de sangre fetal obtenida del cuero cabelludo después de la rotura espontánea o terapéutica de las membranas en las mujeres con PTI. El tratamiento del neonato dependerá de su cifra de plaquetas, de la evolución en el recuento y de la aparición de hemorragias o no. Cuando el neonato está afectado hay acuerdo en administrar corticoides (l-2 mg de prednisona/kg) si el recuento resulta inferior a 50.000 células/µl y se puede utilizar gammaglobulina intravenosa en una dosis de 0,4 a 2 g/kg/día durante 2 a 5 días. De producirse una hemorragia grave o descender el recuento a menos de 10.000 plaquetas/µl, se deberán transfundir CP. Pese a tener una sobrevida muy corta, las plaquetas aportadas pueden ser útiles para controlar la hemorragia. En la mayoría de los RN, la trombocitopenia cede al cabo de 1 ó 2 semanas.

La ***trombocitopenia neonatal aloinmune*** es análoga a la enfermedad hemolítica por Rh fetoneonatal, excepto en que las plaquetas constituyen el blanco hacia el que se dirige el aloanticuerpo. Esto está descrito en detalle en la Sección 5. A diferencia de la enfermedad por Rh, los primogénitos son afectados en el 50% de los casos y los niños subsiguientes entre un 75 y un 80%. La frecuencia de inmunización a este antígeno varía entre 1:1.000 y 1:10.000 según los autores, ya que la presencia de incompatibilidad no significa inmunización segura. La plaquetopenia aloinmune es más grave que la mediada por autoanticuerpos, lo que ocasiona una tasa de mortalidad del 14% por hemorragia cerebral. Las plaquetas maternas son útiles y deben ser lavadas e irradiadas por tratarse de un componente provisto por un consanguíneo, lo que puede acarrear EIVH. Si por cualquier razón no se dispusiera de plaquetas maternas, los CP obtenidos de otros familiares consanguíneos, o bien de otra mujer que hubiera tenido hijos similarmente afectados, podrían ser de utilidad. Las plaquetas procedentes de donantes tomados al azar generalmente serán PLA1 positivo, por lo que resultarán ineficaces.

> D. Transfusión de granulocitos

Durante la primera semana de vida, aproximadamente 1-4/1.000 RN de término padece ***septicemia bacteriana***. En los prematuros la incidencia de sepsis es considerablemente más alta, 6% de ellos se infectan cuando nacen después de un trabajo de parto prolongado (> de 18 hs) y ruptura prematura de membranas.

El promedio de mortalidad neonatal por ***sepsis*** es de alrededor de 15%, con un rango que va desde el 3% en los niños de término hasta 90% en los neonatos prematuros <1.000 g de peso. La ineficacia de la antibioticoterapia y del tratamiento de apoyo en muchos neonatos infectados ha sido atribuida a que los sistemas defensivos del RN resultan críticamente inmaduros. Todos los factores siguientes contribuyen a limitar la capacidad defensiva de los ***neutrófilos*** en el neonato, y tales deficiencias son aún más pronunciadas en los RN prematuros:

1. Disminución de su capacidad quimiotáctica.
2. Disminución de su poder de fagocitosis.
3. Disminución de su actividad bactericida.
4. Retardo en la liberación de neutrófilos por parte de la médula ósea frente a una agresión bacteriana.
5. El pool de reserva medular de neutrófilos es pequeño y comúnmente se agota durante una septicemia.
6. El número y la capacidad proliferativa de las células progenitoras comprometidas con la serie granulocítica son deficientes.

En algunos cuadros clínicos muy bien definidos, en RN neutropénicos cuidadosamente seleccionados, puede tener alguna utilidad la ***transfusión de granulocitos***. Sin embargo, en la actualidad su uso es motivo de controversia (ver Sección 7).

Las principales características del concentrado de granulocitos obtenido por aféresis se detallan en la Tabla 11. Ante la decisión de utilizar este componente, debe irradiarse y no filtrarse para evitar la EIVH, dado que contiene linfocitos.

COMPATIBILIDAD PRETRANSFUSIONAL

Los procedimientos de ***compatibilidad pretransfusional*** para receptores neonatales difieren de los habitualmente aplicados para pacientes adultos o niños mayores, en virtud de que el sistema inmunológico del recién nacido es inmaduro y responde relativamente poco a los estímulos antigénicos durante los primeros 4 meses de vida. Así, por ejemplo, Ludvigsen y cols. comprobaron, con técnicas sensibles, que de 65 recién nacidos que habían recibido 572 transfusiones de diferentes donantes, ninguno desarrolló aloanticuerpos y otros grupos tuvieron iguales resultados. Si se tiene en cuenta, entonces, que los neonatos difícilmente elaboran anticuerpos, aun recibiendo múltiples transfusiones, y que la frecuente extracción de muestras para realizar estudios pretransfusionales contribuiría a la anemia iatrogénica de los recién nacidos enfermos (a su vez la causa más común de indicación transfusional), está claramente justificado que las evaluaciones inmunohematológicas se limiten a aquellas que resultan verdaderamente necesarias.

Así, pues, la investigación pretransfusional inicial debe incluir la determinación del *grupo ABO* y del *factor Rho* (D) en los hematíes del neonato y una prueba para la detección de anticuerpos irregulares, frente a un panel celular comercial constituido por dos poblaciones globulares diferentes entre las cuales estén contenidos todos los antígenos eritrocitarios significativos en la raza blanca,

>> TABLA 11. Principales características del concentrado de granulocitos obtenido por aféresis de donante único

VOLUMEN
▪ 300-500 mL.
PROCEDIMIENTO
▪ Leucaféresis de flujo discontinuo o continuo.
CONTENIDO
▪ Granulocitos: 2 x 10^{10} (con empleo de HES y premedicación al donante con esteroides) hasta 10 x 10^{70} (empleando factores de crecimiento (G-CSF) como premedicación).
▪ Otros leucocitos: 0,4 x 10^{10}-Plaquetas: 6 x 10^{10}
▪ Hematíes: 25 a 50 mL.
DURACIÓN
Conservado a T. Ambiente (20-24 °C) sin agitación, debe ser administrado tan pronto como sea posible, siempre dentro de las 24 hs de recolección.
EFECTO
▪ Puede mejorar la capacidad defensiva del paciente granulocitopénico.
DOSIS
▪ En neonatos: 1 x 10^{9} neutrófilos/kg de peso corporal en un volumen de 15 mL/kg. Se requiere un mínimo de 5 días de tratamiento continuado.
INDICACIONES
▪ En neonatos con sepsis y neutropenia profunda, con recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 3.000/pl y con menos del 7% de las células nucleadas de la MO como metamielocitos o formas más maduras.
▪ Disponibilidad de donantes compatibles para completar un ciclo de tratamiento (5 días).
RIESGOS
▪ Reacciones febriles.
▪ Transmisión de enfermedades (VIH, hepatitis, citomegalovirus, chagas, sífilis, etcétera).
▪ Enfermedad injerto-versus-huésped (la unidad debe ser irradiada).
▪ Síndromes de disfunción respiratoria.
▪ Isoinmunización a antígenos leucocitarios, plaquetarios, eritrocitarios o de proteínas plasmáticas (excepcionalmente en neonatos).
▪ Refractariedad.
▪ Otros.
COMPATIBILIDAD
▪ Para los concentrados de granulocitos se procederá igual que para las transfusiones de sangre total.

con excepción de los antígenos del sistema ABO. Dicha detección de anticuerpos irregulares puede llevarse a cabo indistintamente sobre suero del recién nacido o de la madre. Si la detección resulta negativa, se podrán transfundir al receptor neonatal GRD de grupo 0 ó del grupo ABO que sea compatible tanto con el niño como con la madre, sin necesidad de efectuar pruebas adicionales de compatibilidad durante los primeros 4 meses de vida. En cuanto al factor Rho (D) de los eritrocitos a transfundir, ellos serán Rho (D) negativo en cualquier caso y Rho (D) positivo sólo en los receptores también Rho (D) positivo. En caso de que exista incompatibilidad ABO materno-fetal (a saber: madre 0 e hijo A o B, madre A e hijo B o AB, madre B e hijo A o AB), aconsejamos incluir en la investigación inicial la detección de anticuerpos maternos IgG anti-A o anti-B en el suero neonatal mediante una prueba antiglobulínica, enfrentando el suero del recién nacido a una población de glóbulos rojos que contenga el antígeno ABO presente en el niño pero ausente en la madre. Si en el ensayo inicial se detectara un *anticuerpo irregular* frente al panel comercial, antes de cada transfusión será necesario realizar la correspondiente prueba de compatibilidad y una nueva detección de anticuerpos irregulares frente al panel en el suero del niño. Si en cambio se hubiera obtenido un resultado negativo en la detección, las compatibilidades no serán necesarias en las siguientes transfusiones a efectuar durante el período neonatal. Si en el ensayo inicial que aconsejamos se detectara en el suero del neonato un *anticuerpo IgG del sistema ABO*, pasivamente adquirido, y el niño requiriera ST, ésta deberá prepararse resuspendiendo GRD de grupo 0 en plasma isogrupo con el del neonato o de grupo AB (naturalmente desprovisto de aglutininas ABO).

En *ningún caso se transfundirá ST de grupo 0 a un paciente cuyo grupo sea A, B o AB*; tal conducta significaría desconocer la incompatibilidad menor que surge de la presencia regular de las isohemaglutininas anti-A y anti-B en el plasma de los individuos de grupo 0, con el consiguiente riesgo de hemólisis postransfusional, que puede resultar clínicamente significativa en un receptor neonatal.

Es una conducta común en los Servicios de Medicina Transfusional en los centros de atención neonatológica compleja que se utilicen como norma GR de grupo 0 y plasma y/o plaquetas del grupo AB, para evitar errores en la selección del componente.

En los RN con anemia aplásica, talasemias o cualquier otro padecimiento que presuponga la necesidad de recibir aportes transfusionales regulares o frecuentes, antes de iniciar la terapéutica transfusional es aconsejable realizar la fenotipificación del paciente en los sistemas sanguíneos más significativos (Rh/Hr, Kell, Kidd, Duffy, etcétera). Con el correr del tiempo, estos enfermos pueden desarrollar complejas combinaciones de aloanticuerpos, y el conocimiento inicial de su perfil antigénico favorecerá la selección de sangre compatible en esas circunstancias.

LOS PADRES COMO DONANTES DE SANGRE

A partir de la gran preocupación pública por la transmisión de enfermedades por transfusión, sobre todo el SIDA, muchas

personas solicitan donaciones de sangre dirigidas, especialmente de familiares directos. Esta práctica es motivo de controversia porque muchos estudios comparados mostraron que los donantes dirigidos no eran más seguros que los donantes voluntarios. Los padres como donantes dirigidos pueden exponer a sus hijos a un riesgo aumentado de reacciones transfusionales, ya que existen incompatibilidades que son únicas entre ellos. Por ejemplo:

- El plasma materno puede tener anticuerpos dirigidos contra antígenos paternos. Los glóbulos rojos, los granulocitos, los antígenos plaquetarios y leucocitarios de origen paterno pueden haber sensibilizado a la madre en embarazos previos. En caso de que el niño posea algunos de esos antígenos paternos, al recibir componentes de la madre podría desencadenarse alguna reacción indeseada.
- Asimismo, los anticuerpos formados por la madre pasan la barrera placentaria y están en el plasma del neonato. En caso de recibir componentes del padre: plaquetas, plasma, etcétera, pueden producirse efectos adversos, como por ejemplo una pobre respuesta a una transfusión de plaquetas obtenidas del padre cuando el niño posee en su sangre anticuerpos anti HLA elaborados por la madre (la frecuencia de anticuerpos linfocitotóxicos y granulocitotóxicos en el momento del parto es de 16%).
- Otro de los riesgos de la transfusión de componentes de los padres es la gravísima EIVH de la que ya nos ocupamos.

La conclusión de lo expuesto es que los padres no son donantes aconsejables para los neonatos enfermos, con excepción de los aislados casos en que esta fuente de sangre resulta de elección, como la transfusión de plaquetas de la madre para un recién nacido con púrpura isoinmune, o los GRD maternos para la EXT en la EHFN por anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia.

OBTENCIÓN DE LA SANGRE PARA TRANSFUSIONES NEONATALES. PROGRAMAS DE REDUCCIÓN DE EXPOSICIÓN A MÚLTIPLES DONANTES

En el mercado existe un dispositivo (Steril Connecting Device, SCD, Terumo) que permite conectar diferentes tubuladuras de distintos equipos de bolsas de plástico que se utilizan para transfusión. Esta conexión entre los diferentes juegos de bolsas se realiza en forma estéril por medio de una cuchilla de cobre a alta temperatura que corta los tubos y un sistema de desplazamiento que enfrenta las tubuladuras a unir. Esto permite mantener el circuito cerrado, es decir, libre del ingreso de gérmenes al sistema armado. Asimismo, existen bolsas de transferencia múltiples (4 a 6 bolsas de 70 a 100 mL de capacidad) conectadas entre sí en forma estéril que pueden conectarse por medio del SCD a la bolsa que contiene los GRD a transfundir. Sobre la base de esta tecnología, y conociendo que para realizar pequeñas transfusiones de GRD puede utilizarse una misma unidad de sangre hasta la fecha de su vencimiento sin temer por la toxicidad de esa sangre, se ha desarrollado un programa de reducción a la exposición de donantes en la transfusión a recién nacidos.

Se procede de la siguiente manera: al conocer que se produce el ingreso de un neonato que requerirá ser transfundido en forma frecuente, se designa para él una unidad de GRD lo más joven posible, de grupo O y factor Rho correspondiente al del receptor. Se la filtra con un filtro de leucorreducción de los que poseen bolsa de transferencia conectada a ellos y una vez filtrada la sangre pasa a dicha bolsa de transferencia adosada, que luego es conectada por medio del SCD al juego de bolsas múltiples del que se dispone. Esta bolsa de GRD, siempre y cuando cada extracción de ella se realice en circuito cerrado, puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento de la unidad. En el caso de que el neonato requiera componentes irradiados, la irradiación deberá hacerse en cada transfusión para evitar la toxicidad por liberación de potasio que se produciría si se irradiara la bolsa madre el día de la primera transfusión.

Este mismo procedimiento se realiza para la transfusión de plasma. Se seleccionan bolsas de plasma de grupo AB y antes de congelarlas se conectan con el SCD a un juego de bolsas múltiples, se divide el contenido de la bolsa madre en alícuotas iguales en cada una de ellas y luego se procede a su congelación.

Cuando no se dispone del SCD pueden utilizarse bolsas de extracción cuádruples, que consisten en una bolsa madre con anticoagulante y solución preservadora CPDA y tres bolsas satélites a las que se puede traspasar el contenido de la bolsa madre en circuito cerrado. Por supuesto, una vez abierto el circuito de una de las bolsas, el contenido de ella sólo puede utilizarse durante 24 horas.

Otro de los procedimientos que pueden emplearse en neonatología, en este caso para las cirugías electivas (fundamentalmente cardiovasculares complejas), es la utilización de un donante dirigido al que se le pueden extraer varias unidades completas de sangre con intervalos de 5 a 7 días, como se realiza con las extracciones autólogas en adultos y niños mayores. De este modo, por ejemplo, se pueden obtener tres unidades de sangre y si se previera que el receptor puede necesitar plaquetas, además puede efectuarse un procedimiento de plaquetaféresis en la misma persona, y lograr así realizar la cirugía con los componentes provistos por un solo donante. Este protocolo requiere de un individuo muy comprometido con el paciente, ya que exige una dedicación especial, pero no se recomiedan los donantes familiares por los problemas ya expuestos.

PROGRAMA DE DONANTES AMBULANTES (*WALKING DONOR PROGRAM*)

Mencionamos esta metodología con el objeto de **desalentarla** debido a que lamentablemente aún se practica en algunas instituciones. Consiste en extraer sangre a los donantes, en general personal hospitalario, en jeringas heparinizadas para su inmediata administración a pacientes neonatológicos. En el pasado, este procedimiento ha generado enormes controversias: adhesiones por parte de algunos neonatólogos y rechazos por parte de muchos hemoterapeutas. Actualmente, todos consideran el Walking Donor Program un vestigio de épocas menos sofisticadas.

Deseamos mencionar aquí las desventajas que implica dicha práctica:

- Las transfusiones se efectúan sin el conocimiento del Banco de Sangre.
- Las transfusiones realizadas no son incorporadas a un registro o una ficha personal de transfusiones, ni queda documentado quién y cuándo actuó como donante; no se efectúan pruebas de compatibilidad sanguínea.
- No se dispone de una muestra del donante para efectuar investigaciones en el caso de que ocurran complicaciones transfusionales.
- Existen riesgos por exceso de heparina.
- Posibilidad de contaminación por técnica inapropiada (por ej., desinfección inadecuada del pliegue del codo del donante).
- Sólo se dispone de sangre total, y se prescinde de la factibilidad de transfundir componentes sanguíneos.
- Omisión de pruebas serológicas al donante, con el consiguiente riesgo de enfermedades transmisibles por transfusión. Los donantes que habitualmente participan del banco viviente son médicos y enfermeras de la nursery, que, por su trabajo en contacto permanente con pacientes y con sangre, son considerados de mayor riesgo que la población general en cuanto a la posibilidad de transmisión de hepatitis y CMV.
- Administración de la sangre directamente mediante jeringa, prescindiendo del uso obligado de filtros.
- Utilizan sangre de padres sin irradiar con alto riesgo de producción de GVHD.

ADMINISTRACIÓN DE LA TRANSFUSIÓN

A menudo, resulta dificultoso obtener un *acceso vascular* en el neonato pequeño y en cualquier recién nacido que requiera infusiones intravenosas durante largo tiempo. Para la administración de sangre se debe elegir una vena de calibre suficiente como para colocar una aguja 23 ó 25 G o un catéter vascular 22 ó 24 G. Las *bombas* de infusión continua con jeringa han resultado lo más apropiado para la transfusión de GR a través de agujas de pequeño calibre. En los hematíes de 9 días, la hemólisis resultó llamativamente mayor a velocidades de flujo más lentas, mientras que este efecto no se verificó con los eritrocitos de 2 días. Estos dispositivos permiten controlar el volumen y la velocidad de la transfusión; en general, la tasa de flujo en las transfusiones neonatológicas debe ser inferior a 10 mL/kg/hora. Los GR se suelen administrar en 3-4 mL/kg/h (10 mL/kg en 3-4 horas).

Debido a que la velocidad de infusión es lenta, por lo general no es necesario calentar la sangre en las transfusiones de pequeño volumen. En cambio, la sangre para realizar EXT debería alcanzar por lo menos la temperatura ambiente. Esto se puede lograr dejando la unidad de sangre fuera del refrigerador durante 1 ó 2 horas antes del recambio, o por medio *de calentadores mecánicos*, que deben estar equipados con un termómetro visible y una alarma audible. En ningún caso se debe termostatizar la sangre por encima de 37° C ni calentarla debajo del pasaje de agua corriente caliente. Recientemente, se ha advertido que puede ocurrir hemólisis cuando los productos sanguíneos son sometidos a radiación infrarroja al transfundir a neonatos ubicados en incubadoras radiantes, lo que es particularmente posible si se usan jeringas con sangre conectadas a bombas de infusión para administración a flujo lento, expuestas a la radiación.

Tanto la ST como sus distintos componentes deben filtrarse previamente a su administración. El empleo de los filtros convencionales para sangre, cuyos poros tienen de 170 a 200 p, también es adecuado para las transfusiones neonatales. El uso de filtros de microagregados, que en sus poros de 20 a 40 p retienen plaquetas y leucocitos en degeneración y mallas de fibrina que se forman en la sangre después de 5 días de almacenamiento o más, puede estar indicado en la transfusión masiva (bomba de circulación extracorpórea en la CCV).

Los filtros de leucorreducción de tercera generación, que permiten obtener componentes con un residuo de leucocitos menor de 1 x 10, están indicados cuando se requieren componentes de bajo riesgo para CMV. Este tipo de filtración puede realizarse antes del almacenamiento de la unidad o posteriormente. En este último caso, la filtración debería hacerse no después de 24 hs de almacenamiento, ya que pasado ese tiempo comienzan a fraccionarse los leucocitos, el CMV puede quedar libre y, en ese caso, la filtración resultaría menos eficiente. Su uso, al eliminar los leucocitos, también elimina algunas de las reacciones transfusionales asociadas con la liberación de componentes de éstos cuando son destruidos, como por ejemplo las debidas a citoquinas, histamina, etcétera.

Otro aspecto práctico a tener en cuenta es que *ninguna droga o medicación*, aunque fuera destinada a uso endovenoso, debe adicionarse a la sangre o sus componentes, con la sola excepción de la solución de CINA al 0,9%. La solución de dextrosa al 5% en agua provoca hemólisis por desequilibrio osmótico y la solución de Ringer, en cambio, por su alto contenido en calcio ionizado (3 mEq/l) puede revertir el efecto anticoagulante de las soluciones citratadas, induciendo la formación de coágulos. El contacto de cualquiera de estas dos soluciones con la sangre en los equipos de administración está contraindicado.

EXSANGUINOTRANSFUSIÓN

La ***exsanguinotransfusión*** (EXT), actualmente en mucho menos uso, sirve para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia no conjugada y sólo cuando la fototerapia no es eficaz. Este tema se trata en otro capítulo de este libro, por lo que aquí solamente se describirán dos aspectos que tienen que ver estrictamente con la hemoterapia: la selección de sangre y la preparación adecuada de los componentes a utilizar.

SELECCIÓN DE LA SANGRE

En la mayoría de los casos, para verificar la compatibilidad, se emplea el suero materno y los hematíes a transfundir de-

berán ser compatibles con sus anticuerpos ABO, como también con cualquier otro anticuerpo responsable del ***proceso hemolítico***. En ***incompatibilidad ABO***, los eritrocitos a usar deben ser del grupo 0. Si el anticuerpo involucrado es anti-Rho (D), las células serán necesariamente Rho (D) negativo, y si la madre y el niño pertenecen al mismo grupo ABO, será preferible usar glóbulos grupo-específicos. Si el anticuerpo patogénico no es anti-Rho (D), los eritrocitos a seleccionar podrán ser Rho (D) positivo, siempre y cuando el neonato también lo sea.

El **suero de la madre** constituye la muestra elegida para compatibilizar los glóbulos destinados a una EXT, ya que está disponible en gran cantidad y contiene al anticuerpo responsable en elevada concentración. Si por algún motivo no se contara con la muestra materna, se efectuarán las correspondientes compatibilidades con *suero del niño, o un eluido de sus glóbulos rojos, o ambos*. Ni el suero ni el eluido aisladamente son ideales. El eluido provee una preparación concentrada del anticuerpo patogénico, pero no contiene eventuales anticuerpos de origen materno contra antígenos ausentes en los eritrocitos del niño. El suero, por el contrario, puede no aportar una concentración suficiente del anticuerpo agresor, si la mayor parte del anticuerpo se encuentra ligado a las células. El uso de uno o de ambos, sin embargo, será preferible a postergar la EXT en espera de conseguir una muestra de la madre. Si se requiere más de una EXT, se aplicarán los mismos pasos para seleccionar la sangre que en la primera oportunidad.

Afortunadamente, el suero materno raras veces contiene un anticuerpo dirigido hacia un *antígeno de alta incidencia en la población*, de forma tal que no sea posible hallar sangre compatible. Cuando no hay sangre copatible se recomienda lo siguiente:

1. Compatibilizar el suero materno con glóbulos obtenidos de los hermanos de la propia madre, quienes como ella pueden carecer del antígeno en cuestión.
2. Si no hubiere hermanos disponibles o éstos resultaran incompatibles, con la aprobación del obstetra se podrá extraer una unidad de ST a la madre: sus GR resuspendidos en plasma ABO o en plasma AB compatible con el niño serán apropiados para la EXT.
3. Si el procedimiento anterior no fuera posible y la situación clínica del neonato lo exigiera, la EXT deberá ser ejecutada aun con sangre incompatible: esto es preferible a no realizarla. En estas condiciones, seguramente se requerirá más de una EXT, pero el resultado final puede ser igualmente bueno.
4. Finalmente, cuando no se deba o no se pueda realizar la EXT con ST grupo-específica al recién nacido, los GR escogidos deberán ser reconstituidos con PFC de grupo AB o isogrupo al paciente.

PREPARACIÓN DE LOS COMPONENTES SANGUÍNEOS

Se recomienda que el volumen de sangre a utilizar en una EXT sea igual al doble de la volemia del recién nacido; no son necesarios volúmenes mayores ya que tanto la bilirrubina como los anticuerpos, eritrocitos sensibilizados u otros productos indeseables se eliminan en forma cada vez menos eficiente hacia el final del recambio. En el caso de que la EXT se efectúe empleando GR recombinados con PFC, la siguiente fórmula permitirá obtener, en el niño de término, un hematocrito de 50% al concluir el recambio de dos volemias:

1. Volumen total requerido para la EXT (mL)= peso (kg) x 85 x 2
2. Volumen absoluto de GR requerido para obtener un Hto de 50%= resultado de (1)/2
3. Volumen real (mL) de GR requerido= resultado de (2) ÷ 0,7 (Hto aproximado de los GR)
4. Volumen real (mL) de PFC requerido= (1) - (3)

Es importante mezclar la unidad de sangre durante la EXT; en caso contrario, hacia el final del procedimiento la sangre no presentará el hematocrito deseado. En la última alícuota removida en la EXT será conveniente determinar la bilirrubina y el hematocrito del RN.

EXANGUINOTRANSFUSIÓN PARCIAL (ERITROCITAFÉRESIS)

El hallazgo de un hematocrito superior a 65% o de una concentración de Hb mayor a 22 g/dl en el curso de la primera semana de vida es considerado indicativo de ***policitemia***, situación que se presenta en el 5% de los neonatos. A medida que el hematocrito se eleva de 50%, la viscosidad sanguínea aumenta exponencialmente y el transporte de oxígeno disminuye. El niño posee una capacidad limitada para incrementar el gasto cardíaco y compensar la hiperviscosidad, por lo que puede desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. La policitemia neonatal debe tratarse, sea o no sintomática. Si no se la trata, la hiperviscosidad resultante puede causar rémora sanguínea, hiperbilirrubinemia, reducción de la oxigenación tisular y producción de microtrombos. Muchos órganos pueden resultar afectados, ocasionando daño neurológico o pulmonar, insuficiencia renal o enterocolitis necrotizante. Un grupo de riesgo especial lo constituyen los RN hijos de madre diabética o los de bajo peso.

El tratamiento se efectúa practicando una ***EXT parcial***, procedimiento comúnmente denominado ***sangría-transfusión***, cuyo único objetivo es hacer descender el hematocrito a menos de 60%. Para ello, la ST removida es reemplazada con cristaloide (solución fisológica).

Para calcular la cantidad de solución necesaria para el recambio se han propuesto las siguientes fórmulas:

$$\frac{\text{Vol. sanguíneo x (Hb observada - Hb deseada)}}{\text{Hb observada}}$$

$$\frac{\text{Vol. sanguíneo x (Hto observado - Hto deseado)}}{\text{Hto observado}}$$

AUTOTRANSFUSIÓN

Se define como ***autotransfusión*** o ***transfusión autóloga*** a la transfusión de sangre que ha sido extraída previamente del propio receptor. Esta práctica, cuyo empleo hoy en día está ampliamente difundido en la población adulta en sus diferentes modalidades (pre, peri e intraoperatoria), en el futuro puede llegar a desempeñar cierto rol en la hemoterapia neonatológica. La necesidad de resucitar con rapidez a un RN hipotenso sin la demora requerida por los mecanismos habituales del Banco de Sangre ha generado interés en la obtención de *sangre placentaria* con fines transfusionales. Tal procedimiento puede considerarse como una suerte de autotransfusión infantil.

La conclusión es que la sangre placentaria conservada hasta 7 días es un producto adecuado aguarda la correspondiente comprobación clínica, y su administración aún debe considerarse experimental. Subsisten los mayores obstáculos que son: 1) determinar si la cantidad de sangre obtenida de la placenta es suficiente para evitar el uso de sangre homóloga, y 2) garantizar su calidad y esterilidad durante su almacenamiento.

Las principales ventajas de la autotransfusión serían: rápida disponibilidad, ausencia del riesgo de transmisión de hepatitis u otras virosis, ausencia del riesgo de la EIVH, imposibilidad de reacciones hemolíticas u otros efectos adversos mediados inmunológicamente, aceptación de su empleo por parte de grupos religiosos que objetan el uso de sangre homóloga, etcétera. Su mayor desventaja radicaría en las posibilidades de sepsis postransfusional por contaminación de la sangre placentaria. Sobre este punto las experiencias de los distintos autores son contradictorias, quizá debido a diferencias en las técnicas empleadas.

EFECTOS DESFAVORABLES DE LA TERAPÉUTICA TRANSFUSIONAL EN NEONATOS

La transfusión de cualquier producto puede generar efectos indeseables. Se decriben varios en otras secciones de este libro. En la Tabla 12 se mencionan las reacciones transfusionales más comunes, inmediatas o tardías. Muchos de los efectos adversos son iatrogénicos y, por ende, evitables, y muchas de las complicaciones mencionadas ocurren sobre todo en el curso de las EXT y no en relación con transfusiones simples.

A diferencia de lo que ocurre en el caso de los adultos, sólo una ínfima parte de las complicaciones transfusionales obedece a una patogenia inmune. En efecto, dada la inmadurez inmunológica que caracteriza al recién nacido, tanto las reacciones febriles (que generalmente se relacionan con la presencia de anticuerpos leucocitarios en el receptor), como las reacciones alérgicas, constituyen en su caso una excepción. En cuanto a las *reacciones inmunológicas hemolíticas*, también son rarísimas por la misma causa, es decir, la incapacidad neonatal para elaborar aloanticuerpos. Sin embargo, podrían producirse por la presencia de *aloanticuerpos maternos* transferidos pasivamente (de allí que en ningún caso se deba pasar por alto la investigación

>> **TABLA 12.** Principales efectos desfavorables de la hemoterapia en neonatos

INFECCIONES
▪ Virales (hepatitis B y C, CMV, SIDA, HTLV, etcétera)
▪ Bacterianas (sífilis, brucelosis, contaminación con estafilococos, etcétera)
▪ Parasitarias (enfermedad de chagas, toxoplasmosis, paludismo, etcétera)
REACCIONES METABÓLICAS
▪ Hipoglucemia e hiperglucemia
▪ Hiperpotasemia
▪ Hipocalcemia
▪ Acidosis
REACCIONES CARDÍACAS Y VASCULARES
▪ Sobrecarga circulatoria
▪ Perforación de un vaso
▪ Hiperviscosidad
▪ Tromboembolismo
REACCIONES INMUNOLÓGICAS
▪ Aloinmunización a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios, de proteínas plasmáticas
▪ Hemólisis
▪ Enfermedad injerto-versus-huésped
REACCIONES HEMATOLÓGICAS - TROMBOCITOPENIA
▪ Coagulopatía
▪ Sobreheparinización
COMPLICACIONES DIVERSAS
▪ Hipotermia
▪ Embolia aérea
▪ Hemólisis no inmunológica (daño térmico, desequilibrio osmótico, causa mecánica, etcétera)
▪ Shock endotoxémico por sangre contaminada
▪ Injuria pulmonar
▪ Hipervolemia
▪ Enterocolitis
▪ Otras
Este listado no pretende ser exhaustivo

de anticuerpos irregulares, según los criterios antes reseñados), por la infusión de *isoanticuerpos en el plasma* de la unidad administrada, o por los denominados *errores administrativos*, que en general consisten en la equivocación de la unidad a transfundir o del paciente a ser transfundido. En este sentido, todos los recaudos que puedan tomarse para la correcta identificación de un neonato adquieren un valor esencial. Es altamente recomendable reagrupar al niño en el momento previo a la transfusión para salvar a tiempo este tipo de errores que, por ser humanos, no han resultado erradicables ni en los centros más prestigiosos.El Servicio de Medicina Transfusional no deberá recibir muestras que no estén satisfactoriamente identificadas.

Por último, otra causa de preocupación es la posibilidad de transmitir *enfermedades infecciosas* al neonato a través de la transfusión de sangre, sus componentes y derivados. Además del problema de la transmisión de CMV, que es crucial para el prematuro de bajo peso, también reviste gran importancia la posible transmisión de otras virosis, riesgo común a mayor número de transfusiones en neonatos, y a mayor número de donantes adultos. La exposiciones a diferentes donantes aumenta el riesgo significativamente, aunque no en forma directamente proporcional. Antes de comenzar a realizarse la prueba del anticuerpo anti-HIV se observó que la cantidad de infecciones por la vía transfusional en los niños era de 15%, cifra sensiblemente mayor comparada con el 2% correspondiente a los adultos. Estos datos son muy antiguos, pero son interesantes para describir la importancia del riesgo transfusional en esta población, y suficientes para estimular nuestra preocupación para reducir la exposición a un alto número de donantes en nuestros pacientes.

Como se puede apreciar, la terapéutica transfusional no está desprovista de riesgos. Por ello no debemos seguir usando productos sanguíneos tan liberalmente como en el pasado. Ante cada presunta indicación, se deberán *evaluar esos riesgos frente a los beneficios potenciales*.

BIBLIOGRAFÍA

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2.009.
- Sola A. Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2.001.
- Sola A. Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1.987-1.993.
- Adner M., Fisch G., Starobini S., et al. Use of Compatible Platelet Transfusions in Treatment of Congenital Isoimmune Thrombocytopenic Purpura. N. Engl. J. Med., 280:244, 1.969.
- Akerblom O., Kreuger A. Studies on Citratephosphate-Dextrose (CPD) Blood Supplement with Adenine. Vox Sang., 29:90, 1.975.
- Alverson D.C., Isken V.H., Cohen R.S. Effect of Booster Blood Transfusions on Oxygen Utilization in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. J. Pediatr. 1.988; 113 :7226.
- American Association of Blood Banks: Technical Manual 12th Ed. A.A.B.B., Arlington, 1.996.
- Amman A., Cowan M., Wara D., et al. Acquired Immunodeficiency in an Infant: Possible Transmission by Means of Blood Products. Lance T, 1:9S6, 1.983.
- Anderson K.C. Clinical Indicationes for Blood Component Irradiation. En: Baldwin, M.L., Jefferies, L.C., Eds.; Irradiation of Blood Components. Bethesda, MD American Association of Blood Banks, 1.992:31-49.
- Andrew, Maureen. Transfusion in the Newborn: Plasma Products. En: Perinatal Transfusion Medicine. Arlington VA: AABB, 1.990.
- Andrew M., Kelton J. Trombocitopenia Neonatal. Clínicas de perinatología, 2:373, 1.985.
- Ashenhurst J., Langehennig P., Seeler R., et al. Hemolytic Anemia due to Anti-B in Antihemophiliac Factor Concentrates. J. Pediatr., 88.257, 1.976.
- Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmounohematología. Normas de medicina transfusional. AAHI. Edición 1.997.
- Baehner R., Strauss H. Hemophilia in the First Year of Life." N. Engl. J. Med., 2 75:524, 1.966.
- Balin A., Koren G., Hasu N., Zipursky A. Evaluation of a New Method for the Prevention of Neonatal Anemia. Pediatr Res., 25:274-5, 1.989.
- Ballard R., Drew L., Hufnagle K., et al. Acquired Cytomegalovirus Infection in Preterm Infants. Am. J. Dis. Child, 133:482, 1.979.
- Barnard D. Trastornos hemorrágicos hereditarios en el neonato. Clínicas de perinatología, 2: 321, 1.985.
- Benesch R. Intracellular Organic Phosphates as Regulators of Oxygen Release by Haemoglobin. Nature, 211:618, 1.969.
- Benson J., Boden S., Tobin J. Cytomegalovirus and Blood Transfusion in Neonates. Arch. Dis. Child., 54:538,1.979.
- Beutler E. Preservation of Liquid Red Cells. En: Rossi E.C., Simon T.L., Moss G.S. Eds. Principies of Transfusion Medicine. Baltimore, M.D., Williams and Winkins, 1.991. 47-56.
- Bhumbra N., Nanker V.I.S. Cytomegalovirus Infection. Overview and New Developments. Postgrad. Med., 73:62, 1.983.
- Blajchman M., Sheridan D., Rawls W. Riesgos de la Transfusión de Sangre en Neonatos. Clínicas de Perinatología, 2-41 7, 1.984.
- Blanchette V., Zipurski A. Evaluación de la anemia en los neonatos. Clínicas de Perinatología, 2:507, 1.985.
- Blank J.P., Sheagren T.G., Cajaria J., et al. The Role of RBC Transfusion in the Premature Infant. Am. J. Dis. Child. 138 :831-3, 1.984.
- Bleyer W., Skinner A. Fatal Neonatal Hemorrhage after Maternal Anticonvulsant Therapy. JAMA, 235:626, 1.976.
- Bohm N., Kleine W., Enzel U. Graft versus Host Disease in Two Newborns after Repeated Blood Transfusions Because of Rhesus Incompatibility. Beit. Pathol., 160:381, 1.977.
- Brady M., Anderson D., Milam J., et al. Prevention of Posttransfusion Cytomegalovirus Infection in Neonates by the Use of Frozen-Washed Red Blood Cells. Clinical Research, 30:895, 1.982.
- Brandes J., Roth E., Berk P., et al. Collection and Preservation of Human Placental Blood. Transfusion, 23:325, 1.983.
- Butch Suzanne H. Preparation of Component for Pediatric Patients Boutique Blood Component. En: Supporting the Pediatric Transfusion Recipient. Bethesda, M.D., AABB, 1.994.

- Butch S. Technical Aspects of Transfusion. En: Hemotherapy of the Infant and Premature. Pág. 95. American Association of Blood Banks, 1.983.
- Button L., De Wolf W., Newburger P. The Effect of Irradiation on Bloods Components. Transfusion, 21:419,1.981.
- Cairo M.S., Christensen R, Sender L.S., et al. Results of a Phase 1/II Trial of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor in Very Low Birthweight Neonates: Significant Induction of Circulatory Neutrophils. Blood, 1.995; 86:2509-15.
- Cairo M.S. The Use of Granulocyte Transfusions in Neonatal Sepsis» Transfus. Med. Rev., 1.990; 4:14-22.
- Carreras L.A., Del Pozo A., Kohan A. Ausencia de formación de anticuerpos eritrocitarios en 52 neonatos Politransfundidos. Resumen de Poster. Congreso Latinoamericano de Medicina Transfusional, 1.991.
- Carreras Vescio L.A., Salamone H., Marletta J. Las reacciones transfusionales inmunológicas. Rev. Arg. Transf X: 29, 1.984.
- Carreras Vescio L.O. Prostaglandinas y función plaquetaria. Sangre (Barcelona), 24:303, 1.979.
- Carreras Vescio L.O. Alteraciones de la hemostasia en el paciente agudo. Rev. Arg. Transf., XII. 9, 1.986.
- Christensen R., Anstall H., Rothstein G. Depletion of Neutrophils during Neonatal Septicemia: Mechanisms Involved and Experimental Treatments. En: Hemotherapy of the Infant and Premature, Pág. 51. American Association of Blood Banks, 1.983.
- Christensen R., Mac Farlane J., Taylor N., et al. Blood and Marrow Neutrophils During Experimental Group B Streptococcal Infection: Quantification of the Stem Cell, Proliferative, Storage and Circulating Pools. Pediatr. Res., 16:549, 1.982.
- Christensen R., Rothstein G., Anstall H., et al. Granulocyte Transfusions in Neonates with Bacterial Infection, Neutropenia, and Depletion of Mature Marrow Neutrophils. Pediatrics, 70: 1, 1.982.
- Christensen R., Rothstein G. Exhaustion of Mature Marrow Neutrophils in Neonates with Sepsis. J. Pediatr., 96:316, 1.980.
- Cohen A., Sherwood W., Busch S. Transfusion Therapy for Hemolytic Disease of the Newborn. En: Sherwood, W., Cohen A., Transfusion Therapy: The Fetus, Infant and Child, Págs. 113-126. Masson Publ. USA. Inc.; New York, 1.980.
- Committee on Nutrition. Vitamin K Compounds and the Water-Soluble Analogues Used in Therapy and Prophylaxis in Pediatrics. Pediatrics, 28:500, 1.961.
- Conway S., Howel D., et al. Prophylactic Intravenous Inmunoglobulin in Preterm Infants: A Controlled Trial. Vox Sang., 1.990; 59:6-10.
- Cordle Delores G. Supporting the Pediatric Transfusion Recipient. Bethesda, M.D. American Association of Blood Banks, 1.994.
- Dallman P. Iron, Vitamin E and Folate in the Preterm Infant. J. Pediatr., 85:742, 1.974.
- Davey R. The Effect of Irradiation on Blood Componentes, Irradiation of Blood Componentes. Bethesda, M.D.; AABB, 1.992.
- De Curtis M., Vetiano G., Romano G., el al. Improvement of Phagocytosis and Nitroblue Tetrazolium Reduction after Exchange Transfusion in Two Preterm Infants with Severe Septicemia. Pediatrics, 70:829, 1.982.
- De Curtis M., Romano G., Scarpato N., et al. Transfusions of Polymorphonuclear Leukocytes in an Infant with Necrotizing Enterocolitis and a Defect of Phagocytosis. J. Pediatr., 99:665, 1.981.
- Delage G. Transfusion-Transmitted Infections in the Newborn. Transfus. Med. Rev., 1.995; 9:271-6.
- Delivoria - Papadopoulos M., Martens R., Anda Y.E., et al. Neonatal Oxygen Transport: The Role of Exchange Transfusion. En: Sherwood W., Cohen A. Transfusion Therapy: The Fetus, Infant and Child, Págs. 63-74. Masson Pubi. USA. Inc., New York, 1.980.
- Delivoria - Papadopoulos M., Roncevic N., Oski F. Postnatal Changes in Oxygen Transport of Term, Premature, and Sick Infants; The Role of Adult Hemoglobin and Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate. Pediatr. Res., 5:235, 1.971.
- Friedman Z., Hanley W., Radde J. Lonized Calcium in Exchange Transfusion with THAM Buffered ACD Blood. Can. Med. Assoc. J., 107:742, 1.972.
- Gibson J., Leff R., Roberts R. Effects of Intravenous Delivery Systems on Infused Red Blood Cells. Am. J. Hosp. Pharm., 41:468, 1.984.
- Gili F., Schwartz E. Platelet Transfusion as a Diagnostic and Therapeutic Aid (Abstract). Pediatr., Res., 5:72, 1.971.
- Gill F. Transfusion Therapy for Coagulation Dissorders in the Newborn Infant. En: Sherwood W., Cohen A.; Transfusion Therapy: The Fetus, Infant and Child, Págs. 75-94. Masson Publ. USA. Inc., 1.980.
- Gillaner, Christensen, Suen, Y., et al. A Randomized, Placebo Controlled of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Administration in Newborn Infans with Presumed Sepsis: Significant Induction of Peripheral and Bone Marrow Neutrophilia. Blood, 1.994; 84:1427-33.
- Glader B., Buchanan G. The Bleeding Neonate. Pediatrics, 58:548, 1.976.
- Glassman A. Pediatric Transfusion: Considerations by Age and Blood Component. Southern Med. J., 75:722, 1.982.
- Golden S., Petit N., Mapes T., et al. Bacteriologic Assessment of Autologous-Cord Blood for Neonatal Transfusion. Am. J. Obstet. Gynecol., 149:907, 1.984.
- Goldman M., Delage G. The Role of Leucodepletion in the Control of Transfusion-Transmitted Disease. Transfus. Med. Rev., 1.995. 9:9-19.
- Goudemand M., Salmon C. Immuno-Hematologie et Immunogenetique. Flammarion Medecine-Sciences, Paris, 1.980.
- Greenberg J., Sacher R. Exchange Transfusion in the Newborn. En: Hemotherapy of the Infant and Premature, Pág. 69. American Association of Blood Banks, 1.983.
- Hathaway W., Brangle R., Nelson T., et al. A Plastic Anemia and Alymphocytosis in an Infant with Hypogammaglobulinemia: Graft-Versus-Host Reaction? J. Pediatr., 68:713, 1.966.
- Hathaway W. The Bleeding Newborn. Semin. Hematol., 12:175, 1.975.
- Hattersley P., Goetzman B., Gross S., et al. A Walking Blood Donor Program for Seriously Ill Premature Infants. Transfusion, 16:366, 1.976.
- Haver J., Thurer R., Dawson R. Autotransfusion. Elsevier North-Holland, New York, 1.981.
- Hey E., Kohlinsky S., O'Connell B. Heat-Losses from Babies during Exchange Transfusion. Lancet, 1:335, 1.969.
- Hirsh J., Cade J., O'Sullivan E. Clinical Experience with Anticoagulant Therapy during Pregnancy. Br. Med. J., 1:2 70, 1.970.
- Howard J., Perkins H. The Natural History of Alloimmunization to Platelets. Transfrsion. 18:496, 1.978.
- Howland W. Calcium, Potassiun and Ph Changes during Massive Transfusion. En: Symposium on Massive Transfusion, Pág. 17. American Association of Blood Banks, 1978.
- Huestis D., Bove J., Busch S. Practical Blood Transfusion. 3rd. Ed. Little&Brown Company, Boston, 1.981.
- Kaden B., Rosse W., Hauch T. Immuno Thrombocytopenia in Lymphoproliferative Diseases. Blood, 53:545, 1.979.

- Kakaya R., Morrison F., Halbrook J., et al. Problems with a Walking Donor Transfusion Program. Transfusion, 19:577, 1.979.
- Kelton J., Blanchette V., Wilson W., et al. Neonatal Thrombocytopenia due to Passive Immunization. Prenatal Diagnosis and Distinction between Maternal Platelet Alloantibodies and Autoantibodies. N. Engl. J. Med., 302:1401, 1.980.
- Kelton J., Giles A., Neame P., et al. Comparison of Two Direct Assays for Platelets Associated Igg (PAIGG) in Assessment of Immune and Nonimmune Thrombocytopenia. Blood 55:424, 1.980.
- Kevy S., Fosburg M., Wolfe L. The Use of Platelets, Plasma and Plasma Derivatives in the Newborn. En: Hemotherapy of the Infant and Premature, Pág. 37. American Association of Blood Banks, 1.983.
- Kilmartin J. Interaction of Haemoglobin with Protons, CO_2 and 2,3- Diphosphoglycerate. Br: Med. Bull, 32:209, 1.976.
- O'Connor N.T.J., Mackintosh P. Transfusion Associated Graft versus Host Disease in an Immunocompetent Patient. J. Clin. Pathol., 1.992; 45 :621-22.
- Oberman H. Replacement Transfusion in the Newborn Infant: A Commentary. J. Pediatr., 86: 586, 1.975.
- Oberman H. Transfusion of Neonatal Patient. Tranfusion, 14:183, 1.974.
- Oski F., Naiman J. Hematologic Problems in the Newborn. 3rd. Ed. W.B. Saunders, New York, 1.982. 114. Parkman R., Mosier, D. Umansky, L., et al. Graft-Versus-Host Disease after Intrauterine and Exchange Transfusions for Hemolytic Disease of the Newborn.
- Paxson, C. Collection and Use of Autologous Fetal Blood. Am. J. Obstet. Gynecol., 134:708, 1.979.
- Pearson H., McIntosh S. Neonatal Thrombocytopenía. Clin. Haematol., 7:111, 1.978.
- Pearson H., Shulman N., Marder V., et al. Isoimmune Neonatal Thrombocytopenic Purpura. Clinical and Therapeutic Considerations. Blood, 23:154, 1.964.
- Pelet B. Exchange Transfusion in Newborn Infants: Effects on Granulocyte Function. Arch. Dis. Child., 54:687, 1.979.
- Pelszynski M., Moroff G., Luban N., et al. Dose Dependent Lymphocyte Inactivation in Red Blood Cell (RBC) Units with Gamma Irradiation (Abstract). Transfusion, 1.991; 31(Suppl) 175.
- Perutz M. Stereochemistry of Cooperative Effects in Haemoglobin. Nature, 237, 495, 1.972.
- Perutz M. Structure and Mechanism of Haemoglobin. Br. Med. Bull., 32:195, 1.976.
- Pflieger H. Graft versus Host Disease Following Blood Transfusions. Blut, 46:61, 1.983.
- Pineda A., Braica S., Taswell H. Hemolytic Transfusion Reaction: Recent Experience in a Large Blood Bank. Mayo Clin. Proc., 53:378, 1.978.
- Pollock J., Bowman J. Placenta Transfer of Rh Antibody (Anti-D Igg) during Pregnancy. Vox Sang., 43:327, 1.982.
- Ramamurthy R., Brans Y. Neonatal Polycythemia: Criteria for Diagnosis and Treatment. Pediatries, 68:168, 1.981.
- Reznikoff-Etievant M.R. Management of Alloimmune Neonatal and Antenatal Thrombocytopenia. Vox Sang., 1.988; 55 :193-201.
- Rogers M.F., Thomas P.A., Starcher E.T., et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome in Children: Report of the Centers for Disease Control National Surveillance, 1.982-85. Pediatr., 1.987; 79:1008-14.
- Rosen R., Huestis D., Corrigan J. Acule Leukemia and Granulocyte Transfusion: Fatal Graft Versus Host Reaction Following Transfusion of Cells Obtained from Normal Donors. J. Pediatric, 93: 268, 1.978.
- Rosenthal A. Hemodynamics in Physiologic Anemia of Infancy (Editorial). N. Engl. J. Med. 1.982; 306:538-40.
- Ryden S., Oberman H. Compatibility of Common Intravenous Solutions with CPD Blood. Transfusion, 15:250, 1.975.
- Sandler S., Grumet F. Posttransfusion Cytomegalovirus Infections. Pediairics, 69:650, 1.982.
- Scanlon J., Krakaur R. Hyperkalemia Following Exchange Transfusion J. Pediatr., 96:108, 1.980.
- Schiff D., Aranda J., Colle E., et al. Metabolic Effects of Exchange Transfusions. 11. Delayed Hypoglycemia Following Exchange Transfusion with Citrated Blood. J. Pediatr., 79:589, 1.971.
- Schiffer C.A. Granulocyte Transfusions: An Overlooked Therapeutic Modality. Transfiis. Med. Rev., 1.990; 4: 2-4.
- Schiffer C., Slichter S. Platelet Transfusions from Single Donors. N. Engl. J. Med., 307: 245, 1.982.
- Schmidmeier W., Feil W., Gebhart W., et al. Fatal Graft versus Host Reaction Following Granulocyte Transfusions. Blut. 45:115, 1.982.
- Schmidt W., Kim H., Tomassini N., et al. Red Blood Cell Destruction Caused by a Micropore Blood Filter. JAMA, 248:1629, 1.982.
- Schreiber G.B., Busch M.P., Kleimnan S.H., Korelitz J.J. The Risk of Transfusion Transmitted Viral Infections. N. Engl. J. Metí., 1.996; 334: 1885-90.
- Scott J., Cruikshank D., Kochenour N., et al. Fetal Platelet Counts in the Obstetric Management of Immunologic Thrombocytopenic Purpura. Am. J. Obstet. Gynecol., 136:495, 1.980.
- Seemayer T., Bolande R. Thymic Involution Mimicking Thymic Dysplasia. A Consequence of Transfusion-Induced Graft-Versus-Host Disease in a Premature Infant. Arch. Pathol. Lab. Metí, 104: 141, 1.980.
- Shulman N., Marder V., Hitler M., et al. Platelet and Leukocyte Isoantigens and their Antibodies: Serologic, Physiologic and Elinical Studies. Prog. Hematol., 4:222, 1.964.
- Sumes M., Koskimies S. Chronic Graft versus Host Disease after Blood Transfusions Confirmed by Incompatible HLA Antigens in Bone Marrow. Lances, 1:42, 1.982.
- Silvergleid A. Clinical Platelet Transfusions. En: Blood, Blood Components and Derivatives in Transfusion Therapy, Pág. 45. American Association of Blood Banks, 1.980.
- Simon E. Adenine in Blood Banking. Transfusion, 17:317, 1.977.
- Simon T., Johnson J., Koffler H., et al. Impact of Previously Frozen Deglycerolized Red Blood Cells on Cytomegalovirus Transmission to Newborn Infants (Abstract.). Blood, 62 (Suppl.) 238, 1.983.
- Simon T., Sierra E. Concentration of Platelet Units into Small Volumes. Transfusion, 24:173, 1.984.
- Sitarz A., Driscoll J., Wolff J. Management of Isoimmune Neonatal Thrombocytopenia. Am. J. Obstet. Gynecol., 124:39, 1.976.
- Slichter S. Platelet Crossmatch Testing for Donor Selection. En: Cytapheresis and Plasma Exchange. Clinical Indications. Alan R. Liss., Inc., New York, 1.982.
- Smith D., Wright P., Krueger L., et al. Posttransfusion Cytomegalovirus Infection in Neonates Weighing Less than 1250 Grams (Abstract.). Transfusion, 23:420, 1.983.
- Stagno S., Pass R., Dworsky M., et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: The Relative Importance of Primary and Recurrent Maternal Infection. N. Engl. J. Med., 306:945, 1.982.

- Standares for Blood Banks and Transfusion Services. 18° Ed. Bethesda, Md. AABB, 1.997.
- Stockman J., Clark D., Levin E. Weight Gain, a Response to Transfusion in Preterm Infants (Abstract.). Pediatr. Res., 14:612, 1.980.
- Strauss R.G. Neonatal Anemia, Pathophysiology and Treatment. En: Improving Transfusion Practice for Pediatric Patients. Arlington, V. A., AABB, 1.991.
- Strauss R.G. Selection of White Cell-Reduced Blood Components for Transfusions during Infancy. Transfusion, 1.993; 33:352-57.
- Strauss R.G. Neonatal Anemia: Pathophysiology and Treatment. En: Improving Transfusion Practice for Pediatric Patients, Arlington, V. A., AABB, 1999 L.
- Strauss R.G. Granulocyte Transfusions: Uses, Abuses and Indications. En: Kollins J., Me Carthy L.J., Eds. Contemporary Transfusion Practice. Arlington, V.A., AABB, 1.987. 65-83.
- Strauss R., Beli E., Snyder E., et al. Neonates Transfused under Radiant Warmers may Receive Damaged Erythrocytes (Abstract.). Transfusion, 25:468, 1.985.
- Strauss R.G. Management of the Septic or Neutropenic Neonate. En: Capon, S.M. and Chambers, L.A., Eds. New Directions In Pediatric Hematology, Bethesda, M. D.; AABB, 1.996.
- Strauss M., Gross S., Graeber J., et al. The Effect of Prenatal Acetyl Salicylic Acid Ingestion on Maternal and Neonatal Hemostasis (Abstract.). Pediatr., Res., 12:4 75, 1.978.
- Strauss M., Murphy S., Oski F., et al. Platelet Function in Recipients of Platelets from Donors Ingesting Aspirin. N. Engi. J. Med., 28 7:1105,1.972.
- Taswell H., Reisner R., Rabe D., et al. Comparison of Three Cytomegalovirus Antibody Detection Methods (Abstract.). Transfusion, 25:472, 1.985.
- Territo M., Finkelstein J., OH W., et al. Management of Autoimmune Thrombocytopenia in Pregnancy and in the Neonate. Obstet. Gynecol., 41:579, 1.973.
- Tollner V., Pohlandt F., Heinze F., et al. Treatment of Septicemia in the Newborn Infant: Choice of Initial Antimícrobial Drugs and the Role of Exchange Transfusion. Acta Pediatr Scand., 66: 605, 1.977.
- Tyuma L, Shimzu K. Different Response to Organic Phosphates of Human Fetal and Adult Hemoglobins. Arch. Biochem., 129:404, 1.969.
- Vain N., Bedros A. Treatment of Isoimmune Thrombocytopenia of the Newborn with Transfusion of Maternal Platelets. Pediatrics, 63:107, 1.979.
- Vain N., Mazlumian J.S., Warner O. Role of Exchange Transfusion in the Treatment of Severe Septicemia. Pediatrics, 66:693, 1.980.
- Valerius N., Johansen K., Nielsen O., et al. Effect of in Vitro X-Irradiation on Lymphocyte and Granulocyte Function. Scand. J. Hematol., 27: 9, 1.981.
- Vamvakas E., Pineda A. Allergic and Anaphylactic Reactions. En: Popovsky, M.A., Ed. Transfusion Reactions, Bethesda, M.D.; AABB, Press, 1.996.
- Von Dem Borne A., Van Leeur Wen E., Von Riesz L., el al. Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. Detection and Characterization of the Responsible Antibodies by the Platelet Immunofluorescense Test. Blood, 57:649, 1.981.
- Waters A.W., Murphy M., Hambley H., Nicolaides K. Management of Alloimmune Thrombocytopenia in the Fetus and Neonate. En: Nance S.J. Clinical and Basic Science Aspects of Immunohematology. Arlington. V.A.: AABB 1.991; 155-77.
- Weller T. The Cytomegaloviruses: Ubiquitous Agents with Protean Clinical Manifestations. N. Engl. J. Med., 285:203, 1.971.
- Whaun J., Oski F. Experience with Disseminated Intravascular Coagulation in a Children's Hospital. Can. Med. Assoc. J., 107:963, 1.972.
- Wilcox G., Barnes A., Modanlou H. Does Transfusion Using a Syringe Infusion Pump and Small-Gauge Needle Cause Hemolysis? Transfusion, 21:750. 1.981.
- Williams A., Mcdonald M., Luban N., et al. Low Incidence of Neonatal Post-Transfusion Cytomegalovirus Infection Associated with the Use of Washed Red Blood Cell Products. (Abstract.). Transfusion, 24:430, 1.984.
- Williams W., Beutler E., Erslev A., et al. Hematology, 3rd. Ed. Me Graw-Hill, New York, 1.984.
- Xanthou M., Xypolyta A., Anagnostakis D., et al. Exchange Transfusion in Severe Neonatal Infection with Sclerema. Arch. Dis. Child., 50:901, 1.975.
- Yeager A., Grumet F., Hafleigh E., et al. Prevention of Transfusion-Acquired Cytomegalovirus Infections in Newborn Infants. J. Pediatr., 98: 281, 1.981.
- Christensen R.D. Advances and Controversies in Neonatal ICU Platelet Transfusion Practice. Adv Pediatr. 2008;55:255-69.
- Behjati S., Sagheb S., Aryasepehr S., Yaghmai B. Adverse Events Associated with Neonatal Exchange Transfusion for Hyperbilirubinemia. Indian J Pediatr. 2.009 Jan 5.
- Yen J.M., Lin C.H., Yang MM, Hou ST, Lin AH, Lin YJ. Eosinophilia in Very Low Birth Weight Infants. Pediatr Neonatol. 2.010 Apr;51(2):116-23.
- Motta M., Testa M., Tripodi G., Radicioni M. Changes in Neonatal Transfusion Practice after Dissemination of Neonatal Recommendations. Pediatrics. 2010 Apr;125(4):E810-7
- Strauss R.G., Widness J.A. Is There a Role for Autologous/Placental Red Blood Cell Transfusions in the Anemia of Prematurity? Transfus Med Rev. 2.010 Apr;24(2):125-9.
- Vinekar A., Hegde K., Gilbert C., Braganza S., Pradeep M., Shetty R., Shetty K.B. Do Platelets have a Role in the Pathogenesis of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity? Retina. 2.010 Apr;30(4 Suppl):S20-3
- Dani C., Pratesi S., Fontanelli G., Barp J., Bertini G. Blood Transfusions Increase Cerebral, Splanchnic, and Renal Oxygenation in Anemic Preterm Infants. Transfusion. 2.010 Jun;50(6):1220-6.
- Ozek E., Soll R., Schimmel M.S. Partial Exchange Transfusion to Prevent Neurodevelopmental Disability in Infants with Polycythemia. Cochrane Database Syst Rev. 2.010 Jan 20;(1):CD005089.
- Christensen R.D., Lambert D.K., Henry E. Is «Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis» an Uthentic Pathogenic Entity? Transfusion. 2.010 May;50(5):1106-12

Capítulo

MONITORIZACIÓN BIOFÍSICA Y SATUROMETRÍA

XV

MONITORIZACIÓN BIOFÍSICA Y SATUROMETRÍA

Augusto Sola

En este capítulo deseo honrar a un ***"neonatólogo de raza":*** EL DR. LUIS CABAL.

El Dr. ***Luis Cabal*** contribuyó al desarrollo de la neonatología intensiva mundial allá por los años 1.965-1.980. Él fue investigador clínico y docente, y un ejemplo de honestidad para con el recién nacido enfermo, a quien siempre puso primero, antes que cualquier interés económico y de avance en su prestigio profesional. Luis fue autor de varios capítulos en nuestro primer libro de 1.987. Mucho de lo que hay escrito hoy aquí en este capítulo, desde el inicio hasta llegar a la parte final del oxímetro de pulso, fue escrito por él.

Doy profunda gratitud y un intenso reconocimiento al Dr. Cabal antes de escribir este capítulo. Espero que los lectores pausen un instante al menos, para reconocer así a un neonatólogo clínico cabal (o sea, íntegro, justo, honorable) como ninguno.

INTRODUCCIÓN

En los últimos veinte años, ha mejorado marcadamente la capacidad de obtener ***mediciones fisiológicas*** en el recién nacido (RN). En la actualidad, se pueden controlar los signos vitales en forma continua con instrumentos electrónicos. Hoy, la ***monitorización*** de parámetros biofísicos y bioquímicos ha llegado a constituirse en parte integral del cuidado intensivo neonatal. Cuando se decide monitorizar un RN, es importante determinar qué parámetros se quieren seguir y entender bien las características de lo que se está midiendo o monitorizando. Los miembros del equipo de salud deben conocer los diferentes principios y las distintas técnicas sobre los cuales se basa el funcionamiento de los monitores. En este capítulo, revisaremos las técnicas de monitorización más comúnmente utilizadas en el cuidado intensivo del RN en la actualidad, sin incluir variables de mecánica respiratoria, que se describen en más detalle otro capítulo.

FRECUENCIA CARDÍACA NEONATAL

La evaluación de la ***frecuencia cardíaca*** (FC) neonatal se realiza mediante la obtención de datos por medio de la auscultación estetoscópica o por trazados de electrocardiogramas. Estas técnicas *promedian* la FC y, al ser intermitentes, pierden una gran cantidad de información y detectan únicamente cambios marcados de frecuencia cardíaca (tales como taquicardia y bradicardia), sin tener capacidad para detectar otros cambios transitorios que son de importancia clínica, como la comparación entre la FC obtenida en forma instantánea, esto es *latido-a-latido,* y la obtenida por promedios. En la actualidad, la técnica comúnmente utilizada para obtener la FC del RN es la cardiotacometría instantánea.

El medio utilizado para monitorizar la FC es la presentación continua de los complejos electrocardiográficos del paciente. Si uno considera que un RN produce más de 125.000 complejos electrocardiográficos por cada 24 horas, es evidente que sólo una pequeña proporción es detectada por las enfermeras. La presencia de arritmias no puede permanecer sin ser detectada hasta que su presentación llegue al extremo de alterar marcadamente los límites de la frecuencia cardíaca.

FRECUENCIA CARDÍACA NORMAL

Los factores principales que afectan la FC en el RN son la edad gestacional, la edad cronológica post natal, el estado de sueño o de vigilia y, posiblemente, la raza.

ALTERACIONES DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

El ***gasto cardíaco*** del RN depende fundamentalmente de los cambios de la frecuencia cardíaca. El corazón neonatal en reposo trabaja cerca de su capacidad máxima y, por lo tanto, es incapaz de compensar con aumento del ***volumen sistólico*** una disminución del gasto cardíaco ocasionada por bradicardia severa.

Cuatro alteraciones básicas de la FC han sido descritas de acuerdo con la dirección y la duración de los cambios. *Taquicardia y bradicardia* se definen como las alteraciones de la línea de base, por encima o por debajo de los límites establecidos para la FC normal, en relación con la madurez y la edad cronológica del RN. Las elevaciones o disminuciones más transitorias de la FC son las llamadas *aceleraciones y desaceleraciones.*

Es importante hacer una diferenciación clara entre ***desaceleración*** y ***bradicardia***, ya que es relativamente común, el encontrar que en la práctica clínica estos dos términos se utilizan en forma errónea como equivalentes. En la Tabla 1 aparecen las causas más comunes de alteraciones de la FC.

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

En sujetos normales, la FC es determinada por el ritmo intrínseco del marcapaso sinoauricular, modificado por la acción

>> **TABLA 1.** Causas de taquicardia y bradicardia en RN

CAUSAS DE *TAQUICARDIA NEONATAL*	CAUSAS DE *BRADICARDIA NEONATAL*
1. Reacciones fisiológicas	**1. Reacciones fisiológicas**
a. Actividad corporal (prolongada) b. Post parto c. Llanto	a. Deglutir b. Orinar c. Defecar d. Vomitar e. Compresión cefálica f. Compresión carotídea g. Compresión ocular
2. Procedimientos	**2. Procedimientos**
a. Hiperventilación b. Hipertermia c. Hipotermia d. Dolor e. Llanto	a. Estimulación faríngea b. Estimulación traqueal c. Alimentación (SNG) d. Aspiración de vía aérea e. Compresión abdominal f. Compresión visceral durante cirugía g. Presión transpulmonar excesiva
3. Drogas	**3. Drogas**
a. Isoproterenol b. Tolazolina c. Atropina d. Pancuronio e. Epinefrina f) Aminofilina f. Glucagón (IV)	a. Propanolol b. Digital c. Atropina (durante hipoxia) d. Anestésicos locales e. Infusiones de calcio
4. Condiciones patológicas	**4. Condiciones patológicas**
a. Hipoxia b. Shock c. Hipercapnia d. Fiebre e. Anemia f. Sepsis g. Ductus arterioso permeable h. Insuficiencia cardíaca congestiva i. Arritmias cardíacas j. Estados post asfícticos k. Alteraciones metabólicas l. Hiperamoniemia m. Hipertiroidismo n. Feocromocitoma	a. Hipoxia b. Acidosis (severa) c. Hipotermia (severa) d. Shock (tardío) e. Apnea f. Insuficiencia cardíaca congestiva g. Neumotórax- neumopericardio h. Obstrucción de la vía aérea i. Hiperkalemia j. Arritmias cardíacas k. Hemorragia pulmonar l. Hidrocefalia m. Hemorragia intracraneana n. Convulsiones o. Hernia diafragmática p. Hipotiroidismo q. Pigmentos biliares

de diferentes controles fisiológicos, como el sistema nervioso autónomo por medio de sus componentes simpático (cardioacelerador) y parasimpático (cardio-desacelerador). El simpático y el parasimpático son fisiológicamente antagonistas en lo que respecta a su acción sobre el ***nódulo sinoauricular*** y, por sus diferencias en tono y en constantes de tiempo, el resultado de su interacción es la variabilidad latido a latido que normalmente se encuentra en la FC. La ***variabilidad de la frecuencia cardíaca*** tiene por lo menos dos componentes: *a) Variabilidad a largo plazo,* definida como la diferencia entre las oscilaciones máxima y mínima en un período de tiempo; y *b) Variabilidad a corto plazo,* definida como el promedio de las diferencias de duración de los intervalos R-R consecutivos. La variabilidad a largo plazo es el resultado del balance dinámico entre las divisiones del sistema nervioso autónomo (simpático y el parasimpático), mientras que, la variabilidad a corto plazo es la resultante de las oscilaciones del tono vagal.

La variabilidad es un componente integral de la FC neonatal; su ausencia implica daño, comportamiento inadecuado o inmadurez del control autonómico sobre el corazón. Más aún, como los mecanismos de control del corazón incluyen la interacción refleja con otros centros superiores y con receptores periféricos, la cuantificación de la variabilidad es un instrumento útil para la evaluación de las respuestas fisiológicas y farmacológicas del feto y del recién nacido. Entre la cuarta y la octava semana de vida, la FC alcanza un promedio máximo de 148 latidos por minuto para los RN prematuros, y de 132 para los nacidos de término. Posteriormente, la FC se estabiliza durante el resto del primer semestre.

Se ha demostrado que la variabilidad de la FC del RN debe ser correlacionada con el nivel de la frecuencia cardíaca; esto es, que la variabilidad puede ser interpretada *solamente* cuando es corregida por la frecuencia cardíaca, ya sea ésta expresada por medio de la duración de los intervalos R-R o en latidos por minuto.

La variabilidad aumenta en proporción directa con la edad post natal, lo cual implica que ella refleja el proceso de estabilización y maduración del sistema nervioso autónomo. La variabilidad está disminuida en los niños de pretérmino con enfermedad de membrana hialina, y esa disminución en la variabilidad tiene relación directa con la severidad de la enfermedad. La falta de variabilidad es reversible en los pacientes que se recuperan del síndrome de distress respiratorio, y persiste en los pacientes que, eventualmente, mueren a causa de esta enfermedad. También se ha sugerido que la ausencia de variabilidad en la frecuencia cardíaca puede ser utilizada como uno de los instrumentos para determinar la ***muerte cerebral***. A este respecto, vale la pena recordar que la variabilidad está influida no sólo por los estadios de sueño y/o vigilia, sino también por la administración de drogas, tales como barbitúricos y otros depresores del sistema nervioso central.

RESPIRACIÓN

La técnica más conocida y utilizada para la monitorización de la respiración en los RN es la de la ***impedancia torácica***. Los cambios de aire y de volumen sanguíneo en la cavidad torácica causan impedancia, la cual genera cambios de voltaje y pasaje de corriente a través del tórax, que puede ser detectada por medio de dos electrodos colocados en los lados opuestos de la pared torácica. La reproducción analógica de esos cambios de voltaje representa la frecuencia respiratoria y el patrón de cambios de la respiración. La descripción de los diversos patrones de ***respiración*** se basa en la relación existente entre la *frecuencia y la profundidad* de la respiración. Los patrones respiratorios comúnmente encontrados y descritos en el RN son: respiración regular e irregular, ***respiración periódica***, paradójica, oscilatoria y apnea. Es importante destacar que la impedancia detecta ***apnea central*** únicamente. Por lo tanto, esta técnica es incapaz de detectar las apneas de tipo obstructivo, ya que en éstas, los movimientos torácicos, aunque ineficaces, son considerados por los monitores como respiraciones. Otra técnica usada para detectar respiración en RN, infantes y niños mayores es la medición del ***CO_2 espirado***. Su uso ha adquirido popularidad como una de las técnicas más confiables en la sala de operaciones. Estos monitores, llamados capnómetros o ***capnógrafos***, son mucho mejores que sus análogos utilizados en el pasado. Los analizadores de absorción infrarroja de CO_2 han sido modificados y son lineares en su comportamiento, de tal forma que en ellos no hay interferencia por parte de drogas anestésicas o de N_2O.

Algunas técnicas de ***monitorización respiratoria*** están resumidas en la Tabla 2.

Además de las técnicas descritas en la Tabla 2, existe el *pletismógrafo corporal* (una caja sellada herméticamente con un transductor de presión o un neumotacómetro que detecta cada respiración y el volumen de aire que se mueve) y la medición de la *presión venosa central y la presión esofágica* (catéter venoso central o sonda con líquido en el tercio medio del esófago, con un transductor de presión). Éstos dos detectan modificaciones en las presiones pleurales que son ocasionadas durante la inspiración, la espiración y el ciclado del respirador.

*De patentamiento reciente, se incorpora a monitor de saturometría Radical, Masimo SET®, y permite tener visualización gráfica por medio de algoritmos de adquisición de datos. Ya se usa en adultos y es de esperar que para antes de 2.012 se pueda integrar en la práctica neonatal ***este Monitor Respiratorio Acústico*** *(RAM)®* asociado a la ***oximetría de pulso*** de múltiples longitudes de onda (*Rainbow*) para poder detectar mejor las apneas obstructivas en la práctica clínica.

MEDIDAS TRANSCUTÁNEAS DE PO_2 Y PCO_2

Los problemas más frecuentemente encontrados en los RN de bajo peso consisten en alteraciones cardiorrespiratorias que producen exceso de CO_2 y un déficit de oxígeno. Estas alteraciones pueden interferir con el funcionamiento de los órganos vitales y desencadenar una serie de eventos que pueden causar la muerte o daño permanente. El cuidado clínico de esos pacientes incluye la corrección oportuna de las anomalías y la prevención de sus secuelas, para lo cual es esencial tener al alcance métodos para cuantificar los cambios de PO_2, PCO_2 y de pH. Las medidas de gases sanguíneos han sido obtenidas por

>> **TABLA 2.** Técnicas para el monitoreo respiratorio

SISTEMA	ELEMENTOS	MODO DE OPERACIÓN
Termistor	Un termistor en una máscara facial o pieza nasal por debajo de las narinas.	La resistencia del termistor varía con los cambios de la temperatura de la corriente aérea.
Neumotacógrafo	Sensor de presión en la vía aérea (inspiratorio).	Detecta el flujo aéreo al medir la diferencia o la caída de presión.
Presión, flujo o volumen en la vía aérea	Un sensor se conecta en la vía aérea proximal, entre el tubo endotraqueal y los circuitos del respirador. En algunos casos hay sensores distales (en el respirador).	Detecta las modificaciones de presión, flujo o volumen que ocurren con la respiración espontánea del paciente o con las del respirador.
Impedancia	Corriente eléctrica de 10 a 100 kHz de aproximadamente 50 uA a través de 2 electrodos en el tórax.	La modificación en el aire y el volumen sanguíneo del tórax que ocurre con cada respiración ocasiona impedancia que genera una modificación del voltaje.
Monitor Respiratorio Acústico* (RAM)®	Sensor de sonido sobre la piel del cuello (tráquea), incorporado al monitor de saturometría Masimo SET®	Detecta el flujo aéreo al percibir los sonidos respiratorios en inspiración y espiración. Registros continuos de pausas, obstrucción y otros.
Capnógrafo	Luz infrarroja conectada a la vía aérea del paciente.	Detecta la modificación del CO_2 durante la inspiración y espiración percibiendo los cambios en la absorción de la luz infrarroja.
Espirómetro	Reservorio conectado a la vía aérea en la parte espiratoria.	Mide el volumen del aire espirado.

medio de análisis de muestras de sangre obtenidas periódica e intermitentemente, con las desventajas asociadas con técnicas de naturaleza intermitente, y con los problemas generados con el almacenamiento, el transporte y el análisis de esas muestras. Esas técnicas requieren la introducción de catéteres vasculares o punciones reiteradas y conllevan riesgos de infección, trombosis, perforación vascular y otros. Más aún, la frecuente extracción de sangre en los niños de bajo peso ocasiona pérdidas inaceptables de volumen sanguíneo, lo que hace que se administren más transfusiones.

Las técnicas para obtener medidas continuas y no invasivas de monitorización transcutánea de PO_2 y PCO_2 fueron desarrolladas y utilizadas en la clínica neonatal, habiendo demostrado ser de gran utilidad clínica en el manejo del RN críticamente enfermo. Los problemas que tuvieron fueron los de sensores con altas temperaturas y necesidad de recambiar el sitio en la piel con frecuencia, de cada 2-4 h. Para el $TcPCO_2$ se necesitó de calibración algo más sensible y compleja. Por otro lado, existen factores que pueden afectar las medidas transcutáneas de $TcPO_2$ y $TcPCO_2$, como la circulación y el espesor de la piel, la difusión de oxígeno y CO_2 a través de la piel, la temperatura central y local, y las características de los electrodos. Esto debe ser tenido en cuenta para poder interpretar adecuadamente los gases transcutáneos. Debido a la influencia de los factores mencionados, no se debe esperar que los valores de los gases transcutáneos sean idénticos a los obtenidos simultáneamente de la sangre arterial. Por lo tanto, para que estas técnicas puedan ser aplicadas clínicamente, debe establecerse la correlación con valores arteriales en cada RN, y reconocerse las limitaciones y aplicaciones de diversas situaciones clínicas. La correlación de los valores arteriales con los transcutáneos cambia con la edad cronológica (ya que aumenta el espesor de la piel), la utilización de drogas (vasoconstrictores, vasodilatadores), alteraciones de la perfusión y la temperatura, y otros.

Las medidas transcutáneas de PO_2 y de PCO_2 permiten la posibilidad de diagnosticar tempranamente insuficiencia cardiorrespiratoria, evaluar los efectos inmediatos de terapias como ventilación y ventilación de alta frecuencia, y confirmar precozmente diagnósticos tales como shock, cortocircuitos de derecha a izquierda, hipoxia, hiperoxia, hipercarbia e hipocarbia. El uso de los $TcPO_2$ se generalizó en las UCIN allá por los fines de 1.970 hasta 1.990. Su uso en 2.010 no es rutinario por la aparición

de los monitores de oximetría de pulso, aunque son monitores muy diferentes. Nunca se generalizó el uso de los $TcPO_2$ por sus costos y temas de calibración, y la necesidad de dos sensores (uno para $TcPO_2$ y otro para $TcPCO_2$). La aparición de electrodos de PO_2 y de PCO_2 contenidos en un solo sensor de tamaño muy reducido ha popularizado más su uso, ya que se han reducido a la mitad el número de aplicaciones y calibraciones. Este aspecto tendrá aún más avances en un futuro cercano, dado que la utilización de agentes tópicos que reducen el metabolismo de la piel facilitará que los electrodos puedan operar eficazmente a temperaturas inferiores a las hoy requeridas en los sensores. Por lo tanto, los electrodos podrán ser dejados en un mismo sitio por períodos de tiempo más prolongados. Sea como fuere, para bien o para mal, en UCIN en la actualidad el monitor más utilizado es el de oximetría de pulso.

PRESIÓN ARTERIAL

También referimos al lector al capítulo XVI, especialmente las Secciones 1, 2 y 4.

A pesar de que las técnicas para medir la ***presión arterial*** (PA) han estado al alcance de los clínicos por más de tres décadas, aún falta información en lo que respecta a valores normales en el RN. Más aún, hay que considerar que los valores de PA publicados como *normales* en RN prematuros muy posiblemente están influidos por cambios anormales en la circulación de transición. La mayoría de los valores de PA en el RN han sido obtenidos con el método más preciso: la medida directa de la presión de la aorta a través de un catéter en la arteria umbilical. Sin embargo, ha habido un resurgimiento en la utilización de métodos no invasivos para medir PA en el RN. Algunos de estos métodos detectan presión sistólica solamente, otros están influidos por varios factores, tales como el color de la piel y sus cambios de perfusión. Los métodos que utilizan *oscilometría y Doppler* han sido utilizados con éxito en los RN de término y en algunos casos en RN prematuros. La correlación existente entre las presiones invasivas y las no invasivas es significativa en la mayoría de los casos para la *presión sistólica y* menos significativa para las presiones *diastólica y media.* Los valores de PA para prematuros sanos aparecen en el Capítulo XVI. Debe recordarse que la PA de niños de bajo peso al nacer generalmente está afectada por diversos factores. Algunos de estos factores son: ductus arterioso, alteraciones endocrinas y cardiovasculares de la madre, vía del parto, tiempo de ligadura del cordón umbilical, y hemorragias feto-fetales y feto-maternas. Se ha encontrado que la PA es *más alta* en los hijos de madres toxémicas. Los RN por operación cesárea tienen presiones arteriales *inferiores* a las de los nacidos por parto vaginal, mientras que los nacidos con presentación podálica tienen PA en el límite bajo de lo normal. Además, la cantidad de transfusión placentaria o postnatal afecta los valores de PA neonatal.

En el análisis de los valores de PA neonatal, es importante evitar la tentación de igualar PA baja con hipovolemia y presión arterial normal con normovolemia. La PA puede mantenerse en niveles normales en casos de hipovolemia por medio de mecanismos de compensación; en forma similar, un paciente con shock cardiogénico puede presentar hipotensión a pesar de tener un volumen intravascular normal. Las causas más comunes de hipertensión e hipotensión aparecen en la Tabla 3. En general, puede decirse que una presión diastólica inferior a 20-25 mmHg es de preocupar y puede afectar perfusión a diversos órganos. Esto es variable según la edad gestacional y el estado del RN. Opuestamente, una presión *diastólica* de más de 50 mmHg en el prematuro y de 60 en los RN de término, o una presión *media* de más de 60 mmHg en el prematuro y de 70 mmHg en el RN de término, están por encima de los límites aceptados como normales. Se ha publicado que los niños con peso al nacer <1.500 gramos constituyen el 25% de los casos de hipertensión encontrados en las UCIN. El mismo grupo de investigadores reportó una incidencia de hipertensión significativamente más alta en los RN cuyos catéteres umbilicales de posición alta (a diferencia de ubicación baja en L2-L3) se usaron por períodos de ≥7 días en comparación con aquéllos en los que los catéteres fueron extraídos el tercer día. Éstos y otros hallazgos indican que muchas de las manipulaciones e intervenciones terapéuticas que hoy día realizamos en el cuidado intensivo neonatal están relacionadas con aumentos indeseados de la presión arterial.

PRESIÓN VENOSA

El mérito de las medidas de presión venosa central (PVC) o presión en la aurícula derecha ha sido claramente establecido para el cuidado intensivo de niños mayores y de adultos. Su determinación ha sido de utilidad en la administración de expansores de volumen, en cirugía cardíaca y en el manejo del shock. Ha habido menos acuerdo en lo que respecta a la utilización de la PVC en la infancia; sin embargo, se acepta que los factores que afectan la PVC en niños mayores y en adultos también operan en los neonatos.

En general, la presión auricular derecha *está relacionada* con la efectividad del ventrículo derecho como bomba, con el retorno venoso sistémico y con la presión alrededor del corazón. La falla ventricular aguda en el corazón izquierdo usualmente no está asociada a falla del corazón derecho. Por lo tanto, los RN pretérmino con ductus arterioso permeable y falla ventricular izquierda, generalmente tienen presión venosa central normal hasta la fase tardía en la que hay shock cardiogénico con falla biventricular.

En contraste, cuando hay falla ventricular derecha severa, como sucede por ejemplo en el ventrículo izquierdo hipoplásico, la PVC se encontrará invariablemente alta. En general, es necesario administrar volúmenes de sangre relativamente importantes para producir modificaciones de la PVC; sin embargo, en los RN, cantidades relativamente menores de expansores de volumen pueden generar cambios significativos en la PVC si el ventrículo derecho estaba funcionando al límite de su máxima capacidad. Los cambios secundarios en la PVC en relación con la presión que rodea al corazón son relativamente dramáticos. El desarrollo de un neumotórax o el taponamiento cardíaco aumentan marcada e inmediatamente la PVC. Los valores de PVC en los RN aparecen en la Tabla 4.

El beneficio de la monitorización de la PVC debe relacionarse con los riesgos que esa técnica puede ocasionar. La introducción

>> **TABLA 3.** Hipertensión e hipotensión

A. HIPERTENSIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA	
1. Renal a. Enfermedad parenquimatosa renal: Insuficiencia renal aguda, hidronefrosis, riñones poliquísticos. b. Hipertensión renovascular.	**5. Post cirugía cardíaca** a. Ligadura del ductus arterioso b. Ligadura de fístula arteriovenosa c. Otros
2. Neurogénica a. Aumento de presión intracraneana: Hemorragia intracraneana, hidrocefalia, meningitis, hiperamoniemia.	**6. Post cirugía abdominal, p. ej., onfalocele, gastrosquisis**
3. Endocrina a. Hipertiroidismo b. Feocromocitoma c. Hiperplasia adrenal congénita	**7. Idiopática (hipertensión esencial)**
4. Coartación de la aorta	**8. Drogas: Fenilepinefrina, epinefrina, dopamina, pancuronio, doxapram**
B. HIPERTENSIÓN SISTÓLICA	
1. Ductus arterioso permeable 2. Anemia 3. Fiebre 4. Regurgitación aórtica 5. Fístula arteriovenosa 6. Tirotoxicosis 7. Drogas: Isoproterenol	
C. HIPOTENSIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA	
1. Shock cardiogénico a. Disfunción miocárdica: Asfixia, hipoglucemia, hipocalcemia b. Arritmias cardíacas severas, bloqueo cardíaco, taquiarritmia c. Restricción mecánica de la función cardíaca o del retorno venoso: Neumotórax a tensión, hernia diafragmática, taponamiento cardíaco d. Defectos cardíacos congénitos: Corazón izquierdo hipoplásico, coartación de la aorta, estenosis aórtica crítica, ductus arterioso permeable, insuficiencia ventricular izquierda, fístula arteriovenosa, estenosis pulmonar crítica, cor triatriatum.	
2. Shock hipovolémico a. Pérdida de sangre anteparto: Placenta previa, separación placentaria, transfusiones feto-maternas e intergemelares, traumatismo del parto b. Pérdida de sangre post-parto: Deficiencia de vitamina K, coagulación intravascular diseminada, causas iatrogénicas c. Pérdidas hidroelectrolíticas: Calor, anormalidades gastrointestinales, causas iatrogénicas	
3. Shock neurogénico a. Hemorragia intracraneana masiva b. Daño hipóxico severo	
4. Shock séptico a. Gérmenes Gram positivos: estreptococo grupo B, estafilococo, listeria b. Gérmenes Gram negativos: *E. Coli, pseudomonas, klebsiella, proteus*	
5. Toxicidad por drogas: Digitálicos, barbitúricos, fenotiazinas, diuréticos, vasodilatadores, bloqueadores de los canales del calcio, agentes anestésicos	
D. HIPOTENSIÓN DIASTÓLICA	
1. Ductus arterioso permeable 2. Bradicardia 3. Sepsis precoz 4. Fístula arteriovenosa 5. Vasodilatadores	

>> **TABLA 4.** Presión venosa central, sitio, características y valores normales

SITIO	NIVEL DE PRESIÓN	ONDAS VENOSAS	CAMBIOS CON LA RESPIRACIÓN	PROMEDIO (RANGO) PRESIÓN (MMHG)		
SISTEMA PORTAL	ALTA		AUSENTE – MÍNIMO	PRESIÓN	6,5	(2,5 - 10,5) mmHg
AURÍCULA DERECHA	BAJA	ONDA a > V J	PROMINENTE EN INSPIRACIÓN	ONDA a	4,9	(+2 - +8) mmHg
				ONDA INSPIRATORIA	-3,2	(0 - -8) mmHg
				PRESIÓN MEDIA	1,4	(+3 - +4) mmHg
AURÍCULA IZQUIERDA	BAJA	ONDA a > V	PROMINENTE	ONDA a	6,5	(+3 - +10) mmHg
				ONDA V	8,0	(+3 - +12) mmHg
				PRESIÓN MEDIA	3,5	(0 - +6) mmHg

de catéteres intravasculares presenta riesgos de tromboembolias, infección, perforación vascular y perforación de órganos sólidos. Estos riesgos pueden minimizarse reduciendo el tiempo de cateterización, con técnicas asépticas y seleccionando estrictamente los RN en los que se mide la PVC. Además, siempre existe el riesgo de que se introduzca aire en el sistema vascular a través de un catéter venoso. Para evitar esta embolia gaseosa, debe cerrarse el catéter venoso toda vez que se detecta aire, ya que puede ser aspirado por la presión torácica negativa que se genera normalmente y, más aún, en los RN con dificultad respiratoria.

OXIMETRÍA DE PULSO

Comenzamos con una importante fracción de lo que fue escrito por el Dr. Luis Cabal hace más de 20 años ya, en nuestro libro inicial.

La ***oximetría de pulso*** (también llamada pulsioximetría) es una técnica no invasiva que mide la ***saturación arterial*** a través de la piel. El monitor consiste en un sensor de oxígeno colocado sobre la piel del RN y un medidor de oxígeno controlado por microprocesador. El sensor de oxígeno consiste en una fuente de luz de dos longitudes de onda (roja e infrarroja) y de un fotodetector. La intensidad de la luz que atraviesa la piel y los tejidos es medida por el detector. Las técnicas utilizadas en la cuantificación de la saturación son la oximetría espectrofotométrica y la pletismografía. Las longitudes de onda utilizadas en los diversos monitores varían. La mayoría utiliza una longitud de onda con diferencia máxima en la absorbancia entre la hemoglobina reducida y la oxigenada, y otra cuya diferencia es cercana a cero. El concepto realmente innovador implicado en esta técnica es el llamada oximetría de pulso, en el que sólo el componente pulsátil, debido en su totalidad al pulso arterial, está en el campo por donde atraviesa la luz. (Nota del editor: *Esto luego se demostró incorrecto, ya que hay otros movimientos de tejidos y sangre que pueden ser captados por los monitores de saturación, salvo aquellos que sean monitores de SpO_2 con la técnica de extracción de señal o SET).*

El monitor indica: 1. la intensidad del pulso arterial, 2. el porcentaje de saturación de la hemoglobina y 3. la frecuencia cardíaca. En nuestra unidad, este monitor ha dado resultados confiables, significativamente correlacionados con los obtenidos de sangre arterial, por medio de un co-oxímetro. Esa correlación fue obtenida para saturaciones de oxígeno *por encima del 80%.* Como el sensor no requiere calentamiento y la temperatura de la fuente de luz se aproxima a la temperatura de la superficie corporal, no hemos encontrado lesiones en la piel donde se colocaron los sensores. La SpO_2 ha sido de utilidad en aquellos RN con PaO_2 que oscilan entre 40 y 50 mmHg, ya que en estos pacientes la saturación arterial de oxígeno puede ser muy diversa: tan baja como un 75% o más de un 85%. Los anestesiólogos han encontrado que la utilización de esta técnica en cirugía pediátrica es de utilidad para detectar hipoxemia en los períodos intra y post operatorios. Ellos han encontrado que en el 35% de los pacientes quirúrgicos estudiados, la saturación llegó a niveles inferiores al 90% y en el 12% llegó a niveles al 75%. Una de las limitaciones de esta técnica es la que se asocia con los riesgos que presentan los valores de saturación en la parte superior de la curva de disociación de la hemoglobina: valores de saturación >92% pueden estar asociados con altísimos niveles de PaO_2. (Nota del editor: *esto escrito hace mucho tiempo ya fue premonitorio, y recién se confirmó en la vida real en el año 2.008 con nuestro estudio de unas 1.000 muestras en 7 unidades neonatales publicado en Pediatrics*). Esa limitación tiene, desde luego, más importancia en el RN que en el niño mayor o en el adulto. En nuestro servicio, utilizamos la oximetría de pulso principalmente en los RN con enfermedad pulmonar crónica con edades cronológicas de más de 8 semanas; mientras que, en los RN de menor edad y con enfermedades cardiopulmonares agudas, utilizamos $TcPO_2$ y $TcPCO_2$. Las limitaciones de la oximetría de pulso no han sido

suficientemente demarcadas debido a la falta de experiencia clínica hasta este momento. Los sensores utilizados al principio en nuestra unidad eran inestables, ya que no respondían adecuadamente a la actividad y los movimientos del RN, y contaminaban las medidas de la saturación con múltiples artefactos. (Nota del editor: *esto escrito hace mucho tiempo también ya fue premonitorio, y se confirmó en la vida real en más de 100 estudios independientes. A raíz de esto, ya visto por el Dr. Cabal hace >25 años, se fue elaborando la idea original de la tecnología de extracción de seña o SETI, para aislar -extraer- el componente pulsátil arterial de cualquier otro movimiento o iluminación que genere confusión*). Por lo tanto, es de capital importancia aplicar el sensor en forma adecuada para que éste no se desplace con los movimientos del paciente. En nuestra experiencia, esta técnica ***no cuantifica*** la saturación en RN con shock cardiovascular severo y con insuficiencia cardíaca debida a taquicardia paroxística supraventricular. (Ver nota anterior). Además, con luz ambiental relativamente excesiva, como ocurre cuando el paciente recibe luminoterapia, el oxímetro de pulso lee valores *más altos* que los obtenidos simultáneamente de sangre arterial; este hallazgo sugiere que el sensor debe ser aislado adecuadamente de la luz ambiental. (Ver nota anterior).

Los factores que pueden interferir con las medidas de saturación obtenidas con esta técnica son:

1. Hemoglobina fetal alta
2. Bilirrubina sérica alta (>18-20 mg/dl)
3. Meta-hemoglobina alta
4. Lípidos en sangre
5. Medios de contraste, p.ej., azul de metileno, azul de Evans, etcétera
6. Luminoterapia
7. Shock cardiovascular
8. Artefactos producidos por movimientos corporales

Existe la posibilidad de extender esta técnica para lograr otras medidas, tal como la saturación de oxígeno cerebral, y para combinarla con otras medidas, tales como CO_2 y presión arterial. Otra utilización clínica de la oximetría de pulso es su colocación en monitores de cardiorespirografía utilizados en pacientes con riesgo de muerte súbita.

Hasta aquí lo descrito originariamente por el Dr. Luis Cabal.

Analizaremos los diversos temas de estos monitores de la saturación de oxígeno, u ***oxímetros de pulso*** (SpO_2), que han llegado a ser el llamado quinto signo vital. Se introdujeron en la práctica en la década de 1.980. Como hemos visto leyendo lo escrito por el Dr. Cabal hace ya mucho tiempo, los SpO_2 fueron introducidos a la práctica clínica sin efectuar previamente ensayos de distribución aleatoria, sino -lo que es probablemente más importante- sin una educación apropiada de los proveedores de asistencia neonatal en todo el mundo (personal de enfermería, terapeutas respiratorios y médicos). La educación acerca de algunos conocidos principios fisiológicos, como la relación cambiante entre el O_2 y la hemoglobina, la PaO_2 y la saturación de O_2, desafortunadamente no cursó en forma paralela a la puesta en práctica sistemática de los monitores de SpO_2.

Los RN pretérmino de cualquier edad gestacional y edad postnatal que han recibido oxígeno se han tratado en muchos lugares con los mismos objetivos de saturación de O_2 que el que presentan los RN sanos normales que respiran aire ambiente (es decir, los valores fisiológicos o normales). Esto ha sido un grave error ya que se han ignorado los conceptos básicos mencionados antes por el Dr. Cabal. Los SpO_2 se pusieron en práctica en muchos casos sin conocer totalmente cuál es el significado real de la saturación de O_2 y sin considerar la relación cambiante que existe entre la PaO_2 y la saturación de oxígeno ni las diferencias reales e importantes entre los monitores de SpO_2 utilizados. En estos últimos años, los hallazgos en diversos estudios han mostrado que los objetivos fisiológicos de saturación de O_2, aceptados durante largo tiempo, de hecho son demasiado elevados. Sin embargo, en la práctica clínica habitual existe una zona de confort, y se asume que si la saturación de O_2 es alta y el niño tiene un aspecto rosado, el lactante pretérmino se encuentra bien. Por otra parte, en algunas unidades como la del Dr. Cabal, basándose en conceptos conocidos y demostrados, los objetivos de saturación de oxígeno no fueron nunca del 97-100% para los RN que reciben oxígeno suplementario en las épocas tempranas de la vida.

En 1.989 existían 29 fabricantes que producían 45 modelos diferentes de SpO_2. En la actualidad, hay menos fabricantes y más de 20 modelos diferentes, pero los avances tecnológicos recientes han modificado algunos aspectos importantes en relación con el funcionalismo de la SpO_2.

Todos los monitores de SpO_2 presentan una cierta variabilidad entre sus mediciones y los resultados reales de la saturación arterial de O_2 medida con un co-oxímetro. Sin embargo, un monitor de SpO_2 no es igual a otro monitor de SpO_2. Los de última generación son mucho mejores que el resto. Como hecho importante, los monitores se afectan por el ruido, pero los distintos monitores de SpO_2 manejan el ruido de diferentes maneras, lo que provoca divergencias con las mediciones reales e influye asimismo en la rapidez con que se detecta un problema, así como en las alarmas y falsas alarmas y en la presencia o no de períodos de latencia y en períodos de promedios que algunos monitores utilizan. Además, la tecnología más reciente en monitores de SpO_2 ofrece mediciones del ***índice de perfusión*** (PI), ***índice de variabilidad pletismográfica (PVI)***, ***metahemoglobina*** (Met-Hb), ***carboxihemoglobina*** (CO-Hb) y ***hemoglobina total*** (Hb), además del monitor acústico de respiraciones (ver antes) en una plataforma multicolor (o arco iris, *rainbow*). Nuestro objetivo consiste en describir estos y factores y otros, en relación con la monitorización de la SpO_2 en el RN.

La fiabilidad, la exactitud y, por lo tanto, la utilidad clínica de la oximetría de pulso siguen siendo problemáticas en ciertas circunstancias. El perfeccionamiento de la tecnología del procesado de la señal ha mejorado substancialmente la capacidad de algunos oxímetros para trabajar de un modo fiable en ciertas situaciones de ***mala perfusión***, de artefactos por los movimientos y de ruido originado en otras fuentes, como las luces de fototerapia.

Anteriormente, una enseñanza habitual era que si los clínicos o los proveedores de asistencia a la cabecera del enfermo observaban valores cuestionables de saturación de oxígeno, debían

estimar la fiabilidad del monitor, para lo cual se relacionaba la frecuencia cardíaca medida por el oxímetro con la obtenida en el monitor del electrocardiograma (ECG), utilizados simultáneamente. Como veremos más adelante, la exactitud en el registro de la frecuencia cardíaca también constituye un problema en muchos monitores (congelando valores previos); además, algunos monitores de SpO_2 sacan su señal del monitor central de ECG y no del pulso del ***saturómetro***.

Lamentablemente, debido a lo incompleto de los programas educativos, no todos los cuidadores son competentes para una interpretación clínica óptima de los datos proporcionados por los monitores. Según los datos publicados y en nuestra propia experiencia, la mayoría de los clínicos creen que han recibido un adiestramiento suficiente sobre este tema. Sin embargo, sólo cerca del 80% son capaces de identificar correctamente lo que mide el oxímetro de pulso. Más preocupante, sólo 40-45% de los cuidadores saben cómo funciona un oxímetro de pulso y, lo que es aún peor, sólo el 15-20% poseen un conocimiento correcto de la ***curva de disociación de la oxihemoglobina***, que constituye un concepto clave en la interpretación precisa de los datos proporcionados por estos monitores. Ante hipotéticas situaciones clínicas, muchos cometen numerosos errores y valoraciones inadecuadas, y todavía existe una falta de conocimientos sobre los principios básicos. Por ejemplo, muchos cuidadores de RN pretérmino no tienen claro qué elevación puede alcanzar la PaO_2 cuando un niño pretérmino (y cualquier persona) respira un gas con oxígeno suplementario y la cifra de SpO_2 es de 97-100%. De hecho, en esta situación no puede predecirse la PaO_2, que puede ser tan baja como 60-70 mmHg, o tan alta como 300 mmHg, o más. Además, actualmente, los proveedores de asistencia sanitaria no saben bien cómo funcionan los monitores de SpO_2, cuáles son las diferencias entre los distintos monitores, y cuáles son las verdaderas innovaciones tecnológicas significativas en relación con el procesado de la señal y los sensores inteligentes.

El hiato existente entre los conocimientos y la práctica se acompaña de morbilidad, que a veces puede ser letal. Ofrezco esta revisión con la esperanza de mejorar el conocimiento de algunos de estos principios ya que también tienen un significado clínico relevante.

Las preguntas que trataré de contestar en esta sección son:

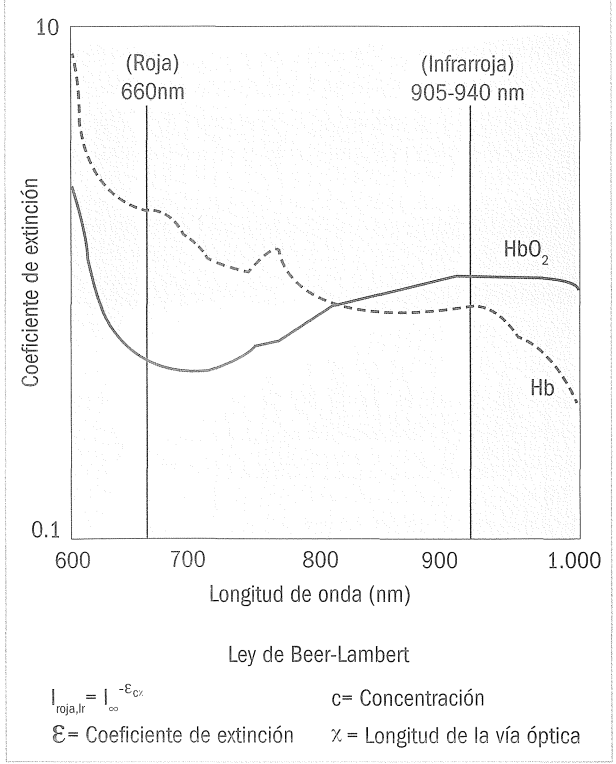
- ¿Cómo funcionan los monitores de SpO_2?
- ¿Cómo maneja el ruido y las señales alteradas el monitor de SpO_2?
- ¿La alarma es verdadera?
- ¿El monitor tiene períodos de latencia?
- ¿El monitor funciona bien y con exactitud cuando más se lo necesita?
- Cuando la lectura de la saturación de O_2 es >96%, ¿cuál es la PaO_2 en el niño prematuro?
- Cuando el monitor de SpO_2 lee un determinado nivel de saturación de O_2, ¿cuál es la verdadera saturación arterial de O_2 en el niño prematuro?
- Cuando el monitor de SpO_2 lee un determinado nivel de saturación de O_2, ¿cuál es su variabilidad (error)?
- Cuando un monitor lee un determinado nivel de saturación de O_2, ¿cuál es la lectura en otro monitor?
- Finalmente, ¿qué grado de conocimientos tienen los clínicos acerca de las diferencias entre los monitores de SpO_2, descritas tecnológicamente en muchos ensayos clínicos?

Es importante erradicar una mala praxis asociada con un mayor riesgo, así como sustituir un monitor con falsas lecturas, falsas alarmas y períodos de latencia por otro que funcione más correctamente. Ello es factible y, en la práctica clínica, sólo puede ser beneficioso para los RN. Para esto es necesario que el lector pueda contestar las preguntas tan objetivamente como sea posible con los conocimientos más actuales.

¿CÓMO FUNCIONAN LOS MONITORES DE SATURACIÓN?

La ***hemoglobina oxigenada*** (HbO_2) y la ***hemoglobina reducida*** desoxigenada o (Hb) absorben y transmiten determinadas longitudes de onda del espectro luminoso: para la ***luz roja***, en torno a 660 nm, y para la ***luz infrarroja***, en torno a 940 nm. Esto corresponde a una propiedad física peculiar de cada especie molecular, denominada coeficiente de extinción. La física de la oximetría de pulso se ha basado en la ***ley de Beer-Lambert***, en la que intervienen el coeficiente de extinción, la concentración y la longitud de la vía óptica. Ello se demuestra en la Figura 1, que muestra la relación entre el coeficiente de extinción y la longitud de onda en nanómetros (nm),

>> **FIGURA 1.** Relación entre el coeficiente de extinción y la longitud de onda, en nanómetros (nm), con detección de luz roja e infrarroja, a 600 nm y 905-940 nm



con detección de la luz roja e infrarroja a 600 nm y 905-940 nm, respectivamente.

El sensor o la sonda del oxímetro de pulso consiste en dos ***diodos emisores*** de luz (DEL), uno para la luz roja y otro para la infrarroja, y un fotodiodo detector. Para mejorar el rendimiento, los DEL y el detector deben colocarse en puntos opuestos de un lugar perfundido que sea translúcido. El fotodiodo mide tres diferentes niveles lumínicos: la luz roja, la luz infrarroja y también la luz ambiente.

El principio que permite que el oxímetro transcutáneo sea un oxímetro arterial o de pulso es que registra sólo los valores lumínicos transmitidos del volumen adicional de sangre arterial que atraviesa los tejidos con cada pulsación arterial. Sobre la base del trabajo original de Aoyagi, se asumió que *sólo* la sangre arterial pulsa en el lugar de medición, lo que se denomina el ***componente arterial pulsátil*** (CA). La luz absorbida cambia al variar la cantidad de sangre en el lecho hístico y al modificarse las cantidades relativas de HbO_2 y Hb. La medición de los cambios en la absorción de la luz permite estimar la saturación de oxígeno arterial y la frecuencia cardíaca. Además, existe el ***componente estático*** (CE), formado por los tejidos, el hueso, los vasos sanguíneos, los líquidos, la piel y también la intensidad de los DEL, la respuesta del detector y la frecuencia de la sangre venosa, relativamente baja. Si se dividen los componentes pulsátiles (CA) por los componentes no pulsátiles (CE) para cada DEL, se normaliza la transmisión lumínica y no sería necesaria la calibración. La luz, al pasar a través de los tejidos humanos, se absorbe en diversos grados.

Así pues, por métodos espectrofotométricos, los monitores de SpO_2 miden la HbO_2 y la Hb, por absorción de la luz roja e infrarroja. Dado que la HbO_2 y la Hb absorben en diferentes cuantías la luz roja y la infrarroja, los oxímetros de dos longitudes de onda no pueden medir las hemoglobinas anómalas (p. ej., COHb y MetHb).

Los monitores de SpO_2 detectan las proporciones relativas de HbO_2 y Hb, según el cociente normalizado de luz transmitida, entre la luz roja y la infrarroja, o la relación R/Ir. Ello significa esencialmente que el cociente entre las longitudes de onda de la luz roja e infrarroja (R/Ir) en el fotodetector está relacionado con la SpO_2, según la fórmula:

(CA luz roja/CE luz roja)÷(CA luz infrarroja/CE luz infrarroja)= SpO_2 arterial

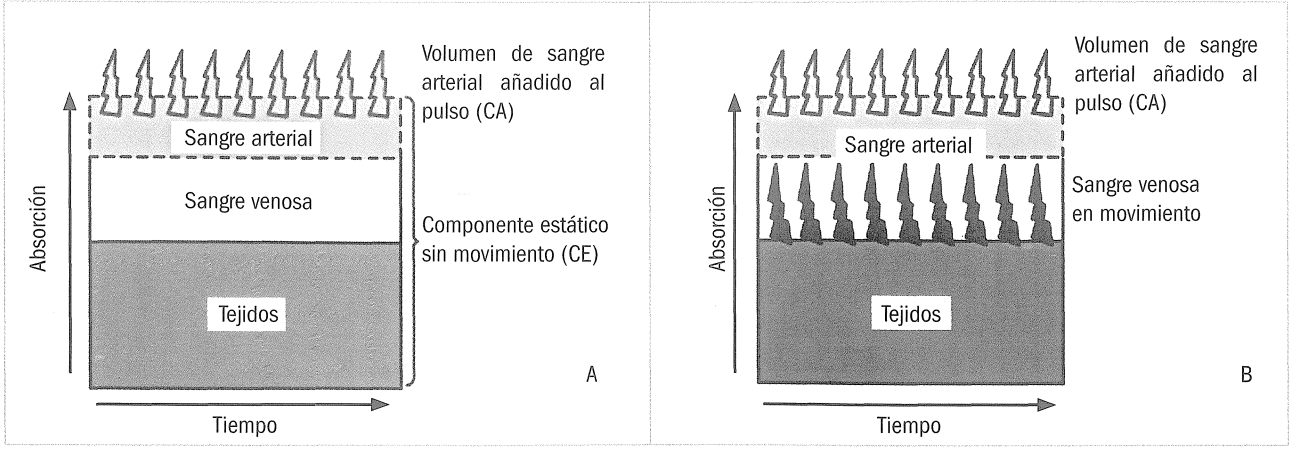
Esta ecuación hace necesario emplear una tabla de consulta para computar el cociente R/Ir con la SpO_2. En resumen, cuando el cociente R/Ir es de 2,50, la SpO_2 es de 0%; cuando el cociente es de 1,50, la SpO_2 es de 40%; y cuando el cociente alcanza 0,40, la SpO_2 es de 100%.

Cuando no hay movimiento, los valores de la luz se transmiten a través de la porción constante de la sangre arterial y venosa, y queda descartada la luz que se transmite a través de los tejidos interpuestos (Figura 2A). Sin embargo, **con** movimiento, los oxímetros de pulso convencionales fallan (Figura 2B).

En pocas palabras, la SpO_2 estima el porcentaje de saturación de oxígeno de la sangre arterial pulsátil, al medir la absorción de la luz de dos longitudes de onda y analizar el cociente R/Ir. La calibración del instrumento no es necesaria y la aplicación de las sondas es incruenta y fácil; además, no causan lesiones de importancia, incluso en los neonatos de muy bajo peso. Se ha descrito una relación muy significativa de la SpO_2 con la saturación arterial de oxígeno y la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) dentro de la ***gama normal*** de oxigenación de la sangre en los individuos sanos, aunque existen diferencias entre los monitores. Algunos de ellos funcionan muy defectuosamente en determinadas circunstancias, precisamente cuando son más necesarios.

Para que la medición sea exacta, el monitor debe distinguir entre la absorción constante y los cambios pulsátiles en la absorción producidos por el volumen cambiante de sangre en cada latido cardíaco (Figura 2B). Las falsas lecturas pueden producirse por cambios en la absorción constante o de fondo, al modificarse la morfología o la posición de los tejidos que atraviesa la luz. Además, cuando la cuantía del movimiento es mayor de lo que puede reconocerse con la tecnología convencional de la SpO_2, se producen falsas lecturas (Figura 2B).

>> **FIGURA 2.** Cuando la luz atraviesa los tejidos, se absorbe una cierta cantidad de luz. A) Sin movimientos, la única variable de absorción lumínica pertenece a la sangre arterial (CA). (ver texto). B) Durante el movimiento, la SpO_2 sin SET presenta un valor falsamente bajo o "se confunde", dado que mide los componentes pulsátiles arteriales y no arteriales. (ver texto)



SATURACIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO, CONTENIDO DE OXÍGENO Y OTROS CONCEPTOS BÁSICOS RELACIONADOS CON LOS MONITORES DE SPO_2

La saturación arterial de oxígeno ($SatO_2$) simplemente representa los gramos de concentración de hemoglobina [Hb] disponibles portadores de O_2. Si la $SatO_2$ es del 90% y la concentración de [Hb] es de 15 g/dl, 13,5 g/dl de Hb están portando O_2, lo que no ocurre con el 1,5 g/dl restante. El aporte y la entrega de O_2 a los tejidos dependen de varios factores, no sólo del % de $SatO_2$. Entre ellos, se encuentra el **contenido** de O_2 en la sangre. El **contenido** de O_2 se expresa en volúmenes por ciento (ml/dl) y depende principalmente del % de $SatO_2$, de la concentración de [Hb] y de una constante (% $SatO_2$ x [Hb] x 1,36). Con una $SatO_2$ del 95% y una [Hb] de 17 g/dl, habrá unos 22 ml/dl de O_2 en la sangre (95 x 17 x 1,36/100). Si la $SatO_2$ cae al 80%, el contenido de O_2 en la sangre disminuirá a unos 80 x 17 x 1,36. Y si la $SatO_2$ es del 100%, pero la [Hb] es de 10 g/dl, el contenido de O_2 en la sangre será sólo de unos 13,6 ml/dl (100 x 10 x 1,36/100).

El ***O_2 disuelto*** (es decir, el O_2 *no* unido a la Hb) es insignificante e influye de un modo mínimo sobre el ***contenido de O_2***, incluso cuando la PaO_2 es muy elevada. Por ejemplo, con una $SatO_2$ máxima (100%) y una PaO_2 de 78 mmHg, al aumentar la PaO_2 a 200 mmHg habrá un efecto mínimo sobre el contenido y el aporte de O_2 a los tejidos, pero pueden producirse efectos nocivos a través de los aniones superóxido y las especies de radicales de oxígeno (ver capítulo de oxígeno). La noción esencial es que la PaO_2 es necesaria para ayudar a saturar la Hb, pero no ofrece absolutamente ninguna ventaja, y sí riesgos, permitir que la PaO_2 sea alta.

El aporte y la entrega de oxígeno depende del contenido de O_2 y también del flujo sanguíneo a los tejidos; esto último, a su vez, depende del gasto cardíaco (frecuencia cardíaca y volumen sistólico), la postcarga, el grado de vasoconstricción o vasodilatación regional y otros factores a nivel local. El concepto fundamental es que con una $SatO_2$ máxima (100%) puede haber hipoxia hística si la [Hb] es baja, el gasto cardíaco disminuye o el flujo local o los fenómenos locales se alteran. De modo similar, con una $SatO_2$ más baja puede haber un aporte y una entrega de O_2 suficientes. Sin embargo, si la SpO_2 es <85%, ello puede ser una indicación razonable de que el aporte de oxígeno a los tejidos podría comenzar a ser insuficiente; esto es aún peor si el contenido de O_2 es bajo debido a una cifra baja de concentración de [Hb] (7-11 g/dl), lo que ocurre con frecuencia en los RN pretérmino en muchas UCIN.

La saturación hallada en las determinaciones de gases en sangre arterial (GSA) es una cifra calculada y, por lo tanto, no debe considerarse en la práctica clínica (las muestras capilares ofrecen unas lecturas más bajas de PO_2 que las arteriales y, por lo tanto, el resultado es siempre más bajo que el arterial). En los aparatos para analizar los GSA existen muchos cambios que no se tienen en cuenta al medir los gases en sangre de un RN, tales como los cambios en pH, temperatura, $PaCO_2$, 2-3DPG y hemoglobina fetal. En resumen, la $SatO_2$ informada en el análisis de GSA no tiene relación con la verdadera $SatO_2$ arterial.

Se considera que, con una [Hb] constante y un pH y una $PaCO_2$ relativamente constantes, el flujo sanguíneo a los órganos vitales (cerebro, corazón y retina) está en proporción *inversa* a la $SatO_2$, mientras que el flujo sanguíneo a los órganos no vitales (intestino, músculo, pulmón y otros tejidos) está en proporción *directa* a la $SatO_2$. Por lo tanto, la $SatO_2$ puede utilizarse para estimar las tasas relativas de flujo a los órganos y para predecir los cambios en la perfusión de éstos y su capacidad para el metabolismo oxidativo cuando cambia la oxigenación.

La monitorización continua de la SpO_2 actualmente constituye un estándar asistencial en las UCIN y ha ejercido una gran influencia sobre el modo en que se maneja la oxigenación. Los límites de confianza de la SpO_2 en comparación con la $SatO_2$ arterial en una determinada lectura de la SpO_2 pueden ser tan elevados como ± 10% cuando la saturación es >70%. Si existe una desaturación importante (<70%), la precisión es incluso menor. Sin embargo, con las nuevas tecnologías, la precisión (o el error) es ± 3%. La precisión global de la SpO_2 está limitada intrínsecamente por el uso exclusivo de dos longitudes de onda y depende de la población inicial de calibración. De mayor importancia es que los algoritmos empíricos utilizados para convertir la señal en su valor real, el control de calidad del hardware y los avances tecnológicos añaden unos importantes motivos de variabilidad entre los oxímetros, que los clínicos no podemos ignorar.

OXIMETRÍA DE PULSO CONVENCIONAL Y DE NUEVA GENERACIÓN

La premisa clave de la oximetría de pulso convencional era que el único componente pulsátil en movimiento era la sangre arterial. Esta premisa era errónea, especialmente con los movimientos. Durante el movimiento o ruido, la longitud de la vía óptica se modifica espectacularmente y supera a la señal real; por lo tanto, el movimiento constituye una limitación física de la oximetría de pulso. Así pues, sobre la base de unos conceptos manifiestamente erróneos, la oximetría de pulso convencional da lugar a muchas falsas alarmas. Este tema no se debatió durante más de una década, tras la introducción comercial de los primeros oxímetros de pulso. Lamentablemente, para tratar de solucionar el problema de las falsas alarmas, la industria introdujo otros problemas. Muchos productos enmascararon las falsas alarmas cuando el instrumento detectaba movimiento o ruido. Por métodos tecnológicos, la industria añadió la inmovilidad, la latencia o el valor cero, mediante una matriz de decisiones incluida en el equipo. En resumen, en muchos monitores, cuando la longitud de la vía óptica cambia espectacularmente y supera a la señal durante los movimientos y el ruido, la matriz de decisiones ofrece un nuevo valor, un resultado cero o mantiene latente una cifra correspondiente a un período anterior, lo que produce falsas lecturas, carece de utilidad y es peligroso clínicamente.

Por lo tanto, el problema es que la oximetría de pulso convencional no funciona cuando es más necesaria. Principalmente a causa de artefactos de movimientos y/o mala perfusión, el 50-90% de las alarmas son falsas, y durante más del 50% del tiempo estos monitores no ofrecen una medición constante, cuando hay mala perfusión, movimientos o luz. Los mejores monitores también fallan, pero un 10%, los otros hasta en un 70% o más en condiciones críticas en cuidado intensivo. Es nuestra decisión (o debería serlo) qué monitores usar en los RN enfermos a nuestro cargo.

SATURACIÓN VENOSA DE OXÍGENO, MOVIMIENTOS Y LECTURAS DE LA SpO_2

En ausencia de movimientos o de ruido y con una buena perfusión, la $SatO_2$ venosa en el lugar del sensor se halla próxima a la $SatO_2$ arterial. Sin embargo, en situaciones de mala perfusión, la $SatO_2$ venosa puede ser un 70% más baja que la $SatO_2$ arterial. Cuando hay movimientos y mala perfusión, puede comprenderse fácilmente que la señal pulsátil arterial será de baja amplitud, lo que en un momento u otro influirá en la lectura de los monitores de SpO_2. Además de este fenómeno fácilmente comprensible, la baja perfusión confunde la medición correcta debido a la baja $SatO_2$ venosa que se produce. Cuando la $SatO_2$ venosa periférica es notablemente inferior a la $SatO_2$ arterial en el lugar de la medición, el oxímetro de pulso convencional indica el promedio de la $SatO_2$ arterial y venosa y no la $SatO_2$ arterial. Además, el movimiento es una importante causa de error por el movimiento de la sangre venosa, engaña a muchos oxímetros de pulso como sangre arterial pulsátil. Durante el movimiento y el shock existe un "chapoteo" (como en un lago, con movimiento de vaivén) de la sangre venosa a baja presión. Dado que la oximetría de pulso convencional mide los componentes pulsátiles arteriales y también los no arteriales, el movimiento de la sangre venosa confunde al monitor, que ofrecerá unos niveles de saturación falsamente bajos.

La frecuencia y la magnitud del error en la medición de la SpO_2 se influyen principalmente por:

a. La saturación de la sangre venosa, que es notablemente inferior a la saturación arterial en las situaciones de bajo flujo;
b. la magnitud del movimiento y el ruido, y
c. la amplitud de la señal arterial.

En resumen, los monitores de SpO_2 deben funcionar en la UCIN cuando son más necesarios (movimiento, baja $SatO_2$ venosa, luz, ruido y mala perfusión), pero ello no es así con muchos monitores disponibles en el mercado. Los conceptos fundamentales invocados por la teoría de Masimo SET son: que la luz se absorbe de un modo muy diferente si hay o no hay movimiento, y que las mediciones con una baja amplitud de la señal arterial son posibles con una tecnología adecuada.

Si bien no existe una referencia absoluta de la saturación de oxígeno, se aceptan como referencia válida (estándar de oro: los oxímetros *in vitro* con múltiples longitudes de onda (co-oxímetro). Claro que para comparar SpO_2 con co-oxímetro, la muestra debe ser simultánea.

SATURACIÓN FUNCIONAL Y *FRACCIONAL*

Se han descrito dos tipos diferentes de saturación: funcional y fraccional. Estos conceptos, aunque teóricos, pueden tener importancia en presencia de una dishemoglobinemia. La saturación funcional es la cantidad de HbO_2 expresada en forma del porcentaje de hemoglobina que puede transportar oxígeno. Por otra parte, la saturación fraccional es la HbO_2 expresada en forma del porcentaje de toda la hemoglobina medida (incluidas la carboxihemoglobina y la metahemoglobina). Por lo tanto, la saturación funcional es:

$$\frac{\text{Saturación fraccional}}{100 - (\%\ \text{COHb} + \%\ \text{MetHb})} \times 100 = \text{Saturación funcional}$$

Como ejemplo para aclarar los conceptos anteriores, supongamos el caso de un niño con una [Hb] total de 14 g/dl. Supongamos asimismo que 7 g/dl son de COHb o MetHb, y los otros 7 g/dl pueden transportar oxígeno, en este ejemplo extremo. Si se realiza una determinación de la saturación funcional y si los gramos de hemoglobina (7 g/dl) que pueden transportar oxígeno están totalmente saturados, la lectura de la saturación sería del 100%. Sin embargo, si se mide la saturación fraccional (y los 7 g/dl también estuvieran totalmente saturados), la lectura sería del 50%. Independientemente de que los fabricantes utilicen la saturación funcional o fraccional para calibrar sus oxímetros, se recomienda la valoración de la saturación fraccional, dado que es una variable relevante a nivel clínico.

CUESTIONES CLÍNICAS RELACIONADAS CON LOS MONITORES DE SpO_2

Clínicamente, es necesario recordar que en la asistencia neonatal utilizamos muchos fármacos que pueden modificar la perfusión, como sedantes, anestésicos, dopamina y otros. También es importante tener en cuenta que las señales de SpO_2, poco fiables durante la hipoxemia y la hipotensión, no pueden mejorarse con altas dosis de dopamina en la perfusión o con una enérgica expansión del volumen sanguíneo. Es necesario utilizar monitores de tecnología adecuada, fiables y precisos, de modo que los movimientos y los cambios de temperatura, de perfusión y de luz no afecten a las lecturas de la $SatO_2$.

PIGMENTACIÓN

La pigmentación intensa de la piel puede alterar los valores de la SpO_2. Se ha estimado que el grado de pigmentación en el RN, especialmente en el pretérmino, no es suficiente para ocasionar este problema. Además, *con la nueva tecnología* de la oximetría de pulso, la ictericia producida por la elevación de

los niveles plasmáticos de bilirrubina no interfiere en la determinación de la SpO_2 en el RN.

LUZ AMBIENTAL

La fototerapia puede interferir en la exactitud de la SpO_2, del mismo modo que otras fuentes de luz ambiental intensa. Este problema se ha mejorado notablemente con las nuevas tecnologías, como se describe en esta revisión.

ESPECIES DE HEMOGLOBINA

CARBOXIHEMOGLOBINA (COHB)

Puede elevar falsamente los valores de la SpO_2 (es decir, SpO_2 > SaO_2 real), debido a que la COHb absorbe la luz en las dos longitudes de onda que se utilizan en la oximetría de pulso, en un grado similar al de la HbO_2. Este problema es más común en los fumadores, aunque un lactante cuya madre fume mucho puede presentar unas concentraciones de COHb relativamente elevadas durante el período postnatal inmediato. O sea, con monitores comunes no sabemos la concentración de COHb y si ésta estuviera elevada, la SpO_2 puede leer como normal mientras el paciente está con desaturación real e hipoxia. Esto ha sido muy frecuente y lamentable en los casos de intoxicación severa con monóxido de carbono en los que la COHb está muy elevada, con hipoxia tisular, pero el monitor de SpO_2 común marca normal.

METAHEMOGLOBINA (METHB)

Esta especie tiene un característico color pardo que da lugar a lecturas cercanas al 85% en los oxímetros de pulso. Sin embargo, la METHb constituye normalmente menos del 1% de la concentración total de Hb, y no da lugar a problemas importantes en la mayoría de los casos clínicos. Sin embargo, algunos fármacos como las sulfamidas, ciertos anestésicos locales (EMLA) y el óxido nítrico, así como los hemoderivados artificiales, pueden generar niveles peligrosamente elevados de METHb. En estos casos hay cifras bajas de SpO_2 (y del contenido de O_2 y O_2 tisular), pero la PaO_2 suele ser normal o elevada.

HEMOGLOBINA FETAL (HBF)

La existencia de una gran proporción de HbF puede disminuir en forma errónea la $SatO_2$ arterial cuando se mide con un cooxímetro, debido a que incrementa falsamente la medición de COHb, lo que reduce, también falsamente, el porcentaje medido de HbO_2. Sin embargo, la HbF no posee un coeficiente de extinción que difiera lo suficiente del de la Hb o la HbO_2 como para influir de un modo cuantificable en los valores de SpO_2. En el período postnatal inmediato existe una elevada concentración de HbF, y ésta posee una curva de saturación de oxígeno desviada hacia la izquierda y una relación diferente con los valores de PaO_2. Por este motivo, la HbF alcanza unos niveles de $SatO_2$ cercanos al máximo con unos valores de PaO_2 bastante bajos. Una $SatO_2$ clínicamente aceptable (86 a 93%) en algunos casos puede asociarse con unos niveles de PaO_2 tan bajos como 38 a 42 mmHg, pero en este caso el contenido de O_2 y la llegada de O_2 a los tejidos pueden ser perfectamente suficientes. Además, con elevadas concentraciones de HbF, el RN puede presentar una saturación completa y con SpO_2 en los límites altos de la normalidad (es decir >95%) con niveles de PaO_2 más bajos que cuando disminuye la concentración de HbF, por ejemplo después de una transfusión.

ALTAS Y BAJAS CONCENTRACIONES DE OXÍGENO

En algunos casos, cuando la $SatO_2$ es <85%, la SpO_2 medida es un 5-10% más elevada que la $SatO_2$ real. Diversos factores pueden contribuir a ello. Dado que la posición del sensor tiene una importancia crítica para lograr lecturas correctas de SpO_2, su posicionamiento defectuoso puede dar lugar a que el monitor de SpO_2 indique sólo una leve hipoxemia, cuando en realidad ésta es intensa. Gerstman y colaboradores han confirmado un hecho importante. Estos autores mostraron que los oxímetros de pulso convencionales ofrecen resultados más bajos que los reales cuando la saturación es alta, y unos resultados más elevados que los reales cuando la saturación es baja. Éste es uno de los motivos por los cuales muchos monitores de SpO_2 pueden leer 97-98%, cuando la verdadera saturación arterial de oxígeno medida por co-oximetría es del 100%. Además, en una valoración clínica reciente realizada en niños, Robertson y Hoffman mostraron que con una baja calidad de la señal o durante la hipoxemia, los nuevos dispositivos no son clínicamente equivalentes entre sí. En este estudio, el monitor Masimo SET ofreció menos datos cuestionables que el monitor Nellcor.

MOVIMIENTOS

Una importante limitación de la oximetría de pulso convencional han sido los artefactos producidos por los movimientos. Como se ha mencionado, el error inducido por los movimientos puede conducir a un ajuste excesivo e innecesario del oxígeno en la práctica clínica. Los movimientos añaden pulsatilidad a los componentes sanguíneos no arteriales. La magnitud del error en la medición de la SpO_2 viene influida por la $SatO_2$ venosa, que disminuye en las situaciones de bajo flujo, así como por la magnitud de los movimientos, la amplitud de la señal arterial y los algoritmos técnicos de cada monitor de SpO_2. La tecnología SET ha ayudado a perfeccionar los diagnósticos y a minimizar las intervenciones innecesarias en esas circunstancias (ver más adelante).

BAJA PRESIÓN DIFERENCIAL

En las situaciones con perfusión muy escasa, es posible que no se genere una presión diferencial lo suficientemente amplia

como para determinar la SpO_2 de un modo fidedigno. La perfusión del lecho vascular determina la magnitud de la señal disponible para el oxímetro de pulso. Al disminuir la perfusión, también lo hace la magnitud de la señal. Cuando la perfusión cae a niveles demasiado bajos, la magnitud de la señal se aproxima al nivel de ruido básico del sistema en la electrónica de la SpO_2, lo que permite que ésta supere a la señal fisiológica. Esta situación puede darse en los niños con insuficiencia cardíaca, con o sin shock, y también en aquellos que han recibido un gran volumen de transfusiones y tienen una presión venosa elevada. La dopamina puede inducir asimismo una pérdida similar de la presión diferencial, al ocasionar una vasoconstricción que se asocia con una pulsación venosa inversa. Estas situaciones producen una señal de pulso sobreañadida y son el motivo por el cual muchos monitores de SpO_2 del mercado estiman falsamente la $SatO_2$ en las circunstancias mencionadas.

TEMPERATURA

La temperatura periférica baja, con vasoconstricción inducida, también contribuye a la inexactitud de los valores de la SpO_2.

EFECTO DE LA ALTITUD

Thilo estudió el efecto de la altitud sobre las lecturas de la SpO_2. En los niños sanos, de hasta 3 meses de edad y a la altitud de Denver, Colorado, a 1.610 m sobre el nivel del mar, la SpO_2 media era de 92-95% respirando aire ambiente (y no 95-100% como es a nivel del mar). El límite más inferior fue de 86% durante el sueño tranquilo. Niermeyer estudió las mediciones en serie de la SpO_2 desde el nacimiento hasta los 4 meses, en niños sanos y a una altitud elevada de 3.100 m. La SpO_2 osciló entre valores mínimos de 81 ± 6% y 92 ± 2%. O sea, es algo más baja que a nivel del mar, pero no mucho.

EMPLEO DE LA MONITORIZACIÓN DE LA SPO_2 EN LA SALA DE PARTOS

La situación de la frecuencia cardíaca y de la oxigenación es esencial para valorar a los RN en la sala de partos. La nueva generación de oxímetros de pulso, particularmente Masimo SET, se ha valorado para su uso en la sala de partos y en el tratamiento de los recién nacidos de alto riesgo. Los hallazgos revelaron una diferencia significativa de eficacia con esta nueva tecnología SET y también mostraron una mejor evolución de los pacientes, en comparación con el grupo en que no se monitorizó la SpO_2. Esta tecnología proporciona un conocimiento rápido y una presentación casi continua de los valores de SpO_2 en la sala de partos. Esto puede ser muy beneficioso para la asistencia respiratoria inicial, así como para las decisiones sobre la administración y dosificación del oxígeno, y también sobre la necesidad de emplear procedimientos más enérgicos. Por lo tanto, la monitorización postnatal inmediata, o casi inmediata, de la SpO_2 del RN en la sala de partos es posible y valiosa con Masimo SET.

HIPOXEMIA INAPARENTE CERCANA AL MOMENTO DEL ALTA DE LA UCIN

Algunos clínicos prolongan la hospitalización a causa de unas bajas lecturas de la SpO_2. Ciertos niños que se hallan listos para recibir el alta, sin signos físicos de dificultad respiratoria, presentan unas lecturas marginalmente reducidas de SpO_2, lo que puede retrasar el alta. De hecho, estas lecturas de la SpO_2 pueden ser falsas, pero a veces resulta difícil para el clínico saberlo con exactitud, sobre todo cuando no se dispone de análisis de gases en sangre arterial. El uso de la SpO_2 puede revelar una hipoxemia subclínica, que habitualmente se autocorrige, y que de otro modo pasaría desapercibida para el clínico. Hay diferentes definiciones sobre la magnitud y la duración de los episodios capaces de producir desaturación. La cuestión no resuelta es la de saber si estos períodos de hipoxemia, hasta ahora desconocidos, deben tratarse o no; y si el tratarlos sirve para establecer alguna diferencia.

DOCUMENTACIÓN DE LAS SATURACIONES DE OXÍGENO BAJAS Y ALTAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Otro problema clínico no resuelto es el registro de las SpO_2 por monitorización oximétrica en las notas de enfermería y del médico. Algunos datos sugieren que, de entre todos los episodios de desaturación demostrados por oximetría de pulso, sólo el 33% se pone de manifiesto en las notas de enfermería, y únicamente el 7% en la historia clínica completada por el médico. Los períodos de hipoxemia real y grave tienden a documentarse con más frecuencia que los períodos de SpO_2 elevada (hiperoxemia), en especial después de haber aumentado la FiO_2 a causa de un episodio de desaturación. Esta práctica debe modificarse si se pretende mejorar los resultados.

ALARMAS EN LAS UCIN

Se ha afirmado que hasta un 86% de las alarmas en una UCI son falsas con monitores convencionales. La SpO_2 es particularmente proclive a tales alarmas, en especial en la asistencia neonatal. Se puede lograr una sensibilidad del 93-95% al colocar el límite superior de la alarma del monitor de SpO_2 en 95%, para evitar una PaO_2 >80 mmHg. Lamentablemente, estos autores observaron que esa elevada sensibilidad se acompañaba de una baja especificidad (26-45%), lo cual indica que las probabilidades de que una alarma por hiperoxemia fuera falsa era del 55-74%.

El ajuste de las alarmas lo efectúa siempre el personal sanitario para tratar de minimizar el número de alarmas, falsas o reales, en el límite superior. Ello crea un importante problema, debido a que también se desconectan las alarmas. Este problema es mucho peor cuando no se utiliza una tecnología avanzada como la descrita en esta revisión. En un informe de Salyer, cuando los límites de las alarmas tienen unas probabilidades del 80-90% de identificar períodos de hiperoxemia con los oxímetros antiguos, los clínicos afrontan una situación

difícil debido a que la alarma suena con demasiada frecuencia. Muchos clínicos quedan molestos y agotados por la frecuencia con que deben responder a las alarmas. En muchos lugares se hacía caso omiso (y todavía se hace) de la alarma, dada la cantidad de falsas alarmas. Éste es uno de los motivos por los cuales con mucha frecuencia se desconectan. Ello, naturalmente, se ha acompañado de consecuencias graves. La *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) en febrero de 2.002 publicó un boletín especial de fenómenos relacionados con las alarmas, debido su manejo inadecuado por parte de los proveedores sanitarios. En la actualidad, el optimismo ha aumentado considerablemente debido a que las nuevas tecnologías de SpO_2 ofrecen más confianza al crear menos falsas alarmas y medir la saturación con mucha más exactitud.

Poets y colaboradores estudiaron la frecuencia de las alarmas en la oximetría de pulso. Compararon Masimo SET con un oxímetro convencional en niños pretérmino no sedados. La frecuencia mediana de alarmas por hora fue de 4,0 con la SpO_2 convencional, y de sólo 0,3 con Masimo SET. Nosotros hemos observado un notable descenso de las alarmas y un manejo significativamente más adecuado por parte del personal de enfermería al cambiar a Masimo SET. Tiene interés señalar que los ruidos influyen sobre desarrollo de los RN. Por lo tanto, disponer de oxímetros de pulso que no generen falsas alarmas y mucho ruido puede tener un efecto secundario positivo.

Dado que es imposible mantener niveles perfectamente estables de SpO_2 y oxígeno en la sangre, deben buscarse valores de SpO_2 que disminuyan las alarmas, un rango amplio de límites mínimo y máximo de las alarmas (por ejemplo 83% y 95%). Al mismo tiempo, debemos evitar los cambios drásticos de FiO_2 y responder a las falsas alarmas.

EDUCACIÓN Y CAMBIO DE CULTURA

Una pregunta importante no contestada es el motivo por el cual se inició la oximetría de pulso en la unidad de cuidados intensivos neonatales sin un adiestramiento y una educación suficientes sobre cómo interpretar las lecturas, el modo de reaccionar ante los datos que aparecen expuestos y qué diferencias tecnológicas existen entre los distintos monitores.

Un concepto fundamental es que la SpO_2 se diseñó para detectar ***hipoxia*** y NO tiene valor para medir la hiperoxia. Sin embargo, los neonatólogos también deben saber si existe hiperoxia en el RN que cuidan. Así pues, es necesario que los oxímetros se utilicen con un pleno conocimiento de la fisiología y la tecnología. El mayor problema es que la oximetría de pulso se utiliza como substituto de la tensión de oxígeno arterial (PaO_2), pero en los RN que respiran O_2 suplementario cuando la SpO_2 es ≥96% se pierde la fiabilidad de saber cuál es la verdadera PaO_2, y ello puede convertirse en un problema importante en relación con la toxicidad del oxígeno. Sin embargo, la tarea de cambiar la cultura no es fácil, de tal modo que no se acepten las cifras altas, como hemos descrito en nuestros trabajos anteriores. Todos nosotros (técnicos, enfermeras, neonatólogos y médicos en general) debemos tratar de comprender mejor la oximetría de pulso y reaccionar adecuadamente ante las alarmas.

RELACIÓN ENTRE LA PaO_2 Y LA SATURACIÓN DE OXÍGENO

La relación entre la PaO_2 y la $SatO_2$ se conoce desde hace muchos años. Aunque nunca ha habido datos convincentes para el uso racional de los suplementos de oxígeno en la asistencia de los niños pretérmino, existe una clara evidencia fisiológica y un conocimiento de la relación entre el O_2 y la Hb. Cuando un niño respira O_2 suplementario, como tantos en la UCIN, debemos preguntarnos *¿cuál es la PaO_2* cuando la SpO_2 es de 80, 90 ó 100%, o cercana a estas cifras? No sabemos con ***exactitud*** cuál es la PaO_2 en ciertos niveles de $SatO_2$ en el RN. Como describimos, con $SatO_2$ de 83-93%, la PaO_2 se encontrará aproximadamente muchas veces entre 43 y 60 mmHg en la mayoría de los casos. Sin embargo, debemos recordar y aceptar humildemente, que cuando un niño respira O_2 suplementario, somos incapaces de predecir la PaO_2 cuando la SpO_2 es >95%. Cuando un niño con pulmones normales respira oxígeno suplementario (FiO_2 de 0,22-1,0), si en el monitor de SpO_2 se lee 97-100%, la PaO_2 puede ser de 60 a 400 mmHg. Por otra parte, con una FiO_2 de 1,0 en niños con cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar persistente o pulmones gravemente anormales, la SpO_2 puede ser baja (70-85%), pero también puede ser de 93-95%, y la PaO_2 estar en torno a 60-70 mmHg. Sin embargo, a niveles medios y bajos de SpO_2 pueden predecirse bastante bien los límites de la PaO_2. Cuando la SpO_2 es 90-93%, la PaO_2 oscila entre 45 y 55 mmHg y es muy poco probable que supere los 80 mmHg en la mayoría de los niños.

En resumen, las mediciones de SpO_2 por debajo de 80% y por encima de 95% no predicen la PaO_2 de un modo fidedigno y exacto. Como proveedores de asistencia neonatal, debemos recordar que además de la inexactitud de la SpO_2, que tiene errores entre 0,07 hasta incluso 5% a unas $SatO_2$ de 85 a 100%, los monitores de SpO_2 no permiten estimar la PaO_2 con exactitud cuando las saturaciones son >5% en niños que respiran oxígeno. A este nivel de saturación, pequeños cambios en la SpO_2 (1 a 2%) pueden asociarse con cambios relativamente grandes de la PaO_2.

LÍMITES NORMALES Y ANORMALES DE OXÍGENO, SATURACIÓN DE OXÍGENO Y PaO_2

En la actualidad, no existen pruebas definitivas ni consenso, y por lo tanto se carece de un acuerdo final acerca de cuál es la saturación óptima ideal para el niño pretérmino. Todavía queda por definir cuáles son los límites normales y aceptables de saturación en el RN durante una enfermedad aguda. Sin embargo, en nuestra calidad de clínicos, continuamente debemos tomar decisiones a este respecto. Los niveles elevados de SpO_2 en RN que se tratan con oxígeno son innecesarios y perjudiciales. Es necesario que respondamos a ello enérgicamente, del mismo modo como lo hacemos frente a los valores de SpO_2 hipóxicos, y tratemos de evitar tanto la hipoxia como

la hiperoxia. Como describimos en otro trabajo, nuestras recomendaciones actuales para ello son:

a. Utilizar la nueva tecnología Masimo SET desde el momento del nacimiento, para evitar falsas alarmas y respuestas clínicas innecesarias e inadecuadas;
b. desde después de 10 minutos de vida y durante las primeras semanas, mantener niveles de SpO_2 que no superen el 93% o un máximo de 95% en los RN que respiran oxígeno;
c. establecer los límites de la alarma inferior y superior;
d. no desconectar las alarmas.

El nivel inferior en que deben fijarse los límites de las alarmas todavía es cuestionable en estos momentos, y debemos destacar la advertencia de que ***el número que muestran los monitores de SpO_2 es solamente un número***. La cuestión de definir el valor bajo exacto de la SpO_2 que debe aceptarse se complica por el hecho de que los diferentes monitores exhiben lecturas distintas de la SpO_2 en las mismas condiciones y en el mismo niño. Así pues, cuando en un monitor se lee 85%, otro monitor en el mismo niño puede mostrar lecturas de 83 u 87-88%. Además, la verdadera $SatO_2$ arterial puede ser diferente de la lectura del monitor, particularmente cuando se emplea una tecnología inadecuada. Tras estas advertencias, una cifra aceptable para el límite inferior de las alarmas podría ser la de 85-87%, para evitar fenómenos hipóxicos y lograr una llegada suficiente de oxígeno a los tejidos. Aun con la incertidumbre actual, como clínicos hemos de elegir una gama de valores de SpO_2 con el objetivo de evitar la hipoxia y la hiperoxia, los cambios drásticos de FiO_2 y PaO_2 que provocan amplias fluctuaciones en la oxigenación, las alarmas innecesarias y las respuestas a las falsas alarmas.

Prosigue la controversia en torno a los riesgos o beneficios, reales o potenciales, de los valores moderadamente bajos de PaO_2. La mayoría de los clínicos acepta una gama de PaO_2 en los niños pretérmino entre 45 mmHg y 70-75 mmHg. Sin embargo, no se han realizado determinaciones sistemáticas rigurosas mediante trabajos de investigación cuidadosamente controlados para definir cuáles son los niveles de PaO_2 y/o SpO_2 inocuos o perjudiciales, y en qué circunstancias y para qué niños son aplicables estos valores. No obstante, se asume que unos valores de PaO_2 <45 mmHg se asocian con una vasoconstricción directa de los vasos pulmonares y una vasodilatación del conducto arterioso y, si esto se prolonga, con una elevación subsiguiente de la presión arterial pulmonar, una reducción del flujo sanguíneo pulmonar, un cortocircuito de derecha a izquierda y, posteriormente, hipoxia y acidosis sistémicas. Los valores de PaO_2 elevados (>85-90 mmHg) pueden dar lugar a un aumento de las especies de radicales de oxígeno y asociarse con lesiones vasculares retinianas y también con lesiones en otros órganos, incluido el cerebro. Se asume que los valores bajos de SpO_2 (<80%) y los elevados (≥96%) son perjudiciales.

Con una monitorización precisa y en condiciones clínicas bien controladas, la saturación que debería tomarse en consideración para alcanzar y mantener una oxigenación sanguínea normal en el RN de término que respira oxígeno suplementario puede ser de 93 a 96%. Con aire ambiente, después de los primeros 10 minutos de vida, el RN de término con una SpO_2 de 90-92% puede hallarse hipóxico y debe ser evaluado. Esto debe documentarse y puede ser necesario administrar oxígeno suplementario si existe hipoxemia (baja PaO_2). En el RN pretérmino, la gama aceptable puede hallarse entre 88-93%; sin embargo, para no aumentar y disminuir de modo importante la FiO_2 en estos niños pretérmino, es posible que deba ampliarse esa gama. Por ejemplo, límites de alarma en 85% en los límites bajos y 95% en los límites altos. Sin embargo, las circunstancias cambian notablemente en el RN y la gama aceptable de saturaciones quizá deba expandirse tempranamente en el curso neonatal en diferentes circunstancias clínicas, siempre evitando las altas saturaciones de oxígeno (hiperoxia) y la hipoxia. Todas estas cuestiones merecen ser tenidas en cuenta para mejorar la asistencia clínica.

TECNOLOGÍA DE EXTRACCIÓN DE LA SEÑAL. PARADIGMA FISIOLÓGICO

Gran parte de los problemas derivados del uso clínico de la SpO_2 en el RN, en especial los artefactos por movimientos, ruido y mala perfusión, en la actualidad se han resuelto o han mejorado notablemente con el software de la oximetría de pulso de nueva generación y la ***tecnología de extracción de señal***, *Signal Extraction Technology* (SET). La tecnología Masimo SET ha mejorado 10 veces el umbral de medición en condiciones de mala perfusión, a 0,02% la relación componentes pulsátiles (CA) IR sobre los componentes no pulsátiles (CE) IR, y fue la primera en obtener la acreditación de la FDA por su exactitud durante los movimientos y la mala perfusión. Otros fabricantes han seguido este camino con tecnología de nueva generación. Sin embargo, Masimo SET® sigue siendo el mejor oxímetro de pulso, según se ha valorado y descrito en la literatura.

La *tecnología de extracción de señal* está constituida por una serie de algoritmos, diseños de hardware, del sensor y de los cables para el paciente, que en conjunto permiten una monitorización precisa de la $SatO_2$ y de la frecuencia cardíaca durante los movimientos y la mala perfusión. Lo más fascinante son los algoritmos que utiliza, con 5 métodos alternativos para calcular la SpO_2, cada uno de ellos con sus propios puntos fuertes y débiles. Según el modelo de señal de cada algoritmo, un dispositivo mediador decide si todos, alguno o ninguno de estos métodos son fiables para la determinación final de la SpO_2. El algoritmo más potente de Masimo SET es el denominado transformación aislada de la saturación (DST). Se basa en principios fisiológicos exactos; entre ellos, que el grado de perfusión determina el grado de cortocircuito arteriovenoso. Durante los movimientos, la sangre venosa es el principal factor que contribuye al ruido, como hemos descrito más arriba. Si se pudiera aislar el componente venoso de este ruido, los filtros adaptativos podrían anular muy eficazmente este componente del ruido. El DST actúa por barrido de todos los valores posibles de los cocientes lumínicos entre la luz roja (R) y la infrarroja (Ir), es decir, entre una SpO_2 de 1-100%. Además, caracteriza el ruido para cada posible cociente R/Ir y mide la potencia de salida del filtro adaptativo para

cada cociente posible. El DST crea una apariencia estéreo para el oxígeno hístico: el lado izquierdo para la sangre venosa; el derecho, para la arterial. Mediante un generador de la señal de referencia basado en el software, se aíslan el ruido o la señal de las fuentes R e Ir, y mediante un filtro adaptativo se aíslan el pletismógrafo o el ruido venoso, se mide su energía y se representa gráficamente una potencia para cada saturación posible (1 a 100%). El DST elabora una sola presunción muy importante: que la sangre arterial es más oxigenada que la venosa. Por lo tanto, se determina que el pico de potencia asociado con la $SatO_2$ más elevada corresponde a la $SatO_2$ arterial. Éste es el algoritmo más potente en la oximetría de pulso, debido a su presunción clara, acotada y fisiológicamente bien fundada. Con DST, los oxímetros de pulso Masimo SET® pueden determinar con precisión la $SatO_2$, tanto si el movimiento es periódico, aleatorio o impulsivo. Incluso puede determinar con exactitud la $SatO_2$ y la frecuencia cardíaca si el movimiento comienza antes y persiste después de conectar el monitor.

ORIGEN DEL RUIDO

Los artefactos por movimientos se deben a seis causas principales, que se enumeran a continuación por orden de mayor a menor importancia:

1. Movimiento de la sangre venosa.
2. Movimiento del sensor y desconexión.
3. Ruido por la luz que emiten los DEL y llega al detector sin pasar a través del lugar de medición.
4. Ruido debido al cable que se mueve y se dobla, conocido como ruido triboeléctrico.
5. Movimiento de la sangre hística y capilar.
6. Movimiento de la sangre arterial.

Cuando el paciente se mueve, los ítems 1-6 anteriores tienen la misma frecuencia (frecuencia de los movimientos del paciente). Un concepto fundamental es que el DST mide el ruido y no lo supone. El algoritmo y el hardware SET eliminan todos los ruidos antes mencionados.

OTROS HALLAZGOS IMPORTANTES EN LA TECNOLOGÍA DE LA SPO_2

Otros diversos factores también han ayudado a revolucionar las innovaciones en la oximetría de pulso. Entre ellos se encuentra FastSat, una tecnología que detecta con alta fidelidad los cambios rápidos en la $SatO_2$ arterial, y puede seguir inmediatamente y con precisión los descensos rápidos de la saturación, en comparación con otros monitores. Lo mismo cabe decir de la monitorización de la frecuencia cardíaca.

La sonda adaptativa de detección (APOD) también es un algoritmo inteligente que ayuda a reducir de un modo muy importante el porcentaje de lecturas incorrectas, como se muestra. Algunos monitores proporcionan lecturas incorrectas cerca del 60-80% de las ocasiones, en comparación con Masimo SET® con APOD, que sólo proporciona 0,25 hasta un máximo de 1% de lecturas incorrectas con el comienzo en caliente, cuando el sensor se ha desprendido del paciente. El dispositivo Masimo SET® también puede colocarse con el parámetro sensibilidad máxima cuando la perfusión es muy escasa y el clínico desea ver lo que ocurre en realidad.

Otra innovación de Masimo es la Signal IQ (o señal inteligente), que comprueba en forma permanente la calidad de la señal, lo que le ofrece al clínico la posibilidad de saber cuándo debe cuestionar la medición que se muestra. Cuando no existe absolutamente ningún movimiento, el pico de la Signal IQ es alto y señala el momento de cada pulsación. Cuando existe algo de movimiento, la Signal IQ todavía puede ser muy adecuada, las barras elevadas e indicar el momento de la pulsación. Con más movimiento, la Signal IQ está algo disminuida, pero la lectura sigue siendo precisa. Por último, con mucho movimiento, los picos de la Signal IQ se hallan casi ausentes. Ello alerta al clínico sobre la posible alteración de los datos de SpO_2, y lo capacita para no aumentar ni ajustar la FiO_2 basándose en premisas falsas.

Por medio de las innovaciones en biofísica y tecnología, se han añadido otros muchos avances a este monitor. Uno de ellos es Clear Vue, que esencialmente le permite al clínico ver con claridad. Otro es SmartTone, que suena en sincronía con el pulso, incluso durante los movimientos. Otro es Diagnostic Pleth, que exhibe la verdadera pletismografía, mientras que los otros oxímetros de pulso distorsionan la morfología pletismográfica. Otro avance significativo es el Perfusion Index PI, (***índice de perfusión***). Indica la potencia de la señal del pulso arterial y puede ser de gran valor para diagnosticar los problemas y la gravedad de la enfermedad, incluso cuando las lecturas de la saturación de oxígeno se mantienen con precisión.

Con todos los avances indicados, se ha demostrado que el monitor Masimo SET® SpO_2 tiene mayor sensibilidad y especificidad que cualquier otro oxímetro de pulso del mercado mundial, como mostraremos más adelante en los estudios comparativos.

NUEVA TECNOLOGÍA DE SENSORES UTILIZADA EN LA OXIMETRÍA DE PULSO

Otra importante invención de Kiani y colaboradores en Masimo Corporation son los sensores denominados sondas ópticas de bajo ruido (LNOP). Son muy útiles, aparte de los filtros adaptativos, DST y SET ya descritos.

Los sensores minimizan los ruidos 1, 2, 3 y 4 antes mencionados. Tienen un detector fotográfico oculto en una cavidad plegable, que reduce el ruido de los movimientos y actúa como un absorbente de las sacudidas y también disminuye el ruido producido por la luz ambiental, el ruido electro-quirúrgico y el producido por los movimientos del paciente. Estos sensores tienen un peso mínimo en comparación con los sensores estándares, lo que reduce el peso sobre el pie o la mano del RN. Los sensores LNOP también tienen gran duración y el adhesivo presenta unas características especiales que le permiten recuperar sus propiedades adhesivas tras limpiar frotando con alcohol. Recientemente, Masimo también ha introducido un nuevo sensor denominado LNOP Blue sensor, diseñado para

los pacientes cianóticos (cardiopatías congénitas) que tienen saturaciones de oxígeno de 60 a 80%. Este sensor mejora la precisión de la SpO_2 en esta clase de pacientes.

La vida media de los sensores Masimo LNOP es de 10-11 días, y la de los sensores Nellcor, de 4-6 días, aproximadamente. En otro estudio, la vida media de los sensores Masimo era más del doble que la de los sensores Nellcor, y esta diferencia era constante entre diversos proveedores en múltiples ámbitos, lo que implica un importante potencial para ahorrar costes por el uso de los sensores Masimo desechables en la asistencia neonatal habitual. Además, Masimo también ofrece programas de reciclado.

RESUMEN DE ALGUNOS ENSAYOS CLÍNICOS QUE VALORAN MONITORES DE SATURACIÓN

Los fabricantes de monitores de oximetría de pulso han introducido nuevas tecnologías que, según afirman, permiten detectar mejor los fenómenos hipoxémicos. Durante los últimos años se han realizado numerosos estudios para comparar el rendimiento de los monitores; algunos de ellos ya se han mencionado. La literatura apoya claramente el hecho de que para medir la saturación no es indiferente el monitor de SpO_2 empleado, y que los avances de los conocimientos tecnológicos y científicos no pueden ignorarse en la asistencia del RN enfermo. Como las mejorías en el procesado de la señal y en los algoritmos para rechazar los datos que influyen sobre su informe, los clínicos deben conocer las pruebas reales, analizadas en trabajos revisados por expertos, en contraposición a las afirmaciones de los vendedores de equipos de diferentes compañías.

En 2.002, hubo publicaciones que establecían que las falsas alarmas, los fenómenos omitidos y los datos marginados son notable y significativamente menores con la tecnología Masimo SET y empeoran con Novametrix y Nellcor. También se compararon los monitores en lactantes de la UCIN no sedados que recibían oxígeno suplementario o ventilación mecánica. En comparación con Nellcor, Masimo SET tuvo un 86% menos de falsas alarmas, que además fueron de duración más breve, lo que disminuyó en un 92% el tiempo total de alarma. Las falsas desaturaciones, los datos marginados y las falsas bradicardias fueron menores con Masimo SET, que también detectó mejor las verdaderas desaturaciones y bradicardias. Masimo SET identificó casi todos los episodios de bradicardia, frente a un 14% de Nellcor. Como hecho muy notable, estos llamados dispositivos de nueva generación difieren considerablemente en cuanto a su capacidad para detectar cambios en la frecuencia cardíaca: su latencia durante los momentos de cambio en la frecuencia cardíaca en el ECG fue de 0 sólo con Masimo.

Sahni comparó Masimo frente a Nellcor en diferentes períodos en niños que sufrían dolores por la circuncisión. Los autores hallaron que la variabilidad y la incidencia de artefactos eran significativamente menores, y que la frecuencia cardíaca era más exacta y con menos errores debidos al procedimiento con Masimo SET. La cuantía de artefactos fue 5 veces menor, incluso 50 veces menor en algunas ocasiones, y se produjo un número significativamente más reducido de falsas alarmas. Los autores concluyeron que la monitorización con Masimo SET era continua y mucho más precisa en todas las circunstancias estudiadas, en comparación con Nellcor.

En otros estudios con Phillips HP, los cambios en la frecuencia cardíaca se pasaron por alto en el 30% de las ocasiones, con Nellcor en el 18%, y con Masimo SET sólo en el 1%. La oximetría de pulso resistente al movimiento (oxímetro de pulso Masimo) exhibió el mejor rendimiento de 20 dispositivos ensayados.

Robertson y Hoffman investigaron los efectos de la integridad de la señal y la saturación en tres monitores (Nellcor N-395, Masimo SET y GE Solar 8.000) en una comparación enmascarada. Se observó que los oxímetros no son clínicamente equivalentes ya que la concordancia entre los dispositivos se deterioraba en presencia de una baja calidad de la señal, los movimientos o la hipoxemia. Masimo aportó muchos menos datos cuestionables que Nellcor en este estudio ciego.

Kawagishia comparó tiempos de fallo de los oxímetros de pulso durante la hipoperfusión obtenida con un manguito de compresión entre cuatro monitores (Masimo SET, Nellcor N-395, Nellcor N-20PA y Nellcor D-25). El tiempo hasta la pérdida de la señal fue significativamente más prolongado con Masimo que con cualquiera de los otros oxímetros de pulso. Además, Masimo mostró tiempos mucho más cortos para la recuperación de la señal, y no perdió la señal tan rápidamente como los otros oxímetros estudiados.

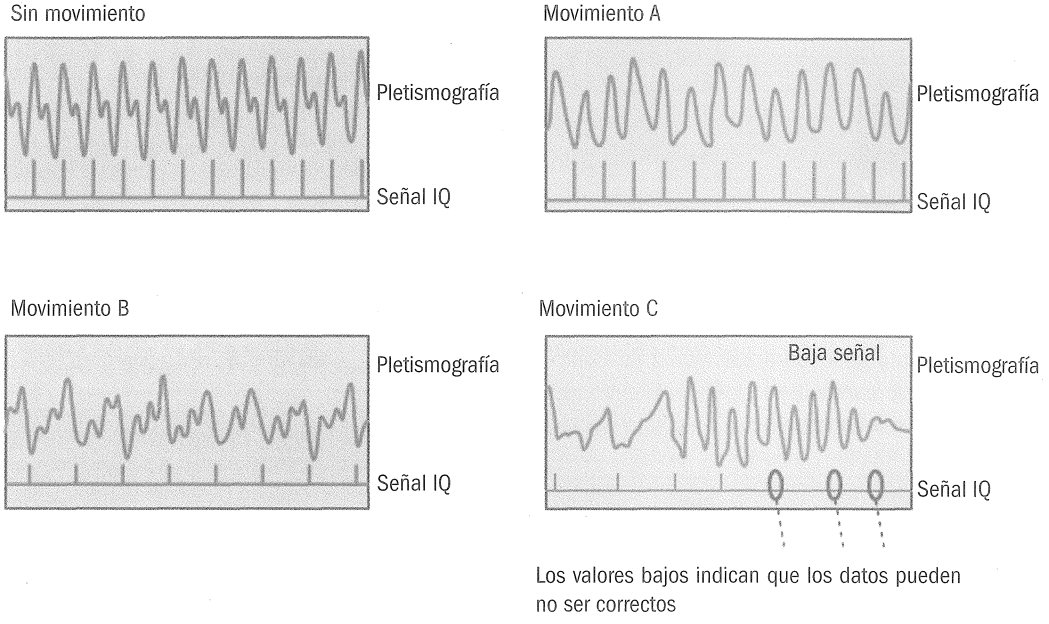
Bohnhorst en RN de 24-30 semanas no sedados comparó la fiabilidad de monitores para detectar hipoxemia y bradicardia. Para la comparación se utilizaron registros prolongados de $TcPO_2$ y de la frecuencia cardíaca mediante otra clase de monitorización. En este estudio hubo un total de 202 caídas de la PO_2; el 5,4% de los episodios hipoxémicos pasó desapercibido con uno de los nuevos instrumentos (Nellcor), y sólo el 0,5% de los episodios quedó sin registrar con el otro instrumento (Masimo). Como hecho de interés, de los episodios bradicárdicos que ocurrieron, el 69% no se detectó con el monitor Nellcor, mientras que con Masimo no se detectó sólo el 7%. Así pues, al parecer, la reducida tasa de falsas alarmas lograda con Nellcor se consigue a expensas de una identificación no fidedigna y/o tardía de la hipoxemia y la bradicardia.

Otros estudios en modelos de experimentación animal con baja perfusión de etiología infecciosa, y en humanos durante bypass cardiopulmonar hipotérmico con flujo no pulsátil, muestran menos episodios de falsa lectura de SpO_2 con Masimo SET que con Nellcor Oxismart XL tras la comparación por co-oximetría, y que el sesgo medio (SpO_2 – $SatO_2$) también era significativamente diferente entre ambos dispositivos. El dispositivo Masimo SET obtiene una SpO_2 precisa de un modo significativamente más frecuente y prolongado que un oxímetro convencional y muestra su utilidad para monitorizar la SpO_2 durante la hipoperfusión. Además, el ***Índice de perfusión*** indica la potencia de la señal del pulso arterial y puede ser de gran valor para diagnosticar los problemas y la gravedad de la enfermedad.

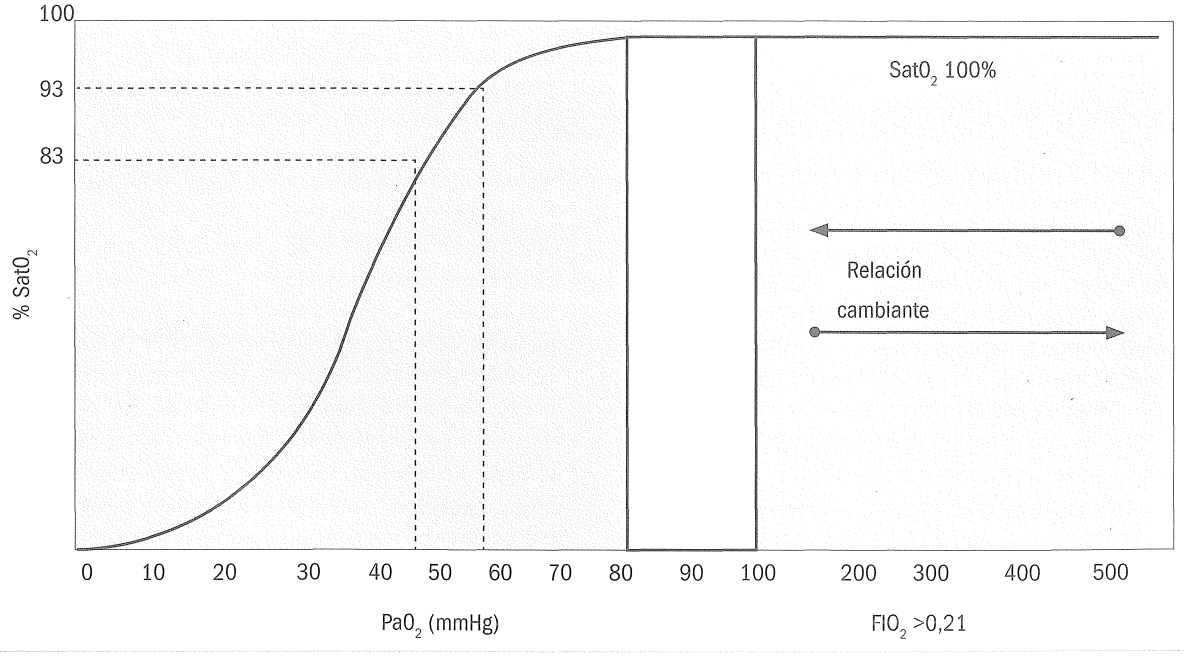
Éstos y otros autores además han efectuado diversos estudios comparativos. Por medio de un resumen independiente y objetivo de la literatura, el número de estudios objetivos e independientes que se han realizado hasta la fecha para comparar el Masimo SET frente a cualquier otro oxímetro es cercano a 100. Masimo ha demostrado su superioridad en todos los casos excepto en dos; en uno de ellos la valoración fue neutra, sin mostrar ventajas del otro monitor. Fuera de estos dos estudios, todos los estudios independientes y objetivos (o sea, no pagados ni apoyados por Masimo) encuentran grandes ventajas con Masimo SET y no encuentran ningún monitor superior a él.

A continuación se incluyen figuras que pueden contribuir a aclarar mucho de lo descrito hasta aquí en este capítulo.

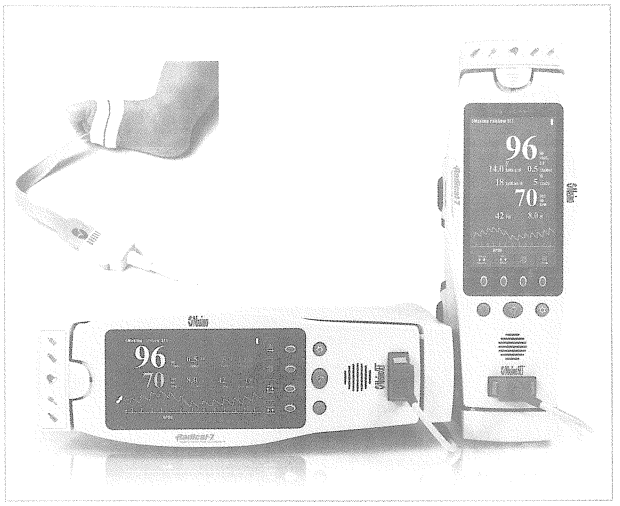
>> **FIGURA 3.** Señal IQ en Masimo SET: comprueba permanentemente la calidad de la señal (ver texto). Los valores bajos indican que los datos pueden no ser correctos



>> **FIGURA 4.** Esquema de curva de disociación del oxígeno (relaciones entre $SatO_2$ y PaO_2). Dentro de saturaciones de 83-93%, la PaO_2 será aproximadamente de 43 a 60 mmHg en este esquema



>> **FIGURA 5.** Sensor y monitor Radical 7, Masimo SET (horizontal y vertical), "multicolor- "arco iris" con múltiples longitudes de onda ("rainbow"), que además de SpO_2 mide índice de perfusión, PVI, COHb, MetHb, Hb y tiene señal IQ



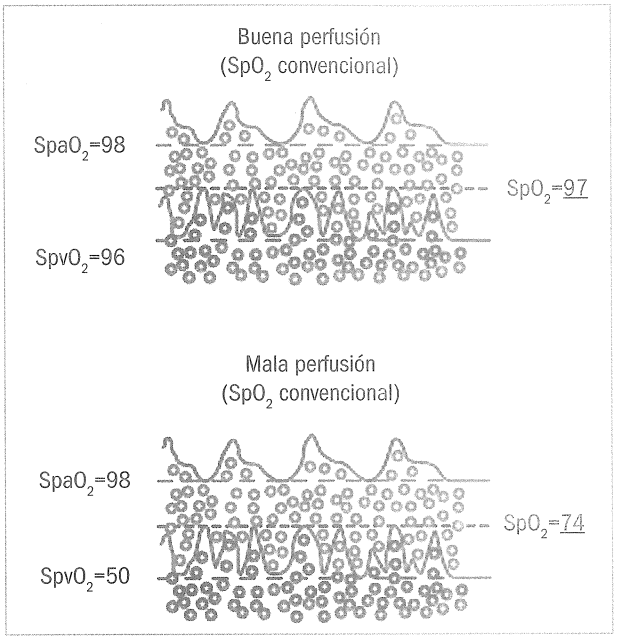
Para finalizar, la historia de la pulsioximetría sigue mejorando. *Definición (antigua) de SpO_2*: transmisión de luz pulsátil *Roja e Infrarroja*, y convierte su proporción a saturación de oxihemoglobina, según la Ley de Lambert y la tabla siguiente que muestra la relación luz roja/infrarroja:

R/IR	SPO_2
2,50	0%
1,75	20%
1,60	30%
1,50	40%
1,25	60%
1,00	82%
0,75	91%
0,67	95%
0,40	100%

El monitor Radical 7, Masimo SET (con pantallas que se pueden utilizar en forma horizontal y vertical), no tiene sólo dos longitudes de onda (R e Ir), sino que ahora tiene múltiples longitudes de onda, es multicolor-arco iris (Rainbow®), y además de SpO_2 y la frecuencia del pulso mide índice de perfusión, el ***índice de variabilidad pletismográfica*** (PVI), y tiene señal IQ (señal inteligente). Esta co-oximetría de pulso hoy identifica y cuantifica diferentes especies de hemoglobina: la COHb, la MetHb y la Hb total. *Esta tecnología fue la primera y, hasta hoy, la única manera de medir en forma no invasiva todas estas variables.*

Como sabemos, hay una variación en la ***presión del pulso*** (ΔPP) durante el ciclo de la respiración, diferente en inspiración que en la espiración, según la fórmula:

>> **FIGURA 6.** Influencia de la perfusión sobre la exactitud de la oximetría de pulso sin SET durante el movimiento. La lectura será falsamente baja cuando la saturación venosa sea también baja. (ver texto)



$\Delta PP = (PPmax-PPmin)/[(PPmax+PPmin)/2]$

La ΔPP invasiva se ha utilizado en pacientes con ventilación mecánica y ha demostrado ser muy sensible a cambios en la precarga ventricular y para predecir la respuesta a la infusión de volumen en situaciones clínicas variables.

En este monitor se puede medir la amplitud de la onda pletismográfica, o sea, el *Índice de perfusión* (PI). Esto se hace en forma no invasiva según la absorción lumínica, derivando el valor de PI de la relación entre la absorción constante (AC) y la absorción pulsátil (DC), según la ecuación [(AC/DC) x 100].

Este algoritmo permite la monitorización continua de las *variaciones* en la amplitud de la onda, que se denomina índice de variabilidad pletismográfica (PVI). La detección automática del PI máximo y mínimo PI durante los ciclos respiratorios completos se utiliza para calcular el PVI. La monitorización continua y automática de los cambios dinámicos del PI (PI máx - PI min)/PI máx refleja las variaciones respiratorias en el PI. Esto es monitorización no invasiva de la función hemodinámica. En resumen, la pletismografía de este oxímetro de pulso (POP) y sus variaciones (ΔPOP= (POPmáx-P= Pmin)/[(P= Pmáx+POPmin)/2]) se correlacionan muy bien con la ΔPP invasiva. En adultos demuestra clara asociación con la volemia, con respuesta a la volemia y con impacto negativo del respirador. (PVI con una alta variabilidad – hasta 21-25%- a menor volemia), pero el PVI no invasivo necesita más estudios en neonatología.

O sea que el pulso oxímetro moderno y la forma de la onda contiene mucha información que debe ser explorada por su utilidad y aplicación clínica potencial.

Por otro lado, con este monitor se puede medir la Hb en forma continua no invasiva. Con ello se puede calcular el contenido de oxígeno también por medio no invasivo (SpOC). SpOC= SpHb x SpO_2 x 1,36 ((+ 0,3 ml/dL O_2 disuelto)).

COMENTARIOS FINALES

Evaluar críticamente la evidencia disponible es nuestra responsabilidad. Muy diferente a escuchar neonatólogos o vendedores decir comentarios difamatorios o acusatorios sin ninguna evidencia. Se ha demostrado que la ***oximetría de pulso*** es muy eficaz para ayudar a los clínicos a detectar hipoxemia, pero es necesario saber más acerca de la hiperoxemia. Con muchos monitores resulta difícil obtener lecturas precisas durante los períodos de movimientos, baja perfusión y ruido, lo que da lugar a frecuentes y molestas alarmas o a falsas lecturas. Las tecnologías denominadas de próxima generación de los monitores de SpO_2 se comercializan para lograr valores exactos cuando las anteriores tecnologías convencionales no pueden conseguirlo. La pregunta que debemos plantearnos como clínicos es la de saber si estas tecnologías están a la altura de lo que proclaman sus fabricantes. Como clínicos, hemos de saber la capacidad de cada monitor para reducir de un modo preciso las molestas alarmas y para valorar los fenómenos que pasan por alto y otros muchos factores que se han expuesto en este capítulo. Al conocer los resultados de estudios objetivos, revisados por expertos, como clínicos deberíamos (a) conocer las diferencias existentes entre los distintos monitores y (b) ofrecerles a nuestros pacientes la tecnología más precisa para su bienestar. Los resultados disponibles en trabajos revisados por pares deben tener prioridad cuando los proveedores y las instituciones de salud toman decisiones para la asistencia de los pacientes. Además, debemos conocer las pruebas sobre el coste más bajo de la mejor tecnología. Diversos hospitales de Estados Unidos afirman haber ahorrado ≥100.000 dólares cada año después de adoptar la tecnología de Masimo SET. Los monitores de SpO_2 con mayor y más refinada precisión para resolver la mayoría de los artefactos y para aumentar la sensibilidad cuando existe bajo flujo sanguíneo y baja amplitud de pulso, garantizan una mejor asistencia clínica y una administración más adecuada del O_2. Sobre la base de innumerables estudios científicos disponibles, nosotros recomendamos:

A. El uso de la monitorización de la SpO_2 con la tecnología de extracción de señal.
B. Evitar responder a falsas alarmas.
C. siempre mantener los límites de las alarmas funcionantes mientras el RN esté recibiendo FiO_2 >0,21, comenzando en la sala de partos desde el momento del nacimiento.
D. Manejar al niño con saturaciones de O_2 que, por las conocidas relaciones fisiológicas existentes entre la hemoglobina y el O_2, conduzcan a una PaO_2 que no sea alta ni baja, mediante las normas actualmente aceptadas.

El empleo de la monitorización más adecuada de la SpO_2 en la UCIN puede mejorar la confianza del clínico en los valores de SpO_2, lo que conducirá a una dosificación más juiciosa del oxígeno, con disminución de los efectos hipóxicos e hiperóxicos que lamentablemente han sido comunes en neonatología. La tecnología más fidedigna también conduce a menos análisis confirmatorios de los gases en sangre arterial, a un destete más rápido de la ventilación mecánica y a unos costes más bajos.

Después de >30 años ha cambiado la definición del oxímetro de pulso y siguen apareciendo *nuevas fronteras para la medición no invasiva de variables hemodinámicas y de otras sustancias en la sangre a las que debemos estar atentos*.

Somos conscientes de que nadie sabe cuál es la gama de saturaciones mejor o ideal para todos los RN de cualquier edad gestacional y postnatal. Esta cuestión merece un estudio detallado. Sin embargo, la erradicación de algunas prácticas perniciosas no equivale a llevar a cabo sistemáticamente y de un modo rígido prácticas que no han sido demostradas en la literatura. El aumento de los conocimientos acerca de los hechos sabidos y demostrados disminuirá el hiato existente entre la teoría y la práctica. Si se presta atención a los detalles, se puede lograr una gran diferencia clínica y mejorar la vida, la calida de vida y la evolución de cada RN, de a uno por vez.

BIBLIOGRAFÍA

FRECUENCIA CARDÍACA

- Cabal L.A., and Others. Factors Affecting Heart Rate Variability in Pre-Term Infants. Pediatrics, 65:50, 1980.
- Cabal L.A., and Others. Primer in Neonatal Intensive Care Monitoring Book, I. Neonatal Heart Rate. W. Mack Co. Publishers, North Haven, Connecticut, 1978.
- Chessex p., and Others. Relation between Heart Rate and Energy Expenditure in the Newborn. Pediatr. Res. 15:1077, 1981.
- Hon E., y otros. An Introduction to Neonatal Heart Rate Monitoring. W. Mack Co. Publishers, North Haven, Connecticut, 1975.
- Kero P., and Others. Decreased Heart Rate Variation in Decerebration Syndrome. Quantitative Criterion of Brain Death? Pediatrics, 62:307, 1978.
- Valimaki I.: Heart Rate Variation in Full Term Newborn Infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 110:343, 1971.
- Jenkins J., and Others. The Measurements and Analysis of Neonatal Heart Rate Variability. In: Fetal and Neonatal Physiological Measurements. Rolfe, P. (Ed), London, Pitman Medical Co., 1980.
- Perlman J., Volpe J. Episodes of Apnea and Bradycardia in the Preterm Newborn: Impact on Cerebral Circulation. Pediatrics, 76:333, 1985.

RESPIRACIÓN

- Bugzuan A.B., and Others. The Apnea Monitor Business. Pediatrics, 56:1, 1975.
- Karlberg P., and Others. Respiratory Studies in Newborn Infants. I. Apparatus and Methods for Studies of Pulmonary Ventilation and the Mechanics of Breathing. Acta Paediatr. 49:345, 1960.

- Hoppenbrouwers T., and Others. Polygraphic Studies of Normal Infants during the First Six Months of Life. II. Respiratory Rate and Variability as a Function of State. Pediatr. Res. 12:120, 1978.
- Kahn A., Blum D. Home Monitoring of Infants Considered at Risk for Sudden Infant Death Syndrome. Four Years Experience. Eur. J. Pediatr. 139: 94, 1982c.
- Parmlee A.H., and Others. Maturation o Respiration i Premature ad Young Infants. Neuopediatrie, 3:294, 1972.
- Polgar G. Comparison of Methods for Recording Respiration in Newborn Infants. Pediatrics, 36:861, 1965. Siassi B., and Others. Cardiac and Respiratory Activity in Relation to Gestation and Sleep States in Newborn Infants. Pedia Tr. Res. 13:1163, 1979.
- Warburton D., and Others. Apnea Monitor Failure in Infants with Airway Obstruction. Pediatrics, 60:742, 1977.
- Werthammer J., and Others. Apnea Monitoring by Acoustic Detection of Airflow. Pediatrics, 71:53, 1983.

PRESIÓN ARTERIAL

- Cabal L.A., Hodgman J.E. Neonatal Monitoring: Arterial and Venous Pressure. In: Gregory, G. and Thibeault, D., Editors. Neonatal Pulmonary Care. Addison-Wesley Publishing Co., Menlo Park, California, 1979.
- Cabal L.A., and Others. Hemodynamic Variables and Shock in Infants Less Than 1000 Grams. Clinics in Perinatology, 1986.
- Kliegman R., and Others. Lack of Relationship between Umbilical Arterial Catheter Complications and Necrotizing Enterocolitis. Pediatr. Res. 19:394A, 1985.
- MILLER F., and Others. Cardiovascular Changes during the First Hour of Life in Infants of Pre-Eclamptic and Normal Pregnancies. Crit. Care Med. 11: 532, 1983.
- Moscoso P., and Others. Spontaneous Elevation in Arterial Blood Pressure during the First Hours of Life in the Very Low Birth Weight Infant. J. Pediatr. 103:114, 1983.
- Stork E., y otros. Neonatal Hypertension: A National Survey. Pediatr. Res. 19:366A, 1985.
- Versmold H., and Others. Aortic Blood Pressure during the First 12 Hours of Life in Infants with Birth Weight 610 to 4220 Grams. Pediatrics, 67:607, 1981.

PRESIÓN VENOSA CENTRAL

- Cabal L.A., Siassi B. Recognition and Management of Shock in the Newborn Infants. Perinat. Neonat. 3:35, 1979.
- Cabal L.A., and Others. Cardiogenic Shock Associated with Perinatal Asphyxia in Preterm Infants. J. Pediatr. 96:705, 1980.
- Peckham, G. and Others. Continuous Pulmonary Artery Pressure Monitoring in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Pediatr. Res. 11:39 7, 1977.
- Siassi B., y otros. Central Venous Pressure in Preterm Infants. Biol. Neonate, 37:285, 1980.
- Swans H.J., Ganz, W. Use of Ballon Flotation Catheters in Critically Ill Patients. Surg. Clin. North Am. 55:220, 1975.

OXIMETRÍA DE PULSO

- Anderson J.V., and Others. Continuous Non-Invasive Monitoring of Hemoglobin Saturation in Newborn Infants. Clin. Res. 32:805A, 1984.
- Sendak M., and Others. Pulse Oximetry in Newborn Infants in the Delivery Room. Anesthesiology, 63:A433, 1985.
- Fanconi S., and Others. Pulse Oximetry in Pediatric Intensive-Care: Comparison with Measured Saturation and Transcutaneous Oxygen Tension. J. Pediatr. 107:362, 1985.
- Tyler I.L., and Others. Arterial Oxygen Saturation during Transfer to the Recovery Room. Anesthesiology, 63:A524,1985.
- Berlin S.L., Branson B.S., Capps J.S., Cecil W.T., Harris K.W., Kochansky M.T. Pulse Oximetry: A Technology that Needs Direction. Respir Care. 1988;33:243-44.
- Severinghaus J.W. Discussion II. En: Payne J.P., Severinghaus J.W., Editors. Pulse Oximetry. London: Springer-Verlag; 1986. P. 45-53.
- Gerstmann D., Berg R., Haskell R., Brower C., Wood K., Yoder B., et al. Operational Evaluation of Pulse Oximetry in NICU Patients with Arterial Access. J Perinatol. 2003;23:378-83.
- Sahni R., Gupta A., Ohira-Kist K., Rosen T.S. Motion Resistant Pulse Oximetry in Neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F505-8.
- Thilo E.H., Park-Moore B., Berman E.R., Carson B.S. Oxygen Saturation by Pulse Oximetry in Healthy Infants at an Altitude of 1610 M (5280 Ft). What is Normal? Am J Dis Child. 1991;145: 1137-40.
- Niermeyer S., Shaffer E.M., Thilo E., Corbin C., Moore L.G. Arterial Oxygenation and Pulmonary Arterial Pressure in Healthy Neonates and Infants at High Altitude. J Pediatr. 1993;123:767-72.
- Kopotic R., Linder W. Assessing High-Risk Infants in the Delivery Room with Pulse Oximetry. Anesth Analg. 2002;94:S31-6.
- Bowton D.L., Scuderi P.E., Haponik E.F. The Incidence and Effects on Outcome of Hypoxemia in Hospitalized Medical Patients. Am J Med. 1994;97:38-46.
- Bowton D.L., Scuderi P.E., Harris L., Haponik E.F. Pulse Oximetry Monitoring outside the Intensive Care Unit: Progress or Problem. Ann Intern Med. 1991;115:450-4.
- Bohnhorst B., Peter C.S., Poets C.F. Detection of Hyperoxaemia in Neonates: Data from Three New Pulse Oximeters. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;87:F217-9.
- Salyer J.W. Neonatal and Pediatric Pulse Oximetry. Respir Care. 2003;48:386-96.
- Poets C.F., Urschitz M.S., Bohnhorst B. Pulse Oximetry in the Neonatal Care Unit. Detection of Hyperoxemia and False Alarm Rates. Anesth Analg. 2002;94 (Suppl):S41-S43.
- Chow L.C., Wright K.W., Sola A. For the CSMC Oxygen Administration Study Group. Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants? Pediatrics. 2003;111:339-45.
- Sola A., Chow L., Rogido M. Retinopatía del prematuro y oxigenoterapia: una relación cambiante. Anales Españoles de Pediatría. An Pediatr (Barc). 2005;62:48-63.
- Suzuki Y.J., Forman H.J., Sevanian A. Oxidants as Stimulators of Signal Transduction. Free Radic Biol Med. 1997;22:269-85.
- Felderhoff-Mueser U., Bittigau P., Sifringer M., Jarosz B., Korobowicz E., Mahler L,. et al. Oxygen Causes Cell Death in the Developing Brain. Neurobiol Dis. 2004;17:273-82.
- Wischniewski E., Erler T., Avenarius S. Multicenter Trial of Neonatal Pulse Oximeter Sensor Usage: A Difference between Manufacturers. Anesth Analg 2002;94:S110(A21).
- Thomas A., Holmes M., Vogt J., Gangitano E., Stephenson C., Liberman R. Useful Life of Pulse Oximeter Sensors in a NICU. Resp Care. 1998;43:860.
- Erler T., Avenarius S., Wischniewski E., Schmidt K., Klaber H.G. Longevity of Masimo and Nellcor Pulse Oximeter Sensors in the Care of Infants. J Perinatol. 2003;23:133-5.
- Hay W.W., Rodden D.J., Collins S.M., Melaria D.L., Hale K.A., Faushaw L.M. Reliability of Conventional and New Pulse Oximetry in Neonatal Patients. J Perinatol. 2002;22:360-6.

- Robertson F.A, Hoffman G.M. Clinical Evaluation of the Effects of Signal Integrity and Saturation on Data Availability and Accuracy of Masimo SE and Nelcor N-395 Oximeters in Children. Anesth Analg. 2004;98:617-22.
- Goldstein M.R., Furman G.I., Pernia M.L., Lawas-Alejo P., Yang L.L., Sindel B.D., et al. Performance of Motion-Resistant Pulse Oximeters in Tracking Neonatal Heart Rate Variability. Anesth Analg. 2002;94:S102(A5).
- Barker S.J. The Effects of Motion and Hypoxemia upon the Accuracy of 20 Pulse Oximeters in Human Volunteers. Sleep. 2001;24:A406-7.Durbin C.G., Rostow S.K. More Reliable Oximetry Reduces the Frequency of Arterial Blood Gas Analysis and Hastens Oxygen Weaning after Cardiac Surgery: A Prospective, Randomized Trial of the Clinical Impact of the New Technology. Crit Care Med. 2002;30:1735-40.
- Robertson F.A., Hoffman G.M. Clinical Evaluation of the Effects of Signal Integrity and Saturation on Data Availability and Accuracy of Masimo SET and Nellcor N-395 Oximeters in Children. Anesth Analg. 2004;98:617-22.
- Kawagishi T., Kanaya N., Nakawama M., Kurosawa S., Namiki A. A Comparison of the Failure Times of Pulse Oximeters during Blood Pressure Cuff-Induced Hypo Perfusion in Volunteers. Anesth Analg. 2004;99:793-6.
- De Felice C., Latini G., Vacca P., Kopotic R.J. The Pulse Oximeter Perfusion Index as a Predictor for High Illness Severity in Neonates. Eur J Pediatr. 2002;161:561-2.
- Bohnhorst B, Peter CS, Owitz CF. Pulse Oximeters' Reliability In Detecting Hypoxemia And Bradycardia; Comparison Between A Conventional And Two New Generations Of Oximeters. Crit Care Med. 2004;28:165-8.
- Hummler H.D., Englemann A., Pohlandt F., Hogelj, Franz A.R. Accuracy of Pulse Oximetry Readings in an Animal Model of Low Perfusion Caused by Emerging Pneumonia and Sepsis. Intens Care Med. 2004;30:709-13.
- Irita K., Kai Y., Akiyoshi K., Tanaka Y., Dakahashi S. Performance Evaluation of a New Pulse Oximeter during Mild Hypothermic Cardiopulmonary Bypass. Anesth Analg. 2003;96:11-4.
- Baquero H., Neira F., Castillo A., Sola A. Avoiding Hyperoxemia during Neonatal Resuscitation: Time to Response of Different Spo2 Monitors, Presented At ESPR 2007, Submitted for Publication.

ADULTOS

- Cannesson et al. Pleth Variability Index - British Journal of Anaesthesia 2008 and Anesthesiology, V 106, No. 6, Jun 2007.

LECTURAS GENERALES

- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Volúmenes I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica.Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

Capítulo

CARDIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR PERINATAL

XVI

Secciones

1. Alteraciones hemodinámicas: hipotensión, hipoperfusión, hipovolemia
2. Shock neonatal
3. Drogas cardio y vasoactivas
4. Drogas vasoactivas y monitorización de la tensión arterial invasiva. Cuidados de enfermería
5. Descubriendo las necesidades del recién nacido pretérmino cuando tiene ductus arterioso permeable
6. a. Cardiopatías congénitas más frecuentes en el neonato
   b. Atendiendo a las necesidades del recién nacido con cardiopatía congénita
7. Manejo perioperatorio de los recién nacidos con cardiopatías congénitas
8. Descubriendo las necesidades de recién nacido con arritmia
9. El feto con cardiopatía
10. Procedimientos hemodinámicos en el recién nacido: cateterismo terapéutico

ALTERACIONES HEMODINÁMICAS: HIPOTENSIÓN, HIPOPERFUSIÓN, HIPOVOLEMIA

Augusto Sola

"El genio hace lo que debe, el talento lo que puede".

E. G. Bulwer Lytton

"El talento, en buena medida, es una cuestión de insistencia".

Francisco Umbral

INTRODUCCIÓN

Al comenzar este capítulo agradezco y reconozco a todos los que han estudiado desde hace siglos el tema de la circulación y a aquellos que me han enseñado fisiología circulatoria desde la escuela de medicina. En forma más acotada, agradezco a todos los que dedicaron su esfuerzo y talento para estudiar en la neonatología estos temas complejos. Especialmente a uno de mis mentores, el Dr. Roderic Phibbs, y a muchos colegas de años más recientes, en especial a los que colaboraron y participaron en el Consenso Clínico de Hemodinamia de SIBEN, listados al final de esta sección. Mucho del contenido de esta sección ha sido consensuado por ese grupo. El documento del Consenso Clínico de SIBEN se ha impreso gracias a una donación y se ha distribuido gratuitamente por la región Iberoamericana. Si usted desea una copia puede contactarse por medio de la página www.siben.net, donde también existe una versión electrónica. Una versión abreviada de ese documento se ha enviado para publicar en una revista con revisión de pares.

La hemodinamia es compleja por todas las interacciones existentes, y por ello no debemos hacerla más compleja de lo que es, no para "simplificaciones que limitan" sino para no hacer algo complejo más complejo innecesariamente.

El volumen minuto o ***gasto cardíaco*** (GC) es el volumen sistólico x frecuencia cardíaca (FC). La PA es = Flujo (GC) x resistencia vascular sistémica (RVS). El flujo (GC) es dependiente de la precarga, la contractilidad, el volumen sistólico y la postcarga. Reconozcamos con humildad que sólo medimos la FC de todas estas variables hemodinámicas.

NORMOTENSIÓN

Definir ***normotensión*** en el recién nacido prematuro (RNPt) es difícil. Varios estudios han intentado definir valores o rangos normales. Sin embargo, tienen serias limitaciones en el diseño (datos retrospectivos, número de RN limitado, miden presión arterial (PA) invasivas y no invasivas, incluyen RN con peso adecuado y con bajo peso para la edad gestacional (EG), promedian datos aislados en un rango amplio de tiempo, ignoran el aumento de la PA con el aumento de la EG o el aumento de la PA con la edad postnatal). La PA es directamente proporcional al PN y a la EG de tal forma que los RN de bajo peso tienen menor PA que los de peso adecuado a igual EG, y el PN es un factor independiente de la madurez del RN. La EG explica en mayor medida la variabilidad de la PA media (PAM) observada en las primeras 24 horas de vida en los RNPt. Y el PN explica en mayor medida la variabilidad observada entre las 24 a 72 horas de vida, con un incremento de 1 mmHg por cada 100 g de peso adicional. El rango fisiológico normal de presión sanguínea, definido como la presencia de flujo sanguíneo orgánico normal, es desconocido en el RNPt y en el RNT, sin conocerse claramente la PA por debajo de la cual alguna intervención terapéutica mejoraría la evolución. La lectura directa de la PA por medio un catéter arterial es el estándar de oro. El monitoreo no invasivo de la tensión arterial por método oscilométrico es relativamente confiable, aunque su correlación con la medición arterial invasiva es variable.

En la práctica clínica, los límites de PA "normal" están definidos según la EG y la edad postnatal mediante valores que se ubican entre el percentil 5 (o 10) y el 95 (o 90). El límite inferior de PAM para el primer día de vida es similar a la EG del niño.

Para el día 3-4 de vida, casi el 90% de los prematuros (aun los de 23 a 26 semanas) tendrá una PAM ≥30 mmHg. Existen tablas con valores de presión arterial basados en normativas estadísticas según la EG y la edad postnatal, pero no hay datos prospectivos acerca de nivel de PAM de seguridad o umbral de PAM que dicte la necesidad de tratamiento para garantizar una evolución más favorable salvo un estudio (Pellicer 2.009).

Puede existir hipotensión *sin* hipoperfusión y también puede existir hipoperfusión *sin* hipotensión. Dadas las limitaciones de la PA como parámetro de valoración hemodinámica, en todo RN con PA por debajo del percentil 5 para EG, peso y edad postnatal, se debe evaluar su estado hemodinámico en forma individual antes de decidir el inicio de tratamiento, y se debe INCLUIR: perfusión periférica, llenado capilar, gradiente de temperatura, función miocárdica y presencia de ductus por ecocardiografía, y si se pudiera, el flujo de vena cava superior (VCS) y tal vez el lactato sérico.

La presión arterial normal en los RNT se describe en la tabla 1. a continuación, según los días de vida:

DÍA	PAS	PAD		PAM
1	65 (46-94)	45 (24-57)	48 (31-63)	
2	68 (46-91)	43 (27-58)	51 (37-68)	
3	69 (51-93)	44 (26-61)	52 (36-70)	
4	70 (60-88)	46 (34-57)	54 (41-65)	

La presión arterial normal del RNPt es más compleja de definir. Se debe contar con gráficos o tablas en cada unidad para poder lograr que el cuidado sea más uniforme y no médico-dependiente. Una guía útil es ver la EG del RN y equiparar eso con la PAM, y es necesario recordar que hay desvíos estándares en toda población normal. Una tabla que puede ser de utilidad para estimar normotensión en el RNPt es la siguiente:

PESO AL NACER	<1.000 G	1.000-1.500 G	1.501-2.500 G	>2.500 G
Edad Gestacional	23-27 sem	28-33 sem	34-37 sem	>37 sem
1-3 días	PAM ≤ EG	<30	<35	<40
4-7 días	<30	<33	<35	<45
>7 días	< 30	<35	<40	<50

HIPOFLUJO/HIPOPERFUSIÓN

Se dice que hay ***hipoflujo*** o ***hipoperfusión*** cuando se pierde el flujo sanguíneo necesario en los órganos vitales. Como el flujo a los tejidos es difícil de medir en la práctica clínica, se utiliza la medida de la presión arterial. Pero hipotensión no es lo mismo que hipoflujo ni viceversa. Las causas de bajo flujo sistémico en las primeras horas de los RNPt son complejas e incluyen una mala adaptación miocárdica a las elevadas resistencias vasculares y presión intratorácica positiva (si el RN se encuentra con asistencia respiratoria). Por supuesto, con Ductus Arterioso Persistente (DAP) abierto puede haber bajo flujo sistémico. La hipoperfusión es frecuente en el primer día de vida, y puede ocurrir en un 20% de los RN y hasta en la tercera parte de los RN <30 semanas y muchos más de los <27 semanas. Hay variabilidad de prevalencia en los estudios realizados. De estos niños, la mayoría tendrá registro de PA normal. Los altos niveles de cortisol y catecolaminas postnacimiento mantienen la RVS elevada, y el miocardio inmaduro puede ser incapaz de mantener la perfusión adecuada de los órganos contra esta postcarga. Algunos estudios agregan que en las primeras 12 horas la relación entre PA y flujo es inversa.

El daño tisular por compromiso circulatorio ocurre cuando las demandas de O_2 exceden a la entrega. Los mayores determinantes de entrega de O_2 son el ***contenido arterial de oxígeno*** (CaO_2) y el GC (o ***flujo sanguíneo sistémico*** - FSS). Esto es difícil de medir en los RN. Es claro entonces que puede haber baja perfusión con PA normal. Se debe sospechar hipoperfusión orgánica independientemente del valor de PA en los siguientes casos:

1. disminución de los pulsos periféricos;
2. relleno capilar enlentecido;
3. extremidades frías o moteadas;
4. taquicardia;
5. ritmo diurético <1 mL/kg/h;
6. alteración del estado de conciencia;
7. acidosis láctica,
8. anormalidad del gradiente de temperatura.

Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es específico.

Si bien desde el punto de vista fisiológico shock es ***hipoperfusión***, ambos términos no son sinónimos. Hipoperfusión se define sólo como un inadecuado flujo tisular a los órganos, y afecta uno o varios órganos.

Ya que existen situaciones donde hay hipoperfusión y shock sin hipotensión arterial, hay tres situaciones diferentes que deben ser tenidas en cuenta:

- Hipotensión sin shock
- Shock sin hipotensión
- Hipotensión con shock

HIPOTENSIÓN

Aunque frecuentemente el shock y la ***hipotensión*** ocurren en conjunto, ése no es siempre el caso debido a que la perfusión tisular también está determinada por la resistencia vascular. Cuando el GC es bajo, la vasoconstricción periférica puede mantener la PAM hasta ciertos límites (shock sin hipotensión o shock compensado). En una situación de hipovolemia, los fenómenos compensatorios del RNT pueden mantener niveles normales de presión arterial, por lo que puede llegarse a la pérdida hasta del 30-40% del volumen circulatorio antes de que se produzca hipotensión clínica, pero esto es menos probable en los RNPt. Es decir, en relación con los signos clínicos y las características

fisiopatológicas más relevantes del shock, la presión arterial no es realmente el parámetro más importante a tener en cuenta. Queda claro entonces que hipotensión *no* es igual a shock ni a hipoperfusión (puede haber hipotensión sin hipoperfusión o shock).

La hipotensión puede ser secundaria a bajo GC, baja RVS o a ambos. El 75% de los prematuros con hipotensión presenta GC normal o elevado con *baja* RVS. El resto presenta bajo GC con aumento de la RVS. O sea, que la PA en RNPt es más dependiente de la RVS que de la volemia o la contractilidad miocárdica. La disminución o falta de autorregulación de la circulación cerebral explica por qué los RN hipotensos podrían tener peor pronóstico neurológico. Sin embargo, no hay datos concluyentes que permitan corroborar que exista una relación entre hipotensión y peor pronóstico. Hasta muy recientemente no había evidencia que el tratamiento de la hipotensión resultara en una mejoría del pronóstico neurológico. Claro que todo depende del nivel de hipotensión. Por ejemplo, pocos (o ninguno) dejarían sin tratar a un RN con PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (PAM) de 15 mmHg. Además, estudios aleatorizados y controlados recientes, realizados por Pellicer y col., sí parecen corroborar que el fracaso en la estabilización hemodinámica precoz del RNPt entraña mayor mortalidad y mayor prevalencia de lesión estructural del SNC. La tabla siguiente muestra algunas causas de hipotensión.

a. El niño de muy bajo peso durante el período postnatal inmediato.
b. El niño de muy bajo peso con un DAP hemodinámicamente significativo.
c. El niño de término o pretérmino con depresión perinatal.
d. El niño de término o pretérmino hipotenso con insuficiencia adrenal relativa.
e. El niño de término o pretérmino con un síndrome específico de respuesta sistémica inflamatoria y/o shock séptico.
f. El niño hipotenso por mal uso del respirador.

Resulta claro que las estrategias a seguir serían diferentes en cada uno de estos cuadros.

Lo que no sabemos bien es si el manejo de la hipotensión en sí se refleja en una disminución de la morbimortalidad.

HIPOVOLEMIA

En los RN con hipotensión el volumen sanguíneo circulante en general es normal (NO hay hipovolemia) y hay pobre o nula respuesta a la infusión de volumen. Cuando hay ***hipovolemia*** existe una inadecuada presión de llenado cardíaco o precarga. Ésta puede ser *absoluta*, cuando hay pérdida de volumen del compartimiento intravascular, o *relativa*, cuando hay vasodilatación (por ej., shock séptico) y el volumen sanguíneo es inadecuado para llenar el compartimiento intravascular expandido. Si la condición es severa, habrá una caída del gasto cardíaco, y esto resultará en hipoperfusión y déficit de oxigenación tisular. En la pérdida pura de volumen, el organismo responderá con liberación de corticosteroides, adrenalina y noradrenalina, lo que contribuirá a contraer el compartimiento vascular, manteniendo así la presión sanguínea y de llenado, y a incrementar la frecuencia cardíaca y la contractilidad para sostener el flujo sanguíneo sistémico (FSS). Esta respuesta puede ser limitada en el recién nacido enfermo o inmaduro.

El diagnóstico de ***hipovolemia*** es difícil y a menudo requiere de un alto grado de sospecha clínica basada en la historia perinatal y en el estado clínico, actual y dinámico. La hipovolemia real es la disminución rápida o progresiva del contenido intravascular. El cuadro de hipovolemia por disminución del contenido puede cursar con palidez, vasoconstricción, hipotensión (o no) y taquicardia (o no) y con enlentecimiento del relleno capilar. Cada uno

>> TABLA

HIPOTENSIÓN (¿FLUJO SANGUÍNEO SISTÉMICO DISMINUIDO?)	CAUSAS
1er día de vida postnatal	▪ Adaptación retrasada del miocardio inmaduro al aumento repentino en la resistencia vascular sistémica (disfunción transitoria de miocardio). ▪ Vasodilatación periférica y función del miocardio hiperdinámica sobre todo en los RN de MBPN nacidos de madres con corioamnionitis o que han recibido drogas hipotensoras. ▪ Depresión perinatal con disfunción de miocardio secundaria y/o vasoregulación periférica anormal. ▪ Hipovolemia (poco frecuente).
En cualquier momento durante la 1ª semana	▪ Ductus arterioso hemodinámicamente significativo. ▪ Mal uso del respirador. ▪ Hipocalcemia (poco frecuente). ▪ Insuficiencia suprarrenal relativa y resistencia a vasopresores/inótropos. ▪ Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica específica tal como se ve en los casos con sepsis y/o enterocolitis necrosante (ECN).

de estos signos clínicos de compromiso circulatorio son inespecíficos y ninguno de ellos provee un diagnóstico definitivo de hipovolemia real. De hecho, la mayoría de los pacientes con estos signos no están hipovolémicos y los signos clínicos reflejan la respuesta hormonal al estrés o la vasodilatación y las alteraciones del continente, sin falta real de volumen. En esta población, altamente vulnerable, la administración de expansores de volumen sin certeza de que ésta sea la razón de los valores tensionales bajos, puede no sólo no satisfacer el objetivo sino acrecentar la inestabilidad hemodinámica y los riesgos de resultados adversos.

En la actualidad, no hay manera fidedigna y práctica de medir la ***volemia*** en los RN. Los siguientes son indicadores de utilidad clínica, pero indirectos e imprecisos:

- Tiempo de relleno capilar y diferencia de temperatura central-periférica: La evidencia sugiere que ambas pruebas son de escasa precisión en el recién nacido.
- Presión arterial: La caída de la presión arterial podría ser un signo relativamente tardío y la relación entre presión y volumen sanguíneos es pobre.
- Frecuencia cardíaca: No existe referencia en la literatura a que un persistente incremento de la frecuencia cardíaca sea marcador de hipovolemia.
- Índice cardiotorácico disminuido (comprobar técnica radiológica correcta y sin hiperexpansión pulmonar).
- Hematocrito/hemoglobina: La obtención del hematocrito es de utilidad junto con el resto de la evaluación.
- Acidosis: En la literatura no existe referencia a que sea un marcador claro de hipovolemia (ésta quizás sea una de las indicaciones de corrección de volumen menos sustentadas por la evidencia).
- Presión Venosa Central (PVC) baja: Es un indicador de función miocárdica y no hace diagnóstico de hipovolemia.
- Acido láctico: Niveles elevados de éste sugieren inadecuada liberación de oxígeno tisular que debe ser interpretada dentro del contexto clínico y hemodinámico global.
- Ecocardiografía: El gasto cardíaco puede ser evaluado mediante ecocardiografía Doppler pero no es claro en qué magnitud podría contribuir la hipovolemia. La medición del diámetro ventricular de fin de diástole izquierdo puede ser útil en los casos severos de hipovolemia, donde puede observarse un llenado ventricular exageradamente pobre.

CAUSAS DE HIPOVOLEMIA EN EL RECIÉN NACIDO

HIPOVOLEMIA ABSOLUTA

Pérdida de volumen del compartimiento intravascular.

Hay distintas vías de pérdida de sangre que deben ser consideradas en situaciones de sospecha de hemorragia ante o intraparto, dolor o sensibilidad uterina, evidencia de compromiso fetal o embarazo gemelar monocorial:

- Pérdida de sangre desde la cara fetal placentaria:

  Desprendimiento normoplacentario y placenta previa: Generalmente, se manifiesta como hemorragia anteparto y puede derivar no sólo en pérdida de sangre materna y superficie funcional placentaria, sino también en pérdida de células rojas fetales.

  El sangrado fetal de esta causa puede ser agudo y resultar en ***shock hipovolémico***, o lento y crónico, permitiendo algún grado de compensación.
- Ruptura de vasa previa: La mayoría de las veces ocurre muy rápidamente y puede llevar al desangrado fetal.
- Hemorragia feto-materna: Aunque el pasaje de células rojas fetales a través de la placenta sucede con relativa frecuencia, la pérdida de un volumen significativo (hemorragia feto-materna), ocurre sólo en un 0,25% de los embarazos y puede producirse antes o durante el trabajo de parto. Requiere de un alto grado de sospecha para el diagnóstico y la demostración de un número significativo de células rojas fetales en la circulación materna.
- Hemorragia feto-placentaria: Ocurre en situaciones donde existe presión externa sobre el cordón umbilical. A medida que la presión en el cordón aumenta, la vena se obstruirá antes que la arteria, y la sangre continuará siendo bombeada hacia la placenta. La circular de cordón ajustada al cuello es un ejemplo clásico, en especial aquellas que requieren ligadura antes del alumbramiento completo, aunque difícilmente produzca un niño severamente hipovolémico al nacer.
- La ligadura inmediata del cordón umbilical después del nacimiento puede truncar la transferencia de sangre desde la placenta al niño, lo que resulta en un déficit de hasta un 25% del volumen sanguíneo normal que queda atrapado en la placenta.
- Transfusión feto-fetal: Se puede producir en embarazos gemelares monocoriales. Generalmente es crónica, por lo tanto, el feto transfusor nace anémico pero normovolémico. Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de casos de transfusión aguda sobre la base crónica, donde el bebé donante está hipovolémico. Aquí la precisión diagnóstica es crítica.
- Hemorragia fetal:
  - Sangrado hacia la cavidad uterina por disrupción accidental del cordón umbilical durante una amniocentesis o posterior a cordocentesis.
  - El sangrado fetal intracraneano o intraabdominal es infrecuente y puede ser difícil de detectar.
  - La hemorragia puede ocurrir cuando la incisión de una operación cesárea pasa a través de una placenta anterior.

HIPOVOLEMIA RELATIVA

No condicionada estrictamente por déficit del volumen intravascular, sino por circunstancias patológicas diversas que lo restringen o lo redireccionan hacia otros compartimientos, produciendo

un estado clínico de múltiples componentes unificados en la denominación de shock. El shock es un estado patológico en el que la liberación de oxígeno a los tejidos es inadecuada para satisfacer las demandas. Por lo tanto, dependerá del flujo sanguíneo sistémico, del contenido de oxígeno en la sangre y de la demanda tisular. El balance entre entrega y demanda de oxígeno es difícil de evaluar en la práctica clínica neonatal. Las mediciones de flujo son sólo una porción de esta ecuación.

Las situaciones clínicas que más frecuentemente pueden llevar a un estado de hipovolemia relativa incluyen:

- Sepsis.
- Enterocolitis Necrosante.
- Vasodilatación inducida por drogas.
- Efectos de la ventilación mecánica sobre el retorno venoso.

A diferencia de la ***hipovolemia absoluta***, donde la causa primaria radica en un compartimiento intravascular deficitario (disminución del contenido), la ***hipovolemia relativa*** siempre es secundaria a otras etiologías desencadenantes (modificación del continente). Esto es de suma importancia en el proceso diagnóstico y terapéutico, dado que simultáneamente se deben atender a las fallas multiorgánicas comprendidas en la causa de origen.

Si bien la hipovolemia es poco común en el recién nacido, debe considerarse en los casos de hemorragia materna periparto y menos frecuentemente en fugas o pérdidas a tercer espacio, como en obstrucción intestinal, ECN y sepsis neonatal.

La causa fundamental de la hipotensión en los RN no es la hipovolemia absoluta sino más bien la disfunción miocárdica y la alteración en la regulación del tono vascular (continente).

En caso de hipovolemia absoluta, si hay hipocarbia el continente se amplía (vasodilatación sistémica) y el miocardio puede tener más disfunción por alteración en la perfusión coronaria.

EL GRUPO DE CONSENSO DE SIBEN OPINA QUE:

1. El diagnóstico es difícil o a veces hasta realmente imposible por los métodos actuales.
2. En ausencia de evidencia de pérdida de sangre es difícil realizar el diagnóstico de hipovolemia.
3. El 75% de los integrantes del consenso considera que el ecocardiograma no es útil para diagnóstico concluyente de hipovolemia.

El mensaje debe quedar claro:

a. Sobrehidratar al RN, sobre todo al prematuro extremo, es malo.

b. Sin antecedentes de hemorragia obstétrica o pérdida de sangre o líquidos es muy raro o imposible que haya hipovolemia. Aun en esos casos, puede haber hipovolemia o no.

c. Puede requerirse hacer una prueba de infundir volumen y eso normalizará la volemia en caso de hipovolemia franca y mejorará el GC al aumentar la precarga.

EXPANSORES DE VOLUMEN: INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y RIESGOS

No hay ensayos controlados que comparen el uso de ***expansores de volumen*** (bolos/expansiones de fluidos frente a no bolos) en los prematuros con compromiso cardiovascular. Algunos ensayos han comparado coloides con cristaloides (albúmina al 5% frente a solución salina) y muestran:

a. No diferencias en el fracaso al tratamiento, hemorragia intraventricular o mortalidad.

b. El incremento de la PA fue mayor con coloides que con cristaloides, pero no informaron en relación con la evolución de otras variables clínicas.

c. No diferencias entre los dos fluidos, pero no reportan datos de morbilidad y mortalidad.

El ***Ringer lactato*** prácticamente no es utilizado en los RN y la literatura disponible es muy escasa e incompleta, pero potencialmente tiene más efectos colaterales que la ***solución fisiológica***. En la actualidad, no existen otros expansores comprobados de utilidad y sin efectos adversos disponibles para utilizar en neonatología.

COMPLICACIONES Y RIESGOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE BOLOS/EXPANSIONES DE FLUIDOS

- El uso de expansiones innecesarias se asocia con peor evolución según numerosos estudios controlados y observacionales. Incremento de hemorragia intracraneana en los RN prematuros que recibieron expansión rápida de volumen.
- Resultado neurológico adverso en los prematuros que reciben infusiones de coloides.
- Incremento de la mortalidad en los recién nacidos prematuros asociado a la administración de múltiples expansiones de volumen.
- Incremento de la displasia broncopulmonar asociado con bolos de fluidos (exceso de agua y sodio) administrados dentro de los primeros días de vida.

COMPLICACIONES Y RIESGOS DEL *PLASMA*

- Injuria pulmonar asociada a la transfusión: Se debe a la reacción entre el plasma del dador y los neutrófilos del receptor. Se ha reportado en la población general que esto es hipoxemia de aparición aguda dentro de las 6 horas de la transfusión.
- Es la causa más común de muerte asociada a transfusiones (1 cada 5.000 unidades) en la población general.
- Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión: Dificultad respiratoria, ductus, edema pulmonar.

- Sepsis bacteriana (1:24.000 transfusiones). Es la mayor amenaza de las transfusiones, no se la diagnostica ni se la reporta adecuadamente.
- Patógenos inusuales emergentes (Chagas).
- Reacciones mediadas por citoquinas y otras proteínas del plasma: El factor activador plaquetario induce necrosis intestinal y trombocitopenia en modelos experimentales y contribuye a la patogénesis de la ECN.
- Reacción "injerto contra huésped": Alteraciones cutáneas, elevación de enzimas hepáticas, pancitopenia, mortalidad de un 90%. La irradiación de productos sanguíneos a transfundir la previene.

COMPLICACIONES Y RIESGOS DE LA *ALBÚMINA*

- La administración de albúmina exógena inhibe la síntesis de albúmina endógena.
- El número necesario para mortalidad por el uso de albúmina es entre 14 y 20 en la población general (o sea, por cada 14-20 tratados con albúmina hay una muerte adicional).
- Aumento de albúmina, agua y sal intraalveolar.
- Injuria pulmonar.

Por todo lo anterior, no hay justificación fisiológica para la administración de expansiones en el RN, menos en el prematuro, a menos que existan datos y antecedentes claros que sugieran hipovolemia. Hay que decidir entre glóbulos rojos y solución salina fisiológica, según el caso. La solución fisiológica no se ha asociado (al menos hasta ahora) con inhibición de síntesis de albúmina endógena ni con muertes ni con injuria pulmonar asociada a la transfusión, si bien el daño pulmonar crónico sí se asocia al aporte hídrico y de electrolitos que recibe el RNPt durante los primeros días de edad postnatal. En caso de indicarse expansión, no se deberá emplear albúmina ni ***plasma humano fresco y congelado*** como expansor de volumen. El plasma fresco y congelado es de utilidad para corregir los niveles de factores de coagulación en los RN cuya deficiencia ha sido demostrada. Las infusiones de plasma y albúmina se deben evitar mientras exista un producto más seguro que logre el mismo efecto terapéutico o similar. Además, ningún estudio con albúmina o plasma (o Ringer lactato) muestra beneficios en variables de importancia sobre la solución salina fisiológica.

Es recomendable disminuir la cantidad de bolos de infusión en el RN internado. NO debe usarse plasma fresco congelado para el tratamiento de la hipotensión. Es relevante mencionar que existen estudios recientes en adultos que demuestran que las transfusiones son perjudiciales, aumentan la mortalidad, la infección y otras morbilidades.

>> TABLA

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA Y EN LA RESPUESTA A CAMBIOS EN LA PRECARGA Y POSTCARGA	LIMITADA CAPACIDAD PARA MANEJAR INCREMENTOS DE VOLUMEN	LIBERACIÓN DE CALCIO MARCADAMENTE DISMINUIDA
1. Tamaño y forma del cardiomiocíto	1. Incremento de masa tisular no contráctil	1. Cardiomiocito inmaduro carece de túbulos transversos
2. Cantidad de elementos contráctiles	2. Baja distensibilidad ventricular	2. Canales de calcio tipo L y canales sarcoplásmicos de liberación de calcio físicamente separados
3. Volumen relativo nuclear de la célula	3. Gasto cardíaco dependiente de frecuencia cardíaca	3. Dependiente de la concentración de calcio extracelular para su función
4. Se modifican durante la vida fetal y el período neonatal	4. Reducida inervación simpática	
5. Contenido de agua y otros componentes celulares	5. Disminución de contractilidad ante pequeños aumentos en la postcarga	
6. Se modifican de acuerdo con la edad gestacional Reserva cardíaca en el RN disminuida por: - Menor número de miofibrillas del músculo cardíaco - Aumento de la rigidez de las cámaras cardíacas - Frecuencia cardíaca relativamente alta - Sistema nervioso autónomo inmaduro		

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA

La ***disfunción miocárdica*** es el estado patológico en el que el corazón pierde la capacidad de producir el gasto cardíaco necesario para satisfacer los requerimientos metabólicos del organismo. La disfunción miocárdica puede ser por alteración miocárdica primaria o por vaso regulación periférica anómala primaria o predominante.

Los mayores determinantes de la función miocárdica son:

a. ***Precarga*** o volumen telediastólico ventricular.
b. ***Postcarga***, que se relaciona con la resistencia que se opone al vaciado ventricular.
c. ***Contractilidad cardíaca*** o capacidad intrínseca del miocardio para contraerse.
d. Frecuencia cardíaca o número de latidos por minuto (ciclo cardíaco completo).

Sin embargo, la estructura y función miocárdica del RNPt, el RNT y el adulto son muy diferentes. La tabla siguiente resume las diferencias y características del miocardio inmaduro.

TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN

Primero, se debe ser algo escéptico. Mirar el método utilizado y si algo puede estar mal (transductores, calibración, posición del RN, etcétera; ver otra sección en este capítulo).

El grupo de consenso de SIBEN ha resumido que no hay unanimidad en la práctica clínica de cómo se debe de tratar la hipotensión y que se usan diferentes estrategias en cada UCIN. Uno de los objetivos del consenso ha sido disminuir la disparidad en los tratamientos utilizados y enfatizar que es de mucha utilidad seguir una secuencia de evaluación lo más detallada posible antes de iniciar cualquier tratamiento. Para ello, se debe valorar con cautela si realmente hay hipotensión y de ser así evaluar la causa y los mecanismos fisiopatológicos diversos que puedan estar interactuando. La posibilidad de hipovolemia es infrecuente (ver antes) y el uso de drogas vasopresoras debe ser adecuado a la causa y la necesidad individual (ver sección correspondiente en este capítulo). Por último, se podría añadir o no el uso esteroides en situaciones de hipotensión refractaria al tratamiento con drogas vasoactivas (ver la misma sección). Aunque hay evidencia de la asociación entre hipotensión y daño neurológico, no hay evidencia de que tratando la PA se mejore el pronóstico neurológico.

RESUMEN DE ASPECTOS IDENTIFICADOS POR EL GRUPO DE CONSENSO DE SIBEN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

1. La fisiología cardiovascular en el neonato es tan diferente que las respuestas a intervenciones no pueden ser extrapoladas de las del adulto o niño mayor.
2. Muchos RN con hipotensión arterial definida según definiciones estadísticas pueden tener una entrega tisular de oxígeno normal y por ello no requieren intervención.
3. Los RN que tienen shock requieren una valoración e intervención individualizada.
4. No existe en la literatura una definición precisa de disfunción miocárdica en el recién nacido. Se puede definir como el estado patológico en el que el corazón pierde la capacidad para mantener el débito cardíaco necesario para mantener las funciones vitales.
5. La disfunción miocárdica y otros aspectos hemodinámicos en el RN representan una de las áreas en neonatología en las que hay poco consenso y por ello hay mayor discrepancia en las estrategias diagnósticas y de manejo.
6. Las manifestaciones clínicas que sugieren disfunción miocárdica son variables: Palidez tegumentaria, aspecto marmóreo o reticulado, relleno capilar lento, taquicardia, oliguria, ritmo de galope, hipotermia distal, hepatomegalia y a largo plazo déficit de crecimiento.
7. El diagnóstico y tratamiento de la disfunción miocárdica representan un desafío debido a la heterogeneidad en la etiología y a la carencia de guías estandarizadas.
8. La radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia e hiperflujo pulmonar y/o edema pulmonar en algunos casos.
9. Con el advenimiento de la tecnología moderna, el electrocardiograma es utilizado infrecuentemente, excepto en los casos de disrritmias, bloqueos de rama o Síndrome de QT largo.
10. Para el diagnóstico ecocardiográfico se considera una frac ción de eyección ventricular menor del 60% y una fracción de acortamiento menor del 28% (23-40% percentilos 10-90). Estos valores son considerados igual para RNPt y RNT. En cuanto a la estimación de diámetros diastólicos y sistólicos ventriculares son variables. En una revisión de dos años se encontró que el promedio normal fue diámetro diastólico >1,6 cm y diámetro sistólico >0,9 cm para RNPt y para RNT: diámetro diastólico >2,3 cm y sistólico >1,7 cm.
11. Lamentablemente, en muchas salas de Cuidados Intensivos Neonatales de países emergentes no se cuenta con ecocardiógrafo.
12. Existen grandes diferencias en la fisiología cardiovascular del neonato y del paciente pediátrico. Las estrategias terapéuticas y de diagnóstico probadas en el adulto no deben ser extrapoladas al neonato.
13. Las cifras tensionales bajas (hipotensión arterial) quizá sean el parámetro de menor solidez para predecir alteraciones cardiovasculares y flujo sistémico en el neonato. Sin embargo, es el valor más objetivo que debemos seguir midiendo y usando para decidir qué hacer con nuestros pacientes. Medir PA es importante y necesario. La PA, a pesar de sus limitaciones, después de todo es el patrón por el que nos guiamos para detectar y manejar a los RN hemodinámicamente inestables. Hasta que se cuente con otros métodos más adecuados es muy importante medirla continua y adecuadamente.
14. La PVC elevada representa mala función miocárdica o tal vez mal uso del respirador. La PVC normal o baja NO

diagnostica hipovolemia ni precarga baja, sólo que la función miocárdica es suficiente.

15. Actualmente, el tratamiento de la hipotensión arterial en los RN continúa siendo guiado por datos obtenidos de la evaluación clínica y de la monitorización continua de FC, TA y valores de laboratorio, así como de la evaluación subjetiva de la perfusión periférica y la función de ciertos órganos. La ecocardiografía funcional es un instrumento que requiere una especialización, pero es un adyuvante muy valioso.
16. Los rangos de normalidad de PA en el RNPt no están claramente definidos.
17. La medición de la PA no siempre es precisa con todos los métodos utilizados.
18. Cuando hay hipotensión hay que ser escépticos, sobre todo si los métodos de monitorización no son óptimos y si hay signos de perfusión adecuada, diuresis adecuada, ausencia de acidosis y buena vitalidad.
19. Los factores que influyen en la medida de la tensión arterial son el ambiente, el paciente, la técnica y los instrumentos de medición.
20. Puede haber hipoperfusión con normotensión o hipertensión.
21. La PA baja no es el mejor indicador clínico de hipoperfusión, pero por ahora no hay otros de utilidad práctica.
22. Hipoperfusión NO es igual a hipovolemia.
23. La volemia aún no se puede medir en los neonatos en la práctica clínica.
24. En la mayoría de los casos que se sospeche hipovolemia o que se confirme por antecedentes clínicos de hemorragia perinatal: Administrar: a) solución fisiológica a pequeños volúmenes 5 (10) mL/kg; o b) glóbulos rojos a velocidad y cantidad variable (10-40 mL/kg en 1-3 horas) según la presencia clínica de shock (o no), el estimado del volumen de hemorragia y/o el hematocrito, recordando que el hematocrito puede ser normal o casi normal cuando se obtiene inmediatamente después de una hemorragia aguda.
25. El plasma humano NO debe ser empleado como expansor de volumen y no mejora la evolución de la sepsis ni del shock séptico.
26. La administración de albúmina exógena es de riesgo e inhibe la síntesis de albúmina endógena.
27. Si se ha confirmado pérdida de sangre, reponer volemia con glóbulos rojos.
28. La expansión de volumen debe usarse con mucha cautela y no es superior a los inotrópicos. De hecho, la revisión de Cochrane muestra que la dopamina es más efectiva que las expansiones con albúmina. Claro que si el shock es hipovolémico hay que reponer volumen lo antes posible, y antes de dar drogas.
29. En los casos de anemia fetal crónica e hidrops, generalmente NO hay hipovolemia. Para elevar el hematocrito hacer exsanguino transfusión parcial lenta e isovolumétrica.
30. La mayoría de los RN que en las las 12 h de vida tiene bajo flujo no tiene hipotensión.
31. En las 1as 12 h de vida puede ser significativa la prevalencia de bajo flujo en VCS (un 20% o hasta 1/3 de los RN <30 semanas y muchos de <27 semanas).
32. El bajo flujo sistémico se ha asociado con: < EG, ventilación mecánica con alta presión media en la vía aérea, DAP de gran tamaño, mala contractilidad miocárdica, hipercarbia, drogas e hipovolemia.
33. La FC y PA no son los únicos/principales parámetros en los que debemos guiarnos en la valoración del estado hemodinámico. De hecho, hay que interpretarlas en el contexto global junto con otros datos clínicos y de laboratorio.
34. Los cuidados dirigidos al desarrollo favorecen la estabilidad del recién nacido, evitan el estrés y las fluctuaciones de la PAM.
35. El grupo desea enfatizar sobre la importancia de hipoperfusión tisular y la confusión al tratar de diagnosticar hipoperfusión tisular midiendo PA. Al fin lo que SÍ es importante es la perfusión tisular que entre otras cosas es muy diferente en diferentes órganos y varía en su regulación dependiendo de la madurez del recién nacido.
36. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, la PA sigue siendo la medición más práctica, económica, objetiva, continua y no invasiva para ayudarnos a detectar y guiar el manejo del shock.
37. No contamos con métodos clínicos fieles para evaluar perfusión y oxigenación tisular en los diversos órganos. Por ello debemos seguir midiendo PA entendiendo sus limitaciones. No podemos deshacernos de un método aunque tenga limitaciones mientras no tengamos otro que sea superior.
38. La disfunción miocárdica y otros aspectos hemodinámicos en el recién nacido representan una de las áreas en neonatología menos consensuadas y con mayor discrepancia en estrategias diagnósticas y consecuentemente en tratamiento apropiado.
39. Se contraindica el uso de goteo de midazolam en el neonato (a aquellos que lo utilizan, recomiendo leer bien la literatura disponible).
40. $PaCO_2$ alta: peores resultados de sobrevida y seguimiento. La literatura disponible demuestra que esto es SÍ en los RNPT pequeños. También es cierto que la hipocarbia y las fluctuaciones son nocivas.
41. Es muy difícil o imposible diagnosticar hipovolemia en el RN. La literatura disponible demuestra que esto es un desafío y es casi imposible estar seguro de este diagnóstico en la mayoría de los caso en los que se ha administrado infusiones de volumen. Varios aspectos relacionados a esto se encuentran en este libro y otros textos.
42. ECO EN HIPOVOLEMIA: Puede ser útil.
43. NO dar albúmina: La literatura disponible demuestra que esto NO es de beneficio y puede ser perjudicial.
44. NO dar PLASMA como expansor de volumen (sí en alteraciones de la coagulación). La literatura disponible demuestra que esto NO es de beneficio y puede ser muy perjudicial.

45. LACTATO RINGER: La literatura disponible es escasa pero en general no debería utilizarse y menos de rutina. En algún caso excepcional podría utilizarse.
46. Corticoides: En hipotensión refractaria o insuficiencia suprarrenal demostrada (cuidado con su indicación y recordar los efectos adversos a largo plazo).
47. Usar Dopamina, Dobutamina, Epi si no hay catéter venoso central/vía periférica: Varios aspectos se encuentran en este libro. Ni la literatura ni la mayoría del consenso no lo recomienda de rutina.
48. NUNCA usar Dopamina, Dobutamina, Epinefrina EN ARTERIAS: Ni la literatura ni la mayoría del consenso no lo recomienda de rutina.
49. PVC BAJA no es sinónimo de hipovolemia sino de buena función miocárdica.
50. PVC alta (>6-10) no descarta hipovolemia. Puede haber hipovolemia con mala función cardíaca, o PVC puede estar alta por transmisión de presión del respirador y haber hipovolemia. La PVC alta NO descarta hipovolemia.
51. Milrinona: Postquirúrgico de cirugía cardiovascular; en la hipertensión pulmonar, para bajar la presión pulmonar si no hay óxido nítrico o en bajo gasto. La literatura NO apoya esta práctica en neonatología y de usarla sería necesario el consentimiento informado.
52. Furosemida en infusión continua: La literatura hasta la actualidad NO apoya esta práctica en neonatología.
53. ***LACTATO*** en la práctica clínica: Los valores anormales varían entre >1,5 mMoles/l; >2; >3; >4. La mayoría coincide que evalúa hipoxia tisular, algunos agregan para diagnosticar acidemias. La literatura hasta la actualidad NO apoya esta práctica de rutina en neonatología.

>> TABLA. Se reconoce aquí la tarea de los integrantes del Consenso Clínico de SIBEN

DIRECTORES DEL II CONSENSO SIBEN: Augusto Sola, Sergio Golombek, Diana Fariña.		
LÍDERES DE OPINIÓN: Adelina Pellicer Martínez y Eduardo Bancalari.		
MIEMBROS DEL GRUPO DE CONSENSO (por país):		
1. Argentina Susana Rodríguez	19. Colombia Sandra Spósito	37. Panamá Paul Gallardo Sosa
2. Argentina Gustavo Goldsmit*	20. Colombia Clara Galviz	38. Paraguay José Lacarrubba
3. Argentina Guillermo Zambosco*	21. Costa Rica Ada Nidia Oviedo Barrantes	39. Paraguay Ramón Mir
4. Argentina Carmen Vecchiarelli	22. Costa Rica Oscar F. Segreda Rodríguez	40. Paraguay Elizabeth Céspedes
5. Argentina Inés García Fiorini	23. Chile Mónica Morgues	41. Perú Mario Lee
6. Argentina Judith Dachevsky	24. Chile Agustina González	42. Perú Julio Tresierra
7. Argentina Diego Natta	25. Chile Álvaro González	43. Perú Ylia Espinosa
8. Argentina Gonzalo Mariani*	26. Chile Aldo Bancalari	44. Perú Carmen Dávila
9. Argentina Cecilia García	27. Cuba Fernando Domínguez*	45. Perú Jaime Zegarra
10. Bolivia Marcela Montaño	28. Ecuador Carlos Ríos	46. Puerto Rico Maribel Campos Rivera
11. Brasil Ernani Miura*	29. El Salvador Miguel Majano	47. Portugal Hercilia Guimaraes
12. Brasil José María Pérez*	30. España Fernando Cabañas*	48. Uruguay Daniel Borbonet
13. Brasil Clovis Weissheimer	31. España Eva Valverde Núñez	49. EE. UU. Marta Rogido (NJ)
14. Brasil Renato Procianoy	32. México Arturo Vargas Origel	50. EE. UU. Carlos Fajardo (AZ)*
15. Brasil Rita Silveira-Procianoy	33. México Lourdes Lemus*	51. EE. UU. Teresa del Moral (FL)
16. Colombia Hernando Baquero*	34. México Gabriel Lara Flores*	52. Venezuela José Lugo Perales
17. Colombia Juan Gabriel Piñeros	35. México Victoria Lima	53. Venezuela Ingrid Rangel
18. Colombia Javier Torres	36. Nicaragua Francisco Martínez Guillén	54. Venezuela Rafael Godoy

No hay evidencia que el *midazolam* mejore nada a corto o largo plazo, y hay muchos estudios de gran preocupación para el cerebro en desarrollo. La morfina NO debe usarse en goteo continuo en RN pretérmino por los hallazgos del estudio NEOPAIN (Anand y col).

BIBLIOGRAFÍA

- CONSENSO SIBEN - MAR DEL PLATA. septiembre de 2008 (siben.net) en proceso de publicación.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. Edimed, Buenos Aires, agosto 2009.
- Charpie J., et al. Serial Blood Lactate Measurements Predict Early Outcome after Neonatal Repair or Pallation for Complex Congenital Heart Disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120:73-80.
- Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Vol. I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.
- Bijana Pejovic, Amira Peco Antic, Jelena Marinkovic. Blood Pressure in Non-critically Ill Preterm and Full Term Neonates. Pediatr Nephrology 2007; 22 : 249-257.
- Boldt J., Lenz M., Kumle B., Papsdorf M. Volume Replacement Strategies on Intensive Care Units: Results from a Postal Survey. Int Care Med 1998; 24:147-151.
- Buckley N.M., Brazeau P., Frasier I.D. Cardiovascular Effects of Dopamine in the Developing Swine. Biol Neonate 1983; 43:50-60.
- Calligaro I., Burman C. Pharmacology Considerations in the Neonate with Congenital Heart Disease. Clinics In Perinatology 2002; 28.
- Cheung P.Y., Abozaid S., Al-Salam Z., Johnson S., Li Y., Bigam D. Systemic and Regional Hemodynamic Effects of High-Dose Epinephrine Infusion in Hypoxic Piglets Resuscitated with 100% Oxygen. Shock. 2007 Oct; 28(4):491-7.
- Campbell M., Costeloe K. Measuring Intramucosal Ph in Very Low Birth Weight Infants. Pediatric Research. 50(3):398-404, September 2001.
- Carcillo J.A., Fields A.I. & Task Force Committee Members. Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Patients in Septic Shock. Crit Care Med 2002; 30:1365–1378.Ceneviva G., Paschall J.A., Maffei F., Carcillo J.A. Hemodynamic Support in Fluid-Refractory Pediatric Septic Shock. Pediatrics 1998;102;E19-24.
- Chang A., Atz A., et al. Milrinone Systemic and Pulmonary Hemodynamic Effects in Neonates after Cardic Surgery. Crit Care Med 1995;23:1907-14.
- Cheung P.Y., Barrington K.J., Pearson R.J., Bigam D.L., Finer N.N., Van Aerde J.E. Systemic, Pulmonary and Mesenteric Perfusion and Oxygenation Effects of Dopamine and epinephrine. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:32-7.
- Cheryl L., Garganta M.D. and Smith W.E. Metabolic Evaluation of The Sick Neonate. Seminary In Perinatology 2005; 29 :164-172.
- Bourchier D., Weston P.J. Randomised Trial of Dopamine Compared with Hydrocortisone for the Treatment of Hypotensive Very Low Birthweight Infants. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal 76(3):F174-8, 1997.

SECCIÓN

2 SHOCK NEONATAL

Augusto Sola

"El shock es una pausa momentánea en el acto de morir."

"Es contrario a las buenas costumbres hacer callar a un necio, pero es una crueldad dejarle seguir hablando".

Benjamín Franklin

"Los necios más grandes, más peligrosos y más insoportables son los que razonan".

C.M. Wieland

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el ***shock*** (choque) ha sido reconocido como entidad clínica desde hace muchos años, el conocimiento actual de su fisiopatología es incompleto. La dificultad para clasificar la etiología y la patogénesis del shock estriba en que anteriormente se consideraba que el shock a una entidad clínica singular, estática y asociada con un proceso terminal. Hoy se ha llegado actualmente al concepto de que el shock consiste en una respuesta adaptativa a uno o varios tipos de insultos de diferente etiología, presenta versos grados de severidad y afecta, en forma temporal o permanente, diversos órganos vitales. Una de las definiciones más aceptables del shock la dada por Dietzman y Lillehei[1]: ***"El shock consiste en la incapacidad del sistema circulatorio para suministrar a los tejidos la cantidad necesaria de oxígeno y nutrientes y para eliminar del organismo los productos tóxicos del metabolismo".***

Desde el punto de vista clínico, es importante:

1. Identificar los pacientes de riesgo.
2. Reconocer las características clínicas del shock.
3. Definir su etiología.
4. Determinar su severidad.
5. Instituir tempranamente una evaluación intensiva
6. Formular tempranamente un programa adecuado de tratamiento.

Es un síndrome resultante de hipoperfusión e hipoxia tisular sistémicas, caracterizado por un flujo sanguíneo inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas tisulares de O_2. Se caracteriza por perfusión tisular inadecuada, insuficiente entrega de oxigeno y nutrientes a los tejidos y disfunción celular y muerte si no hay respuesta a los tratamientos utilizados.

La existencia de shock depende de:

- flujo sanguíneo sistémico,
- contenido de O_2 de la sangre y de
- las demandas de O_2.

El estado de shock puede ser evaluado usando variables hemodinámicas. El flujo (Q) varía directamente con la presión de perfusión (dP) e inversamente con la resistencia (R).

$$Q = dP/R$$ (Q= Flujo; dP= diferencia de presión; R= resistencia).

Para todo el organismo, esto es:

$$GC = (PAM-PVC)/RVS.$$

El shock ocurre cuando el GC o la RVS son anormales. El GC depende del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. El volumen sistólico depende de la contractilidad, precarga y postcarga.

El shock puede estar compensado, descompensado o ser irreversible y se lo divide en cinco grandes categorías:

- Cardiogénico (cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias, isquemia)
- Hipovolémico
- Distributivo (afectación del lecho vascular; sepsis; vasodilatadores)
- Disociativo (o sea, relacionado a cantidad y "calidad" de la hemoglobina y fisiología: bajo contenido de O_2, en mL/dl, mala "entrega" de O_2 a los tejidos, anemia severa, metahemoglobinemia, dishemoglobinemias).
- Obstructivo (restricción de flujo, neumotórax, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, respirador.)

Si bien desde un punto de vista fisiológico shock es hipoperfusión, sin embargo ambos términos no son sinónimos. Hipoperfusión se define sólo como un inadecuado flujo tisular a los órganos, afectándose uno o múltiples órganos.

El diagnóstico de shock y la evaluación de la respuesta al tratamiento del mismo podría realizarse mediante la monitorización de:

- Signos clínicos
- pH y equilibrio hidroelectrolítico (existe un estudio estimando el pH intracelular mediante tonometría gástrica)
- Evaluación del flujo sanguíneo:
- Medición de flujo al órgano (NIRS, técnicas de Doppler)
- Medición de flujo en vena cava superior (VCS)
- Medidas de entrega/consumo de oxígeno, y no necesariamente estimadores de flujo son:
  - Presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta (generalmente nodisponible).
  - $PO_2/SatO_2$ en aurícula derecha: valor limitado, incluso en ausencia de shunts o cortocircuitos.
- Concentración de lactato sérico (ver luego sobre su inespecificidad).

Como vemos, no hay un método único y preciso en la práctica clínica neonatal que pueda ser usado en forma definitiva para confirmar o descartar la presencia de shock antes de sus fases más severas o terminales. Las posibles causas de hipotensión y shock resistente a drogas vasopresoras son la resistencia de los receptores adrenérgicos e insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa.

Ya que existen situaciones donde hay hipoperfusión y shock sin hipotensión arterial, hay tres situaciones diferentes que deben ser tenidas en cuenta:

- Hipotensión sin Shock
- Shock sin hipotensión
- Hipotensión con Shock

Aunque frecuentemente el shock y la hipotensión ocurren conjuntamente, ese no es siempre el caso debido a que la perfusión tisular es también determinada por la resistencia vascular. Cuando el GC es bajo, la vasoconstricción periférica puede mantener la PAM hasta ciertos límites (shock sin hipotensión o shock compensado). En una situación de hipovolemia, los fenómenos compensatorios del RN pueden mantener niveles normales de presión arterial, por lo cual puede llegarse a la pérdida hasta del 30-40% del volumen circulatorio antes de que se produzca hipotensión clínica, pero esto es menos probable en RNPt. Es decir, en relación con los signos clínicos y las características fisiopatológicas más relevantes del shock, la presión arterial no es realmente el parámetro más importante a tener en cuenta.

Queda claro entonces que hipotensión no es igual shock ni a hipoperfusión (puede haber hipotensión sin hipoperfusión o shock).

CLASIFICACIÓN

Se han propuesto varias clasificaciones para el choque (shock). Según los conocimientos actuales, la mejor base para entender su fisiopatología y formular un tratamiento racional es la clasificación basada en la patogénesis. De acuerdo con esto, el shock se ha clasificado en hipovolémico, séptico, cardiogénico, neurogénico, anafiláctico y endócrino. En este capítulo nos referiremos a las tres primeras etiologías enumeradas.

El ***shock hipovolémico*** es causado por una pérdida de volumen intravascular; implica que existe un volumen inadecuado para la circulación. La respuesta compensatoria inicial es la vasoconstricción generalizada.

El ***shock séptico*** es el producido por la diseminación de una infección y está relacionado con la producción de toxinas por parte de uno o varios organismos infectantes. La fase inicial del shock séptico está caracterizada por vasodilatación periférica, que puede ser seguida por vasoconstricción, pérdida de volumen intravascular y deterioro progresivo de las funciones

cardíaca, hepática, renal, pulmonar y cerebral debido a la circulación de las sustancias tóxicas liberadas.

El ***shock cardiogénico*** es la condición clínica en la cual el corazón falla como bomba del sistema circulatorio. El cambio más importante del shock cardiogénico es la elevación de la presión venosa derecha y/o izquierda en presencia de un gasto cardíaco disminuido.

SEVERIDAD

Como se ha mencionado anteriormente, el shock no debe considerarse como una entidad estática sino, por el contrario, como una respuesta dinámica a un tipo concreto de lesión o injuria. Es esencial que el clínico tenga un sistema sencillo para clasificar el shock según su severidad. En el Tabla 1 aparece la clasificación de la severidad del shock en el recién nacido[2]. Este "score" de la severidad del shock puede aplicarse adecuadamente a todas las clases de shock, con excepción del primer estadio del shock séptico, al cual hemos denominado "rosado" o "caliente" porque el recién nacido se encuentra rubicundo y en ocasiones su apariencia es pletórica.

FISIOPATOLOGÍA

El común denominador de la alteración que ocurre en todas las clases de shock es un *flujo insuficiente de entrega de oxígeno (con bajo volumen sanguíneo no) a nivel tisular.*

Ya sea por hipovolemia real o por hipovolemia relativa, como ocurre en la sepsis o en la falla cardíaca congestiva, el gasto cardíaco se reduce y provoca una insuficiencia tisular de oxígeno. En los tejidos, por lo tanto, una cantidad de oxígeno mal distribuida o insuficiente da lugar a hipoxia y acidosis con alteraciones del metabolismo celular.

Con la excepción de la anemia muy severa, las alteraciones de la hemoglobina y la fase temprana del shock séptico, el gasto cardíaco del paciente en shock está disminuido y la resistencia vascular periférica está aumentada. Los resultados de estudios sobre el shock, efectuados en modelos animales, han mostrado que la fracción del gasto cardíaco que perfunde el cerebro corazón y el hígado aumenta mientras que se produce una marcada disminución en la fracción del gasto cardíaco que irriga el tracto gastrointestinal, los riñones, la piel y los músculos[3]. El flujo sanguíneo portal decrece marcadamente debido a la disminución del flujo al tracto gastrointestinal y al severo descenso del flujo sanguíneo al bazo y al páncreas[5]. Estos cambios circulatorios durante las fases tempranas del shock tienen el fin de preservar el flujo sanguíneo y la entrega de oxígeno a los órganos vitales -corazón y cerebro- a expensas de órganos de menor jerarquía vital. Si el shock persiste, la mayoría de los órganos tiene una deficiencia de perfusión y los tejidos isquémicos liberan sustancias tóxicas, lo cual lleva a un funcionamiento inapropiado de los órganos vitales y a un estadio definido como "irreversible".

Cuando hay hipoxia celular severa se dañan los ***lisosomas*** -órganos intracelulares que contienen hidrolasas ácidas- y sus membranas se tornan permeables, permitiendo el paso de sustancias lisosomales a las células y de allí a la circulación[8,10]. La depuración de dichas sustancias lisosomales se ha encontrado reducida durante el shock, como resultado de la alteración del sistema reticuloendotelial[8,10]. La alteración del sistema reticuloendotelial se debe a la disminución del flujo sanguíneo esplénico y portal y, posiblemente, a la liberación de sustancias depresoras del sistema reticuloendotelial[11]. También se ha demostrado que en presencia de un sistema reticuloendotelial anormal se libera un ***factor depresor de la función miocárdica***. *Por lo tanto,* siempre existe depresión de la función cardíaca en los estadios terminales del shock de cualquier etiología

Durante la fase temprana del *shock séptico* la función cardíaca y el gasto cardíaco están generalmente *aumentados y* la resistencia periférica está marcadamente *disminuida*. Estos cambios dan una apariencia rosada a la piel; sin embargo, esta pérdida inapropiada de tono vascular, la aparición concomitante de cortocircuitos arteriolo-venosos y la desigualdad de perfusión tisular dan lugar a insuficiencia vascular e hipoxemia tisular[12,16]. Estas alteraciones vasculares encontradas en el shock séptico son el resultado de una complicada interacción de las endotoxinas con otros sistemas metabólicos y con los sistemas cardiovascular y hematológico. El componente polisacárido de las endotoxinas activa el sistema de complemento, que a su vez conduce a la agregación de leucocitos y plaquetas y a la consiguiente liberación de aminas vasoactivas[17,18]. Las aminas vasoactivas, tales como la histamina, la serotonina y la bradiquinina, producen marcadas alteraciones en el tono vascular. Su efecto, combinado con los

>> TABLA 1. Score de la severidad de shock en recien nacidos

SCORE PARÁMETRO	0	1	2
Color de la piel	Normal	Pálido	Moteado
Circulación cutánea-lleno capilar	Normal (>3 segs)	Lento (4-6 segs)	Muy lento (>6 segs)
Temperatura cutánea periférica	Normal	Baja	Fría
Pulsos periféricos	Normales	Débiles	Imperceptibles
Presión arterial media	Normal	<20% disminución de lo normal	>20% disminución de lo normal

Shock leve: 1-3; Shock moderado: 4-6; Shock severo: 7-10.

de la hipoxia y la acidosis, producen daño a las paredes capilares, favoreciendo la aparición de edema e hipovolemia. En las fases tardías del shock séptico, la perfusión periférica se empeora como resultado de una mayor liberación de dichas aminas vasogénicas. En consecuencia, aparece edema periférico con pérdida de líquido intravascular, se acumula sangre en los vasos de mayor capacitancia, aumenta la resistencia periférica y se deprime severamente la función cardíaca.

SHOCK IRREVERSIBLE

Todo esto ha sido atribuido a la presencia de sustancias tóxicas en la circulación. El shock séptico puede considerarse, entonces como una combinación de shock hipovolémico y shock cardiogénico.

La disminución del flujo sanguíneo renal ocasiona *daño renal* de variada magnitud, pudiendo aparecer desde oliguria y depresión transitoria de las funciones glomerulares y tubulares hasta falla renal. Estas alteraciones de la función renal contribuyen a producir acidosis metabólica debido a la acumulación sanguínea de iones hidrógeno, fosfato y lactato. En casos de daño renal extremo, hay azoemia (urea y creatinina elevadas). En el período neonatal durante la fase *aguda* del shock, se produce oliguria severa y aun anuria; durante la fase de *recuperación* el riñón puede mostrar daño residual caracterizado por la pérdida del poder de concentración y manifestado por la excreción de orina diluida con baja densidad[19].

Las respuestas pulmonares encontradas en el recién nacido con shock difieren marcadamente de las que se encuentran en niños mayores y en adultos. Las pequeñas arterias pulmonares del recién nacido tienen una capa muscular media *gruesa*, que se contrae rápidamente cuando está expuesta a bajas presiones parciales de oxígeno y/o a altas concentraciones de hidrogeniones[20]. Lo que es más, durante el período neonatal inmediato, el ductus arterioso permanece anatómicamente permeable y se dilata cuando se encuentra expuesto a presiones parciales de oxígeno bajás. Entonces, siempre y cuando el shock esté relacionado con hipoxemia y acidosis, habrá *hipertensión pulmonar* con hipoflujo pulmonar y, a veces, shunt de derecha a izquierda a nivel del foramen ovale. Si el ductus arterioso estaba permeable, o se dilató por la hipoxemia, el shunt se agravará y la hipoperfusión pulmonar será más severa. Estas condiciones empeoran la oxigenación sistémica[21] y dan lugar a un círculo vicioso que debe ser interrumpido. Es probable que la reversión de la circulación neonatal al patrón de circulación fetal sea un evento terminal en muchos niños que mueren de shock. Estudios experimentales efectuados con animales expuestos al Estreptococo grupo B Beta hemolítico sugieren que la producción de hipertensión pulmonar está relacionada con las prostaglandinas y que su acción cardiovascular puede ser bloqueada por drogas como la Indometacina[22]. Otro estudio sugiere que las drogas bloqueadoras de los leucotrienos también pueden reducir o prevenir la hipertensión pulmonar asociada con el shock séptico[23].

Las alteraciones de la hemostasia en pacientes con shock llevan a la producción ***de coagulación intravascular diseminada***, *la que* probablemente sea causada por una interacción entre las endotoxinas y el endotelio vascular y/o por el acúmulo de glóbulos rojos debido al enlentecimiento de la circulación durante los períodos de gasto cardíaco bajo[17]. En la Tabla 2 se presentan las alteraciones de algunos parámetros en los distintos tipos de shock neonatal.

La **presentación clínica** es bastante similar, independientemente de la causa del shock. En la fase irreversible o más tardía es imposible diferenciar sobre la base de la clínica, cuál ha sido la causa del shock, ya que en todos los casos aparece falla miocárdica terminal. La Tabla 3 resume las características más salientes de la presentación clínica del shock neonatal. El shock ocasiona que la perfusión periférica no sea adecuada y que se prolongue el tiempo de relleno capilar. En la Tabla 4 se resumen las *causas de* ***alteración en la perfusión periférica***.

>> TABLA 2. Alteraciones de algunos parámetros en los distintos tipos de shock neonatal

	CARDIOGÉNICO	HIPOVOLÉMICO	SÉPTICO	
			PRECOZ	TARDÍO
Presión arterial	=, A, Di	=, Di	=	Di
Presión venosa	A	Di	=	A
Presión diferencial (del pulso)	Di	Di	=	Di
Resistencia periférica	A	A	Di	A
Gasto cardíaco	Di	A	=, A	Di
Diferencia térmica (Rectal/periférica)	=, A	=, A	=, A	A
Acidosis metabólica	sí	sí	No	sí
Posibilidad de HPP-RN	Sí	Sí	No	sí
Posibilidad de CID	Sí	+ -	No	sí

A: Aumentada. Di: Disminuida. (= es normal). CID: Coagulación intravascular diseminada

>> TABLA 3. Presentación clínica del recién nacido con shock

Depresión del SNC (± irritabilidad)
Piel: fría y/o pálida y/o reticulada
Relleno capilar lento
Pulso: rápido y débil (variable; véase texto)
Presión arterial: clásicamente baja (variable; véase texto)
PVC: disminuida en hipovolémico elevada en cardiogénico y séptico tardío
Frecuencia respiratoria: aumenta, puede haber quejido y apneas
Flujo urinario: disminuye
Diferencia térmica (central/periférica): generalmente aumentada (por disminución de la periférica) excepto en shock séptico precoz
Acidosis metabólica: presente cuando el cuadro es severo; no se encuentra en shock séptico precoz
HPP-RN: los recién nacidos pueden desarrollar este síndrome en forma secundaria al shock (véase texto)

>> TABLA 4. Perfusión periférica inadecuada en el recién nacido

1. Mal funcionamiento del respirador
2. Shock: hipovolémico cardiogénico séptico
3. Posición inadecuada del tubo endotraqueal
4. Obstrucción de la vía aérea
5. *Ductus permeable*
6. *Hipoglucemia*
7. *Hipotermia*
8. *Hemorragia intraventricular*

MONITOREO Y CONTROLES

Ciertas variables hemodinámicas, pulmonares y metabólicas permiten que el personal médico y paramédico adquiera una mejor comprensión de los diversos mecanismos que operan en el paciente con shock y se explique con mayor claridad las diferentes presentaciones clínicas de esta entidad. Los parámetros que deben ser monitorizados son los siguientes:

1. Frecuencia cardíaca y su variabilidad[24]
2. Respiración: frecuencia, patrón y profundad
3. Presión arterial y venosa[25]
4. pH arterial y lactato sérico[26]
5. PO_2 y PCO_2 transcutáneos (si disponibles) y arteriales. Saturación de oxígeno
6. Hematocrito y hemoglobina
7. Urea y creatinina séricas, así como electrolitos séricos
8. Medidas exactas de los líquidos administrados y del volumen urinario
9. Temperaturas centrales y periféricas
10. Ecocardiograma[28]
11. Cuantificaciones del gasto cardíaco[29]

Los exámenes siguientes contribuyen en forma significativa a evaluar el grado de compromiso de diversos órganos, por lo que se debe considerar su realización en los pacientes con diagnóstico de shock de cualquier tipo:

A. Determinación frecuente del peso corporal.
B. Recuento de glóbulos blancos con fórmula.
C. Análisis de orina.
D. Osmolaridades séricos y urinarias.
E. Rayos X de tórax.
F. Niveles sanguíneos de calcio y glucemia.

SHOCK SÉPTICO

La sepsis es una causa frecuente de shock en el recién nacido. La tasa de mortalidad atribuible al shock séptico ha permanecido relativamente elevada, pese a haberse producido un aumento de la supervivencia neonatal en general[30]. Aunque los, organismos causantes de sepsis más comúnmente encontrados son los gram positivos y negativos, el shock séptico neonatal también puede ser provocado por hongos y por virus. Las infecciones ocasionadas por bacterias gram positivas son la causa más común de sepsis en el recién nacido en los EE.UU. (Tabla 5). (No así en Argentina y varios otros países de Latino América, donde los gérmenes más comunes son los del grupo KES - *Klebsiella*, *Enterobacter, Serratia* - y otros gram negativos).

>> TABLA 5. Organismos encontrados comúnmente en el shock séptico neonatal

a. ORGANISMOS GRAM NEGATIVOS
E. Coli
Klebsiella
Enterobacter
Pseudomonas
Proteus
b. ORGANISMOS GRAM POSITIVOS
Estrepotococo Grupo B
Estafilococo eidermidis
Listeria
Enterococos
Estafilococo dorado
Estreptococo Grupo A

La fisiopatología del shock séptico no se conoce del todo; sin embargo, como ya se ha dicho, se ha postulado que las endotoxinas juegan un papel muy importante en la generación de cambios cardiovasculares y hemodinámicos. Hay evidencia, tanto clínica como experimental, de que durante la sepsis la sangre se redistribuye dentro de los compartimientos vasculares, lo que junto con el pasaje de líquido hacia el espacio extravascular, impide el mantenimiento de un volumen circulante adecuado. Esto conduce a un enlentecimiento de la sangre en varios sitios del cuerpo, lo que ocasiona oxigenación insuficiente de los tejidos y metabolismo celular de tipo anaeróbico.

La aparición de acidosis láctica en los tejidos termina por alterar la función de los órganos afectados y su integridad celular. Como ya se mencionó, existen dos fases en la presentación clínica del shock séptico en el recién nacido. La *primera* está caracterizada por una *disminución* de la resistencia vascular periférica y por un *aumento* concomitante del gasto cardíaco. La segunda, por vasoconstricción, pérdida masiva de líquidos del espacio intravascular y depresión de la función cardíaca[31,32].

Los antecedentes que enumeraremos a continuación incrementan el índice de sospecha de infección en un recién nacido:

1. amnionitis materna;
2. infección urinaria materna;
3. ruptura prolongada de membranas;
4. parto prematuro.

Los recién nacidos que son tratados en unidades de cuidados intensivos son candidatos a adquirir infecciones por múltiples motivos, entre ellos la utilización de antibióticos de amplío espectro, catéteres arteriales y venosos, tubos endotraqueales y de tórax y venopunturas múltiples. Las posibilidades de infección de estos pacientes aumentan aun más si no se cumplen estrictamente las normas generales de asepsia y las de alimentación parenteral, ventilación mecánica y cuidado de la vía aérea.

Las infecciones neonatales pueden ser transitorias o persistentes y pueden ser silenciosas -durante períodos que oscilan entre pocas horas y días - antes de manifestarse clínicamente (fase latente).

Las manifestaciones clínicas del paciente con sepsis son *múltiples y relativamente poco específicas*. Generalmente, la enfermera informa que el paciente "no anda bien". El recién nacido aparenta estar letárgico, tiene dificultad para alimentarse, presenta hiper o hipotermia, hiperglucemia, glucosuria o hipoglucemia, taquipnea, apneas recurrentes o respiración irregular, taquicardia, u oliguria. Durante la primera fase del shock, estos niños tienen un color rosado, buena circulación periférica y temperaturas centrales y periféricas normales o elevadas, siendo la temperatura diferencial normal o baja (véase Tabla 2).

La depresión del sistema nervioso central, los cambios de la presión arterial y la acidosis metabólica con elevación de los niveles séricos de lactato son manifestaciones que, si se detectan tempranamente, permiten formular el diagnóstico apropiado. El comportamiento cardiovascular y los cambios del equilibrio ácido-base, antes y después de la iniciación de la terapia con antibióticos en recién nacidos con infección por estreptococo beta-hemolítico han sido bien estudiados[32]. Tanto los sobrevivientes *como* los que murieron presentaron acidosis metabólica severa en el momento en el que se formuló el diagnóstico y se inició la terapia. Los que sobrevivieron respondieron adecuadamente a la terapia con bicarbonato de sodio y dopamina. Los que eventualmente murieron presentaron acidosis metabólica refractaria a la terapia, la que fue seguida de hipotensión con vasoconstricción periférica marcada, elevación de la presión venosa central, piel fría y moteada con cianosis, oliguria y anuria. Algunos de estos pacientes presentaron trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada, como complicaciones terminales. Los recién nacidos con sepsis a menudo presentan insuficiencia respiratoria aguda asociada con infiltrados pulmonares que son prácticamente indistinguibles de las imágenes radiológicas encontradas en el síndrome de dificultad respiratoria. Estos niños presentan gradientes alvéolo-arteriales de oxígeno (Aa DO) elevados. Además, los gases transcutáneos presentan un aumento progresivo en sus diferencias con los valores de gases arteriales obtenidos simultáneamente. Así, la PCO_2 transcutánea alcanza valores progresivamente más altos que los arteriales y la PO_2 transcutánea es más baja que la obtenida simultáneamente de la sangre arterial[27]. En la última fase del shock séptico, pese a haber vasoconstricción periférica severa, hay formación de edema marcado y deterioro progresivo de las funciones cardíaca, pulmonar y renal, llegándose a una fase en la cual ninguna terapia produce efectos positivos; a dicha fase se la denomina fase "irreversible" del shock.

>> TABLA 6. Medidas terapéuticas en el shock séptico neonatal

Diagnóstico precoz
Antibióticos
Oxigenación - ventilación Temperatura
Control hidroelectrolítico (restricción de cristaloide de mantenimiento, no "inundar")
Mantener volemia (sangre, GR)
Inotrópicos: isoproterenol, dopamina, dobutamina, (amrinona)
Mantener tensión arterial
Corrección de acidosis metabólica severa
¿Hidrocortisona?
¿Naloxona? (?)

Los **principios para el manejo** del recién nacido con shock séptico incluyen el mantenimiento de la oxigenación y la ventilación adecuadas. Si la respiración espontánea no se considera suficiente o si el recién nacido presenta apnea –aun cuando la $PaCO_2$ sea normal– es necesario iniciar tempranamente la ventilación asistida y proveer una fracción inspirada de oxígeno suficiente como para mantener una PO_2 de 60-80 mmHg. Esto,

junto con la provisión de elementos adecuados para mantener un *equilibrio térmico* reduce el ***consumo de oxígeno*** y puede hacer disminuir la resistencia vascular pulmonar, especialmente en estos niños que son propensos al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente[34]. El reconocimiento temprano del shock es la clave del éxito de su tratamiento. En la medida de lo-posible, es deseable que todos los niños considerados de riesgo sean observados cautelosa y cuidadosamente, conociendo bien los valores hemodinámicos, pulmonares y metabólicos de base, que permitan la comparación con modificaciones ulteriores.

Antes de iniciar la antibióticoterapia deben obtenerse cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, o exudado de lugares infectados. ***Inmediatamente*** después de la recolección de especímenes debe iniciarse el tratamiento con agentes bactericidas. Como hay una pérdida relativamente grande de líquidos debido a su secuestro en las áreas de infección, el reemplazo de líquidos y electrolitos es de capital importancia en la fase inicial del shock séptico. Dado que es relativamente difícil obtener una evaluación clínica óptima –especialmente en la fase inicial del shock séptico– es necesario estimar la efectividad del volumen sanguíneo circulante. Para ello, es muy útil el ecocardiograma (gasto cardíaco, obtención de los intervalos sistólicos) y la presión arterial y venosa. Así se puede evaluar mejor la función del miocardio y la capacidad del corazón para aceptar la infusión de líquidos y expansores de volumen. La obtención periódica de radiografías de tórax suplementa las observaciones clínicas y las mediciones hemodinámicas.

Los *expansores de volumen* pueden infundirse en un período relativamente corto de tiempo siempre y cuando la presión venosa central no sea superior a 4-7 cm H_2O. El tipo de líquidos usados para el reemplazo de volumen varía de acuerdo con los líquidos que se están perdiendo en el "tercer espacio". La terapia de reemplazo con sangre o solución fisiológica debe seleccionarse de acuerdo con las condiciones y necesidades clínicas de cada niño. Estos líquidos se aportan para intentar mantener el volumen intravascular a una dosis de 7-15 mL/kg cada cuatro a ocho horas. Además, se debe utilizar una cantidad mínima de cristaloide de mantenimiento, según balance y cuadro clínico; generalmente, entre 40 y 80 mL/kg/día.

La falla de perfusión que se encuentra durante la fase inicial del shock séptico puede ser mejorada si se corrigen la deficiencia de volumen "y las alteraciones" del equilibrio ácido-base. Además, la mayoría de los pacientes con shock séptico severo generalmente requiere el aporte de agentes inotrópicos. El ***isoproterenol*** ha sido utilizado en el tratamiento del shock séptico por su efecto beta-adrenérgico puro y su acción vasodilatadora; aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica y reduce la resistencia arteriolar y la capacidad venosa. Sin embargo, se ha argumentado que esta droga puede aumentar indebidamente el consumo miocárdico de oxígeno y generar arritmias cardíacas. El tratamiento de inicio puede ser con una dosis de 0,1 pg/kg/min y si es incrementos de 0,05 pg/kg/min hasta lograr el efecto deseado, suspendiendo el tratamiento si la frecuencia cardíaca excede 185 x min o aparecen arritmias cardíacas. La Dopamina y Dobutamina se usan con mayor frecuencia. La Dopamina estimula los receptores alfa y beta y además aumenta el flujo sanguíneo mesentérico y renal. Debido a que en altas dosis tiene una acción predominante estimuladora de los receptores alfa, debe usarse en dosis relativamente bajas en el recién nacido; menos de 10 ug/kg/min. La utilización de dosis más altas puede llegar a empeorar el cuadro en recién nacidos con estados avanzados de shock séptico. Es también importante recordar que los agentes inotrópicos son relativamente inefectivos en presencia de acidosis severa. Por lo tanto, es conveniente corregir las alteraciones severas del equilibrio ácido-base para permitir que los agentes inotrópicos actúen con mayor eficacia. También es importante recordar que la Dopamina no puede ser administrada en la solución con bicarbonato de sodio o gluconato de calcio, ya que la droga se inactiva en soluciones alcalinas.

En la medida en que el shock séptico progresa, el gasto cardíaco disminuye y la resistencia vascular periférica aumenta como resultado de la hipoxemia y la acidosis persistentes. En este estadio del shock séptico, para los recién nacidos puede ser beneficiosa la administración de un agente vasodilatador en conjunto con los agentes inotrópicos utilizados. Obviamente, no deben utilizarse vasodilatadores que tengan algún efecto depresor sobre el miocardio. El isoproterenol aumenta la contractilidad miocárdica y disminuye la resistencia vascular periférica simultáneamente. La Dopamina a dosis bajas puede presentar el mismo efecto en algunos casos. Así, si el paciente está normotenso o algo hipertenso por el aumento de la postcarga, la ***Dopamina*** puede ocasionar un descenso de la presión arterial y una mejoría en la perfusión tisular y periférica. Se han estudiado los efectos hemodinámicos de la ***Amrinona*** en el shock séptico. Amrinona es un agente no-adrenérgico con combinación de propiedades inotrópicas y vasodilatadoras. Pese a que su uso es experimental, los resultados iniciales son muy interesantes, ya que muestran que esta droga disminuye la resistencia sistémica y aumenta el gasto cardíaco[35]. Es similar a ***Milrinona***. Sin embargo, no hay datos realmente positivos en neonatos. (ver Sección de Drogas en este capítulo).

Ocasionalmente, los pacientes presentan hipotensión severa y refractaria a la terapia antes mencionada. Esta hipotensión refractaria asociada con sepsis masiva puede ser mediada o potenciada por las endorfinas liberadas como respuesta al stress[36]. Por esta razón, se ha sugerido que la administración de naloxona puede ser afectiva en el tratamiento de la hipotensión refractaria secundaria a la sepsis[37]. Sin embargo, el uso de ***naloxona*** en el tratamiento de RN con shock séptico todavía debe considerarse como experimental y su eficacia debe ser evaluada en forma más completa ante de utilizar en la clínica.

Durante varios años ha habido controversia con respecto al uso de ***corticoides*** como parte del manejo del paciente con shock séptico. Se han reportado efectos favorables de los esteroides cuando son administrados en cantidades 50 veces más altas que las de la producción adrenal[38]. Se ha sugerido que los esteroides protegen las membranas de las células y de los lisosomas de los efectos nocivos de las endotoxinas[39]. Además de estabilizar las membranas celulares, los cortico-esteroides aumentan el gasto cardíaco y la presión arterial y disminuyen

la vasoconstricción periférica. En la actualidad (y a lo largo de 25 años), se ha debatido sobre la utilización de corticoides como parte del tratamiento del RN con shock séptico porque no existen estudios clínicos definitivos que demuestren claramente su efectividad. La hidrocortisona puede ser de alguna utilidad en casos específicos. La *IgG endovenosa; la transfusión de leucocitos o de factor estimulantes de colonias y la exsanguino transfusión no tienen rol beneficioso demostrado.*

SHOCK HIPOVOLÉMICO

Las pérdidas agudas o subagudas de volumen intravascular pueden ocasionar shock hipovolémico. Dichas pérdidas pueden estar representadas por pérdidas de sangre total, plasma, líquido extracelular o por una combinación de las tres. En la gran mayoría de los casos, una historia clínica perinatal completa brinda la información necesaria para sospechar el diagnóstico de pérdida de sangre fetal o neonatal. Las causas de shock hipovolémico en el recién nacido aparecen en la Tabla 7. En los casos de *abruptio placentae*, placenta previa o cuando se hace incisión de la placenta durante una operación cesárea, puede producirse una hemorragia fetal severa. Así, en los casos de placenta previa, Novak encontró que aproximadamente el 10% de los niños eran anémicos[40].

En los gemelos homocigotas con placenta monocoriónica hay anastomosis entre los canales vasculares, lo que lleva al síndrome de ***transfusión feto-fetal.*** Este síndrome implica que uno de los gemelos - el donante - tendrá anemia severa mientras que el otro - el receptor - tendrá policitemia. Se ha informado que la transfusión feto-fetal ocurre entre un 15 y un 33% de todos los gemelos monocoriónicos[41,42]. La hemorragia fetoplacentaria es de ocurrencia relativamente común, especialmente cuando el cordón umbilical está enredado estrechamente en alguna parte del cuerpo fetal y cuando el recién nacido es mantenido por encima del nivel de la placenta, antes de cortar el cordón umbilical. Se ha estimado que en aproximadamente el 50% de los embarazos hay algún grado de hemorragia feto materna, en cuyo caso se encuentra sangre fetal en la circulación materna[43] (Puede detectarse por la prueba de ***"Betke-Kleihauer"***).

Los episodios de hemorragia fetal han aumentado a medida que se han instaurado y difundido las técnicas invasivas de diagnóstico fetal, tales como la amniocentesis. La aguja no solamente puede producir hemorragia en la placenta, sino que también puede producir hemorragia en el feto. Así, Woo Wang y col., reportaron la asociación de hemorragia feto materna con amniocentesis[44], y otros autores han descripto muertes fetales secundarias a hemorragia por trauma de los vasos del cordón durante la amniocentesis. Sin embargo, la incidencia de hemorragia secundaria a la amniocentesis disminuye si el procedimiento se realiza bajo control ecográfico (ultrasonido) y con los transductores especialmente diseñados para ello.

El ***prolapso del cordón umbilical*** ha sido considerado como una de las causas importantes de shock hipovolémico. Como mecanismo para explicar la producción de shock, se considera que la contracción uterina ocasiona comprensión sobre el cordón prolapsado obstruyendo la circulación venosa umbilical. De esta manera, el feto es privado intermitentemente del volumen sanguíneo procedente de la placenta, mientras que la sangre fetal continúa llegando a la placenta por las arterias umbilicales. Este proceso lleva a una pérdida progresiva del volumen sanguíneo fetal. El prolapso del cordón umbilical no debería ser causa de alta mortalidad y morbilidad feto-neonatal si se "restituye" el cordón umbilical, se utilizan tocolíticos y/o se realiza rápidamente una operación cesárea. Si esto no se hace, la magnitud de la hemorragia puede ser de un 10 a un 15% del volumen sanguíneo del recién nacido o más[46]. En un estudio de la incidencia del shock hipovolémico durante un período de tres años consecutivos con 103 casos de prolapso

>> TABLA 7. Causas de shock hipovolémico en el recién nacido

a. PÉRDIDAS DE SANGRE PREPARTO
Hemorragia del tercer trimestre
Placenta previa
Abruptio placentae
Transfusión gemelo a gemelo o feto placentaria
Asfixia perinatal (durante el parto)
Presentación poddlica (comprensión recurrente del cordón por cabeza última)
Cesárea no electiva
Lesión o ruptura de:
a. órganos (hígado, bazo)
b. vasos del cordón umbilical
b. PÉRDIDAS DE SANGRE POST-PARTO
Intracraneana
Intraabdominal
Pulmonar
Iatrogénica
Coagulación intravascular diseminada
Deficiencia de vitamina K
Otras
c. PÉRDIDA DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS
Diarrea
Vómito
Excesivo calor ambiental
Enfermedades de la piel
Anomalías gastrointestinales
Iatrogenia

del cordón umbilical en 36.000 partos[45], *ninguno* de los recién nacidos presentó shock hipovolémico. Las medidas mencionadas para el manejo del prolapso del cordón umbilical evitarían el shock hipovolémico en el período neonatal inmediato.

Los niños nacidos en partos traumáticos que causan *hemorragias internas* severas pueden permanecer asintomáticos durante las primeras horas de vida y posteriormente, en forma súbita, presentar el cuadro clínico del shock hipovolémico. Este es el caso de los niños con lesión hepática, en los cuales se forma un hematoma que crece gradualmente hasta que la cápsula hepática se rompe y se produce un hemoperitoneo. Se han encontrado lesiones hepáticas con ***hematoma subcapsular*** o con ***hemoperitoneo*** en un 1,2 a un 5,6% de las autopsias de mortinatos y de muertes neonatales[47,48]. En forma similar, la ruptura esplénica también ha sido encontrada en relación con los partos traumáticos y en recién nacidos con eritroblastosis fetal que tienen distensión marcada del bazo[49].

Otra causa importante del shock hipovolémico neonatal es la pérdida *iatrogénica* de sangre en recién nacidos atendidos en unidades de cuidado intensivo. Es bastante común encontrar que la cantidad de sangre extraída con fines diagnósticos excede en poco tiempo el 10 al 20% del volumen intravascular. Cuando se ha extraído el 10-15% el volumen y el RN está agudamente enfermo, debe reponerse para evitar la aparición de shock hipovolémico. Las otras causas de pérdidas de sangre o líquidos pueden ser determinadas clínicamente, con relativa facilidad.

El cuadro clínico presentado por el RN con hipovolemia depende de la severidad de la pérdida de volumen intravascular y de la capacidad del paciente para compensarla. El niño afectado severamente presenta las características clínicas clásicas del shock hipovolémico. Generalmente, el paciente está pálido, fláccido, con preservación de los reflejos y con algún movimiento somático espontáneo. Presenta vasoconstricción periférica manifestada por un tiempo de relleno capilar prolongado y puede tener frecuencia cardíaca normal, algo baja o elevada. En experimentos con animales se ha observado que primero existe bradicardia y más tardíamente taquicardia[6]. El feto y el neonato presentan un tono vagal importante. Por ello, no debe esperarse la aparición de taquicardia para realizar el diagnóstico de shock hipovolémico. Por lo general no existe cianosis o hepatoesplenomegalia, y los campos pulmonares se encuentran limpios. En caso de shock hipovolémico puro, los pulsos periféricos son débiles, la presión arterial puede ser normal o baja, la silueta cardíaca puede aparecer normal o reducida de tamaño, el parénquima pulmonar está relativamente hipoperfundido; la presión venosa central es baja y cuando se administra una infusión rápida de expansores de volumen se eleva muy lentamente hasta llegar a valores normales. Si la presión venosa central aumenta de modo relativamente rápido con la infusión de volumen, es probable que exista alteración del corazón en su función de "bomba".

La hemorragia cerebral ha sido reconocida como un hallazgo relativamente común en niños de muy bajo peso al nacer. Estos niños pueden presentar síntomas y signos de shock hipovolémico, junto con serios signos neurológicos, fontanela tensa y anemia aguda.

El reconocimiento clínico del shock hipovolémico en la sala de partos y su diferenciación de los efectos de la asfixia, del shock séptico y cardiogénico, pueden presentar dificultades en la práctica clínica diaria. Sin embargo, recordemos que la inmensa mayoría de los niños NO están hipovolémicos al nacer. El niño severamente asfixiado por lo general está normo o hipervolémico, arrefléxico, apneico y con apariencia moribunda, los pulsos son débiles y la palidez de la piel normalmente mejora en forma dramática con la administración ventilación asistida para asegurar ventilación y descender la $PaCO_2$ progresiva y lentamente, asegurar circulación y administrar oxígeno sólo si es necesario.

El tratamiento del shock hipovolémico severo en el momento del nacimiento requiere una terapia vigorosa de reemplazo con expansores de volumen[51]. Pero es conveniente destacar nuevamente que en la sala de partos pueden ser muy difícil distinguir al niño severamente asfixiado del hipovolémico (medir la PVC puede ser muy útil en estas circunstancias). Como medida de emergencia, puede infundirse sangre autóloga obtenida del cordón umbilical o glóbulos rojos tipo O, Rh negativo suspendidas en plasma tipo AB. Sin embargo, siempre y cuando sea posible, debe obtenerse sangre fresca, debidamente clasificada y compatibilizada, ya que ésta es el expansor de volumen ideal de dichas circunstancias. Habitualmente, en casos de shock hipovolémico severo se administran 20 mL/kg de peso. Las determinaciones simultáneas de presiones arterial y venosa, obtenidas *durante y después* del reemplazo de volumen, son de gran utilidad para evaluar la respuesta del recién nacido a la terapéutica utilizada.

En el shock hipovolémico puro, la PVC es baja y aumenta lentamente con aporte de volumen. Aun cuando generalmente existe hipotensión arterial, debe recordarse que la respuesta inicial a la pérdida de volumen intravascular es una vasoconstricción masiva. Por lo tanto, la presión arterial normal *no* descarta el shock hipovolémico. Cuando aparece hipotensión, es indicativa de que se ha perdido cerca de al menos 20-25% del volumen intravascular en forma aguda. Como se mencionó, tampoco debe esperarse la presencia de taquicardia para confirmar la hipovolemia. Los antecedentes, la PVC y la apariencia clínica son fundamentales para el diagnóstico. En el shock hipovolémico disminuye la perfusión tisular, con redistribución del flujo y alteración en la entrega de oxígeno en algunos órganos. Hemos demostrado[6] en experimentos animales que si se agrega ***hipocarbia***, se empeoran el flujo cerebral y miocárdico y la entrega de O_2 al cerebro y miocardio. Si se evita la hipocarbia y se mantiene la PCO_2 dentro de límites **normales**, el flujo y la entrega de oxígeno se mantienen, aun durante la hipotensión severa[6,7]. Por lo tanto, es importante no hiperventilar cuando existe ***hipotensión*** e ***hipovolemia*** considerables.

La pérdida subaguda o crónica de sangre fetal, manifestada por ***anemia*** en el momento del nacimiento en recién nacido moderadamente anémicos y sin manifestaciones clínicas, se cuidará sin transfusión sanguínea y con Fe luego de unas semanas[51,52]. Si la anemia es más severa, habiendo afectado la función cardíaca y con desplazamiento de líquidos al compartimento intravascular, el RN requerirá uso de globos rojos desplamatizados si el hematocrito es muy bajo, siempre considerando no sobrecargar

el volumen intravascular, que puede estar aumentado. En estos casos es conveniente hacer un ***recambio isovolumétrico***. En casos de ***hidrops***, en general hay hipervolemia y el tratamiento no es infundir volumen ni glóbulos rojos. En casos de anemia con hidrops se debe **recambiar isovolumetricamente** con glóbulos rojos hasta elevar el hematocrito al menos hasta alrededor de 30-35%. El shock hipovolémico causado por deshidratación o pérdidas de electrolitos responde al tratamiento con el aporte de líquidos y electrolitos correspondientes a las pérdidas estimadas clínicamente.

SHOCK CARDIOGÉNICO

El término ***"shock cardiogénico"*** implica una falla del corazón en su función de bomba. El corazón puede fallar como bomba en el recién nacido por defectos anatómicos congénitos, problemas en la circulación de transición, disfunción miocárdica relacionada con la asfixia, alteraciones del ritmo cardíaco y restricción mecánica de la función cardíaca o del retorno venoso (Tabla 8). Es característica del shock cardiogénico la elevación de la presión de la aurícula izquierda y/o derecha en presencia de una disminución del gasto cardíaco con aumento de la resistencia periférica alta. Habitualmente se puede encontrar falla cardíaca derecha e izquierda en el mismo paciente, que da lugar a la presencia de edema pulmonar, hepatomegalia y elevación de la presión venosa central. La reducción del gasto cardíaco se refleja en la disminución de presión arterial y en los signos que ocasiona la perfusión tisular inadecuada, incluyendo cambios de comportamiento (depresión, irritabilidad), falta de reactividad, baja temperatura en las extremidades, prolongación del tiempo de relleno capilar, hipotermia, reducción del flujo urinario y aumento de PVC.

La disfunción miocárdica es el estado patológico en el cual el corazón pierde la capacidad de producir el gasto cardíaco

>> TABLA 8. Etiología de la insuficiencia cardíaca congestiva y del shock cardiogénico neonatal

1. ANOMALÍAS DE LA CIRCULACIÓN DE TRANSICIÓN	**5. ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS**
a. Hipertensión pulmonar persistente (término, postérmino o casi término)	a. Anemia crónica
b. Ductus arterioso permeable en el recién nacido prematuro	b. Hiperviscosidad
2. DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA	**6. ANOMALÍAS CARDÍACAS ESTRUCTURALES**
a. Asfixia perinatal ("corazón asfixiado ")	
b. Insuficiencia del flujo coronario	
c. Hipoglucemia, hipocalcemia, sepsis y acidosis	
d. Miocarditis	
3. CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA CON OBSTRUCCIÓN	**7. RESTRICCIÓN MECÁNICA DE LA FUNCIÓN CARDÍACA Y DEL RETORNO VENOSO**
a. Cardiomiopatía hipertrófica transitoria en el hijo de madre diabética	a. Neumotórax a tensión
b. Idiopática	b. Hernia diafragmática
	c. Enfisema intersticial severo
	d. Taponamiento cardíaco: neumopericardio, hemopericardio, hidropericardio.
	e. Uso inadecuado del respirador
4. ALTERACIONES MARCADAS EN LA FRECUENCIA CARDÍACA	**8. OTRAS CAUSAS**
a. Taquicardia paroxística supraventricular	a. Hipertensión sistémica aguda
b. Bloqueo cardíaco completo	b. Obstrucción de la vía aérea
c. Otras arritmias	c. Hipervolemia aguda
	d. Hipercarbia severa y sostenida (aumenta marcadamente la postcarga)

necesario para satisfacer los requerimientos metabólicos del organismo. La disfunción miocárdica puede ser por alteración miocárdica primaria o por vaso regulación periférica anómala primaria o predominante.

Los mayores determinantes de la función miocárdica son:

a. Precarga o volumen tele diastólico ventricular.
b. Postcarga, que se relaciona con la resistencia que se opone al vaciado ventricular.
c. Contractilidad cardíaca o capacidad intrínseca del miocardio para contraerse.
d. Frecuencia cardíaca o número de latidos por minuto (ciclo cardíaco completo).

Sin embargo, la estructura y función miocárdica del RNPt, el RNT y el adulto son muy diferentes. Las diferencias y características del miocardio inmaduro que influyen en la contractilidad miocárdica y en la respuesta a cambios en la precarga y postcarga son las siguientes:

1. Tamaño y forma del cardomiocito.
2. Cantidad de elementos contráctiles.
3. Volumen nuclear de la célula relativamente pequeño.

Estos cambian durante la vida fetal y el período neonatal, igual que el contenido de agua y otros componentes celulares que se modifican de acuerdo a la edad gestacional.

La reserva cardiaca en el RN está disminuida por:

- Menor número de miofibrillas del músculo cardíaco.
- Aumento de la rigidez de las cámaras cardíacas.
- Frecuencia cardíaca relativamente alta.
- Sistema nervioso autónomo inmaduro.

El primer día postnatal los RNPt, tienen elevado riesgo de descompensación hemodinámica debido a la incapacidad del miocardio inmaduro para bombear en contra de la resistencia vascular periférica (postcarga) incrementada abruptamente después del parto pero la correlación de esta situación con flujo sanguíneo bajo no se ha reportado. Sin embargo, los RNPt son muy vulnerables a la hipoxemia fetal, a la depresión perinatal y al síndrome de dificultad respiratoria y los RNPt con flujo bajo en vena cava superior (VCS) tienen peor contractilidad a las 3 horas de vida. Como vimos antes, la presión arterial puede ser normal o inclusive elevada en presencia de bajo gasto cardíaco si la resistencia vascular sistémica es alta. Los marcadores funcionales como el flujo de la VCS medido por ecocardiografía pueden ser de utilidad.

El corazón neonatal tiene limitada capacidad para manejar incrementos de volumen debido a:

1. Incremento de masa tisular no contráctil.
2. Baja distensibilidad ventricular.
3. Gasto cardíaco dependiente de frecuencia cardíaca.
4. Reducida inervación simpática.
5. Disminución de contractilidad ante pequeños aumentos en la postcarga.
6. Liberación de calcio marcadamente disminuida.
7. Cardiomiocito inmaduro carece de túbulos transversos.
8. Canales de calcio tipo L y canales sarcoplásmicos de liberación de calcio físicamente separados.
9. Dependiente de la concentración de calcio extracelular para su función.

CAUSAS DE SHOCK CARDIOGÉNICO

La asfixia y la acidosis perinatales pueden ser causa de shock cardiogénico porque afectan en forma adversa el funcionamiento cardíaco, provocando la aparición temprana, de disfunción miocárdica[54,55].

La ***asfixia neonatal*** puede afectar el corazón, el pulmón y la circulación pulmonar en diversos grados:

a. ***Taquipnea transitoria*** y/o síndrome de mala adaptación pulmonar: cuadro de severidad variable. El aumento de la presión auricular izquierda impide el drenaje adecuado del líquido pulmonar por los capilares pulmonares. Esta retención de líquido pulmonar conduce a una disminución de la compliance pulmonar.
b. Insuficiencia tricuspídea (por isquemia y/o necrosis de los músculos papilares). Esto conduce a una sobrecarga de volumen.
c. Insuficiencia cardíaca derecha: debido a la asfixia puede disminuir la perfusión coronaria y aumentar las demandas de O_2 del miocardio.
d. Insuficiencia ventricular izquierda: en este caso la presión arterial puede inicialmente estar elevada o mantenerse normal por el aumento de la postcarga. La perfusión siempre será inadecuada. Cuando la falla miocárdica es más severa, habrá hipotensión severa.
e. Insuficiencia bi-ventricular: existirá hipotensión sistémica con hipertensión pulmonar lo que, obviamente, es causa de hipoflujo pulmonar y HPP-RN.

En un estudio de un grupo de niños prematuros que tuvieron asfixia perinatal severa, acidemia fetal marcada y una elevación postnatal del ácido láctico sérico[55], la frecuencia cardíaca fetal fue anormal en todos, con presencia de desaceleraciones variables y tardías, así como también con una disminución marcada

>> TABLA 9. Tratamiento del shock cardiogénico neonatal

Temperatura
ARM. Corregir acidosis e hipoxemia
Corregir glucemia y calcemia
Mejorar función miocárdica. Disminuir resistencia periférica
Drogas (ver sección correspondiente)
Vasodilatadores pulmonares (?)
Cardioversión en casos de arritmia
Drenaje neumotórax, pericardiocentesis

de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Todos los recién nacidos tuvieron manifestaciones clínicas de shock cardiogénico neonatal, con pulsos arteriales débiles, taquipnea, estertores pulmonares, hepatomegalia y ritmo de galope. Estas manifestaciones clínicas estuvieron asociadas con un aumento de la presión venosa central, una disminución de la presión arterial y hallazgos radiológicos de cardiomegalia y congestión pulmonar. El cuadro radiológico inicial de estos niños era prácticamente indistinguible del cuadro radiológico de la enfermedad de membrana hialina[55]. Otros autores[54] han descripto recién nacidos con historia clínica perinatal benigna, que desarrollaron dificultad respiratoria y falla cardíaca entre las 12 y las 36 horas de vida y que tuvieron imágenes de hipoperfusión miocárdica y electrocardiogramas compatibles con isquemia miocárdica global. Respecto de estos niños, se ha postulado que la causa es una alteración de la perfusión coronaria, la cual produce la disfunción miocárdica.

El taponamiento cardíaco es causa de muerte inmediata y requiere su pronta atención. Se ha demostrado que un aumento en la presión pericárdica causa una elevación de la presión venosa central y una disminución de la presión arterial[54]. El taponamiento cardíaco interfiere con el relleno diastólico cardíaco y produce una disminución del gasto cardíaco. Si no se diagnostica y se trata en forma temprana, la progresión es irreversiblemente fatal. El tratamiento del taponamiento cardíaco es la ***pericardiocentesis***. Otras medidas adjuntas incluyen la administración de agentes inotrópicos y la corrección de las alteraciones del equilibrio ácido-base si son severas.

La causa más común de ***neumopericardio*** en el recién nacido es la presión positiva de la vía aérea, ya sea asociada con maniobras de resucitación o con ventilación mecánica. Los recién nacidos con neumopericardio presentan un cuadro de disnea o apnea, su piel tiene color ceniciento, y presentan inicialmente taquicardia seguida por bradicardia, con ausencia de ruidos precordiales. El electrocardiograma puede mostrar una disminución del voltaje y la radiografía de tórax muestra el aire rodeando el corazón y demarcando el pericardio.

TERAPÉUTICA

Los objetivos principales del clínico que trata a un recién nacido con shock cardiogénico son *revertir la falla cardíaca y restaurar la perfusión sistémica*. Para lograr estas metas, la función cardíaca debe optimizarse y la resistencia al flujo sistémico debe regresar a lo normal o un poco por debajo de lo normal. Se debe administrar oxígeno para lograr una presión parcial arterial entre 60 y 80 mmHg, y no dar oxígeno de más si la PaO_2 y la SpO_2 son normales. Si los esfuerzos respiratorios aumentan exageradamente, lo cual incrementa el consumo de oxígeno, o si el recién nacido presenta apnea, es necesario instaurar tempranamente la ventilación mecánica. Además, es de capital importancia mantener al recién nacido en condiciones térmicas ideales. La administración de líquidos debe efectuarse con sumo cuidado, llevando un minucioso registro del balance de líquidos. La glucosa y el calcio son indispensables para el adecuado funcionamiento cardíaco y por ello se deben evitar la hipoglucemia y la hipocalcemia. Si ocurrieran, deben ser corregidas rápidamente. También deben mantenerse dentro de límites normales los valores séricos de sodio y potasio.

Con el uso de sustancias vasoactivas (ver sección correspondiente) se busca aumentar la función miocárdica y el gasto cardíaco y mejorar la perfusión sistémica, disminuyendo la postcarga.

La mayoría de las catecolaminas puede mejorar el cronotropismo e inotropismo del corazón.

Sin embargo, algunas de las catecolaminas pueden aumentar las resistencias sistémica y pulmonar. Si esto sucede y aumenta la postcarga, la función puede deteriorarse aún más. Además, en algunas ocasiones las catecolaminas pueden aumentar los requerimientos cardíacos de oxígeno y agravar el daño cardíaco.

En casos de shock cardiogénico asociado con una resistencia sistémica aumentada exageradamente, puede ser necesario utilizar una combinación de un agente inotrópico y un vasodilatador.

Cuando la causa de shock cardiogénico es una ***taquiarritmia***, el tratamiento indicado es la cardioversión directa. Los grados menos severos de taquiarritmia pueden ser tratados con digitalización. En casos de *bradiarritmia*, el efecto de la terapia con drogas es muy limitado. A menos que se pueda restablecer una frecuencia cardíaca aceptable en forma rápida, debe colocarse un marcapasos tan pronto como sea posible. Inicialmente, se puede utilizar un marcapasos temporal hasta que se clarifique la causa de la arritmia y se asegure la estabilidad clínica del paciente[58,59].

Identificar las necesidades individuales de cada recién nacido enfermo no es fácil, y menos en casos de shock. Debemos ser cautos de no usar volumen, drogas, transfusiones y oxígeno indiscriminadamente ya que esto empeora los resultados. Deseamos que con algunos de los conceptos de esta sección se puedan identificar mejor esas necesidades y actuar terapéuticamente de acuerdo a ellas para cuidar mejor a cada recién nacido, de a uno por vez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dietzman, R.H., Lillehei, R.C.: T'ie nature of shock. Brit. Jour. Hosp. Med., 1:300, 1968.
2. Cabal, L, Siassi, B.: Recognition and management of shock in the newborn infant. Perinal-Neonat., 3:35, 1979.
3. Slater, G.L, et al.: Sequential changes in distribution of cardiac output on hemorrhagic shock. Surgery, 73:714, 1973.
4. Wyler, F. et al.: Endotoxin-induced regional circulatory changes in the unanesthetized monkey. Cir. Res., 24:777, 1969.
5. Okada, K. et al.: Pathophysiology of shock. Jap. Circ. Jour., 41.346, 1977.
6. Sola, A., Spitzer, A., Morin, F., Schkeler, M., Phibbs, R.M.: Effects of arterial carlon dioxide on the newborn lamb's car-

diovascular responses to rapid hemorrhage. Fed. Research, 17: 70, 1983.

7. Morin, F., Sola, A., Brown, C. et al.. Hypoxia disrupts the newborn lambs responses to hemorrhage, Fed. Research, 15:673, 1981.
8. Glenn, T.M., Leffer, A.M.: Significance of splanchnic pro teases in the production of a toxic factor in hemorrhagic shock. Circ. Res. 29.338, 1971.
9. Leffer, A.M., Beardsley, A.C.: Circulatory shock. Life Sc., 19.1803, 1976.
10. Glenn, T.M., Leffer, A.M., Beardsley, A. C.: Circulatory responses to splanchnic lysosomal hydrolases in the dog. Ann. Surg., 176:120, 1976.
11. Blattberg, B., Levy, M.N.: Formation of a reticuloendothelial-depressing substance in ischemic intestine. Am. J. Physiolo., 203:867, 1962.
12. Weil, H,M.: Progress in the bedside management of shock, Jour. Trauma, 9:154, 1969.
13. Shoemaker, W.C.: Pathophysiology, monitoring and therapy of shock syndromes. In: Shoemaker, W. C., Thompson, W.L. (eds.): Critical care. Society of Critical Care Medicine, Fullerton, California, 1980.
14. Siegal, J.H., Greenspan, M., Del Guerico, L.M.P.: Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock. Ann. Surg., 165:504, 1967.
15. Wiles, J.B., Cerra, F.B., Siegal, J.H. et al.: The septic response. Crit. Care Med., 8:55, 1980.
16. Management of circulatory insufficiency and shock in pediatrics. Intensive Care Nussbaum (ed.). Futura Publishing Co., 1984.
17. Lees, N. W.: The diagnosis and treatment of endotoxic shock. Anesthesia, 31:897, 1976.
18. Selkurt, E.E.:Primate kidney function in hemorrhagic shock. Am Jour. Physiol., 271:955, 1969.
19. Rudolph, A.M., Yvan, S.: Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and hydrogen concentration thanes. J. Clin. Invest., 45:399, 1966.
20. Siassi, B. et al.: Persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. Jour. Ped. 78:610, 1971.
21. Runkle, B., Goldberg, E, et al.: Effects of indomethacin on the hemodynamic manifestations of GBS sepsis in piglets. Ped. Res., 17:33A, 1983.
22. Goldberg, R.N., Ahmed, T., Suguihara, C. et al.: The effects of leukotriene antagonist FPL 57231 on hypoxic pulmonary hypertension (HPH) in piglets. Ped. Res., 18:323A, 1984.
23. Cabal, L. et al.: Factors affecting heart rate variability in preterm infants. Pediatrics, 65:50, 1980.
24. Cabal, L., Siassi, B., Hodgman, J.E.: Neonatal clinical cardiopulmonary monitoring. In: Fanaroff, A., Martin, R. (eds.): Behrman's neonatal-perinatal medicine. 3rd ed. C. V. Mosby Co., St. Louis, 119. 1981.
25. Myers, R.E., Wagner, K.R., Decourten, G.: Lactic acid accumulation in tissue as cause of brain injury and death in cardiogenic shock from asphyxia In: Laversen, N.H., Hochberg, H.M. (eds.): Clinical perinatal biochemical monitoring. Williams and Wilkins., Baltimore London, 2:11, 1981.
26. Cabal, L., Cruz, H., Siassi, B. et al.: Physiological and pathological factors affecting transcutaneous PO_2 and PCO_2 in preterm infants. Crit. Care Med., 9:928,1981.
27. Heitz, F. et al.: Value of systolic time intervals in the diagnosis of large PDA. Pediatrics, 74:1069,1984.
28. Korobkin, R., Guilleminault, C.: Advances in perinatal neurology. 1: 76, 1977.
29. Al Verson, D.C., et al.: Non invasive pulsed doppler determinations of cardiac output in neonates and children. J. Pediatr., 101:46, 1982.
30. Wilson, H.D., Eichenwald, H.F.: Sepsis neonatorum. Ped. Clin.'ofNorth Am., 21:571, 1974.
31. Franciosi, R.A., Knostman, J.D., Zimmerman, R.A.: Group B streptococcal neonatal and infant infections. J. Pediatr., 82:707-718, 1973.
32. Cabal, L.A., Siassi, B., Cristofani C. et al.: Cardiovascular changes in infants with beta hemolytic streptococcus sepsis. Crit. Care Med., (In press.), 1986.
33. Pass, M.A., Gray, B.M., Khare, S., et al.; Prospective studies of group B streptococcal infection in infants, J. Pediatr., 95:437-443, 1979.
34. Downing, S.E., Talner, N.S., Gardner, LH.: Influences of hypoxemia and acidemia of left ventricular function. Am. J. Physiol., 210:1327, 1966.
35. Domb, M., Vander Linden, P. et al.: Treatment of septic shock with amrinone. Crit. Care Med., 14: 347, 1986.
36. Furman, W., Meube, J.A., Barson, W. et al.: Continuous naloxone infusion in septic shock. J. Pediatr., 105:649-650, 1984.
37. Shumer, W., Nyhu, L.M.: Corticosteroids in the treatment of shock. Urbana, University of Illinois Press, 1970.
38. Udhoji, V.M., Weil, M.H.: Hemodynamic and metabolic studies associated with bacteriemia. Ann. Intern. Med., 62:966, 1965.
39. Novak, F.: Posthemorrhagic shock in newborns during labor and after delivery. Acta Med. Iugosl.,7:280, 1953.
40. Strong, S., Corney, G.: Placenta in twin pregnancy. Pergamon Press, New York, 1967.
41. Cohen, F., Zuelzer, W., Gustafson, E., et al.:Mechanism of isoimmunization and transplacental passage of fetal erythrocytes in homospecific pregnancies. Blood, 23:621, 1964.
42. Zipursky, A., Pollock, J., Neelands, P. et al.: The transplacental passage of fetal red blood cells and the pathogenesis of Rh immunization during pregnancy. Lancet, 2:389, 1963.
43. Woo Wang, M.Y.F., McCutcheon, E., Desforges, J.F.: Fetomaternal hemorrhage from diagnostic transabdominal amniocentesis. Am. J. Obstet., Gynecol., 97:1123, 1967.
44. Potter, E.L.: Fetal and neonatal deaths: a statistical analysis of 2000 autopsies. JAMA, 115:996, 1940.
45. Cabal, L.A., Barrenechea, I., Fumagalli, E. et al.: Afterlad reduction by sodium nitroprussite (SNP) in asphyxiated infants with hypertension and heart failure. Pediatr. Res., 15:653, 1981. 51st Annual Meeting of the Society for Pediatric Research, San Francisco, CA. 1981.
46. Holmberg, E.: Rupture of the liver in newborn observed at general lying-in hospital in Helsingfors from 1924 to 1932. Finska Lack-Sallsk. Handl. 1067,1 ,933.
47. Philipsborn, H.F. Jr., Traisman, H.S., Greer, D.: Rupture of the spleen: a complication of erythroblastosis fetalis. New. Engl. J. Med., 252:159, 1955.
48. Raye, J.R., Gutberlet, R., Stahlman, M.: Symptomatic posthemorrhagic anemia in the newborn. Ped. Clin. North. Am., 17:2, 1970.
49. Oski, F., Naiman, J.L.: Hematologic problems in the newborn. Major problems in clinical pediatrics, 4:75,1982.
50. Rowe, R.D., Finley, J.P., Gelda Y, D.L. et al.: Myocardial ischemia in the newborn. In: Godman M.J., Marquis, R.N. (eds.): Pediatric cardiology. Heart disease in the newborn. Churchill Livingston, Edinburgh, 2:87, 1979.
51. Hudson, R.E.: Cardiovascular pathology. Edward Arnold, LTD. London, 2:87, 1979.

52. Cabal, L., Devaskar, V., Siassi, B.: Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. J. Pediatr., 96:705, 1980.
53. Cabal, L., Morales, 1., Siassi, B.: Is prolapse of umbilical cord a cause of neonatal hypovolemic shock. Ped. Res., April, 1985.
54. Schreiner, R.L., Hurwitz, R.A., Rosenfield, C.R. et al.: Atrial tachy-arrhythmias associated with massive edema in the newborn. J. Perinal. Med., 182:371,1978.
55. Escher, E., Michaelson, M.: Assessment of management of complete heart block. In: Godman, M.D., Marquis, R.M. (eds.): Pediatric Cardiology. Heart diseases in the newborn. Churchill Livingston, Edinburgh, 2:433, 1979.
56. Rows, R. D., Fredon, R. M., Mehrizi, A.: Disorders of heart rate and rhythm in the neonate with congenital heart disease. 2nd ed., P. 245. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981.
57. Cayabyab R, McLean CW, Seri I. Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. J Perinatol. 2009 May;29 Suppl 2:S58-62.
58. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, JA Carcillo. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock. Pediatrics 1998;102;e19-24.
59. Smith, J., Benjamin, F.: Posthemorrhagic anemia and shock in the newborn at birth. Obstet. Gynecol., 25:511, 1968.

LECTURAS

- Consenso SIBEN – Mar Del Plata Septiembre de 2008(siben.net) en proceso de publicación.
- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las Preguntas. Edimed, Buenos Aires, Agosto 2009.
- Sola A; Rogido, M. Cuidados especiales del feto y recién nacido vol I y II ; Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A. Urman E. Cuidado Intensivo Neonatal, Fisiopatología y Terapéutica, Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

SECCIÓN

3 DROGAS CARDIO Y VASOACTIVAS

Adelina Pellicer | Paloma López Ortego

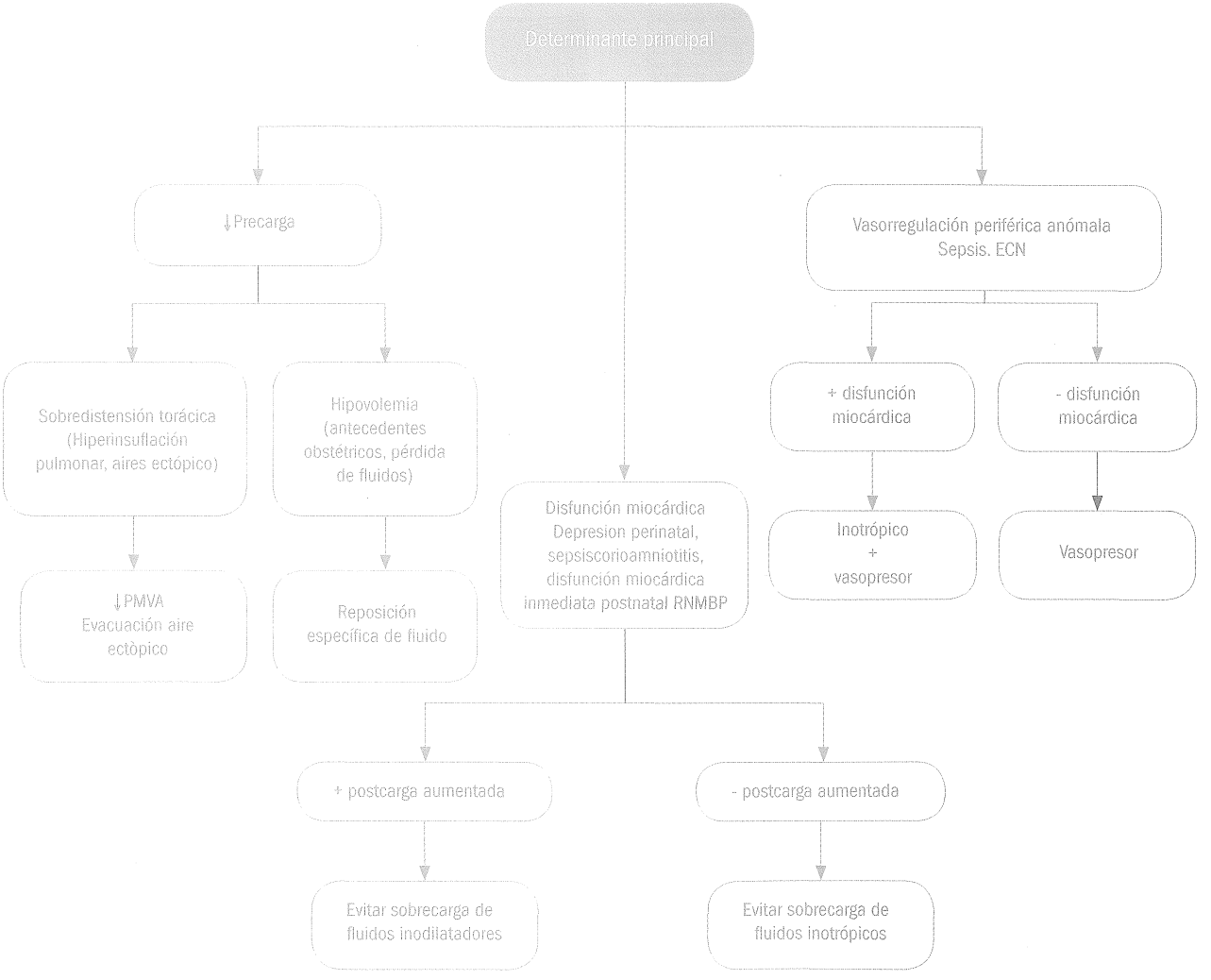
INTRODUCCIÓN

El manejo del ***fracaso hemodinámico*** en el recién nacido es un campo de investigación relativamente poco explorado, donde todavía existen muchos más interrogantes que respuestas, de ahí que buena parte de nuestras acciones se base en la experiencia obtenida en otras poblaciones con una plena madurez del sistema cardiovascular. Tras el nacimiento se sucede una serie de cambios circulatorios consistentes en el incremento de la resistencia vascular sistémica, la persistencia de cortocircuitos intra y extra cardíacos, unidos a un miocardio inmaduro y a la insuflación pulmonar, hechos que pueden afectar al equilibrio entre la precarga y postcarga cardíaca que mantiene el feto in útero. Este estrés inmediato postnatal puede verse incrementado en caso de que exista una patología asociada como asfixia perinatal, inflamación-sepsis, insuficiencia respiratoria grave o hemorragia obstétrica con hipovolemia secundaria. El recién nacido de más bajo peso es especialmente vulnerable a padecer cualquiera de las circunstancias anteriores, lo cual, unido a una mayor inmadurez cardiovascular, lo hacen más proclive al fracaso adaptativo hemodinámico precoz. Además, algunos recién nacidos padecen problemas congénitos de naturaleza quirúrgica, lo que plantea situaciones de auténtica emergencia cardiovascular.

En general, se acepta que el tratamiento precoz y efectivo del fracaso hemodinámico, esencialmente definido por hipotensión arterial, y la consiguiente estabilización cardiovascular, incrementan las posibilidades de supervivencia y de un pronóstico neurológico favorable, en particular en el recién nacido de bajo peso. El objetivo primario del soporte cardiovascular, por lo tanto, sería garantizarles un adecuado flujo sanguíneo y oxígeno a los tejidos, y en particular, al cerebro. Sin embargo, es importante destacar que existen dificultades para poder valorar la idoneidad del estado cardiovascular en el recién nacido, ya que los procedimientos más objetivos para ello, usados en adultos, son impracticables en esta población, bien por la limitación de tamaño o por la imprecisión de la medida derivada de la presencia de cortocircuitos fisiológicos.

La etiología del fallo hemodinámico es compleja, y la fisiopatología del proceso es muy variable según el contexto. A pesar de las limitaciones ya señaladas para una correcta valoración hemodinámica, la optimización terapéutica pasaría por la corrección del factor etiológico primario, aunque en muchas ocasiones no es fácil de identificar (Figura 1).

>> FIGURA 1.



Esquema terapéutico del fracaso hemodinámico del recién nacido orientado a la fisiopatología del cuadro clínico según el factor etiológico principal del mismo. PMVA significa presión media en vía aérea; ECN, enterocolitis necrotizante; RNMBP, recién nacido de muy bajo peso.

En el presente capítulo revisaremos los diferentes grupos de ***drogas cardio-vasoactivas*** actualmente en uso en las unidades de neonatología, con especial énfasis en la evidencia disponible acerca de su eficacia y seguridad en la población neonatal. Además, repasaremos las peculiaridades del ***sistema cardiovascular*** del recién nacido, ya que por sus características únicas hace que la extrapolación de datos de los adultos o niños mayores sea inadecuada, y existe la posibilidad de incurrir en daño iatrogénico. Por último señalaremos que, debido a que la isquemia-reperfusión cerebral es un factor desencadenante de lesión estructural del cerebro en el recién nacido, y porque está ligada a inestabilidad cardiovascular, especialmente en el recién nacido más inmaduro, se entenderá que buena parte de la investigación sistemática en el campo del soporte cardiovascular en la etapa neonatal se centró en la población de prematuros por constituir el grupo de mayor riesgo.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR NEONATAL

El ***sistema cardiovascular neonatal*** está inmerso en un proceso de desarrollo, tanto estructural como funcional. El miocardio neonatal tiene menos elementos contráctiles, mayor contenido en agua y mayor superficie que volumen, respecto a los niños mayores o adultos. A nivel subcelular, el miocardio neonatal ofrece un escaso retículo sarcoplásmico y un sistema de túbulos-t pobre o ausente[1]. Las miofibrillas son más cortas y redondeadas, y contienen un mayor número de mitocondrias[2]; además, muestran una peor organización. Prácticamente carece de inervación simpática[3]. El desarrollo de los ***adrenoceptores*** es incompleto hasta final del tercer trimestre de gestación. A nivel funcional, el miocardio inmaduro precisa de los canales de calcio tipo-L para la entrada de calcio en la célula miocárdica, necesario para la contracción muscular; en los niños mayores y en los adultos, la activación de estos canales produce la liberación del calcio almacenado a nivel intracelular, en el retículo sarcoplásmico.

La regulación del tono del músculo liso vascular depende de factores neurogénicos (inervación simpática), hormonales (vasopresina, angiotensina II, mineralocorticoides y glucocorticoides), así como de la producción local de sustancias vasomoduladoras (eicosanoides, sintetasa de óxido nítrico endotelial e inducida). La interacción entre esos factores es compleja y se ve afectada por los estados de enfermedad.

El ***sistema vascular periférico*** neonatal presenta menor densidad de receptores beta-adrenérgicos y mayor número de alfa-adrenérgicos, a la vez que los mecanismos de respuesta de los receptores dopaminérgicos a nivel renal están poco desarrollados en relación con el individuo más maduro[4,5]. A pesar de la pobre ***inervación simpática***, en el período neonatal hay un tono de "hipersensibilidad por denervación", de modo que los receptores presentes se estimulan al máximo en presencia de pequeñas cantidades de catecolaminas. Estudios ecocardiográficos muestran cómo el miocardio inmaduro presenta una mayor contractilidad en estado basal que decrece escalonadamente con el aumento de postcarga[6]. En resumen, el ***miocardio neonatal*** trabaja prácticamente al límite de su capacidad máxima, y la reserva contráctil es pobre. Por lo tanto, existe una importante limitación para aumentar el gasto cardíaco como respuesta a la administración de drogas o volumen, y es muy sensible al aumento de la postcarga, y esto tiene como resultado la depresión miocárdica y, consecuentemente, la disminución del gasto.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL FRACASO HEMODINÁMICO EN LA ETAPA NEONATAL

Entre los fármacos potencialmente utilizables para el tratamiento del fracaso hemodinámico en la etapa neonatal se incluyen las catecolaminas, los inodilatadores y los vasodilatadores. Dado que tienen acciones diferenciadas, y a veces contrapuestas, su uso debería orientarse a la fisiopatología del proceso (Figura 1). En algunos casos ha sido testada su eficacia a base de ensayos clínicos en la población neonatal (Tabla 1). En otros casos, solo se han utilizado como fármacos de uso compasivo, y por lo tanto la experiencia se ha limitado a uso anecdótico.

CATECOLAMINAS

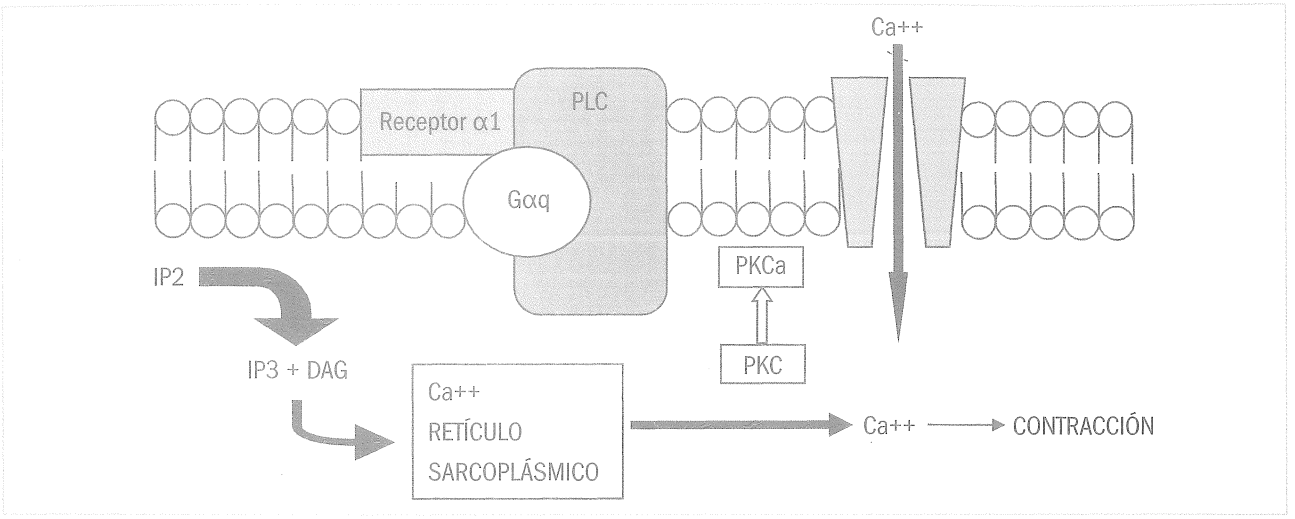
Las ***catecolaminas*** son los agentes farmacológicos con actividad cardiovascular que tienen un uso más difundido en neonatología. Dentro de este grupo de fármacos, los más utilizados son los vasopresores-inotropos, como ***dopamina*** y ***epinefrina***, los ***inotropos***, como ***dobutamina***, y más raramente los vasopresores puros, como norepinefrina. Estos agentes ejercen su acción mediante el acoplamiento y la estimulación de los receptores adrenérgicos (alfa y beta) y dopaminérgicos, que son muy ubicuos en el organismo[7,10]. Los receptores alfa-adrenérgicos se subdividen en alfa-1 y alfa-2, y presentan características diferenciales específicas. Los receptores alfa-1, de los que existen diferentes subtipos, se distribuyen a nivel del miocardio y los vasos. Es un receptor postsináptico, acoplado a la fosfolipasa C mediante una proteína reguladora G, que produce la liberación de inositol difosfato a nivel de la membrana celular. La transformación de éste en inositol trifosfato y diacilglicerol facilita el paso de calcio a través de la membrana celular y la salida de calcio del retículo sarcoplásmico, y así aumenta la concentración a nivel citosólico (Figura 2). La activación de este receptor tiene como resultado el aumento del inotropismo del corazón y del tono vascular que, traducido a nivel funcional, determinarán el aumento de la presión arterial y de la

>> TABLA 1. Ensayos clínicos sobre el soporte cardiovascular en recién nacidos prematuros

	ROZÉ [14] 1.993	GREENOUGH [24] 1.993	KLARR [26] 1.994	HENTSCHEL [25] 1.995	RUELAS-OROZCO [27] 2.000	OSBORN [28] 2.002	PELLICER [12] 2.005
Aleatorización	No aclara	Ciega	Ciega	Ciega	Ciega	No aclara	Ciega
Intervención	No ciega	No ciega	Ciega	No ciega	No ciega	Ciega	Ciega
Evaluación	Ciega	No aclara	Ciega	Ciega	No ciega	Ciega	Ciega
Entrecruzamiento	Si	No	No	No	Si	Si	No
Adición droga alternativa	No	No	Si	Si	No	No	Si
Expansores	Sí	Sí	Si	Si	Sí	Si	30%
Droga/Pacientes	DP 10 DB 10	DP 20 DB 20	DP 31 DB 32	DP 10 DB 10	DP 33 DB 33	DP 20 DB 22	EP 32 DP 28
Incremento dosis	5-10-15-20 µg/kg/min	5-10-15 µg/kg/min	5-10-15-20 µg/kg/min	10 µg/kg/min	5-7,5-10 µg/kg/min	10-20 µg/kg/min	EP 0,125- 0,25- 0,375-0,5 DP 2,5-5-7,5-10 µg/kg/min
Criterio de entrada	<32 sem PAM<30 mmHg>1 h	<34 sem PAS <40 mmHg PAM invasiva	≤ 34 sem PAM<31 mmHg >30 min PAM invasiva	26-36 sem PAM<P_{10}	<1.500 g PAM<30 mmHg	<30 sem FVCS<40 mL/kg/min	PAM mmHg<EG sem≥2 h
Edad	No aclara	1-6 días	<24 horas	2 horas- 17 dias	<24 horas	<24 horas	<24 horas
Resultado principal	PAM GCI	PAS	PAM	PAM	PAM	FVCS	PAM ΔFSC y ΔVSC
Momento	No aclara	1 y 3 horas	No aclara	30-45 min	2 horas	3h, 8-10 h, 24h	20 min de incremento dosis y tras 1 hora de PAM óptima
Éxito	PAM>30 mmHg	PAS>40 mmHg	PAM>31 mmHg	Cambio PAM	PAM>30 mmHg	FVCS>41 mL/kg/min	15% incremento PAM respecto P5 para EG (PAM óptima)
Resultados secundarios	LPV Mortalidad 28 días	No reportan	Taquicardia HIV/LPV Mortalidad	Mortalidad, HIV/PV	Taquicardia	Mortalidad HIV/LPV ECN	FC, EAB, metabolismo HC, diuresis ≤96 horas ([18]) Morbi-mortalidad neonatal ([18]) Neurodesarrollo 2 años ([33])

DP, dopamina; DB, dobutamina; EP, epinefrina; PAM, presión arterial media; PAS, presión arterial sistólica; GCI, gasto cardíaco izquierdo; FVCS, flujo en vena cava superior; ΔFSC, cambios en flujo sanguíneo cerebral; ΔVSC, cambios en volumen sanguíneo cerebral; EG, edad gestacional; LPV, leucomalacia periventricular; HIV, hemorragia intraventricular; ECN, enterocolitis necrotizante; FC, frecuencia cardíaca; EAB, equilibrio ácido-base; HC, hidratos de carbono

>> FIGURA 2.



Receptor alfa-1 adrenérgico. Es un receptor postsináptico que se acopla a la fosfolipasa C (PLC) mediante una proteína reguladora G (Gaq), induciendo la liberación de inositol difosfato a nivel de la membrana celular que se transformará en inositol trifosfato y diacilglicerol, facilitando el paso de calcio (Ca++) a través de la membrana celular y la salida de Ca++ del retículo sarcoplásmico. El aumento de la concentración de Ca++ a nivel del citosol favorecerá la contracción muscular a nivel del miocardio y pared vascular.

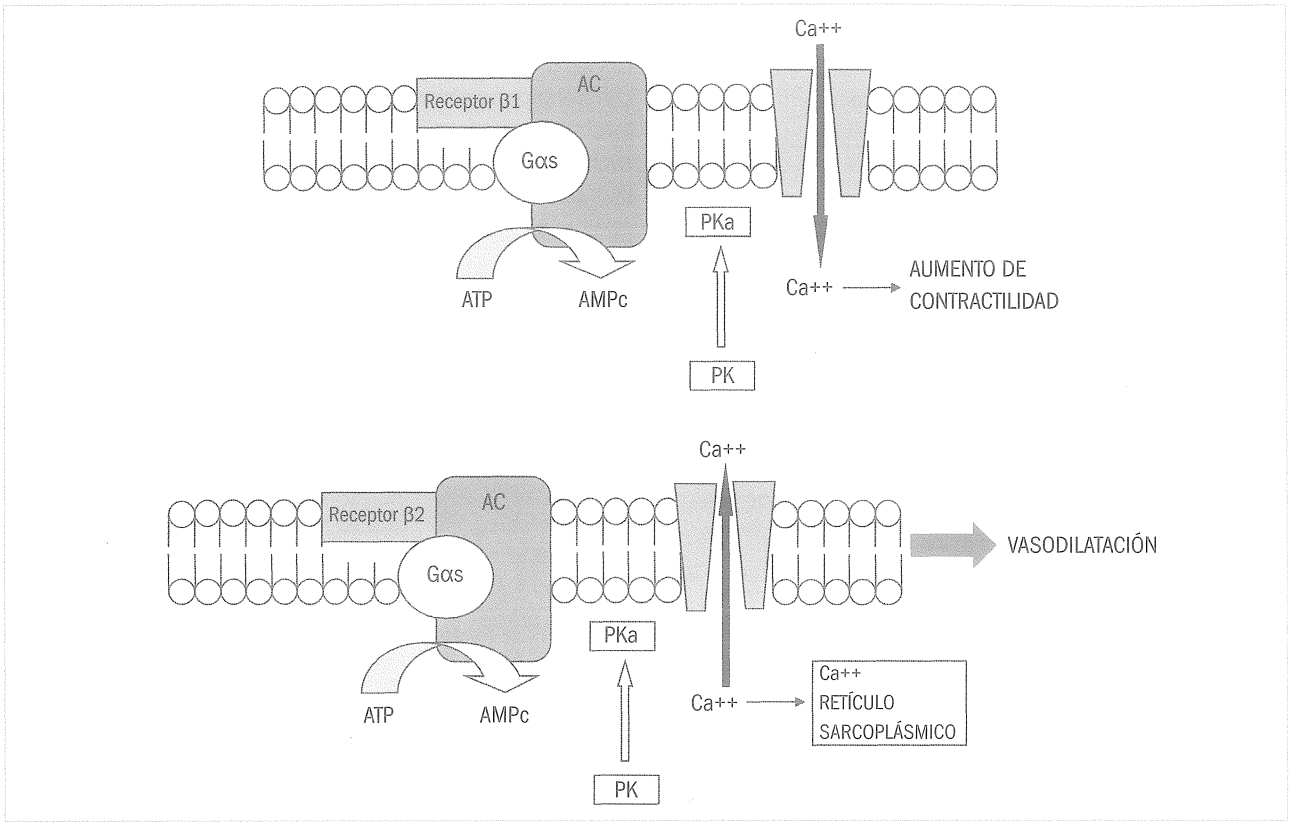
postcarga. Los receptores alfa-2 son presinápticos, están implicados en la liberación de norepinefrina y son mediadores del aumento del tono vascular. Por lo tanto, su estimulación producirá un aumento de la postcarga. Los receptores beta-adrenérgicos se subdividen, igualmente, en beta-1 y beta-2. Los receptores beta-1 se localizan mayoritariamente a nivel miocárdico. Su estimulación, ligada a la adenilciclasa, produce un incremento de los niveles de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) a través de una proteína reguladora G, lo que conlleva la activación de la proteinkinasa A y el aumento de paso de calcio a través de la membrana celular (Figura 3). A nivel funcional, se produce un aumento de la frecuencia cardíaca y del inotropismo del miocardio, y por lo tanto, un aumento del gasto cardíaco. Los receptores beta-2 se localizan a nivel vascular y bronquial. En este caso, la activación de la ***proteinkinasa A*** facilita la salida de calcio a nivel de la membrana, así como la recaptación de éste por el retículo sarcoplásmico, y así disminuye la concentración en el citosol y se produce la relajación del músculo liso, es decir, la vasodilatación y dilatación bronquial. Se han descrito diferentes receptores dopaminérgicos, clasificables como tipos d1 (receptores d1 y d5) y d2 (receptores d2, d3 y d4). Los primeros son postsinápticos, acoplados a la adenilciclasa dependiente de la proteína reguladora G, con la activación de la fosforilasa C. Su estimulación produce vasodilatación en la circulación renal, mesentérica, coronaria y cerebral. Los receptores d2 son pre y postsinápticos, e inhiben la acción de la adenilciclasa y la apertura de canales de potasio. A nivel funcional, se han descrito efectos a nivel tubular renal.

DOPAMINA

La ***dopamina*** es una catecolamina natural precursora de epinefrina y norepinefrina. Se trata de un agente vasopresor-inotropo que ejerce su acción a través del acoplamiento y la estimulación de los receptores alfa y beta adrenérgicos, y dopaminérgicos. En el sistema cardiovascular maduro, la dopamina tiene un efecto diferenciado que depende de la dosis: <5 mg/kg/min, efecto ***dopaminérgico***; 5-10 mg/kg/min, efecto inotropo-vasopresor; >10 mg/kg/min, efecto vasopresor dosis-dependiente. Sin embargo, en el sistema cardiovascular más inmaduro, los efectos hemodinámicos de las aminas simpaticomiméticas además dependen de otros factores. Por un lado, relacionados con la inmadurez y la variabilidad en la expresión del receptor o metabolismo de las catecolaminas, y por el otro, con el grado de enfermedad, lo que condiciona la internalización de receptores o la producción local de sustancias vasodilatadoras. Por ello, los vasopresores-inotropos, en concreto la dopamina, deberían dosificarse de forma individualizada evaluando la respuesta en cada paciente, ya que las curvas dosis-respuesta, establecidas en caso de plena madurez del sistema cardiovascular, no reflejan la farmacodinamia vista en el recién nacido[11,12].

Generalmente, se acepta que los efectos inotropo y vasoconstrictor periférico de dopamina predominan en el período neonatal. A dosis bajas, actuaría incrementando el ***inotropismo*** y la presión arterial sistémica. Estudios observacionales[13], así como ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados[12], han mostrado mejoría significativa de la presión arterial con dosis de dopamina inferiores a 5 mg/kg/min en prematuros con fracaso hemodinámico precoz. Sin embargo, el incremento progresivo de la dosis podría producir depresión miocárdica como consecuencia de la vasoconstricción periférica y el aumento de la postcarga ventricular. Así, en estudios aleatorizados donde se comparó la dopamina con otros agentes, y en los que se evaluaron los efectos sobre la función cardíaca, la administración de dopamina a dosis suficiente como para aumentar la presión arterial se asoció con disminución del gasto cardíaco izquierdo[14]. De ahí que se recomiende, en especial en el recién nacido de bajo peso, no

>> FIGURA 3.



Receptor beta-adrenérgico. La estimulación del receptor beta-1 del miocardio está ligada a la adenilciclasa (AC), lo que conlleva un incremento de los niveles de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), a través de una proteina reguladora G (Gas), activándose una proteinkinasa A (PK) la cual facilita el paso de calcio (Ca++) a través de la membrana celular con el consecuente aumento del cronotropismo y del inotropismo del miocardio. La estimulación de los receptores beta-2, localizados a nivel vascular y bronquial, merced a la producción de PK, facilita la salida de Ca++ a nivel de la membrana así como su recaptación por el retículo sarcoplásmico, disminuyendo la concentración de Ca++ en el citosol, lo que condiciona la relajación del músculo liso, es decir, vasodilatación y broncodilatación.

sobrepasar los 10 mg/kg/min, si bien en circunstancias específicas (hipotensión por vasodilatación) seguramente se precisen dosis superiores. La dopamina a dosis elevadas puede provocar hipertensión arterial y taquiarritmias, además de aumentar el consumo de oxígeno por el miocardio. No hay evidencia clara sobre el hecho de que la dopamina ejerce efectos vasodilatadores sobre la circulación renal a través de la estimulación del receptor-d1 en el neonato mamífero o humano[15]. Los estudios que apoyan el aumento de la producción de orina en los recién nacidos tras administrar dopamina carecen de grupo control. Un único estudio controlado en el que se administró dopamina a dosis bajas (1 ó 2,5 mg/kg/min)[16], no demostró efecto sobre el filtrado glomerular o la diuresis, por lo que se descartó un efecto favorecedor sobre el flujo sanguíneo renal. Existen 3 ensayos clínicos sobre la prevención con dopamina de los efectos colaterales renales del tratamiento con indometacina, que han sido recogidos en un metanálisis[17]. Estos estudios no muestran un efecto beneficioso de la dopamina sobre el nivel de creatinina sérica, excreción fraccionada de sodio u oliguria (únicamente, discreto aumento del débito urinario). En un ensayo acerca del soporte cardiovascular en prematuros hipotensos con dopamina o epinefrina, no se evidenció superioridad de ninguna de las dos drogas en relación con el débito urinario o el nivel sérico de creatinina durante las primeras 96 horas de edad postnatal[18]. La dopamina, administrada a dosis entre 2,5-10 mg/kg/min, produce incremento del flujo y del volumen sanguíneo cerebral en los prematuros con inestabilidad hemodinámica precoz[12]. La dopamina ejerce acciones endocrinas y paracrinas que incluyen la inhibición de prolactina, TSH, GH y gonadotropinas, así como un aumento de la actividad del eje renina-angiotensina[11]. Además, afecta al control periférico de la respiración (efecto depresor) y a ciertos aspectos de la función leucocitaria.

La dopamina tiene una vida media plasmática de 2 minutos, por lo que debe administrarse por vía intravenosa en perfusión continua[19]. El inicio de la acción se produce a los 5 minutos, aproximadamente. Se metaboliza a través de la mono-amino-oxidasa y la catecol-o-metil-transferasa en el hígado, los riñones, el plasma y el tracto gastrointestinal. Los metabolitos inactivos se excretan a través de la orina. No atraviesa la barrera hemato-encefálica, por lo que no tiene efectos sobre el sistema nervioso central. No tiene biodisponibilidad por vía oral. La vía de administración parenteral es exclusivamente endovenosa, por lo que es preferible el uso de venas centrales, ya que su extravasación puede producir necrosis tisular. Es incompatible con soluciones

bicarbonatadas. En administraciones prolongadas, se produce un fenómeno de taquifilaxia, con disminución del número de receptores beta-1 en el miocardio disfuncionante (internalización) mientras que la densidad de receptores beta-2 no se afecta, y la pérdida progresiva de la efectividad del fármaco.

DOBUTAMINA

La ***dobutamina*** es una catecolamina sintética que ejerce su acción a través del acoplamiento y la estimulación de los receptores alfa y beta-adrenérgicos (efecto inotropo positivo) que, a diferencia de la dopamina, es independiente de la liberación de norepinefrina endógena. Además, tiene afinidad por los receptores periféricos tanto alfa como beta, si bien es muy superior su afinidad por los últimos, y el efecto neto es una acción vasodilatadora. Por ello, la dobutamina parece estar especialmente indicada en los recién nacidos con disfunción miocárdica y resistencias vasculares periféricas aumentadas[20,21]. De hecho, su administración puede asociarse a una caída de las resistencias vasculares periféricas, que en situación de hipovolemia absoluta o relativa, puede empeorar la presión arterial. A dosis altas puede alterar la función diastólica al producir un incremento significativo del tono miocárdico y comprometer la precarga. La dobutamina tiene un efecto taquicardizante directo (estímulo del receptor beta) y reflejo (vasodilatación periférica). La dobutamina aumenta la velocidad de conducción a través del nodo auriculoventricular, por lo que también tiene potencial arritmogénico. Estudios observacionales en recién nacidos han demostrado efectos beneficiosos sobre la función ventricular y el gasto con dosis de 5-10 mg/kg/min[22,23]. Ensayos clínicos aleatorizados, que comparan los efectos cardiovasculares de la dopamina frente a la dobutamina en pacientes prematuros con fracaso hemodinámico definido ya como hipotensión arterial[14,24,27] o bajo flujo sistémico[28], concluyen que la dopamina es más eficaz en el tratamiento de la hipotensión arterial, mientras que la dobutamina mejora el gasto cardíaco izquierdo y el flujo sistémico (Tabla 1)[29].

La dobutamina tiene una vida media plasmática de 2 minutos, por lo que, al igual que la dopamina, debe administrarse por vía endovenosa en forma de perfusión continua[19]. El inicio de la acción aparece en 1-2 minutos y su efecto máximo a los 10 minutos de infusión. Al igual que la dopamina, tiene poca biodisponibilidad oral y su administración prolongada produce el fenómeno de taquifilaxia. La infusión endovenosa puede provocar flebitis, y de forma ocasional, la extravasación también puede provocar necrosis tisular.

EPINEFRINA

La ***epinefrina*** es una catecolamina natural con acción sobre el corazón y periférica, al estimular los receptores alfa (1 y 2) y beta (1 y 2) adrenérgicos, está clasificada como agente inotropo-vasopresor. A dosis muy baja, la epinefrina causa vasodilatación con acción inotropa, según se incrementa ligeramente la dosis; dosis crecientes causan vasoconstricción y aumento de presión arterial. A dosis altas se produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar y sobre todo sistémica, y se neutraliza el potencial beneficio sobre el gasto cardíaco[30,31]. Los efectos colaterales de la epinefrina, descritos en individuos con sistema cardiovascular plenamente maduro, incluyen potencial arritmogénico, hipertensión arterial, aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, vasoconstricción periférica intensa, hiperglucemia e hiperlactatemia.

La experiencia del uso de epinefrina en la etapa neonatal es limitada, y se reportado su uso en casos de hipotensión refractaria[32]. Recientemente, nuestro grupo ha reportado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y ciego, donde se comparó la eficacia de la epinefrina y la dopamina para el tratamiento del fracaso hemodinámico precoz en el recién nacido de bajo peso[12,18,33]. En ese estudio, dosis bajas-moderadas de epinefrina (0,1-0,5 mg/kg/min) incrementaron la presión arterial, así como el flujo y volumen sanguíneo cerebral. *De forma similar, estudiamos dosis bajas-moderadas de dopamina (2,5-10 mg/kg/min), en RN <32 semanas o peso <1.501 gramos que presentaron hipotensión arterial, definida como presión arterial media inferior a la edad gestacional, en las primeras 24 horas de vida*[12]. En el análisis abierto de esa población de estudio[18], estudiamos la evolución de las variables hemodinámicas y metabólicas durante las primeras 96 horas de edad postnatal, así como la morbilidad neonatal global de los pacientes. Si bien la epinefrina resultó tener una eficacia similar a la dopamina para incrementar y mantener la presión arterial dentro del rango deseado, observamos un mayor efecto taquicardizante que persistió durante las primeras 12 horas de tratamiento. Además, los pacientes que recibieron epinefrina presentaron valores séricos de lactato y glucosa más elevados en las primeras 36 horas de vida, y el uso de insulina fue significativamente más frecuente. Estos efectos son consecuencia de la estimulación del receptor beta-2 del músculo esquelético y hepático, y activan la glucogenolisis y la neoglucogénesis[34]. No se objetivaron diferencias en cuanto a la morbilidad o mortalidad neonatal. Los resultados del seguimiento a largo plazo de esta cohorte[33] señalan que los pacientes que presentaron hipotensión arterial y recibieron soporte cardiovascular con dopamina o epinefrina, según el protocolo terapéutico de este estudio[12], tuvieron una evolución a los 24 meses de edad corregida comparable a los niños que no padecieron hipotension arterial precoz y, por lo tanto, no recibieron soporte cardiovascular. Además, el análisis de las dos poblaciones originariamente aleatorizadas a recibir dopamina o epinefrina, presentó resultados de seguimiento igualmente comparables. Por lo tanto, a base de la evidencia disponible, no podría recomendarse la utilización de epinefrina a dosis bajas como inotropo-vasopresor de primera línea en el niño de bajo peso con hipotensión arterial precoz, dada la mayor incidencia de efectos colaterales transitorios sobre el ***cronotropismo*** y el metabolismo hidrocarbonado, y del lactato. Sin embargo, debemos destacar que un uso juicioso del soporte cardiovascular en los recién nacidos de bajo peso que presentan hipotensión arterial precoz con dopamina o epinefrina, según el protocolo descrito en este ensayo clínico[12,18,33], parece no entrañar riesgos adicionales sobre el neurodesarrollo.

La epinefrina se administra por vía endovenosa en perfusión continua, preferiblemente central, dado el riesgo de necrosis tisular en caso de extravasación[19]. Sin embargo, en situaciones de reanimación cardiopulmonar puede administrarse por vía endotraqueal o endovenosa en forma de bolo, y las dosis recomendadas son de 0,01 a 0,03 mg/kg. Esta dosis puede repetirse cada 3-5 minutos cuando esté indicado[35]. En edades posteriores puede administrarse por vía subcutánea, generalmente en cuadros de anafilaxia a dosis de 0,01 mg/kg[36].

NOREPINEFRINA

La **norepinefrina** es una catecolamina endógena cuyo uso está más extendido en el cuidado intensivo del paciente adulto y pediátrico, poblaciones en las que es mucho más frecuente el componente de vasodilatación o fase caliente del colapso hemodinámico. La experiencia en el período neonatal es anecdótica, y en general se limita al tratamiento del choque refractario.

Ejerce su acción a través de la estimulación de receptores alfa y beta a nivel del miocardio, con el correspondiente efecto inotropo, cronotropo y vasodilatador coronario, lo que resulta en el incremento de la presión arterial y el flujo sanguíneo coronario. Difiere de la epinefrina, sin embargo, en su menor afinidad por el receptor periférico beta-2, por lo que su acción es eminentemente vasoconstrictora a nivel de la piel, las mucosas, el lecho esplácnico y el renal.

Su administración debe realizarse por infusión intravenosa continua a través de una vía central. Los efectos colaterales descritos en poblaciones adultas son similares a la epinefrina[19].

ISOPROTERENOL

Catecolamina sintética cuyas acciones dependen de forma casi exclusiva de la activación de los receptores beta-1, y en menor medida, beta-2. Por lo tanto, el ***isoproterenol*** posee un intenso efecto cronotropo positivo, y su uso en el período neonatal está prácticamente restringido al tratamiento del bloqueo cardíaco[37]. El rango de dosis empleada oscila entre 0,1 a 0,4 mg/kg/min, por vía intravenosa en infusión continua. Como efectos colaterales se describen temblores, aumento del consumo de oxígeno por el miocardio o arritmias.

INODILATADORES

La difusión del uso de estos fármacos ***inodilatadores*** en la terapia neonatal se estableció esencialmente en la fase postoperatoria de cirugía cardiovascular para el tratamiento del síndrome de bajo gasto postoperatorio. La fisiopatología que subyace a este proceso es compleja, si bien se combina una baja contractilidad miocárdica con los efectos periféricos de la isquemia-reperfusión del endotelio, y ambos determinan un bajo índice cardíaco y una elevación de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica, junto con un balance hídrico positivo. Por ello, se ha preconizado el uso precoz de inodilatadores en un intento por disminuir la postcarga ventricular y aumentar el inotropismo, sustituyendo de forma progresiva a las catecolaminas en el manejo cardiovascular de estos pacientes. Desde hace unos años, su utilización se ha extendido a la población neonatal, a pesar de que, al igual que lo ocurre con otras drogas, apenas existen ensayos clínicos que prueben su eficacia o que documenten sus propiedades farmacodinámicas en estos pacientes. En este grupo de drogas cardiovasoactivas se incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa III y los sensibilizadores del calcio.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA III

Estos agentes inhiben de forma selectiva la ***fosfodiesterasa III*** cardíaca, enzima que degrada el AMPc. El aumento de éstos a nivel intracelular conlleva a un aumento de la contractilidad (esencialmente mejorando la función diastólica) y la disminución de postcarga, por su efecto vasodilatador a nivel de la fibra muscular lisa vascular.

AMRINONA O INAMRINONA

La ***amrinona*** fue el primer agente de este grupo considerado para su uso en recién nacidos. Su vida media oscila entre 10 y 22 horas en el paciente neonatal (en adultos la vida media es menor). Administrada por vía intravenosa, sus efectos son inmediatos y su máxima acción se alcanza al cabo de 10 minutos. Su uso se ha ido limitando con los años dada la posibilidad de inducir trombocitopenia reversible. El rango terapéutico es de 3 a 5 mg/kg/min, con dosis de carga de 1 mg/kg administradas en 2-3 minutos. La dosis diaria no debe superar los 10 mg/kg[38].

MILRINONA

La ***milrinona*** representa una segunda generación de estos fármacos y es un agente denominado ***lusitrópico*** (mejora la relajación miocárdica; por favor ver en Secciones 1 y 2). Es una bipiridina que actúa a través de la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa III. Como consecuencia de ello, el volumen sistólico y el gasto cardíaco aumentan, se acorta la constante de tiempo de relajación y se incrementa el volumen máximo de llenado sin aumentar la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. No produce un aumento del consumo de oxígeno del músculo cardíaco. Además, tiene un efecto relajador sobre el músculo vascular y disminuye la resistencia vascular pulmonar y sistémica. No tiene un efecto cronotrópico directo, aunque sí aumenta la velocidad de conducción del nodo auriculoventricular, de ahí que uno de los potenciales efectos secundarios de la milrinona sean las arritmias. Algunos estudios experimentales han mostrado efecto antiagregante plaquetario y trombocitopenia, sin que se haya observado una repercusión clínica significativa. Igualmente, la milrinona modula la respuesta inflamatoria. Estudios practicados en la población pediátrica apoyarían una utilidad clínica similar a la población adulta[39,40]. No obstante, la investigación sistemática no es con-

cluyente en cuanto al efecto inotropo de la milrinona en el recién nacido. Esto obedece a la desproporción entre las fosforilasas tipo III y IV del retículo sarcoplásmico del miocardio inmaduro, circunstancia que cambia con los días de edad postnatal [41,42]. En el recién nacido prematuro se han observado niveles terapéuticos con dosis de carga de 0,75 mg/kg/min durante 3 horas, seguida de infusión 0,2 mg/kg/min[43]. Sin embargo, este esquema terapéutico no consiguió disminuir la prevalencia de bajo flujo sistémico durante las primeras 24 horas de vida en los pacientes de peso extremadamente bajo al nacer[44]. Con independencia del uso o no de dosis de carga, el rango terapéutico recomendado es de 0,25-1 mg/kg/min. La vida media plasmática se prolonga en situaciones de insuficiencia cardíaca severa y fracaso renal[45]. Aunque tanto la amrinona como la milrinona pueden absorberse bien por vía oral, su uso clínico se limita al tratamiento agudo de la insuficiencia cardíaca por vía intravenosa.

SENSIBILIZADORES DEL CALCIO

Los agentes inotropos que actúan aumentando el AMPc y el calcio libre intracelular provocan una mejoría sintomática inicial del paciente. Sin embargo, su administración prolongada produce una activación neurohumoral que aumenta los niveles plasmáticos de renina y norepinefrina. El aumento del AMPc y del calcio intracelular también es responsable de los potenciales efectos arritmogénicos y del empeoramiento de la relajación ventricular. Por todo esto, han surgido nuevas familias de fármacos, como los sensibilizadores del calcio, cuyo principal representante es el ***levosimendan***. Se trata de un fármaco que ejerce su efecto al unirse a la troponina C, que incrementa la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio. Dada su acción sensibilizadora, no produce aumento de la concentración intracelular de calcio, de modo que no interfiere en la relajación del miocardio[46,47]. Además, en el músculo liso del lecho vascular periférico y coronario, el levosimendan abre los canales mitocondriales de K^+ dependientes de adenosintrifosfato, y causa la hiperpolarización y la relajación vascular secundaria. Entre los efectos hemodinámicos reportados, se encuentran el aumento del gasto cardíaco, así como la disminución de postcarga ventricular y de la presión de llenado, sin aumentar el consumo de oxígeno por el músculo cardíaco. En el miocardio aturdido tras isquemia, el levosimendan disminuye el número de segmentos hipoquinéticos. Presenta una potencialidad baja de producir arritmias serias, aunque tiene un efecto taquicardizante dosis-dependiente. Además, es vasodilatador coronario y periférico, y aumenta el flujo sistémico distal (a las piernas) y la capacitancia venosa. El levosimendan disminuye los mediadores inflamatorios y de apoptosis[48].

Respecto a la farmacocinética, el levosimendan alcanza el equilibrio estacionario a las 4-8 horas de infusión continua. Tiene una vida media de eliminación de 1-1,5 horas. La biotransformación del fármaco sigue dos vías: la principal, que consiste en la conjugación con glutation (metabolito inactivo) y eliminación por heces y orina, y la secundaria (5% del fármaco), merced a la excreción al intestino y la reducción por las bacterias intestinales, se produce un metabolito, OR-1896, que es activo farmacológicamente e igual de potente que el levosimendan. La vida media del levosimendan se prolonga en caso de insuficiencia hepática y renal graves. La infusión prolongada muestra efectos beneficiosos hasta 7 días después de suspender el fármaco. La experiencia en la edad pediátrica es muy limitada[49,52], aunque parece mostrar un beneficio similar al del adulto. No hay datos en la población neonatal. La dosis recomendada es de 0,1-0,2 mg/kg/min en perfusión intravenosa continua, con posibilidad de administrar dosis de carga de 6 mg/kg/min durante 15 minutos[53]. Esta perfusión debe mantenerse un mínimo de 24 y un máximo de 48 horas, dado que el metabolito OR-1896 tiene una vida media mucho más prolongada. Entre los efectos secundarios descritos se halla la posibilidad de producir hipotensión arterial, en caso de existir hipovolemia absoluta o relativa o resistencia vascular sistémica baja, especialmente si se emplea dosis de carga. El efecto vasodilatador es de inicio rápido, en minutos, mientras que el efecto inotropo es de inicio un poco más tardío (1 hora).

VASODILATADORES

Los fármacos ***vasodilatadores*** son aquellos que, por distintos mecanismos, producen una relajación del músculo liso vascular. Su indicación terapéutica, por lo tanto, son las situaciones de insuficiencia cardíaca, tanto si cursa con aumento de la presión capilar pulmonar como con disminución del gasto cardíaco. También forman parte fundamental del tratamiento de la hipertensión arterial. Se ha reportado una serie de efectos adversos comunes a la mayoría de los fármacos vasodilatadores: hipotensión arterial, taquicardia, por el aumento de la actividad simpática secundaria a la caída de la presión arterial, o retención hídrica, por estimulación secundaria del eje renina-angiotensina-aldosterona (Figura 4).

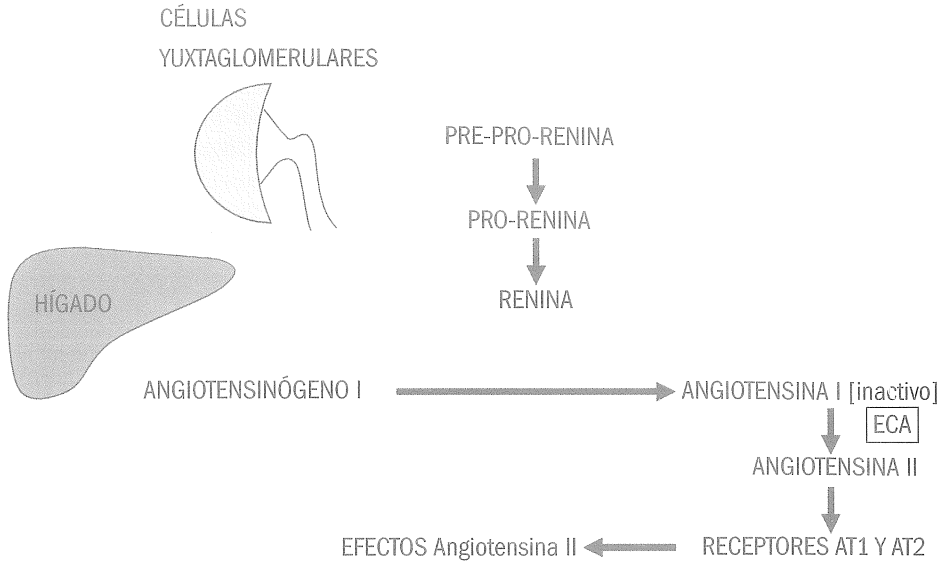
VASODILATADORES ARTERIALES

Este grupo de fármacos causa una disminución de la resistencia vascular periférica, y consecuentemente, una disminución de la postcarga ventricular. Cuando el descenso de la resistencia vascular se acompaña de una elevación del gasto cardíaco, no se modifica la presión arterial. Como norma general, podríamos decir que el uso de vasodilatadores arteriales está contraindicado en las situaciones que cursan con obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo (estenosis aórtica o interrupción del istmo aórtico, entre otros), ya que estos fármacos aumentarían el gradiente a través de ésta. A continuación describiremos las características de dos de los agentes de este grupo: la ***hidralazina*** y el ***urapidilo***.

HIDRALAZINA

Constituye el principal exponente de un grupo de fármacos denominados vasodilatadores directos, ya que ejercen su acción provocando la relajación del músculo liso arteriolar. Puede emplearse tanto por vía oral como por vía intravenosa.

>> FIGURA 4.



Eje renina-angiotensina-aldosterona. Enzima convertidora de angiotensina (ECA) transforma la angiotensina I en angiotensina II, la cual ejerce sus efectos a través de su acción sobre receptores específicos. Entre sus acciones fisiológicas se encuentran: vasoconstricción principalmente arteriolar, promoción del crecimiento de células musculares lisas y miocárdicas, aumento de la liberación y disminución de la recaptación de noradrenalina, estimulación de la secreción de hormona antidiurética y ACTH, disminución de la excreción renal de sodio y aumento de la secreción de aldosterona.

Por vía oral tiene una biodisponibilidad cercana al 40%. En su metabolismo sufre un primer paso intestinal y hepático. El rango terapéutico oscila entre 0,25 y 1 mg/kg/6-8 horas. La principal indicación del uso terapéutico de hidralazina oral es la hipertensión arterial sistémica, aunque en los últimos años ha sido desplazada por otros fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La vía intravenosa se utiliza para el tratamiento urgente de la hipertensión arterial, o en aquellos pacientes con intolerancia digestiva o desconfianza en el uso de esa vía, frecuente en el paciente prematuro inestable. El efecto se inicia a los 15 minutos de la administración y se prolonga durante 2-4 horas. La dosis inicial es de 0,15 mg/kg/6-8 horas, y puede incrementarse en 0,1 mg/kg y dosis según la respuesta, hasta un máximo de 2 mg/kg y dosis.

Entre los efectos secundarios, además de hipotensión arterial y taquicardia, la hidralazina puede provocar trombopenia, agranulocitosis y un síndrome similar al lupus, generalmente relacionado con dosis elevadas del fármaco[54].

URAPIDILO

Pertenece al grupo de los antagonistas de los receptores alfa 1-adrenérgicos, y causa el descenso de la presión arterial gracias a la disminución de las resistencias vasculares periféricas. Además, a nivel central urapidilo, actúa sobre los receptores serotoninérgicos, produce una disminución de la actividad simpática y un aumento del tono vagal, y evita así la taquicardia refleja que aparece con frecuencia en los pacientes que reciben tratamiento vasodilatador. En los pacientes con hipertensión arterial leve y función renal normal puede aumentar el flujo sanguíneo renal. Este efecto, sin embargo, no es apreciable en los pacientes con hipertensión moderada-severa o insuficiencia renal, aunque en éstos tampoco se ha documentado un deterioro adicional de la función renal. A pesar de que no se emplean en neonatología, existen preparaciones orales de urapidilo, cuya biodisponibilidad ronda el 70%[55,56]. En los pacientes neonatales, la forma más común de administración es la vía intravenosa en perfusión continua, y la indicación más habitual es la hipertensión arterial aguda y severa en el postoperatorio de cirugía cardiovascular. Posee una vida media que oscila entre 2 y 5 horas. El rango terapéutico recomendado es de 0,2 a 2 mg/kg/hora. El inicio de acción se produce a los 15 minutos y la dosis debe ir ajustándose en función de los objetivos terapéuticos buscados. Para conseguir una disminución de postcarga y mejorar el gasto cardíaco y la perfusión tisular, suelen necesitarse dosis bajas (0,2-0,8 mg/kg/hora), mientras que si el objetivo es el control de la hipertensión arterial, la dosis necesaria suele ser mayor (2 mg/kg/hora). La perfusión de urapidilo no debe mantenerse más allá de 7 días. Entre los efectos secundarios descritos se encuentran náuseas, cefalea e hipotensión arterial. En uno de los pocos estudios disponibles en la población pediátrica no se han reportado efectos adversos severos[57].

VASODILATADORES VENOSOS

Los agentes de este grupo provocan un aumento de la capacitancia del sistema venoso, lo que disminuye el retorno venoso y la precarga auricular derecha, así como la presión capilar pulmonar.

NITROGLICERINA

Pertenece al grupo de los nitritos. Produce vasodilatación por efecto directo sobre la fibra muscular lisa vascular. Atraviesa la membrana celular y libera óxido nítrico, que activa la guanilciclasa y aumenta la concentración de guanilmonofosfato cíclico (GMPc). Este aumento de GMPc induce una relajación de la fibra lisa. La nitroglicerina a dosis bajas (0,5-2 mg/kg/min) actúa fundamentalmente sobre el sistema venoso, y es especialmente útil en el tratamiento del edema agudo de pulmón[58]. A dosis altas (3-5 mg/kg/min), también puede tener cierto efecto sobre el sistema arteriolar. Produce vasodilatación coronaria, y así aumenta el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno al miocardio. La vía de administración es la intravenosa, en infusión continua. Entre los efectos adversos descritos por el uso de ***nitroglicerina*** se encuentran la tolerancia al fármaco tras 48-72 de infusión, metahemoglobinemia, resistencia o neutralización del efecto de la heparina, además de hipotensión arterial, cefaleas, taquicardia y vómitos.

VASODILATADORES MIXTOS

Poseen un efecto balanceado sobre el sistema venoso y arteriolar. En este grupo se incluyen diferentes tipos de agentes que se describen a continuación.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE ANGIOTENSINA (IECAS)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona está implicado en la homeostasis cardiovascular y en el balance hidroelectrolítico (Figura 4). La angiotensina II ejerce su acción a diferentes niveles. Sobre el sistema cardiovascular, produce una intensa contracción arteriolar, y en menor medida, venosa, principalmente en el territorio renal, cutáneo y esplácnico. Aumenta la resistencia vascular periférica y tiene efecto inotropo. También promueve el crecimiento de células musculares lisas y miocárdicas. A nivel del sistema nervioso autónomo, la angiotensina II aumenta la liberación de noradrenalina y disminuye su recaptación. Sobre el sistema nervioso central, estimula la secreción de hormona antidiurética y ACTH. En el riñón, disminuye la excreción urinaria de sodio por efecto sobre el túbulo proximal y estimula la secreción de aldosterona.

Los ***inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina*** (IECAs) bloquean competitivamente la enzima de conversión, y por lo tanto, disminuyen los niveles plasmáticos y tisulares de ***angiotensina II*** y de ***aldosterona***, lo que origina una vasodilatación arteriovenosa (Figura 4). También provocan un aumento de bradicinina y óxido nítrico (al disminuir su degradación), y así colaboran al efecto vasodilatador. En situaciones de insuficiencia cardíaca, la disminución de la resistencia vascular periférica y la disminución de la presión de llenado final del ventrículo izquierdo, conllevan una mejoría del gasto cardíaco.

De entre todos los IECAs, el más empleado en neonatología es el ***captopril***[59]. La vía de administración es oral y el inicio de acción se demora unos 15 minutos. El efecto máximo ocurre aproximadamente a los 60 minutos. Las dosis empleadas en el período neonatal oscilan entre 0,01 y 0,4 mg/kg y dosis, con intervalo de 8-12 horas. Al igual que la mayoría de los vasodilatadores, el tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja, para ir ajustando posteriormente según la respuesta obtenida. En los recién nacidos a término que se aproximan al mes de vida, podrían utilizarse dosis mayores (hasta 1 mg/kg y dosis). Se han descrito hipotensión arterial, insuficiencia renal, hiperkalemia y tos relacionadas con el tratamiento[60].

Los recién nacidos pretérmino constituyen un grupo de pacientes especialmente sensible a los efectos del captopril, de forma que puede observarse una disminución significativa del flujo sanguíneo renal y cerebral, que en algunos casos puede llegar a manifestarse en forma de crisis, apneas o alteración del nivel de conciencia[61]. En los prematuros no se recomienda que las dosis excedan los 0,15 mg/kg y dosis. Entre las contraindicaciones para el uso de captopril se encuentran la enfermedad renovascular bilateral o la estenosis de arteria renal en el paciente monorreno.

NITROPRUSIATO SÓDICO

Fármaco útil en las urgencias hipertensivas ya que, empleado en infusión endovenosa continua, es el agente más rápido y más efectivo. Actúa relajando la fibra muscular lisa, tanto en vasos de resistencia como de capacitancia. El rango terapéutico recomendado oscila entre 0,5 y 6 mg/kg/min[62]. Debe iniciarse la infusión a la dosis más baja y aumentar o disminuir el ritmo según la respuesta o la aparición de efectos adversos. El ***nitroprusiato sódico*** tiene una semivida muy corta. En el interior del hematíe se metaboliza generando ión cianuro que, tras su paso por el hígado, se transforma en tiocianato. En las infusiones prolongadas, el acumulo de tiocianato puede condicionar la aparición de alteraciones gastrointestinales, fasciculaciones o cefalea[63]. Además, puede producir trombocitopenia y flebitis.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Nifedipina es un fármaco que pertenece al grupo de los calcio-antagonistas. Su uso en la población neonatal está menos extendido que el de otras drogas vasodilatadoras. El calcio es uno de los mensajeros intracelulares más ubicuos. Ejerce un papel esencial en los procesos de regulación celular, entre otros, la contracción del músculo liso vascular, cardíaco y estriado. A nivel de la musculatura lisa vascular, la señal constrictora está determinada por una elevación del calcio iónico citosólico, como consecuencia de la entrada de calcio a través de los canales de la membrana. Estos canales son la diana de los fármacos como el nifedipina, pues determinan su cierre, y consecuentemente, la vasodilatación.

Los calcio-antagonistas ejercen su efecto fundamentalmente sobre lechos arteriolares, y en menor medida, venosos.

La caída de las resistencias periféricas puede ocasionar una discreta taquicardia refleja. Se produce un aumento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno por el miocardio. Nifedipina, además, posee un efecto inotropo negativo por acción directa sobre el corazón. Sin embargo, este efecto suele verse compensado por la activación simpática refleja y el aumento de las catecolaminas circulantes. A diferencia de otros calcio-antagonistas, nifedipina no tiene efecto sobre la conducción auriculoventricular ni sobre el nodo sinusal. Se absorbe rápidamente por vía oral y sufre un extenso primer paso hepático en su metabolismo. Su efecto hipotensor se inicia al cabo de 20 minutos y se prolonga durante 4-6 horas. Entre sus posibles efectos secundarios, además de hipotensión y taquicardia, puede provocar reflujo gastroesofágico y enlentecimiento del tránsito gastrointestinal[64].

GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS

La ***digoxina*** constituye el único glucósido digitálico empleado en la actualidad para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Ejerce su acción merced a la inhibición de la bomba Na^+- K^+ que depende de la adenosintrifosfatasa de las células cardíacas. El aumento de sodio intracelular provoca la activación del intercambiador de Na^+- Ca^{++}, que finalmente se traduce en un aumento del calcio iónico intracelular.

La digoxina posee diferentes efectos cardiovasculares: aumenta la velocidad de acortamiento y la fuerza de contracción, además de acelerar la relajación. Es decir, la contracción es más rápida, más corta y más potente, y esto supone un aumento del volumen minuto en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Este hecho condiciona unos efectos neurohumorales, esencialmente la inhibición del sistema simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona. Sobre las propiedades eléctricas del corazón, la digoxina aumenta el automatismo de las células (mayor frecuencia de marcapasos ectópicos), acorta el período refractario auricular y ventricular, enlentece la conducción a través del nodo aurículo ventricular y prolonga su período refractario, además de aumentar el tono vagal[19].

La digoxina puede administrarse tanto por vía oral como por vía intravenosa. Se absorbe bien por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 70-80%. Los efectos aparecen entre 30 y 90 minutos tras su administración y alcanzan un máximo a las 1,5-5 horas. Por vía intravenosa, el efecto inotropo se inicia al cabo de 10 minutos y alcanza su máximo a los 60 minutos. Se une a proteínas plasmáticas en un 25%. Se acumula en el corazón, el hígado y el riñón. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, y se elimina principalmente por vía renal. Los niveles plasmáticos terapéuticos oscilan entre 0,5 y 2 ng/mL. La dosificación recomendada varía en función de la madurez del niño: en el recién nacido prematuro la dosis de carga es de 20 mg/kg/día, dividido en 2-3 dosis, seguida de mantenimiento a 5-8 mg/kg/día, dividido en 2-3 dosis. En el recién nacido a término pueden administrarse hasta 30 mg/kg/día de carga, dividido en 2-3 dosis, y un mantenimiento a 8-10 mg/kg/día, dividido en 2-3 dosis. Es muy importante tener presente que se trata de un fármaco con un margen terapéutico estrecho, por lo que es extraordinariamente importante la monitorización de los niveles séricos, aunque conviene recordar que la mejor forma de detectar la toxicidad por digital es la vigilancia del electrocardiograma. Cuando se monitorizan niveles de digoxina conviene hacerlo a partir del 5to día de tratamiento, ya que es cuando se alcanza el estado de equilibrio dinámico. Entre los factores predisponentes a la intoxicación por digoxina se encuentran la insuficiencia renal, el hipotiroidismo, la isquemia miocárdica, la miocarditis, la hipo e hiperpotasemia, la la hipoxia o la alcalosis. Los síntomas de intoxicación incluyen arritmias cardíacas (bradicardias, bloqueos, extrasístoles supraventriculares y ventriculares, taquicardia supraventricular paroxística, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular), y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) además de cefalea. En caso de intoxicación debe interrumpirse la administración de digoxina. En los casos graves, se administrará el anticuerpo específico antidigoxina (fragmentos Fab). Será necesario optimizar el nivel de potasio sérico y el tratamiento específico de las arritmias.

El tratamiento con digoxina está indicado en situaciones de ***insuficiencia cardíaca congestiva.*** En los pacientes que tienen cortocircuitos izquierda-derecha, su indicación sería más discutible, ya que en principio mantienen una buena contractilidad ventricular. Sin embargo, en algunos estudios se ha visto una mejoría sintomática de estos pacientes, probablemente en relación con su acción parasimpaticomimética y cierto efecto diurético[65,66]. La digital está indicada también en el tratamiento de las arritmias supraventriculares (flutter, fibrilación, taquicardia paroxística o taquicardias por reentrada nodal). No debe administrarse en los pacientes con síndrome de ***Wolff-Parkinson-White***, ya que al acelerar la conducción anterógrada por la vía accesoria, puede aumentar la frecuencia ventricular y desencadenar una taquicardia ventricular.

Nota del editor: ¿Cómo hacemos en la práctica clínica para descubrir las necesidades del RN enfermo con inestabilidad hemodinámica? ¿Qué droga usar? ¿Cuándo? Sin duda no es nada fácil responder a estas preguntas en forma uniforme. Iniciar un tratamiento porque está disponible o porque ha sido estudiado no es descubrir la necesidad de un RN. Si deseamos descubrir la necesidad de cada RN y satisfacerla, nos debemos esforzar por comprender la fisiopatología y leer sin confundirnos otros capítulos de este libro, el Consenso Clínico de SIBEN sobre hemodinamia y la literatura disponible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walker A.M. Developmental Aspects of Cardiac Physiology and Morphology. In: Perinatal Development of the Heart and Lung. J. Lipshitz, J. Maloney, C. Nimrod, G. Carson (Eds); Perinatology Press 1987; 73-82.
2. Smolich J.J. Ultrastructural and Functional Features of the Developing Mammalian Jeart. A Brief Overview. Reprod. Fertil. Dev. 1995; 7 (3): 451-61.
3. Friedman W.F. The Intrinsic Physiologic Properties of the Developing Heart. Progress in Cardiovascular Diseases 1972; XV: 87-1113.
4. Chemtob S., Guest I. Ontogeny of Responses of Rabbit Aorta to Atrial Natriuretic Factor and Isoproterenol. Dev. Pharmacol. Ther1991; 16: 108.
5. Pearson R.J., Barrington K.J., Jirsch D.W., Cheung P.Y. Dopamine-Receptor-Mediated Effects in the Mesenteric Vasculature and Renal Vasculature of the Cronically Instrumented Newborn Piglet. Crit. Care Med. 1996; 24 (10): 1706-12.
6. Rowland D.G., Gutgesell H.P. Noninvasive Assessment of Myocardial Contractility, Preload and Afterload in Healthy Newborn Infants. Am. J. Cardiol. 1995; 75: 818-8216.
7. Hattori Y., Kanno M. Involvement of Alpha (1B)-Adrenoreceptors in the Positive Inotropic Effect of Endogenous Noradrenaline in Rabbit Myocardium. European Journal of Pharmacology 1997; 329 (2-3): 165-87.
8. Cheung P.Y., Barrington K.J. Renal Dopamine Receptors: Mechanisms of Action and Developmental Aspects. Cardiovasc. Res. 1996; 31(1): 2-6.
9. Felder R., Felder C., Eisner G.M., Jose P.A. The Dopamine Receptor in Adult and Maturing Kidney. American Physiological Society 1989; 257: F315-F327.
10. García Serilla, Barturen F. Fármacos que modifican la actividad simpática. Farmacología humana 3ª edición. J. Flórez. Cap 16: 261-75.
11. Seri I. Cardiovascular, Renal, and Endocrine Actions of Dopamine in Neonates and Children. J. Pediatr. 1995; 126: 333-344.
12. Pellicer A., Valverde E., Elorza M.D., Madero R., Gayá F., Quero J., Cabañas F. Cardiovascular Support for Low Birth Weight Infants and Cerebral Hemodynamics: a Randomized, Blinded, Clinical Trial. Pediatrics 2005; 115: 1501-1512.
13. Seri I., Rudas G., Bors Z. et al. Effects of Low-Dose Dopamine Infusion on Cardiovascular and Renal Functions, Cerebral Blood Flow, and Plasma Catecolamine Levels in Sick Preterm Neonates. Pediatr. Res, 1993; 34: 742-49.
14. Rozè J.C., Tohier C., Maingueneau C., Lefèvre M., Mouzard A. Response to Dobutamine and Dopamine in the Hypotensive very Preterm Infant. Arch. Dis. Child. 1993; 69: 59-63.
15. Wenstone R., Campell J.M., Booker P.D. et al. Renal Function after Cardiopulmonary Bypass in Children: Comparison of Dopamine with Dobutamine. Br. J. Anaesthesiol. 1991; 67: 591-4.
16. Cuevas L., Yeh T.F., John E.G., Cuevas D., Plides R.S. The Effects of Low-Dose Dopamine Infusion on Cardiopulmonary and Renal Status in Premature Newborns with Respiratory Distress Syndrome. Am. J. Dis. Child. 1991; 145: 799-803.
17. Barrington K., Brion LP. Dopamine versus no Treatment to Prevent Renal Disfunction in Indometacin-Treated Preterm Newborn Infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; CD003213.
18. Valverde E., Pellicer A., Madero R., Elorza D., Quero J., Cabañas F. Dopamine versus Epinephrine for Cardiovascular Support in Low Birth Weight Infants: Analysis of Systemic Effects and Neonatal Clinical Outcomes. Pediatrics. 2006; 117: e1213-e1222 16.
19. Tamargo J., Delpán E. Farmacología de la insuficiencia cardíaca (I). Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos. Farmacología humana 3ª edición. J. Flórez. Cap 35: 609-26.
20. Dempsey E.M., Barrington K.J. Treating Hypotension in the Preterm Infant: When and With What: a Critical and Systematic Review. Journal of Perinatology 2007; 27: 469-78.
21. Evans J.R., Short B.L., Van Meurs K., Sachs H.C. Cardiovascular Support in Preterm Infants. Clinical Therapeutics 2006; 28 (9): 1366-84.
22. Devictor D., Verlhac S., Pariente D., Huault G. Hemodynamic Effects of Dobutamine in Asphyxiated Newborn Infants. Arch. Fr. Pediatr. 1988; 45: 467-470.
23. Martínez A.M., Padbury J.F., Thio S. Dobutamine Pharmacokinetics and Cardiovascular Responses in Critically ill Neonates. Pediatrics 1992; 89:47-51.
24. Greenough A., Emery E.F. Randomized Trial Comparing Dopamine and Dobutamine in Preterm Infants. Eur. J. Pediatr. 1993; 152: 925-925.
25. Hentschel R., Hensel D., Brune T., Rabe H., Jorch G. Impact on Blood Pressure and Intestinal Perfusion of Dobutamine or Dopamine in Hypotensive Preterm Infants. Biol. Neonate 1995; 68: 318-324.
26. Klarr J.M., Faix R.G., Pryce C.J.E., Bhatt-Mehta V. Randomized, Blind trial of Dopamine versus Dobutamine for Treatment of Hypotension in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. J. Pediatr. 1994; 125: 117-22.
27. Ruelas-Orozco G., Varga-Origel A. Assessment of Therapy for Arterial Hypotension in Critically Ill Preterm Infants. Am. J. Perinatol. 2000; 17: 95-99.
28. Osborn D., Evans N., Kluckow M. Randomized Trial of Dobutamine versus Dopamine in Preterm Infants with Low Systemic Blood Flow. J. Pediatr. 2002; 140: 183-91.
29. Pellicer A. Hipotensión y soporte cardiovascular en el recién nacido de bajo peso. An. Pediatr. Contin. 2007; 5 (6): 361-365.
30. Barrington K., Chan W. The Circulatory Effects of Epinephrine Infusion in the Anesthetized Piglet. Pediatr. Res. 1993; 33: 190-94.
31. Barrington K.J., Finer N.N., Chan W.K. A blind, Randomised Comparison of the Circulatory Effects of Dopamine and Epinephrine Infusions in the Newborn Piglet During Normoxia and Hypoxia. Crit. Care Med. 1995; 23 (4): 740-48.
32. Heckmann M., Trotter A., Pohlandt F., Lindner W. Epinephrine Treatment of Hypotension in very Low Birth Weight Infants. Acta Paediatr. 2002; 91: 566-570.
33. Pellicer A., Bravo M.C., Madero R., Salas S., Quero J., Cabañas F. Early Systemic Hypotension and Vasopressor Support in Low Birth Weight Infants: Impact on Neurodevelopment. Pediatrics 2009; 123 (6): 1369-1376.
34. Reverte M., García-Barrado M.J., Moratinos J. Changes in Plasma Glucosa and Lactate Evoked by α and β2-Adrenoceptor Stimulation in Conscious Fasted Rabbits. Fundam Clin. Pharmacol 1991; 5: 663-676.
35. Fernández Lorenzo J.R., Salguero García E. Medicación y vías. Manual de reanimación neonatal, grupo de RCP de la SEN.
36. Flórez González C, López-Herce Cid J. Shock. Manual de cuidados intensivos pediátricos 2ª edición (2004); 215-25.
37. Ward R.M., Lugo R.A. Cardiovascular Drugs for the Newborn. Cl Perinatol 2005; 32: 979-97.
38. Gol Vallés V., Barroso Pérez C. Farmacología de la insuficiencia cardíaca. Farm. Hosp. 1996; 20 (3): 149-56.

39. Chang A.C., Atz A.M., Wernovsky G. et al. Milrinone: Systemic and Pulmonary Hemodynamic Effects in Neonates after Cardiac Surgery. Crit. Care Med. 1995; 23: 1907-1914.
40. Hoffman T.M., Wernowski G., Atz A.M. et al. Efficacy and Safety of Milrinone in Preventing Low Cardiac Output Syndrome in Infants and Children after Corrective Surgery for Congenital Heart Disease. Circulation 2003; 107: 996-1002.
41. Akita T., Joyner R.W., Lu C. et al. Developmental Changes in Modulation of Calcium Currents of Rabbit Ventricular Cells by Phodphodiesterase inhibitors. Circulation 1994; 90: 469-478.
42. Binah O., Legato M.J. Developmental Changes in the Cardiac Effects of Amrinone in the Dog. Cir. Res. 1983; 52: 747-752.
43. Paradisis M., Jiang X., McLachlan AJ. et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Design of Milrinone in Preterm Infants. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal ed. 2007; 92: F204.
44. Paradisis M., Evans N., Kluckow M., Osborn D. Randomized Trial of Milrinone versus Placebo for Prevention of Low Systemic Blood Flow in very Preterm Infants. J. Pediatr. 2008.
45. Bailey J.M., Hoffman T.M., Wessel D.L. et al. A Population Pharmacokinetic Analysis of Milrinone in Pediatric Patients after Cardiac Surgery. J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2004; 31: 43-59.
46. Jefferies J.L. Novel Medical Therapies for Pediatric Heart Failure. Prog. Pediatr. Cardiol. 2007, doi: 10. 1016/j.pepedcard. 2007.05.004.
47. Haikala H., Nissinen E., Etemadzadeh E. et al. Troponin-C mediated Calcium Sensitization Induced by Levosimendan does not Impair Relaxation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995; 25: 794-801.
48. Antila S., Sundberg S., Lehtonen L.A. Clinical Pharmacology of Levosimendan. Clin. Pharmacokinet 2007; 46: 535-52.
49. Navachimayan P., Crossland D.S., Brutt W.W., Shekerdemian L.S. Early Experience with Levosimendan in Children with Ventricular Dysfunction. Ped. Crit. Care Med. 2006; 7: 445-8.
50. Egan J.R., Clarke A.J.B., Williams S., Cole A.D., Ayer J., Jacobe S., Chard R.B., Winlaw D.S. Levosimendan for Low Cardiac Output: a Pediatric Experience. J. Intensive Care Med. 2006; 21: 183-187.
51. Camino M., Riaño B., Martínez C., Zunzunegui J.L. Experiencia con levosimendan en la población pediátrica. Med. Clin. Monogr. (Barc) 2008; 9: 18-21.
52. Lechner E., Mousbauer W., Pinter M., Mair R., Tulzer F. Use of Levosimendan, a new Inodilator, for Postoperative Myocardial Stunning in a Premature Neonate. Pediatr. Crit. Care Med. 2007; 8 (1): 61-3.
53. Moiseyev V.S., Poder P. et al. Safety and Efficacy of a Novel Calcium Sensitizer, Levosimendan, in Patients with Left Ventricular Failure due to an Acute Myocardial Infarction. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study (RUSSLAN). European Heart journal 2002; 23: 1422-32.
54. Artman M., Graham T.P. jr. Guidelines for Vasodilator Therapy of Congestive Heart Failure in Infants and Children. Am. Heart J. 1987; 113: 995.
55. Messerli F.H. Haemodynamic Effects of Urapidil in Arterial Hypertension and Congestive Heart Failure. Drugs.1988; 35: 70-73.
56. Sepherd A.M.M. Human Pharmacology of Urapidil. Drugs.1988; 35: 34-39.
57. Schöber J.G., Pilossoff W., Bühlmeyer K. Urapidil Therapy for Acute Hypertensive Crises in Infants and Children. Eur. J. Pediatr. 1984; 143: 87-91.
58. Beekman R.H., Rocchini A.P., Macdonal D. II, Crowley D.C. Vasodilator Therapy in Children: Acute and Chronice Effects in Children with left Ventricular Dysfunction or Mitral Regurgitation. Pediatrics 1984; 73: 43-51.
59. Watkinson M. Hypertension in the Newborn Baby. Arch. of Dis. in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 2002; 86: 78-81.
60. Shaw N.J., Wilson N., Dickinson F. Captopril in Heart Failure Secondary to Left to Right Shunt. Arch of Dis. in Chilhood 1998; 63: 360-63.
61. Gantenbein M.H., Bauersfield U., Baenziger O., Frey B., Neuhaus T., Sennhauser F., Bernet V. Side Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Captoporil) in Newborn and Young Infants. J. Perinat. Med. 2008; 36: 448-52.
62. Benitz W.E. Use of Sodium Nitroprusside in Neonates: Efficacy and Safety. J. Pediatr. 1985, 106 (1) 102-10.
63. Moffett B.D., Price J.F. Evaluation of Sodium Nitroprusside Toxicity in Pediatric Cardiac Surgical Patients. Ann. Pharmacother. 2008, 42 (11): 1600-4.
64. García A.G., Michelena P., García L. Fármacos antagonistas del calcio. Farmacología humana 3ª edición. J. Flórez. Cap 37: 637-47.
65. Park M.K. The Use of Digoxin in Infants and Children with Specific Emphasis on Dosage. J. Pediatr. 1986; 108: 871-77.
66. Kimball T.R., Daniels S.R., Meyer S.A., Hannon D.W., Tian J., Shukla R., Schwartz D.C. Effect of Digoxin on Contractility and Symptoms in Infants with a Large Ventricular Septal Defect. Am. J. Cardiol. 1991; 68 (13): 1377-82.

4 DROGAS VASOACTIVAS Y MONITORIZACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL INVASIVA. CUIDADOS DE ENFERMERÍA.

María Fernanda Egan (con la colaboración de Augusto Sola)

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la farmacología de las drogas vasoactivas es fundamental para el cuidado adecuado de los neonatos que requieren el uso de éstas. Las situaciones en las que se pueden utilizar son diversas, por ello es muy importante conocer: dosis, efectos deseados, efectos adversos, diluciones, incompatibilidades, cálculo en gamas por kg por minuto y prevención de riesgos.

En los recién nacidos y en particular en los prematuros, debido a la inmadurez orgánica, muchas veces no se alcanzan los efectos deseados. La observación clínica, así como también la monitorización, implican el reconocer la detección precoz de aquellos efectos que puedan ser de riesgo para el paciente.

Nos referiremos a los agentes vasoactivos más usados en el período neonatal.

Estas drogas se denominan genéricamente vasoactivas porque actúan sobre los vasos y se dividen según su acción en:

- Inotrópicas
- Vasodilatadoras
- Vasoconstrictoras

FÁRMACOS INOTRÓPICOS

Se utilizan para incrementar el gasto cardíaco, aumentando la fuerza de contracción del músculo cardíaco (inotropismo). Con frecuencia, durante la administración de estos fármacos se produce un aumento de la frecuencia cardíaca (cronotropismo). Actúan mediante receptores adrenérgicos. Éstos son receptores de membrana de alta sensibilidad que se encuentran en distintos tejidos y presentan un efecto variable de acuerdo con la dosis. La acción final de la catecolamina depende tanto del tipo de receptor como de la proporción de ese receptor en el órgano, y además influye el grado de madurez del recién nacido (éstos presentan una escasez de fibras nerviosas simpáticas a nivel del miocardio en comparación con edades posteriores).

DIGOXINA

Los principales efectos de los digitales sobre el miocardio son su efecto inotrópico positivo y cronotrópico negativo.

FARMACOCINÉTICA

- **Absorción**: Después de una administración oral, la absorción de digoxina es variable, aproximadamente 75%, y alcanza un pico de concentración aproximadamente a los 60 ó 180 minutos.
- **Eliminación**: Se elimina principalmente por el riñón, el tiempo medio es de 1 a 6 días dependiendo de la función renal.

INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

- **Signos y síntomas**: Intolerancia alimentaria, arritmia, bradicardia, acortamiento del intervalo QT (cubeta digitalica). Es fundamental extremar los cuidados cuando se administra digoxina en bebés críticos, debido a que su toxicidad es impredecible por las alteraciones hidroelectrolíticas y renales. Debemos conocer las dosis y ante cualquier duda recordar la importancia de consultar y nunca administrar si nos surgen dudas.

CATECOLAMINAS

DOPAMINA

Es una catecolamina endógena, es un producto intermedio en la producción de la norepinefrina. Es la más utilizada en la terapia intensiva neonatal. En la Tabla 1, vemos los efectos de acuerdo con las dosis.

La dopamina es la única droga que tiene receptores selectivos para producir vasodilatación renal. Tiene una vida media corta, por lo que requiere de infusión continua y no se debe suspender bruscamente. La dopamina puede resultar ineficaz en presencia de un volumen sanguíneo inadecuado.

DOBUTAMINA

Es una catecolamina sintética, mejora el gasto cardíaco causado por insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar y provoca efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca o la resistencia vascular.

ADRENALINA

También denominada ***epinefrina***, aumenta la contractilidad miocárdica, aumenta la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica, por lo que puede ocasionar isquemia arterial. A altas dosis, incrementa el tono muscular y mejora el gasto cardíaco. Además, es broncodilatadora y también produce hiperglucemia e hiperkalemia. La hiperglucemia se debe a la supresión de la liberación de insulina y al aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis.

ISOPROTERENOL

Es una catecolamina sintética que aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíaca y produce vasodilatación sistémica y pulmonar. Se administra especialmente en los casos de bradicardia. Su infusion implica un alto riesgo de isquemia miocárdica relacionada a frecuencias cardíacas altas.

Además de estas drogas existe un grupo de drogas de nueva generación que se denominan:

INODILATADORES

Este nombre se debe a que ejercen un efecto inotrópico positivo y vasodilatador sistémico y pulmonar.

- ***Amrinona***: Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III que previene la rotura del monofosfato cíclico de adenosina y provoca un aumento del transporte de calcio. Esto incrementa la contractilidad miocárdica, además de producir relajación del músculo liso vascular, lo que disminuye las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. Entre sus efectos adversos se destaca la aparición de hipotensión durante la dosis de carga y disfunción hepática, además de trombocitopenia después de 24 horas de perfusión.
- ***Milrinona***: Es un derivado de la Amrinona. Es 10 a 20 veces más potente que ésta y su efecto es inotrópico positivo, y vasodilatador pulmonar y sistémico. Parece estar desprovisto de los efectos adversos de la amrinona. Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva muestran una vida media de eliminación de 1,5 a 1,7 horas. NO se puede recomendar su uso de rutina en la UCIN, salvo en la cirugía cardiovascular.

DESVENTAJAS DE SU USO EN LA UCIN

- Vida media larga en 1,5 a 3 horas.
- Frecuente hipotensión dependiente de la volemia.
- MUY limitada experiencia publicada en neonatos.
- Costo elevado.

INDICACIONES

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hipertensión pulmonar.
- Postquirúrgico de CCV.
- Disfunción diastólica.
- Hipertensión arterial con repercusión hemodinámica.

DOSIS

Carga

- 50 gamas/Kg. Endovenoso en 15 ó 30 minutos.

Mantenimiento

- 0,25-0,75 gamas/kg/minuto.
- Se puede diluir en solución salina y Dextrosa al 5%.
- Concentración máxima 200 gamas/mL.

Farmacocinética

- Vida media 3horas, excreción renal.

Efectos adversos

- Hipotensión.
- Arritmia (no descriptas en neonatos ni en pediatría).

Presentación

- Ampolla 10 mg en 10 mL.
- 1mg= 1mL.
- Siempre verificar las presentaciones ya que existen diversas.

FÁRMACOS VASOCONSTRICTORES

FENILEFRINA

Es un potente vasoconstrictor arterial y venoso que aumenta la presión arterial sistólica y diastólica y las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. En altas dosis, estimula la actividad cardíaca directa por los receptores alfa miocárdicos, disminuye la perfusión renal, esplácnica y cutánea. Puede producir bradicardia por estimulación vagal refleja, y por ello se ha utilizado en el tratamiento de la taquicardia supraventricular.

INDICACIONES

Shock séptico, fallo hepático, crisis hipoxémicas graves en pacientes con Tetralogía de Fallot.

DOSIS

- Dosis de carga: 5 a 20 gamas/kg/minuto.
- Mantenimiento: de 0,5 a 5 gamas/kg/minuto.
- Por vía subcutánea se recomiendan bolos de 0,1 mg/kg.
- Vida media de 5 a 15 minutos por vía IV y 50 minutos por vía subcutánea.

FÁRMACOS VASODILATADORES

NITROPRUSIATO DE SODIO

Es un dilatador de vasos venosos y arteriales. Los efectos cardiovasculares del nitroprusiato son el resultado combinado de una disminución de la precarga y poscarga. El inicio de su acción es rápido (segundos) y su vida media es corta: 1 a 3 minutos.

DOSIS

- 5 a 8 gamas/kg/minuto.
- En neonatos no más de 6 gamas/kg/minuto.
- Infusión continua con protección de la luz.

EFECTOS ADVERSOS

- Hipotensión severa.
- Acidosis metabólica.
- Debilidad.
- Cefaleas.
- Aumento presión intracraneana.
- Supresión tiroidea.

Precauciones: Monitorizar tiocianato si se usa <48 horas y >35 mg/dl (esto se debe a que el ión hierro de la molécula de nitroprusiato reacciona con compuestos que contienen sulfihidrilos en los eritrocitos, y se produce ión cianuro. Cuando las vías metabólicas de eliminación no pueden manejar el exceso producido de este ión, se acumula en los tejidos y se produce anoxia tisular. Esto se origina con infusiones prolongadas y superiores a 10 gamas/kg/minuto. Los signos iniciales de toxicidad por cianuro son la aparición de acidosis metabólica y el aumento de la saturación venosa mixta de oxígeno.

NITROGLICERINA

Es un vasodilatador con efecto sobre los vasos arteriales. Reduce las resistencias vasculares pulmonares, por lo que es útil en la hipertensión pulmonar de los pacientes con cardiopatías o posquirúrgicos de cirugía cardiovascular.

DOSIS

- 0,25 a 5 gamas/kg/minuto. Tiene un inicio rápido en su acción.
- Se utiliza en infusión continua.

EFECTOS ADVERSOS

- Hipotensión.
- Cefaleas.
- Náuseas.
- Rubefacción.
- Hipovolemia.
- Hipertensión endocraneana.

CAPTOPRIL

Inhibidor competitivo de la enzima convertidora de angiotensina. Produce una caída en las concentraciones de angiotensina II y aldosterona, una disminución en la resistencia vascular sistémica y un aumento del volumen minuto.

Indicaciones y usos

Insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión.

Acciones: Puede dar hipotensión e insuficiencia renal.

DOSIS

- Neonatos: Inicial 0,05 mg/kg/dosis, luego 0,1-0,4 mg/kg/dosis.
- 1 a 4 veces por día.
- Administración por vía oral.

EFECTOS ADVERSOS

- Hipotensión.
- Erupción.
- Fiebre.
- Neutropenia.
- Trastornos GI.
- Fallo renal.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- Administrar 1 hora después de la alimentación.

PROSTAGLANDINA E

- Las prostaglandinas son producidas en la placenta y sus niveles caen rápidamente al inicio del período postnatal. Además, la prostaglandina E2 se produce en forma endógena en la pared ductal.
- La prostaglandina E1 se utiliza en el tratamiento preoperatorio de los neonatos con cardiopatías congénitas dependientes del ductus arterioso.

DOSIS

La dosis inicial recomendada para mantener el ductus abierto es de 0,1 gamas/kg/minuto, con una disminución posterior a 0,03 gamas/kg/minuto. Los efectos adversos con dosis más altas son muy severos:

- Depresión respiratoria.
- Apneas.
- Hipotensión.
- Hipertermia.
- Taquicardia.
- Distensión gástrica.
    - Para evitar estas complicaciones se ha recomendado usar dosis inferiores desde su inicio: 0,015 a 0,02 gamas/kg/minuto, y la dosis de mantenimiento es de 0,03-0,05 gamas/kg/minuto.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

Los recién nacidos y en particular los prematuros, debido a la inmadurez orgánica, muchas veces no alcanzan los efectos deseados. Por ello, el objetivo de los cuidados de enfermería es detectar en forma precoz cualquier efecto que pueda implicar un riesgo para el bebé. Es muy importante comprender que el uso frecuente de estas drogas no evita riesgos serios y por ello se debe cuidar estas infusiones en forma detallada y continua, y con mucha cautela. Es fundamental el conocimiento de las éstas y el tener siempre disponible información mínima como la presentada en este libro en las unidades de cuidados intensivos. Siempre debemos consultarla cuando tengamos dudas sobra las dosis, las compatibilidades y los efectos adversos e indeseados. Nos permitirá detectar complicaciones y nos dará la posibilidad de cumplir nuestra tarea en forma eficaz.

PREPARACIÓN DE LA MEDICACIÓN

Utilizar la regla de los 5 correctos siempre (aun en las medicaciones que creamos que no son de riesgo).

Al administrar cualquier medicamento no se olvide de confirmar la identidad del paciente y cotejar la indicación médica. Para ello siga la regla de los 5 correctos:

¿ES CORRECTO EL NOMBRE DEL PACIENTE?

- **Coinciden los nombres del paciente con la indicación?**
- Verificar que todo sea del paciente correcto.
- En caso de paciente pediátrico, verificar el número de habitación y el nombre del paciente.

¿ES CORRECTO EL FÁRMACO?

- Verificar que sea el fármaco indicado.
- Nombre comercial, buscar la droga.
- En cada sector en la computadora o en el papel tener un vademécum para consultar y verificar cualquier duda.

¿ES CORRECTA LA DOSIS Y DILUCIÓN?

- ¿Concuerda la dosis que administrará con la ordenada o indicada por el médico?
- Verificar que la dosis indicada sea la adecuada para la edad, el peso y/o la masa corporal del paciente.
- Verificar que el diluyente sea el correcto y en la cantidad correcta.

¿ES CORRECTA LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN?

- ¿La vía que empleará es la ordenada? Verificar que sea la correcta.
- ¿Existe algún tipo de incompatibilidad si la pasamos en paralelo?
- ¿Tiene alguna indicación el fármaco en relación con el tiempo de infusión o la cantidad de mL a administrar?

¿SON CORRECTAS LA HORA Y LA FRECUENCIA?

- ¿Coinciden la hora y la frecuencia con la indicación para el paciente?

GUÍA PRÁCTICA PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN

Prescripción correcta: Es necesario utilizar sistemas de doble control, controlar las dosis por kg, y utilizar el peso del bebé, y tanto los médicos como las enfermeras deben tener el mismo sistema de referencia.

Preparación y administración de la dosis sin errores.

Leer la etiqueta de la medicación tres veces:

1. Cuando se retira del lugar de almacenamiento.
2. Cuando la preparamos.
3. Cuando descartamos el envase o lo guardamos en el lugar de conservación.

El personal de enfermería debe tener entrenamiento y conocimiento del equipamiento, como bombas, uso de catéteres, lúmenes, etcétera, para evitar sobredosis.

Un segundo enfermero debe verificar la dosis, siempre antes de la administración y/o infusión.

Adecuada fuente de información neonatal sobre drogas:

El material de consulta o vademécum neonatal debe ser de uso permanente y frecuente en la unidad para que cada persona, tanto la que prescribe como la que administra, pueda chequear la dosis, las compatibilidades, y los modos de dilución y administración.

VERIFICAR

- Dosis e indicación.
- Compatibilidad con las distintas drogas.
- Vías de administración.
- Concentración.
- Diluciones.
- Efectos deseados y adversos.
- Chequear con otra enfermera.
- Realizar cálculo de gamas y mg.

MONITORIZACIÓN

- Saturometría. Mantener los límites de alarma superior e inferior de acuerdo con la patología. Siempre consultar y consensuar según cada patología, y recordar que el paciente prematuro tiene riesgo de retinopatía. En caso de que requiera oxigenoterapia, colocar alarmas de saturación mínima y máxima.
- Frecuencia cardíaca.
- Tensión arterial invasiva (o no invasiva si no es posible).
- TAM (poscarga).
- PVC (precarga).
- Contractilidad sólo con ecocardiograma.
- Temperatura y temperatura diferencial.

VALORACIÓN CLÍNICA

- Observación.
- Color.
- Perfusión.
- Auscultación.
- Pulsos.
- Temperatura en las extremidades.

IMPORTANTE

- Conocer la patología, los signos clínicos, los parámetros esperados y aquéllos de riesgo.
- En los prematuros, el aumento brusco de la TA puede producir un incremento del flujo sanguíneo cerebral con riesgo de hemorragia endocraneana.
- En el paciente con patología cardíaca, los parámetros clínicos difieren sustancialmente según la patología.

BALANCE ESTRICTO DE INGRESOS Y EGRESOS

- Controles de horarios.
- Diuresis mL/kg/h.

ROTULAR EN FORMA VISIBLE

Para evitar errores y/o una administración en bolo en caso de emergencia.

- Sachet.
- Tubuladuras.
- Catéteres.
- Bombas de infusión.

>> IMAGEN 1.



Para identificar las vías fácilmente puede ser conveniente usar color azul para las vías endovenosas, color rojo para las vías arteriales y otro color (blanco, amarillo) para las sondas o los catéteres gástricos. Esto puede evitar serios problemas.

- Asegurarse de que la bomba de infusión funcione correctamente.
- Se recomienda que la bomba sea de jeringa, por la precisión y los volúmenes.
- Conocimiento y destreza en el manejo de catéteres centrales, uso aséptico de llave de tres vías con el fin de prevenir accidentes con las drogas, evitar la formación de coágulos y prevenir infecciones.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- Catéteres centrales.
- Venosos de elección.
- Vías periféricas solo en urgencia en los pacientes que no tengan catéteres centrales.
- Observar las zonas de infusión por riesgo de necrosis por extravasación.
- Con catéteres arteriales no se recomienda la infusión ya que algunas drogas pueden provocar fenómenos vasomotores graves.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- Tratar de no pasar otras drogas en push por la misma vía para evitar arrastre.
- Evitar suspender la administración en forma brusca (ni para pasar otra medicación por la vida media corta de muchas de estas drogas).
- Evitar administrar las diferentes drogas en una misma solución por seguridad y para poder evaluar los efectos deseados, los adversos y cambiar las dosis en forma independiente.
- Control de indicaciones, cálculo de dosis, gamas, mg (para verificar que la indicación sea correcta si está en gamas).
- Recordar que para pasar los mg a gamas debemos multiplicar los mg por 1.000 (por ejemplo, 5 mg de dopamina es igual a 5.000 gamas; 0,25 mg de dobutamina es igual 250 gamas).
- Debemos dividir la cantidad de gamas totales (indicadas) por el peso del paciente, dividido 1.440 minutos (cantidad total de minutos en 24 horas). Esto nos dará la cantidad de gamas/kg/minuto que recibe el paciente.

TRATAMIENTO DE LAS INFILTRACIONES

- Fentolamina (regitina).
- Parches de nitroglicerina.
- Sulfato de magnesio.
- Cura húmeda.
- No existen estudios aleatorizados que demuestren la eficacia de ningún tratamiento para las infiltraciones con inotrópicos. Sin embargo, Sola y col. describen dos artículos observacionales con nitropaste con muy buenos resultados. El riesgo es la hipotensión en caso de sobredosis. Algunos estudios de varios años atrás muestran a la fentolamina con buenos resultados locales.
- De la misma manera que en los parches de nitroglicerina se utiliza el sulfato de magnesio, estas drogas tienen efectos cardiovasculares, son potentes vasodilatadores que actuarían a nivel local, revirtiendo la vasoconstricción provocada por la extravasación de drogas inotrópicas.
- Existen publicaciones variadas que muestran una tendencia al uso de productos de nueva generación, como hidrogeles, alginato de calcio e hidrocolides que favorecen la cicatrización. Muchos de estos productos son usados para la prevención y el tratamiento de injurias cutáneas. Para poder utilizar en forma adecuada estos productos es necesario contar con un conocimiento exhaustivo de las etapas de la cicatrización y de cómo actúan.
- Es importante destacar que la prevención es el mejor tratamiento. Las drogas se deben utilizar por vías centrales, excepto en aquellos pacientes que se deterioran en forma brusca. En éstos, la inserción de un catéter central también se vuelve una prioridad.

MANEJO ADECUADO DEL MONITOR DE *PRESIÓN ARTERIAL INVASIVA*

La medición invasiva de la tensión arterial es una técnica de mucha utilidad en los pacientes críticos o con compromiso hemodinámico severo. Sin embargo, tiene sus limitaciones ya que en general se realiza con un catéter colocado en la arteria umbilical o periférica (radial, tibial posterior), por lo que se encuentra supeditada a la permanencia del catéter en esta arteria.

INDICACIONES

- Inestabilidad hemodinámica.
- Cuando los métodos no invasivos no son satisfactorios.
- En los pacientes en tratamiento con drogas vasoactivas.

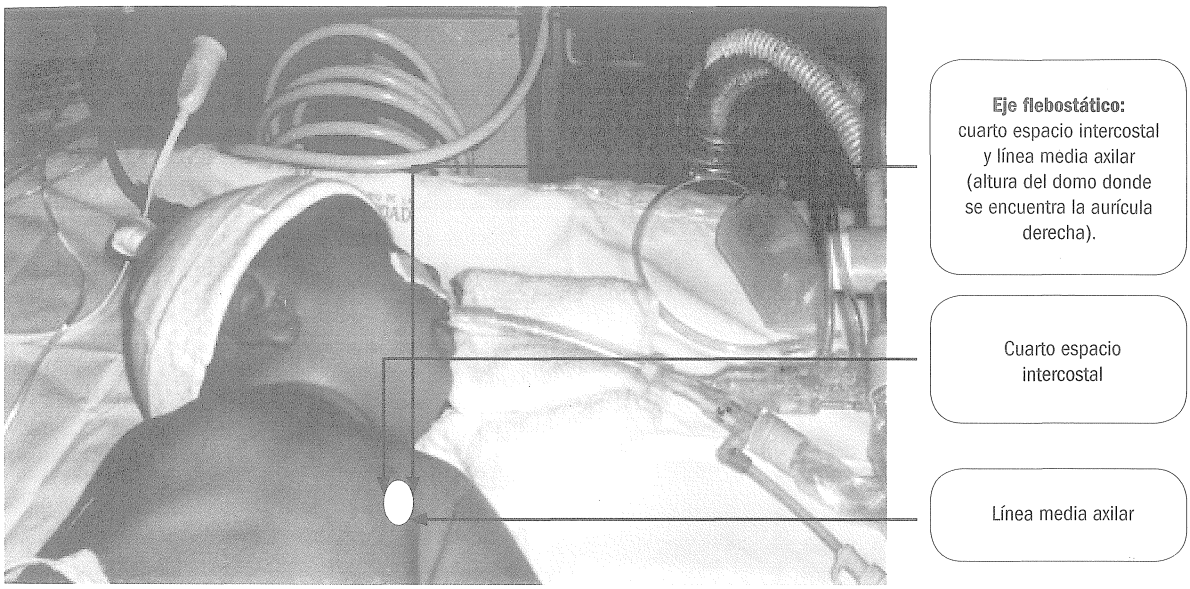
CALIBRACIÓN

La calibración proporciona una medida precisa de los cambios de la presión.

Es fundamental calibrar por lo menos cada 7 horas. Cada vez que el paciente se mueve de su lugar o se rota, el transductor debe ser nivelado, y también siempre que las lecturas no concuerden con el cuadro clínico.

Punto cero: Es el procedimiento por medio del cual se equilibra la presión dinámica a la salida del transductor con la presión atmosférica.

>> IMAGEN 2.



La llave de tres vías que marca el 0 debe encontrarse a la altura de la aurícula derecha.

Cerrar conexión al paciente y abrir al aire la llave de 3 vías distal al transductor.

Cuando en el monitor el valor de registro es cero, cerrar esta llave y en ese punto el sistema estará calibrado.

DÓNDE DEBEMOS COLOCAR EL TRANSDUCTOR DE PRESIÓN

La llave de tres vías que se abre paso al aire. Cuando calibramos, debe encontrarse en lo que se denomina eje flebostático. Éste es una línea imaginaria que va desde el cuarto espacio intercostal y la línea medio axilar. Se debe colocar la llave de tres vías abierta al aire a nivel de la aurícula derecha. Si el transductor está por encima del eje flebostático, se leerá una presión por debajo del valor real. Si el transductor está por debajo del eje flebostático, la presión será más alta que la real. Con respecto al tamaño de la curva, ésta tiene relación directa con los valores de presión del momento. Cuando el paciente se encuentra hipotenso, la curva se aplana. También se puede ver alterada por obstrucciones del sistema, reflujo, malas conexiones del sistema, burbujas de aire, microcoágulos o interferencia de equipos. Es importante optimizar la onda en el monitor.

PRECAUCIONES

1. Al conectar el sistema de transducción verificar que las conexiones no se encuentren sueltas.
2. Fijar correctamente el punto cero y calibrar en el monitor.
3. Definir la escala ideal para un monitoreo adecuado (valores confiables y curva fidedigna).
4. Fijar alarmas.
5. Observar al paciente a fin de correlacionar los niveles de presión arterial con el cuadro clínico, que es el que tiene mayor importancia.
6. Se recomienda el uso de infusión de lavado continuo con solución heparinizada, con 0,5 UI-1,0 UI de heparina por mL de solución.

Es fundamental el cuidado del transductor (presencia de aire, coágulos, llave de 3 vías mal cerrada), ya que los artificios o las mediciones erróneas pueden hacer que tomemos medidas terapéuticas innecesarias y perjudiciales para el paciente.

Los valores de tensión arterial para los recién nacidos varían según el peso de nacimiento y la edad postnatal. En las primeras horas de vida pueden estar afectados por el tipo de parto, asfixia, etcétera. La TA inicial disminuye durante las 3-4 horas después del nacimiento, probablemente debido a la salida del líquido del espacio extra al intravascular.

Por último, debemos recordar la importancia de los registros adecuados, actualizar y registrar los cambios hemodinámicos y clínicos en todos aquellos pacientes que reciben estas drogas, así como evolucionar y realizar un pase de guardia que nos permita garantizar la continuidad en el cuidado de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bateman, D. Nicholas. Digoxin-Specific Antibody Fragments: How Much and When? Toxicological Reviews. 2004,23(3):135-143.
- Douglas S. Gould, CRNA, M.S. Comparison of on-Site and Off-Site Patent Ductus Arteriosus Ligation in Premature Infants, PEDIATRICS Vol. 112 No. 6 December 2003, pp. 1298-1301.
- Gault D.T. Extravasation Injuries. British Journal of Plastic Surgery. 1993, 46, 91-96.
- Gomella. Neonatología 4ª. Edición 2002.
- Sola, Rogido. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires 2001.
- Owen. Monitorización en cuidados intensivos. 1993.
- Nurse's Drug Guide. 3ª edición, 2001.
- Neofax 2009.
- Kenner Carol. Comprehensive Neonatal Nursing. 2ª edición, 1998.
- Subheda N.V. Treatment of Hypotension in Newborns. Seminars in Neonatology. 2003 Volume 8, Issue 6, Pages 413-423.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. EDIMED, Buenos Aires, 2009.
- Sola A., Rogido, M. Cuidados especiales del feto y recién nacido, Vol. I y II. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001.
- Sola A., Urman E. Cuidado intensivo neonatal, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 1987-1993.

SECCIÓN 5

DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO CUANDO TIENE DUCTUS ARTERIOSO PERMEABLE

Gustavo Goldsmit | Augusto Sola

Tanto se ha dicho, tanto se dirá, pero el ductus arterioso permeable es eso, nada más, nada menos.

INTRODUCCIÓN

El ***ductus arterioso permeable*** (DAP) es la persistencia de la porción terminal de la arteria pulmonar izquierda o el 6° arco branquial.

A diferencia de la arteria pulmonar (AP) o la aorta (Ao), cuya capa media está constituida por tejido elástico, el ductus tiene mayor cantidad de fibras musculares dispuestas en capas de forma espiralada que se desarrollan en direcciones opuestas.

Durante la vida fetal, este vaso conduce la sangre desde la AP a la Ao, lo que permite que 90% del gasto del ventrículo derecho (VD) sea derivado a la circulación sistémica y solo 10% a la circulación pulmonar.

El ductus con cortocircuito de izquierda a derecha es un problema frecuente en los recién nacidos prematuros (RNPT) y cuando el DAP se hace hemodinámicamente significativo, con síntomas de compromiso cardiorrespiratorio, aumenta la morbilidad de estos RN y las complicaciones serias de la prematurez, como la displasia broncopulmonar (DBP), la enterocolitis necrotizante (ECN), la hemorragia intracraneana (HIC), la retinopatía del prematuro (ROP), la osteopenia y la desnutrición.

REGULACIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO Y MECANISMOS DE CIERRE

En los recién nacidos de término (RNT), el cierre del ductus comienza inmediatamente luego del nacimiento y se completa en 2 etapas:

1. **Etapa funcional**: con indentación de la capa media dentro del lumen; la íntima crece de tamaño y oblitera parcialmente la luz ductal. Este proceso comienza del lado pulmonar del vaso y avanza hacia la Ao, y está directamente relacionado con la madurez estructural que se presenta a mayor edad gestacional (EG). Sin embargo, estos cambios también han sido demostrados en recién nacidos de pretérmino (RNPT). El cierre funcional se completa en 90% de los RNT sanos a las 72 horas de vida.
2. **Etapa anatómica**: se ocluye aún más el lumen del vaso mediante el afinamiento de la íntima. La constricción funcional inicial del ductus produce una zona de isquemia e hipoxia en la capa muscular media, y comienzan los cambios estructurales para su cierre definitivo.

La zona de hipoxia está asociada con la producción local de ***factor de crecimiento del endotelio vascular*** (VEGF) y el factor β de crecimiento, que juega un importante rol en la remodelación del vaso. Las consecuencias biológicas de estos cambios incluyen disminución de la distensibilidad y aumento del potencial contráctil.

En contraste al RNT, el ductus en el RNPT permanece abierto por varios días, y aunque el vaso se contraiga, si los mecanismos que conducen a hipoxia y remodelación del vaso fallan, se produce la persistencia de la apertura ductal. Desde los estudios de Kennedy y Clark, muchos investigadores han demostrado que el oxígeno es el responsable de la constricción del ductus después de nacer.

El aumento de la tensión de O_2 es un potente estimulador de la constricción del músculo liso vascular y el principal factor que induce el cierre funcional luego del nacimiento. Su efecto es directo y requiere la presencia de calcio, así como también de un sistema citocromo oxidasa intacto. El proceso comienza por la interacción del O_2 con el citocromo A3, que se oxida y genera ATP con contracción del vaso, ligado a cambios en el calcio intracelular. In vitro, la ausencia de calcio inhibe la efectiva constricción ductal.

Además, el O_2 produce cambios en el citocromo P-450 que lleva a la síntesis de endotelina 1, un potente vaso constrictor. A medida que aumenta la edad gestacional, la capacidad de respuesta mejora, de modo que es necesaria una menor PaO_2 para alcanzar una respuesta constrictora con mayor magnitud de la contracción. Por otro lado, el ductus produce sustancias vasodilatadoras que inhiben la capacidad del O_2 a producir la contracción.

Las ***prostaglandinas*** (PGs) vasodilatadoras PGE2 y PGI2 juegan un rol importante en mantener la permeabilidad del vaso en el feto. La PGE2 parece ser el prostanoide más importante en la regulación de la permeabilidad ductal y para el cual el ductus es muy sensible. La inhibición de la síntesis de PGs por inhibición de la enzima ciclooxigenasa produce constricción del ductus en animales y humanos. En condiciones de hipoxia aumenta la formación de PGs vasodilatadoras, mientras que la hiperoxia las disminuye.

Adicionalmente a la acción de las PGs, el ductus produce un factor vasodilatador óxido nítrico símil (NO), por medio de una de las isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa localizada en la pared ductal. Ambos vasodilatadores (PGs y NO) son responsables de mantener el ductus abierto luego del nacimiento.

La respuesta contráctil al aumento de la PO_2 postnatal, la caída de los niveles de PGs vasodilatadoras (por disminución de síntesis o aumento del catabolismo) y la interacción sinérgica PG/O_2 contribuyen a los mecanismos de cierre del vaso.

En los RNPT esta respuesta es diferente, ya que presentan mayor frecuencia de hipoxia por enfermedad pulmonar o asfixia, que contribuyen en forma directa al aumento de síntesis de PGs vasodilatadoras con persistencia de apertura ductal, y así el vaso tiene menor respuesta contráctil al oxígeno (Tabla 1).

>> TABLA 1. Respuesta del tejido ductal en los RNP

▪ Mayor sensibilidad del tejido ductal a las PGs vasodilatadoras
▪ Menor respuesta contráctil al O_2
▪ Aumento de los niveles locales de PGE2

INCIDENCIA

Por ecocardiografía Doppler el cierre del DAP se produce en 90% de los RNT a las 48 horas y en todos a las 96 horas. En los casos que no cierra, se tratará de una cardiopatía estructural (DAP cardiopatía congénita).

Por otro lado, la presencia de DAP (NO cardiopatía congénita) está inversamente relacionada a la edad gestacional. La incidencia global en el RNPT es de 50-70%. Se ha estimado que el DAP se presenta en 53% de los RN <34 semanas de gestación, y en más de 65% de los RN <26 semanas. Algunos factores afectan la incidencia, como por ejemplo la terapia antenatal con corticoides (disminuye la incidencia), la exposición prenatal al ***Sulfato de Magnesio*** (aumenta la incidencia), así como también la fototerapia, la diabetes materna, la hemorragia intraparto y el retardo de crecimiento intrauterino, entre otros (Tabla 2).

>> TABLA 2. Factores que influyen sobre la permeabilidad ductual

▪ Edad gestacional
▪ Edad postnatal
▪ Tensión arterial de O_2
▪ Prostaglandinas vasodilatadoras (PGE2)
▪ Corticoides prenatales
▪ Retardo del crecimiento intrauterino
▪ Fototerapia
▪ Sulfato de magnesio
▪ Diabetes materna
▪ Hemorragia intraparto
▪ Administración de surfactante

CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

La falla al cierre del ductus coincidente con la normal disminución de la resistencia vascular pulmonar resulta en un cortocircuito o shunt de izquierda a derecha a través del ductus El impacto clínico depende de la magnitud del shunt (tamaño del ductus y la cantidad y la dirección predominante del flujo sanguíneo) y la capacidad del RN a establecer mecanismos compensadores. Existen diferencias en la capacidad cardíaca entre los RN más inmaduros y los más maduros para soportar una sobrecarga de volumen. Antes del término, el miocardio tiene más agua y menos masa contráctil, por lo tanto los ventrículos de los fetos inmaduros son menos distensibles que al término. La menor distensibilidad del ventrículo izquierdo (VI) y el shunt de izquierda a derecha a través del ductus conducen a una presión de fin de diástole más elevada con aumento de la presión venosa pulmonar. El aumento del flujo sanguíneo pulmonar y del fluido intersticial pulmonar secundario al shunt sistémico-pulmonar también contribuyen a disminuir la compliance pulmonar con inhibición del surfactante.

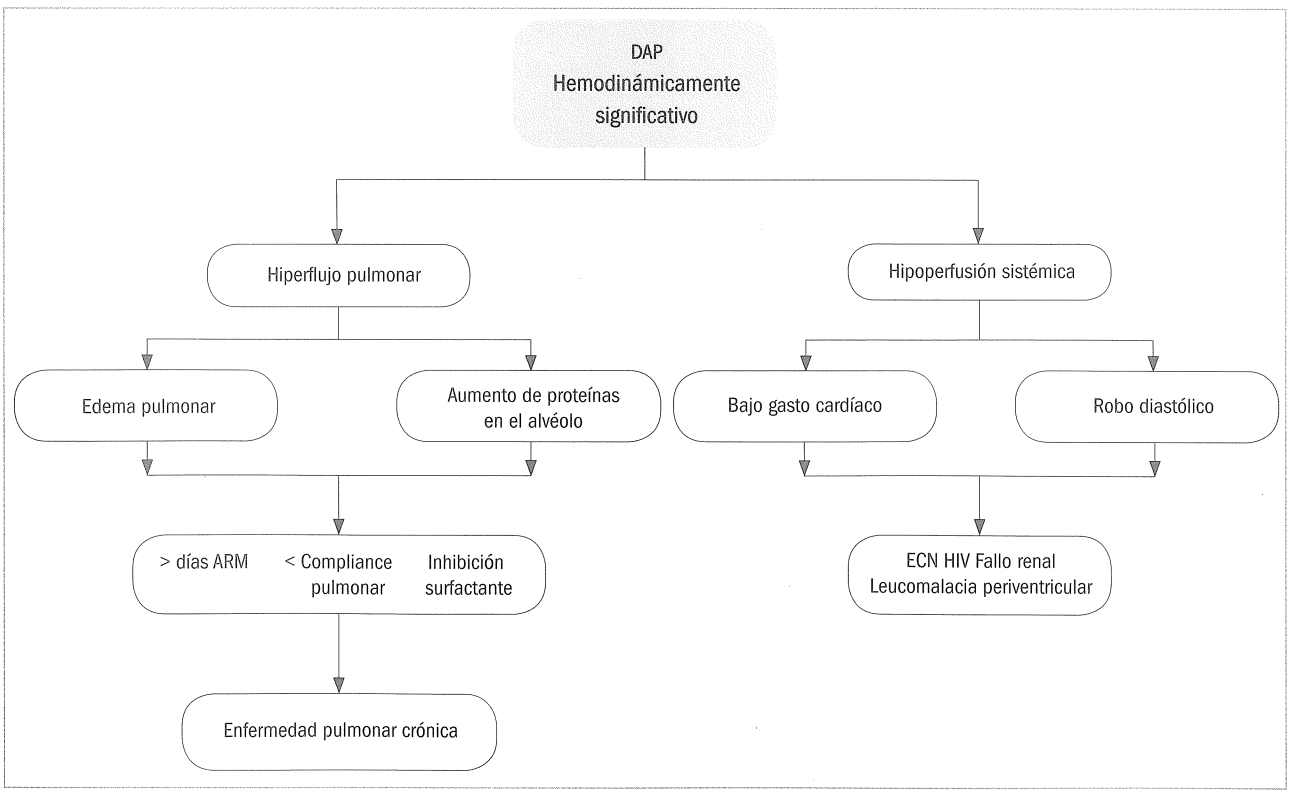
Los efectos del DAP sobre la función cardiovascular se evidencian más aún con shunt mayores al 50% del gasto ventricular izquierdo, con disminución de la perfusión de distintos órganos como el riñón y el intestino. También se puede afectar el flujo sanguíneo coronario y su metabolismo a través del robo o secuestro coronario (debido al flujo desde el arco aórtico a los vasos pulmonares en diástole). Una de las características de un DAP grande es la presencia de presión arterial diastólica baja en la aorta (<20-25 mmHg), y por lo tanto, como el flujo coronario al músculo subendocárdico se produce durante la diástole, una presión diastólica media baja puede producir isquemia subendocárdica.

En síntesis, las consecuencias fisiopatológicas son derivadas del aumento del flujo pulmonar y la hipoperfusión sistémica, junto con un miocardio menos distensible por su inmadurez. En los ***DAP hemodinámicamente*** significativos, la redistribución del flujo sistémico puede producir enterocolitis necrotizante (ECN), insuficiencia renal, hemorragia intraventricular (HIV) e isquemia miocárdica. La sobrecarga de flujo pulmonar puede predisponer a la aparición de DBP. La detección precoz e intervención de un DAP puede mejorar los resultados neonatales a largo plazo de los RNPT.

Existe un aumento de la incidencia de DAP en los RN tratados con surfactante. Esto se ha atribuido a que el surfactante produce una rápida disminución de la resistencia vascular pulmonar con aumento del shunt de izquierda a derecha a través del ductus.

También se ha reportado un aumento de la incidencia de hemorragia pulmonar en los pacientes con ductus que recibieron tratamiento con surfactante. Esto podría explicarse por la disminución de la resistencia vascular pulmonar con excesivo edema pulmonar hemorrágico. Muchos trabajos clínicos sobre el uso de surfactante profiláctico reportaron un aumento en la incidencia de DAP del 10%. Los signos de shunt ductal entonces pueden ponerse en evidencia precozmente con la rápida mejoría de la enfermedad pulmonar, por lo que el neonatólogo deberá investigar la presencia de ductus en todo paciente que requiera la administración de surfactante (Figura 1).

>> FIGURA 1. Repercusiones hemodinámicas del dap



DAP HEMONDINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO

PRESENTACIÓN CLÍNICA E IMPACTO

El concepto de DAP hemodinámicamente significativo es controvertido y en general es aceptado que todo ductus sintomático es hemodinámicamente significativo. Sin embargo, el ductus puede ser asintomático y ser detectado por ecocardiografía Doppler demostrando la existencia de un shunt significativo de izquierda a derecha a través del DAP y/o un diámetro ductal >1,5 mm en las primeras 24 a 72 horas de vida.

Los signos clínicos no son de gran valor para diagnosticar DAP en forma precoz. La sensibilidad y especificidad del soplo cardíaco es cercana al 90% solo después del 6to día, o sea que en la primera semana de vida, a pesar de la presencia de un DAP hemodinámicamente significativo, los típicos signos clínicos (Tabla 3) están frecuentemente ausentes (ductus silente). Sin embargo, en estos pacientes la sobrecarga de flujo pulmonar o la hipoperfusión sistémica ya se han establecido. Además, el consumo de oxígeno se eleva. Esto se debe al empeoramiento de la función pulmonar (edema pulmonar y disminución de la compliance) y a la insuficiencia cardíaca secundaria a shunt de izquierda a derecha.

>> TABLA 3. Signos clínicos en el DAP

Taquicardia
Precordio hiperdinámico
Soplo sistólico
Empeoramiento del estado respiratorio
Taquipnea/apnea
Pulsos pedios y/o palmares saltones
Dependencia de la ventilación y/o CPAP
Acidosis metabólica
Aumento de la presión diferencial (presión del pulso >30 mmHg)
Cardiomegalia
Disminución de la presión arterial media/hipotensión diastolita

El mayor consumo metabólico y de oxígeno puede ocasionar acidosis metabólica o mixta con el consiguiente daño celular y disminución de la producción de surfactante.

El DAP hemodinámicamente significativo debe ser sospechado cuando se presenta hipotensión tardía (2do ó 3er día de vida), fallo en la oxigenación, aumento de los requerimientos ventilatorios y/o acidosis metabólica. El RNPT puede tener hipotensión sistólica y diastólica por la incapacidad del miocardio inmaduro para compensar la sobrecarga de volumen. La ***ecocardiografía*** es el "gold standard" para el diagnóstico. Es un procedimiento no invasivo, que se puede realizar al lado del paciente sin trasladarlo y en muchos centros es un estándar de cuidado dentro de las primeras 72 horas de vida. Se ha estimado que cuando el diámetro del DAP es > a 1,5 mm, la relación flujo pulmonar/flujo sistémico es >1,5 y cuando el diámetro es > a 2 mm la relación es superior a 2 a 1. En la Tabla 4 se muestran los hallazgos ecocardiográficos de un DAP hemodinámicamente significativo.

>> TABLA 4. Ecocardiografía en el DAP hemodinámicamnete

Cortocircuito de izquierda a derecha por doppler
Gasto ventricular disnminuido en las primeras 24 horas
Bajo flujo en vena cava superior
Signos de magnitud importante:
▪ Flujo continuo a través del ductus
▪ Flujo retrógrado holodiastólico en la aorta descendente
▪ Distención de aurícula izquierda
▪ Diámetro ductal:
◦ >1,5 a 2 mm
◦ >1,5 mm: Qp/Qs >1,5
◦ >2 mm: Qp/Qs >2 a 1
▪ Relación del tamaño del ductus/aorta descendente >0,5

El grupo de Consenso de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), recomienda realizar un ecocardiograma precoz dentro de las primeras 72 horas de vida en RN <1.500 g sintomáticos o en RN <30 semanas de gestación para evaluar el tamaño ductal y el grado de cortocircuito.

Actualmente, existe una tendencia de los neonatólogos a entrenarse en realizar ecocardiografía para evaluar el tamaño ductal, la función miocárdica y la hemodinámica pulmonar, así como también el estado de perfusión sistémica medido por el flujo en vena cava superior. El tamaño del ductus puede ser medido por el diámetro transductal. En un estudio prospectivo de 116 RN, el diámetro transductal fue el más preciso marcador ecocardiográfico en predecir significancia clínica y hemodinámica del DAP. Por otro lado, Evans y col. han demostrado que el diámetro transductal >1,5 mm está asociado con flujo aórtico diastólico postductal retrógrado o ausente.

La desventaja es que es operador dependiente y pueden cometerse errores de interpretación en el diagnóstico de cardiopatías congénitas. Este procedimiento sólo debe ser realizado por neonatólogos que hayan adquirido la habilidad de interpretar el estudio, en forma sistematizada y luego debe ser supervisado por el cardiólogo pediatra.

En la Tabla 5 se describen las complicaciones del DAP hemodinámicamente significativo. No siempre es fácil precisar con exactitud si la morbilidad asociada al DAP se debe al cortocircuito de izquierda a derecha, al tratamiento utilizado para cerrarlo, a la inmadurez propia del RN o alguna combinación de las anteriores. Sin embargo, la evolución natural de un DAP hemodinámicamente significativo sin tomar medidas para su cierre o la demora de éste se asocian a mayor morbilidad y pueden resultar perjudiciales.

>> **TABLA 5.** Morbilidades asociadas con el cortocircuito de izquierda a derecha a través del DAP

IMPACTO RESPIRATORIO	IMPACTO HEMODINÁMICO
Sobrecarga vascular pulmonar	Volumen sanguíneo de aorta a pulmonar Disminución del flujo sistémico
Insuficiencia respiratoria	Hipoperfusión e isquemia de órganos Insuficiencia cardíaca congestiva
Edema pulmonar	Oliguria/insuficiencia renal
Hemorragia pulmonar	ECN
Dependencia del soporte ventilatorio	Retinopatía del prematuro
Apnea	Hemorragia intraventricular
Displasia broncopulmonar	

Por todo lo expuesto, si un RN presenta DAP persistentemente prolongado y DBP requiriendo oxígeno, no se puede saber cuánto de la severidad clínica se debe a la contribución del cortocircuito ductal. Si el DAP es de un tamaño > a 1,5 mm, el RN no debe darse de alta hasta la resolución del problema (probablemente con necesidad quirúrgica antes del alta). En todos los casos no debe darse de alta a un RN que presenta DAP ya que su presencia conlleva a un aumento del riesgo de infección endovascular y tromboembolismo. Además, los RNPT en los que el DAP se prolonga más de 2 semanas (DAP persistentemente prolongado) ganan menos peso.

En un estudio de cohorte, los RN con DAP persistentemente prolongado permanecieron más días en asistencia respiratoria mecánica y oxígeno, y tuvieron más incidencia de DBP, ECN, ROP, más días de nutrición parenteral, colestasis, ostopenia y desnutrición.

TRATAMIENTO

En esta sesión se abordará el tratamiento del DAP, las medidas de sostén y sus controversias.

BALANCE HÍDRICO

Los RNPT deben permanecer en un estricto control individual de su balance hidroelectrolítico, para producir balance negativo de agua y peso durante los primeros días de vida. Estos niños suelen tener exceso de pérdidas insensibles y un riñón inmaduro para manejar excesos o déficit de líquidos.

Al nacer, el RN se encuentra con un volumen de líquidos expandido en relación con su requerimiento extrauterino, que es mayor a menor edad gestacional. La disminución del exceso del volumen permite una mejor función pulmonar, pero una pérdida excesiva de líquidos puede conducir a deshidratación, fallo renal, hiperkalemia y muerte.

Es recomendable, entonces, individualizar el aporte hídrico del RN intentando administrar las necesidades requeridas teniendo en cuenta el balance y el porcentaje de peso que debe descender.

En un estudio de hace tres décadas, se encontró una asociación entre la presencia de DAP y un mayor aporte diario de líquidos en los RN <2.000 g con Síndrome Dificultad Respiratoria. Otro estudio demuestra la asociación de exceso de líquidos, DAP y DBP.

Los resultados en un meta-análisis de la Colaboración Cochrane mostraron que la estrategia de restringir el aporte hídrico en los prematuros disminuye significativamente el peso con respecto al nacimiento y con ello, reduce el riesgo de DAP (RR 0,40 IC: 0,26 a 0,63) ECN y muerte.

Actualmente, la recomendación más prudente sería evitar infusiones en bolo de solución fisiológica (como indicación excepcional con clara evidencia de hipovolemia), iniciar aporte hídrico de mantenimiento a 60-80 mL/k/día y realizar una evaluación individual y frecuente de volumen urinario, peso, sodio plasmático y estimación de pérdidas insensibles de agua cada 8-12 horas. El objetivo es lograr un balance hídrico con descenso del 2-3% diario (12-15% en los primeros 7 días).

Con esta práctica adecuada a la necesidad de cada RN se esperaría una disminución de la mortalidad, el DAP, la DBP, la ECN y la hemorragia intraventricular.

Si el RN presenta DAP, puede presentar oligoanuria por robo diastólico y caída del flujo plasmático renal. Además, la terapia con indometacina también puede producirla. Desde hace muchos años se recomienda disminuir el volumen a 20 mL/k/día en ambas situaciones, para evitar así el aporte hídrico excesivo.

La restricción hídrica por sí misma no es suficiente para producir el cierre del ductus una vez abierto.

En resumen, se deben tener en cuenta los requerimientos hídricos de los RNPT según balance estricto para permitir un descenso de peso del 15% a los 7 días de vida; evitar las expansiones a excepción de la hipovolemia confirmada y la restricción hídrica en aquellos RN que presentan DAP con oligoanuria o los que al administrar indometacina la presentan.

FUROSEMIDA

Los diuréticos no forman parte del tratamiento para el DAP.

La furosemida incrementa la producción de PGE2 a nivel renal y esto podría aumentar la prevalencia de DAP, además de minimizar la respuesta al cierre farmacológico del ductus con inhibidores de las PGs (Indometacina e Ibuprofeno).

Una revisión sistemática de la co-administracion de furosemida en los RN tratados con Indometacina concluye que no hay suficiente evidencia para la administración de rutina de esta droga ya que, aunque sin significancia estadística, hubo una

tendencia hacia el fallo del cierre ductal en los pacientes tratados con furosemida.

Su utilización además induce riesgos metabólicos, hídricos, electrolíticos, renales e hipoacusia.

Tal vez el uso de diuréticos está restringido al tratamiento del fallo cardíaco y edema pulmonar solo en aquellos pacientes que esperan la ligadura quirúrgica.

ALIMENTACIÓN

Los estudios que evalúan los efectos de la alimentación en los RN con ductus y/o con tratamiento médico para DAP no proveen suficiente evidencia para obtener conclusiones adecuadas.

Aun cuando hay evidencia de que el Ibuprofeno a diferencia de la Indometacina no alteraría el flujo mesentérico, la comparación del tratamiento farmacológico con Indometacina e Ibuprofeno no demostró diferencias en las complicaciones intestinales de esos fármacos.

Existe evidencia de cambios citológicos en las células gastrointestinales con apoptosis que llevaría a ECN en prematuros con DAP hemodinámicamente significativo, sobre todo en presencia de sepsis; entonces sería prudente no introducir nutrientes en el intestino.

Por otro lado, se han descrito ventajas de iniciar precozmente la estimulación enteral trófica. Se recomienda iniciar con alimentación trófica en las primeras 48 horas de vida con volúmenes no mayores a 15 mL/k/día cada 4-6 horas.

Para decidir cómo continuar en la progresión de la alimentación, se debe hacer un diagnóstico precoz de DAP, su tamaño y repercusión hemodinámica.

Si se diagnostica un DAP de tamaño pequeño, sin repercusión hemodinámica por ecocardiografía doppler, se podría continuar con alimentación trófica.

En los casos cuando el DAP es hemodinámicamente significativo, la recomendación es no alimentar hasta que se resuelva. Parece prudente interrumpirla si además de DAP hemodinámicamente significativo, hay sepsis y/o desnutrición intrauterina.

Si el RN es tratado con Indometacina endovenosa, no se debe alimentar en forma enteral durante 48-72 horas y en caso de estar alimentándose, suspenderla 4 horas antes del comienzo de la terapia y comenzar con leche materna a las 24-48 horas de finalizada la última dosis vigilando la tolerancia y comenzando con volúmenes pequeños y progresión lenta.

En el caso de utilizar Ibuprofeno con menor efecto negativo sobre el flujo mesentérico, se aplican las mismas recomendaciones que para la Indometacina ya que los riesgos parecen ser más dependientes del DAP.

En resumen, mientras se mantenga la inestabilidad hemodinámica por el DAP, no alimentar por vía enteral y tener en cuenta el uso de nutrición parenteral para evitar catabolismo.

Cuando el RN se estabilice y/o el DAP esté cerrado, podría realimentarse a las 24-48 horas de finalizada la terapia con leche materna y control estricto de tolerancia.

TRATAMIENTO MÉDICO FARMACOLÓGICO DEL DAP

Como las Prostaglandinas (PGs) juegan un importante rol en mantener la persistencia del ductus, los inhibidores de la ciclooxigenasa (Indometacina o Ibuprofeno) son las drogas indicadas para el cierre farmacológico.

En el año 1.976, los trabajos originales de Friedman y col., y Heymann y col., por primera vez reportaron la administración de Indometacina (INDO) para producir el cierre farmacológico en los RN con ductus sintomático.

En 1.983, se realizó el primer estudio multicéntrico que demostró la eficacia de la INDO en producir el cierre del ductus en los RN con DAP hemodinámicamente significativo (79%) frente a tratamiento médico sin INDO (35%).

En una reciente revisión sistemática de Cochrane no se encontraron diferencias en la efectividad entre Ibuprofeno (IBU) e Indometacina (INDO) para el cierre ductal (RR 0,99 IC 95% 0,78-1,27).

Otro meta-análisis demostró que además de igual eficacia, el tratamiento con IBU tenía menos incidencia de oliguria (INDO 19% frente a IBU 7%), menores niveles de creatinina, menos efectos adversos en la perfusión cerebral.

El tratamiento con INDO redujo significativamente la velocidad de flujo mesentérico, lo que no fue observado con IBU. La velocidad de pico sistólico y diastólico en arteria mesentérica fue diferente en con las 2 drogas a los 30 minutos. Ambas drogas causaron un aumento de la resistencia vascular a los 30 minutos, que volvió a los niveles pre-tratamiento con el IBU a los 60 minutos y para la INDO no regresó a los niveles pre-tratamiento aun después de los 120 minutos.

Estudios in vitro sugieren que altas dosis de IBU podrían desplazar la bilirrubina de la albúmina, con mayor riesgo de kernicterus. Sin embargo, a dosis terapéuticas no se evidenció aumento de la bilirrubina libre.

Por otro lado, existen reportes de hipertensión pulmonar en RNPT cuando se administró IBU profiláctico (dentro de las primeras 6 horas de vida) relacionados a la solución con Trometamina, pero no a la forma de L-Lisina.

EFICACIA DEL IBUPROFENO/LA INDOMETACINA DE ACUERDO CON LA EDAD GESTACIONAL, EL PESO AL NACER Y LA EDAD POST NATAL

A menor peso de nacimiento y edad gestacional, más elevada es la incidencia de DAP. Por este motivo, todos los estudios aleatorizados prospectivos de inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) para el tratamiento incluyen RN <33 semanas. Cuanto más inmaduro es el RN, más difícil es lograr el cierre ductal.

Entre las 27 y 29 semanas se ha reportado hasta 80% de efectividad, con una mayor incidencia de fracaso a menor edad gestacional.

De otro modo, a mayor edad post-concepcional, la efectividad de los inhibidores de la COX disminuye por pérdida de respuesta del DAP a la PGE2 a medida que aumenta la edad gestacional y postnatal.

De este modo, si el tratamiento se inicia precozmente (2do a 4to día postnatal), es mayor la efectividad para el cierre y para prevenir la descompensación hemodinámica.

Por todo lo expuesto en cuanto la edad gestacional, el peso al nacer y la edad postnatal de inicio del tratamiento, éste se debe iniciar entre los 2-5 días de vida si el ductus se encuentra presente, ya que esto aumenta las posibilidades de éxito y disminuye la posibilidad de requerir cirugía ECN y DBP. En aquellos RN de mayor edad gestacional (>32-33 semanas) o de edad postnatal cercana a los 21 días, si bien la capacidad de respuesta es baja, cada centro deberá evaluar según el cuadro clínico y las posibilidades quirúrgicas locales.

¿CUÁNDO TRATAR?

- Cuando existe confirmación ecocardiográfica de DAP con un diámetro interno > a 1,5 mm y/o presencia de shunt izquierda a derecha en las primeras 24 horas de vida.
- Signos clínicos de sobrecarga de flujo pulmonar y disfunción miocárdica.
- Nunca dar de alta a un RN asintomático con ductus. Se señala de nuevo el riesgo de endarteritis y tromboembolismo, y probablemente en este caso la indicación sea quirúrgica previa al alta (según la edad gestacional y postnatal).
- Evaluar rigurosamente el tratamiento en RN con DBP y oxígeno ya que a cualquier diámetro ductal no se tiene la certeza de cuánto la enfermedad pulmonar está agravada por el cortocircuito.

CÓMO TRATAR

Hay cuatro aproximaciones de tratamiento:

1. INDO profiláctica:

- La administración de INDO profiláctica (<6-24 horas de vida) es útil para disminuir la hemorragia intraventricular y reduce la incidencia de DAP y el número de ligaduras quirúrgicas, pero no la incidencia de DBP.
- Una revisión de Cochrane de 19 estudios con 2.872 RN con INDO administrada dentro de las 24 horas de vida, mostró una reducción de la incidencia de DAP y la necesidad de ligadura quirúrgica; además de reducir 39% la presencia de hemorragia intraventricular severa. Pese a que el DAP se encuentra implicado en la patogénesis de la DBP, aparentemente la INDO profiláctica podría incrementar 1,5 veces el riesgo de desarrollar DBP. Además, incrementa la necesidad de oxígeno adicional (hasta el 7mo día de vida) y disminuye los volúmenes urinarios en los primeros 4 días de vida.
- Por lo expuesto, se aconseja restringir al uso profiláctico de INDO cuando la incidencia de hemorragia intraventricular grado 3–4 sea mayor al 10%, la incidencia de hemorragia pulmonar mayor al 10%, y cuando exista mayor requerimiento de ligadura quirúrgica (>30%).

2. Tratamiento precoz:

- Se refiere a cuando el ductus está presente por ecocardiograma y es asintomático. Evans sugiere realizar un ecocardiograma en las primeras 6 horas de vida a todo RN <28 semanas y de 28-30 semanas con factores de riesgo (ausencia de corticoides prenatales, síndrome de dificultad respiratoria, asfixia) e iniciar tratamiento si el diámetro del DAP es mayor de 2 mm. Los resultados de más de 7 ensayos clínicos muestran que buscar DAP por ecocardiograma a <3 días de vida e iniciar tratamiento ante los primeros signos, sin esperar síntomas floridos, resulta en menos DAP, menos cirugía, menos DAP persistentemente prolongado. Algunos estudios demuestran que los pacientes tratados precozmente tienen menor riesgo de ECN y morbilidad pulmonar (DBP y/o días de asistencia respiratoria mecánica).

3. Enfoque terapéutico con signos claros presentes:

- Si el tratamiento se inicia entre el 2do y el 5to día, hay más éxito terapéutico. Por otra parte, se logra la prevención de la insuficiencia cardíaca, las complicaciones secundarias y el deterioro clínico.

4. Tratar tardíamente:

- Varios estudios muestran que hay más persistencia del DAP (50-60%) cuanto más tardío es el inicio del tratamiento médico.

De las 4 estrategias descritas, la más adecuada es el tratamiento precoz, o sea, antes de la aparición de síntomas, cuando el ecocardiograma demuestre la presencia de DAP.

Con respecto a los cursos de INDO (cortos frente a prolongados), no existen diferencias en cuanto a eficacia (cierre, reapertura, requerimiento de cirugia) entre ambas formas de administración de la droga. Sin embargo, parecería que el curso prolongado se asocia a mayor incidencia de ECN y alteraciones de la función renal (oliguria y aumento de creatinina). Hasta la fecha no existen datos concluyentes para recomendar la administración prolongada de la INDO.

DAP Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Diferentes estudios han evaluado la repercusión del DAP hemodinámicamente significativo y clínicamente silente en el desarrollo de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular.

El DAP se asoció estadísticamente a la presencia o extensión de la hemorragia intraventricular en algunos estudios, pero no en otros. En un estudio, la normalización del flujo en vena cava superior como indicador indirecto de flujo cerebral coincidió con la aparición de la hemorragia intraventricular de presentación tardía, apoyando así la teoría de la isquemia de reperfusión en la etiopatogenia de ésta.

Estudios observacionales también apoyan la asociación entre DAP y lesión isquémica, con una relación entre bajo flujo y resultados adversos como muerte, hemorragia intraventricular, ECN y alteraciones del neurodesarrollo a los 3 años.

La administración de INDO produce cambios en la hemodinámica cerebral en forma inmediata a su administración. Esto ha sido evaluado en estudios clínicos a prematuros por Eco Doppler y NIRS (por sus siglas en inglés, *Near Infra Red Spectroscopy*) y también en experimentos animales.

Esencialmente, la INDO produce disminución de la perfusión cerebral que persiste en el tiempo. Estos hallazgos son controvertidos. Sin embargo, en cuanto al efecto diferencial de la administración en bolo frente a infusión lenta (efectos más precoces en la administración en bolo) no se han encontrado diferencias en la perfusión cuando el tiempo de administración es más prolongado.

Un estudio randomizado comparó la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (FSC) durante la administración en bolo frente a 30 minutos. Ambas formas de administración provocaron una disminución del FSC, que duró por lo menos 90 minutos. En otro estudio se midió la velocidad del flujo sanguíneo cerebral con infusión continua frente a bolo, y no se encontró disminución de la velocidad de FSC en la forma continua. Se recomienda la administración de INDO en por lo menos un tiempo de infusión de 1 hora.

La administración de IBU en un estudio aleatorizado y ciego sobre profilaxis del DAP en prematuros no mostró efectos sobre la perfusión y oxigenación cerebral, y en estudios animales tampoco demostró efectos en la circulación cerebral.

El uso profiláctico del IBU no demostró efectos sobre la mortalidad, la hemorragia intraventricular ni la leucomalacia periventricular.

DAP Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Con respecto a la asociación de DAP y ECN, estudios epidemiológicos demuestran que existe una mayor incidencia de ECN en los pacientes con DAP debido a redistribución diastólica del flujo sanguíneo. Sin embargo, cuando la INDO es administrada como se recomienda, no aumenta el riesgo de ECN. Esto quedó demostrado en el estudio prospectivo randomizado placebo controlado de TIPP (*Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms*), donde no hay mayor incidencia de ECN en el grupo tratado que en el de control. Tampoco se encontró asociación entre perforaciones intestinales aisladas e INDO.

FRACASO AL CIERRE Y TRATAMIENTO

El fracaso al cierre depende de varios factores (edad postnatal al inicio el tratamiento y edad gestacional, entre otros). En términos generales, con tratamiento precoz se puede lograr el cierre ductal a los 9 días hasta en 90% de los casos, mientras que con tratamiento tardío, el éxito se encuentra en aproximadamente 60% de los casos.

Según la edad gestacional, el fracaso puede ser de alrededor del 30% en < de 28 semanas y del 10% en > de 29 semanas. La tasa de reapertura varia según la edad estacional y es mayor en < de 28 semanas y de 1.000 g (25-30%). Por otro lado, el éxito de una segunda serie o un segundo ciclo es de solo 30-40%.

Lamentablemente, no existe información basada en evidencia que establezca una guía que oriente a qué hacer cuando el ductus fracasa al cierre, luego de una primera serie de INDO o IBU.

Una aproximación adecuada podría ser repetir un segundo ciclo de 3 dosis de INDO o IBU cuando fracasa el primero o si se produce reapertura del ductus luego de haberse documentado el cierre. Solo debe administrarse un segundo ciclo si el ductus sigue abierto y no existen contraindicaciones, y en este caso la cirugía sería la estrategia adecuada.

PREPARADOS DE INDOMETACINA E IBUPROFENO. COSTOS DE TRATAMIENTO Y ALGUNAS CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS

INDOMETACINA

La INDO se comenzó a usa para el cierre farmacológico del DAP en la década del 70 y recién en 1.985 la FDA aprobó su indicación para uso endovenoso (en concentración de 1 mg/mL). Hasta el momento, no está aprobada su indicación para uso oral.

DOSIS Y VELOCIDAD DE INFUSIÓN DE INDO

La dosis se encuentra en la Tabla 6. Si bien el laboratorio sugiere su administración en 30 minutos, se recomienda su administración en 1 hora (ver sección: ¿cómo tratar?).

>> TABLA 6

DOSIS DE INDO EV: 3 DOSIS EN TOTAL CADA 12 HORAS (CURSO COMPLETO)			
	<48 HORAS	>48 HORAS DE VIDA	>7 DÍAS DE VIDA
1ra dosis	0,2 mg/kg	0,2 mg/kg	0,2 mg/kg
2da dosis	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	0,2 mg/kg
3ra dosis	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	0,2 mg/kg

Preparación de INDO: si se utiliza 1 mL de diluyente (solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o agua destilada, la concentración final es de 1 mg/mL (0,1 mg/0,1 mL). Si se utilizan 2 mL para diluir la concentración final, es de 1 mg/2 mL (0,05 mg en 0,1 mL). Se recomienda el uso de jeringas de 1 mL. La preparación diluida debe ser administrada inmediatamente y el remanente ser descartado.

La INDO puede prolongar la vida media de la amikacina, digoxina, gentamicina y es incompatible con aminoácidos, gluconato de calcio, dobutamina, dopamina y gentamicina. Es compatible con furosemida, insulina, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio.

En Argentina, un estudio refirió que la concentración de INDO alcanzada tras dos diluciones estándar del producto argentino no se correlacionaba con la dosis real indicada. Esto demostró los riesgos de adaptar formas farmacéuticas de adultos para el uso neonatal.

INDO VÍA ORAL

Los estudios publicados de efectividad y farmacocinética de INDO oral están realizados en países donde la disponibilidad de la forma EV no existe o es inconstante. En un estudio farmacocinético del preparado administrado a RNPT demostró gran variabilidad interindividual en cuanto a concentración plasmática máxima, área bajo la curva y tiempo medio de eliminación con mayor riesgo de toxicidad por acumulación cuando se utiliza más de una dosis por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

Se contraindica su uso en presencia de insuficiencia renal (creatinina >2 mg/dl) y oligoanuria.

La plaquetopenia es otra contraindicación, así como también la evidencia de sangrado activo. Sin embargo, no se ha demostrado que empeore la existencia de hemorragia intraventricular preexistente. En los casos de ECN clínica, también está contraindicada.

Quizá si la afectación renal es importante y el uso de INDO está contraindicado, el IBU parecería una alternativa razonable.

IBUPROFENO

El IBU EV tiene igual efectividad en el cierre del DAP. Recientemente, la FDA (2006), así como también la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), lo aprobaron para su uso EV.

Hasta la fecha su uso oral no ha sido aprobado. En la Tabla 7 se presentan las dosis.

>> TABLA 7

DOSIS DE IBU EV: 3 DOSIS EN TOTAL CADA 24 HORAS (CURSO COMPLETO)	
1ra dosis	10 mg/kg
2da dosis	5 mg/kg
3ra dosis	5 mg/kg

El IBU desplaza la bilirrubina de la albúmina, por lo que deben monitorizarse estrictamente los niveles de bilirrubina del paciente. La forma L Lisina puede prolongar la vida media de la amikacina.

El uso del IBU en forma oral no está aprobado por la FDA. Varios estudios pequeños demostraron que la vía oral tiene similar eficacia que la INDO EV, pero estos estudios carecen de rigor en cuanto a las conclusiones, debido al escaso número de pacientes estudiados. Hasta que no haya más evidencia disponible, la droga en forma oral no debe administrarse.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL DAP

La indicación del tratamiento quirúrgico es cuando fracasa el cierre farmacológico o cuando existen contraindicaciones al uso de los inhibidores de la COX.

En un estudio retrospectivo de 931 RN <1.500 g que fueron tratados con INDO o ligadura primaria, se evidenció mayor mortalidad en el grupo quirúrgico (INDO 13% frente a ligadura primaria 24%).

El momento óptimo de realizar la cirugía no está establecido, pero algunas publicaciones demuestran que luego de 3 semanas de exposición a un DAP se puede producir fallo cardíaco congestivo, hipertensión pulmonar, desmejoría de la función pulmonar, menor crecimiento alveolar, mayor riesgo de DBP y mayor mortalidad. Si la cirugía se realiza antes de la tercera semana de vida, se logran menos días de soporte ventilatorio, menos días para llegar al aporte oral completo y mayor peso a las 36 semanas de edad gestacional.

En un reciente meta-análisis, se concluye que el cierre quirúrgico profiláctico no disminuye la mortalidad y la DBP, y que debido a las complicaciones a corto y largo plazo de la cirugía, el cierre quirúrgico profiláctico no está indicado.

La cirugía del DAP presenta algunas complicaciones comunes como neumotórax, hemorragia, quilotórax, parálisis del nervio recurrente, y ocasionalmente, ligadura de la arteria pulmonar izquierda.

Además, está asociada a inestabilidad cardiorespiratoria. Posterior a la ligadura del ductus aumenta la post carga del ventrículo izquierdo, el miocardio inmaduro claudica presentando disfunción ventricular, se produce un fallo en la oxigenación por edema pulmonar y un aumento en el requerimiento de inotrópicos dentro de las primeras 12 horas post-quirúrgicas. La hipotensión aparece como manifestación de la disfunción del ventrículo izquierdo.

Basados en la inestabilidad cardiorrespiratoria que muchos RNPT presentan luego de la cirugía, los neonatólogos debemos monitorizar estrechamente a estos pacientes sobre sus signos vitales, su volumen urinario y el estado ácido base, y tener en cuenta el requerimiento de drogas inotrópicas cuando se manifiesten los signos de compromiso ventricular izquierdo.

COMENTARIOS FINALES

Al momento de finalizar revisiones la indometacina endovenosa ha.comenzado a escasear o a no estar disponible en algunos países. Para.cuidar a cada RN y satisfacer sus necesidades se hace muy necesario.valorar luy bien la medicación que se va a utilizar. Como se menciona.en esta sección las estudiadas bien son la INDO y el IBU por vía.endovenosa. Si decide usar alguna por vía oral debe cerciorarse que es.un medicamento aprobado, estudiado, valorado, evaluado y que no.contiene aditivos potencialmente perjudiciales o riesgosos para la.circulación pulmonar, intestinal o para el cerebro en desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bell E.F., Oh W., Fluid and Electrolyte Balance in Very Low Birth Weight Infants. Clin. Perinatol. 1979; 6 (1): 130-50.
- Bell E.F.,Warburton D., Stonestreet B.S., Oh W. Effect of Fluid Administration the Development of Syntomatic Patent Ductus Arteriosus and Congestive Heart Failure in Premature Infants. N. Engl. J. Med. 1980; 302 (11): 598-604.
- Bell E.F., Acarregui M.J. Restricted versus Liberal Water Intake for Preventing Morbidity and Mortality in Preterm Infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2008 (1) CD000503.
- Boo N.Y., Goon H.K., Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis in Malaysian Neonates. Singapore, Med. J. 1989; 30 (5) 444-8.
- Boo N.Y., Mohd-Amin I., Bilkis A.A. ,Yong-Junina F. Predictors of Failed Closure of Patent Ductus Arteriosus with Indomethacin. Singapore, Med. J. 2006; 47 (9) 763-8.
- Brion L.P., Campbell D.E. Furosemide for Syntomatic Patent Ductus Arteriosus in Indomathacin-Treated Infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2001 (3): CD001148.
- Cathy Hammerman: Patent Ductus Arteriosus: Clinical Relevante of Prostaglandins and Prostaglandins Inhibitors in PDA Pathophysiology and Treatment: Clinics in Perinatology; June, 1995 457-480.
- Chorne N., Leonard C., Piecuch R., Clyman R. Patent Ductus Arteriosus and its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity. Pediatr. 2007; 119 (6) 1165-74.
- Clyman R.I. Recommendations for the Postnatal use of Indomethacin: an Analysis of Four Separate Treatment Strategies. J. Pediatr. 1996; 128: 601-7.
- Evans, N.; Iyer, P: Longitudinal Changes in the Diameter of the Ductus Arteriosus in Ventilated Preterm Infants: Correlations with Respiratory Outcomes. Arch. Dis. Child fetal Neonatal Ed. 1995; 72: F156-61.
- Evans N., Iyer P. Change in Blood Pressure after Treatment of Patent Ductus Arteriosus with Indomethacin. Arch. Dis. Child 1993; 68 (5 Spec. No.): 584-7.
- Evans, N. Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Newborn. Arch. Dis. Child 1993; 68 (1 Spec. No.): 58-61.
- Friedman, W.: A Look Back: The Clinical Initiation of Pharmacological Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infant: Neoreview, Vol. 4 No. 10 October 2003, 259-262.
- Gersony,W.; Peckham, G.; Ellison, R. Effects of Indomethacion in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: Results of a National Collaborative Study. J. Pediatr. 1983, 102: 895-905.
- Goldsmit, G.; Salas, G.; Farña, D. y col. Indometacina: dosis administrada vs. dosis indicada. Arch. Arg. Pediatr. 2006: 104 (1): 10-14.
- Hammerman, C.; Aramburo, M.J. Prolonged Indomethacion Therapy for the Prevention of Recurrences of Patent Ductus Arteriosus. J. Pediatr. 1990; 117: 771-6.
- Kluckow, M.; Evans, N. Earlyechocardiographic Prediction of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants Undergoing Mechanical Ventilation. J. Pediatr. 1995; 127: 774-9.
- Mosalli R.; Alfaleh, K. Prophylactic Surgical Ligation of Patent Ducrus Arteriosus for Prevention of Mortality and Morbility in Extremely Low Birth Weight Infants. Cochrane database Eyst. Rev. 2008 Jan 23-1): CD006181.
- Narayanan-Sankar, M.; Clyman, R.: Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in Neonate: Neoreviews Vol. 4 No. 8 August, 2003, 215-221.
- O'Donovan D.J.; Baetiong, A.; Adams, K.; Chen, A.; Smith, E.O.; Adams, J.M. et al. Necrotizing Enterocolitis and Gastrointestinal Complications after Indomethacin Therapy and Surgical Ligation in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus. J. Perinatol. 2003; 23 (4): 286-90.
- Oh, W. Fluid and Electrolyte Therapy and Parental Nutrition in Low Birth Weight Infants. Clin. Perinatol. 1982; 9 (3): 637-43.
- Osborn, D.A.; Evans N.; Kluckow, M. Effect of Early Targeted Indomethacin on the Ductus Arteriosus and Blood Flow to the Upper Body and Brain in the Preterm Infant. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: F 477-82.
- Pezzati, M.; Vangi, V.; Biagiotti, R., Bertini, G. et al: Effects of Indomethacin and Ibuprofen on Mesenteric and Renal Blood Flow in Peterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. J. Pediatr. 1999; 135 (6): 733-8.
- Sehgal, A.; Mc Namara, P. Does Point-of-Care Functional Echocardiography Enhance Cardiovascular Care in the NICU?: Journal of Perinatology (2008) 28, 729-735.
- S.G. Golombek, A. Sola, H. Baquero, D. Borbonet, F. Cabañas, C. Fajardo, G. Goldsmit, L. Lemus, E. Miura, A. Pellicer, J.M. Pérez, M. Rogido, G. Zambosco, B. van Overmeire Grupo de consenso SIBEN: Primer consenso clínico enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. An Pediatr (Barc). 2008; 69: 454-81. Este artículo tiene 290 citas que pueden servir de referencia al lector.
- Shaffer, S.G.; Weismann, D.N. Fluid Requirements in the Preterm Infant. Clin. Perinatol. 1992; 19 (1) 233-50.
- Skelton, R.; Evans, N.; Smythe, J. A Blinded Comparison of Clinical and Echocardiographic Evaluation of the Preterm Infant for Patent Ductus Arteriosus. J. Paediatr. Child Health 1994; 30 (5): 406-11.
- Sola, A.; Rogido, M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Vol II; Editorial Científica Interamericana, 2001, 1254-1267.
- Sola, A.; Goldsmit, G.; Fariña, D.; Valdés, M.; Lee, B.; Menonna, A.; Schenckman, A.; Rogido, M.: Persistencia prolongada del ductus arterioso permeable: potencial producción de anomalías prolongadas en recién nacidos pequeños. A Pediatr. (Barc) 2007; 67 (supl1): 39.
- Stevenson, J.G. Fluid Administration in the Association of Patent Ductus Arteriosus Complicating Respiratory Distress Sindrome. J. Pediatr. 1977; 90 (2) 257-61.
- Teixeira, L.; McNamara, P. Enhanced Intensive Care for Neonatal Ductus Arteriosus; Acta Pediátrica; 95: 394-403.

- Texeira, L; Shivananda, S.P.; Stephens, D. et al. Posoperative Cardiorespiratory Instability Following Ligation of the Preterm Ductus Arteriosus is Related to Early Need for Intervention. Journal of Perinatology (2008) 28: 803-10.
- Thomas, R.; Parker, G.; Van Overmeire B. A Meta-Analysis of Ibuprofen Versus Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus. Eur. J. Pediatr. (2005) 164: 135-140.

SECCIÓN 6a

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS FRECUENTES EN EL NEONATO

Mª Elvira Garrido-Lestache | Mario Cazzaniga

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el pronóstico de los pacientes pediátricos con una cardiopatía congénita ha mejorado drásticamente. Esto se debe principalmente a los progresos en los ámbitos del diagnóstico prenatal, de la cardiología y cirugía cardiovascular pediátricas, de la anestesia y los cuidados intensivos neonatales. Todo ello sustenta un enfoque multidisciplinario del problema. En la mayoría de los casos es esencial el diagnóstico precoz pre/postnatal para obtener una correcta orientación terapéutica y mejores resultados médico-quirúrgicos. El retraso en el diagnóstico y/o tratamiento conlleva el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, fallo de medro, infecciones frecuentes, cambios irreversibles en la vascularización pulmonar y/o lesiones neurológicas permanentes. El objetivo de este capítulo es sentar una guía de orientación diagnóstica y terapéutica inicial para el recién nacido (RN) y los neonatos en los que se sospecha malformación cardiovascular. Una vez explorado el neonato y definido el síndrome clínico, contamos con diferentes pruebas que se usan en la rutina diaria. Si bien el electrocardiograma y la radiografía de tórax nos orientan confiablemente, es la ecocardiografía -Doppler color- la exploración más rentable para reconocer prácticamente todas las cardiopatías y definir los pasos a seguir.

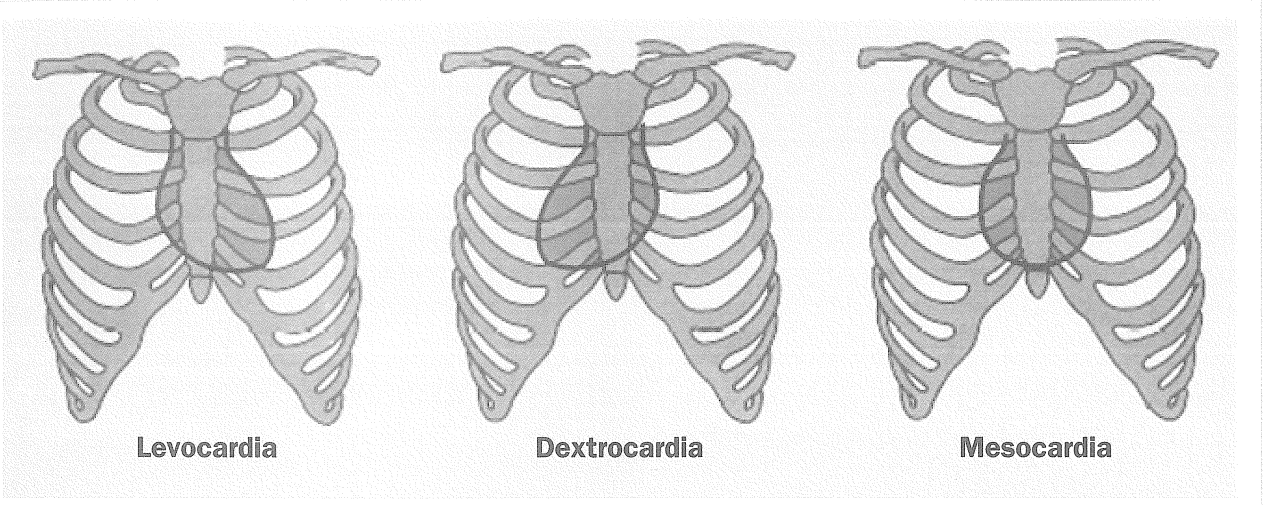
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

En una radiografía de tórax debemos valorar: el tamaño y la posición de la silueta cardíaca, la vascularización pulmonar, las estructuras óseas y la disposición de las vísceras abdominales. La técnica radiológica y la calidad de la placa radiográfica son esenciales para evitar errores de interpretación. Usualmente, se realizan dos proyecciones -posteroanterior y lateral izquierdo-, excepto en los neonatos en los que no es indispensable la proyección lateral. La interpretación debe ser cuidadosa para evitar definir una falsa cardiomegalia. La presencia de timo prominente contribuye al error. Si bien es deseable la máxima inspiración, ello es muy complicado en los neonatos. En cualquier caso, la técnica debe ser correcta para evitar falsas interpretaciones. Una placa radiográfica muy penetrada puede hacernos pensar en un hipoflujo pulmonar propio de cardiopatías como atresia pulmonar. Contrariamente, cuando es poco penetrada, puede reflejar hiperflujo pulmonar, edema o incluso neumonía.

IDENTIFICACIÓN DEL *SITUS VISCEROATRIAL*

La posición normal del corazón es su situación en el lado izquierdo del tórax: ***levocardia***. En ocasiones, la silueta puede estar situada a la derecha: ***dextrocardia***. En estos casos es importante definir el situs visceroatrial. Para ello nos valemos

>> FIGURA 1.



de la morfología bronquial, la posición del corazón y de la disposición de las vísceras abdominales. Puede existir un situs inversus -invertido con imagen "en espejo" de la normalidad- no necesariamente asociado a cardiopatía. Puede existir dextrocardia con levoapex -corazón a la derecha con la punta hacia la izquierda- en situs normal, que suele verse en los neonatos en los que existe hipoplasia del pulmón derecho y/o hernias diafragmáticas, con frecuencia asociado al síndrome de la cimitarra: drenaje venoso pulmonar anómalo de las venas derechas a la unión vena cava inferior con atrio derecho. Un situs visceroatrial indeterminado se sospecha por la presencia de un hígado central (se pierde la asimetría de las diferentes estructuras de los órganos), que conlleva asociado casi siempre una cardiopatía compleja. Pueden darse dos versiones de situs indeterminado o ambiguo: ***isomerismo*** derecho –asplenia- con árbol bronquial derecho y ambas orejuelas de morfología derecha; o isomerismo izquierdo –***poliesplenia***- con orejuelas morfológicamente izquierdas.

TAMAÑO DE LA SILUETA CARDÍACA

La medición del ***índice cardiotorácico*** es la manera más sencilla de estimar el tamaño cardíaco en los niños mayores, pero en los neonatos y lactantes este dato puede ser inconsistente. Un índice cardiotorácico superior a 0,5 se considera cardiomegalia, y sugiere condiciones con cortocircuito, insuficiencia valvular, fracaso miocárdico o derrame pericárdico. **Silueta cardíaca:** hay que tener en cuenta las diferentes estructuras para poder valorar su alteración en la radiografía de tórax. En el borde derecho nos encontramos con la vena cava superior y la aurícula derecha. En el borde izquierdo y de arriba abajo se constata el arco aórtico, tronco pulmonar y ventrículo izquierdo. Cuando existe un aumento de ventrículo derecho, la punta se desplaza hacia arriba y cuando es el ventrículo izquierdo, se desplaza hacia abajo y a la izquierda. Asimismo, cuando se visualiza un ***arco aórtico derecho*** –impronta derecha en la tráquea- debemos sospechar cardiopatía asociada, que ocurre en más de un 90%.

PATRONES RADIOLÓGICOS TÍPICOS

Dentro de las malformaciones del corazón derecho nos encontramos con la ***anomalía de Ebstein***, que se manifiesta con cardiomegalia global a expensas de crecimiento auricular derecho y disminución de la vascularización pulmonar. La atresia pulmonar con septo interventricular íntegro y la ***atresia tricuspídea*** pueden o no presentar cardiomegalia, pero lo habitual es observar una aurícula derecha un poco prominente y predominio del ventrículo izquierdo. En estos casos, la vascularización podrá ser normal o disminuida, dependiendo del flujo que llegue al pulmón desde el ductus o por la propia vía natural. En la ***Tetralogía de Fallot*** encontramos un ventrículo derecho prominente (punta levantada), y disminución del borde del tronco pulmonar (cóncavo), lo que configura una silueta característica -en "zueco"-; puede ser similar cuando se asocia atresia pulmonar. Si la vascularización pulmonar está disminuida, se corresponde más con la Tetralogía de Fallot clásica. Cuando está aumentada debemos pensar en Fallot con atresia pulmonar y circulación colateral aortopulmonar exhuberante. La asociación de Tetralogía de Fallot con agenesia valvular pulmonar se caracteriza por presentar cardiomegalia y arterias pulmonares aneurismáticas. En la ***transposición de las grandes arterias*** con septo íntegro podemos observar una imagen globulosa u ovoide del corazón, habitualmente sin cardiomegalia en el recién nacido, con pedículo estrecho y ausencia de timo (presentación frecuente en patologías con isquemia pulmonar). Dentro del grupo de malformaciones izquierdas con presentación neonatal nos encontramos con el ***drenaje venoso pulmonar anómalo total*** obstructivo infradiafragmático. En este caso, normalmente no existe cardiomegalia y lo más llamativo es un patrón de congestión pulmonar venocapilar bilateral (edema), que obliga al diagnóstico diferencial

con patología pulmonar neonatal, es decir, membrana hialina o linfangiectasia pulmonar aislada. Una observación detenida de la vascularización pulmonar es indispensable, nos permitirá distinguir –entre otras condiciones- aquellos casos con hipoflujo pulmonar unilateral (ausencia/estenosis severa de rama pulmonar) o hiperflujo localizado en un pulmón (circulación colateral aortopulmonar unilateral).

EL ELECTROCARDIOGRAMA

La presencia de anomalías electrocardiográficas suele ser útil en el diagnóstico clínico de las cardiopatías congénitas, aunque en numerosas ocasiones existe un electrocardiograma normal con un defecto estructural significativo: transposición de los grandes vasos. La edad gestacional guarda relación con los hallazgos electrocardiográficos. Así, en el prematuro nos encontramos con un eje QRS situado más hacia la izquierda a medida que la edad gestacional decrece, hay un menor predominio ventricular derecho en las precordiales. En un neonato a término nos encontramos con un predominio del ventrículo derecho que se expresa por una desviación del eje QRS a la derecha (en torno a +140º) y grandes fuerzas anteroderechas del QRS, con ondas R altas en derivaciones a VR/precordiales derechas, y ondas S profundas en derivación I y precordiales izquierdas. Cuando existe ***hipoplasia ventricular izquierda***, este predominio de fuerzas derechas se ve más acentuado por la ausencia o atenuación extrema de potenciales eléctricos izquierdos. Contrariamente, en presencia de hipoplasia ventricular derecha (atresia pulmonar con septo íntegro, atresia tricúspide o enfermedad de Ebstein), puede observarse predominio de fuerzas izquierdas con disminución de las derechas y ondas "P" picudas por crecimiento de aurícula derecha. En los casos de atresia tricúspide, con cierta frecuencia hallamos hemibloqueo anterior izquierdo del ***haz de His***. En la enfermedad de Ebstein -hasta en un 10%- podemos encontrar onda delta o preexcitación. Las obstrucciones en la salida del corazón derecho, como el Fallot, cursan con ***hipertrofia ventricular derecha***, similar al observado en un neonato normal. En los defectos del septo atrioventricular, se puede detectar hemibloqueo anterior izquierdo asociado a hipertrofia ventricular derecha ya en el RN. En los pacientes con dextrocardia, el eje de la onda P es variable (normal o invertido con independencia del situs visceral), y la identificación del predominio ventricular puede ser difícil, por lo que las derivaciones precordiales derechas e izquierdas se deben incluir en el trazado.

ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL DOPPLER COLOR

La ecocardiografía hoy en día sigue siendo la prueba más útil para el diagnóstico de las malformaciones cardíacas o cardiovasculares. Es confiable, no invasiva y ofrece tanto una excelente aproximación anatómica como funcional. Se utilizan sondas de alta frecuencia que dan mayor calidad de imagen para poca profundidad, como es el caso del recién nacido. Existen distintas ventanas o localizaciones desde donde se puede visualizar el corazón. En el neonato destaca la subcostal desde la que se obtiene amplia información. Sistemáticamente se informa del situs, d elas conexiones venosas -sistémica y pulmonar-, las aurículas, la conexión atrioventricular, los ventrículos, la conexión ventriculoarterial y los grandes vasos. El tamaño de las diferentes estructuras y la función ventricular, de gran importancia en el neonato, se han de comparar con los valores normales según la edad, el peso y/o la superficie corporal ("Z score"). La técnica Doppler –pulsado y continuo- analiza la dirección y velocidad del flujo sanguíneo, y aporta datos esenciales sobre cortocircuitos, regurgitaciones y gradientes valvulares. Todo ello posibilita el cálculo de presiones en distintas cavidades y/o vasos, que resulta de utilidad no sólo en cardiopatías sino también en otras patologías neonatales, como hipertensión pulmonar. El mapeo en color completa el estudio ecocardiográfico y aporta una inestimable información para iniciar el camino terapéutico apropiado. En su conjunto, la ecocardiografía 2-D, 3-D y Doppler color es una técnica que nos licencia para hacer un diagnóstico preciso, seleccionar pacientes para cateterismo intervencionista y/o cirugía, evaluar respuesta terapéutica, y asimismo nos facilita la práctica diaria de una unidad de cuidados intensivos, como la localización de catéteres, trombos. Otras técnicas de imagen no invasiva -TAC multicorte, Resonancia Magnética-, están cada vez más disponibles en muchas unidades, y en casos bien seleccionados pueden sernos de gran utilidad clínica.

RN CON SOSPECHA DE DISTURBIO CARDIOVASCULAR

El escenario clínico y la edad de presentación de las diferentes anomalías cardiovasculares del RN/neonato dependen globalmente de dos condiciones esenciales: la oclusión espontánea del ductus arterioso y la caída de las resistencias vasculares pulmonares.

Los signos habituales a la "cabecera del enfermo" incluyen los siguientes, dependiendo del tipo de cardiopatía:

- Presencia de soplo cardíaco o no.
- Grave hipoxemia y cianosis o no.
- Taquiapnea.
- Insuficiencia cardíaca.
- Colapso circulatorio.
- Arritmia.

En la etapa de sospecha de un disturbio cardiovascular –especialmente en aquellos bebés sin diagnóstico prenatal- es indispensable el concurso del neonatólogo y la nurse de neonatología. En este sentido, cabe destacar que determinadas patologías (por ejemplo, sepsis) se mimetizan con la escena clínica de un neonato críticamente enfermo debido a cardiopatía, de modo que el neonatólogo juega un papel esencial en el diagnóstico diferencial.

La ***cianosis*** es una coloración azulada de la piel y las membranas mucosas que resulta de un aumento de la concentración de hemoglobina reducida hasta cerca de 5 g/100 mL. Indica

desaturación arterial de O_2 -hipoxemia- debido a cardiopatía y/o alteraciones pulmonares, excepto en presencia de policitemia o hemoglobinopatias. Las cardiopatías cianóticas -1/3 de las malformaciones cardíacas- deben ser por tanto distinguidas de las otras causas de cianosis mediante el examen físico y las pruebas complementarias. Si el acceso a una exploración ecocardiográfica no es inmediato, la saturometría pre/postductal deberá contemplarse como primera aproximación al problema. En la exploración física se les debe prestar atención sobre todo a los sistemas pulmonar y cardiovascular. Asimismo, se debe tener en cuenta el pulso, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y la tensión arterial en los miembros superiores e inferiores. Para la toma tensional en miembro superior, elegiremos el derecho si el arco aórtico es normal, y usaremos el izquierdo si el arco es derecho (para evitar el efecto confusión de una arteria subclavia aberrante asociada a coartación). Una diferencia tensional > 15 mmHg entre brazos y extremidad inferior nos hará pensar en coartación, si bien este dato no es suficientemente sensible (será normal, por ejemplo, en la interrupción del istmo aórtico con ductus permeable y shunt derecha a izquierda). Con una cianosis diferencial pre ductal (normal o ligeramente disminuida)/posductal (disminuda significativa) sospecharemos: 1) hipertensión pulmonar persistente del RN (shunt atrial y ductal derecha a izquierda) y 2) anomalías del corazón izquierdo con shunt ductal de derecha a izquierda. Contrariamente, cuando la saturación es mayor a nivel postductal respecto de la preductal, pensaremos en: 1) transposición de grandes arterias con coartación/interrupción del istmo y 2) transposición con hiper resistencia pulmonar. Algunas cardiopatías cianógenas presentan constantes vitales normales, lo que también ocurre en los casos de policitemia, malformaciones arteriovenosas pulmonares o metahemoglobinemia. Determinadas cardiopatías pueden presentar dificultad respiratoria severa, con taquipnea y tiraje que inicialmente nos inclinan a pensar en un problema respiratorio. Entre éstas destacan el drenaje venoso pulmonar anómalo total obstructivo -usualmente infradiafragmático-, la obstrucción severa del corazón izquierdo -hipoplasia de cámaras izquierdas, estenosis mitroaórtica-, y la Tetralogía de Fallot con agenesia valvular pulmonar. En los casos en los que existe cianosis periférica asociada a taquicardia, taquipnea, e hipotensión, debemos descartar cuadro séptico. Para ello, nos valemos de una analítica completa: test de sepsis, radiografía de tórax y electrocardiograma. También se debe medir la presión de oxígeno arterial (arteria radial o umbilical) y la presión de CO_2 en la valoración inicial del RN enfermo.

TEST DE HIPEROXIA

Solía ser de gran utilidad para distinguir entre enfermedad pulmonar y cardiopatía antes de los saturómetros y la ecocardiografía. Referimos al lector a la sección de "Oxígeno" para comprender por qué a la luz de los conocimientos actuales esta prueba no debería utilizarse, o de hacérselo debería ser con extrema cautela. En las cardiopatías cianógenas, la presión de O_2 no supera los 100-150 mmHg, mientras que este valor será mayor en los casos con enfermedad pulmonar, lo que a la luz de los conocimientos actuales puede ser muy nocivo por la producción de superóxidos y radicales libres. Además, con la prueba de la hiperoxia, o al mantener el oxígeno elevado, el RN puede empeorar por el exceso de oxígeno si se cierra el ductus (si la lesión fuera ductus dependiente) o si se aumenta el flujo pulmonar (según la lesión congénita). En la transposición de las grandes arterias o en los pacientes con severa obstrucción pulmonar, el valor de la presión de oxígeno en general no supera los 50-60 mmHg con 100% de FiO_2. En el truncus o en el corazón univentricular con ductus arterioso permeable, la presión de O_2 puede llegar a alcanzar valores de 75-150 mmHg con oxígeno puro. Esto es sabido. No hace falta la "prueba de la hiperoxia" y sus riesgos añadidos.

Manejo inicial. Además de la monitorización, el soporte ventilatorio, y los inotrópicos, deben añadirse antibióticos al tratamiento inicial si no se logra identificar la causa. En los casos de hipoxemia refractaria y ante la sospecha (o casi certeza) clínica de cardiopatía cianógena, debe iniciarse infusión de prostaglandina E1 sin demoras, a la espera de confirmación ecocardiográfica.

MALFORMACIONES CARDIOVASCULARES EN EL NEONATO

SÍNDROMES CLÍNICOS

Los esquemas clínicos que contribuyen al diagnóstico y la orientación terapéutica basándose en la existencia o ausencia de cianosis, y en las características del flujo pulmonar o sistémico, se exponen en la Tabla 1.

LAS CARDIOPATÍAS DUCTUS DEPENDIENTES SON

Obstrucción derecha severa (para que el ductus pase sangre de izquierda a derecha y se mantenga un poco el flujo pulmonar).

- Atresia pulmonar.
- Atresia tricuspídea.

Obstrucción izquierda severa (para que el ductus pase sangre de derecha a izquierda y ayude a que el flujo sistémico sea suficiente). En éstas es importante evitar que caiga la resistencia vascular pulmonar.

- Estenosis aórtica.
- Coartación de aorta.
- Interrupción del istmo aórtico.

"RELATIVAS"

Transposición de las grandes arterias. Si se mantiene el ductus y la sangre pasa a través de él, de la circulación sistémica hacia la circulación pulmonar y aumenta la presión auricular, habrá más mezcla a nivel auricular de aurícula izquierda a

>> TABLA 1.

A. CIANÓTICAS
Flujo pulmonar aumentado:
▪ Transposición de las grandes arterias
▪ Retorno venoso pulmonar anómalo total
▪ Atresia tricúspide (corazón univentricular sin estenosis pulmonar)
▪ Síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas (cianosis variable, el problema es la suficiencia o el flujo sistémico)
Flujo pulmonar disminuido:
▪ Atresia/estenosis pulmonar con tabique interventricular íntegro
▪ Tetralogía de Fallot (con o sin agenesia valvular pulmonar o atresia)
▪ Estenosis valvular pulmonar
▪ Anomalía de Ebstein
▪ Atresia tricúspide (corazón univentricular con estenosis pulmonar)
B. NO CIANÓTICAS
Flujo pulmonar aumentado:
▪ Comunicación interventricular
▪ Defecto del septo aurículo ventricular
▪ Ductus arterioso persistente
▪ Fístula arteriovenosa
Flujo pulmonar normal:
▪ Estenosis aórtica
▪ Coartación de aorta
▪ Interrupción del istmo aórtico

aurícula derecha. Sin embargo, en esta cardiopatía, la PGE1 puede agravar el cuadro si aumenta el flujo pulmonar cuando hay restricción a nivel del foramen auricular. Hay que ser muy cuidadosos en estos casos y no usar de rutina.

DISTRIBUCIÓN DE LOS DEFECTOS CARDIOVASCULARES SEGÚN LA EDAD DE PRESENTACIÓN

En la Tabla 2 se exponen las anomalías ordenadas según la frecuencia y la edad de presentación.

SÍNDROME DE HIPOPLASIA DE LAS CAVIDADES IZQUIERDAS

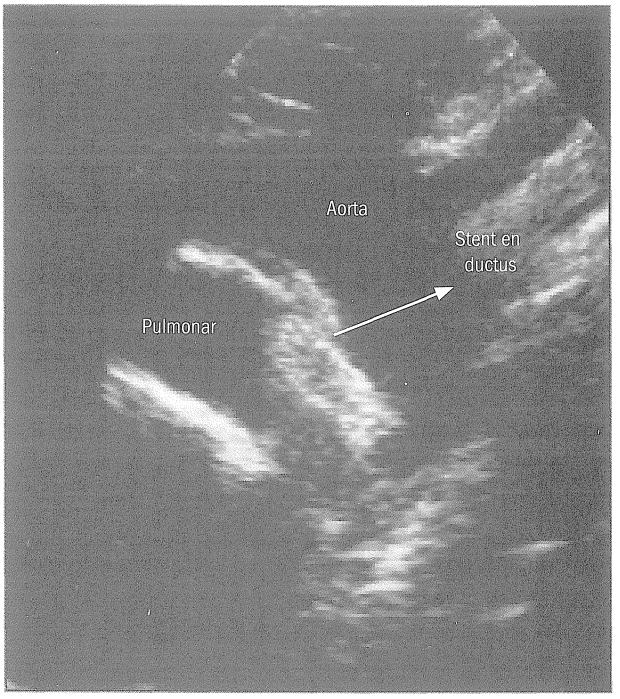
Representa el 1% de las cardiopatías congénitas e incluye un grupo de anomalías que pueden combinarse entre sí: estenosis o atresia mitral, ventrículo izquierdo hipoplásico, estenosis o atresia aórtica, hipoplasia de la aorta ascendente y de su arco transverso, coartación de aorta. 30% de estos neonatos puede presentar malformaciones o anomalías del sistema nervioso central. En el tabique interauricular se observa un foramen oval permeable -amplio o restrictivo-, o un genuino defecto interauricular. El debut clínico incluye bajo gasto, hipotensión y acidosis metabólica, condiciones secundarias al cierre ductal y a la disminución de las resistencias pulmonares. En una unidad de neonatología, estos enfermos inicialmente pueden pasar desapercibidos o diagnosticarse con sepsis grave. Su supervivencia depende de la permeabilidad del ductus, de la persistencia de resistencias pulmonares elevadas y de una comunicación interauricular o foramen oval de tamaño

>> TABLA 2.

RECIÉN NACIDO Y PRIMERA SEMANA DE VIDA	ENTRE 1RA Y 2DA SEMANA DE VIDA	A PARTIR DE LA 3RA SEMANA DE VIDA
Transposición de grandes arterias	Coartación de aorta	Comunicación interventricular
Síndrome hipoplasia de cavidades izquierdas	Comunicación interventricular	Coartación de aorta
Tetralogía de Fallot (con o sin atresia pulmonar)	Síndrome hipoplasia de cavidades izquierdas	Tetralogía de Fallot/Truncus
Coartación de aorta	Transposición de grandes arterias	Transposición de grandes arterias
Comunicación interventricular	Tetralogía de Fallot (con o sin atresia pulmonar/Truncus)	Ductus arterioso permeable
Estenosis aórtica	Estenosis aórtica	
Estenosis pulmonar (atresia pulmonar con tabique íntegro)	Estenosis pulmonar (atresia pulmonar con tabique íntegro)	
Fístula arteriovenosa sistémica ("aneurisma de la vena de Galeno")	Hemangioendotelioma hepático ("aneurisma vena de Galeno")	
Retorno venoso pulmonar anómalo total infradiafragmático	Retorno venoso pulmonar anómalo total	

suficiente para descomprimir la aurícula izquierda, ya que disminuye el edema pulmonar y mejora la cianosis. En la exploración observamos disnea, signos de bajo gasto como vasoconstricción o pulsos periféricos débiles, e insuficiencia cardíaca congestiva con hepatomegalia.

>> FIGURA 2.



Entre las pruebas complementarias se destaca la radiografía de tórax, que muestra corazón normal o leve cardiomegalia y gran congestión venosa pulmonar. La ecocardiografía es diagnóstica ya que todas las anomalías del síndrome se reconocen confiablemente. Asimismo, es recomendable un examen neurológico. Sin tratamiento, los neonatos fallecen en el primer mes de vida, por lo que las medidas iniciales deben dirigirse a una intubación endotraqueal –es fundamental evitar hiperventilar e hiperoxigenar- y administrar drogas inotrópicas que ayuden a mantener el flujo renal. La infusión inicial de prostaglandinas para mantener abierto el ductus es esencial. Sin embargo, en determinados casos –o en unidades avanzadas-, se plantea el implante de un *stent* (dispositivo de malla metálico) para mantener su permeabilidad, lo que permitirá la suspensión de prostaglandina. El objetivo es que no aumente el flujo pulmonar a expensas del flujo sistémico. Para ello, se debe mantener la concentración de Hb "alta", la $PaCO_2$ un poco elevada (algo así como 50 torr), con PaO_2 no más de 45 torr, evitando alcalosis (mantener pH 7,30-7,36). Claro que si hay acidemia, el problema puede ser por insuficiente flujo sistémico. Lo peor en estos casos es encontrar una PaO_2 de >70-90 mmHg o Torr con pH de 7,25 o menor: esto es casi con seguridad una indicación de bajo flujo sistémico.

Cuando el foramen oval es muy restrictivo, se hace necesaria la atrioseptostomía con balón. Si este proceder es inefectivo, se debe planear el rasgado del tabique interauricular con cuchilla y concomitantemente el implante de un stent a ese nivel; todo ello para descomprimir el atrio izquierdo.

Dentro del tratamiento quirúrgico se destacan dos opciones: la cirugía de ***Norwood*** (vía univentricular) o el transplante cardíaco. La primera –en la 1ra ó 2da semana de vida- consiste en la creación de una neoaorta mediante anastomosis entre la arteria pulmonar y la aorta ascendente, desconectando las ramas pulmonares que recibirán flujo a través de una fístula sistémico-pulmonar o mediante un conducto protésico entre el ventrículo derecho y una rama pulmonar (modificación de ***Sano***). Seguidamente, hacia los 4-6 meses, se realiza la operación de ***Glenn*** bidireccional –anastomosis de vena cava superior con arteria pulmonar derecha. La última cirugía –alrededor del 3ro ó 4to año de vida- es la denominada operación de ***Fontan*** modificada, que consiste en el implante de un conducto intra o extracardíaco entre la vena cava inferior y la arteria pulmonar derecha proximal (la anatomía final resultante se denomina anastomosis bicavopulmonar), de modo que la circulación pulmonar no resulta impulsada por una bomba ventricular subpulmonar. La vía univentricular entonces consta de 3 operaciones con una mortalidad inicial (Norwood) del 20-30% y no mayor del 5% en las restantes; la supervivencia global tras la última cirugía es del 60-80% a más de 10-15 años. La opción del trasplante cardíaco no se contempla como primera opción dada la escasez de donantes de esta edad. Sin embargo, ocasionalmente es una alternativa a considerar en alguna de las 3 fases de la vía univentricular.

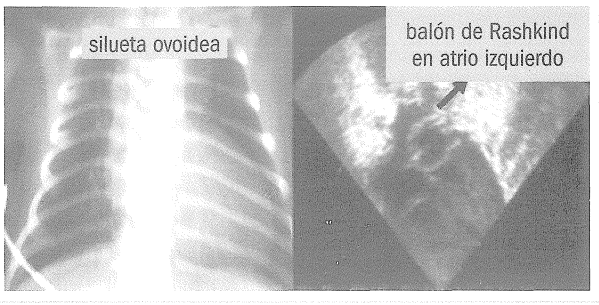
TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS

Representa alrededor del 5-7% de las cardiopatías congénitas. Consiste en una discordancia ventriculoarterial: la aorta nace del ventrículo derecho -antero-derecha- y transporta sangre desaturada al territorio sistémico; la arteria pulmonar -postero-izquierda- nace del ventrículo izquierdo y conduce sangre oxigenada hacia el circuito pulmonar. El resultado hemodinámico es la hipoxemia severa por la separación completa de las circulaciones sistémica y pulmonar –circulación en paralelo-, por lo que la existencia de comunicación interauricular, interventricular o ductus es imprescindible para la supervivencia. 80% de los neonatos con transposición tiene el tabique interventricular íntegro, la proporción restante se presenta con comunicación interventricular. El debut clínico se corresponde con cianosis intensa desde el nacimiento, que debe diferenciarse de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

En los casos con tabique interventricular íntegro no se ausculta soplo cardíaco y el segundo ruido se reconoce como único. Si existe comunicación interventricular y/o estenosis subpulmonar, se ausculta soplo sistólico. En el ECG observamos desviación del eje a la derecha, con hipertrofia ventricular derecha; en la Rx de tórax la cardiomegalia es leve de forma ovoidea, y hay vascularización pulmonar normal. En el ecocardiograma se observa que ambos vasos son paralelos –no se cruzan en el espacio- y la arteria que sale del ventrículo izquierdo se bifurca de inmediato. Es esencial proyectar el tabique interauricular y determinar si el foramen oval -usualmente permeable- es

restrictivo, ante lo cual se indica la ***septostomía de Rashkind*** en la sala de cuidados intensivos con control ecocardiográfico. Consiste en la siguiente secuencia: introducir un catéter balón por vía venosa umbilical -en ocasiones por vía femoral-, alojarlo en la aurícula izquierda a través del foramen oval, inflar el balón, y traccionar el catéter enérgicamente para rasgar la membrana oval provocando un orificio que posibilite una mezcla adecuada de sangre entre los atrios.

>> FIGURA 3.



El tratamiento médico además debe incluir la corrección de acidosis metabólica y el uso muy cauto de la administración de oxígeno, si fuera necesario (puede cerrar el ductus). En los casos de insuficiencia cardíaca -casos con comunicación interventricular-, cabe considerar añadir diuréticos. Durante años, el tratamiento quirúrgico de elección fue la operación de ***Mustard/ Senning***, que consistía en la corrección fisiológica o atrial con tunelización de las venas cavas hacia el orificio mitral, y las venas pulmonares hacia el orificio tricúspide. Pero con el paso del tiempo se ha comprobado que si el ventrículo derecho actúa como sistémico acaba fracasando. Por ello, en la actualidad se prefiere la reparación anatómica o arterial (técnica de ***Jatene o switch arterial***), que consiste en el intercambio de ambas arterias con transferencia coronaria. Las complicaciones más frecuentes de esta operación son: estenosis pulmonar supravalvular (anastomosis neopulmonar) y distorsión u obstrucción coronaria (manipulación inadecuada durante el implante en la neoaorta). En los pacientes con comunicación interventricular y estenosis subpulmonar, la técnica de elección es la ***operación de Rastelli*** -en niños mayores-, que consiste en el cierre de la comunicación con parche reconduciendo la circulación sanguínea desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Concomitantemente, se implanta un conducto protésico entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. En la evolución será necesaria una reoperación para sustituir el conducto protésico previo.

DRENAJE VENOSO PULMONAR ANÓMALO TOTAL

Constituye el 1% de las cardiopatías congénitas. Las venas pulmonares no conectan con el atrio izquierdo, sino que lo hacen a través de un colector común que puede ser:

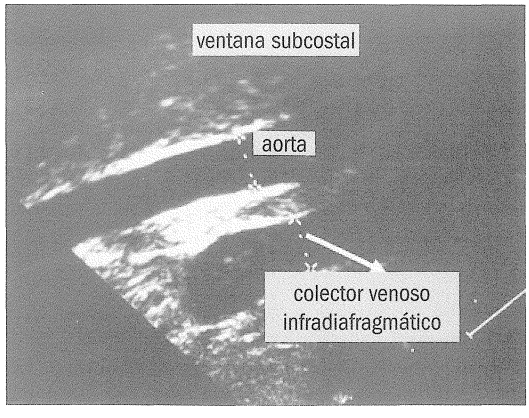
- a vena cava superior o vena ácigos (nivel supracardíaco -55%).
- al seno coronario o directamente al atrio derecho (nivel cardíaco -20%).
- al sistema porta (nivel infracardíaco -25%).

También existen casos mixtos y complejos cuando las venas pulmonares drenan separadamente en distintas localizaciones. El diagnóstico diferencial de los drenajes anómalos –especialmente obstructivos- debe incluir membrana hialina, hipertensión pulmonar persistente del neonato, neumonía, sepsis, aspiración de meconio, hernia diafragmática congénita o hipoplasia pulmonar, entre otros. Es fundamental en sospecha de estos casos que el cardiólogo o el técnico ecocardiografista documenten a ciencia cierta y sin absolutamente ninguna duda la entrada de las cuatro venas pulmonares a la aurícula izquierda. De no ser así, siempre debe quedar la duda.

En una pequeña proporción de casos de drenaje venoso anómalo con localización supra o cardíaco, y en la mayoría de los casos infra cardíacos existe obstrucción al flujo venoso que dará lugar a hipertensión pulmonar y congestión alveolar.

La supervivencia de estos pacientes precisa de cirugía correctora precoz o necesariamente de una comunicación interauricular o foramen oval permeable no restrictivo que permita el paso de flujo obligatorio desde el atrio derecho al izquierdo. Cuando el foramen es obstructivo observamos clínica en las primeras horas de vida con cianosis marcada y dificultad respiratoria. Lo más frecuente es que la auscultación cardíaca sea normal, lo que no hace pensar inicialmente en patología cardíaca. En las exploraciones complementarias observamos hipertrofia ventricular derecha en el electrocardiograma y edema pulmonar en la radiografía de tórax sin cardiomegalia o con corazón de tamaño pequeño. La ecocardiografía muestra dilatación de cámaras derechas y pequeñas cámaras izquierdas, el flujo derecha a izquierda a nivel atrial, y esencialmente el colector venoso pulmonar retroauricular izquierdo. La exploración meticulosa permitirá demostrar si el colector conecta con vena innominada o ácigos (supracardíaco), si lo hace con el seno coronario o la propia aurícula izquierda (cardíaco) o si cruza el diafragma y conecta con el sistema porta (infradiafragmático).

>> FIGURA 4.



El tratamiento médico en los obstructivos consiste en corregir acidosis metabólica, intubación y soporte hasta el momento de la cirugía, que debe ser lo antes posible: se trata de una verdadera emergencia quirúrgica. Cuando esta conducta radical no sea posible, se planeará la septostomía con balón para descomprimir el pulmón y el corazón derecho, mejorar la comunicación auricular derecha a izquierda y mejorar el gasto cardíaco izquierdo y el flujo sistémico, aun a costa de aumentar la cianosis. La cirugía consiste en la anastomosis del colector con el atrio izquierdo. Las complicaciones son: estenosis de las venas pulmonares o crisis de hipertensión pulmonar en el postoperatorio.

ATRESIA PULMONAR CON TABIQUE INTERVENTRICULAR ÍNTEGRO

Esta malformación no queda sólo circunscrita a la discontinuidad entre el VD y la AP ya que también presenta anomalías en la válvula tricúspide, en el tamaño, la función y el espesor parietal del ventrículo derecho (en la región infundibular y/o ventriculopulmonar), y en la matriz vascular coronaria. El tamaño cavitario del VD (confiablemente cuantificado con el diámetro del orificio tricuspídeo) es un continuo entre diversas formas, como:

1. *extrema hipoplasia [subtipo 1,* valor Z-tricúspide entre -3 a -6] en la que predomina la obliteración infundibular y trabecular por la desmesurada hipertrofia parietal no poca veces con estenosis tricúspide asociada;
2. *cámara ventricular cercana o dentro de la normalidad [subtipo 2,* valor Z-tricúspide < -3 a +3] asociada sólo con imperforación valvular en algo más de 30% de los casos ("tipo membrana");
3. *dilatación cavitaria [subtipo 3,* valor Z-tricúspide > +3], que con frecuencia se acompaña de una anómala inserción de válvula tricúspide tal como se describe en la anomalía de Ebstein.

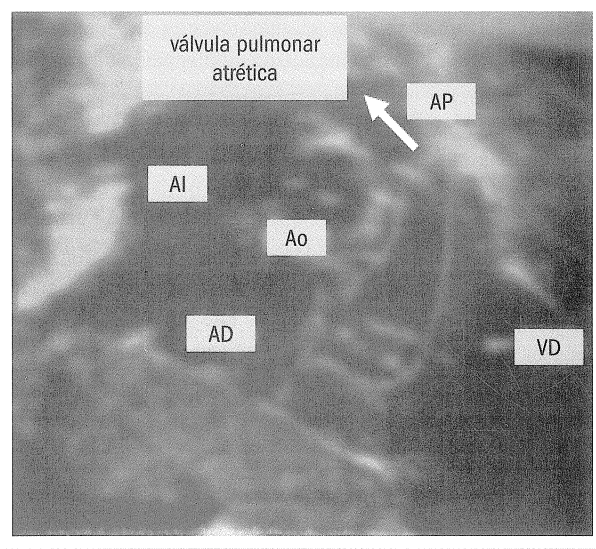
Las configuraciones que con mayor frecuencia se presentan en el recién nacido corresponden a los dos primeros subtipos (85%). La patología de la matriz coronaria está centrada en dos anormalidades bien documentadas que sólo se pueden identificar certeramente mediante cateterismo cardíaco: 1) conexiones directas entre el VD y las arterias coronarias ("sinusoides"), 2) obstrucciones arteriales de magnitud variable hasta el extremo de la interrupción. Ambas tienen una estrecha correlación con el tamaño del VD (a mayor hipoplasia mayor incidencia de lesiones coronarias).

El cierre funcional del conducto arterioso-única vía circulatoria de acceso al pulmón- disminuye dramáticamente la circulación pulmonar. La consecuencia clínica es la aparición de cianosis intensa que conduce a la acidosis metabólica si no se intenta la reapertura ductal con PGE. En los casos de extrema gravedad es necesario el soporte ventilatorio. La presión sistólica dentro del VD está muy elevada, casi siempre suprasistémica (subtipos 1 y 2). Esta cámara vacía su volumen sanguíneo en AD por la habitual regurgitación tricúspide. Cuando existen sinusoides intramiocárdicos, parte del contenido ventricular es impulsado hacia el sistema coronario a través de ellos. Así, la irrigación miocárdica puede depender en gran medida o en su totalidad del VD -*circulación coronaria ventrículo dependiente*- si los vasos coronarios se muestran con estenosis proximal severa y/o crítica.

La proporción de sangre de ambas venas cavas que no llena el VD obligadamente pasará a la AI por el orificio oval. Sólo cuando éste sea claramente restrictivo, y obstaculice el cortocircuito atrial, será necesaria la septostomía interauricular. El ecocardiograma define el subtipo morfológico del VD con la medición del diámetro tricuspídeo. La membrana oval luce rechazada hacia la AI, y la unión ventriculopulmonar se visualiza obliterada excepto en el "tipo membrana".

Con Doppler y mapeo color se ratifica la ausencia de flujo anterógrado transvalvular pulmonar y se define la dirección que sigue la circulación sanguínea a nivel ductal. Valiéndose de la velocidad del flujo regurgitante tricuspídeo se deduce la presión intraventricular derecha. En ocasiones, es posible sospechar la presencia de sinusoides intramiocárdicos al visualizar imágenes lacunares pequeñas que se colorean y decoloran según la fase del ciclo cardíaco ("fogonazos").

>> FIGURA 5.



TRATAMIENTO

La multiplicidad de anormalidades que subyacen en esta patología impide un algoritmo definitivo aun cuando la cirugía es una necesidad para mantener la vida del neonato. Las formas con extrema hipoplasia en las que sólo es útil el VI tienen la opción del transplante cardíaco o de cirugía paliativa, que conduce a la univentricularización. Si se opta por esta última vía, la mejor de las conductas es implantar tempranamente un *stent* en el ductus o una fístula sistémico-pulmonar para obviar los inconvenientes de un prolongado tratamiento con PGE. A los 6 meses se realiza la conexión de ***Glenn bidireccional*** y,

por último, alrededor de los 2 a 3 años, se completa el sistema univentricular con la operación de ***Fontan*** modificado. Con tal actitud terapéutica se logra una supervivencia superior al 80%, y más del 60% de los niños puede alcanzar el 3er estadio quirúrgico. En los enfermos con la configuración ventricular descrita en el subtipo 2 sin lesiones coronarias significativas, debe intentarse la denominada ***cirugía de biventricularización***: reconexión entre VD y AP interponiendo un parche de ampliación transanular asumiendo que ambos ventrículos son útiles para sostener normalmente el sistema circulatorio biventricular. Con esta modalidad quirúrgica se puede lograr una supervivencia superior al 70%. Sin embargo, en 20% de estos casos se puede advertir o sospechar una incapacidad funcional del VD (disturbios de su distensibilidad y/o de su función sistólica) que le impide sostener un gasto pulmonar adecuado. En estas circunstancias, y aun a pesar de una excelente ampliación de la vía de salida, es indispensable proveer de un afluente circulatorio adicional al pulmón con el implante de una fístula sistémico-pulmonar (neonato) o Glenn bidireccional (3 meses de vida). Es muy importante recordar que cuando la circulación coronaria depende del VD, cualquier maniobra que reduzca la presión en esta cámara induce isquemia miocárdica casi siempre mortal. En manos expertas, los neonatos con imperforación sigmoidea "tipo membrana" se tratan con éxito -muchas veces de forma definitiva- en el laboratorio de cateterismo cardíaco combinando: perforación valvular con radiofrecuencia o láser y valvuloplastia con balón. En general, con todo el armamento intervencionista o quirúrgico, la supervivencia inicial supera el 80%. Las formas con VD dilatado (subtipo 3), por fortuna poco frecuentes (se describe muerte fetal en este subgrupo), cursan mayoritariamente con baja presión intraventricular y tienen un pésimo pronóstico. La mejor opción para estos casos es el transplante cardíaco o la cirugía de univentricularización.

TETRALOGÍA DE FALLOT

Es una cardiopatía relativamente frecuente, hasta 10%, y es la cardiopatía cianótica más frecuente. Se caracteriza por presentar cuatro anomalías:

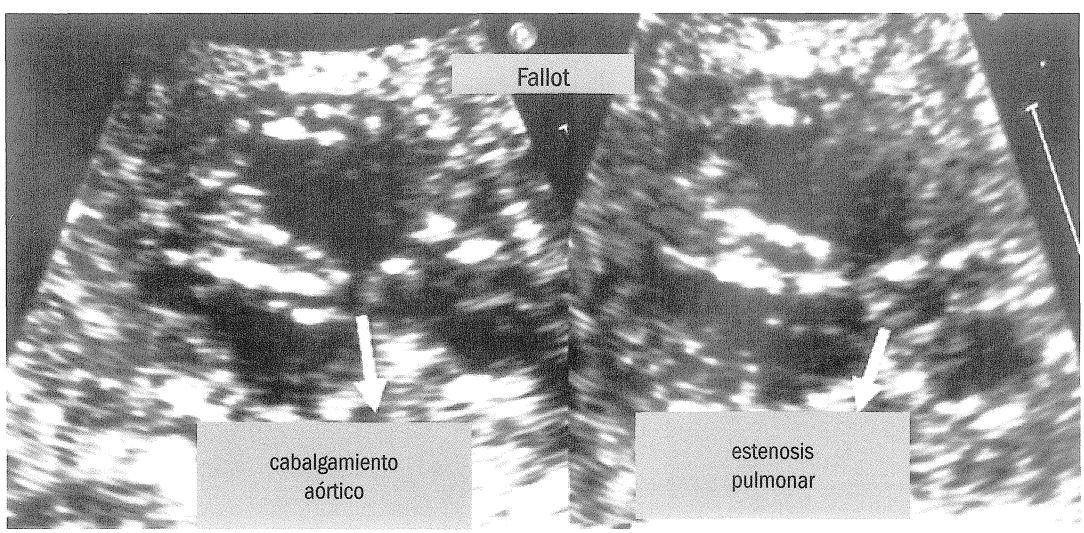
- Comunicación interventricular.
- Obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho.
- Hipertrofia ventricular derecha.
- Cabalgamiento de la aorta -desplazada hacia la derecha- sobre el septo interventricular.

La comunicación interventricular suele ser grande, perimembranosa subaórtica. Todo el conjunto morfológico se debe a la desviación anterior del septo conal o infundibular.

La obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho abarca la estenosis infundibular -lo más frecuente- hasta la obstrucción valvular asociada en 30% de los casos. El grado más extremo se representa con una atresia valvular pulmonar (15%). Las ramas pulmonares con frecuencia son pequeñas incluso con estenosis en origen de la izquierda (más rara es la hipoplasia severa del árbol pulmonar). En los casos muy severos puede existir circulación colateral aorto-pulmonar para abastecer a los pulmones.

Asocia en 25% de los casos ***arco aórtico derecho*** y anomalías de las arterias coronarias. En la mayoría de los casos, la aorta está dilatada al recibir flujo combinado biventricular. La cianosis dependerá del grado de obstrucción y, por lo tanto, de la cantidad de sangre que accede al territorio pulmonar. La clínica de los neonatos con Fallot severo mejora con la infusión de prostaglandinas. Al nacer, se ausculta un soplo sistólico prolongado de eyección de la estenosis pulmonar y segundo ruido único. Aquellos niños con atresia pulmonar no suelen tener soplo cardíaco,

>> FIGURA 6.



y cuando está presente (carácter continuo) se debe al ductus o la circulación colateral. En las exploraciones complementarias observamos el eje desviado a la derecha en el electrocardiograma, y crecimiento ventricular derecho en la radiografía de tórax donde usualmente la vascularización pulmonar está disminuida. En la ecocardiografía observamos la comunicación interventricular, la estenosis pulmonar y su severidad, el tamaño de las ramas pulmonares y la disposición del arco aórtico. Se deberá cuantificar el gradiente en el tracto de salida del ventrículo derecho y si existe permeabilidad del ductus o no.

La ***crisis hipóxica*** (frecuente en los lactantes), se caracteriza por irritabilidad, llanto prolongado, cianosis en aumento y disminución del soplo cardíaco (estenosis infundibular dinámica, con cese del flujo pulmonar). El tratamiento de las crisis hipóxicas incluye: posición genupectoral, rodillas flexionadas, administración de oxígeno -eficacia limitada- y morfina subcutánea o intramuscular, y corrección de acidosis con bicarbonato. Si el paciente no mejora, está indicado administrar betabloqueante de acción rápida como propanolol o esmolol y vasoconstrictores arteriales -fenilefrina-, ketamina (aumenta las resistencias vasculares sistémicas y además seda al niño). El tratamiento definitivo es la cirugía correctora, que es el tratamiento de elección. Hoy en día es excepcional la realización de fístula sistémica-pulmonar. La edad de elección para la corrección total es alrededor de los 3-6 meses de vida. La cirugía correctora consiste en cierre de la comunicación interventricular y ampliación del tracto de salida del ventrículo derecho, implantando un parche transanular si la unión entre ventrículo derecho y arteria pulmonar ("anillo") es hipoplásica. La fístula sistémico-pulmonar solo se reservaría para los casos con severa hipoplasia del tronco pulmonar o anatomía desfavorable por anomalía coronaria.

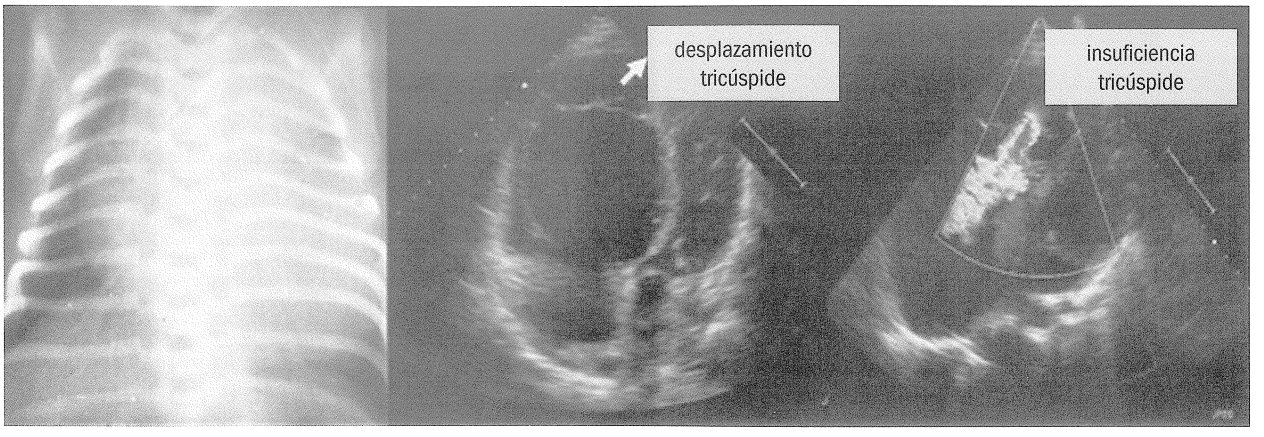
ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR

La estenosis pulmonar aislada constituye alrededor del 12% de los defectos cardíacos congénitos. La denominada forma clásica es aquélla en la que existe fusión de las comisuras, con orificio pequeño, ocasionalmente la válvula está malformada, está inmóvil y con velos muy engrosados (forma displásica que se asocia a ***síndrome de Noonan***). El anillo pulmonar puede tener un tamaño normal pero es más frecuente que sea pequeño, excepcionalmente se asocia a hipoplasia severa de ramas pequeñas. Cuando es leve, el RN o neonato está asintomático. Cuando es severa, los bebés presentan cianosis, taquipnea y rechazo del alimento. Se ausculta un soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar con segundo ruido casi único. En las exploraciones complementarias se destaca la presencia de hipertrofia ventricular derecha y crecimiento del atrio derecho. En la Rx de tórax se observa dilatación del tronco pulmonar, e hipertrofia del ventrículo derecho en el ECG. La ecocardiografía muestra una válvula pulmonar gruesa, poco móvil, con hipertrofia ventricular derecha y desplazamiento de la membrana oval hacia la izquierda. Por color se observa la turbulencia sistólica transvalvular pulmonar, con Doppler se cuantifica el gradiente. Se deberá tener en cuenta que el gradiente en el RN o neonato puede no ser elevado debido a que la presión pulmonar no ha descendido lo suficiente. El tratamiento médico en los casos severos consiste en la infusión de prostaglandinas. Posteriormente, la técnica de elección es la valvuloplastía con balón, con la que se consigue reducir el gradiente en el 90% de los neonatos. Sin embargo, en general las válvulas displásicas no responden al procedimiento. Los resultados son mayoritariamente excelentes. 4% de los casos precisa un segundo procedimiento en un seguimiento de 15 años. La ***insuficiencia valvular pulmonar*** ligera residual es bien tolerada. En algunos casos con estructuras cardíacas derechas pequeñas -anillo pulmonar y/o tricúspide pequeños- se necesitará cirugía adicional, como la fístula sistémico-pulmonar o la ampliación del tracto de salida.

ANOMALÍA DE EBSTEIN

Se observa en menos del 1% de las cardiopatías congénitas, pero su presentación en el RN o neonato supone enfermedad grave. Consiste en una anormalidad de las valvas septal y posterior de la válvula tricúspide, que acaban avanzadas en el propio miocardio ventricular derecho. Esta disposición produce:

>> FIGURA 7.



- Atrialización del VD (sumatoria del atrio derecho genuino y la porción ventricular derecha "sin tricúspide").
- Reducción de la cámara ventricular útil para la función de bomba.
- Delgada pared miocárdica derecha.
- Insuficiencia tricúspide de grado variable.
- "compresión-aplastamiento" del ventrículo izquierdo.

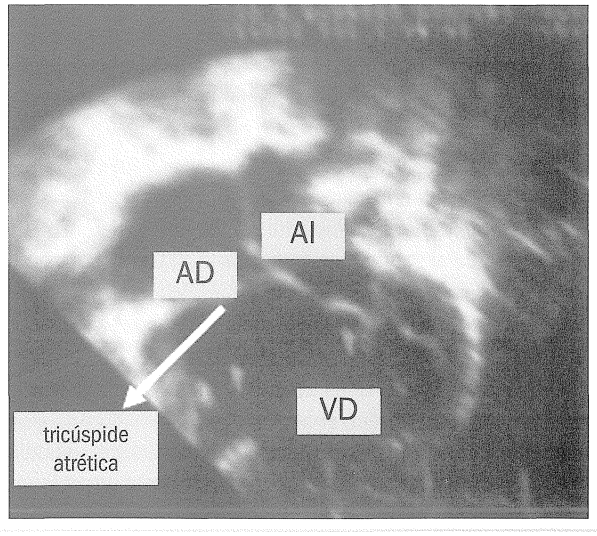
La malformación también puede expresarse con estenosis tricúspide, u obstrucción/atresia del tracto de salida del ventrículo derecho. El foramen oval permeable o una verdadera comunicación interauricular siempre acompañan a la malformación esencial. 10% de los enfermos tiene síndrome de preexcitación ***Wolf Parkinson White*** (WPW) o se manifiestan de inicio con taquiarritmia.

La auscultación refleja un soplo sistólico debido a la regurgitación tricúspide y a los ruidos cardíacos duplicados. El ECG suele mostrar bloqueo de rama derecha, bajo voltaje generalizado, crecimiento del atrio derecho y una conducción atrioventricular (PR) que puede mostrarse prolongada. La radiografía de tórax en los casos severos es muy típica con gran cardiomegalia a expensas de crecimiento de aurícula derecha y disminución de la vascularización pulmonar. Si es leve, el corazón puede tener un tamaño casi normal. El ecocardiograma muestra el decalaje –desplazamiento- de las valvas septal y posterior tricuspídea, la regurgitación valvular y su severidad, y el cortocircuito derecha a izquierda a nivel atrial. La presentación neonatal en los casos severos incluye cianosis intensa debido a un amplio cortocircuito derecha a izquierda atrial, insuficiencia cardíaca derecha, hepatomegalia y signos de bajo gasto. Con independencia del tratamiento de soporte circulatorio, y reconociendo la existencia de elevada mortalidad en este período neonatal, la mejoría clínica se aprecia cuando las resistencias vasculares pulmonares se normalizan. En efecto, la elevada resistencia pulmonar del RN tiene un impacto negativo en la función de un ventrículo derecho funcionalmente pequeño, que no es capaz de mantener un gasto pulmonar adecuado. Por ello es necesario tomar médicas que tiendan a disminuir la presión pulmonar (evitar hipercapnia, mantener el pH), e infundir prostaglandina con el objetivo de asegurar en parte la circulación pulmonar, al menos durante el tiempo que perdure la presión elevada a ese nivel. Si no hay respuesta positiva al tratamiento instituido, se plantean dos opciones para el rescate de estos neonatos: transplante cardíaco (poco viable por el escaso número de donantes), o la operación de ***Starnes*** (exclusión del ventrículo derecho que se logra con un parche fenestrado que ocluye el orificio tricúspide a lo que se asocia una fístula sistémico-pulmonar). Con esta última estrategia operatoria se inicia el camino de la vía quirúrgica univentricular. La mortalidad en el RN y los neonatos con formas graves y tratamiento médico es cercana al 70%. Con la operación de Starnes alcanza el 30%. En los casos leves con grado menor de insuficiencia cardíaca, posiblemente serán suficiente las medidas anticongestivas.

ATRESIA TRICÚSPIDE

Abarca entre un 1-3% de las cardiopatías congénitas. Esta malformación consiste en la completa ausencia de conexión entre AD y VD, la cavidad ventricular es *incompleta* (le falta la porción de entrada) e *hipoplásica*. En general existe una comunicación interventricular asociada y en no pocos enfermos obliteración infundibular y estenosis o atresia valvular pulmonar. Alrededor del 60-70% de los casos tiene grandes vasos normalmente conectados, el porcentaje restante se acompaña de transposición-malposición de grandes arterias. Esta malformación tiene la singularidad de poseer dos cámaras ventriculares en su masa ventricular, pero es decididamente univentricular desde la perspectiva funcional. El retorno venoso de cavas que llega al atrio derecho tiene como salida obligada el foramen oval (menos frecuentemente una comunicación interauricular) para mezclarse en las cámaras izquierdas con la sangre oxigenada proveniente de las venas pulmonares. Parte del volumen ventricular izquierdo se eyecta normalmente en la aorta, mientras que el resto transita hacia el territorio vascular pulmonar atravesando la comunicación interventricular y la vía de salida derecha (infundíbulo y válvula pulmonar) según cuán permeables se encuentren estos segmentos. En su conjunto subyace el porqué de su rasgo clínico en su presentación neonatal: cianosis severa cuando el flujo pulmonar depende en parte o en su totalidad de la permeabilidad del ductus arterioso. Las formas con transposición de grandes arterias suelen dar signos clínicos de insuficiencia cardíaca más tardíamente debido al hiperflujo pulmonar una vez descendidas las resistencias vasculares. Si la vía de acceso a la aorta es muy restrictiva ("obstrucción subaórtica"), el debut clínico se adelantará y los signos de hipoperfusión sistémica serán muy manifiestos (circulación sistémica ductus dependiente). El ecocardiograma debe dirigirse a descifrar la anatomía comprobando la imperforación tricúspide y el tipo de conexión de los grandes vasos. La membrana oval se muestra forzada hacia el atrio izquierdo y el ventrículo izquierdo lucirá dilatado en relación con la cuantía del flujo pulmonar. Es esencial la comprobación de la permeabilidad ductal y del tamaño de las arterias pulmonares (antes y después de la infusión de PGE) en aquellos neonatos con circulación pulmonar ductus dependiente.

>> FIGURA 8.



Cuando existe hiperflujo pulmonar, el retorno venoso al atrio izquierdo aumenta, lo que puede impedir el obligado cortocircuito derecha a izquierda a nivel atrial y provocar hepatomegalia manifiesta. Si bien la septostomía interauricular no es una norma terapéutica, en estos casos puede resultar imprescindible.

TRATAMIENTO

La gravedad del cuadro clínico inicial definirá el tipo de manejo intensivo: drogas vasoactivas, soporte ventilatorio y/o PGE. Dado que el destino quirúrgico de estos bebés es la univentricularización, los esfuerzos deben dirigirse a lograr un flujo pulmonar óptimo y controlado: cerclaje o banding pulmonar para aquéllos con transposición de grandes vasos, y fístula sistémico-pulmonar para quienes, con vasos normalmente conectados, tienen disminuido el flujo pulmonar. En los poco frecuentes y singulares casos con transposición y obstrucción subaórtica, el dilema operatorio está centrado en tratarlos con la técnica de Norwood (homologando la fisiología al síndrome de hipoplasia izquierda) o ampliando la usualmente restrictiva comunicación interventricular. Los pasos y tiempos operatorios para la vía univentricular ya han sido descritos. La tasa de supervivencia con la cirugía de univentricularización es elevada (>90%) y con mucho depende de los esfuerzos para controlar el flujo pulmonar y evitar las distorsiones que sobre la arquitectura arterial producen las cirugías paliativas previas (banding o fístula).

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA

El orificio restrictivo que produce la fusión y desorganización sigmoidea constituye el sustrato fisiopatológico de la lesión, con alguna frecuencia sobrepasa tal nivel y la patología se extiende a la válvula mitral y sus componentes, a la unión ventrículo-aórtica y región subaórtica. Asimismo, el ventrículo izquierdo puede presentar manifestaciones anormales en el endocardio (***fibroelastosis***), mostrarse muy dilatado y con gran frecuencia disfuncionante hasta el extremo de afectar gravemente el gasto sistólico (***estenosis crítica***). En 20-30% de los casos se asocia coartación. La organización de las válvulas sigmoideas puede ser bi o tricomisural, ocasionalmente unicúspide sin restos definidos de comisuras. El aumento de la presión intraventricular izquierda en relación con la aórtica genera un gradiente variable cuya magnitud está determinada por una interacción entre el grado de obstrucción anatómica, la función sistólica ventricular, y el tamaño de las estructuras que conforman el corazón izquierdo. La presión diastólica ventricular también elevada repercute retrógradamente en el atrio izquierdo y en el territorio venocapilar pulmonar. Por ello, la hipertensión pulmonar está presente en la estenosis crítica. Claro que para mantener el flujo sistémico no es cuestión de descender esta presión, sino de favorecer el cortocircuito de derecha a izquierda a través del ductus. Determinadas formas con grave deterioro clínico en el recién nacido son en realidad variantes de hipoplasia de cavidades izquierdas con estenosis sigmoidea asociada. Este subgrupo fácilmente identificable con ecocardiografía cuantitativa es especialmente conflictivo en lo que a tratamiento se refiere. El ecocardiograma demuestra el engrosamiento valvular, su pobre movimiento "en bloque" cupuliforme durante la sístole, y la ubicación posteroizquierda del orificio estenótico. La medición de la unión ventrículo-aórtica y la exclusión de variantes hipoplásicas es esencial por su impacto pronóstico con cualquier terapéutica intervencionista. Con Doppler se ha de evaluar la presencia de patología mitral (nada infrecuente), y el gradiente transvalvular aórtico, que como ya se comentó se relaciona estrechamente con el volumen de eyección. Un neonato con gradiente máximo instantáneo superior a 70 mmHg o medio >35-40 mmHg tiene indicación precisa de intervención sobre la válvula enferma con independencia de su cuadro clínico. Recordemos que cuando la función sistólica del ventrículo izquierdo está severamente disminuida, el gradiente no suele ser mayor de 25-30 mmHg.

TRATAMIENTO

Una vez pautado el manejo médico inicial en la UCI (soporte ventilatorio, inotrópico e infusión de PGE), la valvuloplastia con balón en el Laboratorio de Cateterismo Cardíaco es la intervención elegida en la mayoría de los centros. La vía de acceso para cruzar la válvula es el anterógrado. Sin embargo, en la actualidad se utiliza la vía retrógrada desde el abordaje por la arteria carótida. Otra alternativa usual en determinadas unidades es la valvulotomía quirúrgica. A ambas intervenciones se las considera paliativas ya que la potencial necesidad de actuar sobre la válvula aórtica más allá de la 3ra ó 4ra década de la vida es elevada. Algo más del 50-60% de los neonatos en quienes la valvuloplastia se consideró exitosa no precisan nueva intervención al menos por un período de 10-14 años. La mortalidad neonatal con el procedimiento puede alcanzar hasta 3-5%, debido a perforación ventricular, insuficiencia aórtica severa aguda o sepsis.

COARTACIÓN DE AORTA

La constricción anatómica de la aorta típicamente localizada yuxtaductal se debe a la proyección intraluminal de una gruesa capa media que con morfología de "diafragma" constriñe la luz arterial, y en general también atañe al istmo aórtico. Aun cuando en ocasiones pueda ser estrictamente aislada, en realidad es una lesión más profunda que afecta en no pocos neonatos la dimensión del arco aórtico transverso o acompaña a otras malformaciones como estenosis mitral y/o aórtica, defectos septales, fibroelastosis endocárdica, miocardiopatía o anomalías de la conexión ventriculoarterial. El impacto clínico y/o quirúrgico de éstas depende de su propia severidad. El cuadro sindrómico con atenuación o desaparición de pulsos femorales, distress respiratorio e hipoperfusión sistémica hacen su aparición cuando acontece el cierre funcional del conducto arterioso y entonces el flujo aórtico distal a la coartación disminuye dramáticamente. El aumento de las presiones en las cámaras izquierdas repercute de forma retrógrada sobre la vasculatura pulmonar y perpetúa la hipertensión neonatal a ese nivel. Cuando los mecanismos de adaptación a esta

fisiopatología se desvanecen, el fracaso funcional de ambos ventrículos acaba por agravar el cuadro clínico. El tratamiento médico incluye la infusión de PGE y drogas inotrópicas. En ocasiones, la ventilación asistida es necesaria. El ecocardiograma identifica la lesión principal, los efectos secundarios y las anomalías asociadas: reconoce la zona yuxtaductal coartada, el crecimiento de cavidades derechas, la membrana oval "forzada" hacia el atrio derecho, y un ventrículo izquierdo no pocas veces dilatado, en general con disfunción sistólica de moderada a severa. La exploración con Doppler continuo desde la fosa supraesternal registra la típica señal acelerada en aorta torácica postcoartación: pico sistólico que paulatinamente desacelera durante la diástole. El mapeo color confirma la típica turbulencia circulatoria a ese nivel. En aquellos neonatos en quienes no se visualiza con precisión la constricción aórtica sólo el trazado Doppler alerta de su presencia.

TRATAMIENTO

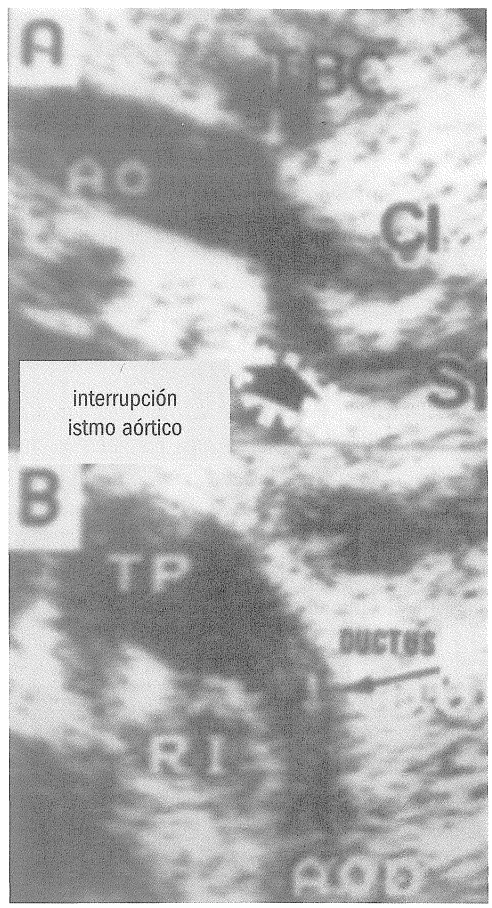
Con el ductus abierto y soporte inotrópico se puede optar por un período de espera antes de decidir el tratamiento quirúrgico. Los resultados operatorios extirpando tejido ductal y reparando la zona con arteria subclavia izquierda (técnica más empleada) son excelentes cuando se trata de la forma aislada o asociada a lesiones leves. La mortalidad hospitalaria es baja (< del 3-4%) pero puede alcanzar el 20% cuando se presenta con defectos importantes. Sólo en escasos centros se utiliza la angioplastia con balón para paliar la obstrucción, con preferencia en los neonatos de bajo peso o cuando se asocia a malformaciones complejas. La ***recoartación*** es una complicación residual que acompaña a cualquiera de las técnicas quirúrgicas utilizadas, no suele superar el 20% de los casos y se relaciona con la muy temprana edad operatoria y el pequeño tamaño del arco aórtico.

INTERRUPCIÓN DEL ARCO AÓRTICO

Se trata de una patología con pérdida de continuidad entre el arco aórtico y la aorta torácica descendente. Con frecuencia, le acompaña comunicación interventricular y obstrucción subaórtica. Las formas anatómicas más frecuentes son denominadas Tipo A y Tipo B. La Tipo B tiene la discontinuidad entre las arterias carótida y subclavia izquierdas, y la Tipo A es distal a este último vaso (semeja a una coartación abrupta). Si bien la fisiopatología no es muy diferente a la descrita para la coartación, la clave circulatoria es que el flujo en la aorta abdominal depende en exclusiva del ductus arterioso. Cuando existe comunicación interventricular y obstrucción subaórtica, los signos de hipoperfusión sistémica, congestión venosa e hipertensión pulmonar son más acentuados. En la práctica, las medidas terapéuticas iniciales son similares a las descritas para la coartación. El ecocardiograma define las anormalidades intra y extra cardíacas: la aorta ascendente en general es más pequeña que la observada en la coartación y las cámaras derechas se presentan dilatadas. Es indispensable ratificar la discontinuidad entre el arco aórtico y la aorta descendente, ello se logra explorando el área minuciosamente desde la fosa supraesternal o para esternal alta.

En los neonatos sin tratamiento farmacológico, puede detectarse con Doppler y mapeo color un gradiente transductal que refleja la mayor presión a este nivel respecto del sistémico. Aunque con alguna excepción, el diagnóstico diferencial con la coartación se consigue confiablemente. La evolución natural de esta patología es altamente mortal sin cirugía. A pesar de que la intervención operatoria reparadora precoz es una indicación precisa, la mortalidad no es inferior al 15-20%, y los problemas residuales subaórticos o en la zona reconstituida del arco aórtico no son raros.

>> FIGURA 9.



FÍSTULA ARTERIOVENOSA PULMONAR

Las arterias y las venas pulmonares se comunican directamente eludiendo la circulación capilar pulmonar. En 60% los pacientes presentan el síndrome de ***Rendu-Osler-Weber***. La sangre sistémica desaturada de la arteria pulmonar alcanza las venas pulmonares sin intercambio gaseoso (no se oxigena). La exploración física puede revelar cianosis y acropaquias. Puede auscultarse un soplo sistólico o continuo sobre el área afectada en cerca del 50% de los casos. Suele existir policitemia y la saturación de oxígeno está entre 50-85%. En la

radiografía, la silueta cardíaca es normal y en los campos pulmonares podemos encontrar una o más opacidades redondeadas de tamaño variable. El electrocardiograma suele ser normal. La ecocardiografía potencia el diagnóstico si tras la inyección de suero agitado (con una mínima proporción de micro burbujas de aire) en vena periférica se aprecian burbujas en aurícula izquierda. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante angiografía pulmonar para localizar el lugar exacto de la/las fístula/s. Su tratamiento consiste en la embolización con *coils* o resección quirúrgica selectiva preservando el mayor parénquima pulmonar posible (actualmente excepcional). Sin tratamiento y con el tiempo pueden aparecer complicaciones como ictus, absceso cerebral, hemoptisis, hemotórax o endocarditis bacteriana y muerte.

FÍSTULA ARTERIOVENOSA SISTÉMICA

Existe una comunicación directa obligada entre arteria (alta presión) y vena (baja presión) a través de uno o múltiples canales vasculares. Tres localizaciones son posibles:

1. Cerebro "aneurisma de la vena de Galeno".
2. Hígado –hemangioendotelioma- [tumor benigno muy vascularizado].
3. Secuestro pulmonar (arteria aberrante de aorta diafragmática conecta con venas en un segmento pulmonar secuestrado [***"síndrome de cimitarra"***]).

La fisiopatología incluye un aumento del volumen sistólico y gasto cardíaco, taquicardia, sobrecarga cardíaca volumétrica e insuficiencia cardíaca congestiva. En la exploración física encontramos un soplo sistólico eyectivo en el borde esternal izquierdo por sobrecarga de volumen y un soplo continuo sobre el órgano afectado (cráneo o abdomen). Los pulsos periféricos serán saltones inicialmente cuando se produce un aumento del gasto cardíaco y hay elevada presión del pulso o diferencial, y más débiles cuando se desarrolla insuficiencia cardíaca severa. En las exploraciones complementarias observamos cardiomegalia y aumento de vascularización pulmonar en la radiografía de tórax. En el electrocardiograma podemos encontrar hipertrofia de ambos ventrículos. La mayoría de los pacientes con grandes fístulas arteriovenosas cerebrales fallece en el período neonatal por la dificultad del tratamiento, aunque a veces es posible la embolización o la ligadura de la arteria efectora. En el hemagioendotelioma hepático, las fístulas arteriovenosas suelen ser numerosas, lo que impide su oclusión percutánea, suelen responder al tratamiento con interferón y corticoides si bien también está documentada la involución espontánea.

HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RN

Se recomienda leer el capítulo de los Dres. Baquero y Sola. Se observa en 1 de cada 1.500 nacidos vivos. Es una alteración caracterizada por la presencia de hipertensión pulmonar que causa cianosis por presentar cortocircuito derecha-izquierda a través del foramen oval permeable y del ductus arterioso persistente sin existir ningún otro defecto cardíaco estructural. Según la anatomía del lecho vascular existen tres causas principales:

1. Lecho vascular normal pero con intensa vasoconstricción por diferentes causas como hipoglucemia, asfixia aspiración de meconio, neumonía.
2. Por hipertrofia de la capa media de las arteriolas pulmonares. Puede ser causado por hipoxia intrauterina crónica o por ingesta materna de antiinflamatorios no esteroideos.
3. Anomalía del desarrollo cuantitativo de las arteriolas pulmonares intraacinares con disminución del área transversal del lecho vascular pulmonar. Esto se da en la hernia diafragmática o en la hipoplasia pulmonar primaria. Este grupo es el más complejo desde el punto de vista terapéutico y pronóstico.

En todos los casos pueden aparecer grados variables de disfunción miocárdica con disminución de la contractilidad. Los síntomas comienzan a las 6-12 horas tras el nacimiento con cianosis y dificultad respiratoria. A la auscultación el segundo ruido es único, puede existir ritmo de galope y un suave soplo sistólico de regurgitación tricúspide. En los casos graves puede existir hipotensión. El electrocardiograma puede ser normal o existir alteraciones de la onda T por isquemia miocárdica. En la radiografía puede observarse cardiomegalia, con vascularización que puede estar normal, aumentada o disminuida. En la ecocardiografía se destaca un ductus arterioso grande con cortocircuito derecha izquierda y un ventrículo derecho aumentado de tamaño. El tratamiento tiene como objetivo disminuir las resistencias vasculares pulmonares y la presión en la arteria pulmonar gracias a la administración de oxígeno para evitar hipoxia, evitar acidemia e hipercarbia, y en algunos casos usar vasodilatadores pulmonares. A la vez se debe corregir la disfunción miocárdica. El óxido nítrico es un potente y selectivo vasodilatador pulmonar. La dosis inicial es de 20 ppm. En general, la dosis puede disminuirse después de 6-24 horas de tratamiento. La mayoría de los neonatos necesita óxido nítrico por menos de 5 días. Otro compuesto prometedor es el Sildenafil. Para mejorar la disfunción miocárdica puede usarse dopamina o dobutamina.

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE (DAP)

Le recomendamos al lector leer el capítulo de los Dres. Goldsmit y Sola para el DAP en el RN de pretérmino. Se observa hasta en 10% de las cardiopatías congénitas sin incluir a los neonatos pretérmino. El DAP "enfermedad congénita" se define como la persistencia postnatal de la permeabilidad fetal del conducto entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta descendente. La morfología del ductus es diversa, y las manifestaciones clínicas son variables dependiendo del tamaño y el grado de shunt. Los de gran tamaño ocasionan taquipnea y signos de dificultad respiratoria por hiperflujo pulmonar, mientras que los pequeños no dan ninguna clínica. En la exploración física se destacan taquipnea, taquicardia, y pulsos periféricos saltones con amplia presión diferencial. Es característico el soplo continuo en

área infraclavicular izquierda. En el ECG se observa crecimiento de cavidades izquierdas, y en la Rx de tórax se destaca vascularización pulmonar aumentada y cardiomegalia a expensas de cámaras izquierdas. El ecocardiograma confirma el diagnóstico: se valora el tamaño y la morfología ductal, se cuantifica el gradiente aorto-pulmonar con técnica Doppler y se determina la repercusión hemodinámica en las cámaras izquierdas. A diferencia de los neonatos pretérmino, es muy raro el cierre espontáneo por existir una anomalía mioestructural del conducto. Si es grande y se deja sin tratamiento, evolucionará a insuficiencia cardíaca congestiva y podrá desarrollar hipertensión pulmonar (Síndrome de ***Eisenmenger***). El tratamiento médico con indometacina o ibuprofeno no es eficaz en los neonatos a término ni en los niños más grandes. Si existe repercusión hemodinámica debe tratarse con medidas anticongestivas y valorar el cierre quirúrgico o percutáneo. Existen dispositivos de pequeño tamaño para el cierre ductal por cateterismo que pueden ser usados en los neonatos de bajo peso, lo que evitará una toracotomía y una prolongada estancia hospitalaria. Las complicaciones -aunque raras- son: hemólisis, estenosis de arteria pulmonar izquierda (protrusión del dispositivo), y/o estenosis del vaso femoral utilizado. El cierre quirúrgico se reserva para aquéllos en los que no es posible el cierre con un dispositivo, y consiste en el implante de un clip (o ligadura doble con sección) que lo ocluye a través de una toracotomía lateral izquierda. La tasa de mortalidad quirúrgica es cercana a cero.

En resumen, los lectores, ¿qué han aprendido de este capítulo? Espero que viendo y reviendo este tema puedan descubrir las necesidades de cada RN con cardiopatía congénita, tan diferente cada una entre sí. Y que sirva para reforzar el aprendizaje de esos importantes conceptos fisiológicos de la circulación pulmonar y el ductus, con los que aún hoy muchos residentes, fellows, adjuntos y jefes de servicio y "grandes profesores" se confunden y "re-confunden".

A. Sola

SECCIÓN 6b

ATENDIENDO A LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA

María Teresa Montes Bueno | Augusto Sola

El conflicto es ineludible a la condición humana. Es lamentable el impacto de ellos en los fetos y el recién nacido. Por qué los humanos seguimos cometiendo errores que afectan tan negativamente a otros humanos? Tenemos mucho que aprender de tantas otras especies animales que defienden a sus crías a "capa y espada" contra cualquier agresión o agresor.

INTRODUCCIÓN

La enfermera ASIGNADA a cuidar de estos RN debe conocer los cuidados y el mantenimiento de las vías centrales, los drenajes, las particularidades de la medicación usualmente utilizada en estos niños, el funcionamiento del marcapasos y el desfibrilador, y muchas cosas más.

El conocimiento de la anatomía y fisiología cardíacas es un requisito imprescindible para la comprensión de las malformaciones cardíacas, sus cuidados y su manejo.

Debido al avance en la ecocardiográfica fetal, gran parte de estas malformaciones cardíacas son diagnosticadas antes del nacimiento, pero existe una gran variabilidad en la detección prenatal según distintos centros.

El diagnóstico prenatal se lleva a cabo por ecocardiografía fetal a partir de la 16-18 semana de edad gestacional.

Este diagnóstico requiere por parte del equipo de cardiología la confirmación postnatal en las 24-72 horas después del nacimiento (ver sección correspondiente).

La incidencia de cardiopatías es del 8-10% de RN y la mitad de ellos presenta síntomas neonatales. El tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que aparecen los signos y síntomas orienta hacia el tipo de cardiopatía. La sintomatología que se presenta en la primera semana de vida en general es una cardiopatía compleja tipo hipoplasia de cavidades izquierdas, drenaje venoso pulmonar anómalo total obstructivo, transposición de grandes arterias con septo íntegro, estenosis de aorta crítica y las llamadas cardiopatías ductus-dependientes (ver antes). Las cardiopatías detectadas a mayor edad, en general han tenido tiempo de adaptación, son mejor toleradas y suelen ser menos graves y complejas (ver antes).

La forma de presentación de una cardiopatía congénita depende fundamentalmente del tipo y la gravedad de la lesión cardíaca, de la caída o no de las resistencias pulmonares y del cierre del ductus arterioso.

No todos los niños son operados inmediatamente después de diagnosticarse una CC. Existen cardiopatías que se toleran bien, en cuyo caso el tratamiento puede demorarse. Sin embargo, el motivo de proceder a la corrección precoz de la cardiopatía congénita es para evitar la progresiva adaptación del niño y su corazón a la fisiopatología de la cardiopatía. Hoy en día, es posible la corrección completa de una cardiopatía severa en los recién nacidos con menos de 2 Kg con buen pronóstico.

Las ventajas de la corrección precoz consisten en que se favorece mejor el desarrollo pulmonar normal, se evita la enfermedad vascular pulmonar, se normaliza la oxigenación cerebral y como consecuencia existe menor riesgo de muerte con menos estrés a nivel familiar y menor coste económico.

En la actualidad, debido a una mayor precisión diagnóstica con la ecocardiografía neonatal y la aparición de técnicas diagnósticas como la resonancia magnética nuclear cardíaca, el número de cateterismos cardíacos diagnósticos se ha reducido a menos del 40%, y a la vez ha aumentado las indicaciones del cateterismo terapéutico, como parte integral del tratamiento del niño con cardiopatía.

Una atención preoperatoria adecuada procura estabilización inicial respiratoria, hidroelectrolítica, hemodinámica con utilización de drogas en caso necesario (apertura de ductus, drogas inotrópicas, sedantes), y con accesos vasculares adecuados, mejora el pronóstico de la cirugía y disminuye la morbi-mortalidad.

En algunas ocasiones, al comienzo la sintomatología cardíaca puede simular otras patologías, especialmente pulmonar e infecciosa, por lo que la enfermera tiene que identificar e interpretar los signos y síntomas de alarma aplicando un cuidado adecuado, y esto puede contribuir a mejorar los resultados en los RN con CC reduciendo la incidencia de eventos adversos. Ante un niño con síntomas de shock de aparición brusca y acidosis metabólica en los primeros 3 días de vida siempre se debe sospechar la existencia de una cardiopatía.

PARTICULARIDADES DEL NEONATO CON CARDIOPATÍA

- Los pulmones son más frágiles con un riesgo aumentado de Hipertensión Pulmonar (HTAP) y de edema pulmonar.
- El miocardio es inmaduro.
- Los riñones tienen limitadas sus funciones de reabsorción, excreción y mantenimiento del equilibrio ácido-base.
- Su sistema inmunológico y el resto de los órganos también son inmaduros.

VALORACIÓN

Hoy en día, muchos de los RN con cardiopatía congénita son diagnosticados intraútero. No obstante, ante un ingreso con grave enfermedad siempre debe sospecharse la posibilidad de cardiopatía congénita.

Las primeras actuaciones irán dirigidas a descartar otras patologías:

- Patología pulmonar (ver historia clínica).
- Sepsis (analítica infecciosa).
- Poliglobulia, hipotermia, hipoglucemia, deshidratación.

La exploración física debe seguir la secuencia clásica habitual que reduzca al mínimo las omisiones: determinación de signos vitales, inspección, palpación y auscultación.

Realizar una valoración inicial:

- Coloración de piel y mucosas (palidez), cianosis. Tener en cuenta el carácter fisiológico de la posibilidad de aumento o mejoría de la cianosis con el llanto.
- Signos de dificultad respiratoria (taquipnea).
- Gradiente térmico axila-pie.
- Auscultación cardíaca: ritmo, soplos, ruidos.
- Pulsos central y periférico.
- Toma de tensión arterial en las cuatro extremidades.
- Fenotipo (otras malformaciones asociadas).
- Signos de insuficiencia cardíaca: taquipnea, taquicardia, hepatomegalia, mala perfusión, aumento de sudoración, edemas, intolerancia alimenticia, aumento de secreciones.

MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

Consiste en el control de una serie de parámetros que nos permiten conocer la función del corazón como bomba y del sistema vascular.

Unos valores son medidos directamente y otros pueden ser calculados a partir de los valores obtenidos mediante la introducción de catéteres intracardíacos.

Con la monitorización hemodinámica tenemos un control preciso del paciente y nos permite comprobar su situación actual y detectar precozmente situaciones de fallo cardíaco o complicaciones en la evolución, además de evaluar la respuesta a distintas medidas terapéuticas y a ***cuidados de enfermería.***

Monitorización invasiva posible

- Presiones intravasculares (TA, PVC, PAP, PAI). Valorar la morfología de las ondas.
- Drenajes (torácico, abdominal).
- Sondajes (gástrico, vesical).

Monitorización no invasiva posible

- FC, FR, T^a, TA, ECG, EEG, RX.
- $SatO_2$, pO_2-pCO_2 Tc.
- $SatO_2$ cerebral.
- CO_2 final de espiración, volúmenes respiratorios.
- Diuresis.
- Eco cardíaca, eco cerebral, eco abdominal.

El registro de las constantes se realizará

- Al ingreso o a la llegada de quirófano.
- Tras cualquier tipo de modificación de drogas en perfusión.
- Cambios en la asistencia respiratoria.
- Administración de algunas medicaciones en bolo.
- Cuando aparecen cambios bruscos del estado general (por empeoramiento o mejoría).
- Para conocer la tolerancia a determinados cuidados de enfermería.
- Como registro legal.

El registro de constantes no es una indicación médica.

EXPLORACIÓN

Es necesario realizar una exploración física con el niño en decúbito supino y desnudo. Nos fijaremos en su estado general, si es bueno o presenta aspecto de enfermedad. Observaremos si su fenotipo es normal, si presenta rasgos dismórficos o rasgos característicos de determinados síndromes asociados con cardiopatías congénitas. También buscaremos malformaciones asociadas y las notificaremos al médico.

AUSCULTACIÓN CARDÍACA

Además de la frecuencia (120–160 latidos por minuto (lpm)), valoramos el ritmo cardíaco y los tonos cardíacos. Para analizar los tonos cardíacos tendremos en cuenta los ruidos, su intensidad y, si los auscultamos únicos o desdoblados, existencia de galope. Desplazamiento del latido. Las alteraciones del *ritmo* las observamos:

- En la insuficiencia cardíaca con cadencia en tres tiempos (ritmo de galope) por tercer o cuarto tono.
- En las arritmias, principalmente la ***taquicardia supraventricular paroxística*** con frecuencias entre 180-300 lpm y ***los bloqueos A-V congénitos*** con frecuencias entre 40-80 lpm.

Las alteraciones en la frecuencia son fundamentalmente:

- ***Bradicardia*** <100-110 lpm que puede ser bien o mal tolerada. Puede ocurrir por estimulación parasimpática o disminución de O_2 en el nódulo sinusal. Es necesario descartar causas metabólicas, neurológicas, inmunológicas u otras.
- ***Taquicardia*** >160-170 lpm. Puede ocurrir por un aumento de los requerimientos metabólicos (fiebre), por drogas y en hemorragias. Las frecuencias >200 lpm se asocian con bajo gasto. Las frecuencias <200 lpm generalmente son bien toleradas.
- ***Taquicardia supraventricular:***

En general sospechar si

- FC >240 lpm.
- En postoperatorio inmediato de cirugía extracorpórea (CEC) >190 lpm.
- En postoperatorio no inmediato de CEC >220 lpm.

Es importante pasar a ritmo sinusal: realizar maniobras vagales como agua fría en cara-tórax, o pasar sonda rectal o sonda nasogástrica puede dar efecto pero es riesgoso ya que en algún caso puede inducir bradicardia extrema o aun asistolia. NUNCA comprimir globos oculares por el riesgo de desprendimiento de retina.

Lo más recomendable sería usar ***adenosina:*** (importante cómo se realiza la preparación y cómo se administra). Si esto falla, usar ***Cardioversión***.

Taquicardia nodal o ventricular: su aparición es signo de mal pronóstico. Cardioversión y lidocaína.

VALORACIÓN RESPIRATORIA

La taquipnea suele acompañar a cardiopatías con presión venosa pulmonar alta, mientras que la disnea se observa más en relación con neumopatías.

TENSIÓN ARTERIAL

Es parte imprescindible en la exploración. Proporciona datos objetivos sobre el estado hemodinámico del paciente. El niño debe permanecer relajado, en decúbito supino. Se deben de utilizar aparatos fiables de medida y manguitos adecuados al tamaño del miembro donde se tome la tensión (ver sección correspondiente). Las cifras de PA dependerán del peso, la edad gestacional y la edad posnatal del niño. Según la patología y la cirugía realizada nos puede interesar mantenerla en rangos altos o bajos (dentro de la normalidad), por lo que consultaremos con el médico esos límites para prevenir riesgos.

Se debe determinar en ambas extremidades superiores y al menos en una extremidad inferior. Una TA sistólica >20 mmHg más elevada en las extremidades superiores que en las extremidades inferiores sugiere coartación, hipoplasia o interrupción del arco aórtico.

Es importante valorar la hipertensión arterial en el postoperatorio y procurar que la tensión no tenga oscilaciones importantes debido a manipulaciones del niño o de las vías por donde pasan drogas cardiovasculares.

El diagnóstico de hipertensión en el RN grave debe de realizarse con preferencia con TA invasiva o directa, ya que es un método más exacto, continuo y reproducible.

PRESIÓN VENOSA CENTRAL

Refleja la capacidad (función) del ventrículo derecho para bombear el retorno venoso sistémico y en forma menos clara o directa la situación de la precarga del ventrículo derecho.

La vena canalizada para este fin suele ser la yugular interna, vena femoral, vena innominada y excepcionalmente la vena umbilical. El catéter se situará entre la cava y la aurícula derecha. La medición de la PVC (indica la presión auricular derecha) se realiza mediante un transductor situado a nivel de la aurícula, línea axilar media.

Sirve para evaluar:

- El estado hemodinámico del niño.
- Las pérdidas y la reposición de líquidos.
- La suficiencia cardíaca.

Es importante tener en cuenta que la ventilación mecánica con PEEP puede originar un aumento en la PVC. Si es posible será recomendable hacer la determinación con el paciente desconectado momentáneamente de la ventilación mecánica.

PVC "baja": indica buena suficiencia miocárdica, aunque puede deberse a que no llega sangre suficiente a la aurícula derecha (hemorragias, pérdida de líquidos, hipovolemia o vasodilatación importante). Hay que valorar al RN antes de administrar volumen sólo por una PVC "baja".

PVC alta: insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, alteración de las válvulas aurículo-ventriculares, taponamiento pericárdico, hipervolemia, hipertensión pulmonar, fallo del ventrículo izquierdo. Mal uso del respirador.

Se puede utilizar esta vía para la extracción de muestras de sangre para analítica y para perfundir drogas o goteos de mantenimiento.

Interesa mantener la PVC entre 1-8 mmHg (valores más elevados sólo en las situaciones en que la aurícula derecha tenga que manejar presiones de ventrículo). Recordar que la PVC normal puede ser de menos 2-3 a 1 en inspiración y que aumenta normalmente en espiraciones forzadas o con maniobra de Valsalva, o cuando hay aumento de presión intratorácica transmitida por el respirador.

PULSO

Refleja la contracción del ventrículo izquierdo y tiene los mismos valores que los de la FC.

El ritmo debe ser regular y la amplitud es normal cuando es fuerte y fácil de detectar

- Pulsos centrales (carotídeo, femoral).
- Pulsos periféricos: axilar, braquial, radial, tibial posterior, pedio.
- Si desciende la amplitud,y el pulso es débil y filiforme: valorar perfusión tisular, puede indicar un shock cardiogénico o hipovolémico.

Si no se detecta pulso se sugiere obstrucción arterial.

En los pacientes cardíacos, es necesario tomar el pulso central y el pulso periférico y compararlos.

En los pacientes con alteraciones vasculares periféricas, tomarlos bilateralmente y compararlos.

La palpación de los pulsos periféricos braquiales o axilares y femorales es de gran importancia dentro de la exploración cardíaca, pues con esta sencilla maniobra podemos diagnosticar una coartación de aorta si encontramos ausencia o disminución importante de pulsos femorales respecto de los braquiales

> Cianosis

Averiguar la presencia o no de cianosis, constatando que la acrocianosis ligera suele ser normal.

En la primera semana de vida, la cianosis a veces es la única manifestación de lesión cardíaca.

La cianosis central (<75% de saturación) se aprecia especialmente en la mucosa bucal y la lengua, ya que tiene una rica vascularización y está libre de pigmentación.

La observación de la cianosis está influenciada por la luz, la capacidad del observador y la presencia de anemia o policitemia.

Es necesario un 5% de hemoglobina desaturada para que aparezca cianosis. Clínicamente, la cianosis se suele detectar cuando la saturación arterial de oxígeno es ≤85%.

La ***cianosis periférica*** es el resultado de la circulación lenta de la sangre por las extremidades y de la mayor extracción de oxígeno por los tejidos. En estos casos, la saturación de oxígeno suele ser normal en el monitor. La ***cianosis central*** surge cuando la sangre sale desaturada del corazón. Esta cianosis sí está relacionada con enfermedad cardíaca o respiratoria.

PRESIÓN EN LA AURÍCULA IZQUIERDA

No es necesario tener su valor en todos los postoperatorios de cirugía cardíaca.

Si se deja un catéter colocado en la cirugía en la porción posterior derecha de la aurícula izquierda, la presión refleja la presión final de la diástole ventricular, por lo que es útil para valorar la función del ventrículo izquierdo. Proporciona una información similar a la recibida mediante la medición de la presión capilar pulmonar. Además, valora la compliance pulmonar y la integridad de las válvulas aurículo-ventriculares izquierdas.

El valor está entre 5-10 mmHg. La morfología de la onda de PAI es similar a la de PVC y la medición se realiza mediante un transductor situado a nivel de la aurícula, línea axilar media. Hay que tener especial cuidado en evitar la presencia de burbujas de aire en el sistema, ya que éstas se pueden propagan al cerebro a través de las carótidas. No se debe utilizar esta vía para extraer muestras sanguíneas, administración de goteos o fármacos.

> Oximetría cerebral

Mide de forma precisa y en tiempo real la saturación de oxígeno cerebral, y detecta períodos de hipoxia cerebral, lo que permite proporcionar una actuación temprana para evitar lesiones cerebrales. Mediante este sensor colocado en la región frontal, detectamos la $SatO_2$ regional ($rSt.O_2$) del territorio de la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. Los valores normales de esta $rSt.O_2$ en los niños es de 50-70%. Hay que prestar atención a períodos largos de <50% y a períodos cortos de <40%.

CUIDADOS GENERALES DEL RECIÉN NACIDO CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA

- Colocar al niño en posición Fowler intermedia (semincorporado) para permitir una mejor expansión pulmonar.
- Monitorización de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la saturación de O_2 (si cianosis y no está diagnosticado se monitorizará $SatO_2$ preductal (brazo izquierdo) y postductal (extremidades inferiores)). La tensión arterial se medirá en las cuatro extremidades. Temperatura axilar y periférica.
- En caso de monitorización trascutánea, el electrodo de pO_2-pC O_2 transcutáneo no se colocará en la zona subxifoidea ya que es una de las ventanas en la ecocardiografía que aporta más información en el neonato.
- Electrocardiografía de 12 derivaciones y tira de ritmo en los casos de arritmias.
- Realización y colaboración en pruebas diagnósticas: Rx de tórax para valorar el tamaño cardíaco, la silueta cardíaca, el parénquima pulmonar, la vascularización pulmonar y el mediastino. Colaborar para la realización del ecocardiograma.
- Al ingreso, extracción de analítica completa, hematología, bioquímica con gasometría, estudio de coagulación y pruebas cruzadas de hemoterapia por si es necesario intervención urgente (cateterismo, cirugía), y estudio genético y hemocultivo.
- Acceso/s vascular/es estable/s. Canalización de las vías periféricas y/o centrales según el estado clínico y las necesidades de extracciones analíticas o administración de drogas vasoactivas y/o prostaglandinas. Comunicarse con el neonatólogo para ver conveniencias de tipo de catéter y vía/s central/es. Asegurar un acceso vascular seguro y fiable para el RN que tiene prostaglandinas o soporte inotrópico. Puede ser suficiente un catéter central de inserción periférica (PICC) de 2Fr, o bien un PICC de 2 luces, de 3 Fr.
- Durante todo el proceso se aplicarán medidas para disminuir el consumo de O_2, así como medidas de confort, proporcionando un ambiente calmo y térmico neutro con T° y humedad adecuadas. Evitar o atenuar situaciones que produzcan estrés, llanto y que aumenten el consumo de O_2 mediante contención, sacarosa o medidas farmacológicas.
- Vigilar el aumento del trabajo respiratorio. Puede ser necesario un soporte respiratorio no invasivo o ventilación mecánica.
- Si está diagnosticado tendremos predefinidos valores estándares de $SatO_2$ según cardiopatía, para lo cual puede ser necesario la administración de oxigenoterapia, que siempre debe de ser húmeda y caliente. Dar oxígeno de más tiene riesgos, y más aún en muchas cardiopatías.
- Asegurar un aporte calórico adecuado oral o intravenoso.
- Fluidoterapia con control estricto de aporte/pérdidas de líquidos, registrando volúmenes de medicación, lavados de vías y un buen control de la diuresis. Restricción hídrica. Alimentación parenteral y emulsiones grasas para mejorar el contenido calórico sin incremento importante de volumen, controles frecuentes de iones. No usar infusones bruscas o intespetivas de volumen y sal.
- Alimentación oral (administración lenta, tomas frecuentes y de poco volumen, valorar tolerancia, evitar distensión abdominal, control de peso y diuresis). Conocer si hace las tomas bien, si rechaza el alimento, si durante las tomas aumenta el trabajo respiratorio y el consumo de O_2, si presenta sudoración durante las tomas. Valorar la necesidad de técnicas alternativas de alimentación (SNG). Ver el aumento de peso.
- En los niños tratados con digital, se deberá verificar dos veces la dosis antes de la administración y vigilar especialmente la aparición de bradicardias y otras arritmias, vómitos o rechazo del alimento. Estar pendientes de suspender digoxina 24 horas antes de la cirugía.

- Analítica prequirúrgica: hemocultivo, hemograma, coagulación (TTPA, Protrombina, INR, fibrinógeno), función renal (creatinina y BUN), función hepática (GOT, GPT y GGT), ionograma (Na, K, Ca, Cl, magnesio), y gasometría arterial (con o sin lactato), EB, bicarbonato. - En algunos casos, en los pacientes con cardiopatías complejas que requieran intervención quirúrgica, puede ser de utilidad conocer el anión GAP, la Sat venosa, la troponina y el NT-proBNP, las hormonas tiroideas y, según disponibilidad, la valoración de la ecografía cerebral/monitorización electroencefalográfica con monitor de función cerebral (MFC) y la saturación de oxígeno cerebral.

FASE PREQUIRÚRGICA PREOPERATORIO

Es fundamental proporcionarles apoyo emocional a los padres

- Valorar el grado de información que tienen los padres sobre la situación del niño: patología, pronóstico, facilitar la información adecuada por parte de los diferentes miembros del equipo: neonatólogo, cardiólogo, cirujano cardiovascular y enfermera.
- Favorecer la expresión de miedos sobre la patología, las secuelas, la cirugía, la muerte ontribuyendo a resolver dudas para disminuir los sentimientos de culpabilidad en la pareja.
- Introducir a los padres al medio ambiente en el que se encuentra el niño: flexibilizar los horarios de visita establecidos en la UCIN, si existiesen. Enseñar aparataje: monitores, electrodos, tubos, vías y otros.
- Favorecer la participación en los cuidados de su hijo: explicar y demostrar procedimientos: caricias, movilización, aseo, etcétera.
- Proporcionar información asequible y detallada a los padres del entorno físico que rodeará al niño en el postoperatorio, así como de su aspecto externo (vías, drenajes, tubos, marcapasos) con el objeto de intentar disminuir su nivel de ansiedad.

Confirmación con el banco de sangre de la reserva de hemoderivados necesarios para la cirugía extracorpórea. Sangre fresca de menos de 48 horas: 2 litros de sangre completa, una unidad de concentrado de hematíes, una unidad de plasma fresco congelado y una unidad de plaquetas.

Preparación prequirúrgica del RN:

- Colocación del niño en calor radiante.
- Aseo y lavado de boca con antiséptico oral.
- Pesarle.
- Colocación de pulsera identificativa.

- Cumplimentación de la hoja prequirúrgica.
- Preparación y revisión del funcionamiento de baterías de monitores y bombas de perfusión para el traslado de UCIN a quirófano y vuelta a la UCIN.
- Preparación de drogas vasoactivas y sedación a la máxima concentración para llevar a quirófano y para su utilización durante la cirugía.

La preparación del ambiente físico tiene por objetivo tener preparado todo el material necesario (aparataje, medicación) para que el traslado y recibimiento del niño sea un proceso rápido, eficaz y ordenado.

DROGAS EN PERFUSIÓN FRECUENTEMENTE UTILIZADAS EN EL RN CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Es importante que la enfermera conozca la indicación y el manejo de las drogas de utilización más frecuentemente en el pre y postoperatorio de cardiopatías congénitas para evitar complicaciones y errores en su manejo.

Perfusiones de drogas simpaticomiméticas

- Mejoran el gasto cardíaco con efecto a nivel miocárdico y vascular (Dopamina, dobutamina, adrenalina e isoproterenol).

Perfusiones de drogas reductoras de la postcarga

Aumentan la contractilidad y el gasto cardíaco, la vasodilatación arteriolar y venosa, y mejoran la relajación durante la sístole (amrinona, milrinona, nitroprusiato, nitroglicerina, urapidilio, levosimendan).

Diuréticos: Furosemida es la de uso más frecuente.

Perfusiones de drogas sedantes, analgésicas y relajantes musculares

Fentanil, Cloruro de Morfina, Bromuro de Pancuronio.

Resulta útil y práctico que en el quirófano se utilicen las drogas que necesite el niño con la dilución de la UCIN para que no haya que realizar ningún cambio de diluciones ni de concentraciones en el postoperatorio inmediato, en una situación que podría ser de inestabilidad hemodinámica importante.

Todas las dosis de estos medicamentos están en las secciones correspondientes.

CUIDADOS ESPECÍFICOS SEGÚN PATOLOGÍA

PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO – DUCTUS (DAP)

Pulsos periféricos saltones, taquicardia moderada, latido hiperdinámico, presión diastólica baja (aumento de la tensión diferencial), soplo en el 80% de los casos, más audible en borde esternal izquierdo o región infraclavicular izquierda, empeoramiento del estado respiratorio

DESACELERACIONES

- Tratamiento médico: restricción de líquidos, soporte respiratorio. Farmacológico: Indometacina/ibuprofeno.
- Si la repercusión hemodinámica y respiratoria es importantes o se desaconseja el manejo farmacológico o éste ha sido ineficaz ® intervención quirúrgica temprana.

COARTACIÓN DE AORTA

- Toma de TA en las cuatro extremidades por turno.
- Las diferencias de presión superiores a 20 mm de Hg son significativas. El gradiente de tensión puede ser muy elevado, superior a 70 mm de Hg, y la presión arterial en casos severos puede llegar a 200 en los miembros superiores.
- Observar la disminución de la tensión arterial en las extremidades inferiores. La disminución de la TA en brazo izquierdo indicaría que la coartación está antes de la salida de la subclavia izquierda. Una diferencia de TA de 20 mmHg en la sistólica entre el brazo derecho y las extremidades inferiores sugiere coartación de aorta o patología del cayado de la aorta, pero si existe ductus significativo, no existirá gradiente de TA o será muy pequeño. La ausencia de gradiente no garantiza la exclusión del diagnóstico de coartación.
- Palpación de los pulsos femorales por turno. Observar disminución de los pulsos en las extremidades inferiores.
- Vigilar diuresis y aumento de la temperatura diferencial axila-pie.
- Vía central para la administración de prostaglandinas. Vigilaremos los signos de disminución perfusión intestinal (palpación abdominal, distensión, coloración de la piel).
- Insuficiencia cardíaca por obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo.
- Tratamiento médico: ver antes.
- Tratamiento quirúrgico: ver antes.

TETRALOGÍA DE FALLOT

Si la estenosis pulmonar es importante, habrá aparición de cianosis y desaturación en los primeros días. Puede aparecer o aumentar la cianosis con el llanto o el esfuerzo coincidiendo con la alimentación. Puede haber crisis de hipoxemia por el espasmo del infundíbulo pulmonar que origina el cese de flujo de sangre a los pulmones. Se trata como está mencionado antes, pero recordar lo de la postura genupectoral mencionada.

- Tratamiento médico y tratamiento quirúrgico.

Trasposición de grandes vasos (TGV): (Ver antes)

Tronco Arterioso Común: insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Cianosis intensa-moderada. Ver antes.

Ventrículo Izquierdo Hipoplásico: palidez grisácea de piel y disminución de pulsos las 24-48 o más horas de vida cuando se cierra el ductus. Evitar que caiga la presión pulmonar. Mejor que haya PaO_2 baja que alta. Ver antes los detalles. Se puede considerar la administración de nitrógeno, CO_2. Se administran para reducir la concentración de O_2 y aumentar la de CO_2 a nivel alveolar y, por consiguiente, aumentar las resistencias vasculares pulmonares y mejorar el flujo a nivel sistémico. Se debe mantener la $SatO_2$ entre 75-80% y no mucho más.

En los niños sin ventilación mecánica, se administrará nitrógeno para disminuir la FiO_2 por debajo del 21%, pero no debe bajar del 17%. Se administrará con carpa o gafitas nasales y se debe de medir con oxímetro. En los niños con ventilación asistida también podría administrarse CO_2 pero siempre es mejor si se puede monitorizar mediante capnógrafo.

PERFUSIÓN DE PROSTAGLANDINAS E1

Se utiliza para la apertura y/o el mantenimiento de la permeabilidad del ductus arterioso, y además tiene un potente efecto vasodilatador pulmonar. Se utiliza en perfusión continua, siempre por una vía venosa segura. Aunque las prostaglandinas se pueden administrar por vía periférica, es necesario que la infusión sea segura, por lo que se aconseja una vía central única, fijando el límite de presión bajo en la bomba de perfusión y cambiando la perfusión cada 12 horas.

- Dosis de inicio: 0,1-0,2 microgramos/kg, en 30 minutos (mayor riesgo de apneas)
- Dosis de mantenimiento: 0,03-0,05 microgramos/kg/min, y esta dosis puede bajar a 0,02-0,03 microgramos/kg/min, según la respuesta clínica (especialmente oxigenación).
- Vigilar los efectos secundarios, especialmente la aparición de fiebre, el aumento del gradiente térmico, la irritabilidad, los fenómenos vasomotores, la hipotensión, las pausas de apnea, las deposiciones (frecuencia, tipo, presencia de sangre oculta), y otros signos de intolerancia digestiva (abdomen distendido, duro a la palpación o doloroso). Se deben evitar las variaciones en su dosificación pues esto parece contribuir de forma importante al cierre del ductus. Hay que tener especial cuidado con la administración de O_2, pues favorece el cierre del ductus.

ADMINISTRACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO (NO)

Se administra óxido nítrico en aquellas cardiopatías que cursan con hipertensión pulmonar, para disminuir las resistencias vasculares pulmonares. Administrar NO utilizando sistemas seguros y fiables, aprobados y homologados por la industria y aceptados por organismos internacionales.

En caso de no utilizar esos sistemas, las tubuladuras de administración deben de ser de teflón, porque el polietileno y el caucho se degradan en presencia de NO y NO_2.

Se debe monitorizar la saturación de oxígeno preductal (brazo derecho) y postductal.

En las gasometrías se analizará la metahemoglobina al menos 1 vez al día, y se anotarán los valores de NO y NO_2 con las constantes, para confirmar que no se alcanzan cifras tóxicas peligrosas (>del 2%).

La respuesta al NO es precoz, normalmente en los primeros 60 min.

En los buenos respondedores, a las 4 hotas de iniciar NO, se puede empezar un descenso del 50% de NO cada hora hasta la mínima concentración eficaz (1 a 5 ppm).

Es importante evitar aquellas maniobras que aumenten la hipertensión pulmonar (aspiraciones de TE agresivas, maniobras dolorosas, hipotermia, cualquier situación que origina estrés).

Es necesario hacer recambios de aire ambiental en la UCIN, cumpliendo con los estándares recomendados para evitar acumulo en el ambiente de NO residual.

Otras terapias que se utilizan como vasodilatadores pulmonares son: Prostaciclinas, Sildenafilo y Bosentan.

CATETERISMO. CUIDADOS POST-CATETERISMO

Se recomienda que el niño lleve el cateterismo en las vías de las extremidades superiores y la cabeza ya que durante el cateterismo, al utilizarse las vías femorales, la parte inferior del cuerpo estará tapada con paños y se podrían originar problemas posibles por obstrucción. En el RN también se pueden utilizar los vasos umbilicales para el cateterismo.

Durante el procedimiento del cateterismo: sedación y analgesia con atención durante todo el proceso a la situación hemodinámica y respiratoria del RN. Es necesario tener reservado concentrado de hematíes.

Cuando el niño regresa a la UCIN es necesario saber si el cateterismo ha sido arterial o venoso, y si han aparecido complicaciones durante el procedimiento.

- Observar la coloración, la temperatura y la perfusión de la extremidad o las extremidades por las que se haya realizado el cateterismo.
- Vigilar sangrado del punto de punción.
- Colocar la extremidad elevada si ha sido cateterismo venoso y en declive, sin tapar las zonas distales si ha sido cateterismo arterial.
- Valorar la necesidad de analgesia y/o sedación postcateterismo.

INSUFICIENCIA CARDÍACA GRAVE

- Aplicar todas las medidas que disminuyan el consumo de O_2 (explicadas anteriormente).
- Valoración más frecuente de la TA.
- Preparar todo lo necesario para la administración de drogas vasoactivas si no se están administrando previamente.
- Control de entradas y salidas de líquidos. Restricción hídrica.

RECIBIMIENTO DEL NIÑO DE QUIRÓFANO Y DISTRIBUCIÓN DE TAREAS

Se confirmará con llamada telefónica a quirófano las distintas vías que traerá el paciente y su localización (derecha e izquierda) para situar mejor el respirador y posteriormente la torre de bombas. La recepción inmediata se llevará a cabo por tres enfermeras (dos de ellas en contacto directo con el paciente y una tercera para realizar actividades complementarias) y una auxiliar de enfermería. Un médico responsable coordinará y supervisará la actuación de los integrantes del equipo con el objetivo de conseguir la acomodación y el control del paciente en el menor tiempo posible, y para que el proceso resulte rápido, eficaz y ordenado:

Cirujanos cardiovasculares, neonatólogos, cardiólogos, personal de enfermería y auxiliares de enfermería deben de funcionar procurando la máxima eficacia y la mínima obstaculización en las acciones de los demás miembros del equipo. Es necesaria la coordinación de órdenes y actuaciones. Evitar aglomeraciones alrededor del niño, solo las personas necesarias. Durante el tiempo de acomodación se hará una continua valoración clínica del niño. Debido a la urgencia de la situación es aconsejable confirmar por el personal de enfermería todas las órdenes dadas verbalmente antes de realizarlas.

Es importante recibir información detallada de los acontecimientos quirúrgicos por parte de los anestesistas, cirujanos y perfusionistas. Conocer los objetivos terapéuticos hemodinámicos y respiratorios para el postoperatorio inmediato.

POSTOPERATORIO

CUIDADOS GENERALES POSTOPERATORIOS

- Valoración inicial y continua.
- Atención y cuidados a pie de niño.

Todo lo rutinario mencionado en este mismo capítulo y otros, pero con más "obsesividad y atención" aún.

- Observación, coloración, auscultación cardiopulmonar, monitorización T^a axilar y periférica. Valorar perfusión: gradiente térmico, relleno capilar. Pulsos periféricos. Tener desfibrilador, marcapasos y ECG.
- Respirador asegurando una adecuada ventilación y oxigenación.
- Drenajes al vacío lo antes posible a -20 cm H_2O de aspiración y ordeñar los tubos con frecuencia para comprobar su permeabilidad y evitar su obstrucción.
- Poner a -0- drenaje/s torácico/s y la diuresis.
- Drenaje torácico: durante la 1^a hora se medirá la cantidad de líquido drenado cada 15 min. En la 2^a hora cada 30 min y posteriormente cada hora.
- Conocer el tipo y el número de catéteres vasculares arteriales, venosos centrales y periféricos.
- Conocer las vías por donde pasan la medicación cardiovascular y sedante-analgesia, sangre y/o hemoderivados, sueros.
- Extracción de analítica completa: hemograma, bioquímica, estudio de coagulación, hemocultivo, gasometría con ácido láctico, pH arterial y venoso con cálculo de índice de extracción de oxígeno tisular.
- Control de volumen sanguíneo extraído para analíticas.
- Rx de tórax.

- Vigilar que el calentamiento del niño sea gradual. Calentamiento sobre todo por conducción, calentando colchón. Tª axilar 36º C - 36,5º C. No superar los 36,5º C.
- Valoración neurológica (sedación-relajación).
- Valorar y cuantificar sangrado por herida quirúrgica o por drenajes.
- Diuresis horaria y tira reactiva por turno.
- Control de ingresos y egresos (incluir volumen de medicación y lavado de vías). Control exhaustivo de aportes intravenosos: fluidoterapia, hemoderivados. Coloides, cristaloides. Medicación, drogas.
- Conocer el manejo de drogas cardiovasculares.
- Cuidados de la piel, de la herida quirúrgica, de las vías venosas y arteriales, del tubo endotraqueal, los cambios posturales y el apoyo a los padres, descritos anteriormente.

MANEJO DE DROGAS CARDIOVACULARES

El *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) estableció una lista de los medicamentos considerados de alto riesgo. Las drogas cardiovasculares son consideradas "Medicamentos de alto riesgo" (ver características de éstos médicamente en el capítulo correspondiente).

En el manejo de estas drogas es fundamental confirmar la equivalencia mgr-µgr/cc y prescribir las drogas en µgr/Kg/min y cc ó mL/h.

Las vías con drogas cardiovasculares en perfusiones no se utilizan para poner otras medicaciones ni infusión de sueros. No se desconectan ni se lavan para confirmar su permeabilidad. Es muy importante vigilar la presión de trabajo de las bombas de infusión y ajustar el límite de presión de la bomba a valores bajos para detectar cualquier pequeño cambio de presión que nos pueda indicar la posibilidad de un problema en la infusión.

Observar si la posición de la cabeza o extremidad (recorrido teórico del catéter) influye en el buen flujo del catéter. No cambiar de forma brusca la altura del calor radiante con respecto a las drogas en perfusión. No cambiar la altura de las bombas con drogas en perfusión con respecto al niño (no moverlas de estantería) porque estas situaciones hacen que la bomba tenga que adaptarse a nuevas condiciones de funcionamiento y durante esa adaptación se pueden producir alteraciones de infusión y TA.

Cuando empieza la perfusión de una droga, tener en cuenta el trayecto del catéter para que la droga empiece a pasar al niño, y no hacer aumentos rápidos de esta droga que pueden perjudicar posteriormente. Si tenemos vías con varias luces que nos permiten separar drogas, es aconsejable separar las drogas vasoconstrictoras de las drogas vasodilatadoras y de la sedación.

Si solo tenemos una vía para drogas, situaremos las drogas vasoconstrictoras lo más proximal al niño, después las drogas vasodilatadoras y la sedación lo más distal al niño.

Debemos de conocer la exactitud del sistema de infusión que utilizamos con el conocimiento de las llamadas: curvas de trompeta y curvas de puesta en marcha.

Basándonos en las características antes enumeradas, en los niños inestables hemodinámicamente, los cambios de perfusiones de drogas deben de hacerse con "bomba en paralelo", para evitar variaciones bruscas de la TA:

En los RN con drogas vasoactivas a ritmo de perfusión elevado: Dopamina >5 µgr/Kg/min y/o Dobutamina >10 µgr/Kg/min y/o Adrenalina >0,25 µgr/Kg/min y/o milrirnona >0,5 µgr/Kg/min. Realizar de forma escalonada el cambio de todas las drogas que vayan en la misma línea venosa a la vez, aunque algunas de éstas sean sedación/analgesia.

La utilización de bioconectores situados en las llaves de tres vías favorece el cambio de drogas con bomba en paralelo ya que reduce el tiempo de conexión y evita el reflujo de la vía. Prácticamente, procederemos colocando en el sistema de infusión una perfusión igual a la que queremos cambiar, con la misma velocidad, sin conectar al niño. Al cabo de 20-30 min de funcionamiento de la infusión nueva a cambiar ya podemos cambiar automáticamente una perfusión por otra.

VALORACIÓN DE COMPLICACIONES. POSTOPERATORIO

La enfermera debe de conocer los valores de presiones arteriales, venosas y auriculares en los que debe de mantener el niño para evitar que se llegue a situaciones complicadas. La estrecha interrelación entre la función cardíaca, la circulación pulmonar y el aparato respiratorio hacen que el tratamiento de la insuficiencia respiratoria sea una parte fundamental del cuidado de estos niños. Sería deseable una extubación lo más temprana posible postoperatoria.

En las primeras 24 horas del postoperatorio existe un riesgo importante de inestabilidad hemodinámica brusca debido a alguna de las siguientes causas:

- Bajo gasto cardíaco.
- Hemorragia postoperatoria excesiva.
- Desbalance entre los flujos pulmonares y sistémicos.

Es necesario prestar atención al pH y corregir la acidosis producida por la circulación extra corpóres y mantener unos gases pO_2- pCO_2 adecuados a la patología tratada (conversar con neonatólogo, cardiólogo y cardiocirujano). Según la cardiopatía y la indicación médica postquirúrgica, tenemos que conocer los valores de referencia en cada RN.

COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES

La enfermera, al lado del recién nacido cada minuto, debe conocer bien cuáles son estas complicaciones.

Hipovolemia

Signos: taquicardia, hipotensión, disminución de la PVC y PAI, palidez de piel y mucosas.

Causas más frecuentes:

- Hemorragia, principalmente a través del drenaje mediastínico.

- Otros focos de sangrado: tubo endotraqueal, herida quirúrgica, sangrado gástrico.

Observar:

- PVC baja (preguntar cuáles son los valores que se desean).
- Hemorragia intensa y/o continua a distintos niveles.
- Taquicardia, sudoración.
- Extremidades frías y pálidas, pulsos periféricos débiles o ausentes, aumento de la T° diferencial.
- Oliguria, disminución de la diuresis horaria.

Tratamiento:

- reponer volumen con glóbulos rojos, solución fisiológica u otros, según el caso.

Hemorragia por drenajes, herida quirúrgica y otros

Observar pérdida de sangre por drenaje:

- Cada 15 min la primera hora.
- Cada 30 min las dos horas siguientes.
- Cada hora a continuación.
- < 5 cc/Kg/H → Normal.
- 5-10 cc/Kg/H durante 3 horas → transfusión, actitud expectante.
- 10-20 cc/Kg/H durante 2 horas → reintervención.
- >20 cc/Kg/H → reintervención.

Cuando el sangrado cesa bruscamente puede ser debido a la obstrucción de los drenajes. Realizar ordeñe vigoroso. Sospechar taponamiento cardíaco en caso de cese brusco de drenaje y signos de bajo gasto cardíaco. Confirmar con ecocardiograma en forma urgente.

Además, contabilizar las pérdidas de sangre por heridas. Vigilar el sangrado a otros niveles. Mantener un Hto >40%.

Ordeñar con frecuencia los drenajes para evitar que la sangre quede almacenada en los espacios pleural y mediastínico.

Valorar alteraciones de la coagulación.

Tratamiento:

- Si anemia → sangre fresca completa de menos de 48 horas.
- Si CID secundaria a hipoxia → plasma fresco congelado (PFC) a 10-20cc/Kg.
- Si trombopenia (por bypass, adherencia de plaquetas a filtro) → plaquetas.

ARRITMIAS CARDÍACAS

Describir el tipo de arritmia (auricular o ventricular), y anotar si coincide con algún factor desencadenante, si tiene repercusión sobre el resto de las constantes y su duración.

Realizar una tira larga de ECG para registrarlas y hacer el diagnóstico.

Detectarlas porque pueden ser premonitoras de situaciones importantes como la taquicardia, la fibrilación ventricular y el paro cardíaco.

Tener preparados marcapasos, desfibrilador y drogas antiarrítmicas.

TAPONAMIENTO CARDÍACO

Acumulo de sangre en el espacio pericárdico por un mal drenaje de éste.

- Signos: aumento de PVC, hipotensión arterial y pulso paradójico.
- Otros signos: taquicardia, aumento de presión de aurícula izquierda, signos de bajo gasto.

Observar:

- Disminución brusca del drenaje pericárdico.
- Hipotensión o TA normal con curva tipo plateau.
- Taquicardia.
- Aumento de la temperatura diferencial.
- Bajo gasto cardíaco.
- Aumento de la PVC (PVC puede ser normal si existe hipovolemia).
- Oliguria.
- Rx, aumento de la sombra mediastínica.

Tratamiento:

- Drenar bien el pericardio.
- Reposición de la sangre perdida.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Las causas más frecuentes son: edema agudo de pulmón, atelectasias, neumotórax, hemotórax, broncoespasmo y obstrucción de las vías aéreas por tapón de moco.

Valoración de:

- Auscultación pulmonar, movilización del tórax.
- Valoración de volúmenes pulmonares (Vm-Vt), compliance, resistencias.
- Gasometría y Rx tórax.

Tratamiento:

- Intentar eliminar la causa que la produjo.
- Aumento de asistencia respiratoria.
- Movilización de secreción y aspiración de TE.
- Evitar períodos importantes de hipoxia, sin pérdidas de FiO_2 ni de presiones.
- Valorar la adecuada sedación, analgesia y si corresponde relajación.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

- Se pueden dar tres tipos de insuficiencia cardíaca: izquierda, derecha y congestiva.
- Cianosis labial → auscultación pulmonar normal.

- Oliguria → disminución de la diuresis horaria.
- Pies fríos y cianóticos → aumento de la Tª diferencial.
- Taquicardia sinusal. Tercer tono.
- Hipotensión.
- Hepatomegalia.
- Síndrome de bajo gasto.

SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDÍACO (BGC)

Es una de las complicaciones más frecuentes en las primeras 48 horas post-cirugía extracorpórea.

El gasto cardíaco depende de cuatro parámetros perfectamente sincronizados:

1. ***Precarga*** (volumen de sangre en los ventrículos antes de su contracción).
2. ***Postcarga*** (resistencia a la sangre que sale del ventrículo).
3. ***Contractilidad.***
4. ***Frecuencia cardíaca.***

El tratamiento del BGC debe ser preventivo basándose en el restablecimiento de esos cuatro parámetros.

SIGNOS CLÍNICOS QUE PUEDEN INDICAR UNA SITUACIÓN DE BAJO GASTO CARDÍACO

- Pulsos débiles.
- Frialdad de extremidades.
- Gradiente térmico central-periférico > a 2ºC.
- Palidez, piel marmórea.
- Acrocianosis (cianosis distal).
- Sudoración fría.
- ↑ necesidades de O_2 y de asistencia respiratoria.
- ↑ Resistencias vasculares periféricas (RVP).
- ↑ Frecuencia cardíaca.
- ↓ Tensión arterial o TA conservada.
- ↓$SatO_2$.
- Acidosis metabólica. Alteración hidroelectrolítica.
- Oligo-anuria.
- Hepatomegalia → PVC alta.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Vigilancia de la diuresis horaria. Se avisará urgentemente al médico si aparece una anuria de dos horas o un volumen urinario de menos de 1,0-1,5 mL/Kg/h para modificar la terapia según la causa. En caso de IRA, valorar el inicio precoz de diálisis peritoneal. (No sobrecagar de volumen si el problema es falla de miocardio, no usar diuréticos de ansa innecesariamente).

BALANCE HIDROELECTROLÍTICO

El primer día se pretende conseguir un balance negativo o neutro. Restricción de líquidos. Utilizar el menor volumen posible en diluciones y medicación. Control estricto de iones implicados en arritmias: calcio, magnesio, potasio y sodio.

TEMPERATURA

En el postoperatorio inmediato la temperatura axilar no debe ser superior a 36º C-36,5º C, esto es más importante cuanto más larga haya sido la CEC. Tratamiento agresivo de la hipertermia.

En algunos RN con taquicardias importantes incluso puede convenir bajar la Tª a 35,5º C.

PARADA CARDÍACA

EMERGENCIA: masaje cardíaco, ventilación y drogas vasoactivas, defibrilación.

Causas más frecuentes: asistolia, arritmias, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, asistolia y disociación electromecánica (importante auscultación cardíaca para realizar esa valoración).

Los signos más importantes son: ausencia de pulso o de latido cardíaco, hipotensión severa o sin poder tomar TA, cianosis o muy mala perfusión con palidez marmórea.

Quilotórax y parálisis diafragmática son las complicaciones más excepcionales (ver antes).

> Escaras

Debido a la mala perfusión, al menor gasto cardíaco y a la escasa movilización, la mayoría de las escaras se produce en las primeras 24-72 horas de postoperatorio.

Observar puntos de presión y zonas de decúbito enrojecidas. Las zonas más susceptibles de aparición son: occipucio, zona temporo-parietal y sacro.

> *Tratamiento:*

- Procurar tener al niño en un colchón anti-escaras.
- Dar masajes en zonas susceptibles de escararse.
- Hacer pequeños cambios posturales para cambiar los puntos de presión si el niño lo tolera. Protección con apósitos hicrocoloides.
- Prevención de úlceras por presión y tratamiento de úlceras de grado I con ácidos grasos hiperoxigenados (Mepentol®, Corpitol®).

CAMBIOS POSTURALES

Se inician lo más precozmente posible, dependiendo del estado del niño y siempre que su estado lo permita. Se realizarán al menos una vez por turno para evitar ulceraciones. Se revisarán especialmente las zonas de decúbito porque debido a su mala perfusión periférica es frecuente la aparición de escaras.

Se realizarán lo más suavemente posible prestando especial cuidado a los drenajes y las vías, y valorando la tolerancia del niño a este tipo de manipulaciones. Se empezará a hacer de forma precoz para evitar las atelectasias. La posición del niño será antitrendelemburg en 30-40°.

CUIDADOS DE LA PIEL

La piel se mantendrá aseada e hidratada en la medida de lo posible. Colocaremos solamente una sábana entre el colchón anti-escaras y el paciente, sobre todo en los primeros días.

La ropa en contacto con el niño debe de estar siempre limpia, seca y estirada. Valoraremos la manipulación que el cambio de ropa conlleva y la tolerancia del paciente a ésta.

CUIDADOS DE LA HERIDA QUIRÚRGICA. APÓSITOS QUIRÚRGICOS

En ocasiones, el niño puede venir con el tórax abierto (esternón abierto, piel exterior suturada), para hacer un cierre diferido de esternón. Esto debe estar bien indicado, por ejemplo, en el apósito exterior. Generalmente, el tórax se cierra pasados 3-4 días, cuando el niño está hemodinámicamente estable.

Preguntar por el tipo de apósito que trae el niño. Lo habitual es que venga con un apósito convencional. El cambio de ese apósito quirúrgico se realizará a las 48 horas de la intervención o antes si está manchado, haciendo una valoración de la herida y una cura de ésta según las normas vigentes en cada unidad (cada 24 horas o antes si el apósito está manchado).

A veces, la piel cerrada de la toracotomía está protegida por un apósito semitransparente e impermeable (Steri-drape®), que permite el control ecocardiográfico. Solamente se sustituirá por otro nuevo en el caso de que haya acumulo hemático o esté sucio.

Pueden traer un apósito especial (gasa fina de borde impregnada en un coloide que forma una amalgama en la herida). Si este apósito no se mancha de forma activa después de la salida de quirófano, se retirará a las 48 horas, y se lo impregnará en alcohol (no en SF). Este apósito evita la formación de queloides en la herida. Una vez levantado, se cura como cualquier otra herida.

También puede traer una membrana de goretex fina que une los bordes de la piel, si ésta no se ha cerrado. La cura se realizará con antisepsia con clorhexidna y se cubrirá con gasas estériles.

El gel utilizado para realizar las ecocardiografías siempre debe de ser estéril.

CONTROL DE DRENAJE TORÁCICO

El niño viene de quirófano con un drenaje mediastínico para evitar acumulo de sangre en la región intervenida, que deberá ser conectado precozmente a la toma de aspiración a 15-20 cm de agua. El sistema de drenaje más empleado es el Pleur-evac. Deberemos vigilar las conexiones de los tubos de drenaje, evitando tracciones.

Si por alguna causa (llenado del sistema colector, rotura) es necesario desconectar el drenaje, el tubo de drenaje del niño debe ser pinzado previamente.

Se valorará y medirá frecuentemente el volumen de sangre o líquido drenado, sobre todo en las primeras 8-12 horas. El débito será hemático las primeras horas y posteriormente pasará a ser seroso y disminuirá en cantidad. A la llegada de quirófano anotaremos el débito cada 15 min la 1ª hora, cada 30 min las 2 horas siguientes y posteriormente cada hora

MANEJO DEL DOLOR

Son varias las medidas que deben realizarse. Están descritas en varias otras secciones de este libro y antes en esta sección.

PREPARAR A LOS PADRES PARA LA ATENCIÓN EN EL HOGAR DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA

- Actividades de educación para la salud para proporcionar conocimientos y habilidades en los cuidados del niño: medicamentos, técnicas de alimentación, intervenciones para conservar la energía, actuación en crisis disnéicas.
- Enseñar a reducir el esfuerzo cardíaco y mejorar la eficacia del corazón: ajuste de las actividades, evitar temperaturas ambientales extremas.
- Administración de digoxina, diuréticos y otras medicaciones según la pauta prescrita.
- Enseñar a identificar signos de complicación: insuficiencia cardíaca congestiva, intoxicación por digital, neumonía, hipoxemia, colapso cardiovascular, A.C.V.A, trombosis cerebral.
- Informar sobre posibilidades de prevención de las cardiopatías congénitas: consejo genético.

Estos pasos y otros son clave para asegurar el bienestar del RN después del alta y debe existir un programa claro de aplicación uniforme en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Abman SH.: Neonatal Pulmonary Hypertension: A Physiologic Approach to Treatment. Pediatr. Pulmonol. 2004 Suppl; 26: 127-128.
- Blume ED., Altman K., Mayer JE., et al: Evolution of Risk Factors Influencing Early Mortality of the Arterial Switch Operation. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 33: 1702-1709.
- Brawn WJ., Barron DJ. Management and Outcome in Hypoplastic Left Heart Syndrome. Current Paediatrics 2004; 14; 26-32.
- Park Myung K. Cardiología Pediátrica. 5ª Edición. Elsevier Mosby. 2008.
- Golberg CS., Gomez A. Hypoplastic Left Heart Syndrome: New Developments and Current Controversies. Seminars in Neonatology 2003; 8: 461-468.
- Castaneda AR., Jonas RA., Mayer JE. and Hanley FL. Aortic Coarctation. In "Cardiac Surgery of the Neonate and Infant". Saunders, 1994.
- Cazzaniga M., Faella H., Laneri D. et al. Valvulotomía percutánea con balón en cardiopatía obstructiva neonatal. Parte I: estenosis valvular pulmonar crítica. An. Esp. Pediatr. 1993; 38: 295-9.
- Cazzaniga M., Fernández Pineda L., Villagrá F. et al. Single-Stage Fontan Procedure: Early and Late Outcome in 124 Patients. Rev. Esp. Cardiol. 2002 Apr; 55: 391-412.
- Cazzaniga M., Quero Jiménez C., Fernández Pineda L. et al. Balloon Pulmonary Valvuloplasty in the Neonatal Period. The clinical and Echocardiographic Effects. Rev. Esp. Cardiol. 2000; 53: 327-36.
- Desfrere L.,Zohar S., Morville P. et al. Dose-Finding Study of Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus Using the Continual Reassessment Method. J. Clin. Pharm. Ther. 2005; 30: 121-132.
- Fernández Pineda L., Cazzaniga M., Villagrá F. et al. The Bidirectional Glenn Operation in 100 Cases With Complex Congenital Heart Diseases: Factors Influencing Surgical Result. Rev. Esp. Cardiol. 2001 Sep; 54: 1061-74.
- Flores Arizmendi A., Fernández Pineda L., Quero Jiménez C. et al. The Clinical Profile of Ebstein's Malformation as Seen from the Fetus to the Adult in 52 Patients. Cardiol. Young. 2004 Feb; 14: 55-63.
- Gutgesell HP., Garzón A., McNamara DG. Prognosis for the Newborn with Trasposition of the Great Arteries. Am. J. Cardiol. 1997; 44: 96-100.
- 14. Hernaez Cobeño, M. A.; Bermúdez-Canete, R.; Herraiz, I et al. Valvuloplastia pulmonar percutánea con balón: resultados a medio plazo de una serie de 100 pacientes. An Esp Pediatr. 1998 Sep; 49(3): 264-72.
- Hoohenkerk GJ., Schoof PH., Bruggemans EF. et al. 28 Years' Experience with Transatrial-Transpulmonary Repair of Atrioventricular Septal Defect with Tetralogy of Fallot. Ann. Thorac. Surg. 2008 May; 85: 1686-9.
- Knott-Craig JC., Overholt ED., Ward KE., Razook J D. Neonatal Repair of Ebstein's Anomaly: Indications, Surgical Technique, and Medium-Term Follow-Up. Ann. Thorac. Surg. 2000; 69: 1505.
- Jonas RA. Early Primary Repair of Tetralogy of Fallot. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu. 2009: 39-47.
- Kreutzer C., De Vive J., Oppido G. et al. Twenty-Five Year Experience with Rastelli Repair for Transposition of the Great Arteries. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000; 120: 211-23. 87-98.
- Maitre Azcárate M.J., Fernández Pineda L., López Zea M. Diagnóstico cardiológico prenatal. Rev. Esp. Cardiol. Vol. 46. Suplemento 2, 1993.
- Maroto Monedero C., Enríquez de Salamanca F., Herráiz Sarachaga I. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías más frecuentes. Rev. Esp. Cardiol. 2001; 54 67-82.
- Mavroudis C.,Backer CL. Pediatric Cardiac Surgery. 3rd ed. Philadelphia,Mosby, 2003.
- Medrano López C., Guía Torrent J.M., Rueda Núñez F., Moruno Tirado A. Actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. Rev. Esp. Cardiol. 2009; 62 (Supl 1): 39-52.
- Moller JH., Hoffman JIE. Pediatric Cardiovascular Medicine, New York,Churchill Livingstone, 2000.
- Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult. 7th edition. By Hugh D. Allen MD, Howard P. Gutgesell MD, Edward B. Clark MD, David J. Driscoll MD. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2008.
- Nadas' Pediatric Cardiology. Eds. Keane JF., Lock JE., Fyler DC. 2nd ed. Elsevier. 2006.
- Norwood W., Jacobs M. Fontan's Operation in Two Stages. Am. J. Surg. 1993; 166: 548-51.
- Perich Durana R.M., Subirana Doménech M.T., Malo Concepción P. Temas de actualidad en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. Rev. Esp. Cardiol. 2006; 59 (Supl 1).
- Pflaumer A., Eicken A., Augustin N., Hess J. Symptomatic Neonates with Ebstein Anomaly. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004; 1208-9.
- Qureshi S., Ladusans E., Martin R. Dilatation with Progressively Larger Balloons for Severe Stenosis of the Pulmonary Valve Presenting in the Late Neonatal Period and Early Infancy. Br. Heart J. 1989; 62: 311-314.
- Rudolph AM.High Pulmonary Vascular Resistance After Birth. I Pathophysiologic Considerations and Etiologic Classification. Clin. Pediatr. 1980; 19: 585-590.
- Rueda F., Bermúdez-Cañete R., Herraiz I et al. Balloon Pulmonary Valvuloplasty. Rev. Port. Cardiol. 2003 Feb; 22 Suppl 1: I45-51.
- Schreiber C., Eicken A., Vogt M. et al. Repair of Interrupted Aortic Arch: Results After more than 20 Years. The Annals of Thoracic Surgery 2000; 70: 1896-1900.
- Snider AR., Serwer GA., Ritter SB.: Echocardiography in Pediatric Heart Disease, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1997.
- 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.
- Villalba Nogales J., Herráiz I., Bermúdez-Cañete R. et al. La valvuloplastia en la estenosis valvular aórtica crítica del neonato. Ann. Esp. Pediatr. 2002, 57 (5) 444-451.
- Zhang GC., Wang ZW., Ahang RF., Ahu HY and Yi DH. Surgical Repair of Patients with Tetralogy of Fallot and Unilateral Absence of Pulmonary Artery. Ann. Thorac. Surg. 1997; 64: 1150-3.
- Valdes-Cruz LM., Cayre O. Echocardiographic Diagnosis of Congenital Heart Disease. An Embryologic and Anatomic Approach. Ed. Lippincot-Raven 1999.
- Cazzaniga M. Cardiopatías congénitas más frecuentes en el neonato. En Cuidados especiales del feto y recién nacido. Vol II. Eds. Sola A., Rogido M. Científica Interamericana 2001.
- Cazzaniga M. et al. Impacto clínico y ecocardiográfico de la valvuloplastia aórtica neonatal. Rev. Esp. Cardiol. 1998; 51: 141-8.
- Cazzaniga M. Aortografía oclusiva en neonatos con cardiopatía grave. Rev. Lat. Cardiol. y Cirugía Cardiovasc. 1987; 1: 41-6.

- Cazzaniga M., Fernández Pinedsa L., López Zea M. et al. Valor de la ecocardiografía bidimensional Doppler color en la patología obstructiva mitroventriculoaórtica del neonato. Ann. Esp. Pediatr. 1993; 39: 49-54.
- Capítulo cardiología: En Sola A., Urman J. Cuidados intensivos neonatales, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana S.A., Buenos Aires. 1988; 119-146.
- Sección cardiológica: en Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del recién nacido. Editorial Científica Interamericana S.A. Buenos Aires, 2002.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. EDIMED, Buenos Aires, agosto 2009.

Otras:

- John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark. Manual de neontología. 6ª edicion. Walters Kluwer. Lippincott Williams & Willkins 2008.
- Fehr-Schuler MT. Counseling Parents of Children with Heart Diseases. Allowing Time and Room for Emotions. Krankenpfl Soins Infirm. 2009; 102(3): 23-5.
- Kussman BD., Wypij D., DiNardo J.A., Newburger J.W., Mayer J.E. Jr., del Nido P.J., Bacha E.A., Pigula F., McGrath E., Laussen P.C. Cerebral Oximetry During Infant Cardiac Surgery: Evaluation and Relationship to Early Postoperative Outcome. Anesth. Analg. 2009 Apr; 108(4): 1122-31.
- Edmonds HL. et al. Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2004; 8: 147-66.
- Deacon J., O'Nell P. Cuidados intensivos de enfermería en neonatos. 2ª edición. McGraw Hill, 2002.
- Golombek, S.G.; Sola, A.; Baquero, H.; Borbonet, D.; Cabanas,F.; Fajardo, C.; Goldsmit, G.; Lemus, L.; Miura, E.; Pellicer, A.; Pérez, J.M.; Rogido, M.; Zambosco, G.; Van Overmeire, B.; Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. An. Pediatr. (Barc). 2008 Nov.; 69 (5): 454-81.
- Yao F.S.F. et al. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2004; 18 (5) 5: 552-558.
- Moss and Adams. Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. 6th. Lippincot, Williams &Wilkins Ed. Philadelphia, 2001.
- Almendral J., Marin E., Medina O., Peinado R., Pérez L., Ruiz R., Viñolas X. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Arritmias Cardíacas. Rev. Esp. Cardiol. 2001; 54: 307-367.
- Sección cardiológica: en Sola A., Rogido M. Cuidados especiales del recién nacido. Editorial Científica Interamericana S.A. Buenos Aires, 2002.
- Bizzarro M., Gross I. Inhaled Nitric Oxide for the Postoperative Management of Pulmonary Hypertension in Infants and Children with Congenital Heart Disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD005055. DOI: 10.1002/14651858.CD005055.
- Díaz-Gómez M., Gómez García C., Ruiz García M.J., Tratado de enfermería de la infancia y la adolescencia. McGRAW-HILL. Interamericana, Madrid, 2006.
- Nascimento Tamez, R. Jones Pantoja, M. Enfermería en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Editorial Médica anamericana. 2008.
- Bink-Boelkens M. Pharmacological Management of Arrhythmias. Pediatr. Cardiol. 2000; 21: 508-515.
- Kay J.D., Colan S.D., Graham T.P. Jr: Congestive Heart Failure in Pediatric Patients. Am. Heart. J 2001; 142: 923-928.
- Hospital de pediatría SAMIC. Prof. Dr. J.P. Garrahan Comité científico de enfermería neonatal. Cuidados de enfermería neonatal. Tercera edición. Ediciones Journal. Buenos Aires, 2009.
- Maroto C., Camino M., Girona J.M., Malo P. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas del recién nacido. Rev. Esp. Cardiol. 2001; 54: 49-66.
- Maroto C., Enríquez de Sala-manca F., Herráiz I., Zabala J.I. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas más frecuentes. Rev. Esp. Cardiol. 2001; 54: 67-82.
- Pomeranz A.J., Busey S.L., Sabnis S., Behrman R.E., Kliegman R.M. Nelson. Estrategias diagnósticas en pediatría. Madrid. McGraw-Hill/Interamericana de España, SAU. 2002; pag 58-61.
- Feltes T.F., Cabalka A.K., Meiss-ner H.C., for the Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. J. Pediatr. 2003; 143: 532-4.
- Clark R,H., Huckaby J.L., Kueser T.J. et al. Low-Dose Nitric Oxide Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension: 1-Year Follow-Up. J. Perinatol. 2003; 23: 300–303.
- Weimann J., Ullrich R., Hromi J. et al. Sildenafil is a Pulmonary Vasodilator in Awake Lambs with Acute Pulmonary Hypertension. Anesthesiology 2000; 92: 1702–1712.
- Capítulo cardiología: En Sola A., Urman J. Cuidados intensivos neonatales, fisiopatología y terapéutica. Editorial Científica Interamericana S.A., Buenos Aires. 1988; 119-146.
- Sola A. Diálogos en neonatología, aprendiendo de las preguntas. EDIMED, Buenos Aires, Agosto, 2009.
- Murkin J.M. et al. Heart Surg. Forum 2004; 7 (6) 515.

MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS RECIÉN NACIDOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

José Luis Vázquez Martínez

MANEJO POSTNATAL INMEDIATO

Muchos RN con cardiopatía congénita son actualmente diagnosticados in útero, pero otros no. De los que no son diagnosticados, muchos nacen y aparentan ser RN normales hasta que algún signo o síntoma hace que los clínicos inicien investigación cardiológica y otros tienen manifestaciones de inadecuada adaptación postnatal y requieren atención inmediata poco después de nacer.

Las pautas de resucitación en el parto del recién nacido con diagnóstico in útero de cardiopatía congénita son las mismas que para los que no son cardiópatas. Sin embargo, hay consideraciones adicionales de importancia. Se debe ser especialmente cauto en la administración de oxígeno para evitar una caída de resistencias pulmonares en las cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente (lesiones obstructivas izquierdas) y el propio cierre prematuro del conducto ductal, por lo que no se puede administrar 100% de oxígeno y hay que utilizar monitorización con pulsioximetría en la misma sala de parto.

Aproximadamente un 90% del total de cardiopatías congénitas diagnosticadas intraútero no requieren más que los cuidados rutinarios (tales como el secado, calentamiento y aspiración de secreciones), pero algunas de ellas exigen actuaciones inmediatas. Además de aquellas situaciones en las que el ductus mantiene el flujo pulmonar o el sistémico, y por tanto, deberán recibir ***prostaglandinas E$_1$*** **(PgE$_1$)**, existen otras patologías que exigen medidas urgentes adicionales:

- Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico con septo atrial intacto: requiere septostomía (con balón o quirúrgica); PgE$_1$.
- Transposición de grandes vasos con foramen oval restrictivo: septostomía con balón; PgE$_1$.
- Drenaje venoso pulmonar anómalo total obstructivo: reparación quirúrgica.
- Tetralogía de Fallot con ausencia de válvula pulmonar: posición en prono, CPAP.
- Bloqueo cardíaco congénito con hídrops: isoproterenol o marcapasos inmediato.

En relación con el uso de PgE$_1$, es importante prestar atención a una serie de efectos secundarios frecuentes como son la hipotensión arterial y fuga capilar, la fiebre, el rash y la apnea. Esta puede prevenirse mediante la administración de teofilina o cafeína. Más inusual resultan la obstrucción gástrica por hiperplasia antral, la hiperostosis cortical, leucocitosis y convulsiones. Una vez confirmado por ecocardiografía la presencia de ductus, la dosis deberá reducirse a la mínima posible (habitualmente 0,01 µg/kg/min).

MONITORIZACIÓN PERIOPERATORIA

El manejo del neonato grave portador de cualquier cardiopatía congénita requiere una adecuada información clínica respecto a la historia pre/postnatal y existencia de otras anomalías congénitas o adquiridas, con el objetivo final de lograr la estabilización y optimizar la fisiología. Para ello resulta imprescindible una adecuada monitorización clínica e instrumental.

Monitorización hemodinámica. En todo neonato crítico con cardiopatía congénita deberá realizarse una monitorización continua de la frecuencia y del ritmo cardíaco siendo recomendable la medición invasiva de la presión arterial y de la ***presión venosa central*** **(PVC)**. El objetivo sería mantener una presión arterial media mayor de 40 mmHg, con un débito urinario mayor de 1,5 cc/kg/hora. La medición continua de la **saturación venosa de O$_2$ (SatvO$_2$)** resulta especialmente útil en el manejo de corazones con fisiología univentricular permitiendo detectar precozmente situaciones "encubiertas" de bajo gasto por disbalance entre las circulaciones pulmonar y sistémica. Otras medidas invasivas de gasto cardíaco y presiones pulmonares como son la termodilución pulmonar o la técnica de **termodilución arterial femoral y análisis del contorno de pulso (sistema PiCCO®)** son excepcionales, debiendo limitarse los accesos vasculares de estos recién nacidos no solo por el riesgo de infección y trombosis que entrañan, sino también porque muchos de estos niños son candidatos a múltiples procedimientos invasivos y/o quirúrgicos en el futuro. La medición directa de presiones en aurícula izquierda mediante el uso de un catéter transtorácico implantado directamente por el cirujano a cielo abierto resulta muy útil en el caso de imposibilidad anatómica o de grandes dificultades para la monitorización convencional de la presión pulmonar, permitiendo diferenciar situaciones de hipertensión pulmonar anterógrada respecto de la existente en el fallo ventricular izquierdo, siempre que la válvula mitral sea funcional y anatómicamente normal. Presiones auriculares derecha e izquierda bajas son típicas de la hipovolemia, mientras que presiones elevadas

izquierdas sugieren disfunción izquierda, taponamiento cardíaco, sobrecarga de volumen o regurgitación mitral. Sin embargo su uso queda limitado por el riesgo de embolismo aéreo o de sangrado tras su retirada en la propia UCIN.

En la actualidad existe la posibilidad de medir de forma no invasiva la ***saturación venosa de oxígeno*** mediante ***espectroscopia cuasi-infrarroja (NIRS)***, reflejando el estado de oxigenación y perfusión local, especialmente a nivel cerebral, esplácnico o renal, en función del lugar de colocación del sensor. Su principal valor es el de mostrar tendencias. No obstante no están suficientemente validadas como monitorización del estado sistémico de la hemodinamia, pues el gasto cardíaco y la entrega tisular de O_2 no están homogéneamente distribuidos, especialmente en situaciones críticas.

La medición transcutánea de la saturación de O_2 mediante **pulsioximetría** constituye una técnica rutinaria en el manejo del neonato, aportando información respiratoria pero también de la eficacia global de la hemodinamia. Igualmente resulta útil para controlar la presencia de shunt ductal, en cuyo caso obtendremos diferentes valores en el territorio pre- y postductal (cianosis diferencial). Por ejemplo, una oxigenación preductal superior a la postductal es indicativa de shunt ductal derecha-izquierda, como es el caso de cardiopatías con obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo, o una obstrucción crítica del arco aórtico. Esto puede ser muy útil en caso de sospecha en el examen físico antes del alta. Por otro lado, si la postductal fuera más elevada que la preductal nos indicaría una alteración cono-troncal (transposición) con shunt ductal de sangre oxigenada de la pulmonar a la aorta. En todo caso, el estudio ecocardiográfico confirmará el diagnóstico y la ecocardiografía seriada constituye la monitorización instrumental más adecuada del estado de función cardíaca en estos RN.

Ventilación y oxigenación. La monitorización respiratoria será más estrecha en el caso de disfunción pulmonar y/o en situación de ventilación mecánica, mediante la realización de gasometrías seriadas y mediante la ***capnografía***, que nos permite reducir el número de extracciones de sangre. Esta última aporta también información hemodinámica puesto que mide el CO_2 al final de la espiración ($PetCO_2$). Así, puede calcularse la ***fracción de espacio muerto pulmonar*** **(FEMP)**, definido como ($PaCO_2$-$PetCO_2$) / $PaCO_2$ cuyo aumento por encima de 0,3 refleja un fallo de la redistribución vascular por insuficiencia cardíaca o por alteraciones de la microcirculación. Toda esta información será complementada por la radiología convencional. Con todo, la auscultación torácica mantiene su papel ***princeps***, permite detectar cualquier cambio significativo, y establecer un diagnóstico al menos sindrómico.

Metabolismo hidrosalino. Otro capítulo fundamental en la monitorización del recién nacido con cardiopatía es el estricto control del balance hidrosalino y ácido-base, incluyendo la ***lactacidemia***, calcemia y glucemia. Debe vigilarse no sólo los ingresos intravenosos sino también los aportes orales y las pérdidas obligadas y potestativas. El uso frecuente de diuréticos, muchas veces no correctamente indicado, conduce a situaciones de diselectrolitemias que pueden provocar o contribuir a mantener una situación de fallo renal.

Control de infecciones. Los niños en espera de cirugía son muy vulnerables a la infección, debido a su patología cardíaca de base, pero también por ser portadores de dispositivos invasivos de monitorización y tratamiento. Cualquier deterioro clínico en esto niños debe ser considerado como infección debiendo ser descartada antes de cualquier cirugía y manejada con una política antimicrobiana enérgica.

Neurológico. Especialmente relevante es la vigilancia de los problemas neurológicos, con cierta frecuencia asociados a la presencia de cardiopatías congénitas. La hemorragia intracraneal en prematuros con ductus arterioso es bien conocida por los neonatólogos, pero tampoco es infrecuente la leucomalacia periventricular u otras alteraciones estructurales del SNC. Por ello estos niños deben ser sometidos a evaluación ultrasonográfica craneal rutinaria. Incluso, algunos centros aconsejan realizar estudios preoperatorios de TAC o MRI craneal en casos de alto riesgo (bajo gasto mantenido, cianosis intensa, antecedente de parada cardio-respiratoria), de manera que pueda discernirse si el bypass cardiopulmonar es el responsable o no de la aparición de posibles lesiones tras la cirugía. Además, en algunos casos hay asociación con malformaciones cerebrales congénitas severas, las que deben ser conocidas antes de una cirugía cardíaca mayor para poder enfrentar y decidir la conducta terapéutica en forma ética.

Monitorización nutricional. No menos importante es el soporte nutricional y la adecuada valoración del mismo. En nuestra experiencia, además de usar un análisis detallado del aporte calórico y el peso diario con balanza convencional, encontramos que la ***calorimetría indirecta*** se muestra como un método ideal para conocer las necesidades reales de estos RN, así como el consumo preferencial de sustratos. No debemos olvidar que muchos de estos niños mantienen unos requerimientos energéticos elevados. Sin embargo, cuando se encuentran en fase de estrés, sus necesidades reales son menores que sus basales, por lo que debemos evitar en estas circunstancias, un hiperaporte potencialmente perjudicial. En cuanto a la ruta de alimentación, es preferible la oral, suplementada por sonda nasogástrica cuando sea preciso, siendo muy buena alternativa en RN más afectados la ***alimentación enteral continua transpilórica***, relativamente sencilla de implantar mediante la técnica de insuflación gástrica. En todo caso, existen circunstancias que contraindican el uso de alimentación enteral (portadores de canalización arterial umbilical, prematuros y otras situaciones de riesgo elevado de enterocolitis necrotizante) en los que se instaurará una nutrición parenteral total. En nuestra Unidad preconizamos una re-alimentación enteral precoz en el postoperatorio, con preferencia desde las primeras horas.

MANEJO PERIOPERATORIO DE LAS RESISTENCIAS SISTÉMICAS Y PULMONARES

En el recién nacido sano, las circulaciones sistémica y pulmonar se comportan de manera bastante independiente, análogo a dos circuitos en serie. Se trata de dos bombas intercaladas (ventrículo derecho e izquierdo) con dos resistencias (pulmonar y sistémica) que condicionan $SatO_2$ y presiones diferenciadas.

Aún así, el flujo sanguíneo es el mismo en el territorio pulmonar que en el sistémico. Cualquier manipulación sobre una parte del circuito, afectará casi exclusivamente a dicha parte teniendo una mínima incidencia en el circuito restante.

Por el contrario, algunas cardiopatías condicionan un único circuito con una única bomba (***fisiología univentricular***) con las dos resistencias en paralelo (Figura 1). Esta fisiología existe:

- En atresia tricúspide.
- Cuando las grandes arterias nacen de un mismo ventrículo.
- Cardiopatías con flujo pulmonar o sistémico ductus-dependiente.
- Cuando el flujo pulmonar se realiza en exclusiva a través de un shunt quirúrgico.

En estas cardiopatías, el gasto total es la suma del pulmonar más el sistémico, teniendo idénticas presiones el territorio pulmonar y sistémico. Sin embargo, como las resistencias son diferentes, los flujos también lo serán, de manera que a mayor resistencia en el circuito pulmonar, mayor flujo sistémico, y lo contrario, a mayor resistencia sistémica, mayor flujo pulmonar. La $SatO_2$ resultará la misma en arteria pulmonar que en la aorta, pues el contenido de oxígeno sanguíneo final es el resultado de la mezcla total en el ventrículo único anatómico o funcional. De este modo, $SatO_2$ en aorta del 90% indican un flujo pulmonar 3 veces superior al sistémico, originando el llamado estado de ***sobre circulación pulmonar*** que se corresponde con un estado de bajo gasto sistémico.

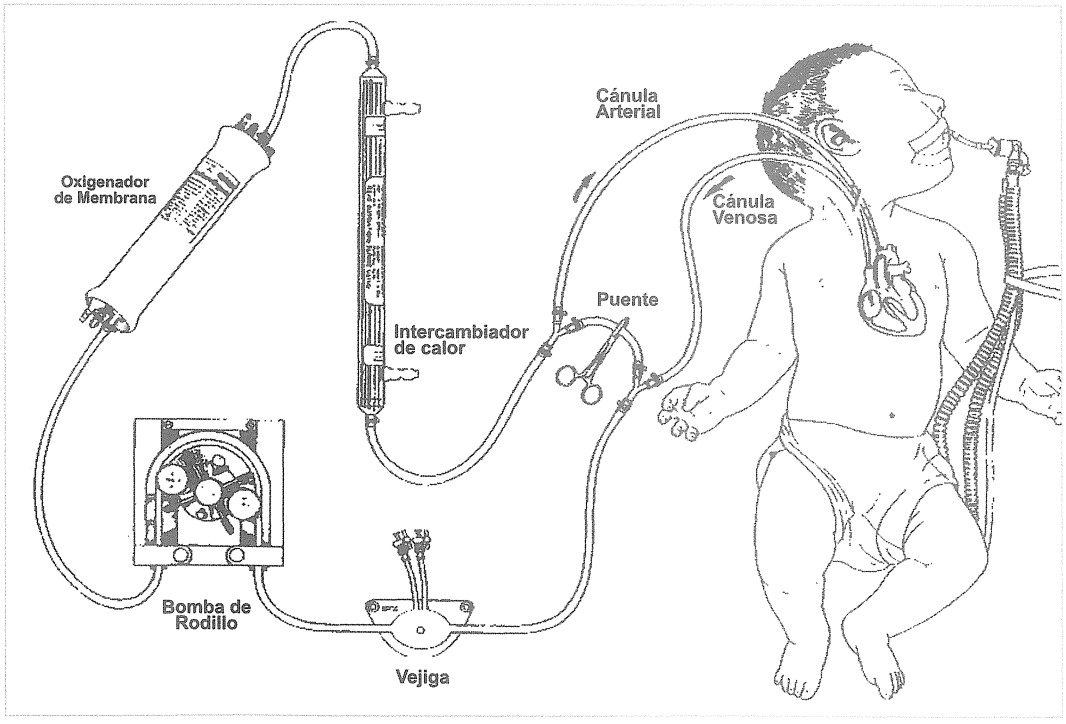
Las resistencias al flujo pueden ser fijas, como las existentes en la conexión del ventrículo con las arterias y en la conexión del retorno venoso con el ventrículo, las cuales requieren procedimientos angio-hemodinámicos invasivos o quirúrgicos, o bien dependientes del tono vasomotor, manipulables por el intensivista (Tabla 1) y resumidos a continuación:

1. *Aumentan las resistencias pulmonares*: acidosis, hipercarbia, hipoxia, uso de PEEP elevadas, administración de FiO_2 <21% (mediante mezclas de oxígeno con nitrógeno o CO_2) y agentes vasopresores (***nor-adrenalina, adrenalina***).
2. *Disminuyen las resistencias pulmonares*: alcalosis, hipocarbia, hiperoxia, estrategias de ventilación mecánica de manejo de presiones bajas, administración de ***óxido nítrico*** inhalado-NOi, uso de agentes vasodilatadores pulmonares (inhibidores de la fosfodiesterasa como Sildenafilo, levosimendan, nitratos, isoproterenol, PgE_1), adecuada analgesia y sedación y a veces la relajación muscular.
3. *Aumentan resistencias sistémicas*: fármacos vasopresores.
4. *Disminuyen resistencias sistémicas*: vasodilatadores sistémicos (fenoxibenzamina, nitratos, milrinona, captopril, exceso de analgesia o sedantes, PgE_1).

ESTRATEGIAS PROTECTORAS DEL BY-PASS CARDIOPULMONAR

La exposición del neonato al circuito utilizado para el bypass cardiopulmonar desencadena una respuesta inflamatoria con claros efectos perniciosos, fundamentalmente edema tisular y disfunción pulmonar. Los factores de riesgo de una

>> FIGURA 1. Fisiología univentricular



>> **TABLA 1.** Manipulación de las resistencias vasculares

AUMENTAN RVP	DISMINUYEN RVP
Acidosis	Alcalosis
Hipoventilación mecánica	Hiperventilación mecánica
Inspirar CO_2	Bicarbonato sódico
Hipoxemia alveolar	Evitar hipoxia
Inspirar Nitrógeno	Oxigenoterapia
Catecolaminas endógenas	Anlago-sedo-relajación muscular
Hematocrito elevado	Hematocrito bajo
Vasoconstrictores	Vasodilatadores
Catecolaminas exógenas	Inhibidores fosfodiesterasa
Atelectasia, derrame pleural	Oxido nítrico, sildenafilo
Presiones altas de distensión pulmonar	Presiones bajas de distensión pulmonar

RVP: resistencias vasculares pulmonares. RVS: resistencias vasculares sistémicas

respuesta exacerbada lo constituyen el hiperflujo pulmonar ductus-dependiente, una gran disparidad entre el volumen del circuito extra cospóreo con la volemia del niño, el peso menor de 1.800 g, la concurrencia de sepsis y los tiempos de exposición al circuito prolongados.

En un intento de atenuar dicha respuesta, podemos seguir diferentes estrategias:

1. Previo al bypass cardiopulmonar: premedicación con corticoides (metilprednisolona 10 mg/8 h, con dosis adicional 2 horas antes del bypass). Algunos autores asocian ***aprotinina***, que además de disminuir la respuesta inflamatoria presenta efectos beneficiosos sobre el sangrado postoperatorio
2. Durante el bypass: resulta fundamental la adecuación del circuito y oxigenador, mediante el empleo de circuitos biocompatibles, del menor tamaño posible, eliminando filtros arteriales, y utilizando cánulas arteriales de 3/16 pulgadas, y venosas de 1/4 pulgadas (el uso de aspiración favorece el drenaje venoso).

La técnica de ***ultrafiltración modificada*** siguiendo a la retirada del bypass resulta especialmente beneficiosa a nivel cardíaco, pulmonar y cerebral, permitiendo tanto la eliminación de líquidos como de citocinas y otros mediadores de la respuesta inflamatoria circulantes; permite además elevar el hematocrito sin necesidad de trasfundir al neonato.

En relación a la protección miocárdica, no existe un consenso definido. Para evitar la parada circulatoria con hipotermia profunda se preconiza ***cardioplejia*** anterógrada y retrógrada, canulación bi-cava y mantener una perfusión continua con hipotermia moderada. Sin embargo, en ocasiones es obligada la parada circulatoria con hipotermia profunda. En estos casos las estrategias protectoras deberían incluir técnicas de enfriamiento uniforme y adecuado, mantenimiento de hematocritos altos, y limitar la duración de la hipotermia, suministrando 1-2 minutos de flujo cerebral cada 15-20 minutos de parada. La protección cerebral obligará a medidas enérgicas para evitar hipertermia en el postoperatorio, y favorecer un adecuado gasto cardíaco.

3. Manejo postoperatorio: las primeras 24-36 horas postoperatorias suelen acompañarse de un síndrome de tercer espacio con acúmulo de líquidos, tanto mayor cuanto más bajo sea el gasto cardíaco y más elevadas las presiones ventilatorias y la disfunción renal. En estas situaciones es aconsejable una política adecuada de inotrópicos, y dejar el esternón abierto (para disminuir presiones pulmonares y compresión cardíaca). Nuestro centro preconiza la ***diálisis peritoneal precoz*** para facilitar el manejo de fluidos. Así mismo, hemos demostrado una mejoría hemodinámica significativa con la administración de corticoides en pacientes en muy bajo gasto cardíaco postoperatorio, siendo esta respuesta independientemente del estado de su función adrenal.

MEDIDAS GENERALES Y PROBLEMAS MÁS FRECUENTES EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA NEONATAL

La atención al postoperatorio exige una aproximación multidisciplinaria, con un adecuado conocimiento anatómico y fisiológico de la cardiopatía a la que nos enfrentamos, de la técnica y de los tiempos quirúrgicos empleados, así como de cualquier complicación habida en el quirófano. Dicho personal deberá estar adiestrado en el manejo de cualquier recién nacido crítico, lo cual incluye soporte hemodinámico (inotrópicos, vasodilatadores, diuréticos, antiarrítmicos, técnicas de soporte miocárdico mecánico), respiratorio, renal, metabólico-nutricional y anestésico.

Los objetivos generales comunes a todo postoperatorio son mantener una adecuada perfusión sistémica y oxigenación tisular (presión arterial media mayor de 40 mmHg, diuresis de 1-1,5 cc/kg/hora, lactacidemia menor de 2 mmol/l,

Hb 12-14 g/dl, y $SatvO_2$ mayor del 55%) y conseguir una oxigenación y ventilación adecuada con el mínimo soporte ventilatorio. No obstante, el tipo de cardiopatía congénita nos obligará a priorizar e individualizar estos objetivos propuestos. En general, estos niños que ingresan tras la cirugía suelen tener un aumento del agua y sodio corporal total con tendencia al edema intersticial consecuencia del daño capilar inducido por el bypass así como una disminución del débito urinario y el hiper aldosteronismo secundario. Por este motivo los balances hidro-salinos deben ser estrictos.

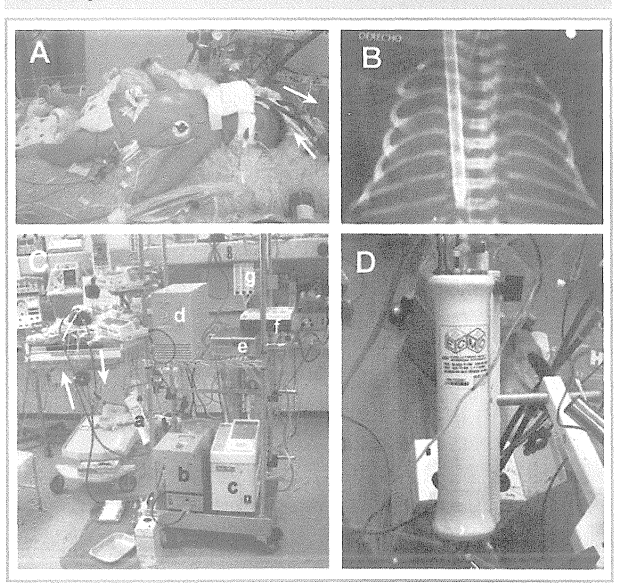
Manejo hemodinámico (Figura 2). El ***bajo gasto cardíaco izquierdo*** tiene una etiología multifactorial, relacionado con:

- la propia cardiopatía
- una insuficiente adaptación miocárdica a los cambios hemodinámicos tras la cirugía
- una respuesta sistémica excesiva inducida por el bypass
- la presencia de lesiones residuales (shunts, estenosis o insuficiencias valvulares).

Exige una adecuación de la precarga, administrando volumen si es baja, o diuréticos, fundamentalmente de asa, en las situaciones congestivas. Las técnicas de depuración extrarrenal juegan un papel tal vez más importante que en otras patologías críticas, no por su utilidad depuradora sino por su capacidad para eliminar exceso de agua. Se emplearán inotrópicos, especialmente inodilatadores tipo milrinona y levosimendan, para favorecer la contractilidad y reducir la ***postcarga***. En ocasiones habremos de recurrir a la adrenalina, que deberá indicarse a las dosis más baja y el menor tiempo posible. Resulta fundamental el mantenimiento de unos niveles adecuados de ***calcio iónico*** para la correcta función contráctil, siendo este ion divalente especialmente vulnerable a desequilibrios en el postoperatorio inmediato.

En situaciones de ***fracaso ventricular derecho***, cobran especial utilidad los inodilatadores y las medidas que disminuyan la ***postcarga*** del corazón derecho (hiperventilación, presiones medias bajas en vía aérea, administración de NOi, cierre esternal diferido). En todo caso, resultará fundamental la búsqueda de la causa, descartando un infección, o una lesión residual o cualquier cambio hemodinámico condicionado por la evolución temporal de RVP y del ductus. Cuando fracasen estas medidas convencionales, se recurrirá al soporte miocárdico mecánico o la ***oxigenación con membrana extracorpórea***, **ECMO.** Esta técnica no está exenta de complicaciones, fundamentalmente neurológicas y de sangrado y/o hemorragias, pero en la actualidad existe suficiente experiencia neonatal para permitir mantener un apoyo adecuado durante unas semanas.

>> **FIGURA 2.** Manejo del bajo gasto cardiaco en las cardiopatías congénitas del recién nacido



Las ***arritmias*** condicionan otro serio problema en estos niños. Frecuencias muy altas limitan el llenado ventricular y flujo coronario, mientras que una frecuencia cardíaca excesivamente baja se asocia a bajo gasto cardíaco, altamente dependiente de la frecuencia en el neonato. La pérdida de la contribución de la aurícula al llenado ventricular, como ocurre en caso de disociación A-V, exacerbará el bajo gasto. Por este motivo, los recién nacidos idealmente deben salir del quirófano con doble electrodo de ***marcapaso*** temporal, auricular y ventricular, que permitan una sincronía de la contracción auricular con la ventricular y una adecuada frecuencia ventricular.

Respiratorio. El manejo respiratorio se encaminará a lograr una adecuada oxigenación y ventilación utilizando estrategias de protección pulmonar, optimizando las presiones de distensión pulmonar en cada paciente. Deberá evitarse el volu-, baro- y ateletrauma, acortando cuando sea posible los tiempos de ventilación invasiva. Esto puede significar aplicar CPAP nasal cuando sea preciso. Serán necesarios controles radiológicos seriados para evaluar la presencia de atelectasias, derrames pleurales, neumotórax, neumonías, etc. Entidad no demasiado infrecuente es el *quilotórax*. Este es un acúmulo de líquido rico en grasas, sobre todo triglicéridos, y linfocitos, en el espacio pleural. Su origen es la lesión directa del conducto torácico durante la cirugía, o bien situaciones de aumento de presión venosa. Tras su diagnóstico debe instaurarse una dieta hipograsa, complementada con aceite con triglicéridos de cadena mediana, y en los casos más graves sin aporte oral y con sólo nutrición parenteral. La somatostatina o su análogo, el octeótride, pueden ser eficaces. Un fallo de la extubación o de la retirada de presión positiva intratorácica nos alertará de una posible paresia o *parálisis diafragmática*, que será descartada definitivamente mediante ecografía o estudio electromiográfico del nervio frénico. Cuando su lesión se perpetúe puede requerirse la realización de una plicatura del hemidiafragma elevado.

Neurológico. Las principales complicaciones neurológicas ya han sido tratados con anterioridad, pero debemos enfatizar en el alto riesgo de ***convulsiones*** y de lesiones hipóxico-isquémicas cerebrales, que pueden ser preoperatorias o por las condiciones intraoperatorias (hipotermia, bypass cardiopulmonar) y postoperatorias (bajo gasto, hipoxemia). La presencia de fiebre alta y mantenida en las primeras horas del postoperatorio debe alertarnos de un posible daño cerebral, y deberá ser tratado enérgicamente para minimizarlo.

Infección. Se sospechará una infección ante la presencia de fiebre o cualquier deterioro hemodinámica y respiratorio, prestando

especialmente atención al estado de la herida quirúrgica y de una posible ***mediastinitis***. Otras causas posibles de infección están asociadas al respirador y al uso de catéteres vasculares. El empleo de ***biomarcadores*** tales como PCR y la procalcitonina puede ayudarnos a diferenciar una respuesta inflamatoria postquirúrgica de una infección. Tras la recogida pertinente de bacteriología debemos instaurar tratamiento antibioterápico empírico precoz, que se limitará en cuanto los resultados microbiológios lo permitan. La elección antimicrobiana tendrá en cuenta la casuística habitual de cada Unidad.

Hematológico. Otro aspecto importante del postoperatorio es el control del débito por los drenajes torácicos así como el estado de la coagulación y recuento plaquetario pues los riesgos de sangrado postoperatorio son mayores en el recién nacido que en otras edades de la vida, máxime cuando la cardiopatía es cianógena o ha requerido múltiples suturas. El sangrado postquirúrgico excesivo puede ser debido a coagulopatías por heparina residual (cursa con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial, siendo el tratamiento la administración de protamina), o a efectos dilucionales y/o por coagulación intravascular diseminada, que cursan con alargamiento del tiempo de protrombina y se tratan con plasma fresco congelado. También debemos monitorizar el fibrinógeno, aportándolo en forma de crioprecipitado si está bajo. La aprotinina así como el factor VII recombinante también han demostrado su eficacia. Un uso juicioso de hemoderivados y la revisión por el cirujano ante un sangrado persistente evitará politransfusiones con el riesgo añadido de distrés respiratorio agudo e injuria pulonar asociada a transfusiones. (Para descripción detallada de coagulopatías y sus tratamientos, ver la sección correspondiente)

LESIONES ESPECÍFICAS

TRANSPOSICIÓN GRANDES ARTERIAS (D-TGA)

Se trata generalmente de recién nacidos con buen desarrollo y sin anomalías cromosómicas asociadas. En el 60-75% de D-TGA no existe comunicación interventricular (CIV) asociada, y por tanto se manifiesta como una circulación en paralelo, dependiendo el grado de cianosis del nivel de mezcla auricular y del ductus. Debe iniciarse perfusión de PgE_1 y cuando el foramen oval sea restrictivo, proceder a una ***septostomía auricular*** con balón, que puede realizarse en la UCIN bajo control ecocardiográfico. Esta última suele permitir retirar la PgE_1 y mantener estable al neonato hasta la cirugía consistente en un switch arterial (operación de ***Jatene***), generalmente indicada entre los 5-7 días de vida. En aquellos casos en los que el niño estuviese en ventilación mecánica, esta se retirará. Idealmente debe protegerse al futuro ventrículo sistémico (el ventrículo izquierdo) manteniéndole con una adecuada postcarga, por ello algunos centros indican mantener al niño en ventilación mecánica y realizar la cirugía más precozmente, antes de la bajada de resistencias pulmonares que experimentan todos los recién nacidos. Cuando persiste la hipoxemia pese a todas las medidas citadas, o si se asocia una obstrucción del arco aórtico, la cirugía debe indicarse como "urgente".

El postoperatorio del switch arterial debe prestar especialmente atención al flujo coronario, por lo que el tratamiento incluye coronario-dilatadores (nitro-dilatadores). Así mismo puede presentarse un síndrome de bajo gasto debido a la incapacidad del ventrículo izquierdo de adaptarse inicialmente a las resistencias sistémicas, requiriendo apoyo inotrópico (habitualmente milrinona a 0,5 µg/kg/min), disminución de resistencias periféricas y cierre esternal diferido. Los diferentes controles ecocardiográficos nos permitirán descartar un shunt residual ventricular previamente soslayado y/o valorar seriadamente la función ventricular. Debido a la potencial aparición de ***bloqueo aurículo-ventricular*** de grado variable, todos los niños deberán conectarse a un marcapaso. Distinto caso es cuando a la D-TGA se asocia una CIV no restrictiva, entonces la cirugía puede ser demorada pues el ventrículo izquierdo que será el sistémico se mantiene preparado durante más tiempo.

TRUNCUS ARTERIOSUS

Fisiopatológicamente condiciona una sobrecarga de presión y de volumen de ambos ventrículos, a lo que contribuye la presencia de insuficiencia de la válvula truncal. La CIV existente provoca una situación de ***fisiología univentricular***, donde el flujo pulmonar vendrá determinado por el nivel de las resistencias pulmonares, de manera que a medida que pasan los días tras el nacimiento, se produce una situación de hiperflujo pulmonar. Otras anomalías cardíacas asociadas son defectos septales auriculares y obstrucción del arco aórtico.

Los principales problemas preoperatorios incluyen un adecuado manejo de la calcemia y de las infecciones (esta cardiopatía asocia con frecuencia hipocalcemia e inmunodeficiencia debido a la ***deleción 22q11, Di George***). Por este motivo, en el caso de precisar hemoderivados, estos deberían ser radiados.

El manejo postoperatorio debe atender a una serie de problemas específicos, como son la hipertensión pulmonar, disfunción ventricular derecha, el bajo gasto cardíaco, arritmias, disfunción de la válvula neoaórtica (estenosis o insuficiencia), y persistencia de CIV residual.

DRENAJE VENOSO PULMONAR ANÓMALO TOTAL (DVPAT)

Incluye una serie de variantes donde el retorno venoso pulmonar tiene lugar en el corazón derecho, lugar en el que se origina la mezcla completa de la sangre; la forma obstructiva, generalmente por DVPAT infra diafragmático, en la que el flujo pulmonar no drena adecuadamente, cursa con profunda cianosis, hipoflujo pulmonar e hipertensión pulmonar retrógrada, condicionando una de las pocas emergencias cardio-quirúrgicas en la actualidad. En estos casos, la PgE_1 puede resultar útil para favorecer el flujo sistémico a través de un ductus previamente restrictivo, o menos comprobado, debido a dilatación del ductus venoso, pero en todo caso, la administración de PgE_1 deberá ser evaluada en cada paciente.

Los principales problemas postoperatorios esperables son el bajo gasto cardíaco (en parte por un ventrículo izquierdo poco complaciente), por lo que se debe ser cauto con el manejo de la volemia, disfunción pulmonar severa, hipertensión pulmonar, y las arritmias.

FLUJO PULMONAR DUCTUS DEPENDIENTE

Deberá instituirse una perfusión de PgE_1 y en los casos de ductus dependencia extrema se procederá al implante de stent en el ductus o a una corrección quirúrgica completa durante el periodo neonatal. En casos especiales (ramas hipoplásicas, prematuridad, crisis cianótica refractaria al tratamiento médico), puede ser necesario practicar una cirugía paliativa en la que el flujo pulmonar se asegura a través de un ***conducto sistémico-pulmonar***. Estos pacientes se mantendrán cianóticos, por lo que debemos prestar especial atención a que el shunt sea del tamaño adecuado, y proteger al bebé de fenómenos trombóticos mediante el uso de ***antiagregantes plaquetarios***. En ocasiones es obligado elevar la presión arterial sistémica mediante el empleo de vasopresores (noradrenalina) o disminuir las presiones pulmonares para lograr un mayor flujo pulmonar a través del shunt quirúrgico. Otras veces, el problema es la realización de un shunt de tamaño excesivo que condicionará una situación de insuficiencia cardíaca congestiva, máxime si persiste el ductus abierto. En estos casos, una adecuada protección pulmonar con PEEP o CPAP, y el uso de vasodilatadores sistémicos es el tratamiento adecuado.

En la ***Tetralogía de Fallot*** asociada a ***agenesia de válvula pulmonar*** se produce una excesiva dilatación del árbol vascular pulmonar con compresión de la vía aérea adyacente, sobre todo central, pero también la más periférica, originando obstrucción aérea dinámica a la espiración. Estos enfermos se beneficiarán de la posición en decúbito prono y del mantenimiento de una presión de distensión continua en la vía aérea. La corrección quirúrgica deberá realizarse precozmente en pacientes críticos, e incluirá concomitantemente la plicatura de ramas pulmonares.

Los principales problemas que plantea el postoperatorio de la corrección del Fallot extremo o asociado a atresia pulmonar, incluyen la disfunción ventricular derecha (especialmente si la ventriculotomía es amplia), la insuficiencia valvular pulmonar, la persistencia de algún grado de obstrucción a la salida ventricular derecha y/o CIV residual, y la presencia de bloqueo cardíaco o ritmos ectópicos de la unión. En el caso de función límite del ventrículo derecho puede ser útil dejar un foramen oval abierto que actúe de descarga. En la atresia pulmonar con tabique interventricular intacto, se considerará de especial riesgo aquellos pacientes con circulación coronaria ventrículo dependiente tanto si se perfora la válvula pulmonar con catéter o se implanta parche transanular quirúrgico.

El manejo de la ***crisis hipoxémica*** en el Fallot extremo o situaciones similares consistirá en la sedación con opiáceos, administración de oxígeno, bicarbonato, betabloqueo con ***esmolol***, fenilefrina y elevación de la presión arterial sistémica.

COARTACIÓN E INTERRUPCIÓN DEL ARCO AÓRTICO

Aún siendo entidades diferentes, se comportan como lesiones obstructivas al flujo aórtico, con afectación renal, hepática, neurológica y esplácnica, con alto riesgo de bacteriemia y enterocolitis necrotizante, requiriendo frecuentemente ventilación mecánica, apoyo inotrópico y perfusión de PgE_1. Deberá investigarse la presencia de un **síndrome de DiGeorge**. La Coartación Aórtica (CoAo) neonatal suele asociarse a hipoplasia aórtica y CIV, así como a truncus, ventrículo derecho con doble salida y ventrículo único. El postoperatorio puede cursar con hipertensión arterial (con buena respuesta a bloqueantes simpaticomiméticos), síndrome de reperfusión mesentérica (incluido infarto mesentérico) y bajo gasto cardíaco. Otras posibles complicaciones son la aparición de quilotórax y paraplejia por isquemia relacionada con el "clampaje" durante la cirugía.

SINDROME CORAZÓN IZQUIERDO HIPOPLÁSICO

Cuando no ha sido diagnosticado en el feto, manifiestan tras el nacimiento un intenso cuadro de bajo gasto cardíaco coincidiendo con el cierre ductal. Es la patología prototipo de ***corazón funcionante univentricular*** en el que el balance entre las resistencias pulmonares y sistémicas condicionan el flujo pulmonar, sistémico y coronario (el relleno retrógrado del arco aórtico incluye a las arterias carótidas y coronarias).

El manejo preoperatorio va encaminado a maximizar la entrega tisular sistémica de oxígeno mediante el mantenimiento de la permeabilidad ductal y el adecuado balanceo de las circulaciones pulmonar y sistémica. Se debe evitar toda medida que pueda aumentar el flujo pulmonar (oxígeno, anemia, hipocarbia, alcalosis, etc), ya que eso sucede a expensas del descenso del flujo sistémico, lo que se asocia con hipoxia tisular y acidosis aunque la PaO_2 sea adecuada o aún alta. Es de importancia también asegurar una mezcla adecuada a nivel auricular.

El mantenimiento del ductus requiere como en otras ocasiones iniciar una perfusión de PgE_1, generalmente a más dosis cuanto más pequeño sea el ductus, y a la inversa. En aquellos centros que incluyen el trasplante cardíaco como manejo de esta patología, se realiza una aproximación encaminada a minimizar los riesgos del uso prolongado de PgE_1 mediante la colocación de un stent ductal y/o a nivel intraatrial que asegure la mezcla circulatoria.

Cuando la estrategia sea la cirugía tipo ***Norwood-Sano*** en la primera semana de vida, el preoperatorio obligará a un estrecho balanceo de las resistencias sistémicas y pulmonares, con un objetivo de Qp/Qs= 1, donde como ya se comentó en otra parte del capítulo la $SatvO_2$ tiene una utilidad insustituible. Suelen ser niños que se mantienen en respiración espontánea con FiO_2 ambiente, salvo necesidad de utilizar la ventilación mecánica para manipular las RVP; en estos casos se debe evitar toda medida que pueda dañar al pulmón y evitar atelectasias. PEEP suficiente para la CRF óptima

(usualmente 4-6 cmH_2O), Vt no excesivos por el riego de volutrauma (<10 cc/kg) y frecuencia "baja" ajustando así el volumen-minuto para lograr pH 7,32-7,38, pCO_2 40-48 mmHg, pO_2 35-45 mmHg y SpO_2 de 80%, mediante el empleo de adecuada sedo-relajación muscular. La necesidad de inspirar mezclas bajas de O_2 mediante la adición de nitrógeno o CO_2 (preferible esta última) suele ser más excepcional, así como la manipulación farmacológica de las resistencias sistémicas (Tabla 2). Si existe asociadamente disfunción miocárdica, se tratará mediante la infusión de fármacos inotrópicos.

Tras la cirugía, el shunt quirúrgico que asegura el flujo pulmonar (anastomosis sistémico-pulmonar o mediante ***técnica de Sano***) condiciona una resistencia "fija" añadida, por lo que la manipulación de las resistencias sistémicas (y no solo de las pulmonares) adquiere gran significado clínico, mediante el empleo de vasodilatadores o más rara vez, vasoconstrictores. Algunos centros administran ***fenoxibenzamina***, bloqueante alfa-adrenérgico de vida media larga, favoreciendo la vasodilatación sistémica y la entrega tisular de oxígeno. No obstante, el mantenimiento de altas presiones pulmonares mejorará el gasto sistémico.

BANDING DE TRONCO PULMONAR

El banding del tronco pulmonar es una cirugía paliativa encaminada a proteger de un hiperflujo pulmonar, en espera de la cirugía definitiva. De uso cada vez menor, se limita su indicación a situaciones clínicas que desaconsejen una cirugía bajo circulación extracorpórea (prematuridad, sepsis). Con frecuencia en el postoperatorio persistirá situación de hiperflujo si el cerclaje no pudo ajustarse suficientemente. Se requerirá entonces un tiempo más prolongado para limitar el flujo pulmonar, y así los pacientes tendrán $SatO_2 \geq$ del 90% respirando aire ambiente y mantendrán clínica de fallo cardíaco congestivo, por lo que el uso de vasodilatadores sistémicos y diuréticos en forma cautelosa seguirá siendo necesario. Por el contrario, cerclajes excesivamente apretados se manifestarán con cianosis significativa.

DUCTUS ARTERIOSO EN EL PREMATURO

Existe controversia sobre las ventajas de un intento de cierre farmacológico (con ***indomentacina*** o ***ibuprofeno***) o mediante ligadura quirúrgica. Aunque esta tiene un mayor riesgo de hemotórax, la tendencia actual es indicar el tratamiento farmacológico de primera elección en los niños más inmaduros y enfermos, salvo existencia de una complicación importante como perforación intestinal. La indometacina se pauta durante 3 días vía endovenosa (10 mg/kg el primero, y 5 mg/kg 2º y 3º día), debiendo monitorizarse la función renal y la cifra de plaquetas. (ver sección de ductus arterioso permeable)

MISCELÁNEA

El ***origen anómalo de la arteria coronaria izquierda de la arteria pulmonar*** (ALCAPA) puede debutar (aunque no habitualmente) en las 2 primeras semanas de vida bajo la forma de insuficiencia cardíaca congestiva severa, precisando soporte inotrópico preoperatorio. El postoperatorio se caracteriza por la presencia de bajo gasto, y arritmias ventriculares pudiendo ser preciso el soporte mecánico miocárdico.

Los ***anillos vasculares*** y especialmente el nacimiento de la arteria pulmonar izquierda en su homónima derecha (*sling* de la arteria pulmonar) condicionan compresiones traqueales o bronquiales típicamente manifiestas por ***estridor inspiratorio***,

>> TABLA 2. Manipulación farmacológica de las resistencias vasculares

	CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA	RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA	RESISTENCIA VASCULAR PULMONARES
Adrenalina	↑	↑ ⇔ ↑↑↑	0 ⇔ ↑
Nor-adrenalina	0	↑	0 ⇔ ↑
Dopamina	↑	0 ⇔ ↑↑↑	0 ⇔ ↑
Dobutamina	↑	↓	↓
Isoproterenol	↑	↓↓	↓
Milrinona	↑	↓	↓
Fenilefrina	0	↑↑↑	0
Vasopresina	0	↑↑	0 ⇔ ↓
Nitroprusiato	0	↓↓	↓
Fenoxibenzamina	0	↓↓	0
Levosimendan	↑	↓↓	↓

tos persistente y malacia de vía aérea que puede requerir ventilación mecánica prolongada.

Las formas más severas de la ***anomalía de Ebstein*** producen una hipoxia y bajo gasto cardíaco ya en el periodo neonatal, teniendo muy mal pronóstico. El manejo de estas situaciones es el apoyo mecánico respiratorio (con frecuencia tienen hipoplasia pulmonar) y apertura del ductus mediante la infusión de PgE_1, así como, intentar disminuir las resistencias pulmonares, mejorar el gasto y tratar las arritmias. El tratamiento quirúrgico paliativo propuesto mediante plicatura atrial, septectomía atrial, shunt aorto-pulmonar, y cierre con parche del anillo tricuspídeo (encaminando al paciente hacia un futuro univentricular) tiene alta mortalidad, con un postoperatorio a menudo complicado por el bajo gasto y las arritmias.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Puede complicar el manejo de muchas cardiopatías congénitas neonatales, manifestándose por hipoxia y bajo gasto cardíaco. Ante su sospecha clínica, se confirmará mediante monitorización invasiva o ecocardiografía, y se iniciará el tratamiento correspondiente. Este se basará en adecuada sedación (en ocasiones puede ser necesario el bloqueo neuromuscular), hiperventilación y oxigenación adecuada minimizando las presiones intratorácicas del ventilador, y el empleo de agentes vasodilatadores pulmonares específicos: NOi, sildenafilo, milrinona y PgE_1. El NOi es un gas medicinal que se ha mostrado muy eficaz como vasodilatador selectivo, indicándose a dosis

>> TABLA 3. Farmacología cardiovascular

	MECANISMO	DOSIS (MG/KG/MIN)	EFECTOS
Dopamina	agonista DA agonista beta-1 agonista alfa	1-5 5-10 10-20	VDe y VDr I (+) y C(+) I (+) y VC
Dobutamina	agonista beta-1 agonista beta-2	5-20 5-20	I (+) y C(+) VDs/VDp (escaso)
Adrenalina	agonista beta-1 agonista alfa-1	0,01-0,2 >0,2	I (+), C(+) y VDs/VDp I (+) y VC
Nor-adrenalina	agonista alfa-1 agonista beta-1	0,05-2 0,05-2	VC y C(-) I (+) y C(+)
Isoproterenol	agonista beta-1 agonista beta-2	0,05-2 0,05-2	I (+), C(+) VDs/VDp (escaso)
Milrinona	Inhibidor de la fosfodiesterasa	0,35-1	I (+) y VDs/VDp
Levosimendan	Sensibiliza Calcio Apertura Canal K	0,1-0,2 0,1-0,2	I (+) y lusotrópio (+) VDs/VDp
Nitrodilatadores - nitroprusiato - nitroglicerina	 libera NO ↑ GMPc	 1-8 1-20	 VDs, VDp, VD coronario VDs, VDp, VD coronario
Neseritide	BNP recombinate	0,005-0,04	VDs, diurético, natriurético ↑ Flujo coronario
Fenoldopam	agonista DA	0,05-0,3 (µg /k/día)	VDs ↑ flujo renal
Urapidilo	bloqueante alfa	0,5-4 mg/kg/h	VDs
Fenoxibenzamina	bloqueante alfa	0,2 mg/kg/día	VDs
Furosemida	Diurético de asa	1-2 mg/kg/hora	Natriurético, diurético
Espironolactona	Diurético ahorrador de K	2-4 mg/kg/día	Diurético, evita remodelado ventricular
Captopril	IECA	0,5-1 mg/kg/día	VDs, diurético
Fenilefrina	agonista alfa	0,5-5	VCs > VCp

(+): positivo. (-): negativo. C: cronotrópico. DA: dopaminérgico. I: inotrópico. IECA: inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina. VC: vasoconstrictor. VDe: vasodilatador esplácnico. VDr: vasodilatador renal. VDs: vasodilatador sistémico. VDp: vasodilatador pulmonar

entre 20-40 ppm. Es obligado monitorizar durante su administración la producción de NO_2 mediante técnicas de quimioluminiscencia o electroquímicas, así como medir seriadamente la ***metahemoglobinemia*** (consecuencia de la unión del NO a la hemoglobina). Es excepcional ver cuadros clínicos de intoxicación, ante tal condición, estamos obligados a disminuir la dosis y al empleo de azul de metileno a 1,5 mg/Kg/8 horas IV o mejor aún Vitamina C 500 mg. La retirada de NOi puede producir un efecto rebote, por lo que se hará de forma lenta y gradual, asociando Sildenafil oral si fuera necesario.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Graham EM, Bradley SM, Atz AM. Preoperative management of hypoplastic left heart syndrome. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(5):687-693.
- Jaquiss RDB, Tweddell JS. The neonate with congenital heart disease: what the cardiac surgeon needs to know from the neonatologist and the cardiologist. Clin Perinatol 2005; 32:947-961.
- Lawrenson J, Eyskens B, Vlasselaers D et al. Manipullating pararell circuits: the perioperative management of patients with complex congenital cardiac disease. Cardiol Young 2003; 13:316-322.
- Ungerleider RM. Optimizing response of the neonate and infant to cardiopulmonary bypass. Cardiol Young 2005; 15:142-148.
- Davis S. Tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia. In: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al.(eds.) Critical Heart Disease in Infants and Children, Mosby, 2° edition, Philadelphia 2006; 755-766.
- Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessel DL (eds.) Pediatric Cardiac Intensive Care, Canada, 1998.
- Banille E. Cardiopatías congénitas en el recién nacido. En Banille E. Hojas de ruta en el perioperatorio cardiovascular pediátrico, Editorial Recursos Fotográficos, 1º edición, Córdoba, 2006.
- Cazzaniga M, Marantz P, Vagnola O et al. Atrioseptostomía con balón practicada en cuidados intensivos neonatales sólo bajo control ecocardiográfico. Arch Arg Pediatr 1991; 89: 209-13.
- Cazzaniga M, Kurlat I, Scoredo S et al. Protaglandina oral en cardiopatías congénitas ductus dependientes. Arch Arg Pediatr 1990; 88: 112-18.
- Capítulo cardiología: En Sola A, Urman J. Cuidados Intensivos Neonatales, Fisiopatología y Terapéutica. Editorial Científica Interamericana S.A, Buenos Aires. 1988;119-146.
- Sección cardiológica: en Sola A, Rogido M. Cuidados Especiales del Recién Nacido. Editorial Científica Interamericana S.A. Buenos Aires, 2002.
- Sola A. Diálogos en Neonatología, Aprendiendo de las preguntas. EDIMED, Buenos Aires, Agosto 2009.

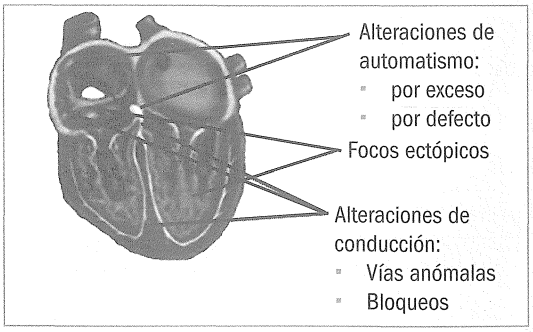
SECCIÓN

8 DESCUBRIENDO LAS NECESIDADES DEL RECIÉN NACIDO CON ARRITMIA

Inmaculada Sánchez Pérez | Antonio Hernández Madrid

INTRODUCCIÓN

>> **FIGURA 1.** Causas de arritmias



La rápida expansión de la monitorización pre/postnatal ha ampliado la detección de **trastornos del ritmo cardíaco**. Su sola presencia nos induce a menudo a una evaluación extensa y detallada, unas veces bien enfocada para definir condiciones asociadas (cardiopatías, infecciones, otras), y otras, innecesaria y/o improcedente para el niño (tratamiento farmacológico o procedimientos invasivos). En cualquier caso, es verdad que la mayoría de las alteraciones del ritmo en la población infantil sana son benignas.

Las **arritmias** pueden ser debidas a: 1) anomalías en la formación (**automatismos**) y/o en la propagación de impulsos (bloqueos o retrasos en la conducción, circuitos fijos o funcionales de "reentrada"), y 2) disturbios del sistema autónomo. Estas alteraciones pueden desarrollarse de forma aislada o combinada. Pueden afectar a cualquier región del miocardio, dentro o fuera del sistema de conducción (Figura 1).

EXPRESION CLÍNICA DE LAS ARRITMIAS

Los síntomas producidos por las arritmias están determinados de manera importante por: 1) efectos sobre el gasto cardíaco, 2) presencia o ausencia de cardiopatía, y 3) edad del paciente. Algunos pueden ser inespecíficos como dolor torácico, disconfort, o mareos intermitentes; mientras que otros son más específicos como palpitaciones o fallo cardíaco. Determinadas arritmias producen cambios modestos en el gasto cardíaco de modo que no producen síntomas inmediatos, pero a largo plazo pueden tener consecuencias significativas en la función miocárdica. Tanto la bradicardia como la taquicardia, pueden producir síntomas similares si ambas son extremas, por ello, la realización de un ECG durante los mismos es crucial para el diagnóstico.

- Síntomas debidos a ***bradicardia*** son excepcionales en pediatría: bradicardia aislada en neonatos y lactantes suele presentarse asociada a hipoxia y encefalopatía hipóxico-isquémica, y episodios de bradicardia se asocian con apnea obstructiva y central, reflujo gastroesofágico, o aspiración de secreciones. La causa más común de bradicardia episódica en neonatología es la apnea obstructiva. En los casos de lupus congénito la frecuencia cardíaca puede ser muy baja hasta 40 x min. En los casos de bloqueos la FC también va a ser baja (ver más adelante).
- Síntomas debidos a ***taquicardia*** dependen de: edad del paciente, frecuencia del ritmo, duración cuando es episódica, y/o existencia de enfermedad cardiaca subyacente. Pacientes con taquicardia "incesante" y frecuencias relativamente "bajas" tienen escasos síntomas iniciales, pero meses o años después de comenzado el trastorno pueden aparecer signos de fallo cardiaco. Contrariamente, pacientes con taquicardias "paroxísticas" de alta frecuencia, pueden presentar signos y síntomas de disturbio hemodinámico poco después del inicio de la arritmia. En neonatos y lactantes, los síntomas secundarios a taquicardia son en general inespecíficos y por tanto pueden no ser reconocidos durante horas hasta que aparece el compromiso cardiovascular.

Los trastornos del ritmo cardíaco se clasifican genéricamente en rápidos o lentos:

- RITMOS RÁPIDOS:
  1. Supraventriculares.
     a. Arritmias del nodo sinusal.
     b. Originados en las aurículas.
     c. Originados en el nodo AV.
  2. Ventriculares. Poco frecuentes en el neonato.
- RITMOS LENTOS:
  1. Depresión de la función del nodo sinusal.
  2. Bloqueo sino auricular.
  3. Bloqueo aurículo ventricular.

Nos detendremos en detalle en aquellos más frecuentes en el período neonatal.

RITMOS RÁPIDOS

A. SUPRAVENTRICULARES

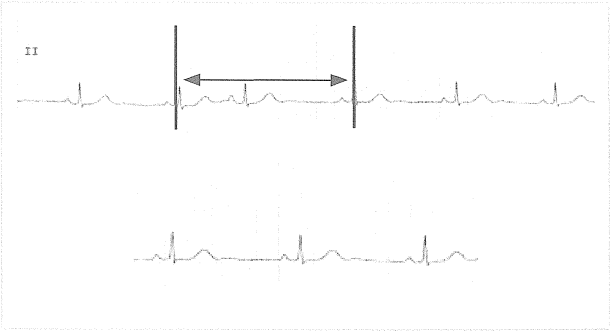
1. **DEL NODO SINUSAL:** los ritmos originados en el nodo sinusal tienen dos características: siempre hay una onda P delante de cada complejo QRS, y el intervalo PR es regular. El eje de la onda P está entre 0º y +90º.
   a. ***Taquicardia sinusal:*** frecuencia mayor de 166 lpm en la primera semana de vida y 176 lpm en el resto del 1º mes de vida. Casi siempre debida a alteración extra cardíaca (anemia, fiebre, hipertiroidismo, otras).
   b. ***Arritmia sinusal o respiratoria:*** benigna. La frecuencia cardiaca aumenta durante la inspiración y disminuye con la espiración. Esta arritmia no tiene ningún significado clínico y/o hemodinámico ya que se trata de un fenómeno normal –consecuencia de las variaciones de la frecuencia con las fases respiratorias.
2. **RITMOS ORIGINADOS EN LAS AURÍCULAS:** tienen dos características: las ondas P son anormales en número (número de ondas P diferentes a las del QRS) o morfología. (eje de P anormal). Los complejos QRS son usualmente normales, excepto cuando son anchos por aberrancias de conducción.
   a. ***Extrasístoles Auriculares:*** latido prematuro con onda P anormal que precede al QRS. No hay ***pausa compensadora*** (es incompleta) (figura 2). Son las arritmias más frecuentes en recién nacidos sanos. No tienen significado hemodinámico y no precisan tratamiento.
   b. ***Marcapasos auricular "migratorio":*** consiste en cambios graduales en las morfologías de las ondas P y los intervalos R-R, el complejo QRS es normal. Se ve en niños sanos, no tiene significación clínica y no precisa tratamiento.
   c. ***Taquicardia Auricular:*** la taquicardias ectópicas son raras. Un foco único o múltiple a nivel auricular son

responsables de la taquicardia. La frecuencia ventricular (QRS) es variable por la presencia de ondas P bloqueadas. En los neonatos existe un tipo denominada incesante que característicamente mantiene en ritmo auricular ectópico el 90% del tiempo. Es rebelde al tratamiento antiarrítmico habitual (digital, b- bloqueante, amiodarona); aún remitiendo con fármacos, puede reaparecer hasta un 90% antes de los 6 meses. Si persiste indefinidamente, induce repercusión hemodinámica (taquimiocardiopatía), por lo que su tratamiento electivo es la ablación con catéter.

d. ***Flutter Auricular:*** se caracteriza por una frecuencia auricular rápida (>300/min) y ondas P características en forma de "dientes de sierra" (ondas F), el ventrículo responde con bloqueo de diferentes grados 2:1,3:1, 4:1, y el QRS es normal. Es una de las arritmias más comunes en el periodo neonatal, se debe a una reentrada auricular, generalmente bien tolerada por el neonato con adecuada respuesta al tratamiento antiarritmico -digoxina o amiodarona- y sólo en casos excepcionales de inestabilidad hemodinámica requiere la cardioversión síncrona (Figura 3)

e. ***Fibrilación Auricular:*** se caracteriza por una frecuencia auricular extremadamente rápida (350-600/min) con "ondas F" y una respuesta ventricular irregular con QRS normal. La fibrilación sugiere una patología subyacente significativa. La ausencia de sincronía entre la aurícula y el ventrículo dará lugar a una disminución del gasto cardíaco. En casos de inestabilidad hemodinámica, el tratamiento será la cardioversión síncrona; pero si el neonato está estable se planteará digoxina -asociada o no- a procainamida.

>> FIGURA 2. Pausa no compensadora



3. ***RITMOS ORIGINADOS EN EL NODO AV:*** La onda P puede estar ausente, o negativa (invertida) siguiendo a un QRS habitualmente normal en morfología y duración. Pueden ser :

   a. ***Extrasístoles de la Unión:*** Un QRS ocurre prematuramente con onda P ausente o (-) retrógrada (detrás del QRS). La "pausa compensadora" puede ser completa o incompleta. Se ve en niños sanos y no tiene significación clínica.

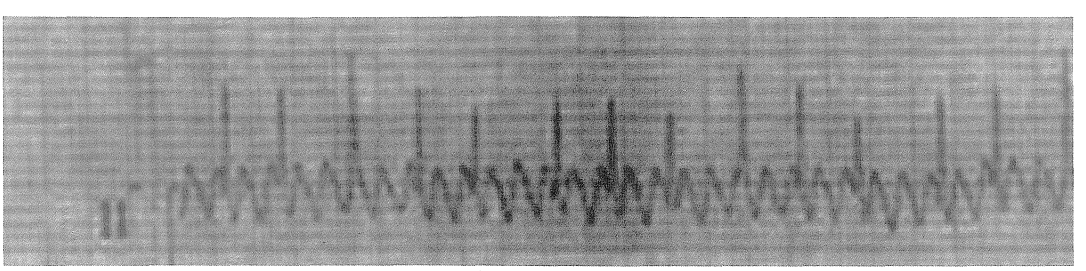
   b. ***Ritmo nodal acelerado:*** Si el nodo AV (región nodo AV del ***haz de His***) presenta un "automatismo" aumentado en presencia de una frecuencia sinusal y conducción AV normales, toma la función de marcapaso cardíaco. Las ondas P están ausentes o son (-) retrógradas. No suele tener significación clínica ni precisar tratamiento, pero en el neonato, la miocarditis puede ser la causa.

   c. ***Taquicardia nodal:*** La frecuencia ventricular varía de 120-200/min. El QRS es generalmente normal pero puede presentar "aberrancias". Podemos clasificarlas en:

      1. ***Taquicardias Ectópicas*** (por automatismo): se caracterizan por tener una frecuencia ventricular mayor o igual que la auricular, con fenómeno de "calentamiento "en su inicio y "enfriamiento" en su cese. Al igual que la automática auricular, también puede ser incesante y rebelde al tratamiento farmacológico, por lo que se debe indicar ablación con catéter.

      2. ***Taquicardia de Reentrada*** ("reciprocantes"): suelen ser "paroxísticas", el nodo AV participa en el circuito de reentrada. Son las taquicardias más frecuentes en la edad pediátrica, lo son menos en el neonato. Se producen por la falta de regresión de conexiones anómalas a nivel aurículo-ventricular (más frecuentemente), o intranodal (propias del adulto), presentes durante la vida fetal. Característicamente se inician de forma brusca, precedidas de una extrasístole y su cese también es súbito. En las taquicardias por reentrada AV podremos observar una onda P retrógrada tras QRS estrecho. Contrariamente, no existe onda P o se presenta inmediatamente posterior al QRS en las reentradas intranodales. El tratamiento inicial

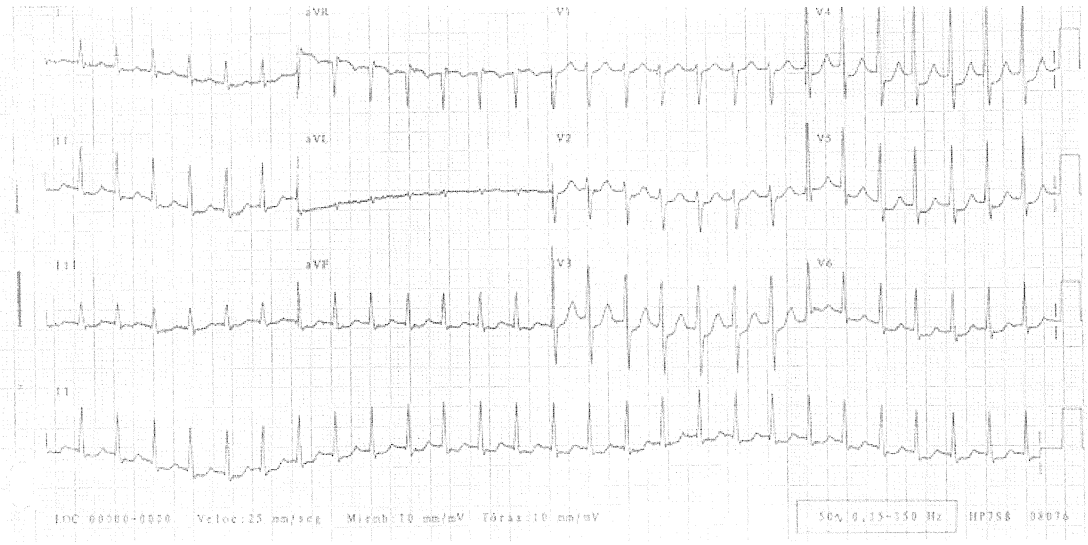
>> FIGURA 3. Flutter neonatal



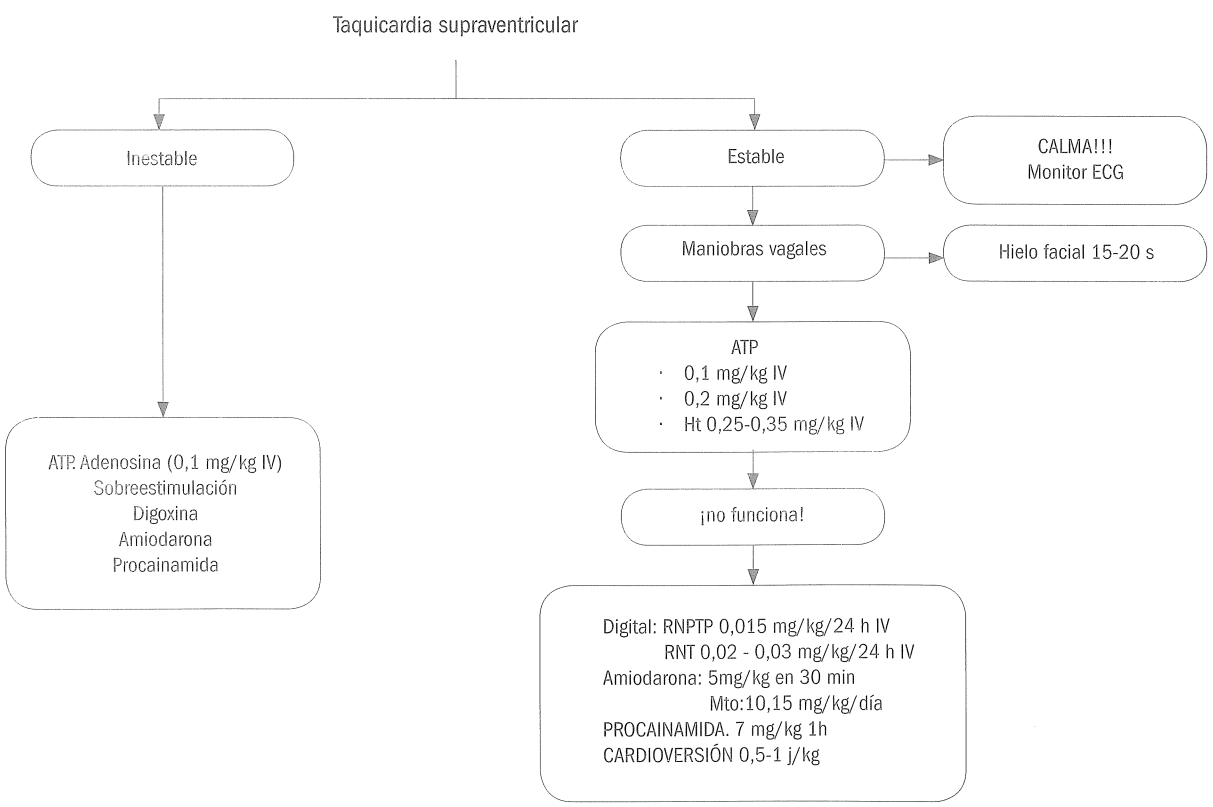
será una maniobra vagal (hielo facial); si no hay respuesta se indica ***adenosina.*** Si no revierte y el neonato está estable se podrá utilizar digoxina, amiodarona, propafenona o flecainida. Si existe inestabilidad hemodinámica, es indicación de cardioversión síncrona. (Figura 4).

En el Algoritmo 1 se expone el algoritmo de tratamiento de urgencia ante una ***taquicardia supraventricular.***

>> FIGURA 4. Reentrada nodal



>> ALGORITMO 1.



B. RITMOS ORIGINADOS EN EL VENTRÍCULO

QRS anchos y "abigarrados" con morfología de bloqueo de rama, ondas T en dirección opuesta, y disociados con respecto a las ondas P. Los ritmos originados en los ventrículos pueden ser:

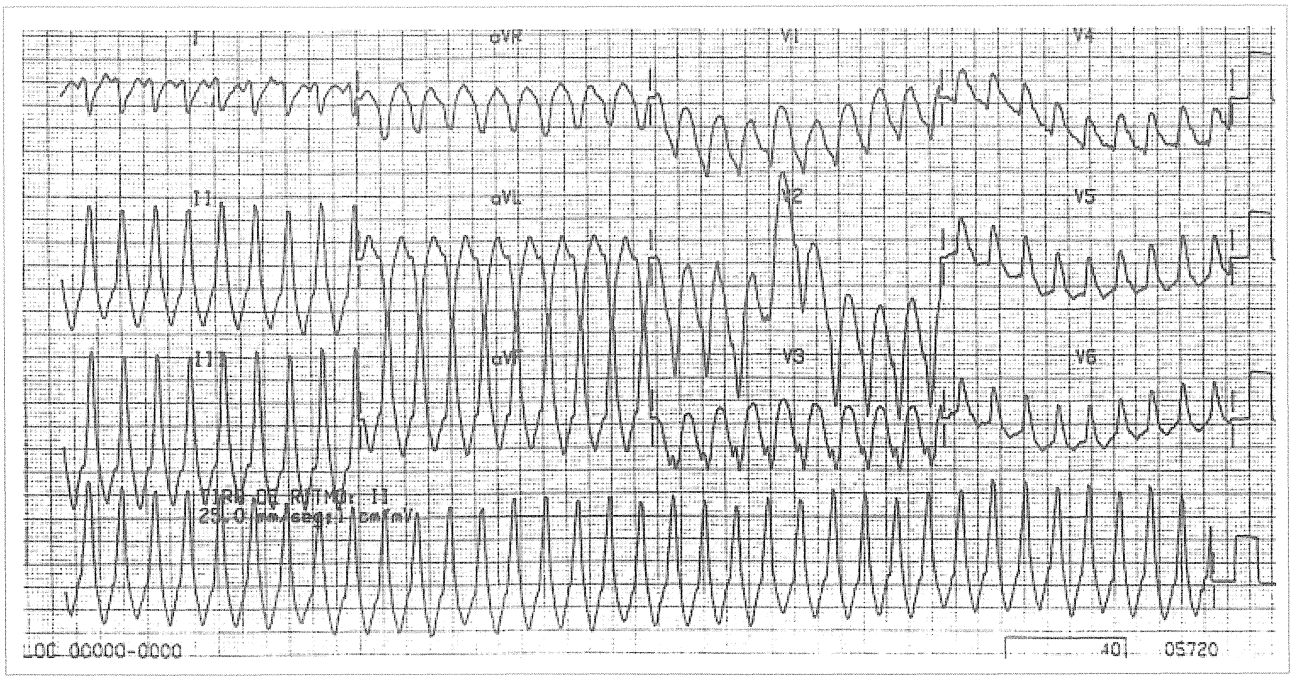
1. ***Extrasístoles ventriculares***: consisten en complejos QRS que se adelantan (prematuros). Tienen la onda T en sentido opuesto al QRS y presentan por lo general "pausa compensadora" completa. Se pueden producir "latidos de fusión" (complejos QRS intermedios entre el QRS sinusal y la extrasístole, generalmente precedidos de onda P y con un PR corto). Pueden tener una única morfología (más frecuentemente) o ser polimorfos, en función de su periodicidad de aparición serán: "bigeminados" -cada complejo QRS anormal alterna con un QRS normal regularmente, "trigeminados" -cada QRS anormal (extrasístole) es seguido de 2 QRS normales. Se pueden apreciar en "parejas" -2 o más QRS anormales. Son frecuentes en niños sanos, si bien en ocasiones, se han relacionado con la presencia de falsos tendones intraventriculares. Las extrasístoles aisladas son benignas, y no precisan estudios adicionales si son monomorfas y disminuyen con el ejercicio. Son de "mal pronóstico" si se asocian a cardiopatía, si hay antecedentes familiares de muerte súbita, si aumentan con el ejercicio, si son "multifocales", si se presentan en rachas con síntomas clínicos, o si son incesantes.
2. ***Taquicardia ventricular***: > de 3-5 extrasístoles ventriculares a una frecuencia de 200-500/min. Los QRS son anchos, mono o polimórficos, siempre con ondas T opuestas. La denominada "***Torsada de Punta***" es una forma de taquicardia ventricular (TV) polimórfica y paroxística durante la cual hay cambios progresivos en la amplitud y polaridad del QRS separados por un complejo de transición estrecho, se ven en el síndrome del QT largo. Las causas de las TV, similares a las de las extrasístoles, indican en general una patología miocárdica seria; el gasto cardíaco puede disminuir de manera notable y derivar a una fibrilación ventricular. El tratamiento de una TV será con cardioversión "sincronizada" si el paciente está inconsciente o en bajo gasto, o con lidocaína si la situación no es tan grave (Figura 5).
3. ***Fibrilación ventricular***: los QRS son "bizarros", de anchura y configuración diversa, y la frecuencia es rápida e irregular. El compromiso hemodinámico es grave y fatal. Precisa de maniobras de resucitación inmediatas incluyendo la "desfibrilación"

En el Algoritmo 2 se expone el algoritmo de actuación de urgencia ante ***taquicardia ventricular neonatal***

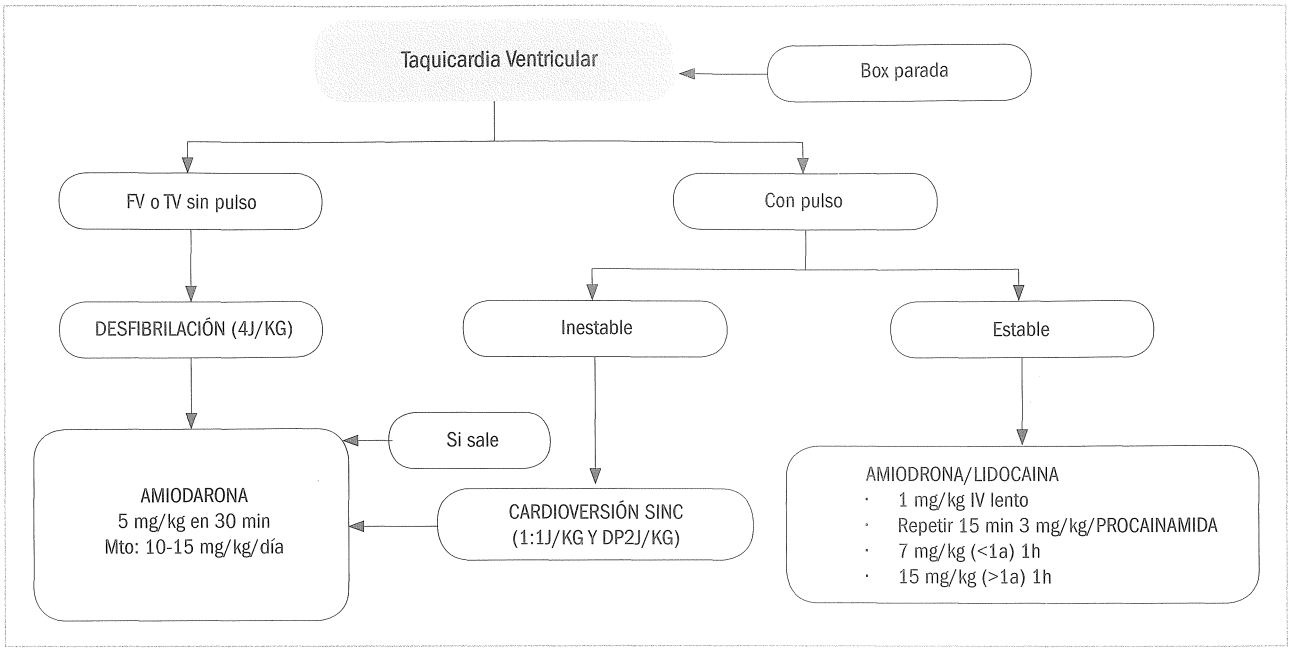
RITMOS CARDÍACOS LENTOS

Se denomina ***bradiarritmia*** a la alteración del ritmo cardiaco -regular o irregular- con frecuencia cardíaca inferior a la correspondiente con la edad, <90 lpm en 1ª semana de vida y <107 en las 3 siguientes semanas. Se deben a una alteración del automatismo sinusal, o a bloqueo de la conducción sino auricular o aurículo-ventricular de mayor o menor grado. Pueden ser congénitas, pero generalmente son secundarias a patología subyacente y/o postquirúrgicas. En el período neonatal, la más frecuente es el ***bloqueo aurículo-ventricular completo congénito***. Se diagnostican generalmente mediante electrocardiografía y requieren tratamiento sólo cuando son sintomáticas o repercuten termodinámicamente.

>> FIGURA 5. Taquicardia ventricular



>> ALGORITMO 2.



>> TABLA 1. Se exponen los diferentes ***tipos de bradiarritmias***

DEPRESIÓN DE LA FUNCIÓN DEL NODO SINUSAL	BLOQUEO SINOAURICULAR	BLOQUEO AURÍCULO-VENTRICULAR
Bradicardia sinusal	Primer grado	Primer grado
Arritmia sinusal	Segundo Grado	Segundo grado
Paro sinusal	Tercer grado	Tercer grado

- **TIPOS de bradiarritmias.** Pueden deberse a depresión de la función del nodo sino auricular manifestándose como bradicardia sinusal, arritmia sinusal o paro sinusal. Cuando existe una alteración de la conducción del nodo sinusal a la aurícula, se denomina bloqueo sino auricular, cuando el bloqueo es aurículo-ventricular existe una alteración en la conducción de impulsos de la aurícula al ventrículo. Al mismo tiempo, también pueden ser de primer, segundo o tercer grado – completo-.

I. DEPRESION DE LA FUNCIÓN DEL NODO SINUSAL

1. **Bradicardia sinusal:** La mayoría de las ocasiones es fisiológica sin repercusión clínica y no requiere tratamiento. Puede deberse a:

- hipertono vagal.
- hipertensión intracraneal.
- apnea obstructiva.
- fármacos.
- hipotermia.
- hipoxia, EHI.
- infecciones.
- postoperatorio de determinadas cardiopatías.
- causa congénita (presente al nacimiento): hipotiroidismo o disfunción sinusal generalmente ligada a determinadas cardiopatías congénitas con dilatación auricular derecha (Ebstein, ***heterotaxia*** (***poliesplenia***), ventrículo único).

La mayoría de las veces no produce síntomas, aunque puede manifestarse con astenia, fatiga con las tomas alimentarias o síncope. El diagnóstico es electro cardiográfico. Puede indicarse un Holter 24 hs -para evaluar las frecuencias cardiacas más bajas y/o presencia de pausas. A veces es necesario recurrir a test farmacológico bradicardizante o taquicardizante (atropina), o inducir bloqueo autonómico con propanolol y atropina para evaluar la frecuencia cardiaca intrínseca. Es excepcional recurrir al estudio electrofisiológico para su diagnostico. Generalmente tienen buen pronostico y solo en casos sintomáticos con repercusión hemodinámica es necesario el implante de un ***marcapasos*** para estimulación permanente -siempre y cuando no exista una causa externa subyacente tratable-. Según las últimas guías publicadas, la recomendación de estimulación cardiaca permanente se plantea en niños con frecuencia ventricular menor de 50 lpm, o con < de 70 lpm en aquellos que presentan cardiopatía estructural (Clase I, nivel de evidencia B/C). También está

recomendado marcapasos para estimulación permanente en los que presentan un ritmo de escape ventricular con complejos QRS anchos y/o disfunción ventricular.

2. **Paro sinusal:** Es clínicamente significativa y se considera patológica cuando produce pausas superiores a 2 segundos en el neonato, la mayoría de las ocasiones obedece a isquemia aguda, accidente cerebro vascular o intoxicación digitálica; la causa congénita es excepcional. En presencia de síntomas, el tratamiento es el implante de marcapasos.

II. BLOQUEO SINOAURICULAR

En la mayoría de las ocasiones es de causa degenerativa. En niños puede observarse en el contexto de una infección miocárdica connatal. Esta entidad es difícil de valorar con el ECG ya que la actividad del nodo sinusal no tiene expresión eléctrica de superficie y a menudo se confunde con alguna de las anteriores entidades. Se distingue del paro sinusal en que la pausa siempre es un múltiplo del intervalo PP. Puede ser de 3 tipos:

- **Primer grado:** Enlentecimiento de la conducción del impulso del nodo sinusal a la aurícula pero siempre se conduce.
- **Segundo grado:** Algunos impulsos se bloquean y no llegan a la aurícula
  - Tipo I (***Wenckebach***): acortamiento del intervalo PP progresivo hasta que uno se alarga bruscamente (Figura 6)
  - Tipo II: No acortamiento PP, pausa súbita que es múltiplo de PP (Figura 7)
  - Tercer grado: Ningún impulso se transmite, existe ritmo de escape auricular o nodal. Generalmente no requiere tratamiento y sólo en bradicardias sintomáticas se requerirá ímplate de marcapasos

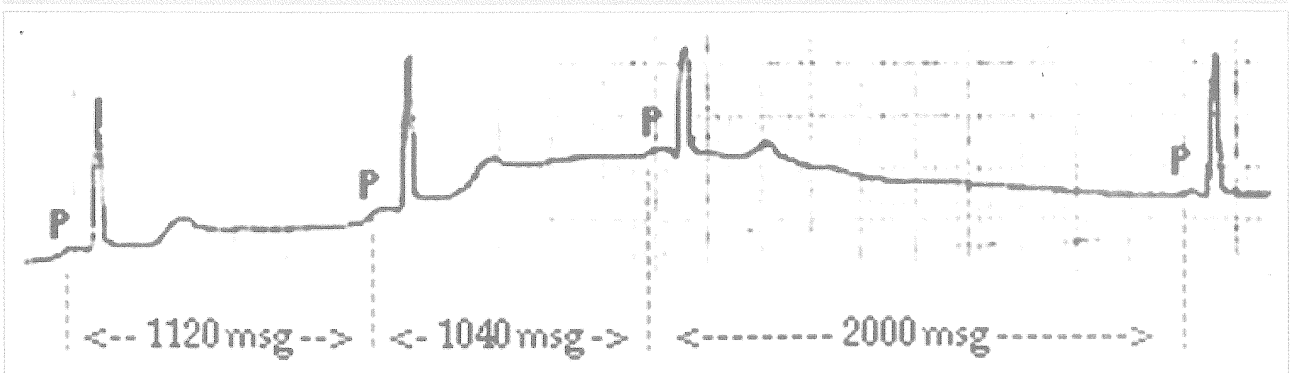
III. BLOQUEO AURÍCULO-VENTRICULAR

El intervalo PR es la expresión de la activación auricular, nodo aurículo-ventricular (AV), las ramas del haz de His y fibras de Purkinje. Cualquier alteración a estos niveles se traducirá en un trastorno de la conducción aurículo-ventricular de mayor o menor grado.

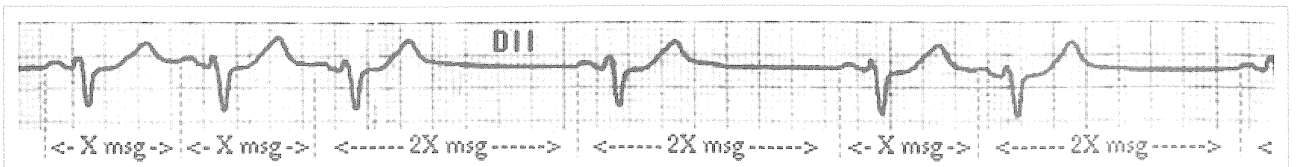
Al igual que los bloqueos sino auriculares pueden ser:

- **De primer grado:** Todos los impulsos son conducidos, aunque más lentamente. Esta entidad puede encontrarse en determinadas cardiopatías congénitas como el Ebstein, drenaje venoso anómalo, comunicación interauricular o transposición de grandes arterias. También en el hipotiroidismo y determinadas alteraciones iónicas como la hipopotasemia. Generalmente no tienen repercusión clínica y no necesitan tratamiento salvo corregir causa subyacente.
- **De 2º grado tipo *Mobitz I*** (Wenckebach): El intervalo PR se alarga hasta que una P no conduce. Puede encontrarse en sujetos sanos con hipertono vagal, y en enfermedades inflamatorias miocárdicas o degenerativas. No suele tener repercusión clínica ni progresan a bloqueo de tercer grado, rara vez requieren tratamiento. (Figura 8).
- **De 2º grado tipo *Mobitz II*:** No existe alargamiento PR, súbitamente una onda P no conduce. Suele encontrarse en enfermedades degenerativas. Pueden dar clínica de síncope y evolucionar a bloqueo de tercer grado. En ocasiones requieren el implante de un marcapasos (Figura 9).
- **Bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado "completo":** ausencia de conducción eléctrica entre aurículas y ventrículos. En el ECG de superficie se observa la presencia de un ritmo auricular en general más rápido que el ventricular, por

>> FIGURA 6. Bloqueo sino auricular de 2º Grado tipo I



>> FIGURA 7. Bloqueo sinoauricular de 2º Grado tipo II



lo que hay más ondas P que QRS. Los intervalos R-R son constantes y el PR es variable, el ***ritmo de escape*** puede ser nodal o ventricular (figura 10). Aunque puede aparecer de forma aislada, con mayor frecuencia se encuentra en enfermedades degenerativas, isquémicas o en el postoperatorio precoz y/o tardío de la cirugía cardiaca; existen formas familiares asociadas al cromosoma 3p21 (enfermedad de ***Lenegre***) y al cromosoma 19q13.

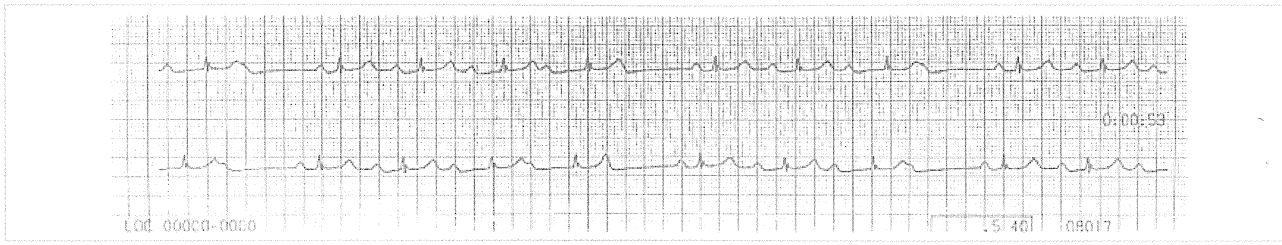
ALGO MÁS ACERCA DEL BLOQUEO AV COMPLETO

En la población infantil, la causa más frecuente es la congénita -aislada o familiar- presentando una incidencia variable entre 1/10.000 y 1/20.000 nacidos vivos. Se puede asociar a malformación cardíaca entre un 25-50% (transposición de las grandes arterias, síndromes poliesplénicos, defecto del septo aurículo-ventricular y ventrículo único). Se reconocen dos causas primarias:

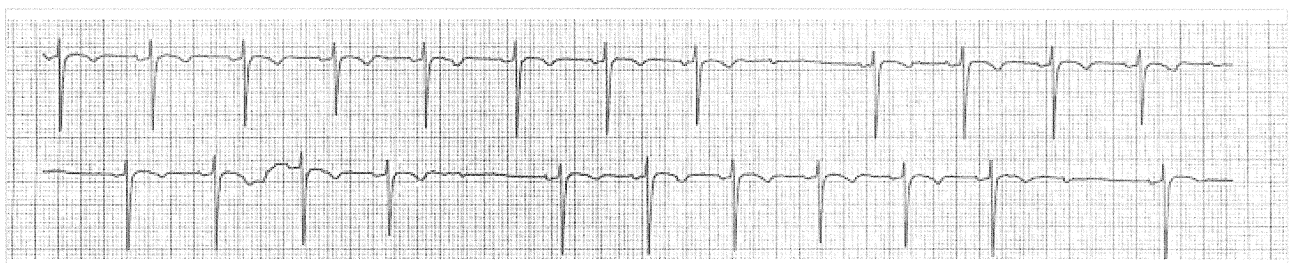
1. malformación del tejido de conducción cardiaco a nivel AV,
2. destrucción del mismo por distintos agentes -infecciones (miocarditis, endocarditis), hemorragias, presencia de enfermedades autoinmunes maternas y/o colagenosis [***Lupus Eritematoso Sistémico*** (LES), síndrome de ***Sjögren***, artritis reumatoide o ***dermatomiositis***].

Siendo estas últimas las más frecuentes, representan el 60-70% de todos los bloqueos congénitos. Se caracterizan por presentar

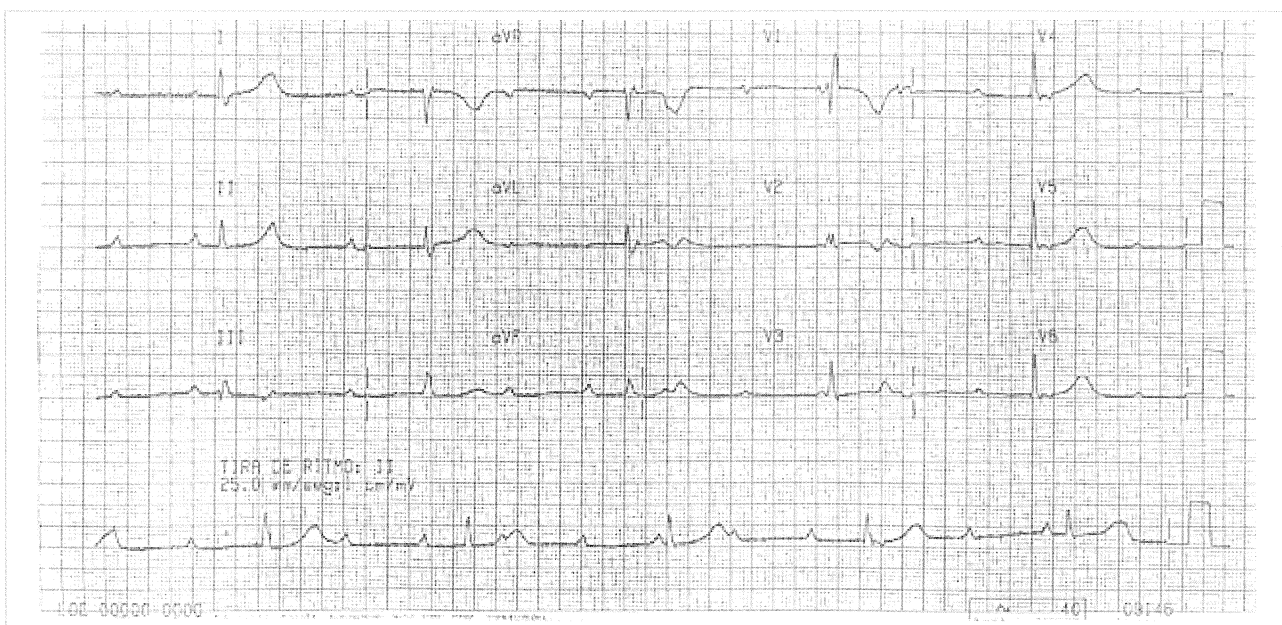
>> FIGURA 8. Bloqueo aurículo-ventricular de 2º grado tipo Mobitz I



>> FIGURA 9. Bloqueo aurículo-ventricular de 2º grado tipo Mobitz II



>> FIGURA 10. Bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado



anticuerpos IgG antinucleares ***anti-SSA/Ro*** y ***anti SSB/La*** que son transferidos de la madre al feto a través de la placenta, uniéndose al Ag Ro y La cardíacos. Su determinación en el suero resulta positiva hasta los 4 meses de vida. Afectan al miocardio y tejido de conducción en forma de inflamación y posterior fibrosis, produciendo un daño inmunológico irreversible en el tejido cardiaco del feto en desarrollo, que acaba por producir el bloqueo aurículo-ventricular. En algunos niños con madres portadoras de LES, el bloqueo cardiaco no está presente al nacer pero se desarrolla entre los 3 y los 6 meses de edad; la madre puede tener activa la enfermedad, o con mayor frecuencia, desconocerla y estar asintomática durante el embarazo y al momento del parto, siendo el primer signo el cuadro de bloqueo feto-neonatal u otras manifestaciones (cutáneas, hematológicas) del neonato. El bloqueo cardíaco congénito (BCC) no siempre es completo o permanente y su grado puede incrementarse con el tiempo. Existe una asociación entre el bloqueo cardíaco congénito y algunos tipos de HLA, maternos o fetales (HLA-DR3, HLA-A1 y HLA-B8).

El diagnóstico prenatal de BCC puede realizarse desde la semana 11-12 de gestación por vía transvaginal mediante ecocardiografia –en especial modo M-: se objetiva bradicardia fetal extrema por disociación AV. La tolerancia fetal es en general buena y no tiene síntomas clínicos hasta el nacimiento. Sin embargo, en algunos casos se tolera mal la baja frecuencia, detectándose la siguiente secuencia cronológica:

- disfunción ventricular.
- insuficiencia cardiaca.
- cardiomegalia.
- ***ascitis.***
- ***derrame pericárdico.***
- ***hidrops.***
- sufrimiento fetal que puede llegar al extremo de ocasionar la muerte intraútero.

Los neonatos con éste tipo de arritmia y cardiopatía estructural suelen presentar sintomatología ya en los primeros días de vida, en los restantes no ocasiona síntomas hasta meses o años mas tarde. En neonatos, la clínica más frecuente es la de insuficiencia cardiaca y la frecuencia cardíaca suele ser ≤ de 50 lpm. En casos de ***lupus neonatal***, además del BCC pueden presentarse lesiones cutáneas, hepatopatía, trombocitopenia, neutropenia con afectación pulmonar y/o neurológica. Los lactantes mayores pueden presentar terrores nocturnos, cansancio e irritabilidad. En niños de mayor edad, el bloqueo AV puede ser asintomático, o presentar expresión clínica –mareos con o sin síncope [episodios de ***Stokes-Adams***]. En todos los casos debe realizarse ecocardiograma para descartar cardiopatía estructural, tumores, o derrame pericárdico; al tiempo se cuantificará la función sistólica del ventrículo izquierdo. Se realizará igualmente registro de ***Holter*** de 24 horas para determinar la frecuencia mínima y la respuesta con el ejercicio, ambos datos son importantes para decidir el tratamiento. En los casos neonatales se deberá realizar serología para anticuerpos ***Anti-Ro*** y ***Anti-La*** a la madre y al niño, aunque la madre no presente ningún síntoma. El pronóstico neonatal del BCC es bueno en aquellos casos de recién nacidos en los cuales no se detectan otras anomalías cardiacas. En los casos que mantienen una frecuencia cardiaca entre 50 y 70 lpm, la evolución clínica es buena; el desarrollo psicomotor es adecuado y no suelen presentarse crisis de Stokes–Adams. Estudios de seguimiento de estos pacientes -hasta los 30 o 40 años de edad- han demostrado un pronóstico favorable para este tipo de bloqueo, siendo reservado en los casos con malformaciones cardiovasculares asociadas. Los principales factores que ensombrecen el pronóstico en el recién nacido y lactante pequeño son:

- insuficiencia cardíaca.
- frecuencia ventricular menor de 50 por min.
- episodios de bradicardia acentuada durante el sueño (menos de 30 lpm).
- marcapaso bajo o cambiante.
- ***QT prolongado.***
- bloqueos de rama.

En el recién nacido y lactante pequeño, la insuficiencia cardiaca y la frecuencia ventricular fija por debajo de 50 por min son indicación de tratamiento médico; y si este fracasa, de implantación de ***marcapaso*** transitorio o permanente. En niños y adolescentes asintomáticos debe realizarse seguimiento con ECG y ecocardiograma periódicos, porque el paciente puede comenzar con síntomas a cualquier edad. Existe un mortalidad precoz de un 8% en pacientes sin cardiopatía y de un 28% cuando existe un defecto cardíaco estructural. El tratamiento de urgencia cuando existe disfunción ventricular o bradicardia severa es la perfusión intravenosa de isoproterenol y el implante de marcapasos temporal o definitivo según se requiera. Estudios recientes sugieren que el implante de un marcapaso, incluso en pacientes asintomáticos, puede prevenir el síncope y mejorar la supervivencia. Se han propuesto diversos criterios (frecuencia cardíaca media, pausas, cardiopatía estructural, intervalo QT y tolerancia al ejercicio) para una selección apropiada de los candidatos a la estimulación permanente.

LECTURA RECOMENDADA

- Nadas`s Pediatric Cardiology. 2º Ed. J. F. Keane y cols. Saunders, Elsevier 2006.
- Tanel RE, Rhodes LA. Fetal and neonatal arrhythmias. Clin Perinatology 2001; 28(1): 187-207.
- Goraya JS, Basu S, Parmar VR. Fetal and neonatal extrasystoles. Indian Pediatr 2000; 37: 784-786
- Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E.: Normal ECG standards for infants and children. Pediatr Cardiol 1979–1980; 1:123–131.
- Villain E, Butera G, Bonnet D, Acar P, Aggoun Y, Kachaner J. Neonatal ventricular tachycardia. Arch Mal Couer Vaiss 1998; 91(5): 623-9 8.
- Virdi VS, Bharti B, Poddar B, Basu S, Parmar VR. Ventricular tachycardia in congenital adrenal hyperplasia. Anaesth Intensive Care 2002; 30: 380-381. 9.
- Singh D, Dutta S, Narang A. Hyperkalemia and ventricular tachycardia in ELBW infant. Indian Pediatr 2003; 40(1): 64-66. 10.
- Schwartz P, Garson, Jr A, et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. Eur Heart J 2002; 23:1329-44.
- Bayés de Luna A., López Sendón J, Attie F, Alegría Ezquerra E. Cardiología clínica. Barcelona. Ed. Masson. 2003.
- Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. J Am Coll Cardiol 1997;29:194 -201.
- Merino JL. Arritmología clínica. Madrid, Momento Médico Iberoamericano, 2003.
- Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA et al. Heart Rhythm. ACC/AHA/HRS 2008. Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities 2008; 5(6):e1-62.
- Rodriguez Padial L. Curso básico de electrocardiografía. Bases teóricas y ampliación diagnóstica. Madrid. 2ª ed. Edicomplet, 2004.
- Zoob M, Smith KS,. The etiology of complete heart-block. Br. Med J. 1963;5366:1149.
- Wang DW, Viswanathan PC, Balser JR. Clinical genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block. Circulation 2002; 105:341.
- Brink PA, Ferreira A, Mooldam JC. Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13. Circulation 1995;91:1633.
- Michaelsson M, Engle MA: Congenital complete heart block: An international study of the natural history. Clin Cardiol 1972; 4:86-101.
- Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. Clin Cardiol 1972; 4: 86-101.
- Comas C, Mortera C, Figueras J, Guerola M, Mulet M, Cararach V et al. Bloqueo auriculo ventricular completo congénito. Diagnóstico prenatal y manejo perinatal. Rev Esp Cardiol 1997; 50: 498-506.
- Finkelstein Y, Alder Y, Harel L, Nussinovitch M, Youinou P. Anti-Ro(SSA) and anti-La(SSB) antibodies and complete congenital heart block. Ann Intern Med 1997;148 (3):205-8.Keane JF, Lock JE, Fyler DC. Cardiac arrhythmias. En: Nadas´ Pediatric Cardiology. Philadelphia Saunders Elsevier 2006. 2ª Edition; cap.29, p.509.
- Brucato A, Franceschini F, Gasparini M, De Juli E, Ferraro G, Quinzanini M et al. Isolated congenital complete heart block: long-term outcome of mothers, maternal antibody specificity and immunogenetic background. J Rheumatol 1995; 22: 533-540.
- Chan FY, Ghosh A, Tang M, Lam C. Simultaneous pulsed Doppler velocimetry of fetal aorta and inferior vena cava. Diagnosis of fetal congenital heart block; two case reports. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990; 35: 89-95.
- Borrego Oliva S, Borrego Abid-Alli M, Oliva Bravo S. Bloqueo aurículo-ventricular congénito. Reporte de un caso. Rev Cubana Cardiol 2001;15(1):56-60.
- Glatz AC, Gaynor JW, Rhodes LA et al. Outcome of high-risk neonates with congenital complete heart block paced in the first 24 hours after birth. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 136(3):767-73.
- Chelliah YR. Ventricular tachycardia associated with hypoglycemia. Anaesth Intensive Care 2000; 28: 698-700.
- Oter Rodríguez R, De Juan Montiel J, Roldan Pascual T, Bardají Ruiz A, Molinero de Miguel E. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en marcapasos. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 947-966.
- Perez-Piaya R, Garcia San Miguel M, García de Alvaro M, Almendral J, Cazzaniga M. Flutter auricular de presentación fetal: aportación de dos casos. Rev Esp Pediat 2007; 63: 500.
- Martinez Valles T, Solares M, Maestre A, Cazzaniga M. Diagnóstico ecográfico de bloqueo completo cardíaco congénito: valor predictivo de enfermedad conectiva materna. Clin Invest Gin Obst 2000; 27:190-2.
- Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Circulation 1999; 99: 406-410.

9 EL FETO CON CARDIOPATÍA

Mario Cazzaniga | Fernando Jiménez | Marta Santorum

Las cardiopatías fetales constituyen las malformaciones mayores más frecuentes en el feto. Se trata sin duda de una patología fetal de gran trascendencia, cuya incidencia es de 7-11/1.000 nacidos vivos. Aunque existen factores maternos, familiares y/o fetales que explican su presencia, 90% de ellas se presenta en gestaciones sin riesgo previo conocido para desarrollarlas. En los últimos años, la tecnología ecocardiográfica ha mejorado sensiblemente, de modo que, con personal experimentado en esta modalidad de imagen, se puede diagnosticar con confiabilidad un buen número de malformaciones cardíacas. Aun así, se puede afirmar que alrededor de 30-40% de cardiopatías no se diagnostica usualmente en la población gestante general. Dado que muchas de ellas -las más severas y complejas- precisarán el nacimiento del feto en un centro de III nivel con tecnología apropiada y personal cualificado para contener el modelo circulatorio fetal hasta su solución quirúrgica definitiva, es obligado intensificar los esfuerzos para optimizar su pesquisa prenatal.

Debemos reconocer la complejidad del estudio de un órgano en movimiento, en un feto que se mueve dentro del claustro materno. Con los equipos diagnósticos actuales y la simplificación de los cortes ecográficos para acceder a un estudio prácticamente completo del corazón, parece superada la época en que el "corte de las cuatro cámaras" parecía el único acceso posible al estudio del corazón fetal. En este capítulo abordaremos las peculiaridades de la circulación fetal, los diferentes tipos de estudio cardíaco fetal y sus indicaciones, el corazón fetal normal y patológico, y puntualizaremos aquellos defectos severos cuyo diagnóstico prenatal es clave para mejorar el pronóstico extrauterino.

EL MIOCARDIO Y LA *CIRCULACIÓN FETAL*

Existen definidas diferencias entre el sistema cardiovascular fetal respecto del postnatal "adulto", entre ellas se destacan: 1) los precursores miocitos del feto se replican e incrementan su número (hiperplasia), 2) el miocardio fetal es más rígido que su homónimo maduro -postnatal- debido al predominio de elementos no contráctiles (60% frente a 30%, respectivamente), 3) los mecanismos de relajación miocárdica fetal son menos eficientes y se representan mediante estudio Doppler por el predominio del llenado activo ventricular -contracción atrial, onda "A"- respecto del llenado precoz pasivo -onda "E"- usualmente destacado en el corazón adulto, y 4) capacidad limitada para aumentar el gasto cardíaco y/o incrementos de precarga. Esta condición de rigidez del miocardio fetal permite explicar por qué ante cualquier compromiso cardiovascular, el feto expresa la insuficiencia cardíaca con la secuencia: ascitis, edema e hydrops. Asimismo, se considera, que las estructuras que rodean al corazón tienen una apreciable influencia en el comportamiento fisiológico del corazón fetal.

En la vida postnatal existen dos territorios vasculares independientes que actúan en serie: el territorio pulmonar, donde se oxigena la sangre que proviene del retorno venoso sistémico, y el territorio arterial sistémico, que distribuye el flujo sanguíneo que reciben las cámaras izquierdas desde el pulmón a los distintos órganos y sistemas. No existe mezcla -cortocircuitos- de sangre oxigenada y no oxigenada. En el feto el modelo circulatorio se define como paralelo. La circulación de flujo procedente de las arterias umbilicales que se originan en las arterias ilíacas transporta una mezcla de sangre oxigenada y desoxigenada que llega a la placenta para ser plenamente oxigenada, al tiempo que se provee de nutrientes esenciales para el feto. Para este necesario intercambio, la placenta cuenta con una muy baja resistencia vascular, condición que permite la extensa distribución de flujo en su seno, y a su vez promueve el retorno circulatorio al feto. Una proporción elevada de este flujo sanguíneo es transportado por la vena umbilical hacia el ductus venoso (canal fetal venoso), la vena cava inferior y el atrio derecho, obviando el recorrido hepático. La ***válvula de Eustaquio*** y la angulación del ductus venoso en su conexión con la vena cava inferior redirigen el flujo hacia las cámaras izquierdas a través del foramen oval (canal fetal intracardíaco), de modo que esta sangre rica en oxígeno accede desde el ventrículo izquierdo al sistema coronario y al territorio vascular cerebral para su adecuada oxigenación. El flujo sanguíneo proveniente de la porción subesplácnica de la vena cava inferior (mitad inferior del cuerpo fetal) y la que procede de la vena cava superior, ambas desoxigenadas, accede al atrio derecho, cruza la válvula tricúspide y ya desde el ventrículo derecho se eyecta hacia la arteria pulmonar. Debido a la alta resistencia arteriolar del territorio pulmonar, solo 15-20% del gasto ventricular derecho recorre los vasos pulmonares, la proporción restante se dirige a través del ***ductus arterioso*** (canal fetal arterial) a la aorta descendente. Aproximadamente 2/3 de este volumen aórtico retorna por las arterias umbilicales a la placenta, el restante se distribuye en los órganos subdiafragmáticos (Figura 1).

La ***circulación pulmonar*** se interrelaciona estrechamente con el sistema cardiovascular fetal. Los vasos pulmonares -***arterias preacinares*** y venas pulmonares- se desarrollan contemporáneamente con el crecimiento del árbol bronquial, de manera que entre las semanas 16 y 28 de gestación, acontece la configuración definitiva de la unidad respiratoria básica (vasos y bronquiolos

acinares y preacinares). La resistencia y la presión arterial pulmonar es elvada ya antes de la semana 20, con escaso flujo pulmonar. La vasculatura pulmonar se muestra con capacidad de responder a suplementos de oxígeno administrados en la gestante a partir de la semana 30. La experimentación animal confirma que el flujo pulmonar aumenta conforme progresa el embarazo, de modo que se incrementa desde un 13-15% del gasto cardíaco al inicio a un 20-25% en el último 1/3 de la gestación. Se entenderá entonces que la armónica interrelación durante el desarrollo del corazón y el pulmón fetal se rompe en presencia de determinadas cardiopatías congénitas.

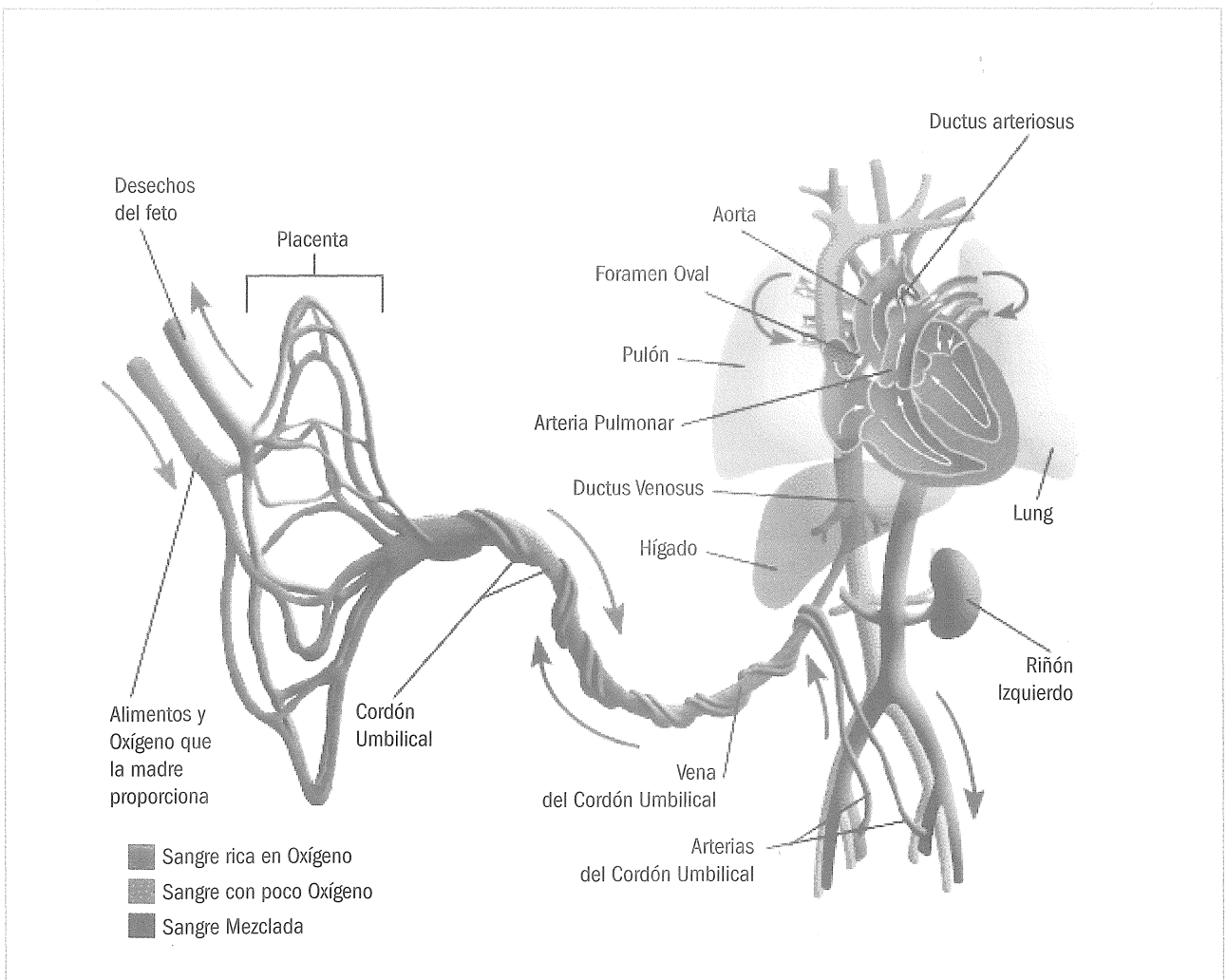
ESTUDIO DEL CORAZÓN FETAL: *ECOCARDIOGRAFÍA FETAL*

La primera exploración ecocardiográfica transabdominal del corazón fetal se propone entre las semanas 16 y 20. La ventana acústica es óptima en esta etapa gestacional y el diagnóstico de malformaciones cardíacas mayores es apreciablemente confiable. Detectado el defecto cardíaco, se le plantea a la embarazada la secuencia de potenciales acontecimientos clínicos, intervencionistas y/o quirúrgicos postnatales, así como el pronóstico a largo plazo de la patología. La información a la gestante debe ser cara a cara, simple y realista. Si la paciente decide continuar el embarazo, se sugiere reexploración a partir de la semana 30 con vistas a definir el comportamiento fisiopatológico que el defecto produce y planear el lugar de III nivel donde se llevará a cabo el parto. En el año 2.006, la Sociedad Internacional de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) dividió las exploraciones cardíacas fetales en tres grupos: básica, básica extendida y ecocardiograma fetal (Figura 2).

BÁSICA

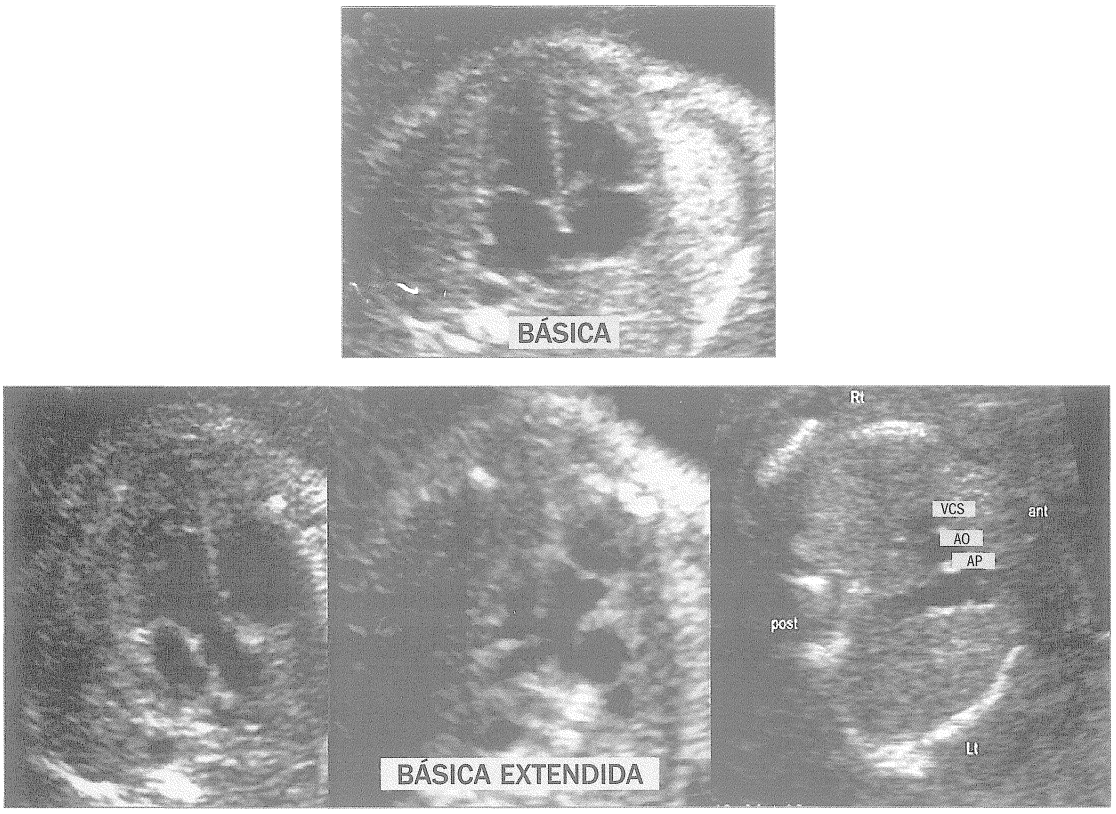
Incluye el corte clásico de las cuatro cámaras cardíacas, en el que no sólo es necesario comprobar la existencia de éstas, sino también estudiar el eje del corazón, la posición y el tamaño cardíacos, la permeabilidad del foramen oval abierto hacia la AI, la inserción y la permeabilidad de las válvulas aurículo-ventriculares, el tamaño de ambos ventrículos con

>> FIGURA 1.



Esquema de la circulación fetal.

>> FIGURA 2.



Estudio ecocardiográfico progresivo. Básica: corte 4 cámaras. Extendida: visualización de los tractos de salida y corte de grandes vasos. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. Ao: aorta. AP: arteria pulmonar. VCS: vena cava superior. AD: atrio derecho. AI: atrio izquierdo.

su identificación morfológica (banda moderadora en el ápex del ventrículo derecho), el ritmo cardíaco, y la ausencia de derrame pericárdico, entre otros aspectos.

BÁSICA EXTENDIDA

Añade a lo anterior el estudio de la salida de las grandes arterias -aorta y pulmonar-, la conexión con sus respectivos ventrículos y el cruce espacial entre ambos vasos. En fetos de "bajo riesgo" con estudio normal, no se requiere mayor profundización según la citada guía para el despistaje de cardiopatías congénitas.

ECOCARDIOGRAMA FETAL

Practicado por personal experto, se debe añadir a lo anterior el análisis del situs víscero-atrial, de la conexión de las venas pulmonares y sistémicas, el mecanismo funcional del foramen oval, la conexión y las relaciones de los grandes vasos, la visualización del arco aórtico y el ductus arterioso; todo ello se complementa con técnica Doppler color y pulsado. Una aproximación muy interesante y relativamente sencilla a este "ecocardiograma fetal" lo constituye la propuesta de estudio del corazón fetal formulada por Yagel. Su ilustración puede resultar estimulante para aquellos especialistas con interés en el campo ecográfico fetal. Como se puede observar en la Figura 3, permite un estudio del corazón y de los grandes vasos en cinco cortes axiales que, ordenados de abajo hacia arriba, posibilitan una exploración prácticamente completa de las principales estructuras cardiovasculares. Completan el ecocardiograma del corazón fetal algunos cortes realizados en el eje longitudinal del feto, particularmente importantes en el estudio del drenaje de las venas cavas en aurícula derecha, el arco aórtico y sus ramas, y la curva que describe el ductus arterioso.

FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Si bien la mayoría de las cardiopatías congénitas, arritmias y/o disfunción cardiovascular, ocurre en fetos sin parámetros de riesgo para su aparición, existe una serie de factores tanto maternos, como familiares y del propio feto, que por sí mismos indican la realización de un ecocardiograma fetal completo.

Las indicaciones propuestas por la ISUOG son:

Maternas:

- Familiar de primer grado afecto de cardiopatía.

- Enfermedades metabólicas: diabetes, fenilcetonuria.
- Infecciones maternas: parvovirus B 19, rubeola, cosxackie.
- Exposición a teratógenos cardíacos: retinoides, fenitoína, carbamacepina, litio, ácido valpróico.
- Ingesta materna de corticoides y antiinflamatorios no esteroideos.
- Presencia de anticuerpos maternos: Anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB).

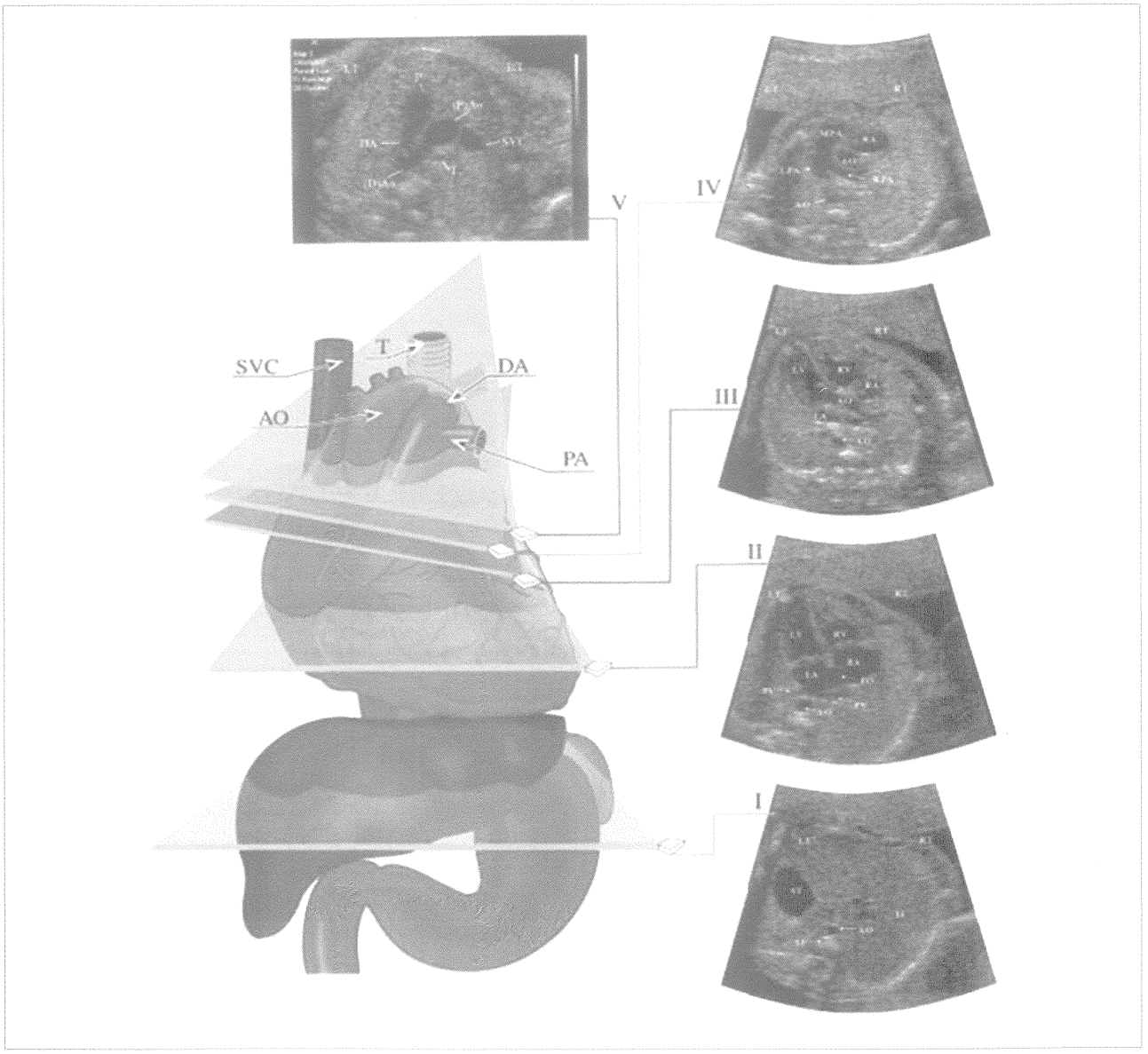
Fetales:

- Sospecha de cardiopatía (4 cámaras y/o tractos de salida anormales).
- Cariotipo fetal anómalo.
- Anomalía mayor extracardíaca.
- Translucencia nucal anómala (> p95 para la edad gestacional).
- Frecuencia y/o ritmo cardíaco anómalo.
- Hydrops no inmune.

Familiares:

- Esclerosis tuberosa.
- Síndromes: ***Noonan, Turner, Marfan.***
- Miocardiopatía hipertrófica familiar.

>> FIGURA 3.



Examen ecocardiográfico propuesto por Yagel: Corte I: posición relativa de columna, aorta descendente, estómago, VCI y vena umbilical. Corte II: clásico de las cuatro cámaras cardíacas. (entre éste y el anterior podemos definir el situs cardíaco). Corte III: salida de aorta del ventrículo izquierdo. Corte IV: salida de arteria pulmonar del VD, dando sus ramas. Corte V: arco del ductus, arco aórtico, VCS. Posición relativa entre arco aórtico y tráquea. VCI: vena cava inferior, otras abreviaturas ver Figura 2. Referencia 9.

PRINCIPALES *PATOLOGÍAS CARDÍACAS FETALES*

CORTE CUATRO CÁMARAS:

CARDIOPATÍA	INCIDENCIA CC	ECOGRAFÍA	CARDIOPATÍAS ASOCIADAS	OTRAS MALFORMACIONES
Atresia Estenosis mitral	1,5% 1/10.000 NV	Asimetría de cavidades izquierdas pequeñas. No llenado de VI o mínimo.	Atresia/estenosis aórtica. CIV.	Arteria umbilical única. Trisomías 13, 18.
Atresia Estenosis tricuspídea	2,2% 1/4.000 NV	Asimetría de cavidades derechas pequeñas. No llenado VD o mínimo.	CIV. TGV.	Delección 22q (11). (CATCH 22).
Anomalía de Ebstein	0,3-0,5% 1/20.000 NV	Inserción tricuspídea apical. Cardiomegalia. Dilatación de AD. Insuficiencia tricúspide.	Estenosis pulmonar.	Posible insuficiencia cardíaca congestiva. Hydrops.
Doble entrada (ventrículo único)	1.2-2% 1/15.000 NV	Ausencia de septo interventricular. Dos válvulas A-V conectadas a un solo ventrículo.	Estenosis subpulmonar o aórtica.	
CIV	30% 1/300 NV	Defecto del septo interventricular con bordes hiperecogénicos y flujo color bidireccional.	Descartar patología de los tractos de salida en los defectos septales.	Síndromes de Apert, Zellweger. Defectos extracardíacos 25-50% casos. Trisomías 13, 18, 21.
Defecto del septo A-V (Canal)	3-7% 1/10.000 NV	Ausencia del punto de confluencia de la válvula y los septos (cruz del corazón). Septos atrial y ventricular no contactan. Válvula A-V única.	Coartación aórtica. Doble salida VD. Estenosis pulmonar.	Asplenia. Trisomías 18, 21. Delección 8p. Síndrome Ellis-Van-Creveld.

CORTE GRANDES VASOS:

CARDIOPATÍA	INCIDENCIA CC	ECOGRAFÍA	CARDIOPATÍAS ASOCIADAS	OTRAS MALFORMACIONES
Atresia/Estenosis aórtica	3-6% 1/2.500 NV	VI dilatado e hipocontráctil. Estenosis Ao con flujo turbulento. Flujo reverso en FOP y arco Ao.	Estenosis mitral. Fibroelastosis en casos avanzados.	Sd. de Turner, Noonan, Shone, Williams. Delección. 22q (11). (CATCH 22)
Atresia/Estenosis pulmonar	5-10% 1/1.500 NV	VD pequeño e hipocontráctil. AP pequeña. Flujo reverso en ductus arterioso.	Regurgitación tricuspídea.	Sd. de Turner, Williams, Noonan. Rubéola congénita. Trisomía 18.
Tetralogía de Fallot	5-10% 2/10.000 NV	CIV membranosa y cabalgamiento de aorta. Eje cardíaco horizontalizado. AP pequeña.	Arco aórtico derecho. CIA. Ausencia de válvulas pulmonares.	Delección 22q (11). Sd. alcohólico fetal. Trisomías 13, 18, 21.
TGV	10% 2/10.000 NV	Salida paralela de los grandes vasos. Aorta sale de VD y anterior, y pulmonar del VI y posterior. Imagen en cañón de escopeta.	CIV. Estenosis pulmonar subvalvular.	Diabetes materna. Ingesta materna de anfetaminas.
Tronco arterial único (Truncus)	1,5% 1/60.000 NV	Acabalgamiento de un solo vaso de gran tamaño. Válvula truncal insuficiente. CIV.	Ausencia del ductus arterioso. Atresia valvular A-V. Arco aórtico derecho.	Delección 22q (11).
Ventrículo derecho de doble salida	3% 1/15.000 NV	Salida de los vasos en paralelo desde el VD. Aorta anterior.	CIV.	Delección 22q (11). Trisomías 9, 13, 18, 21.

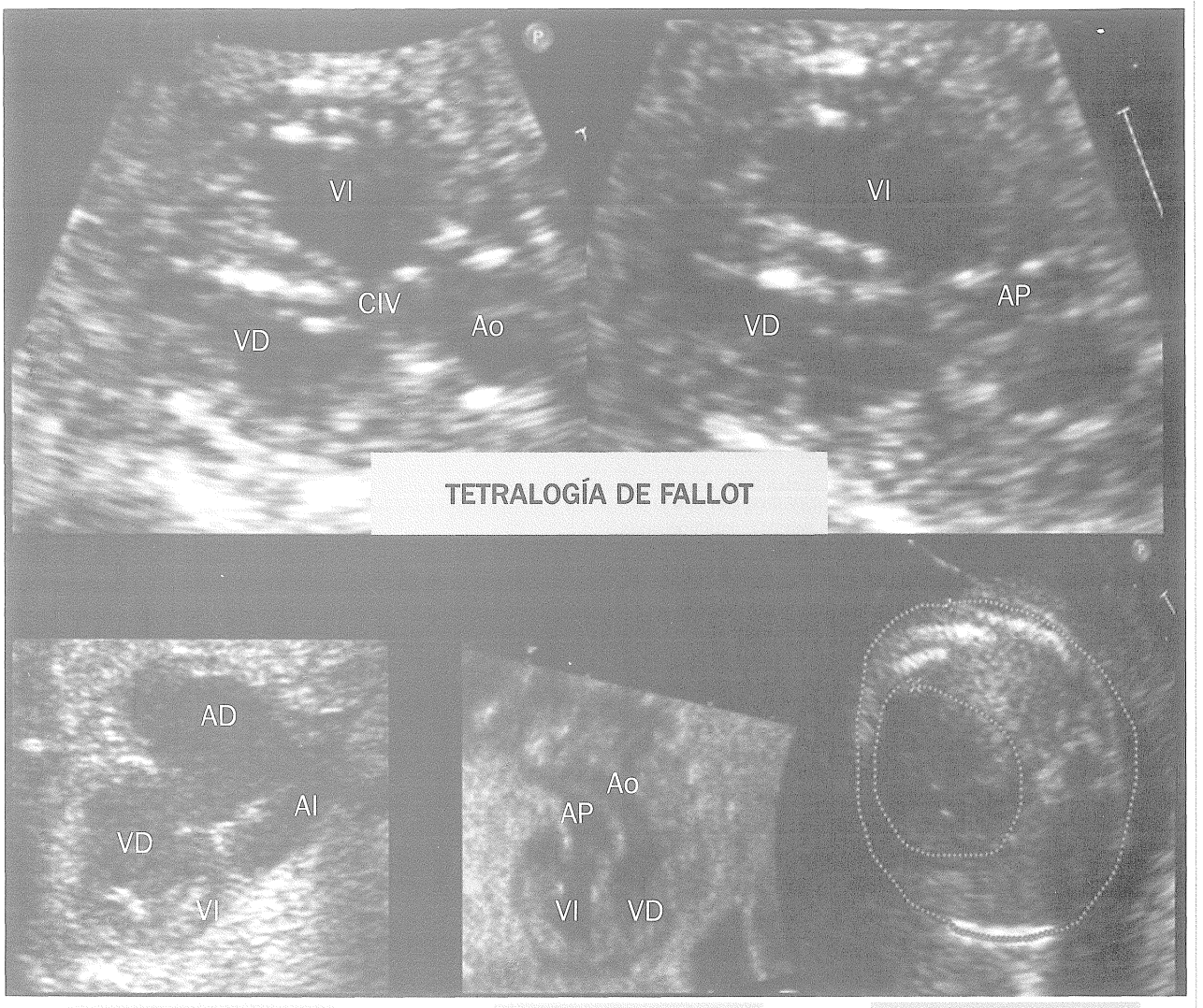
Abreviaturas: CC: Cardiopatías congénitas; NV: nacidos vivos; CIV: Comunicación interventricular; TGV: Transposición grandes vasos; FOP: foramen oval permeable; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; Sd.: síndrome; AD: atrio derecho.

De entre todas ellas, y por la importancia del manejo postnatal inmediato, se destacan aquéllas que precisan mantener después del nacimiento un modelo circulatorio similar al fetal mediante el uso de prostaglandinas, o la septostomía atrial -procedimiento de ***Rashkind***-, hasta la corrección definitiva del defecto. Debemos destacar, entre otros, cuatro aspectos de interés en el escenario del diagnóstico fetal de cardiopatía estructural:

1. Todavía existe controversia acerca del impacto postnatal que tiene el diagnóstico intrauterino.
2. Alrededor del 10-30% de las gestantes decide interrumpir el embarazo.
3. La mortalidad fetal oscila entre 2-4%.
4. El impacto psicosocial –estrés y adaptación de los padres- es significativamente adverso.

Es frecuente la indicación de ecocardiograma fetal cuando el obstetra visualiza foco hiperecogénico submitral. Sin embargo, su asociación con cardiopatía congénita es excepcional. En la Figura 4 se exponen ejemplos de las malformaciones estructurales más importantes.

>> FIGURA 4.



Composición de imágenes. Tetralogía de Fallot, atresia mitral con hipoplasia de VI, transposición de grandes vasos, índice cardiotorácico normal.

INSUFICIENCIA CARDÍACA FETAL

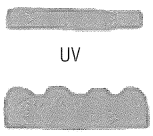
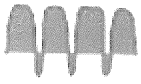
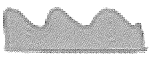
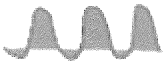
Hemos puntualizado que el miocardio fetal es vulnerable a los incrementos de precarga. Ante estas circunstancias, el corazón se muestra incapaz de incrementar el gasto cardíaco. El aumento progresivo de la presión en el atrio derecho conduce a la insuficiencia cardíaca que se expresa clínicamente con hidrops. La fístula arteriovenosa, el teratoma sacro-coxígeo, los tumores cardíacos, las malformaciones quísticas del pulmón, las arritmias sostenidas, la anemia y el síndrome de transfusión feto-fetal constituyen un sustrato potencial para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. El corazón afectado aumenta de tamaño, disminuye el acortamiento sistólico ventricular, presenta insuficiencia valvular atrioventricular y desarrolla hidrops con alteración de los patrones normales del flujo umbilical y del ductus venoso. La aparición de flujo pulsátil venoso es un signo de mal pronóstico, usualmente fatal. ***Huhta*** propone una puntuación para estimar el grado de la insuficiencia cardíaca en el feto que se representa en la Figura 5.

INTERVENCIONISMO FETAL

Valiéndose de la teoría del flujo circulatorio alterado, existe acuerdo entre los expertos en considerar que determinadas cardiopatías obstructivas fetales (como estenosis pulmonar y estenosis aórtica) diagnosticadas entre las semanas 16-20 y

>> FIGURA 5.

Cardiovascular profile score (10 points = normal)

	NORMAL	-1 POINT	-2 POINTS
Hydrops	None (2pts)	Ascites *or* pleural effusion *or* pericardial effusion	Skin oedema
Venous Dopler (umbilical vein and ductus venosus)	 UV DV (2pts)	 UV  DV	 UV pulsations
Heart size (heart area/chest area)	>0, 20 and 0,35 (2pts)	0,35-0,50	>0,50 *or* <0,20
Cardiac function	Normal TV and MV RV/LV S.F. >0,28 Biphasic diastolic filling (2pts)	Holosystolic TR *or* RV/LV S.F. <0,28	Holosystolic MR *or* TR d*P*/dt 400 *or* monophasic filling
Arterial Doppler (umbilical artery)	 UA (2pts)	 UA (AEDV)	 UA (REDV)

El score de insuficiencia cardíaca es 10 si no hay signos anormales y refleja dos puntos para cada categoría: hidrops, Doppler venoso, tamaño cardíaco, función cardíaca, y Doppler arterial.

AEDV: Velocidad de fin de diástole ausente.

dp/dt: Cambio en presión del jet de regurgitación tricuspídea en el tiempo

DV: Ductus venoso

LV: Ventrículo izquierdo

MR: Regurgitación de válvula mitral

MV: Válvula mitral

pts: Puntos

SF: Fracción de acortamiento ventricular

TR: Regurgitación de válvula tricúspide

TV: Válvula tricúspide

REVD: Velocidad de fin de diástole revertida

RV: Ventrículo derecho

UV: Vena umbilical

Diagrama para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca fetal propuesto por Huhta. Referencia 8.

seguidas durante el curso del embarazo, progresan profundizando su evolución hacia la hipoplasia de cavidades. Ambas patologías reducen inicialmente el flujo de salida ventricular y conforme avanza el embarazo, también alteran el llenado ventricular. La consecuencia del disturbio circulatorio es un hipodesarrollo cavitario significativo y/o extremo. En otras ya diagnosticadas en las semanas 16-20 (síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas y la transposición de grandes vasos), pueden alterarse la permeabilidad, la movilidad y la fisiología del foramen oval hasta el extremo de influir en el pronóstico postnatal de la cardiopatía, cualesquiera fueran los procedimientos intervencionistas o quirúrgicos a realizar después del nacimiento (foramen oval restrictivo). El talento de ambos, ecocardiografista obstétrico y cardiólogo pediatra intervencionista, ha posibilitado el desarrollado de un campo de intervención fetal con futuro promisorio. Con todo, en la actualidad, las indicaciones para efectuar los procedimientos están sujetas a discusión por la comunidad médica. Las intervenciones propuestas son las siguientes: valvuloplastia valvular aórtica en la estenosis aórtica, valvuloplastia pulmonar en la estenosis pulmonar, y septostomía atrial con láser-balón en el síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas y en la transposición de grandes vasos cuando en ambas el foramen oval se muestre irrefutablemente restrictivo. Otras intervenciones cardiovasculares excepcionales son: marcapaso endocavitario en fetos con bloqueo auriculoventricular completo con frecuencia ventricular <50 lpm e hidrops, y ablación de vasos placentarios con láser en síndrome de transfusión feto-fetal y pericardiocentesis en los fetos severamente enfermos.

ARRITMIA FETAL

El diagnóstico prenatal de las anomalías del ritmo cardíaco también se basa en 4 técnicas de observación:

1. ***Ecocardiografía modo M*** de la pared atrial y ventricular.
2. Estudio ***Doppler*** a nivel de válvulas atrioventriculares y semilunares.
3. Registro del Doppler tisular (aporta datos de los intervalos atrioventriculares y ventrículo-atriales).
4. ***Magnetocardiografía*** (esta última constituye un avance reciente que permite determinar confiablemente determinados mecanismos electrofisiológicos de la arritmia).

La actividad ectópica aislada ocurre entre 1-3% de los fetos, suele ser de origen atrial, esporádica y en es general benigna, pero información reciente destaca que puede ser precursora de taquicardia supraventricular postnatal. Globalmente, las arritmias fetales se dividen en rápidas (taquicardia, >180-200 lpm) o lentas (bradicardia, <80 lpm), y en sostenidas o no sostenidas en el tiempo.

Taquiarritmias fetales. El mecanismo supraventricular es el más frecuente, habitualmente no se asocia a cardiopatía estructural, suele aparecer entre las semanas 25 y 32 de gestación, y tiene una frecuencia cardíaca superior a 220 lpm. La taquicardia por reentrada puede ser intermitente y su frecuencia puede oscilar entre 190 y 220 lpm. Una prolongada duración del trastorno del ritmo y su presencia en los fetos más inmaduros condiciona la aparición de hidrops. Antes de iniciar tratamiento farmacológico, se recomienda observación hospitalaria materno-fetal al menos durante 24 horas, y 2-3 exploraciones semanales si se aprecia como intermitente y/o en ausencia de signos hidrópicos. Existe una asociación estrecha entre las manifestaciones fetales de insuficiencia cardíaca y la vía accesoria izquierda de activación eléctrica. Una frecuencia regular entre 240 y 300 lpm inclina hacia el diagnóstico de taquicardia supraventricular (conducción 1:1), mientras que la irregularidad de los latidos cardíacos (frecuencia atrial de 400 lpm y ventricular variable) apoya el diagnóstico de flutter atrial. Alrededor de 80% de las taquiarritmias es supraventricular y 20% se corresponde con flutter, en ocasiones las primeras son precursoras de éstas últimas. Las **taquiarritmias ventriculares** o de la unión son de difícil diagnóstico y tratamiento, suelen tener una frecuencia de 200 a 240 lpm, y durante su identificación pueden observarse de forma combinada períodos de alta y baja frecuencia. Pueden asociarse a síndrome de QT largo o ser consecuencia de ***miocarditis fetal.***

El tratamiento de los ritmos rápidos y sostenidos en los fetos severamente comprometidos incluye ***digoxina materna*** por vía endovenosa como primera opción (excepcionalmente puede administrarse de forma intramuscular en el feto). La segunda opción es utilizar ***amiodarona*** asociada a la digoxina (en esta estrategia se debe disminuir la dosis de digoxina a la mitad). ***Flecainide*** o ***sotalol*** han sido utilizadas con éxito, pero determinan un 7 a 30% de muerte fetal en presencia de hidrops. El sotalol se ha demostrado efectivo en 80% de los casos de fetos con flutter atrial. En cualquier caso, si no hay respuesta farmacológica de la arritmia, puede indicarse una cesárea en los fetos maduros.

Bradiarritmias fetales. El bloqueo atrioventricular completo (BAVC) es el mecanismo más común presente en los fetos con frecuencia <80 lpm. Dos asociaciones son reconocidas: a) cardiopatía estructural (doble discordancia –transposición corregida de grandes vasos con o sin ventrículo único- y/o síndrome asplenia o poliesplenia) y b) presencia de anticuerpos maternos SSA, SSB, o anti-Ro. Aproximadamente, 7% de los fetos con BAVC cursa con hidrops y/o muerte fetal, mientras que 10-15% de los recién nacidos puede fallecer con insuficiencia cardíaca severa. Los indicadores de mal pronóstico son: frecuencia cardíaca fetal <50 lpm, disfunción ventricular, insuficiencia de las válvulas atrioventriculares o ***hidrops***. La administración materna de Betametasona y/o Terbutalina se ha propuesto para incrementar la frecuencia ventricular y evitar la pérdida fetal y/o neonatal. Sin embargo, los datos acerca del beneficio de estos fármacos son inconsistentes. Excepcionalmente, se ha utilizado el marcapaso endocavitario para lograr revertir el impacto cardiovascular fetal.

De lo que no cabe duda alguna es que el diagnóstico, el tratamiento y la evaluación pronóstica de las malformaciones cardíacas, la disfunción cardiovascular, y/o la arritmia, precisan de un equipo médico multidisciplinario perinatal que incluye obstetra, cardiólogo pediatra e intervencionista, cirujano cardiovascular, neonatólogo, genetista y psicólogo, y todos ellos deben configurar una Unidad de Cardiología Perinatal.

BIBLIOGRAFÍA

- ISUOG Guideline. Cardiac Screening Examination of the Fetus: Guidelines for Performing the "Basic" and "Extended Basic" Cardiac Screen. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2006; 27: 107-11.
- Wernovsky G., Rubenstein SD. Cardiovascular Disease in the Neonate. Clinics in Perinatology. W.B. Saunders Co. 2001; 28 Nº 1.
- Szwast A., Rychik J. Current Concepts in Fetal Cardiovascular Disease. In: Clinics in Perinatology. Eds. Wernovsky G., Berger S., Rubistein D. W.B. Saunders Co. 2005; 32 (Nº 4): 857-76.
- Cohen M., Frommelt M. Does Fetal Diagnosis Make a Difference? In: Clinics in Perinatology. Eds. Wernovsky G., Berger S., Rubistein D. W.B. Saunders Co. 2005; 32 (Nº 4): 877- 90.
- Johnson B., Ades A. Delivery Room and Early Postnatal Management of Neonates Who Have Prenatally Diagnosed Congenital Heart Disease. In: Clinics in Perinatology. Eds Wernovsky G., Berger S., Rubistein D. W.B. Saunders Co. 2005; 32 (Nº 4): 921-46.
- Strasburger J. Prenatal Diagnosis of Fetal Arrhytmias. In: Clinics in Perinatology. Eds. Wernovsky G., Berger S., Rubistein D. W.B. Saunders Co. 2005; 32 (Nº 4): 891-912.
- Huhta J. Fetal Congestive Heart Failure. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2005; 10: 542-52.
- Yagel S. Examination of the Fetal Heart. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2001; 17: 367-9.
- Jiménez-Mateo Sidrón F., Cazzaniga M. Cardiopatías fetales. Boletín Hospital de Madrid 2007; 9: 6-8.
- Cazzaniga M., Sabadell C., Castellanos P. et al. "Diagnóstico prenatal del corazón univentricular". Prog. Obstet. Ginecol. 2001; 44: 132-7.
- Pérez-Piaya R., García San Miguel M., García de Álvaro M., Almendral J., Cazzaniga M. Flutter auricular de presentación fetal: aportación de dos casos. Rev. Esp. Pediat. 2007; 63: 500-3.
- Martínez Vales T., Solares M., Maestre A., Cazzaniga M. Diagnóstico ecográfico de bloqueo completo cardíaco congénito:

valor predictivo de enfermedad conectiva materna. Clin. Invest. Gin. Obst. 2000; 27: 190-2.

- Fernández Pineda L., Tamariz A., Maitre M., López Zea M., Rico F., Cazzaniga M. Contribution of Doppler Atrioventricular Flow Waves to Ventricular Filling in the Human Fetus. Pediatr. Cardiol. 2000; 21: 422-8.
- Quintero R., Huhta J., Suh E. et al. In Utero Cardiac Fetal Surgery: Laser Atrial Septostomy in the Treatment of Hypoplastic Left Heart Syndrome With Intact Atrial Septum. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 193: 1424-8.
- Suh E., Quintessenza J., Huhta J., Quintero R. How to Grow a Heart: Fiberoptic Guided Fetal Aortic Valvotomy. Cardiol. Young 2006; 16 (suppl 1): 43-6.
- Galindo A., Gutiérrez Larraya F., Velasco J.M., de la Fuente P. Pulmonary Balloon Valvuloplasty in a Fetus with Critical Pulmonary Stenosis/Atresia with Intact Ventricular Septum and Heart Failure. Fetal Diagn. Ther. 2006; 21: 100-4.
- Matsui H., Gardiner H. Fetal Intervention for Cardiac Disease: the Cutting Edge of Perinatal Care. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2007; 482-9.
- Björkhem G., Jörgensen C., Hanséus K. Parental Reactions to Fetal Echocardiography. J Matern. Fetal Med. 1997; 6: 87-92.
- Brosig C.L., Whitstone B., Frommelt M.A. et al. Psychological Distress in Parents of Children with Severe Congenital Heart Disease: the Impact of Prenatal Versus Postnatal Diagnosis. J. Perinatol. 2007; 27: 687-92.
- Allan L., Hornberger L., Sharland G. Textbook of Fetal Cardiology. Ed. Greenwich Medical Media Co., 2000.

SECCIÓN 10

PROCEDIMIENTOS HEMODINÁMICOS EN EL RECIÉN NACIDO: CATETERISMO TERAPÉUTICO

Inmaculada Sánchez Pérez

INTRODUCCIÓN

El cateterismo cardíaco del recién nacido (RN) es un procedimiento cuyo objetivo diagnóstico o terapéutico sólo se alcanza con personal entrenado. Se puede afirmar que el laboratorio de hemodinamia es un sector hospitalario con tecnología sofisticada, y alto grado de especialización del personal implicado. El RN con cardiopatía congénita tiene características anatomo-funcionales singulares, de modo que los procedimientos hemodinámicos requieren ***un enfoque distinto*** al habitualmente utilizado en una sala de cateterismo convencional. Este enfoque afecta a la estructura del laboratorio, al equipo de transporte del RN -incubadora especial, cuna y manta térmica, respirador, bombas de infusión, desfibrilador adecuado-, y al equipo médico y de enfermería entrenado al efecto.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE NEONATAL

Se define como neonato aquel RN menor de 28 días de vida. En este período y principalmente en la primera semana, tienen lugar cambios significativos a nivel de todos los sistemas fundamentales para el funcionamiento del organismo. La transición de la circulación fetal a la definitiva se realiza de forma progresiva durante las primeras 48 h y hasta los primeros 15-20 días no se completa de forma permanente. La circulación fetal se caracteriza por una circulación pulmonar con alta resistencia vascular, una circulación sistémico-placentaria de baja resistencia vascular y estructuras anatómicas que comunican ambas circulaciones: conducto venoso, ductus arterioso y foramen oval. El primero se ocluye en las primeras 24-72 h, el segundo tiene un cierre definitivo a los 15 días de vida y el tercero puede permanecer abierto durante la primera infancia. Reconocerlos resulta de gran ayuda para la realización de estudios hemodinámicos diagnósticos (cateterismo arterial transumbilical para visualizar el ductus y

las ramas pulmonares en atresia pulmonar ductus dependiente), o terapéuticos (septostomía atrial por vena umbilical-ductus venoso-foramen oval). En algunas cardiopatías el ductus arterioso persistente es un acceso de tránsito vascular que puede posibilitar el estudio del árbol pulmonar evitando los riesgos de un abordaje anterógrado desde el ventrículo derecho (Tetralogía de Fallot). El foramen oval permite el paso desde el atrio derecho a la izquierdo incluso después de su cierre hemodinámico (puede permanecer cerrado pero patente, de manera que si se ejerce ligera presión con el catéter se puede cruzar con facilidad), lo que permite abordar las cavidades izquierdas sin necesidad de punción arterial.

La posibilidad de utilizar fármacos como las Prostaglandinas para mantener el ductus abierto ha permitido evitar la realización de muchos cateterismos en situaciones de urgencia y posponer el procedimiento hasta una adecuada estabilización del paciente. Mantener la permeabilidad del ductus es fundamental en las siguientes condiciones: 1) hipoperfusión pulmonar (Fallot ductus-dependiente, atresia pulmonar con sus variantes, estenosis pulmonar crítica), 2) mezcla atrial inadecuada (transposición de grandes vasos), y 3) circulación sistémica ductus-dependiente (hipoplasia de cavidades izquierdas, coartación de aorta neonatal, interrupción del arco aórtico y estenosis aórtica crítica). Algunas técnicas de intervencionismo neonatal se aprovechan de "la situación puente" ductal entre la circulación sistémica y pulmonar para facilitar la colocación de guías que permiten soporte suficiente al momento de realizar determinados procedimientos.

En las primeras 48-72 h del RN hay una fase de retención hídrica y oliguria relativa que obliga a ser prudente con la administración de líquidos y/o el contraste durante el cateterismo cardíaco. Se aconseja usar contrastes con baja osmolaridad y en lo posible no sobrepasar cifras de 4-5 mL/kg de dosis total. Este aspecto es esencial en el pretérmino ya que la sobrecarga hídrica con líquidos hiperosmolares puede condicionar hemorragia intraventricular por sangrado de los plexos coroideos. En caso de necesitar la administración de dosis superiores se debe revisar mediante visión fluoroscópica el funcionamiento de ambos riñones y descartar la presencia de patología renal.

El hemodinamista habituado al neonato sabe que las características de la anatomía vascular difieren ligeramente del niño mayor. En apariencia, las diferencias no son significativas, pero condicionan un cambio estratégico en la **técnica de acceso vascular.** El pequeño diámetro de los vasos femorales y/o axilares (miden alrededor de 2-2,5 mm) puede limitar no sólo su acceso sino también la colocación de los introductores necesarios para realizar el procedimiento. Especial atención merece la **anatomía espacial** de las estructuras vasculares: por debajo del ligamento inguinal y en comparación con el niño mayor los vasos femorales tienen un recorrido más corto y siguen un ángulo más recto y posterior que dificulta su acceso. Por lo tanto, es conveniente utilizar agujas de bisel corto, con guías poco agresivas (palomillas de 21G). La **colocación del niño** también es importante: la postura inicial del RN que recuerda a la de "la rana antes de saltar". Conviene modificarla para enderezar ligeramente los vasos femorales para facilitar su punción. Para ello el anestesista debe procurar una inmovilidad y relajación muscular suficientes. Los **vasos umbilicales** se utilizan con cierta frecuencia para la realización de canalizaciones venosas, arteriales y/o cateterismos cardíacos completos. Su ventaja es el fácil acceso (sobre todo en las primeras horas de vida), al tiempo se evita usar otros territorios vasculares (se preservan de daño permanente -trombosis fémoroiliaca). Como desventajas conviene señalar una laboriosa maniobrabilidad debido al recorrido de los vasos (sobre todo en las arterias umbilicales), o riesgo añadido de lesión del sistema porta, y/o proceso infeccioso en cateterismos comnplejos.

La capacidad de **termorregulación** del neonato está muy **disminuida**, y es muy sensible al frío y a los cambios bruscos de temperatura ambiente. Una situación de hipotermia puede desencadenar una crisis de hipertensión pulmonar, hipoxia, acidosis metabólica y cierre ductal con peligro adicional de la estabilidad del paciente. El neonato pierde calor por mecanismos de conducción, convección y radiación, por lo que además de vigilar la temperatura del medio circundante, se deben cubrir con material aislante la cabeza y los miembros. Es importante recordar que la cabeza del RN tiene un porcentaje de superficie corporal muy superior al que se da en otras edades. Los **requerimientos calóricos** por kilo de peso en el neonato son mayores que en edades superiores, aun más en el paciente con gasto calórico aumentado (insuficiencia cardíaca). Asimismo, el riesgo de daño neurológico secundario a hipoglucemia por mala tolerancia del neonato al ayuno y/o por disponer de escasas reservas calóricas, obliga a no descuidar un aporte calórico adecuado (previo y durante el procedimiento). Es conveniente que si éste resulta prolongado, se realicen durante determinaciones sanguíneas para controles gasométricos, equilibrio hidroelectrolítico, hemoglobina y glucemia.

CARACTERÍSTICAS DE LA SALA DE HEMODINAMIA

Es evidente que para la realización de cualquier procedimiento en el período neonatal se precisa material y tecnología de alta calidad. La sala de hemodinamia en la que se vayan a realizar este tipo de procedimientos debería contar con requisitos específicos. La **regulación térmica** del entorno del paciente se realiza mediante la utilización de mantas térmicas o lámparas de calor y durante el procedimiento la cabeza y los miembros se cubrirán con material aislante, radiotransparente. El **equipo de reanimación avanzada** debe estar adaptado a las necesidades del neonato (incluidas palas neonatales para el desfibrilador). Debido a la actitud corporal en flexión propia del RN, los procedimientos hemodinámicos deben realizarse en situación de sedación o **anestesia general** para conseguir la inmovilidad necesaria para el trabajo en un área pequeña, colocando las piernas en la posición adecuada para puncionar eficazmente las venas o arterias. Es altamente recomendable la intubación y estabilización de la vía aérea del neonato en los procedimientos intervencionistas complejos. Los **sistemas radiológicos** para uso pediátrico deben ser preferentemente

biplanos, pues duplican la información con la mitad de contraste, facilitan el estudio de cardiopatías complejas, y reducen los tiempos de procedimiento y escopia. También es precisa la fluoroscopia pulsada de alta resolución, un *software* para el análisis digital de finas estructuras permite medir *in situ* las estructuras a tratar, ahorrando tiempo de anestesia y de procedimiento. Debido a que el neonato tiene un volumen corporal pequeño, la **radiación** que recibe es más amplia y por ello, los sistemas radiológicos deben contar obligatoriamente con programas específicos de reducción de la dosis a recibir. Por supuesto, se utilizará toda la colimación posible y el acercamiento del intensificador al niño será el máximo permitido. El uso de **contrastes yodados** en el período neonatal inhibe las hormonas tiroideas de modo transitorio, y esto puede suponer un peligro para el RN, por lo que se restringirá su uso al máximo posible y en caso de sobredosis, se debería solicitar la cooperación del endocrinólogo pediátrico.

Las **agujas y los introductores** utilizados para el acceso vascular deben tener una óptima transición (perfil exquisito y atraumático), para evitar al máximo daño vascular. Existen introductores específicos para la edad pediátrica y siempre se elegirá el menor tamaño posible en función del procedimiento que se quiera realizar. Los avances en la técnica de acceso vascular se ponen de manifiesto en la información que proveen amplios estudios retrospectivos en los que se confirma una disminución y/o desaparición de la disección inguinal para conseguir un sondaje adecuado. **Facilidades para la anestesia**: en toda sala donde se vayan a practicar procedimientos diagnósticos o terapéuticos en la edad neonatal, el anestesista debe tener cómodo acceso al paciente y deberá contar con tomas de anestesia estandard, microgoteros, dosificadores pediátricos, respirador volumétrico, pulsioximetro, mascarillas, laringoscopios, tubos para intubación endotraqueal y nasotraqueal de todos los tamaños, y lógicamente, un **acceso rápido a una UVI pediátrica**. El cirujano cardiovascular infantil **en presencia física o en llamada** debe estar garantizado para tratar complicaciones y/o consecuencias del cateterismo de un niño crítico, o intervenir de urgencia si fuese necesario por la gravedad de la lesión.

CATETERISMO TERAPÉUTICO EN LA EDAD NEONATAL

En los últimos años, el desarrollo tecnológico ha condicionado un profundo cambio en la realización de los procedimientos hemodinámicos en el neonato. La ecocardiografía con técnica Doppler color torna innecesaria la realización de muchos cateterismos diagnósticos que antes eran obligatorios, excepto cuando se requiere definir estructuras extracardíacas de difícil valoración mediante ecocardiografía (circulación colateral aortopulmonar, arterias pulmonares hipoplásicas, drenaje venoso pulmonar anómalo mixto-complejo). De manera que en la actualidad el diagnóstico se ha reemplazado por el cada vez más frecuente cateterismo cardíaco terapéutico neonatal (Tablas 1 y 2). La experiencia acumulada por los distintos grupos de trabajo y el intercambio de información en los foros científicos ratifica el valor del factor humano para lograr óptimos resultados.

SEPTOSTOMÍA CON BALÓN

La septostomía auricular con balón habitualmente se realiza en las unidades de cuidados intensivos visualizando el tabique interauricular con ecocardiografía, sin necesidad de trasladar al enfermo a la sala de cateterismo. Esta técnica está indicada en aquellas cardiopatías que precisan una mezcla sanguínea óptima, o cuando existen comunicaciones interatriales restrictivas que no permiten la descarga auricular necesaria (transposición de grandes arterias, atresia mitral o tricuspídea). Es indudable que durante los procedimientos de cateterismo terapéutico, la posibilidad de evaluar con ecocardiografía *in situ* el resultado de las intervenciones realizadas (medida de gradientes post dilatación o del tamaño del orificio creado con el balón de Rashkind), aporta calidad y efectividad, añadiendo la posibilidad de detectar derrame pericárdico accidental o insuficiencia valvular significativa. La atriopseptostomía con cuchilla puede plantearse cuando el balón no es efectivo y/o ante el implante de stent interatrial, como se ha descrito en el ventrículo izquierdo hipoplásico previamente reparado con la operación de Norwood.

>> TABLA 1. Cateterismo terapéutico neonatal: indicaciones más frecuentes

- Transposición de grandes arterias con septo íntegro o comunicación interventricular en situación de hipoxemia o acidosis.
- Estenosis valvulares críticas aórtica y pulmonar.
- Atresias tricúspide o mitral con foramen ovale restrictivo.
- Drenaje venoso anómalo pulmonar total mixto-complejo.
- Coartación de aorta.
- Cardiopatías con atresia pulmonar ductus dependientes.
- Síndrome de VI hipoplásico, ductus dependiente.
- Cuerpos extraños intracardíacos (catéteres, guías, trombos).
- Estenosis de segmentos venosos o arteriales postcanalización continuada o cirugía repetida y/o compleja.
- Evolución tórpida de una cirugía cardíaca neonatal.

>> TABLA 2. Procedimientos y metodología terapéutica

- Septostomia (balón o cuchilla).
- Valvuloplastias y perforación valvular.
- Angioplastías.
- Stent ductal.
- Otros: Extracción cuerpos extraños y embolizaciones.

VALVULOPLASTIAS

A. PULMONAR

La estenosis valvular pulmonar (EVP) es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes, ya que representa el 10% de las cardiopatías congénitas en su forma aislada y hasta el 20% cuando se asocia a otras formas de obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho. La primera referencia histórica de tratamiento intervencionista sobre una válvula pulmonar data de 1.953, pero hasta 1.982 no se estableció la dilatación percutánea con catéter balón como tratamiento de la EVP primero en adultos y posteriormente en niños. Desde entonces, la experiencia acumulada y los adelantos técnicos han hecho que la valvuloplastia pulmonar con balón se considere hoy un procedimiento estándar de bajo riesgo, y está aceptado en todo el mundo como electivo para el tratamiento definitivo o paliativo de la EVP.

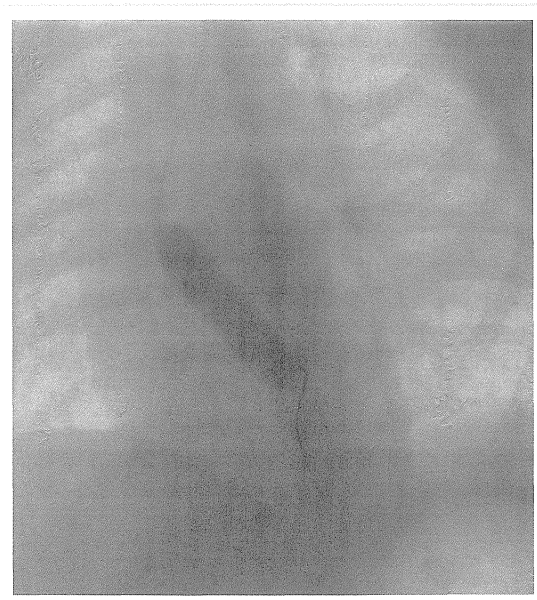
Desde el punto de vista morfológico, se distinguen dos tipos de válvulas estenóticas: válvula displásica y válvula con apertura en cúpula (típica). En el segundo caso, la estenosis es secundaria a la fusión de comisuras en uno o varios rafes, lo que condiciona una apertura limitada en forma de cúpula. Asimismo, el diámetro del anillo valvular es normal o está ligeramente disminuido y existe una dilatación postestenótica en el tronco pulmonar producida por el jet de eyección. Por el contrario, en las válvulas displásicas no existe una fusión de las comisuras, sino que el mecanismo de la estenosis se debe a un severo engrosamiento sigmoideo (poco móviles) a lo que se asocia hipoplasia de la unión ventrículo derecho-arteria pulmonar ("anillo"), estenosis supravalvular y ausencia de dilatación post-estenosis. Esta distinción entre tipos morfológicos es importante ya que los resultados de la valvuloplastia en las válvulas displásicas son dispares incluso a pesar de un buen resultado inicial, probablemente debido a que solo se produce dilatación del "anillo" sin rasgado de comisuras. Es por ello que el tratamiento de este tipo de EVP deba evaluarse cuidadosamente y en caso de duda sobre la relación riesgo/beneficio, se debe plantear la cirugía.

La indicación del procedimiento se basa en el gradiente valvular y la repercusión de la lesión sobre el ventrículo derecho. El estudio ecocardiográfico minucioso se considera esencial en la valoración e indicación del procedimiento. Existe acuerdo en considerar la valvuloplastia ante una EVP severa, especialmente en los lactantes menores de 3 meses. Cuando es leve o moderada se puede esperar a realizar la intervención después del año de vida, de manera que el mayor tamaño de las venas femorales, así como del tracto de salida del ventrículo derecho, facilita el procedimiento reduciendo complicaciones. La estenosis crítica pulmonar neonatal supone el grado extremo de esta enfermedad y se presenta con cianosis marcada desde el nacimiento y la circulación pulmonar ductus-dependiente. La estabilización hemodinámica del RN y la utilización de prostaglandinas para asegurar la permeabilidad ductal es mandatoria antes de la valvuloplastia, que se realiza de forma urgente en los primeros días de vida. La aparición de catéteres balón de bajo perfil (Tyshak mini®, Numed) ha permitido disminuir la agresión vascular y diversificar variantes en el procedimiento habitual (acceso retrógrado trans-arterial).

Los factores que intervienen en el resultado de la valvuloplastia son: 1) selección adecuada del balón, 2) anatomía de la lesión y 3) experiencia del operador; a corto plazo-medio plazo los resultados son excelentes independientemente de la edad. En el seguimiento, la incidencia y el grado de insuficiencia pulmonar, así como la actividad ectópica ventricular, son menores comparados con los pacientes operados. El porcentaje de complicaciones es bajo, y se estima en un 0,6% para las graves (mortalidad de 0,002%) y de un 1,3% para las menores, principalmente relacionadas con el acceso vascular. La relación balón/anillo recomendada es de 1,3-1,5.

La atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro constituye un subgrupo neonatal de especial significado clínico, que puede beneficiarse del tratamiento intervencionista; básicamente consiste en perforar la válvula pulmonar atrética para crear un orificio a través del cual se realiza la valvuloplastia. Las principales dificultades son: 1) conseguir un adecuado centrado y estabilización del sistema perforador, y 2) avanzar con éxito a través del orificio creado con las guías y los catéteres necesarios para realizar la intervención. Es condición indispensable que el tronco pulmonar esté bien desarrollado y conectado a las ramas pulmonares, y que el ventrículo derecho se considere viable a base del patrón coronario y el anillo tricuspídeo (Z-score). La técnica ha ido evolucionando desde un concepto mecánico (presionar con la parte rígida de una guía convencional), hasta la aplicación de energía térmica para conseguir un efecto similar con mucha menor fuerza mecánica que reduce la posibilidad de complicaciones. En este sentido, se han utilizado guías láser y catéteres de radiofrecuencia 3F específicos para el neonato. Los resultados publicados hasta la fecha son relativamente esperanzadores y permiten aplicar esta estrategia terapéutica en casos seleccionados.

>> FIGURA 1. Valvuloplastia pulmonar neonatal



B. AÓRTICA

En los últimos años, y con independencia de la edad del paciente, existe una tendencia conservadora en el abordaje terapéutico de la válvula aórtica, tanto con cirugía como con intervencionismo. La valoración clínica de los niños con estenosis aórtica es compleja, pero con todo, se aconseja la valvuloplastia con catéter balón ante la presencia de un gradiente transvalvular ≥50 mmHg determinado en la sala de hemodinámica, o cifras menores si existe significativa repercusión clínica o electrocardiográfica. En la estenosis aórtica crítica neonatal puede existir una disfunción ventricular tan severa que condicione un pobre gradiente transaórtico (<50 mmHg), por lo que se valorará la repercusión clínica y la presencia de cortocircuito derecha-izquierda por el ductus. Desde el punto de vista anatómico, la valvuloplastia en las válvulas monocúspides asociadas a fibroelastosis endocárdica tienen peor pronóstico. Cuando el ventrículo izquierdo es hipoplásico, la valvuloplastia se considera paliativa y "puente" hacia el tratamiento quirúrgico definitivo (operación de Norwood o trasplante cardíaco). Los criterios de Rhodes, ampliados por otros investigadores, constituyen una guía útil y eficaz para evitar un planteamiento erróneo.

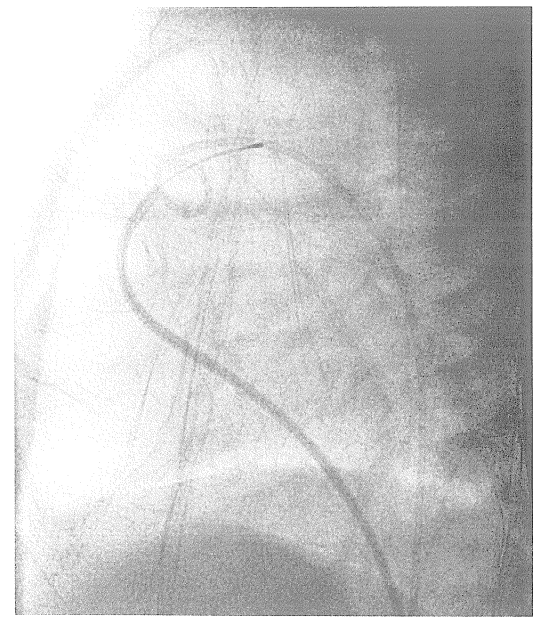
En los últimos años y para evitar los daños secundarios al acceso vascular, se han propuesto como alternativas al abordaje clásico (arteria femoral) varias opciones: 1) abordaje anterógrado por vena femoral, 2) anterógrado por vena umbilical, 3) retrógrado por arteria umbilical, y 4) retrógrado por carótida derecha. Cada una de estas opciones tiene sus ventajas e inconvenientes, y no se ha demostrado cuál de ellas es la óptima. Aun así, con la mejora de introductores y catéteres, cualquier modalidad en manos expertas es suficientemente segura y eficaz. Probablemente, el subgrupo con EVAo monocúspide y buen ventrículo izquierdo se beneficia del abordaje anterógrado.

La relación balón/anillo no se recomienda que sea superior a 1 para evitar el riesgo de provocar insuficiencia aórtica significativa tras el inflado del balón. En el neonato son esenciales los balones de bajo perfil para minimizar riesgos (Tyshak mini®-introductor 4F). Las principales complicaciones son el daño vascular y la insuficiencia aórtica postvalvuloplastia; la progresión a medio y largo plazo de ésta última es frecuente y no se considera siempre relacionada con la técnica. Se puede afirmar que la valvuloplastia aórtica en el niño es una opción de tratamiento con un margen de seguridad similar o incluso menor que la cirugía. Con todo y de la experiencia acumulada en los últimos años, se reconoce que la EVAo es una enfermedad que ha de precisar reintervenciones terapéuticas a lo largo de la vida.

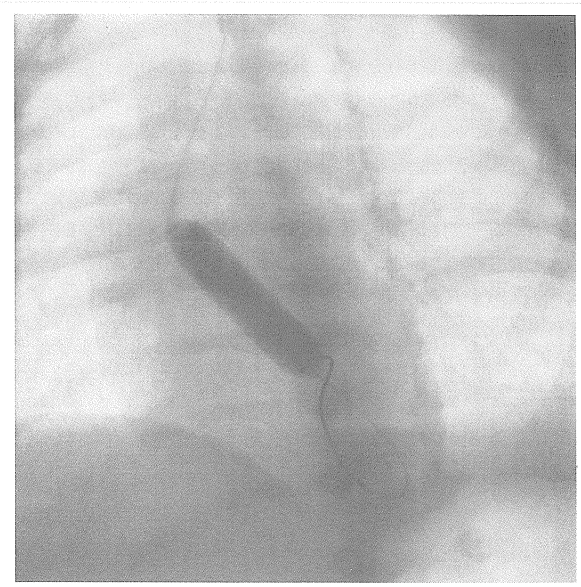
ANGIOPLASTIA DE COARTACIÓN AÓRTICA

La ruptura vascular controlada (angioplastia) como alternativa a la cirugía en la coartación de aorta nativa está en continuo debate. Ambas técnicas son capaces de generar aneurismas en la zona afectada, aunque parece que la resección del tejido malformado y estenótico con implante de parche o sutura directa proporciona mayor seguridad que la angioplastia.

>> FIGURA 2. Perforación pulmonar con radiofrecuencia



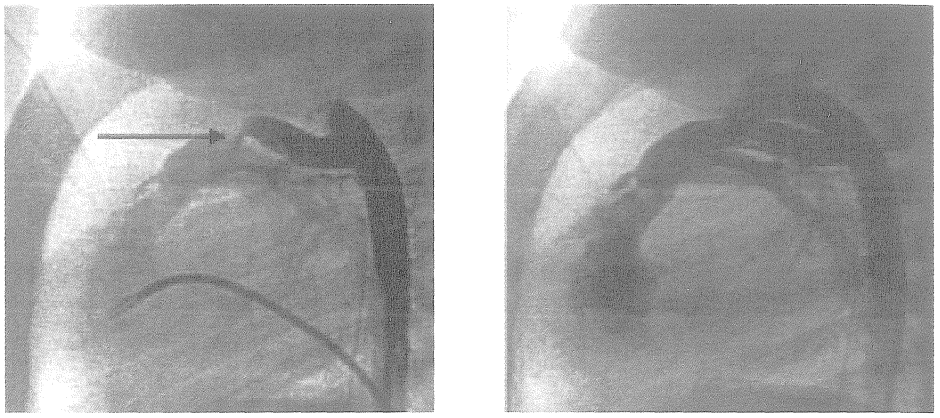
>> FIGURA 3. Valvuloplastia aórtica neonatal por abordaje transcarotídeo



Esta modalidad de tratamiento se inició a mediados de los 80, basándose en estudios de dilatación postmortem en neonatos y de trabajos en modelos experimentales. Desde entonces, se mantiene una continua polémica que abarca sus indicaciones, los criterios de selección del paciente idóneo, e incluso detalles técnicos del procedimiento. Las causas de la reestenosis probablemente varían en función de la edad: persistencia de tejido ductal y/o asociación de hipoplasia del arco en los menores de tres meses, y secundaria a un proceso de neoproliferación fibroelástica en los niños mayores.

La producción de aneurismas inmediatamente tras la angioplastia es una complicación bien documentada y más relacionada con

>> **FIGURA 4.** Stent ductal



aspectos técnicos del procedimiento que con características anatómicas previas o edad del paciente. La aparición de aneurismas a largo plazo también es una realidad conocida, probablemente más dependiente, eso sí, de las características anatómicas de la pared vascular. Otras complicaciones posibles del procedimiento, como el daño vascular en la zona de acceso y la necesidad de transfusión sanguínea, están directamente relacionadas con la edad. El potencial daño neurológico se minimiza con el uso de anticoagulación. Los resultados publicados hasta la fecha en menores de un año demuestran que esta modalidad de tratamiento es factible con buenos resultados inmediatos pero no a medio o largo plazo. De hecho, casi todos los autores lo contemplan como un tratamiento paliativo en el contexto de un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva que contraindique la cirugía. Existen complicaciones importantes aunque poco frecuentes como lesiones neurológicas, aneurismas y muerte del enfermo.

STENT DUCTAL

La información bibliográfica actual revela que la opción de mantener permeable el ductus en cardiopatías cianóticas ductus-dependientes es valiosa y con claras ventajas con respecto a la realización de una fístula sistémico-pulmonar (Blalock-Taussig y sus modificaciones), en especial debido a las complicaciones potenciales de ésta última: parálisis frénica, parálisis del neumogástrico, quilotórax, distorsión y estenosis de las arterias pulmonares, adherencias quirúrgicas, derrame pericárdico.

El material disponible en la actualidad hace que la técnica de implante del stent sea mejor tolerada y con mayores posibilidades de éxito, sabiendo que la permanencia de la permeabilidad del ductus después del implante del stent es limitada debido a la reestenosis que se produce por la proliferación intimal. Existe la posibilidad de redilatación o de colocación de nuevos stents, que siempre son procedimientos transitorios en espera de la cirugía cardíaca. Para lograr un óptimo resultado se requieren determinadas condiciones, que de no cumplirse atentan contra el éxito final, como ser que el ductus no sea demasiado largo ni muy tortuoso y se debe cubrir con el stent la totalidad del ductus. Un problema adicional es la estenosis de rama pulmolnar izquierda adquirida en relación con el dispositivo mecánico.

BIBLIOGRAFÍA

- Nihill M.R. Cardiac Catheterization and Angiography in Children with Heart Disease. In The Science and Practice of Paediatric Cardiology. Williams And Wilkins 2º Ed. Baltimore 1998.
- Lock J. Evaluation and Management Prior to Catheterization in Diagnostic and Interventional Catheterization in Congenital Heart Disease. Martinus Nijhoff Publishing, Boston 1997.
- Shim D., Lloyd T.R., Crowley D.C., Beekman R.H. Neonatal Cardiac Catheterization: A 10 Year Transition from Diagnosis to Therapy. Pediatr Cardiol 1999 20:131-3.
- Culham J.A.G. Physical Principles of Image Formation and Projections in Angiocardiography in Congenital Heart Disease. Textbook of Angiocardiography. Futura Publishing Co, NY 1998. Chapter 2 Pg. 39.
- Cazzaniga M., Wright D., Gamboa R., et al. Aortografía oclusiva en el neonato con cardiopatía congénita grave. Rev Latina De Cardiol Inf 1987; 1: 41-8.
- Simpson J.M., Teitel D.F., Moore P. Complications of Cardiac Catheterization in Infants Weighting Less or Equal 2.5 Kg: