

# **Guías Clínicas de Recién Nacidos**

**Unidad de Neonatología  
Clínica Bupa Reñaca**



**Editoras: Dra. Ximena Alegria Palazón**

**Dra. Daniela Sandino Pizarro**

**PRIMERA EDICIÓN AÑO 2021**

**Guías Clínicas de Recién Nacidos**  
**Unidad de Neonatología**  
**Clínica Bupa Reñaca**

**PRIMERA EDICIÓN AÑO 2021**

## INTRODUCCIÓN

Las presentes Guías Clínicas están basadas en un análisis exhaustivo de la literatura. Incorporan recientes avances científicos, que nos permitirán un manejo homogéneo de nuestros neonatos, para así optimizar los recursos tecnológicos y evitar perjuicios por mal uso de determinadas terapias.

Estas guías, susceptibles a cambios, dependerán de una revisión permanente de la literatura. De ahí que, de ser requeridos, se irán incorporando las veces que sean necesarios.

Este documento es producto del esfuerzo de un grupo de profesionales que trabajan en la unidad de Neonatología de la Clínica Bupa Reñaca. Su objetivo principal es el manejo óptimo e integral de los recién nacidos. Al respecto, se procura ante todo mantener una conducta criteriosa, basada en la mejor evidencia científica disponible. Esto permitirá aunar criterios y mantener una conducta clara frente a las principales patologías neonatales.

Esperamos, entonces, que con estas guías como orientación de nuestra labor contribuyamos a mejorar la calidad de atención neonatal.

Dra. Ximena Alegría Palazón

Pediatra - Neonatóloga

Médico Jefe

Unidad de Neonatología

Clínica Bupa Reñaca

## AUTORES



**Dra. Ximena Alegría Palazón**

**Pediatra - Neonatóloga**

**Médico Jefe Unidad de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**

**Profesor Adjunto, Universidad de Valparaíso**

**Hospital Carlos Van Buren**



**Dra. Daniela Sandino Pizarro**

**Pediatra - Neonatóloga**

**Residente de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**

**Profesor Auxiliar, Universidad de Valparaíso**

**Hospital Dr. Gustavo Fricke**



**Dr. Claudio Alvarez**

**Pediatra - Neonatólogo**

**Residente de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**

**Hospital Dr. Gustavo Fricke**



**Dra. Gabriela Costa**

**Pediatra**

**Residente de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**



**Dr. Sergio Fuentes**

**Pediatra - Neonatólogo**

**Unidad de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**



**Matrón Sr. Diego Hurtado**

**Coordinador de enfermería**

**Unidad de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**



**Dra. Lorena Maldonado**

**Pediatra**

**Residente de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**

**Hospital Clínico Viña del Mar**



**Dra. M. Isabel Miranda**

**Pediatra**

**Residente de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**

**Hospital Dr. Gustavo Fricke**



**Dr. Felipe Rivera**

**Pediatra**

**Residente de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**

**Hospital Dr. Gustavo Fricke**



**Dra. Alejandra Sandoval**  
**Pediatra - Infectóloga**  
**Hospital Carlos Van Buren**



**Dra. Virginia Signorelli**  
**Pediatra - Neonatóloga**  
**Residente de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**



**Dra. Myriam Vicencio**  
**Pediatra**  
**Residente de Neonatología, Clínica Bupa Reñaca**  
**Hospital Carlos Van Buren**

## ÍNDICE POR CAPÍTULOS

<b>CAPÍTULO</b>		<b>PÁGINA</b>	
1.	ALIMENTACIÓN PARENTERAL	DRA. XIMENA ALEGRÍA	11 - 21
2.	ANTIMICROBIANOS EN NEONATOLOGÍA	DRA. ALEJANDRA SANDOVAL	22 - 35
3.	CÁNULA NASAL DE ALTO FLUJO	DRA. XIMENA ALEGRÍA	36 - 39
4.	CÁNULA NASAL SIMPLE	DRA. XIMENA ALEGRÍA	40 - 43
5.	CORTICOIDES PRENATALES	DRA. XIMENA ALEGRÍA	44 - 46
6.	CPAP NASAL	DRA. XIMENA ALEGRÍA	47 - 53
7.	DISPLASIA BRONCOPULMONAR	DRA. XIMENA ALEGRÍA	54 - 61
8.	HERNIA DIAFRAGMÁTICA	DRA. X. ALEGRÍA- DRA D. SANDINO	62 - 70
9.	HIPERCAPNIA PERMISIVA	DRA. XIMENA ALEGRÍA	71 - 73
10.	ICTERICIA	DRA. XIMENA ALEGRÍA	74 - 82
11.	LIGADURA DE CORDÓN	DRA. XIMENA ALEGRÍA	83 - 84
12.	METILXANTINAS	DRA. XIMENA ALEGRÍA	85 - 87
13.	MODOS POR PRESIÓN	DRA. XIMENA ALEGRÍA	88 - 91
14.	OXIGENOTOXICIDAD	DRA. XIMENA ALEGRÍA	92 - 94
15.	ÓXIDO NÍTRICO	DRA. XIMENA ALEGRÍA	95 - 100
16.	PRINCIPIOS DE VM y FUNCIÓN PULMONAR	DRA. XIMENA ALEGRÍA	101 -108
17.	SIND. ABSTINENCIA SEC. A OPIOIDES	DRA. XIMENA ALEGRÍA	109-112
18.	SURFACTANTE	DRA. XIMENA ALEGRÍA	113 - 117
19.	TRASTORNO HIDROELECTROLÍTICO	DRA. XIMENA ALEGRÍA	118 - 127
20.	VAFO	DRA. XIMENA ALEGRÍA	128 - 137
21.	VENTILACIÓN NASAL	DRA. XIMENA ALEGRÍA	138 - 132
22.	VENTILACIÓN VOLUMEN	DRA. XIMENA ALEGRÍA	143 -146
23.	COLESTASIA INTRAHEPÁTICA	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	147 - 149
24.	CUIDADOS BASADOS EN EL DESARROLLO	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	150 - 153
25.	HIDROPS FETAL	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	154 - 156
26.	DETERMINACIÓN DE LA EG	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	157 - 160
27.	HIPERTENSIÓN PULMONAR PN	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	161 - 164

28.	PEG SEVERO	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	165 - 167
29.	REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	168 - 171
30.	SINDR. ASPIRATIVO MECONIAL	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	172 - 174
31.	SEGUIMIENTO DEL PREMATURO	DRA.SIGNORELLI - DRA. SANDINO	175 - 178
32.	SATUROMETRÍA	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	179 -181
33.	TORCH	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	182 -186
34.	TRASTORNO DEL CA, P Y MG	DRA. VIRGINIA SIGNORELLI	187 - 190
35.	CATÉTERES	DR. FELIPE RIVERA	191 - 198
36.	ESCAPES AÉREOS	DR. FELIPE RIVERA	199 - 202
37.	HEMORRAGIA PULMONAR	DR. FELIPE RIVERA	203 - 206
38.	LÍMITES DE VIABILIDAD	DR. FELIPE RIVERA	207 - 212
39.	PROBIÓTICOS EN NEONATOLOGÍA	DR. SERGIO FUENTES	213 - 214
40.	ANEMIA DEL PREMATURO	DRA. DANIELA SANDINO	215 -221
41.	APNEAS DEL PREMATURO	DRA. M. ISABEL MIRANDA	222 -225
42.	DUCTUS	DRA. DANIELA SANDINO	226 - 231
43.	HIPOGLICEMIA	DRA. ISABEL MIRANDA	232 - 237
44.	INFECCION POR SGB	DRA. ISABEL MIRANDA	238 - 242
45.	POLIGLOBULIA	DRA. GABRIELA COSTA	243 - 245
46.	SEPSIS NEONATAL	DRA. MYRIAM VICENCIO	246 - 250
47.	SÍFILIS CONGÉNITA	DR. CLAUDIO ALVAREZ	251 - 253
48.	TOXOPLASMOSIS	DR. CLAUDIO ALVAREZ	254 - 256
49.	ASFIXIA NEONATAL	DRA. DANIELA SANDINO	257 - 263
50.	HIPOTERMIA	DRA. DANIELA SANDINO	264 - 270
51.	LACTANCIA MATERNA	DRA. LORENA MALDONADO	271 - 280
52.	ALIMENTACIÓN ENTERAL	DRA. MALDONADO- DRA MAGGI	281 - 294
53.	HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR	DRA. LORENA MALDONADO	295 - 297
54.	RETINOPATÍA DEL PREMATURO	DRA. MALDONADO- DRA KELLER	298 - 306
55.	NEUMONIA ASOCIADA A VM	DRA. ISABEL MIRANDA	307 - 310
56.	HIPERGLICEMIA	DRA. ISABEL MIRANDA	311 - 313
57.	SEDOANALGESIA	DRA. ISABEL MIRANDA	314 - 320
58.	MICOSIS NEONATAL	DRA MYRIAM VICENCIO	321 - 325

59.	CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN VM	MAT. DIEGO HURTADO	326 - 328
60.	CONVULSIONES NEONATALES	DRA. DANIELA SANDINO	329 - 333
61.	SHOCK NEONATAL	DRA. DANIELA SANDINO	334 - 340
62.	TRASTORNO DE COAGULACIÓN	DRA. GABRIELA COSTA	341 – 349
63.	INSUFICIENCIA RENAL	DR. FELIPE RIVERA	350 - 357
64.	CMV	DRA. ALEJANDRA SANDOVAL	358 - 365

# Capítulo 1. NUTRICIÓN PARENTERAL

Dra. Ximena Alegría Palazón

## I. Introducción:

El aumento en la sobrevida de los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN) ha significado un reto para el equipo médico involucrado en el cuidado de los más pequeños en términos de lograr cubrir sus necesidades nutricionales y conseguir el objetivo final de un crecimiento y desarrollo óptimos durante la hospitalización.

Los desafíos principales son, reducir la desnutrición precoz del recién nacido de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN), aumentar la acreción proteica, intentando evitar los depósitos de grasa, reducir los riesgos de morbi-mortalidad, reducir la incidencia de enfermedades crónicas en la vida adulta y unificar las prácticas clínicas. Es sabido que aquellos RNMBPN que evidencian pobre crecimiento intrahospitalario, tienen mayor prevalencia de alteraciones del neurodesarrollo. La nutrición parenteral también juega un rol muy importante en la calidad de sobrevida en estos pacientes, ya que existe una “ventana crítica” nutricional. De este modo, el peso de nacimiento debe ser recuperado dentro de las dos primeras semanas de vida, de lo contrario, el crecimiento recuperacional se va deteriorando. Los prematuros en general, tienen mayor riesgo de hipertensión arterial y de insulinoresistencia en la edad adulta, si no son alimentados de manera adecuada.

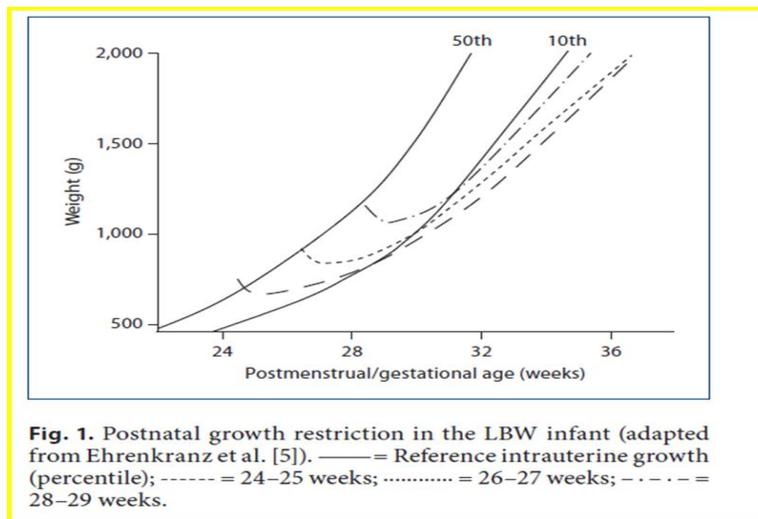


Imagen 1.

La imagen 1, compara el crecimiento de RNPT con su crecimiento intrauterino por EG.

La Nutrición parenteral en el paciente prematuro, hoy constituye una herramienta fundamental en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

En determinadas situaciones de riesgo, los primeros días de vida cuando el intestino se encuentra vulnerable a las noxas del período perinatal, se requiere reposo digestivo, por ejemplo en los siguientes casos: asfisia perinatal, presencia de ductus arterioso persistente ( hemodinámicamente

significativo). El estado de semiayuno provoca a corto plazo hipoglicemia, menor crecimiento, retraso en la desconexión de ventilación mecánica, predisposición a infecciones, prolongación de la estadía hospitalaria entre otros. Los efectos de la malnutrición en el RNMBPN provocan alteraciones en el desarrollo neurológico, aumento de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, intolerancia a la glucosa, obesidad visceral entre otras complicaciones.

## **II. Indicaciones de Nutrición parenteral:**

1. RN prematuros < 1500 g
2. Malformaciones del tracto digestivo congénitas o adquiridas que requieran manejo quirúrgico.
3. RN > 1500 g que no logran un aporte enteral adecuado después de los 5 días de vida.

## **III. Conceptos nutricionales :**

Existe una escasa captación de lípidos, la cual ocurre fundamentalmente en el tercer trimestre del embarazo. Hay además una disminución del desarrollo pancreático y secreción de insulina.

### **Las condiciones esenciales para que un RNMBP pueda recibir Nutrición parenteral son:**

- Estabilidad térmica y hemodinámica
- Apropiado balance hidroelectrolítico
- Adecuada vía venosa, idealmente un catéter venoso central

### **Período de transición:**

En este período que se da entre el nacimiento y los 10 días de vida aproximadamente, el objetivo nutricional primordial es lograr el aporte energético y de nutrientes parenterales suficientes para disminuir la pérdida de masa magra y prevenir las deficiencias de vitaminas y minerales. Podemos encontrar en este período un mayor riesgo de sobrecarga y/o déficit hídrico, de alteraciones metabólicas electrolíticas y del equilibrio ácido básico. La provisión de nutrientes involucra la combinación de alimentación parenteral y enteral, lo cual debe ser individualizado a cada paciente.

### **Fase de Crecimiento:**

En esta fase que se da después de los 10 días de vida, los objetivos son, recuperación del crecimiento, normalización de la composición corporal, tratar de obtener un balance energético positivo. Se sabe que por cada 3-5 calorías retenidas, el RN gana 1 gramo de peso. Para el crecimiento son 4 cal/g por 15-20g/kg/día (crecimiento diario). El gasto por exposición ocasional, frío y actividad física se supone que es de 15 cal / kg / día en RN <1.200 g y 20 kcal / kg / día en lactantes más grandes. Lo que suma 110 a 140 cal/kg/día por vía enteral y 80 a 110 cal/kg/día por vía parenteral.

## **Glucosa:**

La glucosa es el principal sustrato energético para el funcionamiento y especialmente del SNC. Los RNMBPN tienen una reserva limitada de glucógeno almacenado en el hígado. Pueden generar cuerpos cetónicos procedentes de la oxidación parcial de las grasas y glucosa desde gluconeogénesis de los aminoácidos (alanina y glutamina). Las reservas energéticas (grasas y proteínas) son limitadas y se consumen en los primeros 4-7 días. La carga de glucosa de 4-6 mg/kg/min reduce el riesgo de hipoglicemia y supe la energía suficiente para prevenirla. Se requiere 2-3 mg/kg/min por cada gramo de proteína para anabolizar. La tasa máxima de metabolización de glucosa es aproximadamente 12-18 mg/kg/min, aportes mayores van a la formación de tejido adiposo.

La hiperglicemia tiene una incidencia que va entre 20-85%, la cual tiende a ser evitada si se comienza simultáneamente con el uso de aminoácidos y lípidos. Dentro de las causas asociadas a hiperglicemia, destacan el defecto en la transformación de proinsulina a insulina, la relativa resistencia a Insulina y una disminución de transportadores celulares.

Este exceso de glucosa produce mayor consumo de oxígeno y producción de CO<sub>2</sub>, acidosis metabólica y neurotoxicidad, aumentando además el riesgo de hipertensión pulmonar, nivel plasmático de corticoides y catecolaminas.

Manejo de hiperglicemia:

La carga de glucosa se puede reducir a un mínimo de 3 mg x k min. Es importante el aporte precoz de aminoácidos vía endovenosa.

Si a pesar del descenso de la carga de glucosa, con aporte de aminoácidos adecuado, pero mantiene glicemias elevadas sobre 200 mg%, se recomienda el inicio de insulina en infusión continua. Las dosis recomendada van en rango de 0,02 -0,1 UI /kg/hora. Puede preparar una infusión con 1 U en 50 cc de SG 5 %, a una velocidad de  $1 \text{ cc} \times \text{kg} \times \text{hora} = 0,02 \text{ U kg hr}$ . Si tiene disponible albúmina, se recomienda usar al 0,3 % en la infusión, lo cual evitará la adherencia a las paredes del sistema. Debe asegurar por otra vía un aporte adecuado de glucosa.

## **Proteínas:**

Se recomienda el uso precoz de aminoácidos, lo cual nos permitirá una reducción de la masa magra y agua intravascular. Favorece la tolerancia a la glucosa, estimulando la secreción temprana y tardía de insulina. La acreción proteica se observa con niveles de 2 gr/kg/día. Los niveles óptimos para mantener el ritmo de crecimiento intrauterino son: 3,3 - 4 gr/kg/día. Se recomienda iniciar proteínas con 2 g/kg/día desde el primer día de vida para evitar catabolismo proteico y alcanzar un balance positivo más rápidamente. El balance nitrogenado en RNMBPN con ingesta precoz de aminoácidos, por ejemplo con un mínimo de 1g/kg administrado con 30 kcal no proteicas reduce el balance negativo casi a 0. Por sobre 40 - 50 kcal no proteicas por 1g de proteínas se ve la mayor acreción pero es difícil de lograr en RNMBPN en los primeros días.

Estudios que utilizan dosis altas de aminoácidos al inicio, muestran un balance de nitrógeno positivo, sin efectos adversos. El nivel de nitrógeno ureico indica oxidación de proteínas, por lo tanto si éste sube, puede no significar solamente que estamos dando muchas proteínas sino que nuestras proteínas se están oxidando para energía porque nos faltan calorías no proteicas.

La ganancia proteica está influenciada por el ingreso de aminoácidos en calidad y cantidad, en el balance entre los nutrientes y en las enfermedades subyacentes. Los neonatos nacidos prematuramente no solamente requieren mayor aporte proteico comparado con los nacidos a término, también requieren aminoácidos que no son indispensables en neonatos de término. Los RNMBPN no tienen la capacidad de cubrir sus necesidades de glutamina, cisteína, taurina, tirosina, histidina y arginina, estos aminoácidos son condicionalmente esenciales. La cisteína debería administrarse en RN < 34 semanas de EG que permanecen sin aporte enteral por más de una semana.

Se destacan 2 fórmulas para prematuros:

1. Trophamine: que está basada en el aminograma de la leche materna de recién nacido de término, cuya solubilidad aumenta significativamente en relación a otras fórmulas.
2. Premire: que se basa en sangre de cordón de feto y recién nacido de término.

Fórmulas de Nutrición Parenteral Disponible:

Amino Acids	Aminosyn PF (Abbott)	Primène (Baxter)	TrophAmine (B. Braun)
<b>Essential</b>			
Histidine	312	380	480
Isoleucine	760	670	820
Leucine	1200	1000	1400
Lysine	677	1100	820
Methionine	180	240	340
Phenylalanine	427	420	480
Threonine	512	370	420
Tryptophan	180	200	200
Valine	673	760	780
<b>Conditionally essential</b>			
Arginine	1227	840	1200
Cysteine	—	189	<16
Glycine	385	400	360
Proline	812	300	680
Tyrosine	44	45	240 <sup>a</sup>
<b>Non-essential</b>			
Alanine	698	800	540
Aspartate	527	600	320
Glutamate	820	1000	500
Serine	495	400	380

<sup>a</sup> Mixture of L-Tyrosine and N-acetyltirosine.

## Lípidos:

Son necesarios para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales y aportar moléculas de alto contenido energético (11 Kcal/g). El depósito de grasa durante el tercer trimestre de vida intrauterino es de 1-3g/kg/día. Los lípidos deben corresponder a 40-50% de las calorías totales. De los ácidos grasos esenciales (AGE), el ácido docosahexaéico (DHA) es el principal ácido graso del cerebro y más del 80% se acumula en el tercer trimestre del embarazo, por lo tanto en el prematuro es condicionalmente esencial. Varios estudios han demostrado que los prematuros alimentados con suplemento de DHA tienen una mayor agudeza visual, en particular a los 2 y 4 meses de edad corregida y puntajes más altos en desarrollo mental (test Bayley y MacArthur) a 12 meses. Los signos de deficiencia de AGE ocurren a las 72 h de privación.

La deficiencia del AGE omega 6 estará dada por inflamación y descamación de la piel, disminución del crecimiento, esteatosis hepática, alteraciones hematológicas y del sistema inmunitario. Por otro lado la deficiencia del AGE omega 3 se manifestará por reducción de la agudeza visual, aumento de comportamiento estereotipado, alteración del aprendizaje, comportamiento agresivo. El déficit de AGE, se puede evitar administrando 0,5 g x k día de lípidos.

Las emulsiones existentes están compuestas principalmente de triglicéridos de cadena larga ( TCL) o una mezcla de ellos con triglicéridos de cadena media ( TCM) más fosfolípidos. Los AG de cadena larga usados se procesan a partir de la soya o se constituyen a partir de una mezcla soya, oliva y aceite de pescado. Los TCM son una excelente fuente energética, con menos efectos adversos y fácilmente transferidos a la célula. Es importante recordar la limitada capacidad de la lipasa lipoproteica del prematuro, enzima responsable de liberar los ácidos grasos y glicerol de los triglicéridos contenido en las emulsiones lipídicas, lo cual predispone a este grupo de pacientes a presentar intolerancia a las grasas. El uso de emulsiones grasas con una alta relación de fosfolípidos a triglicéridos, como son los lípidos al 10%, se ha asociado con un mayor riesgo de hipertrigliceridemia. La alta relación de fosfolípidos/triglicéridos disminuye la actividad de la lipasa lipoproteica en el hígado disminuyendo la captación de las moléculas de grasa por el hepatocito. Los AG de cadena media no utilizan carnitina para entrar a la mitocondria, permiten un menor nivel de TG y AG libres en el plasma. Los fosfolípidos usados provienen de la yema de huevo y constituyen el principal emulsificador de estas mezclas. La tolerancia a los AG está determinada por la acción de algunas enzimas específicas. La lipoproteinlipasa tiene una actividad mínima en el menor de 26 semanas. La actividad va aumentando con la EG y disminuye con el estrés (infección, cirugía), con el uso de metilxantinas, también con la malnutrición y por la condición de PEG. Otras enzimas involucradas son la lipasa hepática y la lecitin-colesterol aciltransferasa. Se ocupan lípidos al 20% y no al 10% , porque la alta relación de Fosfolípidos/Triglicéridos disminuye la actividad de la lipasa lipoproteica en el hígado, disminuyendo la captación de las moléculas de grasa.

### **Lípidos en Nutrición parenteral:**

LaESPGHAN y el Comité de Nutrición declaró que en los RN que no pueden recibir suficiente alimentación enteral, la administración de lípidos endovenoso se debe iniciar antes del tercer día de vida.

Actualmente, los lípidos intravenosos se inician en el primer día de vida (0.5 - 1.0 g de lípidos / kg / día), aumentándose rápidamente hasta llegar a 3 - 3,5 g / kg / día.

Se debe tener control de los niveles plasmáticos de triglicéridos para evitar efectos adversos asociados con niveles altos tales como: alteración de la difusión pulmonar, alteración de la actividad fagocítica de los PMN, aumento de la bilirrubina libre. Se recomienda controlar niveles de TG al subir los aportes, a la semana de vida y quincenal en caso se prolongue el uso de la nutrición parenteral. ASPEN recomienda que las concentraciones en plasma de los TG, durante la administración endovenosa de lípidos, no exceda los 250 mg/dl ( bajo 300 mg% idealmente).

Aporte de volumen:

Durante el período de transición los prematuros tienen una capacidad limitada de manejar tanto el exceso como el déficit de agua. La “restricción hídrica” en el manejo de los aportes de los prematuros, muestran una disminución significativa en el riesgo de DAP y menor riesgo de DBP (Cochrane Database Syst Rev). Idealmente no exceder 150 ml x kilo día, los primeros 15 días de vida. Se espera una recuperación del peso de nacimiento idealmente entre 8-12 días de vida. Requerimientos para los principales minerales y oligoelementos los puede ver en las siguientes tablas.

	<i>RNPT</i> <i>kg/d</i>
Calcio (mg) (mM) (mEq)	40-90 1-2,25 2-4,5
Fósforo (mg) (mM) (mEq)	40-70 1,3-2,25 2,6-4
Magnesio (mg) (mM) (mEq)	3-7 0,12-0,3 0,25-0,6

<i>Elemento</i>	<i>RNPT</i> <i>mcg/kg/d</i>	<i>RNT-1 año</i> <i>mcg/kg/d</i>
Fe	100	100
Zn	400	250 < 3 meses 100 > 3 meses
Cu	20	20
Se	2	2
Cr	0,2	0,2
Mn	1	1
Mo	0,25	0,25
I	1	1

Requerimientos de Vitaminas:

Liposolubles

RN término 2 ml/kg (pediátrica)

RNPT:

Liposoluble: 4 ml x kilo

Hidrosoluble: 1 ml x kilo

Aporte de calcio y fósforo:

Se debe suministrar un aporte de calcio de:

Calcio: 40-100 mg / kg /día ( máximo 160 si es requerido).

Fósforo: 23-93 mg/ kg/día

Uso de Acetato de Sodio: 1 ml aporta 2,2 mEq de Na y de acetato. Se utiliza en caso de acidosis metabólica, altos requerimientos de Na ( si aporte de Cloro excede 6 mEq/kg/día).

Precauciones

-Dosis máxima de acetato 4-6 mEq/kg/día

Se debe realizar monitorización periódica de:

- Glucosa y ELP 1-2 veces al día los primeros 3-5 días.

- Gases: diario inicialmente.

- Fosfemia y calcemia 2 veces por semana ( segundo día y al quinto o séptimo día).

- Triglicéridos: 2 veces por semana

Nitrógeno ureico: BUN

Mantener entre 9-15 mg%

Si valor < 8 mg % aumentar la fortificación de leche materna ( máximo 6%).

- BUN valor máximo 30-40 mg%

Fosfemia:

Atentos a control los primeros días, por el aporte alto y precoz de aa. Actualmente se prefiere el uso de Glycophos, en vez de fosfato monopotásico, debido a su estabilidad, lo cual permite optimizar el aporte de Ca y P en dosis más altas si se requiere.

Control de niveles de TG:

Nivel	Conducta
250 -299	bajar en 0.5-1 en siguiente NP
300 - 400	bajar en 1 a 2 g en la siguiente NP
400 - 450	bajar a 0.5 -1
> 450	suspender o bajar a 0.5

#### **IV. Complicaciones de la Nutrición parenteral:**

Colestasia: corresponde al aumento de la bilirrubina directa > 2ml/dl y GGT elevada después de 2 semanas de NP. Tiene una incidencia entre 10-50% en los prematuros. Está asociada principalmente a sepsis, ECN, cirugía intestinal importante, prematuridad, retraso alimentación enteral, duración de la NP, desproporción entre los componentes de la NP.

Cómo evitar las complicaciones hepatobiliares:

- Evitar reposo digestivo prolongado
- En < 1000 g con RCIU o doppler alterado, no retrasar más allá de las 48 hrs.
- Uso de soluciones aminoacídicas y lipídicas adecuadas a RN
- Balance adecuado entre los nutrientes

#### **V. Sugerencias para preparar Nutrición Parenteral:**

**ALPAR Primer día:**

SG: 4-6 mg/kg/min

AA: 2g/kg

Lípidos: 0,5-1 g x kp

Gluconato de Ca: 30 mg x kilo día

Glycophos: 15,5 mg x kilo día

Comenzar con volumen 60-70 ml/kg/día

Ver en tabla siguiente la indicación gradual de calcio y fósforo.

**Indicación de calcio y fósforo:**

<b>APOORTE</b>	<b>PRIMER DIA DE VIDA</b>	<b>SEGUNDO DIA DE VIDA</b>	<b>TERCER DIA DE VIDA</b>	<b>CUARTO DIA DE VIDA</b>	<b>QUINTO DIA DE VIDA</b>
Gluconato de ca 10% Mg x kilo	30	60	80	100	100
Glycophos Mg x kilo	15,5	30	46	62	62

**Importante a considerar:**

El Aporte de sodio está incluido en el Glycophos

Recomendaciones de Ca y P para mantener niveles plasmáticos adecuados:

Ca: 40-160 mg x kilo

P: 23-93 mg x kilo

Rel ca:P = 1,3:1 1:1

Mantener niveles adecuados según la siguiente pauta:

Calcio sérico > 8 mg%

P Sérico >= 6 mg%

FA < 300

Pérdida de peso máxima +/- 10-12%

Recuperación PN entre 8-12 días

**ALPAR Segundo día:**

SG: aumento de carga de glucosa según glicemia ( HGT)

AA : aumentar en 0,5 -1 g x k

Lípidos: aumentar en 0,5 g x k

Acetato de Na: 2 meq x k día

Gluconato de calcio: 60 mg x kilo día

Glycophos: 30 mg x kilo día

**Alpar Tercer día:**

SG: aumento de carga según glicemia ( HGT)

AA : 3.5 - 4 g x k

Lípidos: subir en 0,5 g x k día. Máximo 3,5 g x k

Acetato de na: 2 meq x kilo día

NaCl10 %: considerar aporte incluido en glycophos

KCl 10 %: 1-2 meq x kilo día

Gluconato de calcio: 80 mg x kilo día

Glycophos: 46 mg x kilo día

Oligoelementos: 0,03 ml x kilo día

Sulfato de Zinc 0.88%: 0,07-0,2 ml x kilo día ( equivale a 140 - 400 mcg x k día)

Sulfato de Mg 25%: 0,3 - 0,6 meq x kilo

Vitaminas: Liposoluble: 4 ml x kilo

Hidrosoluble: 1 ml x kilo

Osmolaridad de Alpar:

Periférica: máximo 800 mosm x lt

Central: máximo 1250 mosm x lt

Suspender alpar cuando se cumpla lo siguiente:

En RNPT < 1000 g con RCIU o Peso < 800 g : cuando tolere 120 ml x kilo durante 2-3 días.

En RNPT >= 1000 g: cuando tolere 100 ml x kilo

### **Bibliografía:**

1. Sánchez A. Adequacy of Parenteral Nutrition in Preterm Infants According to Current Recommendations: A Study in A Spanish Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 23;17(6):2131.
2. Mena P. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Revista Chilena de Pediatría*. 2016;87(4): 305-321.
3. Patel P. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Feb;22(1):2-7.
4. Johnson P. Review of micronutrients in parenteral nutrition for the NICU population. *Neonatal Net*. May-Jun 2014;33(3):155-61.
5. Mcnelis K. Nutrition for the Extremely Preterm Infant. *Clin Perinatol*. 2017 Jun;44(2):395-406.
6. Hay W. Optimizing nutrition of the preterm infant. *Chinese Journal*. 2017 Jan;19(1):1-21.
7. Cochrane Database Syst Rev

**I. Introducción:**

Los neonatos están expuestos a una gran variedad de medicamentos, siendo 25% de ellos antimicrobianos (AM)<sup>(1)</sup>, lo que los convierte en los fármacos más comúnmente administrados a los RN durante el primer mes de vida<sup>(2,3)</sup>.

La fisiología de los neonatos sumada a sus co-morbilidades pueden alterar aún más su farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD)<sup>(1)</sup>, por lo que resulta relevante maximizar la comprensión de éstos, con el fin de determinar la dosificación óptima de los AM en neonatos<sup>(3)</sup>. La farmacología clínica de los RN a menudo es sustancialmente diferente a la de niños mayores y adultos, debido a que el desarrollo fisiológico del RN depende de la edad gestacional (EG) y la edad postnatal (EPN)<sup>(1,2,4)</sup>. Tanto la metabolización como la eliminación de los AM están influenciadas por el tamaño corporal y la maduración, lo que requiere ajustes de dosis a medida que los neonatos crecen<sup>(1)</sup>, esto quiere decir que, debe calcularse la dosis de los AM diariamente, si la variación del peso es importante.

Las propiedades FC de los AM se ven afectadas, también, por factores como la barrera hemato-encefálica (BHE) inmadura que permite a ciertos AM penetrarla más fácilmente, y el contenido de agua corporal elevado que provoca el aumento del volumen de distribución, sobre todo de los AM hidrosolubles<sup>(2)</sup>.

A menudo, las recomendaciones de dosificación de AM para adultos, se extrapolan a niños y lactantes, ya que no existe suficiente literatura científica confiable para esta población de pacientes<sup>(5)</sup> y, a pesar del aumento de nuevas metodologías para realizar ensayos farmacológicos y de FC/FD en neonatos<sup>(1)</sup>, aún estamos faltentes de estudios prospectivos *in vivo* para validar el índice FC/FD asociado con la eficacia en la población neonatal<sup>(6)</sup>. Todo lo anterior, puede llevar a una sub o sobre-dosificación de AM y ambas situaciones pueden ocasionar efectos adversos como resistencia antimicrobiana, toxicidad en algunos parénquimas y falla en el tratamiento<sup>(3)</sup>.

Para la comprensión del uso de los AM en general es fundamental tener presentes algunas definiciones.

- *Farmacocinética*: procesos que experimenta un fármaco en su paso por el organismo.
- *Farmacodinamia*: mecanismos de acción de los fármacos, en el caso de los AM tiene que ver con su habilidad bacteriostática y bactericida.

- *Concentración inhibitoria mínima (CIM)*: Se refiere a la concentración mínima del antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano.
- 
- *Área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC)* es su sigla en inglés): corresponde a la concentración de un fármaco en el plasma en un intervalo de tiempo definido, la cantidad total del fármaco que alcanza la circulación sistémica.
- *$\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)*: resistencia a  $\beta$ -lactámicos hasta las cefalosporinas de tercera generación.

Esta norma está basada mayoritariamente en el manuscrito: Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos. Rev Chilena Infectol. 2020 Nov;37(5):490-508. doi:10.4067/S071610182020000500490.

## II. Consideraciones Generales

Cabe mencionar que en algunos AM particulares o familias de AM, deben tomarse en cuenta ciertas situaciones al momento de indicarlos o durante la terapia en curso.

Cefalosporinas: su utilidad en neonatología es limitada, debido a que su uso se ha asociado con mayor mortalidad, como lo demostró el estudio realizado por Clark y cols donde pacientes que recibieron la combinación ampicilina-cefotaxima versus ampicilina-gentamicina dentro de los primeros tres días de vida, tuvieron 1,5 más probabilidades de morir <sup>(7)</sup>. Así mismo, el estudio realizado por Cotten y cols., evaluó una cohorte de 3.702 prematuros extremos, donde se encontró una fuerte correlación entre el uso de cefalosporinas de tercera generación y candidiasis <sup>(8)</sup>. Existen además otros problemas asociados como son, el aumento del riesgo de sepsis tardías <sup>(9)</sup>, enterocolitis necrosante <sup>(10)</sup> e infecciones por bacterias multi-resistentes <sup>(11)</sup>. Se sugiere actualmente limitar el uso de cefotaxima en las UCIN a situaciones muy específicas como son: la MBA causada por BGN sensibles a este AM y en caso de sospecha de sepsis precoz con falla renal. En el caso de ceftarolina su uso se restringiría a *S. aureus* (SA) y *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) resistentes a meticilina (RM), cuando no es posible el uso de vancomicina <sup>(12)</sup>. Y finalmente ceftazidima/avibactam para uso en enterobacterias extremadamente resistentes (XDR) (*K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, KPC), *P. aeruginosa* y *A. baumannii* <sup>(13)</sup>.

Piperacilina/tazobactam: en relación a la infusión continua, en contraste con los estudios de adultos, en esta población no se observó beneficio terapéutico adicional al utilizar esta estrategia, probablemente debido a la lentitud de su eliminación, que da lugar a concentraciones terapéuticas para la mayor parte del intervalo de dosificación <sup>(1)</sup>.

Aminoglicósidos: Para una terapia efectiva- esto es válido tanto para gentamicina como para amikacina- el factor más importante en el éxito del tratamiento de las infecciones por BGN es que la concentración máxima se encuentre entre 8 a 12 veces por sobre la CIM (en neonatos con 8 veces es suficiente), lo que otorga una tasa de respuesta clínica de 90% <sup>(4,14)</sup>, para ello hay que exigir al laboratorio de microbiología que al informar el antibiograma este aparezca con el valor de CIM de la bacteria aislada para cada antibiótico testeado. Por ejemplo si tenemos una *Echerichia coli* con CIM de 2 para amikacina, el valor en nivel plasmático óptimo mínimo que debiéramos obtener, para suponer que la terapia es efectiva sería  $8 \times 2 = 16$  (es decir 8 veces la CIM del antibiótico para esa bacteria).

En relación a los niveles plasmáticos, las concentraciones plasmáticas (CP) máximas y mínimas de amikacina se determinan 30 minutos después de la finalización de la infusión (post-dosis) y de 30 a 60 minutos antes de la siguiente dosis programada (pre-dosis), respectivamente <sup>(15)</sup> y basta pasar una dosis de amikacina para que en la siguiente dosis ya se pueda medir CP. Siempre deben tomarse CP si contamos con la CIM del patógeno, así evaluaremos con las CP pre-dosis la toxicidad y con los post-dosis la efectividad. La CP predosis debiera ser de 0,5-2µg/ml, para evitar toxicidad y la CP máxima debiera ser, como ya se mencionó, 8 veces la CIM, sin embargo no debiera superar un valor de 25µg/ml, por ende si la bacteria es sensible pero con una CIM de 8, como el valor plasmático óptimo terapéutico debiese ser de 64µg/ml (8x8) el cual sería altamente tóxico, en ese caso a pesar de ser sensible, debiese utilizarse otro tipo de AM.

La duración de la terapia con aminoglucósidos debe limitarse a 5-7 días cuando sea posible, con el fin de reducir la acumulación del fármaco dentro de la endolinfa y el posterior daño de las células ciliadas<sup>(16)</sup>. Actualmente la evidencia sobre oto y nefrotoxicidad relacionada con aminoglucósidos en RN son infrecuentes e independiente del régimen de dosificación utilizado<sup>(16)</sup>, sin embargo este efecto puede hacerse presente con la administración prolongada (> 10 días) y CP valle elevadas<sup>(14)</sup>.

Vancomicina: es un glicopéptido y debiese limitarse su uso a SARM, *Enterococcus* spp resistente a ampicilina y SCN resistente a metilina <sup>(1,17)</sup>, En el caso de SCN resistente a metilina, debiese usarse vancomicina sólo si no hay posibilidad de retiro de catéter y/o no hay respuesta con la combinación de cloxacilina+amikacina. Es uno de los AM más difícil en titular sus niveles plasmáticos sobre todo en población neonatal, ya que al ser hidrofílico, depende mucho del agua corporal la cual es tremendamente cambiante en neonatos. Por lo anterior, es que la literatura actual promueve el uso de infusión continua por sobre las dosis intermitentes. Debido a lo difícil que puede ser el problema de accesos venosos, se han sugerido dosis intermitentes más pequeñas pero más frecuentes, como simulando un poco la infusión más prolongada y así alcanzar

los parámetros FC/FD óptimos que en el caso de vancomicina es el AUC, además de utilizar una dosis de carga inicial. Por su real potencial nefrotóxico, debiese utilizarse siempre en entornos que cuenten con la medición de niveles plasmáticos. En la mayoría de los casos bastaría con CP valle o pre dosis; sin embargo, en infecciones de difícil manejo, como bacteriemia persistente o compromiso de SNC se sugiere las CP pre y post-dosis. Las CP pre-dosis deben ser tomadas previo a la cuarta dosis y las post-dosis 60 minutos después de terminada la infusión de la cuarta dosis <sup>(18)</sup>. Se considera en neonatología que las CP terapéuticas pre-dosis son de 7-11 µg/mL, las cuales serían altamente predictoras de un valor óptimo de AUC y por ende de una buena respuesta clínica<sup>(19)</sup>. Post-dosis se consideraría óptimo 30-40 µg/mL. El volumen de muestra necesario para la medición de CP debiera ser validado y consensuado con el laboratorio de cada centro, para poder optimizar el examen en el menor volumen posible, siendo lo ideal muestras de 0,5 ml.

Linezolid: a pesar de ser una excelente alternativa hay que considerar que es bacteriostático. Su uso más frecuente se debe a la imposibilidad de utilizar vancomicina o falla terapéutica a esta. Con respecto a la seguridad de linezolid en neonatos, se han reportado aparición de neutropenia, leucopenia y trombocitopenia que están más asociadas al tiempo de tratamiento ( $\geq 14$  días) e hiperlactacidemia intensa, y alteraciones gastrointestinales más frecuentes en edades gestacionales inferiores (<25 semanas). En todos los casos, los valores regresan a la normalidad luego de suspender el fármaco <sup>(20,21)</sup>.

### III. Tablas de dosificación recomendadas

A continuación se expondrán en tablas los AM, de los cuales existe hasta ahora la evidencia más actualizada en neonatología y de los cuales si hay estudios validados en esta población.

Tabla 1. Recomendación para la dosificación de ampicilina

Tipo de enfermedad	Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Bacteriemia	≤34	<7	50	12
		≥8 y ≤28	75	12
	>34	-	50	8
Meningitis	≤34	<7	100	8
		≥8 y ≤28	75	6
	>34	<7	100	8
		≥8 y ≤28	75	6

Tremoulet A, Le J, Poindexter B y cols.<sup>(22)</sup> Puopolo KM, Lynfield R y cols.<sup>(23)</sup>

Tabla 2. Recomendación para la dosificación de cloxacilina

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Peso (kg)	Dosis (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
TODAS	≤ 7	≤ 2	25	12
	≤ 7	> 2	25	8
	8-28	≤ 2	25	8
	8-28	> 2	25	6

<http://www.lhsc.on.ca/nicu/cloxacillin><sup>(24)</sup>

Tabla 3: Recomendación para la dosificación de cefotaxima

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Todas*	<7	50	12
<32	≥ 7	50	8
≥ 32	≥ 7	50	6
Meningitis Guía IDSA 2004	RN (hasta 7 días) >7 días	100-150mg/kg/día 150-200mg/kg/día	en 2 ó 3 dosis en 3 ó 4 dosis.
Considerar en <2 kilos la dosis más baja y mayor fraccionamiento.			

\*En <1.000g, extender la misma dosis con igual intervalo hasta los 14 días de vida.  
Leroux S, Roué JM y cols.<sup>(25)</sup> Bradley JS, Nelson JD y cols.<sup>(26)</sup> Tunkel AR, Hartman BJ y cols.<sup>(27)</sup>

Tabla 4: Recomendación para la dosificación de ceftarolina

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
≥34*	7-60	6	8

\*Puede considerarse la misma dosis para menor edad gestacional.  
Bradley JS, Stone GS y cols.<sup>(12)</sup>

Tabla 5: Recomendación para la dosificación de ceftazidima/avibactam

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Todas	Todas*	62,5	8

\* Aún en definición debido a los escasos datos y publicaciones.  
losifidis E, Chorafa E, y cols.<sup>(13)</sup>

Tabla 6. Recomendación para la dosificación de piperacilina/tazobactam

Edad postmenstrual (semanas)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
<30	100	8
30-35	80	6
35-49	80	4

Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, y cols.<sup>(5)</sup>

Tabla 7. Recomendación para la dosificación de meropenem

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
<32	<14	20	12
	≥14	20	8
≥32	<14	20	8
	≥14	30	8
Infección SNC ó <i>Pseudomonas</i>	Independiente EG	40	8

Shabaan AE, Nour I y cols.<sup>(28)</sup> Smith PB, Cohen-Wolkowicz M y cols.<sup>(29)</sup>

Tabla 8. Recomendación para dosificación de gentamicina

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg)	Intervalo de las dosis (h)
≤29	0-7	5	48
	8-28	5	36
	≥29	5	24
30-34	0-7	5	36
	≥8	5	24
≥35	-	5	24

Antolik TL, Cunningham KJ, Alabsi S, Reimer RA.<sup>(30)</sup>

Tabla 9. Recomendación para la dosificación de amikacina

Peso al nacer (gr.)	Edad postnatal <14 días	Edad postnatal ≥ 14 días
<800	16mg/kg/48h	20mg/kg/42h
801-1200	16mg/kg/42h	20mg/kg/36h
1200-2000	15mg/kg/36h	18mg/kg/30h
2000-2800	15mg/kg/36h	18mg/kg/24h
>2800	15mg/kg/30h	18mg/kg/20h

Smits A, Kulo A, van den Anker J, Allegaert K.<sup>(31)</sup>

Tabla 10. Recomendación para la dosificación de metronidazol

Referencias	Edad postmenstrual (semanas)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
**	24-25	15	7,5	24
	26-27	15	10	24
	28-33	15	7,5	12
*	34-40	15	7,5	8
	>40	15	7,5	6

\*\*Suyagh M, Collier PS, Millership JS, et al<sup>(32)</sup>.

\*Cohen-Wolkowicz M, Ouellet D, Smith PB, et al <sup>(33)</sup>.

Tabla 11. Recomendación para la dosificación de vancomicina: dosis intermitente.

Edad postnatal (días)	Peso nacimiento (gramos)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Intervalo de las dosis (h)
0-7	≤700	16	15	8
	701-1000		21	8
	1001-1500		27	8
	1501-2500		30	6
	>2500		36	6
8-14	≤700	20	21	8
	701-1000		27	8
	1001-1500		36	8
	1501-2500		40	6
	>2500		48	6
15-28*	≤700	23	24	8
	701-1000		42	8
	1001-1500		45	8
	1501-2500		52	6
	>2500		60	6

\*Puede dividirse en 21-28 días y utilizarse dosis de carga en este subgrupo de 26mg/kg Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M y cols. <sup>(1)</sup>  
S Cristea, K Allegaert y cols. <sup>(34)</sup>

Tabla 12. Ajuste para la dosificación intermitente de vancomicina

Régimen actual	Nivel basal <10µg/mL*	Nivel basal >20µg/mL**
c/6horas	c/4horas	c/8horas
c/8horas	c/6horas	c/12horas
c/12horas	c/8horas	c/18horas
c/18horas	c/12horas	c/24horas
c/24horas	c/18horas	c/30horas

\*Se mantiene el valor de <10µg/mL respetando la tabla original, sin embargo, en base a la evidencia y a lo descrito en este manuscrito, debería considerarse con un valor <7µg/mL.

\*\*Si la CP es >20µg/mL, se suspende una dosis, se retoma a la dosis subsiguiente y luego de ello se cambia el intervalo a una frecuencia más espaciada, según la tabla. Debiera repetirse una medición de CP basal antes de cada dosis hasta lograr CP óptimas (si es posible). Una vez que la CP de vancomicina es ≤20 µg/mL, la dosis se reinicia a una frecuencia más baja.

Gwee A, Cranswick N y cols. <sup>(35)</sup>.

Tabla 13. Recomendación para dosificación continua de vancomicina

Creatinina sérica (mg/dL)	Edad gestacional corregida (semanas)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis mantención (mg/kg/día)
<0,45	≥40	15	50
<0,45	<40	15	40
0,45-0,68	todas	15	30
>0,68	todas	15	20

Gwee A, Cranswick N y cols.<sup>(35)</sup>.

Tabla 14. Ajuste para dosificación continua de vancomicina

**Adjuste dosis (mg/día):  
se calculará por la última dosis de mantenimiento X (concentración target (20µg/mL)/última concentración de vancomicina).**

Gwee A, Cranswick N y cols.<sup>(35)</sup>.

Tabla 15. Recomendación para dosificación de vancomicina: ductus arterioso persistente en tratamiento.

		Vancomicina coadministrada con ibuprofeno			Vancomicina coadministrada con indometacina		
Edad postnatal (días)	Peso nacimiento (gramos)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/día) 20% de reducción	Intervalo de las dosis (h)	Dosis de carga (mg/kg) 20% reducción	Dosis de mantención (mg/kg/día) 60% reducción	Intervalo de las dosis (h)
0-7	≤700	16	12	8	13	9	8
	701-1000		17	8		13	8
	1001-1500		22	8		16	8
	1501-2500		24	6		18	6
8-14	≤700	20	17	8	16	13	8
	701-1000		22	8		16	8
	1001-1500		29	8		22	8
	1501-2500		32	6		24	6
15-28	≤700	23	19	8	18	19	8
	701-1000		34	8		25	8
	1001-1500		36	8		27	8
	1501-2500		42	6		31	6

Cristea S, Allegaert K y cols. <sup>(34)</sup>

Tabla 16. Recomendación para la dosificación de cotrimoxazol

Edad gestacional (semanas)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Intervalo de las dosis (h)
Todas*	12**	12

\*menores de 6 años.

\*\*para *Pneumocystis jirovecii* 15mg/kg (también cada 12 horas), a excepción de prematuros. Autmizguine J, Melloni C y cols. <sup>(36)</sup>.

Tabla 17. Recomendación para dosificación de azitromicina

Dosis (mg/kg)	Intervalo de las dosis (h)	Comentarios
10	24	Tratamiento <i>Bordetella pertussis</i> por 5 días
20	24	Conjuntivitis por <i>Chlamydia trachomatis</i> por 3 días
20	24	Neumonía por <i>Ureaplasma urealiticum</i> por 3 días

Merchan LM, Hssan HE y cols. <sup>(37)</sup> Viscardi RM, Othman AA y cols. <sup>(38)</sup> Smith C, Egunsola O y cols. <sup>(39)</sup> Zikic A, Schünemann H y cols. <sup>(40)</sup>

Tabla 18. Recomendación para la dosificación de linezolid.

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
≤ 34	≤ 7	10	12
≥ 34	> 7	10	8
≥ 35	-	10	8

Kearns GL, Jungbluth GL y cols. <sup>(41)</sup>. Thibault C, Kassir N y cols. <sup>(42)</sup>.

Tabla 19. Presentaciones comerciales de colistina en Chile

PRESENTACIONES DE COLISTIN EN CHILE				
CBA (mg)	CMS (mg)	MUI	Marca	Laboratorio
33,3	80	1	Colomycin®	Farmacias y Droguerías de Chile
100	254	3	Colistina®	Richet
32	77	1	Colent®	Mastercare
150	370	4.5	Dicupal®	Pharma investi

CBA: colistin base activa; CMS: colistimetato de sodio; mg: miligramos;  
MUI: millones de unidades internacionales

Tabla 20. Recomendación para dosificación de colistina

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	FRECUENCIA	OBSERVACIONES
Endovenosa	2,5 a 5 mg/kg/día CBA	Cada 8 horas	Uso excepcional Siempre uso combinado Diluir en 3-5 ml de solución salina Ajuste según función renal Considerar dosis de carga

Nakwan N, Chokeyhaibulkit K y cols. <sup>(43)</sup>

Tabla 21. Recomendación para la dosificación de ciprofloxacina

Edad postmenstrual (semanas)	Dosis (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
< 34	7,5	12
≥ 34	12,5	12

Zhao W, Hill H, Le Guellec C, Neal T y cols, TINN Consortium <sup>(44)</sup>.  
Bradley JS, Nelson JD y cols. <sup>(22)</sup>

### Bibliografía:

- 1.- Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol.* 2017 Sep;12: 1001-16. doi: 10.2217/fmb-2017-0058
- 2.- Johnson JK, Laughon MM. Antimicrobial agent dosing in infants. *Clin Ther.* 2016 Sep; 38(9): 1948-60. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.06.017
- 3.- Thompson G, Barker CI, Folgori L, Bielicki JA, Bradley JS, Lutsar I, et al. Global shortage of neonatal and paediatric antibiotic trials: rapid review. *BMJ Open* 2017 Oct 13;7(10):e016293. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016293
- 4.- Smits A, Kulo A, van den Anker J, Allegaert K. The amikacin research program: a stepwise approach to validate dosing regimens in neonates. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Feb;13(2): 157-66. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1234606>.
- 5.- Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, Zhou C, Bloom BT, Poindexter B, Castro L, et al. Developmental pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam using plasma and dried blood spots from infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 May; 58(5): 2856–65. doi: 10.1128/AAC.02139-13.
- 6.- Fuchs A, Li G, Van Den Anker J, Bielicki J. Optimising  $\beta$ -lactam dosing in neonates: a review of pharmacokinetics, drug exposure and pathogens. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (38)25: 5805-38. doi: 10.2174/1381612823666170925162143.
- 7.- Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics.* 2006 Jan; 117(1): 67-74. doi: 10.1542/peds.2005-0179
- 8.- Cotten M, McDonald S, Stoll B, Goldberg R, Poole K, Benjamin K. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118 (2); 717-22. doi: 10.1542/peds.2005-2677

- 9.- Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011 Nov; 159 (5): 720-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.05.033. Epub 2011 Jul 23.
- 10.- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Jan; 123 (1): 58-66. doi: 10.1542/peds.2007-3423.
- 11.- Salerno SN, Bernhardt J, Laughon M, Jhaveri R, Massaro M, Gonzalez D. Pharmacokinetics of ceftaroline in a preterm infant with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Dec 3;7(4): 342-5. doi: [10.1093/jpids/pix084](https://doi.org/10.1093/jpids/pix084).
- 12.- Bradley JS, Stone GG, Chan PLS, Susan R Raber SR, Riccobene T, Mas Casullo VA, et al. Phase 2 study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of ceftaroline fosamil in neonates and very young infants with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 May;39(5): 411-8. doi: [10.1097/INF.0000000000002607](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002607)
- 13.- Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, Kontou A, Violaki A, Volakli E, et al. Use of ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children <5 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Aug;38(8): 812-5. doi: [10.1097/INF.0000000000002344](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002344).
- 14.- Sundaram A, Alshaikh B, Dersch-Mills D, Dobry J, Akierman AR, Yusuf K. Extended-interval dosing of gentamicin in premature neonates born at <32 weeks' gestation and >7 days of age. *Clin Ther*. 2017 Jun;39(6): 1233-41. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.343
- 15.- Hughes KM, Johnson PN, Anderson MP, Sekar KC, Welliver RC, Miller JL. Comparison of amikacin pharmacokinetics in neonates following implementation of a new dosage protocol. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017 Jan-Feb; 22(1): 33-40. doi: [10.5863/1551-6776-22.1.33](https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.1.33).
- 16.- Kent A, Turner MA, Sharland M, Heath PT. Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Mar; 12(3): 319-31. doi: 10.1586/14787210.2014.878648.
- 17.- Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Mikamo H, Matsuura K, et al. Assessment of optimal initial dosing regimen with vancomycin pharmacokinetics model in very low birth weight neonates. *J Infect Chemother*. 2017 Mar; 23(3):154-60. doi: 10.1016/j.jiac.2016.11.009.
- 18.- Plan O, Cambonie G, Barbotte E, Meyer P, Devine C, Milesi C, Pidoux O, Badr M, Picaud JC. Continuous-infusion vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Nov;93(6): F418-21. doi: 10.1136/adc.2007

- 19.- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19; 77(11): 835-64. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
- 20.- Thibault C, Kassir N, Goyer I, Théorêt Y, Litalien C, Moussa A, Ovetchkine P, Autmizguine J. population pharmacokinetics of intravenous linezolid in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jan; 38(1): 82-8. doi: 10.1097/INF.0000000000002067
- 21.- Shibata Y, Hagihara M, Kato H, Asai N, Koizumi Y, Watarai M et al. Relationship between cytopenia and gestational age in infants and neonates treated with linezolid therapy. *J Infect Chemother*. 2020 Jan; 26(1): 95-100. doi: 10.1016/j.jiac.2019.07.022.
- 22.- Tremoulet A, Le J, Poindexter B, Sullivan JE, Laughon M, Delmore P. Characterization of the population pharmacokinetics of ampicillin in neonates using an opportunistic study design. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jun;58(6): 3013-20. doi: 10.1128/AAC.02374-13.
- 23.- Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for Group B Streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019 Aug;144(2). pii: e20191881. doi: 10.1542/peds.2019-1881. Epub 2019 Jul 8.
- 24.- <https://www.lhsc.on.ca/nicu/cloxacillin>. Último ingreso 23 julio 2020.
- 25.- Leroux S, Roué JM, Gouyon JB, Biran V, Zheng H, Zhao W1, Jacqz-Aigrain E. A Population and developmental pharmacokinetic analysis to evaluate and optimize cefotaxime dosing regimen

**I. Introducción:**

Se define cánula nasal a alto flujo ( CNAF), un flujo mayor a 1-2 lt x min.

Actualmente hay disponibles sistemas de alto flujo especiales, que permiten entregar el aire tibio y húmedo, sus siglas en inglés como aparece publicado es HHHFNC (Heated humidified high-flow nasal cannula).

Este soporte ventilatorio, tiene sus indicaciones precisas y debe cumplirse ciertas condiciones para su uso.

**II. Indicaciones:**

- Dificultad respiratoria en paciente no agudo
- Manejo post extubación ( si PMVA es menor o igual a 6 cm H2O)
- Laringotraqueobroncomalacia
- Apneas del prematuro
- Eventos hipoxémicos

**III. Consideraciones importantes:**

Es importante tener presente, antes de implementar su uso, que los recién nacidos deben tener un peso superior a 1300 gramos, debido al tamaño de las cánulas disponible en nuestro país, que permita ocluir hasta el 50% de las narinas y evitar efectos adversos.

Es importante tener claro, que al usar una CNAF ( HHHFNC), la presión positiva en la vía aérea entregada es equivalente a un CPAP nasal entre 5-6 cm de H2O, esto quiere decir, que para conseguir un nivel máximo de presión de 6 cm H2O, es recomendable aplicar la cánula a un flujo cercano a 8 lt x min.

Los rangos recomendados van de 5-8 lt x min, pudiendo usar mínimo 4 lt x min, teniendo en consideración que a esos niveles de flujo, el sistema podría condensarse y no lograr el objetivo que es un adecuado soporte ventilatorio.

Las CNAF (HHHFNC), usadas correctamente, son inferiores en sus efectos a NIPPV, debido a que los niveles de presión máximo logrados equivalen a un NCPAP 5-6 cm, por lo tanto, en caso de intentar su uso como alternativa, el paciente debe estar estable en NCPAP con esos rangos de presión, para obtener beneficios.

Dentro de los beneficios de las CNAF (HHHFNC), está demostrado según evidencia, que producen menor compromiso de la mucosa nasal y piel de la zona donde va la pieza, comparada con NCPAP, lo cual permite un mejor manejo de enfermería y mayor confort del paciente.

#### IV. Características de las CNAF ( HHHFNC):

- Entrega gases húmedos y tibios, lo cual permite menos lesiones locales
- Se recomienda usar flujos entre 5-8 lt x min ( mínimo 4 lt x min). Flujos menores o igual a 4 lt x min, podrían producir condensación del sistema.
- La cánula nasal DEBE permitir fugas, por lo tanto debe cubrir no más del 50% de la narina.

#### V. Tipos de CNAF ( HHHFNC) disponibles en nuestro país para uso en RN:

- Optiflow
- Vapotherm

#### Optiflow:



#### Características del sistema Optiflow:

- Sistema más cómodo
- Bien tolerado
- Reduce espacio muerto
- Permite adecuado barrido de CO<sub>2</sub>
- Humedad óptima
- Menor trauma nasal

#### Precauciones con el uso de HHHFNC:

- Elegir tamaño adecuado para el RN
- Cánula no debe cubrir más del 50% del diámetro de la narina
- Nivel de flujo a usar
- Rangos de presión máximo estimado
- Condensación del sistema

Tipos de cánula neonatal:

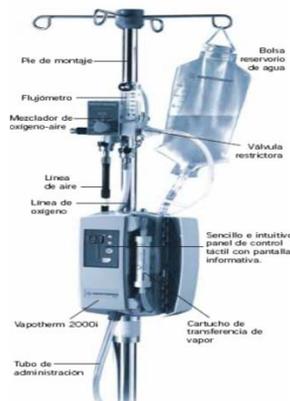
1. Para uso en prematuros, mínimo peso 1300 g. Ajuste según el tamaño de las narinas.



2. Para uso en prematuros  $\geq$  2000 gramos. Ajuste según el tamaño de las narinas.



**Vapotherm:**



## **VI. Conclusiones en el uso de Cánula Nasal de alto Flujo ( HHHFNC):**

- Considerar como alternativa a NCPAP en RNMBPN ( $\geq 28$  sem EG) siempre y cuando los niveles de presión requeridos sean equivalentes a 6 cm de H<sub>2</sub>O en CPAP.
- No usar en SDR inicial. Podría ser deletéreo.
- A pesar de no poder contar con una presión controlada, si se usa adecuadamente, con el tamaño adecuado y a los flujos recomendados, la evidencia actual revela que no hay mayor riesgo de neumotórax, revelando algunos estudios recientes asociación con menor riesgo de escape aéreo, comparado con NCPAP.
- Produce significativamente menor trauma nasal comparado con NCPAP
- No produce aumento en la incidencia de DBP.
- Flujos bajos  $\leq 4$  L/min, conllevan a un weaning más lento y podrían provocar obstrucción del sistema por condensación.
- Falta mayor evidencia en RNPT  $< 28$  semanas EG. Algunos estudios han reportado asociación con mayor incidencia de DBP.

### **Bibliografía**

1. Liew. Physiological effects of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2020 Jan;105(1):87-93.
2. Uchiyama. Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Cannula in Preterm Infants After Extubation. Pediatrics. 2020 Dec;146(6):e20201101.
3. Colleti. High-flow nasal cannula as post-extubation respiratory support strategy in preterm inf. a systematic review and meta-analysis. J Pediatric (Rio J). Jul-Aug 2020;96(4):422-431.
4. Heated Humidified High Flow Nasal Cannula (HHHFNC) is not an effective method for initial treatment of Respiratory Distress Syndrome (RDS) versus nasal intermittent mandatory ventilation (NIMV) and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). Amir- Mohammad Armanian. J Res Med. 2019; 24: 73.
5. Murki. High-Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Primary Respiratory Support in Preterm Infants with Respiratory Distress: A Randomized Controlled Trial. Neonatology. 2018;113(3):235-241.
6. Wilkinson. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 22;2:CD006405.

### I. Introducción:

Las cánulas nasales o nariceras, son ampliamente utilizadas en neonatología y en la población pediátrica. Debemos recordar que las cánulas nasales comunes, entregan el gas frío. En general el oxígeno sale directamente de la red a concentración alta ( a menos que se esté utilizando un mezclador o blender) cuya FIO<sub>2</sub> recibida dependerá del peso y del flujo utilizado.

### II. Definición de uso de cánula nasal simple a alto flujo:

Se define como el uso de cánula nasal simple a un flujo  $> 1 - 2 \text{ Lt x minuto}$ .

El uso de cánula nasal a alto flujo genera un aumento de la presión de la vía aérea, similar a la generada con los sistemas que entregan CPAP nasal. Este nivel de presión en la mayoría de los casos no es posible precisar y pudiera llegar a rangos peligrosos ( $\geq 10 \text{ cm de H}_2\text{O}$ ) provocando severas complicaciones por escape aéreo.

Existen actualmente cánulas nasales a alto flujo que entregan el aire tibio y húmedo, especialmente diseñadas para eso ( Ver detalles en guía clínica Cánula Nasal a alto Flujo HHHNC).

**Las cánulas simples no deben ser usadas a alto flujo debido a alto riesgo.**

### III. Efectos adversos descritos, con el uso de cánula nasal simple a alto flujo:

- Aumento del trabajo respiratorio
- Asincronía tóracoabdominal
- Neumotórax
- Pneumoencéfalo
- Enfisema de órbita
- Enfisema subcutáneo

### IV. Utilidad de la cánula nasal simple en recién nacidos:

La principal utilidad de la cánula nasal simple en recién nacidos es usarla a bajo flujo ( $< 1 \text{ Lt x min}$ ). Su uso es principalmente en los prematuros que evolucionan con displasia broncopulmonar, con requerimientos muy bajos de oxígeno en vías de retiro. Es importante al momento de intentar una prueba terapéutica de suspensión de oxígeno, el cálculo previo de la FIO<sub>2</sub> efectiva con la fórmula de **Benaron y Benitz**.

Paso 1, ver el peso del RN y el flujo de naricera que está usando. Ver el factor que corresponda según cada caso.

En paso 2, ver la FIO<sub>2</sub> a la cual corresponde ese factor. Si usa blender o mezclador de oxígeno, ajustar a esa FIO<sub>2</sub>. Si no posee blender, debe aplicar el factor y mirar la FIO<sub>2</sub> de la última columna que corresponde a FIO<sub>2</sub> 1.

Se recomienda realizar una prueba terapéutica de suspensión del oxígeno durante 30 minutos, cuando la FIO<sub>2</sub> efectiva calculada sea < 0.23.

No es recomendable utilizar la cánula nasal para manejo del SDR. Para eso existen los sistemas de CPAP nasal, que efectivamente reducen el trabajo respiratorio.

Si el cálculo de FIO<sub>2</sub> efectiva es >=0.3, debe cambiar a un sistema que permita entregar CPAP nasal, lo cual será beneficioso en reducir el trabajo respiratorio.

**Ver tablas 1 y 2**

**TABLE 1.** Calculation of Effective Fio<sub>2</sub>, Step 1

Flow, L/min	Factor With Weight of								
	0.7 kg	1.0 kg	1.25 kg	1.5 kg	2 kg	2.5 kg	3 kg	3.5 kg	4 kg
0.01	1	1	1	1	1	0	0	0	0
0.03 (1/32)	4	3	2	2	2	1	1	1	1
0.06 (1/16)	9	6	5	4	3	2	2	2	2
0.125 (1/8)	18	12	10	8	6	4	4	4	4
0.15	21	15	12	10	8	6	5	4	4
0.25 (1/4)	36	25	20	17	13	10	8	7	6
0.5 (1/2)	71	50	40	33	25	20	17	14	13
0.75 (3/4)	100	75	60	50	38	30	25	21	19
1.0 (1.0)	100	100	80	67	50	40	33	29	25
1.25	100	100	100	83	63	50	42	36	31
1.5	100	100	100	100	75	60	50	43	38
2.0	100	100	100	100	100	80	67	57	50
3.0	100	100	100	100	100	100	100	86	75

Adapted from equations 3 and 4 in ref 1. The rule of thumb (implicit in the table) is that, for most infants in the STOP-ROP study, if flow (in liters per minute) exceeds body weight (in kilograms), then the effective Fio<sub>2</sub> equals the nasal cannula oxygen concentration.

**TABLE 2.** Calculation of Effective  $F_{iO_2}$ , Step 2

Factor	Effective $F_{iO_2}$ With Oxygen Concentration of						
	0.21	0.22	0.25	0.30	0.40	0.50	1.00
0	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21
1	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.22
2	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.22	0.23
3	0.21	0.21	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23
4	0.21	0.21	0.21	0.21	0.22	0.22	0.24
5	0.21	0.21	0.21	0.21	0.22	0.22	0.25
6	0.21	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.26
7	0.21	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.27
8	0.21	0.21	0.21	0.22	0.23	0.23	0.27
9	0.21	0.21	0.21	0.22	0.23	0.24	0.28
10	0.21	0.21	0.21	0.22	0.23	0.24	0.29
11	0.21	0.21	0.21	0.22	0.23	0.24	0.30
12	0.21	0.21	0.21	0.22	0.23	0.24	0.30
13	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.25	0.31
14	0.21	0.21	0.22	0.22	0.24	0.25	0.32
15	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.25	0.33
17	0.21	0.21	0.22	0.23	0.24	0.26	0.34
18	0.21	0.21	0.22	0.23	0.24	0.26	0.35
19	0.21	0.21	0.22	0.23	0.25	0.27	0.36
20	0.21	0.21	0.22	0.23	0.25	0.27	0.37
21	0.21	0.21	0.22	0.23	0.25	0.27	0.38
22	0.21	0.21	0.22	0.23	0.25	0.27	0.36
23	0.21	0.21	0.22	0.23	0.25	0.28	0.39
25	0.21	0.21	0.22	0.23	0.25	0.28	0.41
27	0.21	0.21	0.22	0.23	0.25	0.29	0.42
28	0.21	0.21	0.22	0.24	0.26	0.29	0.43
29	0.21	0.21	0.22	0.24	0.27	0.29	0.44
30	0.21	0.21	0.22	0.24	0.27	0.30	0.45
31	0.21	0.21	0.22	0.24	0.27	0.31	0.47
33	0.21	0.21	0.22	0.24	0.27	0.31	0.47
36	0.21	0.21	0.22	0.24	0.28	0.31	0.49
38	0.21	0.21	0.23	0.24	0.28	0.32	0.51
40	0.21	0.21	0.23	0.25	0.29	0.33	0.53
42	0.21	0.21	0.23	0.25	0.29	0.33	0.54
43	0.21	0.21	0.23	0.25	0.29	0.33	0.55
44	0.21	0.21	0.23	0.25	0.29	0.34	0.56
50	0.21	0.21	0.23	0.25	0.30	0.35	0.60
55	0.21	0.22	0.23	0.26	0.31	0.37	0.64
57	0.21	0.22	0.23	0.26	0.32	0.38	0.66
60	0.21	0.22	0.23	0.26	0.32	0.38	0.68
63	0.21	0.22	0.24	0.27	0.33	0.39	0.71
67	0.21	0.22	0.24	0.27	0.34	0.40	0.74
71	0.21	0.22	0.24	0.27	0.34	0.42	0.77
75	0.21	0.22	0.24	0.28	0.35	0.43	0.80
80	0.21	0.22	0.24	0.28	0.36	0.44	0.84
83	0.21	0.22	0.24	0.28	0.37	0.45	0.87
86	0.21	0.22	0.24	0.29	0.37	0.46	0.89
100	0.21	0.22	0.25	0.30	0.40	0.50	1.00

Adapted from equations 3 and 4 in reference 1.

## **Bibliografia:**

1. Hegde. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases. *S. Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e939-44.
2. Collins. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *J Pediatrics*. 2013 May;162(5):949-54.
3. Manley. High-flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants: a review of the evidence. *BJ. Neonatology*. 2012;102(4):300-8.
4. Michele Walsh. Oxygen delivery through nasal cannulae to preterm infants: can practice be improved? *Pediatrics*. 2005 Oct;116(4):857-61.
5. Campbell. Nasal continuous positive pressure from high flow cannula versus infant flow in preterm infants. *Journal of Perinatology* (2006) 26, 546–549
6. Courtney. Lung Recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow NCPAP in premature infants: An evaluation of three device. *Pediatrics*. Vol 107 (2) 2001.
7. Locke R. Inadvertent administration of positive end distending pressure during nasal cannula flow. *Pediatrics* 1993; 91:135-138.
8. Woodhead. Comparing two methods of delivering high flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective randomized masked crossover trial. *Journal of Perinatology* 2006; 26:481-485.

## Capítulo 5. CORTICOIDES PRENATALES

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

Los corticoides prenatales traen consigo una serie de beneficios, no sólo en el sistema respiratorio, sino que también en otros órganos.

Se destaca principalmente una reducción significativa en la incidencia de síndrome de distress respiratorio, neumotórax, hemorragia intraventricular entre otros. También se reduce la incidencia de ductus, hiperkalemia no oligúrica, esta última por maduración de la bomba na-k.

Es importante considerar el uso en prematuros tardíos, debido a la reducción de hospitalización por SDR.

### Recomendación para uso de corticoides prenatales:

1. Embarazos 24 – 36 semanas EG  
1 Curso de Betametasona
2. Embarazo de término precoces ( 37-38 sem) vía cesárea programada sin trabajo de parto  
1 Curso de Betametasona
3. **Un Curso de Rescate:** Podría considerarse 14 días después del primer curso, si existe riesgo inminente de parto prematuro, dado beneficios, sin efectos adversos a corto plazo.
4. En gestación múltiple se recomienda lo mismo indicado en embarazos únicos.

**1 CURSO EQUIVALE A:**

- Betametasona: 2 dosis de 12 mg IM a intervalo de 24 horas.

NOTA: no está recomendado el uso de cursos repetidos fuera de esta recomendación, dado los efectos adversos demostrados en recién nacidos.

### **Bibliografia:**

1. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. Seminars in Fetal and Neonate. Haviv. 2019 feb: 24; 37- 42.
2. Cost-effectiveness of Antenatal Corticosteroid Therapy vs No Therapy in Women at Risk of Late Preterm Delivery: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. Gyamfi-Bannerman JAMA Pediatric. 2019 May
3. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. Bannerman. NEJM 2016 Apr 7;374(14):1311-20.
4. Impact of a rescue course of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized controlled trial. Thomas Garite. AJOG;2009;200;248e1-8.
5. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth ( MACS): a randomized control trial. Murphie. LANCET 2008;372:2143-51.
6. Outcome at two years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. Crowther NEJM SEPT 2007 .
7. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: Pragmatic randomised trial. P.Stutchfield BMJ 2005; 331: p662.

## Capítulo 6. CPAP NASAL

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Definición:

Corresponde a la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea. Este sistema de apoyo ventilatorio no invasivo, fue desarrollado por Gregory en 1971.

### II. Efectos benéficos de CPAP nasal:

- Incrementa la capacidad residual funcional ( CRF)
- Mejora el reclutamiento alveolar
- Mejora la compliance
- Disminuye el número y severidad de apneas
- Disminuye la Resistencia de la vía Aérea
- Reduce el edema pulmonar
- Favorece el crecimiento Pulmonar

### III. Métodos de administración de CPAP:

Principalmente a través de piezas nasales.

Piezas nasales:

- Cortas (binasales)
- Largas ( nasofaríngeas)

Son mejores las piezas binasales cortas, demostrado en base a evidencia actual, dado una menor resistencia.

#### Tipos de Piezas binasales cortas:

- Hudson prong
- Argyle prong
- Infant flow System
- INCA prongs
- Silmag

### IV. Sistemas de aplicación de CPAP nasal:

1. Sistema de flujo continuo
2. Sistema de flujo variable

**1. Sistema de flujo continuo:** se da al usar los siguientes dispositivos

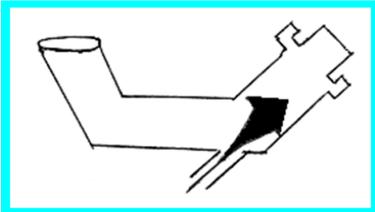
- a) ventilador convencional
- b) CPAP de Burbujas ( CPAP de Gregory)
- c) Neopuff o pieza en T

**2. Sistema de Flujo Variable:**

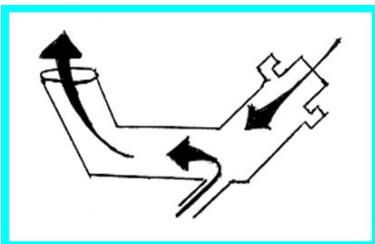
Infant Flow System

**Infant Flow System:**

Está constituido por un conductor de flujo y un generador de presión. Este tiene un diseño único , sin válvulas. El nivel de C<sub>pap</sub> y F<sub>iO2</sub> son proporcionados por el conductor. El Conductor posee el mezclador de gases. Un alto flujo de gas es convertido desde energía cinética en presión. En este sistema se aplica el principio del efecto Coanda, que es un principio de flujo, donde el gas se mueve hacia la línea de menor resistencia. Esto permite una adecuada sincronización. Durante la inspiración el flujo es dirigido hacia el RN



Durante la espiración el flujo es dirigido fuera del RN

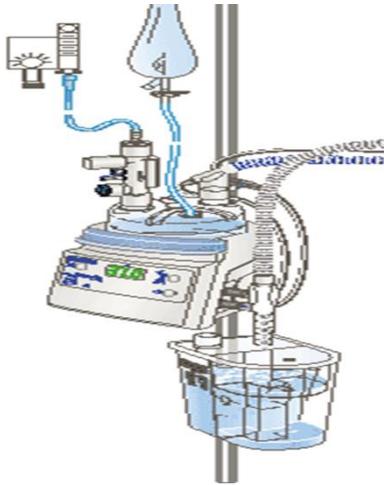


El Infant Flow proporciona una forma de CPAP no invasivo , que se sincroniza con el esfuerzo respiratorio del RN.

**Neopuff o pieza en T es otro aparato que permite entregar CPAP nasal:**



**CPAP de burbujas o de Gregory:**



Se recomienda partir con un nivel de presión de 5 cm de H<sub>2</sub>O en CPAP de Gregory, con un máximo de 7 Cm de H<sub>2</sub>O. El nivel de cero presión esta a nivel del agua. En la medida que se introduce la varilla, va aumentando el nivel de presión. El nivel máximo está al fondo del contenedor.

#### **V. Niveles de presión CPAP nasal en general:**

- se usan rangos de presión entre 5 - 8 Cm de H<sub>2</sub>O
- Disminuir o aumentar en 1 cm de H<sub>2</sub>O
- Se debe realizar evaluación individual, con apoyo radiológico

- Excesiva presión en pulmones complacientes pueden restringir el flujo sanguíneo pulmonar, incrementa el riesgo de escape aéreo.
- La sobredistensión pulmonar produce un aumento del nivel de CO<sub>2</sub> en sangre
- Un déficit de presión produce una opacidad Rx Tórax y aumento del requerimiento de O<sub>2</sub> .
- Se recomienda aumentar o disminuir en 1 cm de H<sub>2</sub>O la presión , gradual y observar respuesta dependiendo de si hay sobredistensión o hipoventilación.

Es importante considerar el nivel de presión a utilizar en recién nacidos prematuros al inicio del distrés respiratorio, es decir, que no sea en el rango inferior, debido a sus condiciones basales de las características de la musculatura, condición de prematurez y otros factores, para poder reclutar adecuadamente los campos pulmonares y reducir el trabajo respiratorio, por ejemplo en prematuros < 1500 gramos, es recomendable iniciar con un nivel de presión 6-7 cm de H<sub>2</sub>O y realizar ajuste según evolución. Para los recién nacidos prematuros tardíos o en recién nacidos de término, es recomendable iniciar con un nivel de presión de 5 cm de H<sub>2</sub>O y ajustar el aumento según respuesta.

#### **VI. Nivel de Flujo a utilizar:**

5 - 8 lt x min ( máx 10 lt x min )

Si el flujo es demasiado bajo, aumenta el trabajo respiratorio

#### **VII. Evaluación de la respuesta a CPAP nasal:**

- Con una disminución de la FR
- GSA : PH > 7.25, Pa CO<sub>2</sub>: 50-55 (60), PO<sub>2</sub> >50, con Fio<sub>2</sub> < 0.6
- Mejoría del volumen pulmonar evidenciado a la RX de tórax
- Comodidad del paciente

#### **VIII. Criterios de Fracaso de CPAP:**

- Persistencia de severos episodios de apnea
- pCO<sub>2</sub> >= 60 mm Hg
- Fio<sub>2</sub> > 0.5 - 0.6 se puede considerar en RNPT > 27 Semanas EG
- FIO<sub>2</sub> > 0.4 para rango de EG 24-26 Sem

#### **Es tratable si:**

- La presión aplicada es insuficiente
- Se logra manejar la apertura bucal al mínimo

- Es inadecuado el tamaño de la pieza y la localización
- La vía aérea está obstruida por secreciones

**IX. Postura óptima en CPAP:**

- Posición supina: facilita los cuidados de la pieza
- Evitar excesiva flexión, extensión o rotación de cuello

**X. Indicaciones CPAP:**

- SDR
- Apneas
- Postextubación
- Edema Pulmonar
- Atelectasias
- Laringo traqueo bronco malacia
- Taquipnea transitoria

**XI. Consideraciones importantes al usar CPAP:**

- Uso precoz en el SDR para reclutamiento alveolar adecuado
- Usar en SDR leve a moderado
- Mantener la sonda orogástrica abierta

**XII. Contraindicaciones CPAP:**

- Anomalías de vía aérea alta como atresia de coanas, fisura palatina, fístula traqueoesofágica.
- Severa inestabilidad cardiovascular
- SDR severo, dado por retención de  $CO_2 > 60$ ,  $FIO_2 > 0.6$  o  $PH < 7.2$

**XIII. Complicaciones de CPAP:**

- Nasales
- Pulmonares
- Cardiovasculares
- Digestivas

**Complicaciones nasales de CPAP nasal:**

- Obstrucción de la pieza nasal con secreciones
- Irritación nasal con defecto del tabique
- Irritación de piel
- Necrosis por presión
- Daño de la mucosa por humidificación inadecuada

**Complicaciones Pulmonares de CPAP nasal:**

- Barotrauma
- Sobredistensión Pulmonar

**Complicaciones Cardiovasculares de CPAP nasal:**

- Disminución del retorno venoso
- Disminución del Gasto cardíaco

**Complicaciones digestivas:**

- Distensión gástrica e intestinal
- Asociación con perforación gastrointestinal

**XIV. Retiro de CPAP:**

El retiro de NCPAP, se debe intentar cuando el paciente se encuentra estable, con FIO<sub>2</sub> de 0.21 o FIO<sub>2</sub> < 0.25 y con gases normales o con mayor razón si los gases reflejan sobre asistencia ventilatoria, dada por nivel de CO<sub>2</sub> bajo el rango normal. La presión se debe reducir gradualmente según clínica y gases. Se recomienda en base a la literatura disponible, una vez la presión sea baja (aproximadamente 5 cm) la suspensión súbita, es decir, sin realizar retiro intermitente, es decir alternado períodos con y sin CPAP, puesto que esa conducta alternante, se ha asociado a deterioro clínico, debido a micro atelectasias, en pacientes que no están en condiciones de retirar el soporte.

## **Bibliografía:**

1. Bashir T. Nasal mask' in comparison with 'nasal prongs' or 'rotation of nasal mask with nasal prongs' reduce the incidence of nasal injury in preterm neonates supported on nasal continuous positive airway pressure (nCPAP): A randomized controlled trial. *Plos One*. 2019 Jan 31;14(1):e0211476.
2. Jasani B. Effectiveness and safety of nasal mask versus binasal prongs for providing continuous positive airway pressure in preterm infants-A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonology*. 2018 Jul;53(7):987-992.
3. Rong ZH. Nasal bi-level positive airway pressure (BiPAP) versus nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in preterm infants  $\leq 32$  weeks: A retrospective cohort study. *Journal Paediatric Child Health*. 2016 May;52(5):493-8.
4. Gupta S, Donn S. Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Seminars Fetal Neonatal*. 2016 Jun;21(3):204-11.
5. Sahni R. Strategies for the prevention of continuous positive airway pressure failure. *Seminars Fetal Neonatal Med*. 2016 Jun;21(3):196-203.
6. Amatya S. Weaning of nasal CPAP in preterm infants: who, when and how? a systematic review of the literature. *World Journal Peditric*. 2015 Feb;11(1):7-13.
7. Todd DA. Methods of weaning preterm babies <30 weeks gestation off CPAP: a multicentre randomised controlled trial. *Archives Disease Child Neonatal*. 2012 Jul;97(4):F236-40.

## Capítulo 7. DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

La displasia broncopulmonar ( DBP) corresponde a una falla respiratoria crónica, que persiste más allá del período neonatal. Está asociado a baja edad gestacional, bajo peso de nacimiento y a uso de ventilación mecánica. Se caracteriza por requerimientos de O<sub>2</sub> prolongado y cambios radiológicos persistentes. La DBp, es una causa importante de morbimortalidad en lactantes con antecedentes de prematuridad.

La incidencia en Chile de DBP, es variable en los distintos centros, pero en términos generales:

20 - 35 % en < 1500 g

60 % en < 1000 g

### II. Antecedentes y definición:

Con el desarrollo de la ventilación mecánica en los años 60, cambió la historia natural del SDR. Esto permitió la sobrevivencia de RN más graves y con menor edad gestacional. En 1967, Northway describe secuelas de VM e introduce el término DBP, caracterizado por antecedentes de SDR severo, ventilación mecánica prolongada y altos requerimientos de oxígeno. A la radiografía de tórax, destacan áreas de densidad aumentada (fibrosis) alternadas con áreas de hiperinsuflación. El seguimiento, se caracterizaba por adultos con morbilidad pulmonar significativa y permanente. Posteriormente, Shennan en 1988, publica la definición clínica de DBP, que considera los requerimientos de O<sub>2</sub> a las 36 semanas de EGC, esto último debido a que tiene mejor valor predictivo positivo y mejor sensibilidad para determinar alteración posterior de la función pulmonar. Varios estudios han demostrado que la DBP es factor de riesgo significativo para alteración del Neurodesarrollo.

La definición fisiológica dada por el consenso del NIH está detallado en la tabla siguiente:

Edad gestacional	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Edad al diagnóstico	36 semanas edad corregida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero	> 28 días, pero < 56 días de vida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero
<b>Tratamiento con O<sub>2</sub> &gt; 21% por más de 28 días</b>		
<b>DBP leve</b>	Respirando aire ambiental a las 36 semanas edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Respirando aire ambiental a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
<b>DBP moderada</b>	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
<b>DBP severa</b>	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a las 36 semanas edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero

Esta definición fisiológica del NIH, tiene la ventaja de clasificar en grados ( leve, moderado, severo) lo cual se ha correlacionado con alteraciones a largo plazo.

### **Presentación clínica de DBP:**

#### **1.DBP Clásica:**

Se caracteriza por RN más grandes, que evolucionan con SDR Severo, sin uso de Corticoide prenatal, uso de VM agresiva, insuficiencia respiratoria severa, hipertensión pulmonar y corazón pulmonar (Ver imagen radiológica).

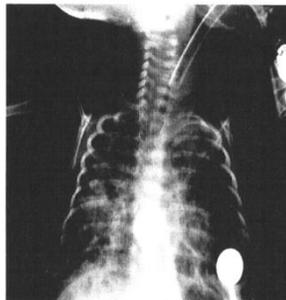


Figure 9-1 X-ray of infant with Stage 4 BPD (Northway classification) with cystic abnormalities, hyperinflation, and interstitial changes.

#### **2. Nueva DBP:**

Corresponde a RN más inmaduros, que evolucionan con SDR más leve inicialmente, han recibido corticoides prenatales y surfactante. Uso de ventilación mecánica poco agresiva. Evoluciona generalmente con insuficiencia respiratoria leve a moderada ( ver imagen radiológica).

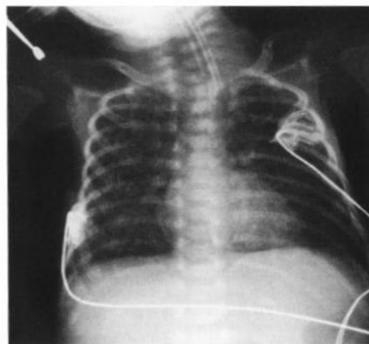


Figure 9-3 Chest X-ray of infant with milder BPD changes (diffuse haziness only). (Fig. 3, from Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. In: Laurent G, Shapiro S, eds. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: Elsevier; 2006:301.)

### **III. Patología de la DBP:**

#### **Displasia Clásica se caracteriza por:**

- Enfisema

- Atelectasias
- Metaplasia epitelio
- Fibrosis intersticial
- Hiperpl del músc. liso
- Hipertrofia VD

**Nueva Displasia: se caracteriza por**

- Mínimas lesiones
- Escasa fibrosis
- Disminución de la alveolización

La disminución de la alveolización puede ser secundaria a inflamación por infección o DAP principalmente. Otros factores son, toxicidad por oxígeno, hipoxia, cursos repetidos de corticoide prenatal, deficiencia nutricional de vitamina A.

**Patogénesis de DBP:**

**DBP Clásica:**

- Barovolutrauma
- Daño Vía aérea por obstrucción
- Oxigenotoxicidad
- Edema Pulmonar

**Patogénesis de DBP:**

**Nueva Displasia:**

- Inmadurez
- Inflamación
- Infección
- DAP
- Ventilación mecánica
- Oxígeno

#### **IV. Pronóstico a largo plazo:**

- La Displasia Clásica está asociada a una alta mortalidad. Se acompaña de una severa y persistente falla respiratoria y corazón pulmonar. En la etapa de adulto presentan alteraciones permanentes de la función pulmonar.
- La Nueva Displasia se acompaña de una baja mortalidad, leve a moderada falla respiratoria. Leve disfunción pulmonar después del primer año de vida.

#### **V. Factores predisponentes de DBP:**

1. Prematurez
2. Infecciones: donde destaca la corioamnionitis, la cual se acompaña de activación de PMN, con elevación de mediadores inflamatorios.  
La combinación de infección y ventilación mecánica parece ser la combinación más dañina en el pulmón del RN prematuro.
3. Ductus: Causa edema intersticial con disminución de la distensibilidad pulmonar. El mayor flujo pulmonar puede iniciar la cascada inflamatoria.  
El ductus tardío está asociado la mayor parte de las veces, a infección intrahospitalaria. Cuando el ductus es sintomático, esto aumenta 7 veces la DBP.
4. Oxígeno toxicidad: destaca el uso inadecuado de O<sub>2</sub>. Las saturaciones de O<sub>2</sub> elevadas las primeras semanas de vida aumentan el riesgo de DBP.
5. Ventilación mecánica
6. Deficiencias nutricionales: La vitamina A cumple un rol importante en la diferenciación e integridad de células epiteliales de la vía aérea.  
Existe similitud entre el daño epitelial visto en DBP y en deficiencia de vitamina A.

#### **VI. Manejo de la DBP:**

Está dado por medidas de prevención y medidas coadyuvantes

##### **a) Prevención de DBP:**

1. Evitar el parto prematuro
2. Manejo ventilatorio adecuado:
  - Se debe evitar intubar si es posible ( considerar técnica LISA, ver detalles en capítulo uso de surfactante).
  - Uso precoz de CPAP
  - Considerar ventilación nasal
  - Uso de ventilación mecánica poco agresiva (gentil)
  - La ventilación debe ser sincronizada
  - Manejo de gases con el concepto de hipercapnia permisiva ( pCO<sub>2</sub> 45-55 mm Hg, máximo 60 mm Hg).
  - Usar volúmenes corrientes adecuados, según momento del SDR y peso del recién nacido. ( ver detalles en guía de Modo por Objetivo de Volumen).
  - El uso de SIMV + PSV, es una alternativa de manejo recomendada en pacientes en vías de DBP.

3. Tratamiento precoz y agresivo de infecciones
  
4. Tratamiento adecuado de ductus con significancia hemodinámica
5. Nutrición adecuada
  - Dado por enteral y alpar Precoz ( ver detalles en guías correspondientes)
  - Precaución con volúmenes. Idealmente no exceder 150 ml x k los primeros 15 días de vida.
  - Uso de vitamina A si está disponible, dado que ha logrado una reducción de un 7 % de DBP como un factor aislado, considerando que el una patología multifactorial. La vitamina A, cumple un rol importante en la diferenciación e integridad de las células epiteliales en la vía aérea.
  
6. Uso de cafeína precoz, los primeros días de vida en RN prematuros de muy bajo peso de nacimiento que requieran algún tipo de apoyo ventilatorio ( invasivo o no invasivo).
7. Corticoides postnatales: reducen la incidencia de DBP, pero tienen un alto riesgo de daño neurológico severo. Por tal motivo su uso es restringido y excepcional . Se recomienda, si se decide utilizar algún protocolo en pacientes con severo compromiso pulmonar, el uso después de los 15 días de vida, con una terapia abreviada, de duración máxima de 7 días. Es importante contar con el consentimiento de los padres.  
Se sugiere un protocolo DART abreviado, que corresponde a:
  - Dexametasona: 0,075 mg x kilo dosis cada 12 hrs x 2 días
  - 0,05 mg x kilo dosis cada 12 hrs x 2 días
  - 0,025 mg x kilo dosis cada 12 hrs x 2 días

Es importante destacar que el surfactante usado a través del TET, no ha logrado reducir la incidencia, porque aumentó la sobrevivida de los prematuros extremos.

#### **b). Medidas coadyuvantes en RN que cursan con DBP:**

##### **1. Rol de la ventilación gentil:**

###### **- Modos asociados a volumen garantizado**

Permiten weaning más rápido

Permiten menor trabajo respiratorio

Reducen la injuria pulmonar, pero no cambian el curso de la DBP

No recomendable usar VC menor a 4 ml/k porque esto aumenta el trabajo respiratorio, aumenta la cascada inflamatoria. Se recomienda usar en fase aguda entre 4.5 - 5 ml/k. En pacientes en etapa crónica o en vías de DBP, se recomienda 5,5-7 ml/k. Hay casos excepcionales de RN displásicos severos que requieren VC 10-12 ml x k. Esto se debe a un aumento del espacio muerto y crecimiento de la vía aérea.

## - **Modo SIMV + PSV**

Disminuye el trabajo respiratorio

Es bien tolerado en RNMBPN

Permite Weaning más rápido

Utilizar SIMV + PS mayor o igual 6 Cm de H<sub>2</sub>O idealmente

Puede ser utilizado, en caso de RN con DBP, que al ser manejados con objetivo de volumen, las presiones de trabajo exceden los límites recomendados. ( ver guía clínica Ventilación por objetivo de volumen y uso de SIMV + PSV).

## **2. Uso de diuréticos**

- Los diuréticos poseen propiedades antiinflamatorias
- Liberan prostaglandinas broncodilatadoras
- Tienen efectos anticolinérgicos
- Reducen el edema pulmonar
- Mejoran la mecánica pulmonar
- Reducen la resistencia de la vía aérea

### **Efectos adversos de los diuréticos**

- Hipokalemia
- Hiponatremia
- Alcalosis metabólica
- Hipercalciuria
- Nefrocalcinosis

Los diuréticos, podrían utilizarse en RN prematuros en vías de DBP con más de 3 semanas de vida, con precaución, evaluando si el RN con DBP es sensible al uso de Diuréticos. De ese modo se programa usar furosemida máximo por 3 días, en dosis de 1 mg x k dosis cada 24 horas. Con respuesta positiva, se puede usar diuréticos orales, combinando espironolactona + hidroclorotiazida.

Espironolactona: 1 mg x k dosis cada 12 horas

Hidroclorotiazida: 1 mg x k dosis cada 12 horas

Podría usarse en forma prolongada en RN respondedor, entre 1-4 semanas. Evaluar cada caso, máximo uso 4 semanas debido a los efectos secundarios y por falta de evidencia para evaluar su uso prolongado.

No cambian el curso de la DBP, pero permiten un weaning más rápido.

## **3. Broncodilatadores:**

Usar para manejo de SBO

No cambian el curso de DBP

Tratamiento de prueba con salbutamol

Uso de Bromuro de ipratropio ( atrovent) es preferible, en caso de presentar asociado algún grado de malacia de la vía aérea.

Indicación de corticoide inhalatorio según manejo de SBO prolongado: Flixotide inicio con dosis baja ( 50 mcg cada 12 horas)

## **VII. Complicaciones asociadas a DBP**

Hay 2 complicaciones asociadas a DBP que es importante destacar:

- SBO prolongado
- Laringotraqueobroncomalacia (LTBM)

LTBM:

Es una complicación que puede presentar varios grados.

- Leve
- Moderada
- Severa

El manejo es expectante ya que va a depender del compromiso según gravedad.

Algunos casos requieren nCPAP prolongado, otros requieren BIPAP.

Algunos pacientes requieren traqueostomía con intubación prolongada.

En casos excepcionales cirugía ( malla).

Manejo del SBO prolongado:

Uso de broncodilatadores como bromuro de ipratropio: mejores beneficios que salbutamol

Inhaladores de corticoides: flixotide con dosis inicial 50 mcg cada 12 horas

No cambian curso de DBP

Kinesioterapia respiratoria

## **VIII. Conclusiones:**

La Incidencia de DBP está aumentando porque sobreviven RN más prematuros

La presentación es más benigna

Esta patología está asociada a mayor Morbimortalidad

Se asocia a mayor compromiso neurológico

Importante protocolizar la Saturación de O2 adecuada

Considerar múltiples Terapias coadyuvantes

Recordar medidas preventivas basadas en evidencia tipo A

No Intubar indiscriminadamente

La DBP una vez instalada, sólo tiene tratamiento paliativo

**Bibliografía:**

1. Jay Goldsmith. Assisted Ventilation of the Neonate 6th Edition. Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care. 28th September 2016
2. Base de datos Cochrane neonatal
3. F de Oliveira. Reviewing the use of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia. J Ped ( Rio J). Mar-Apr 2016;92(2):122-8.
4. Jung S Hwang. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. Lung. 2018 Apr;196(2):129-138.
5. J. Voynow. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. Pediatr Resp Rev. 2017 Sep;24:17-18
6. Vidyasagar, Lakshminrusimha. Essentials of Neonatal Ventilation. 2019.

Dra. Daniela Sandino

Dra. Ximena Alegría

### I. Definición:

La hernia diafragmática congénita ( HDC), corresponde a una alteración del desarrollo de los pliegues pleuroperitoneales, que conduce al defecto diafragmático, permitiendo así el ascenso de órganos abdominales a la cavidad torácica.

### II. Incidencia:

1 en 2.200 – 2.500 recién nacidos vivos (incluyendo la mortalidad oculta, pérdidas fetales, mortinatos, mortineonato).

### III. Ubicación:

En un 95% corresponde a un defecto posterolateral de Bochdalek y en un 5% a un defecto anterior de Morgagni.

Localización: izquierda 85%, derecha 10%, bilateral 2%

### IV. Asociación:

Se puede presentar como un defecto congénito aislado, pero en un 40% de los casos se describen anomalías adicionales, que pueden ser, cardíacas 50%, genitourinarias 25%, gastrointestinales 15% o de SNC 10%. La presencia de anomalías asociadas afecta el pronóstico y supervivencia y puede ser en el contexto de anomalías genéticas por lo cual es necesario considerar el estudio genético prenatal y ecocardiografía fetal.

### V. Fisiopatología:

Las alteraciones anatómicas determinan tres consecuencias importantes:

1.- Hipoplasia pulmonar : secundaria a alteración de factores de crecimiento, compresión por tejido herniado, que genera hipoplasia pulmonar global en ambos pulmones pero mayor en el lado del defecto, disminución del número de divisiones bronquiales y simplificación del tejido pulmonar. También se produce una alteración en la síntesis de surfactante.

2.- Hipertensión pulmonar persistente : secundaria a hipertensión anatómica, por disminución del número de vasos y engrosamiento de la pared muscular y a hipertensión reactiva o funcional por hipoxemia , dolor y alteraciones en la relación de los factores vasodilatadores y vasoconstrictores.

3.- Disfunción ventricular : después del nacimiento la hipertensión pulmonar determina una sobrecarga de presión para el ventrículo derecho, generando disfunción ventricular derecha, con dilatación y desplazamiento del tabique interventricular hacia la izquierda que además puede tener compresión ventricular por las vísceras herniadas , generando disfunción ventricular izquierda y disminución del gasto cardíaco global, es por esto que se debe monitorizar estrechamente con ecocardiografía y decidir el tipo de soporte de acuerdo a los hallazgos.

## VI. Diagnóstico prenatal:

Se logra en base a realización de ecografía anatómica a las 20-24 semanas en donde es posible identificar hallazgos como:

- Intestino delgado o cámara gástrica intratorácica, a nivel de 4 cámaras cardíacas.
- Polihidroamnios, secundario a la compresión esofágica y obstrucción de la cámara gástrica.
- Desplazamiento del mediastino por ascenso de vísceras al tórax y cambio del eje cardíaco.
- Hidrops fetal secundario al desplazamiento de eje cardíaco y alteración y compresión de grandes vasos.
- En el caso de HDC derechas puede ser más difícil, se hacen más importantes los signos indirectos, como visualización de la vesícula y circulación portal a nivel intratorácico.

Los hallazgos más importantes a identificar son los factores relacionados con el pronóstico:

### a) Marcadores de hipoplasia pulmonar :

Índice Pulmón /cabeza o Lung to Head ratio: índice utilizado en hernias diafragmáticas izquierdas, que considera el diámetro diagonal mayor del pulmón derecho a nivel auricular partido por la circunferencia craneana. Este índice pierde efectividad con la progresión del embarazo por lo cual actualmente se utiliza el índice observado v/s esperado de la relación pulmón /cabeza, que permite evaluar el nivel predictivo a distintas edades gestacionales, en esta tabla resumen se establece el valor de índice O/E y su probabilidad de sobrevida según distintas fuentes:

**Table 2**  
O/E LHR thresholds and survival.

O/E LHR	Survival <25%	Survival 25–35%	Survival >35%
Alfaraj 2011 (Canada)	24%	50%	>68%
Kehl 2014 (Germany)	12.5%	47%	88%
Jani 2007 (Europe) (left CDH without liver herniation)	30%	65%	>75%
Jani 2007 (Europe) (left CDH with liver herniation)	15%	55%	>65%
Madenci 2013 (USA)	0%	25%	78.1%

Otros elementos que permiten estimar el volumen pulmonar son la ecografía tridimensional y la resonancia nuclear magnética ( RNM) fetal, que además es útil en identificar y medir el volumen de la herniación hepática.

b) Malformaciones asociadas: es necesario contar con evaluación por ecocardiografía fetal ya que el porcentaje de asociación de cardiopatía es elevado y determina un cambio en el pronóstico postnatal. Considerar la realización de estudio genético antenatal sobre todo cuando existen varias anomalías asociadas, que podrían corresponder a un síndrome genético.

c) Alteraciones hemodinámicas secundarias a alteración y compresión cardíaca.

Con los hallazgos de diagnóstico prenatal se debe realizar consejo prenatal a los padres y planificar el momento y lugar de interrupción de embarazo, para ello se definieron criterios de traslado prenatal a Centro de ECMO neonatal (PUC) en guía de derivación ECMO nacional:

## **VII. Traslado prenatal a Centro ECMO :**

Aquellos pacientes con alto riesgo de requerir ECMO, porque evaluación indica hipoplasia pulmonar importante. Se sugiere traslado prenatal a centro ECMO, basado en los siguientes criterios prenatales de gravedad, definidos por Guía nacional de derivación para ECMO .

Cuando exista al menos uno de los siguientes criterios prenatales de gravedad :

a. Hígado en tórax: detectado por ecografía/RNM, predice un defecto diafragmático amplio y precoz en el periodo fetal con mayor grado de hipoplasia pulmonar.

b. Signos de hipoplasia pulmonar grave en la ecografía prenatal determinada por:

- Relación pulmón/cabeza (LHR) < 1.2 ó LHR O/E (observado/esperado) < 35%

- Signos de hipoplasia pulmonar grave en RNM. Volumen pulmonar total (VPT) < 20 ml o VPT O/E < 35% .

c. HDC derechas con diagnóstico prenatal

Aquellos pacientes sin alto riesgo de requerir ECMO deben nacer en una unidad de neonatología de alta complejidad, nivel III ó IV dentro de la Red Ministerial autorizada.

## **VIII. Recomendaciones generales en el manejo preoperatorio de la Hernia diafragmática congénita**

La hernia diafragmática congénita (HDC), está asociada a una alta morbimortalidad. Hasta el año 2010, no había protocolos estandarizados de manejo ventilatorio y general para esta patología. En octubre de 2010, se publica el "Manejo postnatal estandarizado de Hernia diafragmática congénita", elaborado luego del Consenso Europeo, integrado por los líderes de las unidades de neonatología, caracterizadas por tener una vasta experiencia en el manejo de HDC, con un alto ingreso de pacientes por año en cada unidad, el cual se ha ido actualizando hasta la fecha, cuyo objetivo es mejorar el outcome y poder realizar una comparación objetiva de los resultados entre las distintas unidades. El estado del consenso final, es el resultado que representa la opinión de todos los integrantes expertos en la materia, basados en la evidencia científica

disponible. Se debe tener en consideración, que la sobrevida es mayor en los centros con más de 6 casos de HDC por año.

### **Recomendaciones generales:**

1. Programar la vía de parto después de las 39 semanas de edad gestacional (EG)
2. Realizar intubación inmediata
3. Utilizar una sonda oro o naso gástrica, con aspiración continua, evitando así la sobredistensión abdominal que pudiera comprimir el pulmón.
4. Instalación idealmente, de una línea arterial radial derecha, ya que la paO<sub>2</sub> preductal refleja la oxigenación cerebral y coronaria.
5. Mantener la presión arterial en rango normal, que permita una saturación de oxígeno preductal, entre 80 - 95%.
6. Iniciar sedación y analgesia tan pronto tenga una vía venosa.
7. Mantener una adecuada perfusión, recomendando hasta 2 bolos de suero fisiológico en caso de hipoperfusión, las 2 primeras hrs de vida, seguido si es necesario de agentes inotrópicos y/o vasopresores.
8. El uso de hidrocortisona, podría ser considerada para manejo de hipotensión después de la terapia convencional.
9. El uso de paralizantes no debe ser de rutina.
10. El uso de surfactante no debe ser de rutina. Considerar sólo en el contexto de inmadurez pulmonar asociada.

### **IX. Manejo ventilatorio en el manejo de la HDC:**

El manejo ventilatorio, corresponde a un gran desafío para los intensivistas neonatales. Los factores asociados a considerar son:

- Hipoplasia Pulmonar
- Alteraciones estructurales de la vasculatura
- Hipertensión pulmonar
- Alteración de la función cardíaca

Los pacientes con HDC, presentan una distensibilidad disminuida. La resistencia vascular pulmonar ( RVP) está aumentada. La combinación de hipoplasia pulmonar y anomalía de la vasculatura pulmonar, deriva en una insuficiencia respiratoria severa, en aproximadamente un 90 % de los casos las primeras horas de vida. Los RN con HDC, tienen un alto riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar persistente neonatal ( HPPN).

El manejo ventilatorio inicial en base a la evidencia científica disponible, debe ser realizado con ventilación convencional, usando modo SIMV. Los resultados de estudios recientes, han asociado mejor outcome en general, utilizando ventilación convencional comparado con VAFO. Esta última, debe ser considerada de rescate.

#### **Manejo ventilatorio convencional en HDC:**

- Utilizar modo SIMV
- Manejar el concepto de hipercapnia permisiva: rangos de presión arterial de CO<sub>2</sub> : 50-70 mmHG.
- PIM < 25 cm de H<sub>2</sub>O
- PEEP: rango 3 - 5 cm de H<sub>2</sub>O
- TI: 0.3 - 0.4 ( preoperatorio)  
0.4 - 0.5 ( postoperatorio)

El tiempo inspiratorio en el preoperatorio, debe ser corto, entre 0.3-0.4, recordando la constante de tiempo baja en este tipo de patología, por el grado de hipoplasia pulmonar. En el postoperatorio, los tiempos inspiratorios deben ser más largos, debido a que la resistencia de la vía aérea aumenta en un porcentaje no despreciable de casos, aumentando por tanto la constante de tiempo.

- Frecuencia respiratoria: son frecuencias altas 40-60 x minuto, ajustando a niveles de CO<sub>2</sub> entre 50 - 70 mm Hg, manteniendo un ph mínimo de 7.2.

Los estudios han demostrado que hasta un 25 % de la mortalidad por HDC es consecuencia de la terapia ofrecida. Esto se puede prevenir con el manejo actual.

Actualmente no se recomienda la alcalinización ni hiperventilación. Tampoco altas presiones y volumen excesivo.

- FIO<sub>2</sub>: necesaria para una saturación preductal : 80 - 95 % idealmente  
saturación postductal : > 70 %

La saturación preductal, podría mantenerse mínimo 70 % las 2 primeras horas, pero luego de las 2 horas, debe ir subiendo entre 70 - 85%. Esta mínima de 70%, siempre y cuando se mantenga una “ adecuada perfusión tisular postductal”, lo cual se ha definido como un ph  $\geq$  7.2, diuresis de 1 ml x k x hora y un lactato < 5 mmol / lt.

- Ventilación de alta frecuencia ( VAFO): sólo debe usarse de rescate.

### Setting ventilatorio recomendado durante VAFO:

- Frecuencia respiratoria:

RNT 8-10 hertz

RN Cercano a término 10 -12 hertz

- PMVA ( presión media de la vía aérea) :

Iniciar 2- 4 puntos sobre la PMVA que estaba requiriendo en ventilación convencional. Subiendo gradualmente, hasta lograr un reclutamiento alveolar adecuado ( mejoría de la oxigenación).

- Amplitud ( Delta P):

Iniciar con 25 cm H<sub>2</sub>O. Se debe visualizar que el tórax vibre adecuadamente. Debe ajustar la amplitud según gases y VThf 1-2 ml x kilo. Máximo recomendable 50 cm .

- Relación I : E idealmente mantener 1:2

Una vez estabilizado en VAFO, iniciar el weaning de PMVA sólo si la FIO<sub>2</sub> está en rango  $\leq 0.4$  con descenso gradual de PMVA , esto significa 1 cm de H<sub>2</sub>O cada 6-8 horas. Puede pasar a ventilación convencional con una PMVA < 12 cm H<sub>2</sub>O.

La amplitud se debe ajustar según gases, con niveles de CO<sub>2</sub> según Hipercapnia permisiva.

Es muy importante un adecuado control radiológico seriado:

Primera radiografía, a la hora de la conexión a VAFO y los controles siguientes a las:

4 - 8 - 12 y 24 hrs. Posteriormente, según necesidad y especialmente en caso de sospecha de sobredistensión, con el deterioro hemodinámico secundario. La sobredistensión en hernia diafragmática congénita, se define una expansión del pulmón contralateral > 8 espacios intercostales.

#### X. Uso de óxido nítrico ( ONi) en HDC:

Si el índice de oxigenación (IO ) es  $\geq 20$ , está indicado iniciar un tratamiento de prueba, con una duración máximo de 4 horas. Se considera " Responder" si mejora la oxigenación 10-20 % en los gases, la presión arterial de O<sub>2</sub>. Si no hay respuesta con este tratamiento de prueba, se debe suspender. De lo contrario, al mantener la administración de óxido nítrico en un paciente no responder, podría ser aún más deletéreo, debido a que se puede producir una supresión de la producción endógena de óxido nítrico.

Evaluar con índice de oxigenación

$$IO = \frac{PMVA \times FIO_2 \times 100}{paO_2 \text{ preductal}}$$

paO<sub>2</sub> preductal

## **XI. Uso de ECMO en HDC:**

Indicado ECMO, con un IO  $> 0 = 40$

Se indica cuando no es posible estabilizar al paciente con el manejo ventilatorio convencional o VAFO.

Se define paciente inestable con HDC como:

- Saturación preductal  $< 80 \%$
- Saturación postductal  $< 70 \%$
- Lactato  $> 5$
- Ph  $< 7.15$
- diuresis  $< 0,5 \text{ ml x kp x hora}$

### **Criterios entrada a ECMO en pacientes con HTPP / Falla Respiratoria Aguda Severa, POSTNATALES:**

- Edad gestacional  $> 34$  semanas
- Peso de Nacimiento  $> 2 \text{ kg}$
- Falla al manejo médico máximo (VAFO, ONi)
- Ventilación mecánica  $< 14$  días
- Alta mortalidad pulmonar ( $> 80\%$ ), con cualquiera de lo siguiente:
  - IO  $> 35-40$  en 2 o más gases
  - PaO<sub>2</sub>  $< 40$  por 4 h (100% O<sub>2</sub>)
  - PCO<sub>2</sub>  $> 100$  en 2 gases
  - IO  $> 25$  en 2 gases luego de 72 h con VAFO-NOi
- Acidosis metabólica inmanejable (ph  $< 7.15$  por 4 h)
- Ausencia de hemorragia intracraneana mayor
- Ausencia de hemorragia incontrolable
- Sin evidencia de daño cerebral masivo
- Sin malformaciones o síndromes con pronóstico letal

## **XII. Otras consideraciones especiales en manejo de la HDC:**

- Los diuréticos deberían ser considerados en caso de persistir el balance positivo y con el objetivo de mantener una diuresis  $> 1 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{hora}$ .
- En el preoperatorio sólo deberían recibir Nutrición parenteral.
- Planificación de vía de parto después de las 39 semanas EG.
- El uso de sildenafil endovenoso, como terapia coadyuvante debería ser considerado en pacientes con HDC con HPPN severa.

## **XIII. Manejo quirúrgico de la HDC:**

Cirugía: Actualmente se prefiere la reparación luego de la estabilización hemodinámica y respiratoria. Un indicador de estabilidad es la medición de Presión de arteria pulmonar  $< 80\%$  de Presión arterial sistémica y adecuada función de ventrículo izquierdo. Esto garantiza menor riesgo de descompensación hemodinámica postquirúrgica. Tipo de reparación depende del tamaño del defecto, existen diversas opciones:

1. Cierre primario con sutura no reabsorbible, Cierre con parche: Sintético Goretex, flap muscular
2. Cirugía Mínimamente invasiva con Toracoscopia y Laparoscopia

La instalación de Drenaje pleural no es de elección, salvo en hemotórax.

### **Bibliografía:**

1. K. Snoek. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*. 2016;110(1):66-74.
2. Snoek. Conventional Mechanical Ventilation versus High – frequency oscillatory ventilation for congenital Diaphragmatic Hernia. A Randomized clinical trial. ( The VICI- trial). *Annals of Surgery*. Vol XX, Number X: 1.8. 2015
3. Kosinski. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review. *Ginecol Pol*. 2017;88(1):24-30.
4. Reiss I. Standardized posnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*. 2010: 98; 354-364
5. Lally KP. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatric Surgery*. 2004; 39: 829-833
6. Seminars in Fetal 2014
7. K. Snoek. I Reiss, A Greenough et al . Standardized Postnatal management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe. *Neonatology*. 2016: 110;66-74
8. P.K.Chandrasekharan. M Rawat et al. Congenital Diaphragmatic Hernia – a review. *Material Health neonatology and Perinatology* . 2017
9. Dr. Javier Kattan. Protocolo Derivación Recién Nacidos con Falla Respiratoria Aguda Severa. Derivación a Centro ECMO y Criterios de entrada a Soporte Extracorpóreo. Comisión ministerial neonatal. Septiembre 2017 ..

## Capítulo 9. HIPERCAPNIA PERMISIVA

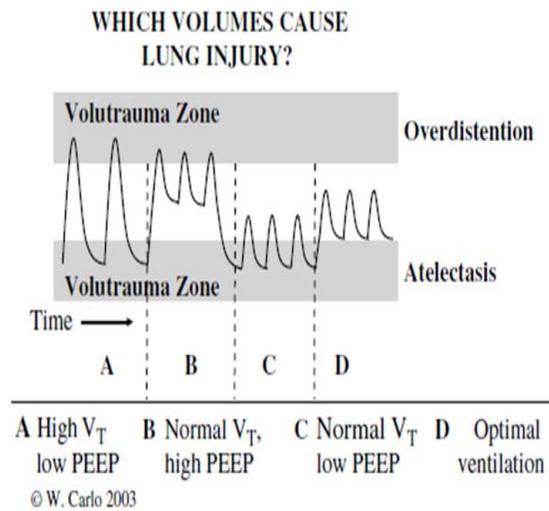
Dra. Ximena Alegría

### I. Introducción:

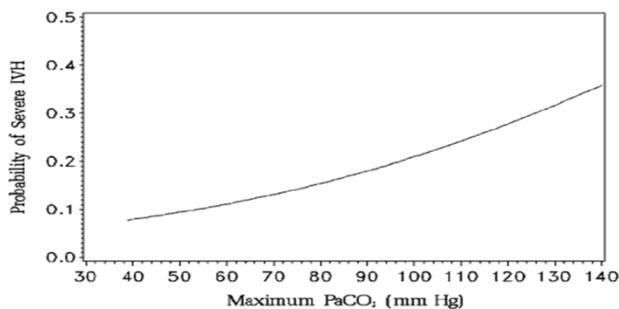
La hipercapnia permisiva, en general, corresponde a manejar a los pacientes que están en ventilación invasiva con un rango de presión arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) entre 45-55 mmHg. Lo cual permite realizar una ventilación poco agresiva y retirar el soporte ventilatorio lo más pronto sea posible.

### II. Estrategias para reducir daño pulmonar

- a) Ventilación gentil: que permite reducir el volutrauma, barotrauma y atelectrauma.



- b) Hipercapnia permisiva: mantener rango de PaCO<sub>2</sub> entre 45-55 mm Hg, acorde a un pH  $\geq 7.25$ .



Si la PaCO<sub>2</sub> excede 60 mmHg, aumenta el riesgo de HIV ( ver figura anterior).

### III. **Beneficios de la Hipercapnia Permisiva:**

- Vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo
- Neuroprotectora en hipoxia
- Mejora el metabolismo energético
- Los niveles de glutamato se reducen
- Permite realizar una ventilación mecánica gentil
- Contribuye a un menor daño pulmonar
- Se ha asociado a una menor incidencia de DBP
- Favorece la vasodilatación coronaria

### IV. **Efectos adversos con valores de PaCO<sub>2</sub> mayores a 60 mmHg:**

- Riesgo de HIV
- Edema cerebral
- Aumento de la presión intracraneana
- Riesgo de encefalopatía hipóxica isquémica
- Aumenta la resistencia vascular pulmonar
- Podría agravar la hipertensión pulmonar persistente neonatal
- Aumenta el gasto cardíaco
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Vasodilatación

Si se presenta severa hipercapnia podría inhibirse la contractilidad muscular ( riesgo a nivel diafragmático), producir arritmias, alteración del flujo esplácnico que podría aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante, entre otras alteraciones.

### V. **Hipercapnia permisiva los primeros 3 días de vida:**

Existe una relación directa entre PaCO<sub>2</sub> y el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Hay una relación lineal entre la PaCO<sub>2</sub> y la velocidad de la arteria cerebral media. El mayor riesgo se da en prematuros extremos entre el primer y tercer día de vida, con valores de PCO<sub>2</sub> ≥ 52 mmHg.

Hay evidencia científica actual, donde se estima que cuando la pCO<sub>2</sub> es > 50 mmHg, el FSC incrementa de forma significativa con mayores valores de PaCO<sub>2</sub> alterando la autorregulación cerebral. La PaCO<sub>2</sub>, no debiera exceder 52 mm Hg durante el segundo y tercer día de vida,

en pacientes prematuros ventilados invasivamente. Se recomienda hacer cambios ventilatorios con nivel de PaCO<sub>2</sub> > 50 mm Hg durante el segundo y tercer día de vida.

Durante las primeras 24 horas de vida, es posible mantener un rango de PaCO<sub>2</sub> entre 45-55 mm HG, basados en estudios, los efectos deletéreos no son frecuentes, probablemente debido a una resistencia vascular elevada.

**VI. Conclusiones relacionadas a Hipercapnia permisiva:**

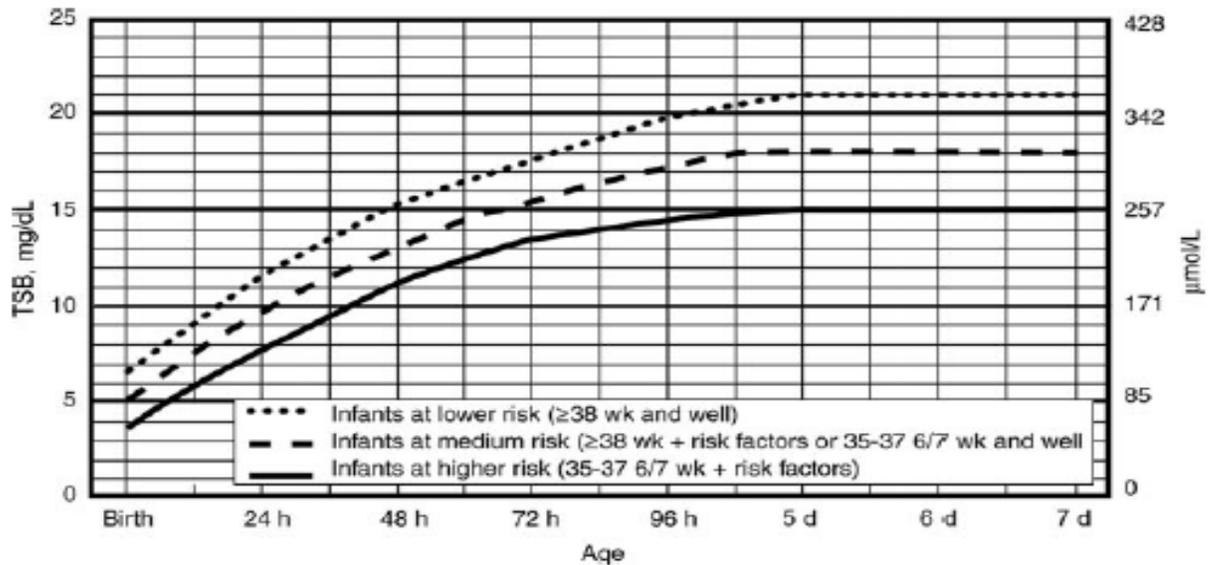
- Para el manejo ventilatorio gentil, considerar un rango de PaCO<sub>2</sub> como hipercapnia permisiva entre 45-55 mmhg el primer día de vida y después de cumplir 72 horas de vida, con un PH no < a 7.2
- Para segundo y tercer día de vida realizar cambios ventilatorios si PaCO<sub>2</sub> es > 50 mmHG.
- En pacientes agudos, los valores de PaCO<sub>2</sub> > 60 mmHg tienen riesgo de perder la autorregulación cerebral y aumentar el riesgo de HIV.
- Este concepto de hipercapnia permisiva permite un weaning ventilatorio más rápido
- Reduce el daño pulmonar
- Está asociado a una tendencia en la reducción en la incidencia de DBP

**Bibliografía:**

1. Woodgate. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*.
2. Kugelman. Less is More: Modern Neonatology. *Rambam Maimonides Journal*. 2018 Jul 30;9(3):e0023.
3. Pablo Lohmann. Does permissive hypercapnia carry increased risk for neurodevelopmental sequelae? *Acta Paediatr*. 2019 Aug;108(8):1547.
4. Heike Rabe. Permissive hypercapnia in preterm infants: the discussion continues. *Lancet Respir Med*. 2015 Jul;3(7):499-501.
5. J Wells Logan. First, Do No Harm. Consequences of Permissive Hypercapnia in the Neonate. *Respiratory Care*. 2018 Aug;63(8):1070-1072
6. Noori S, Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Seminars in fetal and Neonatal Medicine*. Vol 20 (4) August 2015, Pages 232-237.

Guía clínica para indicación de fototerapia según edad gestacional.

Recomendaciones para indicar fototerapia en RN  $\geq$  35 semanas EG: ver figura.



**FIGURE 1**

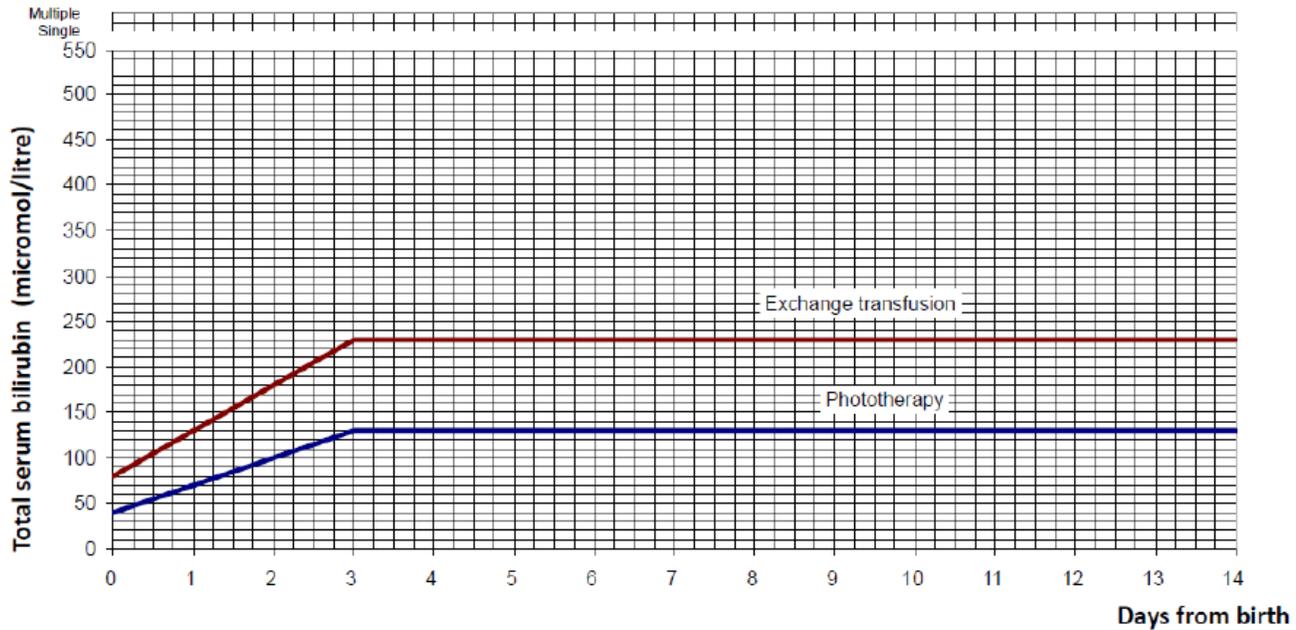
Guidelines for phototherapy in hospitalized infants  $\geq$ 35 weeks' gestation. Note that these guidelines are based on limited evidence and that the levels shown are approximations. The guidelines refer to the use of intensive phototherapy, which should be used when the TSB level exceeds the line indicated for each category.

- Use total bilirubin. Do not subtract direct-reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors are isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or an albumin level of  $<3.0$  g/dL (if measured).
- For well infants at 35 to 37 $\frac{6}{7}$  weeks' gestation, one can adjust TSB levels for intervention around the medium-risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 weeks' gestation and at higher TSB levels for those closer to 37 $\frac{6}{7}$  weeks' gestation.
- It is an option to provide conventional phototherapy in the hospital or at home at TSB levels of 2 to 3 mg/dL (35–50  $\mu$ mol/L) below those shown, but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

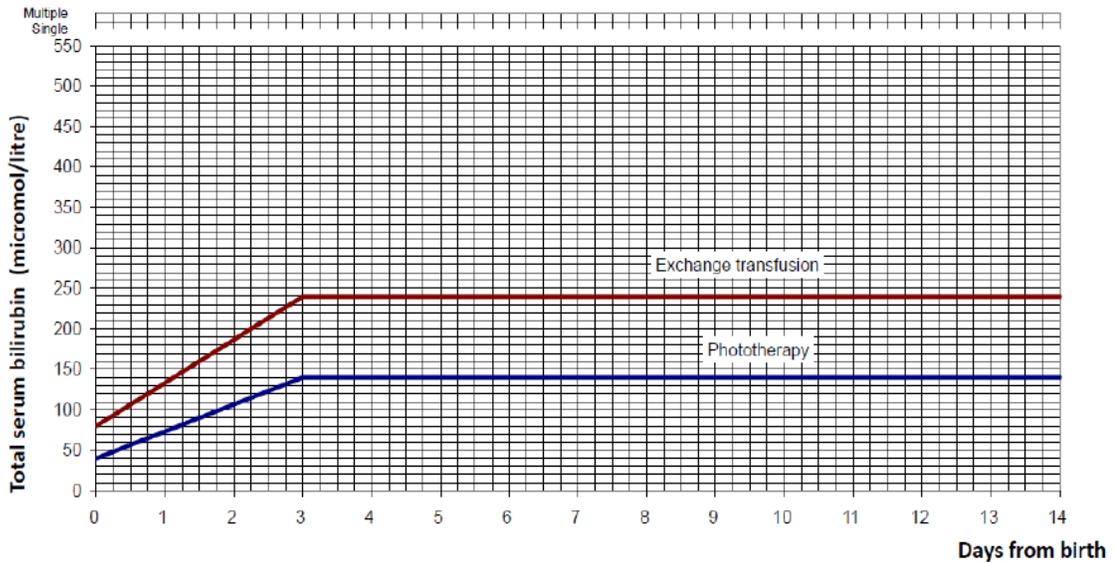
**Recomendaciones según guías NICE, para indicar fototerapia en menores de 35 semanas EG.**

Debe convertir bilirrubinemia de micromoles/lit a mg/dL , para lo cual, se debe dividir los micromoles por 17.1

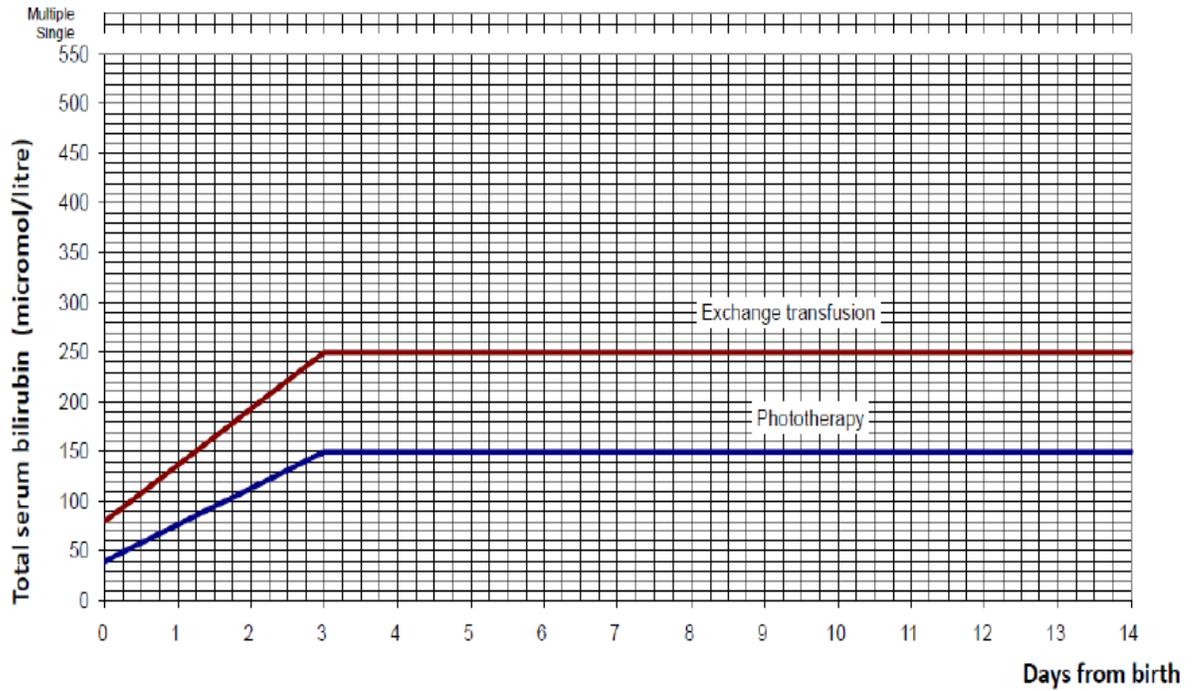
**23 semanas**



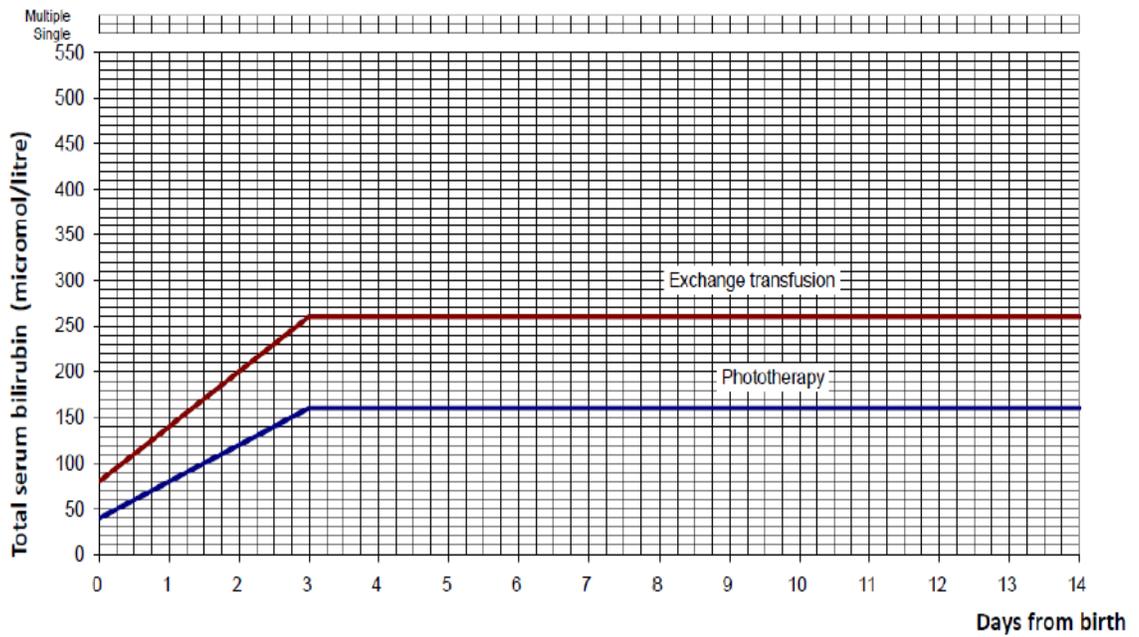
**24 sem**



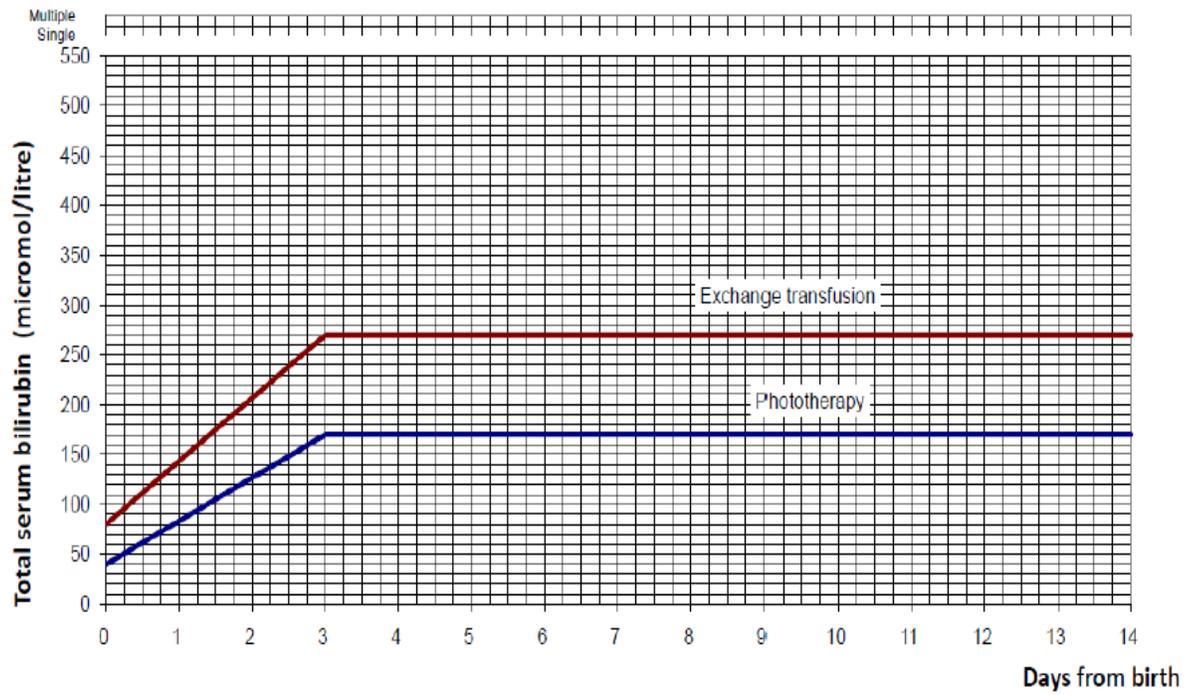
**25 sem**



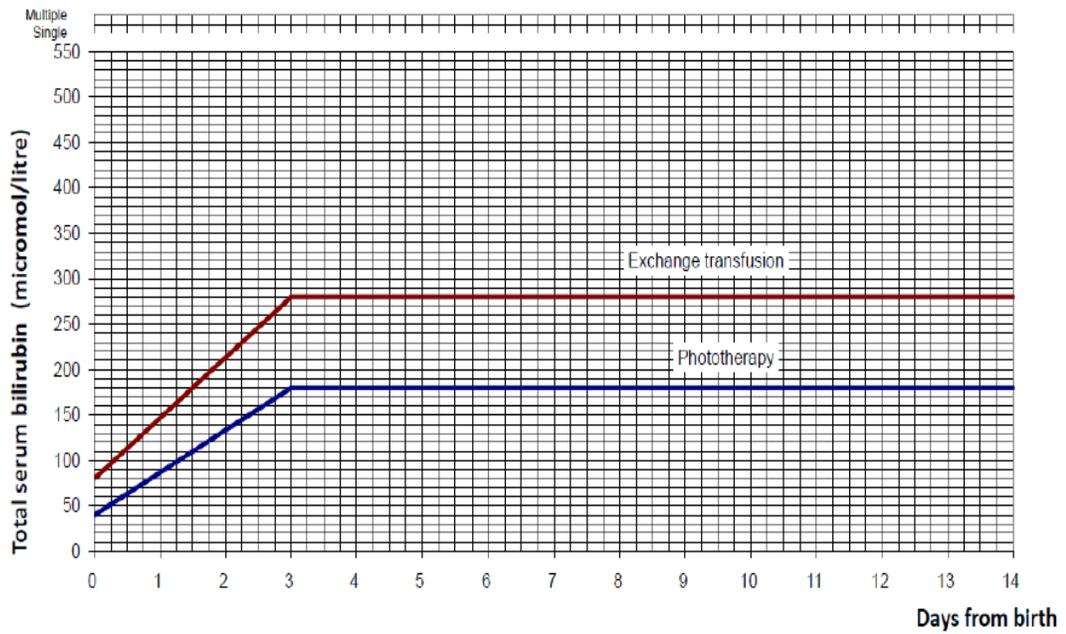
26



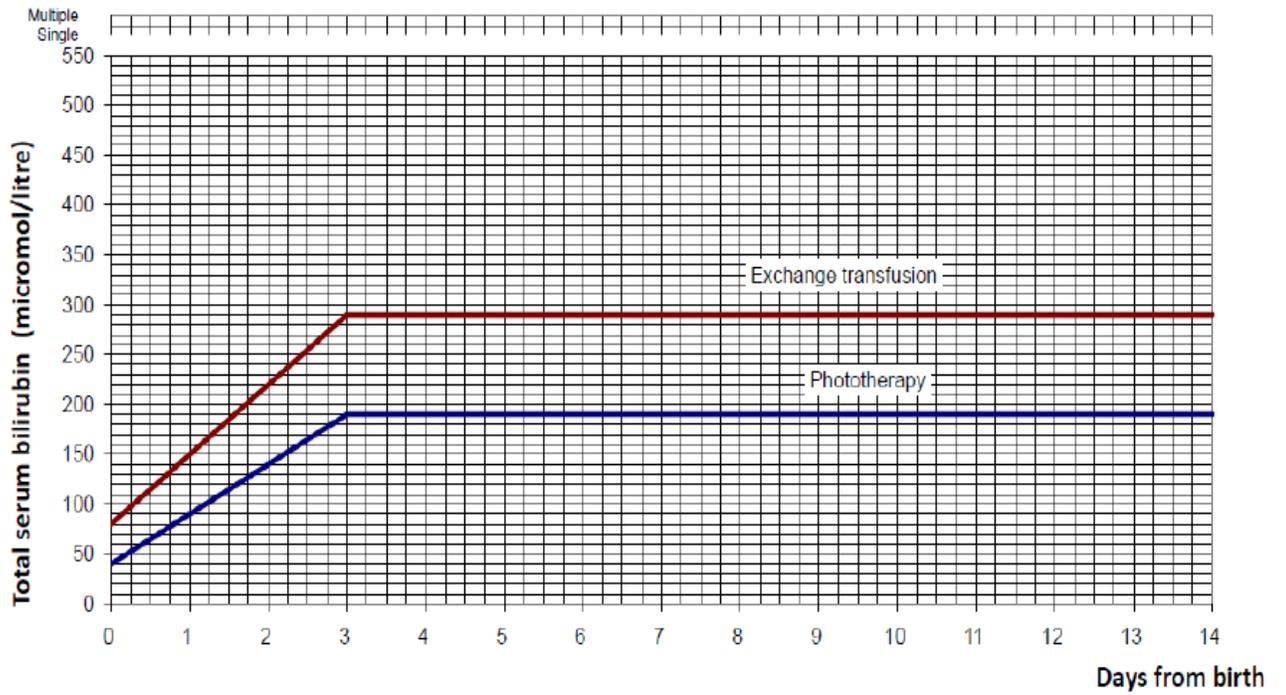
27 sem



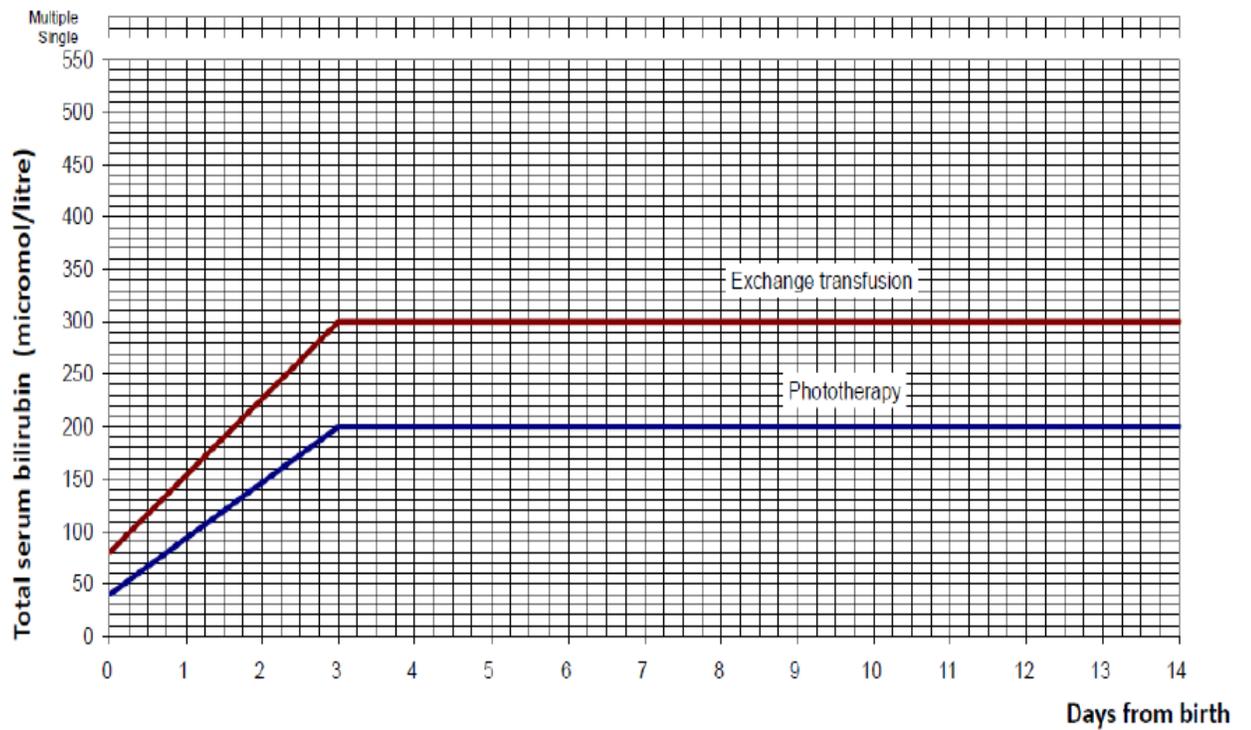
28 semanas



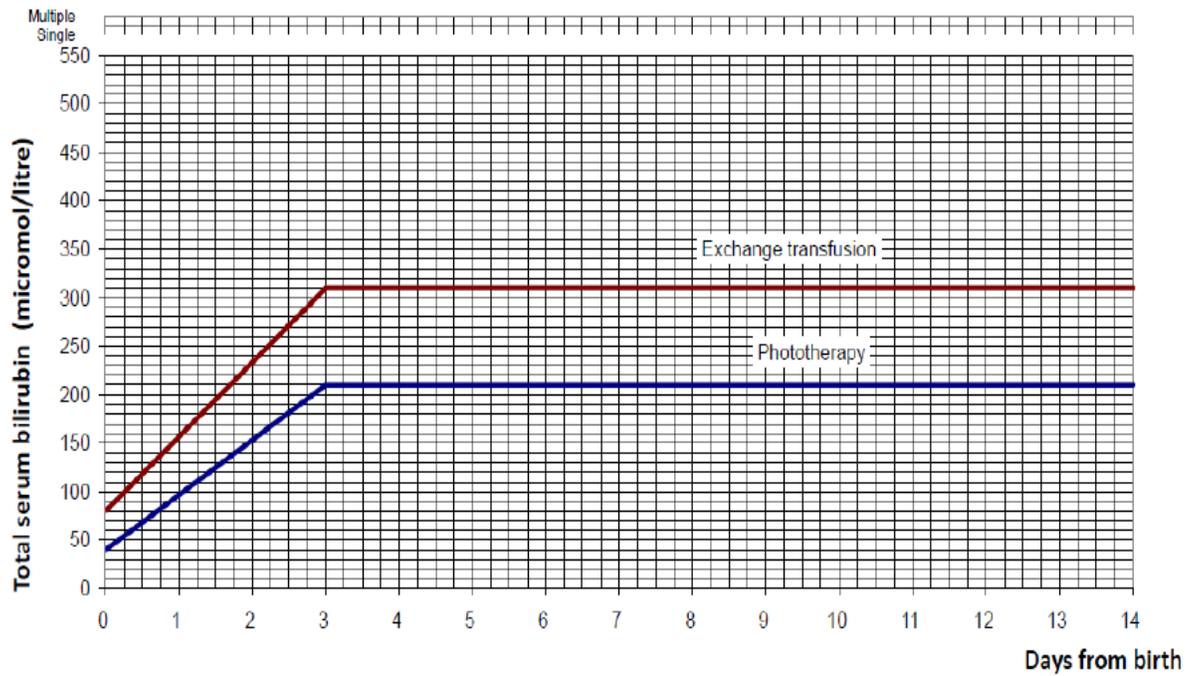
**29 semanas**



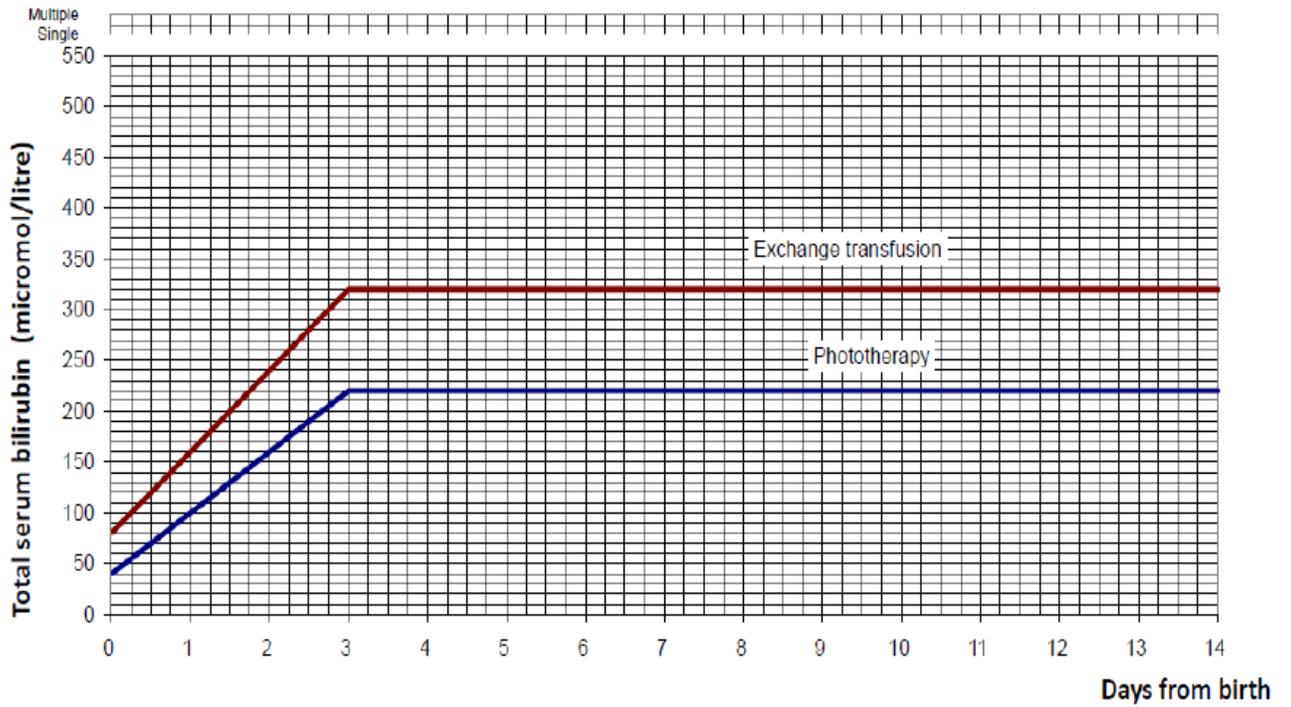
**30 semanas**



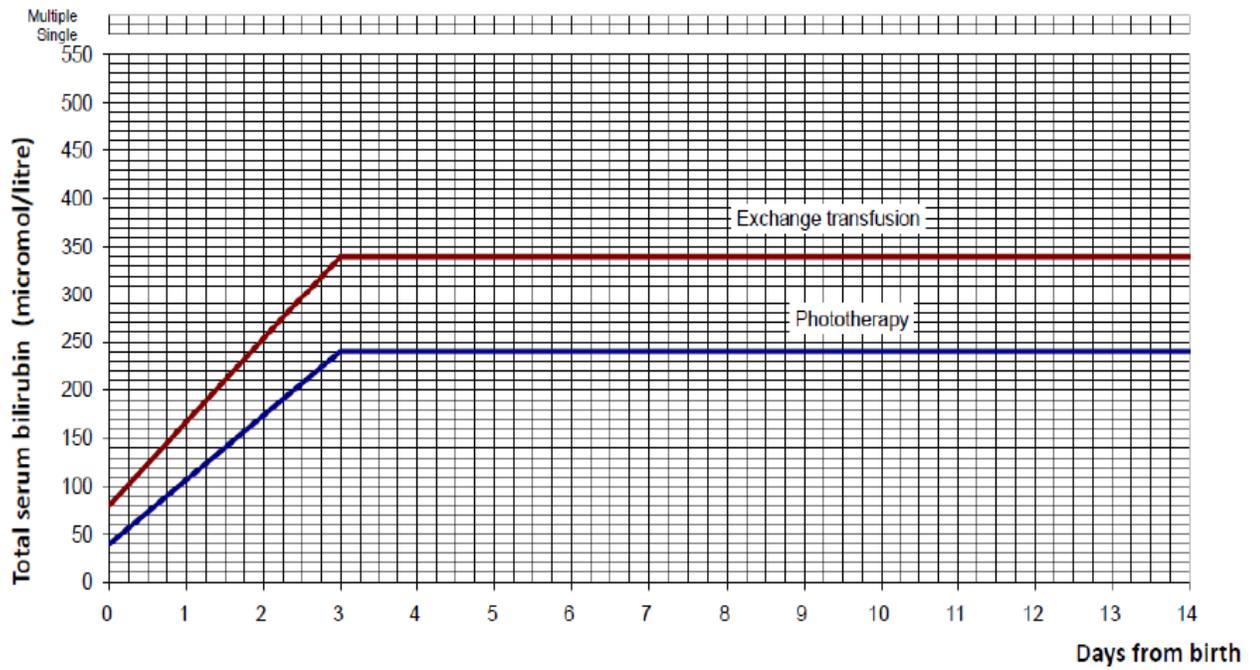
### 31 semanas



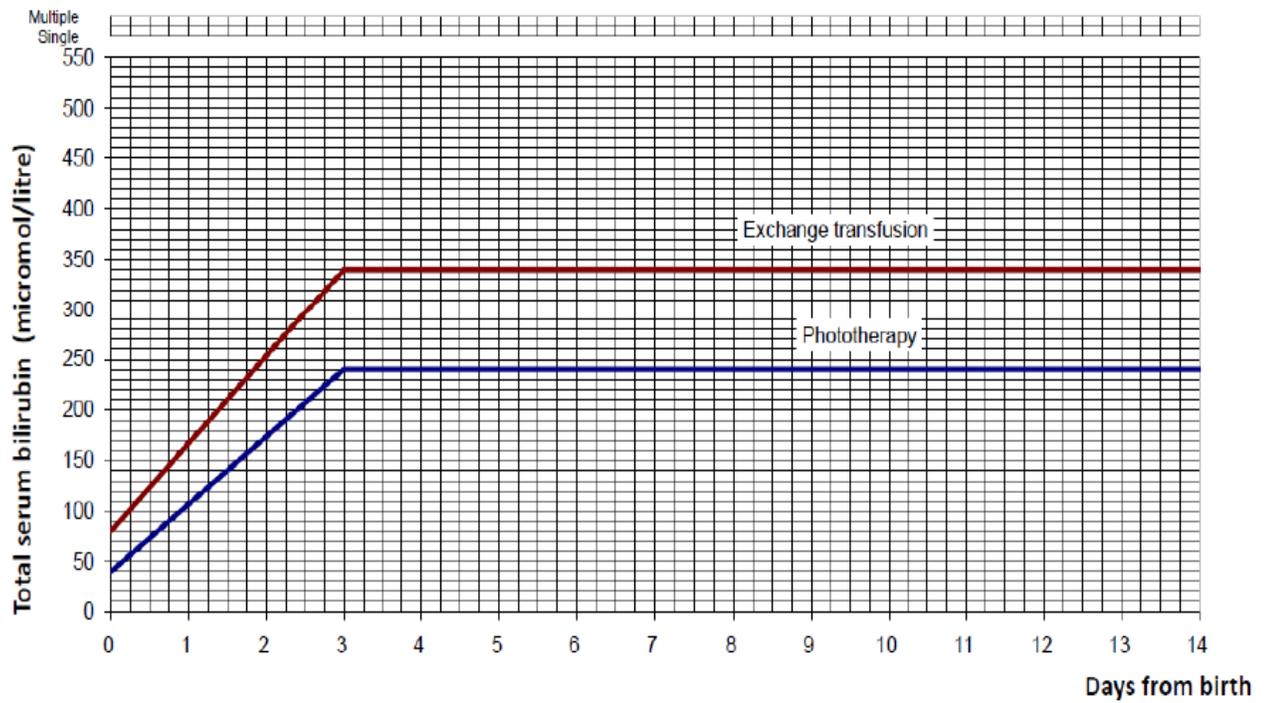
### 32 semanas



### 33 semanas



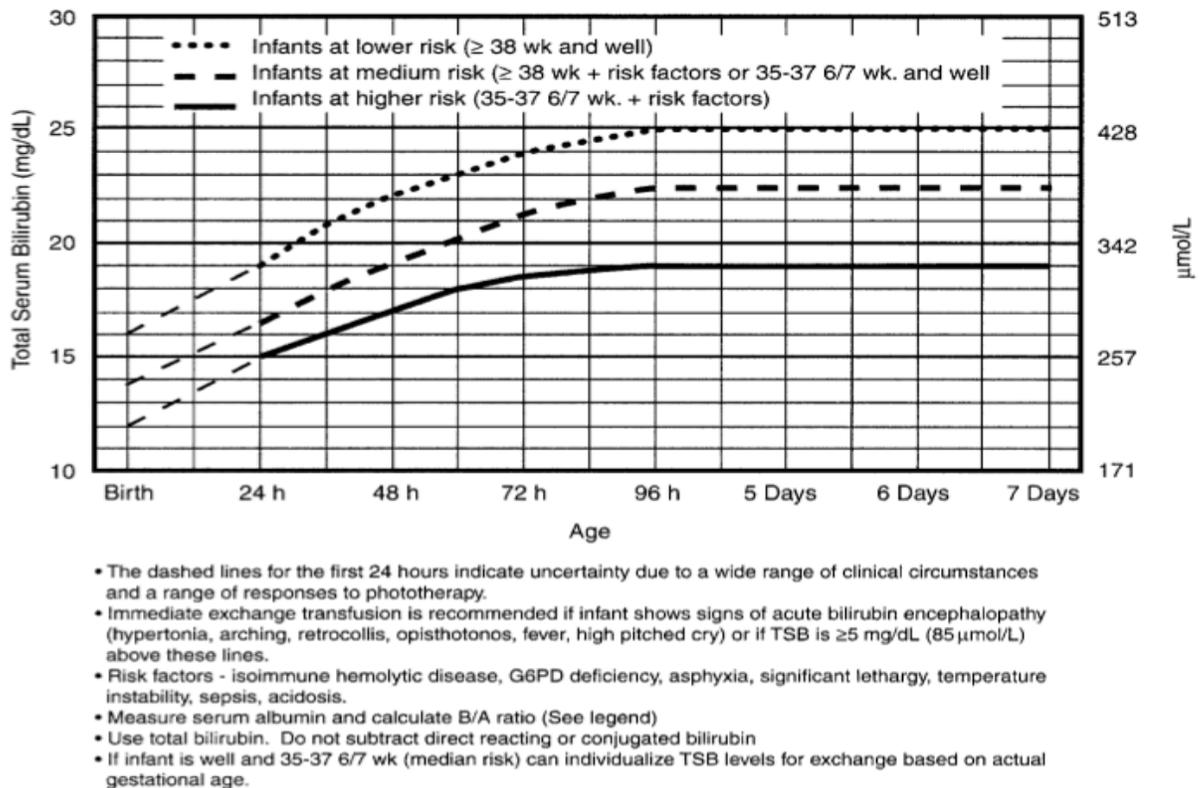
### 34 semanas



## Uso de Inmunoglobulina para RN con ictericia con incompatibilidad de grupo o RH:

La evidencia actual es controversial. No está recomendado el uso de rutina en caso de RN con incompatibilidad de grupo ABO o RH. En nuestra unidad indicaremos precozmente el uso de inmunoglobulina (antes de las 12 hrs de vida) en caso excepcional, dado por enfermedad hemolítica por RH o incompatibilidad de grupo ABO, si la velocidad de ascenso de la bilirrubina es  $\geq 1$  mg % por hora. Se puede considerar caso a caso, si la velocidad de ascenso de bilirrubinemia es  $> 0.5$  mg% x hora.

## Guía para indicar exanguineotransfusión para RNPT $\geq 35$ Semanas EG:



**Fig 4.** Guidelines for exchange transfusion in infants 35 or more weeks' gestation.

Note that these suggested levels represent a consensus of most of the committee but are based on limited evidence, and the levels shown are approximations. See ref. 3 for risks and complications of exchange transfusion. During birth hospitalization, exchange transfusion is recommended if the TSB rises to these levels despite intensive phototherapy. For readmitted infants, if the TSB level is above the exchange level, repeat TSB measurement every 2 to 3 hours and consider exchange if the TSB remains above the levels indicated after intensive phototherapy for 6 hours.

## **Bibliografía:**

1. Base de datos Cochrane
2. Mitra. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. BR J HOSP MED (LOND) 2017 Dec 2;78(12):699-704.
3. Matthew B. Clin Perinatol 40 (2013) 679-688
4. Neonatal jaundice/Guidance and guidelines/NICE 2010
5. KJ Barrington. Management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. Paediatr Child Health 2007;12(Suppl b) 1B-12B
6. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114(1);297-316

## Capítulo 11. LIGADURA TARDÍA DE CORDÓN

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

La ligadura tardía trae enormes beneficios tanto para recién nacidos de término, como para RN prematuros.

Se considera ligadura tardía, ligar el cordón  $\geq$  45 segundos.

### II. Beneficios de la ligadura tardía de cordón:

1. Menor riesgo de transfusión de glóbulos rojos por anemia
2. Menor riesgo de SDR
3. Mayor estabilidad hemodinámica
4. Menor riesgo de sepsis tardía
5. Menor riesgo de HIV
6. Menor riesgo de LPV
7. Sin aumento de riesgo de policitemia
8. Mejor estabilidad hemodinámica
9. Mejor gasto cardíaco
10. Mejor débito urinario
11. Menor necesidad de drogas vasoactivas
12. Menor necesidad de volumen
12. Menor necesidad de VM
13. Proteje de discapacidad sicomotora
14. No aumenta riesgo de Hiperbilirrubinemia ni hiperviscosidad

### III. Recomendaciones:

En nuestra unidad, se recomienda en lo posible, una ligadura de cordón entre los 45 y 60 segundos, para todos los RN, independiente de su edad gestacional.

Excepto en el RN PEG severo ( antecedentes de RCIU severo). En estos casos, se recomienda ligar máximo a los 20 segundos.

### IV. Conclusiones:

El uso de Clampeo tardío es seguro y beneficioso en RNT y prematuros ( independiente de su EG).

El Ordeñamiento se acepta como técnica alternativa en RNT y prematuros mayores de 28 Semanas de EG.

## **Bibliografía:**

1. “Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis”. Archives Disease Child Fetal and Neonatal. 2020 Marzo
2. Katheria. Journal of Pediatrics 2020 Aug; 223:51-56.
3. Katheria. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants “. JAMA . Nov 2019;322(19):1877-1886.
4. Samantha K Shirk . Delayed clamping vs milking of umbilical cord in preterm infants: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2019 May;220(5):482.e1-482.
5. Walid. The effect of umbilical cord milking on cerebral blood flow in very preterm infants: a randomized controlled study. J PERINATOL 2020 Aug 11. doi: 10.1038/s41372-020-00780-2.
6. G Ram Mohan. Umbilical cord milking in preterm neonates requiring resuscitation: A randomized controlled trial. Resuscitation 2018 Sep;130:88-91.
7. Meenakshi Girish. Umbilical cord milking for neonates who are depressed at birth: a randomized trial of feasibility . J Perinatol 2018 Sep;38(9):1190-1196.
8. Katheria. A Randomized Clinical Trial of Umbilical Cord Milking vs Delayed Cord Clamping in Preterm Infants: Neurodevelopmental Outcomes at 22-26 Months of Corrected Age. J Pediatr 2018 Mar;194:76-80.

**I. Metilxantinas a considerar para su uso:**

- Aminofilina para uso endovenoso
- Cafeína citrato para uso endovenoso, de preferencia en RN  $\leq 1000$  g
- Cafeína citrato en suspensión, para uso vía enteral

**II. Indicaciones:**

- Apneas del prematuro
- Eventos hipoxémicos repetidos
- RN prematuro  $\leq 32$  semanas EG con apoyo ventilatorio, invasivo o no invasivo.
- No está recomendado usar metilxantinas como uso profiláctico
- Puede considerar su uso, en algunos casos de RNPT 33 sem con soporte ventilatorio moderado a severo (invasivo o no invasivo).

**III. Inicio de tratamiento:**

En RN prematuros  $\leq 32$  semanas EG, con apoyo ventilatorio invasivo o no invasivo, se recomienda iniciar su uso precozmente, idealmente antes de las 6 hrs de vida.

**IV. Dosificación:**

Se iniciará tratamiento endovenoso con Aminofilina, una dosis de carga de 6 mg x kilo y luego de 12 hrs iniciar la mantención, con dosis de 6 mg x kilo día, fraccionada cada 8 horas.

Si está disponible cafeína citrato vía endovenosa, reservar para uso en prematuros, menores o igual a 1000 gramos. Dosis de carga de 20 mg x kilo día de cafeína citrato. En 24 hrs iniciar la mantención, con 10 mg x kilo día (rango 6-10 mg x kilo día como dosis de mantención).

Cuando la tolerancia enteral sea aproximadamente 40 - 50 ml x kilo día, se recomienda pasar a cafeína citrato en suspensión, por vía enteral en 1 sola dosis diaria de 10 mg x kilo día. Puede considerar para efectos prácticos el peso de nacimiento, la primera semana de vida.

Luego de cumplir 1 semana de vida, la dosis se mantendrá según cálculos iniciales ( dosis iniciada la primera semana de vida) de esa manera nos permite hacer un retiro gradual en la medida que va aumentando de peso. La dosis sólo se aumentará a 15 mg x kilo día si presenta apneas severas o repetidas ( ajustar al peso actual, después de los 7 días de vida). La dosis máxima de 20 mg x kilo día, sólo será indicada de manera excepcional.

#### **V. Duración de tratamiento:**

En caso de uso por apneas, se podrá suspender tratamiento con 7 días libres de eventos.

En caso de RN con apoyo ventilatorio inicial breve ( menos de 48-72 hrs) se podrá suspender tratamiento si luego de 72 horas de retirar el apoyo ventilatorio, no presenta deterioro respiratorio o la presencia de apneas. En caso de requerir apoyo ventilatorio prolongado ( invasivo o no invasivo) se mantendrá el uso de cafeína vía enteral, hasta la suspensión del soporte ventilatorio y con un mínimo de 34 semanas de EGC. Dependiendo de cada caso individual, si persisten los eventos hipoxémicos luego de la suspensión, debe reanudar el aporte de cafeína citrato vía enteral, con plan de suspensión luego de confirmar ausencia de eventos por un mínimo de 7 días.

#### **VI. Precauciones:**

Luego de suspender la cafeína citrato oral, debe mantenerse en observación hospitalizado por lo menos 7 días, dado que los niveles plasmáticos se mantienen en rango terapéutico durante varios días, debido a la amplia vida media.

#### **VII. Niveles plasmáticos:**

No es necesario control seriado de niveles plasmáticos de cafeína, debido a su amplio rango terapéutico y vida media larga, que le permite ser muy estable.

#### **VIII. Información adicional:**

Indicación para preparar jarabe de cafeína:

Se debe solicitar como cafeína citrato en jarabe ( suspensión): 10 mg/ 1ml.

Importante tener presente, que no está indicado el uso profiláctico de metilxantinas en pacientes prematuros. Su indicación debe ser en caso de apneas o SDR que requiera soporte ventilatorio invasivo o no invasivo.

### **Bibliografía:**

1. Clinical effect and safety of different maintenance doses of caffeine citrate in treatment of apnea in very low birth weight preterm infants: a prospective randomized controlled trial. Zhang X. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2019 Jun;21(6):558-561. Chinese.
2. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Nov;103(6):F523-F529. doi: 10.1136/archdischild-2017-313556. Epub 2018 Feb 7.
3. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. Schmidt B. JAMA Pediatr. 1;171(6):564-572.
4. Clinical effectiveness of different doses of caffeine for primary apnea in preterm infants. Zhao. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2016 Jan;54(1):33-6.
5. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. David Henderson- Smart. Cochrane Systematic Review. 2010
6. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, NEJM 2007 Nov 8;357(19):1893-902.

## Capítulo 13. MODOS POR PRESIÓN

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

Los modos por presión están dados en general por una presión limitada y por una presión controlada, los cuales serán detallados a continuación.

#### 1. Presión Limitada:

##### TCPL SIMV

#### 2. Presión control:

##### PRESIÓN SIMV

#### 1. Presión Limitada : TCPL SIMV

Se identifica con la sigla TCPL - SIMV, dado que está ciclada por tiempo y limitada por presión. En esta modalidad el flujo es fijo y es manipulado por el operador, es decir, no es modificado en forma automática por el ventilador. La ventilación es limitada por presión.

#### SIMV:

- SIMV es el modo más comúnmente usado en RN
- La PIM es limitada
- El volumen corriente (VC) entregado es variable
- El VC depende de la compliance pulmonar del RN
- Si la compliance se deteriora, el VC se reduce
- Si la compliance mejora, por ejemplo al usar surfactante, el VC mejora

#### 2. Presión control: PRESIÓN SIMV

En este modo ventilatorio, la presión inspiratoria máxima ( PIM) queda preseteada. El Ti es fijo y el flujo inspiratorio es variable. El objetivo principal en este modo, es alcanzar la presión preseteada. El Flujo es variable hasta que se alcance la PIM. La PIM se programa y el VC entregado dependerá de la compliance o distensibilidad pulmonar.

### II. Ventajas de la Ventilación por Objetivo de Presión:

- Limita la PIM y así limita el barotrauma
- Mejora la distribución de gas mientras el PIM programado es logrado a través del ciclo inspiratorio
- Reduce el trabajo respiratorio al entregar un mayor flujo inicial

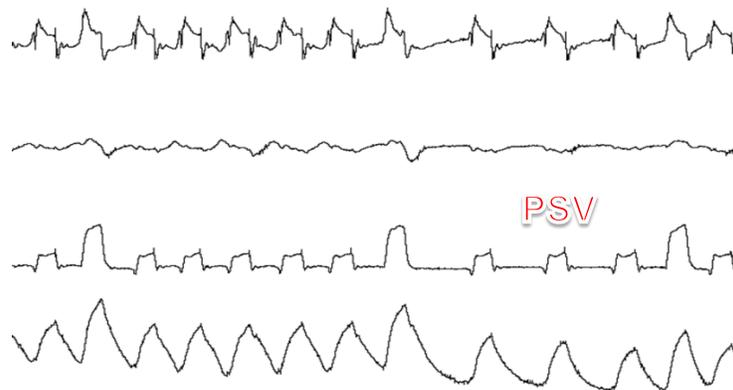
### III. Desventajas de la Ventilación por Objetivo de Presión:

- El VC es variable
- Mayor riesgo para altos VC cuando mejora la compliance
- Volúmenes corrientes inadecuados cuando la compliance se deteriora

### IV. Presión de Soporte Ventilatoria: PSV

En este modo ventilatorio, el paciente la gatilla con un esfuerzo espontáneo que alcanza el nivel de gatillado ( trigger).

- El nivel de presión de soporte que se fija, está limitado y es ciclado por flujo.
- El inicio, la duración del ciclo y la frecuencia son controlados por el paciente.
- La PSV elegida, se sugiere sea aproximadamente un 50% del delta P ( PIM -PEEP) y en generales recomendamos que este valor no sea inferior a 6 cm de H<sub>2</sub>O.
- Ese valor se aplica sobre el PEEP, alcanzando una presión peak ( PIM) PSV + PEEP, en cada respiración espontánea del RN.
- La PSV es ciclada por flujo, que varia según la sensibilidad de terminación ( ST) indicada, la cual va de un rango 5 – 45 %. Hay algunos ventiladores que tienen fijo este valor y otros en los cuales el operador puede elegir el valor de ST. Lo más comúnmente utilizado según reportes de la literatura y resulta adecuado es una sensibilidad de terminación de 15 %.
- En este modo se fija una FR de seguridad en caso de apnea (en algunos ventiladores) o la FR del SIMV.
- Para que funcione adecuadamente la PSV, la filtración a través del TET debe ser baja ( < 30-40 % ).



- Durante la PSV el paciente maneja lo siguiente:
  - Inicio de la inspiración
  - Duración de la inspiración
  
  - Frecuencia de la respiración

**a) Beneficios de la PSV:**

- Permite disminuir el trabajo respiratorio
- Aumenta la eficiencia de la respiración espontánea
- Aumenta la Ventilación minuto
- Acelera el retiro del ventilador mecánico
- Mejora la sincronía tóraco- abdominal
- Es bien tolerado en RNMBPN
- Produce una mejoría del VC
- El paciente lucha menos con el ventilador
- Menor necesidad de sedación
- Permite entrenar la musculatura torácica
- PSV mantiene un óptimo  $T_i$  para un determinado RN en un momento determinado
- El  $T_i$  automáticamente se ajusta a los cambios de las constantes de tiempo
- La PSV previene atelectasias, ya que le permite respirar cuando lo necesite.

**b) Indicaciones PSV:**

- RN que necesita ventilación mecánica, especialmente los RN crónicos y displásicos en los cuales no es posible usar la ventilación por objetivo de volumen.
- RN prematuro con apneas severas que requiera intubación.

**c) Cómo fijar la PSV:**

En ventiladores que lo permiten, en comandos avanzados, se fija el límite de  $T_i$ .

Se recomiendan fijar límite superior  $T_i$  de:

0.4 - 0.45 seg para RN <1 kg

0.5 seg para > 1 k

En comandos avanzados:

Fijar la Sensibilidad de terminación ( ST)

RANGO 5 - 45 %

Lo más usado es 15 % de ST

**Bibliografía:**

1. Ehab S Abd El-Moneim. Pressure support ventilation combined with volume guarantee versus synchronized intermittent mandatory ventilation: a pilot crossover trial in premature infants in their weaning phase. *Pediatric Crit Care Med.* 2005 May;6(3):286-92.
2. N Claire 1 , E Bancalari. Mechanical ventilatory support in preterm infants. *Minerva Pediatric* 2008 Apr;60(2):177-82.
3. Eduardo Bancalari, Nelson Claire. Weaning preterm infants from mechanical ventilation. *Neonatology*. 2008;94(3):197-202.
4. Zenaida C Reyes, Nelson Claire. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1409-17.
5. Camilla Gizzi. Weaning from mechanical ventilation. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2011 Oct;24 Suppl 1:61-3.
6. Olie Chowdhury and Anne Greenough. Neonatal ventilatory techniques – which are best for infants born at term? *Arch Med Sci* 2011 Jun: 7(3): 381-387.

### I. Introducción:

Corresponde al daño provocado por el uso de oxígeno a concentraciones inadecuadas. Al usar el oxígeno de manera indiscriminada se liberan radicales libres. Esto es muy importante especialmente en la población de prematuros, debido a que ellos tienen niveles de antioxidantes más bajos que los recién nacidos de término. Durante el embarazo se van produciendo los antioxidantes, gradualmente, logrando niveles adecuados en recién nacidos de término, que le permitirán defenderse mejor frente a la noxa dada por la oxígeno toxicidad, donde se da la formación de radicales libres y metabolitos reactivos, tales como el superóxido, peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), entre otros.

En la actualidad, con los avances tecnológicos, se pueden identificar radicales libres con RNM y espectroscopía. La liberación de estos radicales libres produce injuria de las membranas biológicas por peroxidación lipídica, inactivación enzimática, degeneración proteica, quiebre de la cadena de ADN entre otros mecanismos. Es importante destacar, los efectos deletéreos de la oxígeno toxicidad a nivel pulmonar, dada por la liberación de radicales libres. Estos efectos son principalmente:

- Inflamación
- Depósito de fibrina
- Hialinización de la membrana alveolar
- Edema
- Atelectasias
- Hemorragia alveolar
- Daño de la mucosa traqueal y bronquiolar

### II. Efectos clínicos de la oxígeno toxicidad:

Principalmente dados por:

1. Retinopatía
2. Daño Pulmonar
3. Daño Neurológico
4. Renal
5. Intestinal

1. **Retinopatía:** La retinopatía es inversamente proporcional a la EG. El compromiso estará dado por la concentración y la duración de la exposición al oxígeno.

2. **Daño pulmonar:** A nivel pulmonar, los niveles elevados de oxígeno aumentan el riesgo de DBP. Hay varios estudios que avalan este daño.

3. **Injuria cerebral:** El compromiso cerebral dado por la hiperoxia tiene especial importancia por la relación con leucomalacia periventricular y la hemorragia intraventricular. Se ha descrito en la literatura un doble riesgo de parálisis cerebral en RN manejados con hiperoxia.
4. Injuria renal: en casos severos, se podría acompañar de una necrosis tubular aguda.
5. Injuria intestinal: a nivel intestinal la oxígeno toxicidad puede aumentar el riesgo de una enterocolitis necrotizante (evidencia A). Por otro lado, mantener saturaciones de oxígeno menores de 90% en prematuros, aumenta el riesgo de ECN y aumenta la mortalidad.

### **III. Oxígeno en reanimación:**

Durante la reanimación neonatal es importante recordar la adaptación desde un ambiente bajo de oxígeno a un alto aporte de oxígeno. Está demostrado con estudios, que se produce una recuperación más rápida del esfuerzo respiratorio si se reanima con un bajo aporte de O<sub>2</sub>. Idealmente guiarse según saturación y usar un mezclador. No es recomendable usar oxígeno a concentraciones altas en atención inmediata. En recién nacidos de término se puede iniciar la reanimación con FIO<sub>2</sub> 0.21 y ajustar según saturación de oxígeno. Para prematuros, se puede usar un aporte de oxígeno inicial intermedio y ajustar siempre con el nivel de saturación de oxígeno según la recomendación actual.

### **IV. Recomendaciones para niveles de saturación de Oxígeno:**

En pacientes que requieren oxígeno adicional, se recomienda mantener los siguientes rangos:

Recién nacidos prematuros: mantener saturaciones entre 90 - 95%

Recién nacidos de término: mantener saturaciones entre 92 - 95%

## **Bibliografía:**

1. Andresen. Oxygen metabolism and oxygenation of the newborn. Seminar Fetal and neonatal Medicine. 2020 Apr;25(2):101078.
2. Tipple. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. Clin Perinatol. 2019 Sep;46(3):435-447
3. Klevebro. Adherence to oxygen saturation targets increased in preterm infants when a higher target range and tighter alarm limits were introduced. Acta Paediatric. 2019 Sep;108(9):1584-1589.
4. Ola Saugstad. Oxygenation of the immature infant: a commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits.. Neonatology 2018;114:69–75.
5. Lisa Askie. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. JAMA. 2018 Jun 5; 319(21): 2190–2201.
6. Askie LM, Darlow BA, Davis PG. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. Cochrane Database. 2017.
7. Lisa M Askie. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study. BMC Pediatrics 2011, 11:6.
8. Stenson BJ. Oxygen Saturation Targets for Extremely Preterm Infants after the NeOProm Trials. Neonatology. 2016;109(4):352-8.

## Capítulo 15. ÓXIDO NÍTRICO INHALATORIO

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

El óxido nítrico ( ONi) es un gas de uso inhalatorio que produce una vasodilatación selectiva de la vasculatura pulmonar. Está indicado en RNT o cercano a término (  $\geq 34$  semanas ), con insuficiencia respiratoria hipoxémica severa ( I.O  $> 25$  ) y evidencia ecocardiográfica de Shunt extrapulmonar de derecha a izquierda. En hernia diafragmática, es importante destacar que su uso debe ser indicado como tratamiento de prueba, evaluando si se trata de un paciente respondedor o no, ya que debido a la hipoplasia pulmonar, anomalías estructurales y funcionales del lecho vascular pulmonar, no siempre se observa una respuesta positiva. Se puede intentar un tratamiento de prueba pre ECMO durante 2 horas y evaluar la respuesta a la terapia, observando una mejoría en la oxigenación de un 20 % ( I.O ). También se puede intentar un tratamiento de prueba en el postoperatorio. El ONi puede ser beneficioso post ECMO en pacientes con hipertensión pulmonar sostenida.

Por otro lado, el uso de ONi en prematuros  $<$  de 34 semanas de EG, no ha demostrado efectos significativos en la mortalidad o en la incidencia de DBP, tampoco efectos significativos en reducir la HIV. Sólo puede haber mejoría transitoria en la oxigenación a corto plazo.

### II. Criterios de indicación de ONi:

1. Índice de Oxigenación: IO  $> 25$

$$IO = \frac{PMVA \times FIO_2 \times 100}{PaO_2 \text{ preductal}}$$

2. Con evidencia actual se recomienda partir con dosis de 20 ppm ONi
3. Pacientes respondedores:  
Cuando presentan mejoría de la Oxigenación  $> 20\%$  valor basal a 30 – 60 minutos de iniciada terapia  
Existen pacientes que son respondedores más lentos, en los cuales se recomienda evaluar hasta 4 horas.  
No esperar más de 4 horas, ya que esto sólo produce un retardo en la derivación a centro con ECMO.

### III. Duración del tratamiento con ONi:

- El promedio en diversos estudios es una duración  $< 5$  días. Hay algunas excepciones, donde la duración se puede prolongar un poco más, tales como la hipoplasia pulmonar y la displasia alveolocapilar.

- La sugerencia de los expertos es suspender el ONi si se logra una  $FiO_2 < 0.60$  y  $pO_2 > 60\text{mmHg}$ , sin evidencia de rebote de la hipertensión pulmonar, ni aumento de  $FiO_2 > 15\%$  post-suspensión.

#### IV. Retiro ONi:

- Iniciar retiro, si luego de 4 horas la  $FIO_2$  es  $< 0.6$
- Disminuir a la mitad de dosis c/6 horas y  $pO_2 > 60$   
ej: 20 – 10 - 5 – 3 – 2 – 1 - 0 ppm
- Puede causar hipertensión pulmonar de rebote, que muchas veces cede con la elevación de la  $FiO_2$ .
- Algunos pacientes requieren reinicio de ONi a 1 ppm por 4 a 8 horas

#### V. Toxicidad por ONi a dosis sobre los rangos recomendados:

1. Aumento del dióxido de nitrógeno:  $NO_2$
2. Aumento de la metahemoglobinemia
3. Compromiso plaquetario

##### 1. $NO_2$ : dióxido de nitrógeno

- Se produce de la reacción de ON con  $O_2$
- Es tóxico para epitelio vías aéreas
- Aumenta la permeabilidad alveolar
- Daña la producción de surfactante
- Daño potencial del ADN
- Depende de las dosis de ONi

Los equipos actuales utilizan células electroquímicas que miden en forma continua el dióxido de nitrógeno.

Son tóxicos niveles  $> 5$  ppm

En gral se observa con dosis de 80 ppm ONi

ONi debe disminuirse a la mitad de concentración si los niveles de  $NO_2$  son  $> 3\text{ppm}$ .

##### 2. Metahemoglobinemia: resulta de unión de ON + Hb

El aumento de la metahemoglobinemia depende de la dosis de ONi y de la actividad de metahemoglobina reductasa, la cual está disminuida en el RN.

- Niveles tóxicos son > 5%
- Se observa con dosis de 80 ppm ON

### **3. Compromiso plaquetario:** está dado por

- Aumenta el cGMP plaquetario
- Inhibición de agregación plaquetaria
- Se observa en general con dosis > 20 ppm
- No se han observado complicaciones hemorrágicas en RN tratados > 34 semanas.
- Evaluar la suspensión de ONi si aparecen complicaciones hemorrágicas inexplicables.

## **VI. Medidas asociadas al uso de ONi:**

1. Manejo Ventilatorio adecuado
2. Apoyo hemodinámico adecuado
3. Ecocardiografía y eco encefálica seriada

### **Manejo ventilatorio:**

La adecuada insuflación pulmonar mejora la efectividad del ONi. Las atelectasias y otras patologías que cursen con enfermedad alveolar afectan la llegada de ONi a su sitio de acción. Un inadecuado volumen pulmonar o la sobredistensión, aumentan el riesgo de hipertensión pulmonar.

El uso de ONi asociado a VAFO, produce una mejor respuesta clínica cuando hay compromiso parenquimatoso: ej. En los casos de bronconeumonía y casos de SAM.

ONi +VAFO versus VAFO sola o en ONi + VMC

En pacientes con HPPN sin enfermedad parenquimatosa, el uso de ONi + VAFO, produce efecto similar al ONi + VMC. Estas 2 combinaciones son mejores que el uso de VAFO sola.

### **Apoyo hemodinámico adecuado:**

- Es fundamental el uso de presión arterial invasiva
- Importante el apoyo vasoactivo
- Aporte adecuado de volumen

## **Ecocardiografía y eco encefálica como exámenes complementarios:**

- Eco Encefálica:  
realizar a los: 1 – 5 – 14 días de vida

## **VII. Uso de ECMO y ONi:**

- El uso de ONi no debe retardar el traslado de un paciente que pudiera requerir ECMO.
- Establecer criterios claros de fracaso de ONi ( evaluar respuesta. hasta 4 horas de iniciada la terapia en los respondedores lentos).
- Es clave mantener ONi durante el traslado de un paciente.
- Comunicación con centro de referencia para ECMO
- Mantener estabilidad hemodinámica y adecuado manejo ventilatorio con VM convencional
- Realizar el transporte con ONi

## **VIII. Sugerencias en manejo de RN con ONi:**

- Indicación ONi con IO  $\geq 25$  (puede considerar  $\geq 20$ )
- Dosificación: Iniciar 20 ppm
  - a. En RN buen respondedor: esto significa que a los 60 min la oxigenación aumenta en 20 %.
- Iniciar retiro en 4 horas: Si FIO<sub>2</sub> < 0.6
- descenso en 50% de la dosis cada 6 horas, hasta la mínima dosis efectiva entre 1 - 3 ppm ( 20 – 10 – 5 – 3 - 1)
- En caso de “rebote” (necesidad de aumento de FIO<sub>2</sub> >15% de valor previo) reiniciar tratamiento con dosis previa y continuar retiro en 8 - 12 horas.
  - b. En RN no respondedor :  
Se recomienda evaluar durante 2 horas. Si la paO<sub>2</sub> preductal no aumenta en 20%, algunos sugieren aumentar al doble de dosis x 2 horas (aunque sea poco probable una respuesta positiva). Si el resultado es negativo, debe disminuir progresivamente el ONi cada 10 minutos:  
20-10-5-3-1 ppm, hasta suspender o mantener en un mínimo de 1 ppm sólo si se deteriora aún más con la suspensión.

El uso de ONi está asociado a 3 pilares:

1. Manejo ventilatorio adecuado
2. Apoyo hemodinámico óptimo
3. Exámenes periódicos

1. Manejo Ventilatorio adecuado: para optimizar el reclutamiento alveolar, se recomienda el uso como rescate de VAFO ( ver guía clínica VAFO).

2. Adecuado apoyo hemodinámico: optimizar el volumen y las drogas vasoactivas

3. Exámenes periódicos

a) RX de tórax según pauta de guía VAFO

b) Gases seriados:

1 hora post inicio

2 horas post inicio, si no responde adecuadamente a la hora

Luego cada 12 horas o según deterioro

Una vez estable con dosis mínima efectiva cada 12-24 horas hasta suspensión

c) Metahemoglobinemia basal

Considerar medir, si se excede la dosis máxima recomendada

d) Nivel de NO<sub>2</sub>

Considerar medir, si se excede la dosis máxima recomendada

e) Eco cardiografía

- basal

- según deterioro

- cada 24 horas

f) Eco encefálica:

- Basal

- A los 5 días

- A las 2 semanas

g) Evaluación plaquetaria:

- basal, según clínica y c/24 horas
- funcionalidad plaquetaria con tiempo de sangría

En RN con Hernia Diafragmática, realizar tratamiento de prueba durante 2 horas, pudiendo aumentar dosis al doble durante 2 horas más, en caso de respondedor lento. Si no hay respuesta, debe realizar suspensión gradual, cada 10 min en 50% de dosis por vez (20-10-5-3-1 ppm) ya que si se mantiene en un RN no respondedor, esto agravaría su condición, porque se suprime la producción endógena de ONi.

**Bibliografía:**

1. Laurie G Sherlock. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound. *Nitric Oxide*. 2020 Feb 1;95:12-16.
2. Gregory M Sokol. Inhaled nitric oxide therapy for pulmonary disorders of the term and preterm infant. *Semin Perinatol*. 2016 Oct;40(6):356-369.
3. Martina Busè. Inhaled nitric oxide as a rescue therapy in a preterm neonate with severe pulmonary hypertension: a case report. *Ital Journal Ped*. 2018 May 15;44(1):55.
4. Jun Shiraishi. Standardization of nitric oxide inhalation in extremely preterm infants in Japan. *Pediatric Int*. 2019 Feb;61(2):152-157
5. N N Finer 1 , K J Barrington. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*.
6. Keith J Barrington 1 , Neil Finer 2 , Thomas Pennaforte. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 3;1(1):CD000509.
7. Mei-Yin Lai 1 , Shih-Ming Chu 1 , Satyan Lakshminrusimha. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Neonatology*. 2018 Feb;59(1):15-23.
8. Vidyasagar, Lakshminrusimha. *Essentials of Neonatal Ventilation*. 2019.
9. Jay P. Goldsmith. *Assisted Ventilation of the Neonate. An Evidence- Based Approach to Newborn Respiratory Care. Sixth Edition*. 2017.

## Capítulo 16. PRINCIPIOS DE VENTILACIÓN MECÁNICA Y

### FUNCIÓN PULMONAR

Dra. Ximena Alegría

#### I. Introducción:

La ventilación mecánica (VM) corresponde a un procedimiento invasivo de apoyo de la función ventilatoria. Se utiliza cuando fracasa la ventilación no invasiva. Este procedimiento involucra riesgos, destacando escape aéreo, inflamación pulmonar, infección entre otras.

#### II. El ciclo ventilatorio incluye una fase de insuflación, una meseta y una fase de deflación.

##### **Insuflación:**

Corresponde a la fase inicial o activa, donde el ventilador mecánico genera una presión sobre un volumen de gas y lo moviliza.

A medida que entra el gas, se genera un aumento de la presión alveolar hasta que se iguala con la existente en la entrada de la vía aérea, de este modo desaparece la gradiente y finaliza la entrada de aire.

Las fuerzas que se oponen a este movimiento de aire son dadas por la distensibilidad pulmonar y la resistencia de la vía aérea.

##### **Meseta:**

Durante la meseta, el gas en el pulmón es mantenido artificialmente al estar cerrada la válvula espiratoria.

##### **Deflación:**

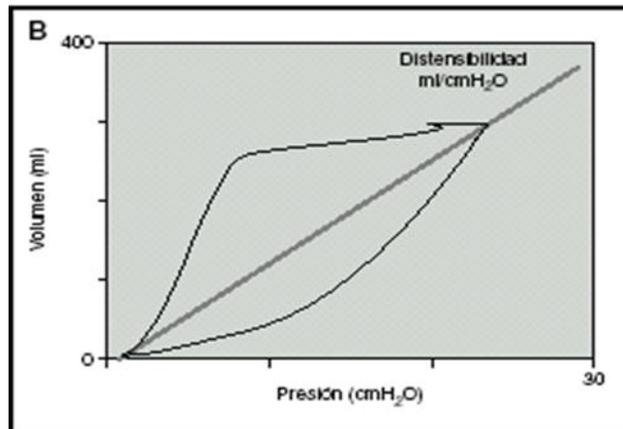
En esta fase se abre la válvula espiratoria. Corresponde a un fenómeno pasivo, donde el gas sale por acción de las propiedades de retracción elástica del pulmón insuflado.

##### **Compliance o distensibilidad ( D ) :**

Corresponde a un cambio de volumen por unidad de cambio de presión

$$D = \text{Volumen pulmonar (L)} / \text{presión transpulmonar (cm H2O)}$$

RNT normal : 2-3 ml/ cmH2O/K ( 2-5) ver figura siguiente



### Distensibilidad

#### Resistencia:

Corresponde a la fuerza que se opone al movimiento del aire. Esta refleja la presión necesaria para movilizar un flujo de gas. Se expresa como cambio de presión por unidad de cambio de flujo.

$$R \text{ (cm H}_2\text{O/L /seg)} = \frac{\text{presión ( cm H}_2\text{O)}}{\text{flujo ( L /seg)}}$$

#### Valores de Resistencia ( cm H<sub>2</sub>O/L/seg) :

RNT 20-40

RN con SDR > 40

RN con DBP > 150

#### Constante de tiempo (Ct):

La constante de tiempo corresponde al tiempo necesario para alcanzar un equilibrio entre la presión alveolar y la presión de la vía aérea.

Con 1 Ct la presión alveolar logra un equilibrio de 63% de la presión entregada.

La Ct depende de dos factores: Compliance y Resistencia

$$Ct \text{ (seg)} = C \text{ (l/cm H}_2\text{O)} \times R \text{ (cm/l/seg)}$$

La constante de tiempo, permite determinar los tiempos requeridos para la inspiración y espiración

$$1Ct = 63\%$$

$$3Ct = 95\%$$

$$4Ct = 98\%$$

$$5Ct = 99\%$$

El aumento por sobre 3 Ct es poco significativo

$$1 \text{ Ct en RNT sano} = 0.12\text{seg} \text{ ( } 0.15)$$

$$3 \text{ Ct en RNT sano} = 0.36 - 0.45 \text{ seg}$$

Los valores de Ct más altos, se observan principalmente en niños más grandes con pulmones sanos y en RN con displasia broncopulmonar donde la resistencia es más alta.

Considerando lo anterior, en paciente agudo usar Ti cortos: a modo de ejemplo lo siguiente:

- En enfermedad de Membrana Hialina aplicar lo siguiente:

$$Ti \text{ } 0,30 - 0,35$$

$$Ct = D \times R$$

En esta patología, la distensibilidad está disminuida.

- En paciente crónico usar Ti más largos, debido a que la resistencia de la vía aérea está muy aumentada.

Ej. en Displasia Broncopulmonar

$$Ti \text{ } 0,4 - 0,55 \text{ ( } 0,6)$$

$$Ct = D \times R$$

Tiempo espiratorio: Te

El Te debe ser más largo que el Ti. Nunca se debe usar una relación I/E invertida

### III. SIMV: Ventilación Mandatoria Intermitente Sincronizada

Durante este tipo de ventilación, los ciclos tienen una frecuencia predeterminada.

Coinciden con el inicio de la respiración del paciente ( se sincroniza).

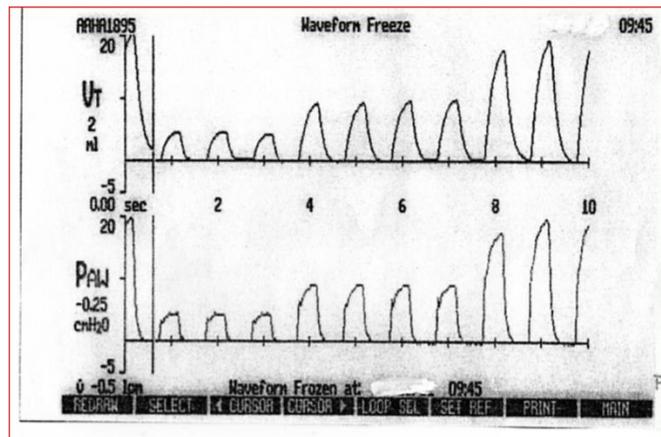
Beneficios de la sincronización:

- reduce riesgo de barotrauma
- 
- reduce riesgo de HIV
- reduce riesgo de atrofia de la musculatura respiratoria
- permite un weaning más rápido

Elección del setting Ventilatorio durante SIMV:

Presión inspiratoria máxima: PIM

Recordar que el Volumen Corriente (VC) aumenta en relación al aumento de la PIM. La relación lineal entre el VC y PIM es una situación ideal que no se observa en RN.



Se recomienda usar una PIM necesario para expandir adecuadamente el tórax, que debe ser acorde a un VC espirado según la condición basal y peso del RN.

VCe en prematuros 4 - 7 ml x kp

VCe en RNT 5 - 8 ml x kp

ver detalles en guía Ventilación por Objetivo de Volumen.

Es importante evitar el volutrauma y atelectrauma.

#### **PEEP:**

Aumenta la Capacidad Residual Funcional

Permite adecuado reclutamiento alveolar

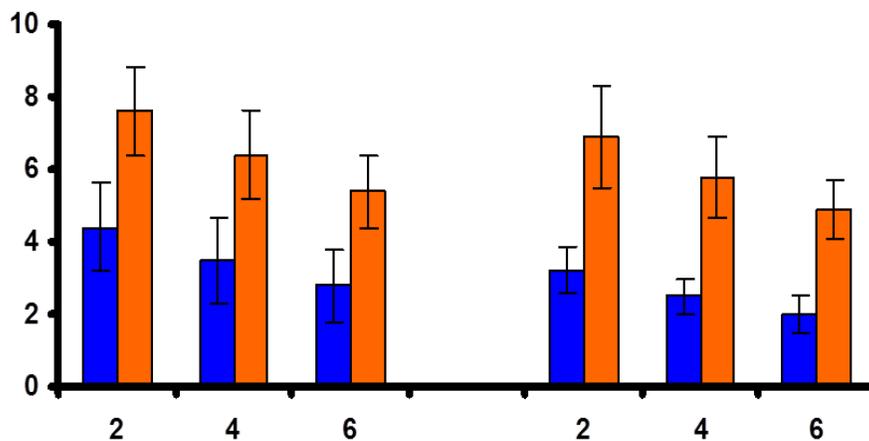
La PEEP es 4 veces más potente que la PIM

No discrimina zona sana, de zona dañada

Precaución con valores de  $\geq 6$  cm H<sub>2</sub>O

Pequeños descensos en nivel de PEEP 0.5 - 1 cm H<sub>2</sub>O, pueden mejorar la ventilación

A veces niveles 4 - 5 cm H<sub>2</sub>O de PEEP podrían deteriorar el intercambio gaseoso \*



Eje horizontal nivel de PEEP ( cm de H<sub>2</sub>O)

Eje vertical VT ( ml )

¿Cuánto PEEP deberíamos usar?

Depende de la Patología de base y del momento de la evolución del SDR

Es importante Chequear el VCe

En RN prematuros con EMH, un PEEP inicial de 5 cm de H<sub>2</sub>O es suficiente en la mayoría de los casos.

### Efectos del flujo:

VC y la Paw son afectados por el Flujo del ventilador. Una reducción en el flujo resultará en un lento aumento en Paw y la llegada a su peak. En consecuencia si el flujo es insuficiente, no se logra el nivel de PIM deseado y hay riesgo de Atelectrauma. Un alto flujo ( $> 10$  lt x min) estimula el Reflejo paradójico de Head, por lo tanto tener precaución por riesgo de escape aéreo.

En gral usar entre 6-8 lt x min ( rangos extremos 5-10)

### Efectos del Tiempo inspiratorio: $T_i$

$T_i$  prolongado incrementa el riesgo de barotrauma, por tiempo insuficiente para exhalación.

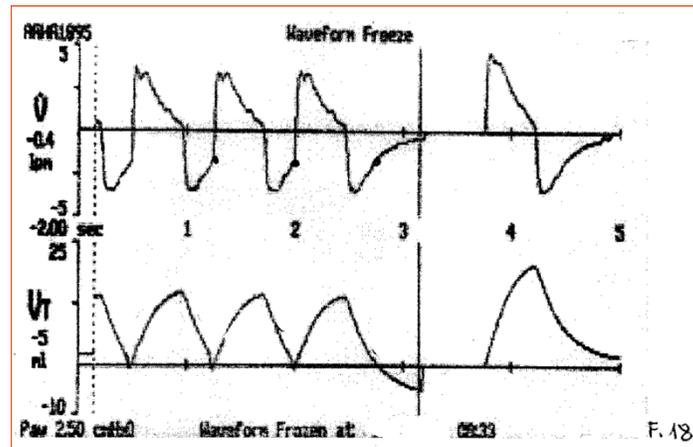
En paciente Agudo usar  $T_i$  cortos:

Ej. EMH  $T_i$  0,30 - 0,35

En paciente crónico usar  $T_i$  más largos: Ej. en DBP  $T_i$  0,4-0,55 (0,6)

### Efectos del Tiempo espiratorio: $T_e$

El  $T_e$ , debe ser lo suficientemente largo para llevar el flujo espiratorio a cero. Necesita ser más largo que el  $T_i$  debido a un incremento de la R de vía aérea durante la espiración. Ver siguiente imagen con  $T_e$  insuficiente.



Cuando el  $T_e$  termina antes que el flujo sea cero, hay alto riesgo de atrapamiento aéreo. Con un  $T_i$  fijo y FR altas, se acorta  $T_e$  y produce PEEP inadvertido (precaución en modos AC, PSV).

### Efectos de la frecuencia respiratoria: FR

Depende de la patología de base y de su severidad. Cabe destacar que en la HPPN son FR muy altas. En la EMH y DBP va a depender de la severidad, pero son FR moderadamente altas (ej: 35-50 x min). Caso aparte es el cardiópata con hiperflujo pulmonar, el cual debe ser ventilado con FR bajas ej. 20-25 x min.

#### **IV. Efectos de la FIO<sub>2</sub>:**

Manejar según saturación de oxígeno

En los prematuros en general ( < 37 sem EG), aporte de oxígeno para mantener saturación 90-95%.

En los RNT aporte de oxígeno para mantener saturación 92-95%.

#### **V. Efectos del Tubo endotraqueal:**

Usar TET más grande permitido según peso

Se puede acortar TET para reducir espacio muerto

No recomendable usar TET número 2

#### **VI. Conclusiones:**

- Antes de conectar a VM, intentar ventilación no invasiva, dado la injuria que produce el tubo endotraqueal ( aunque dure pocos minutos o segundos instalado).
- Siempre al ventilar usar sincronización
- Chequeo permanente del volumen corriente para evitar volu o barotrauma
- Los parámetros a fijar dependerán de la patología de base, EG y peso del RN
- Retirar de VM lo antes posible

## **Bibliografía:**

1. Ximena Alegría, Nelson Claire, Eduardo Bancalari. Acute effects of PEEP on tidal volume and respiratory center output during synchronized ventilation in preterm infants. *Pediatric Pulmonology*. 2006 Aug;41(8):759-64.
2. Keszler M, Abubakar KM. Volume guarantee ventilation. *Clin Perinatol*. 2007 Mar;34(1):107-16.
3. Vidyasagar, Lakshminrusimha. *Essentials of Neonatal Ventilation*. 2019.
4. Jay P. Goldsmith. *Assisted Ventilation of the Neonate. An Evidence- Based Approach to Newborn Respiratory Care*. Sixth Edition. 2017.
5. Oxygenation of the immature infant: a commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits. Ola Saugstad. *Neonatology* 2018;114:69–75.
6. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. Lisa Askie. *JAMA*. 2018 Jun 5; 319(21): 2190–2201.
7. Klingenberg, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. *J Perinatol*. 2011 Sep;31(9):575-85.

## Capítulo 17. Síndrome de Abstinencia Neonatal secundario a opioides

Dra. Ximena Alegría Palazón

**Introducción:** El síndrome de abstinencia neonatal (SAN) secundario a opioides, se puede presentar en aproximadamente un 50% de los casos de neonatos con uso por más de 72 hrs, cuyo porcentaje aumenta cercano al 100% en la medida que aumenta el período de uso. Por lo tanto es muy importante tener presente este antecedente, para el uso criterioso de estos medicamentos de uso restringido y estar atentos a los signos sugerentes, dados principalmente por desacoplamiento al ventilador mecánico, retroceso en el weaning, irritabilidad, taquicardia, hipertonia, sacudidas mioclónicas, reflejo de moro exagerado, polipnea, inestabilidad térmica, diarrea, pobre ganancia de peso, incluso convulsiones ( según algunos reportes puede tener una incidencia 2-11%).

### I. Manejo de SAN secundario a uso de fentanyl

Metadona se utilizará para el retiro de fentanyl, según la pauta siguiente.

Vía a utilizar: Metadona vía enteral, debido a su excelente biodisponibilidad enteral entre 70-100% y a su vida media larga ( 19 – 41 hrs). Si no es posible la vía enteral, puede usar la vía endovenosa, en bolo lento.

- a) **Uso prolongado de Fentanyl por > 7 días** ( podría presentar signos antes de 7 días, para tener presente).

**PASO 1:** Calcular la dosis diaria de fentanyl y multiplicar x 100

Lo anterior es debido a la equivalencia de la potencia entre ambos medicamentos

Equipotencia = Fentanyl : Metadona = 100:1

Los RN podrían requerir una dosis más baja de metadona oral a la calculada con la conversión desde fentanyl ( cuando se está usando fentanyl a alta dosis, como en este ejemplo) y tener éxito con el destete ( está descrito en la literatura, ver referencias).

Ejemplo:

RN 1,5 kilos que recibe 3 gamas x kilo x hora ( las últimas 24 hrs tomar como referencia)

Dosis total de fentanyl = 108 gamas, se multiplica por factor 100 de la equipotencia = 10.800 gamas de metadona. Equivale a 10,8 mg de metadona ( no exceder 24 mg al día).

**PASO 2:** Esa dosis total calculada de metadona, se debe dividir por 6. En este ejemplo es 10,8 mg dividido por 6 = 1,8 mg ( puede considerar un poco menos, ejemplo 1,5 mg y obtener éxito con el destete) lo que corresponde a la “dosis inicial “ de metadona del primer día.

DÍA 1 Corresponde al inicio de Metadona.

Precaución de realizar un descenso gradual de Fentanyl. Se sugiere con la segunda dosis de metadona, bajar fentanyl a un 50%. Segundo día bajar la infusión de fentanyl a un 25%. Tercer día se puede descontinuar fentanyl.

Dar esta “dosis inicial” de Metadona, en este ejemplo es 1,8 mg la dosis inicial, fraccionada en 4 dosis ( 0,45mg) cada 6 hrs x 24 hrs.

DIA 2 Dar un 80% de esta “dosis inicial “ de Metadona ( 1,8 mg dosis inicial = 80% es 1,44 mg) fraccionado en 3 dosis, sería 0,48 mg cada 8 hrs x 24 hrs.

DIA 3 Dar un 60% de esta “dosis inicial” de Metadona en 3 dosis cada 8 hrs x 24 hrs.

DIA 4 Dar un 40% de esta “dosis inicial” de Metadona en 2 dosis, cada 12 hrs x 24 hrs.

DIA 5 Dar un 20% de esta “dosis inicial” de Metadona en 1 dosis.

DIA 6 Discontinuar Metadona

#### **b) Conversión por uso de Fentanyl por > 14 días**

1. Repetir pasos 1 y 2
2. Días 1 y 2 dar “dosis inicial” de Metadona fraccionada cada 6 hrs x 48 hrs
3. Días 3 y 4 dar 80% de “dosis inicial” de Metadona fraccionada cada 8 hrs x 48 hrs.
4. Días 5 y 6 dar 60% de “dosis inicial” de Metadona fraccionada cada 8 hrs x 48 hrs.
5. Días 7 y 8 dar 40% “dosis inicial” de Metadona fraccionada cada 12 hrs x 48 hrs.
6. Días 9 y 10 dar 20% “dosis inicial” de Metadona 1 vez al día x 48 hrs.
7. Día 11, discontinuar Metadona

Suspensión de Fentanyl gradual como pauta anterior.

#### **c) Uso de Morfina para manejo del SAN por uso prolongado de Fentanyl**

Se puede usar Morfina para el manejo del SAN por uso prolongado de Fentanyl y cuando se requiere mantener sedoanalgesia potente.

El Fentanyl se reduce a un 50% con segunda dosis de morfina y con la tercera dosis bajar a un 25%. Después de la cuarta dosis de morfina, suspender fentanyl ( antes de cumplir 24 hrs).

Seguir los siguientes pasos:

Calcular dosis diaria de Fentanyl y multiplicar por 60, que corresponde a la equipotencia de Morfina.

Equipotencia = Fentanyl : Morfina = 60:1

Esa dosis total, debe dividirla por 4, debido a la vida media más larga de Morfina. La dosis calculada ( que corresponde a la cuarta parte de la dosis total) es la cantidad diaria a usar de Morfina como “dosis inicial”, que se fraccionará cada 4 hrs ( 6 veces al día).

Mantener la dosis actual de Morfina por 24 hrs y luego iniciar el retiro y destete con Metadona en forma simultánea ( Metadona se inicia el segundo día).

Reducir la dosis de Morfina cada 48 hrs en un 20% considerando la dosis inicial como referencia de cálculo.

Ejemplo: Día 1 Morfina "dosis inicial" ( es decir la cuarta parte de la dosis calculada) fraccionada cada 4 hrs ( fentanyl suspender antes de cumplir 24 hrs, con reducción según explicado 50%, 25% y suspender después de la cuarta dosis de morfina).

Día 2 y 3 Morfina menos el 20% de la dosis inicial

Día 4 y 5 Morfina menos el 40% de la dosis inicial

Día 6 y 7 Morfina menos el 60% de la dosis inicial

Día 8 y 9 Morfina menos el 80% de la dosis inicial

Día 10 Suspender Morfina

Usar Metadona para el destete de Morfina

Día 1: mantener la "dosis inicial" de Morfina

Día 2: iniciar descenso gradual según esquema con 20% diario de reducción

Esquema de cálculo de dosis de Metadona para el retiro de Morfina:

Calcular dosis diaria de Morfina ( que corresponde a la "dosis inicial ") y multiplicar x 2, dado la equipotencia de Morfina con Metadona, para calcular la dosis de Metadona a usar en el destete

Equipotencia = Morfina : Metadona = 2:1

La dosis calculada de Metadona se da cada 12 hrs x 3 dosis.

Dar el 90% de la dosis calculada el día 2 de Metadona

Dar el 80% de la dosis calculada el día 3 de Metadona

Dar el 70% de la dosis calculada el día 4 de Metadona

Dar el 60% de la dosis calculada el día 5 de Metadona

Dar el 50% de la dosis calculada el día 6 de Metadona

Dar el 40% de la dosis calculada el día 7 de Metadona

Dar el 30% de la dosis calculada el día 8 de Metadona

Dar el 20% de la dosis calculada el día 9 de Metadona

Dar el 10% de la dosis calculada el día 10 de Metadona

Y suspender.

( ver referencias 1 y 2, además corresponde a recomendaciones de AAP y del Children´s Hospital, Jacksonville Florida).

**II. Score de Abstinencia Neonatal modificado ( Score de Finnegan ) para detección precoz :**

Se considera positivo, si presenta 3 score de Finegan consecutivos  $\geq$  8 puntos, a intervalos de 2 hrs. aplicar este score para pesquisa precoz de SAN y poder iniciar tratamiento adecuado.

Ver imagen a pie de página.

**Bibliografía:**

1. Mark Hudak. Neonatal Drug Withdrawal. Pediatrics 2012;129:e540 – 560.
2. Robertson RC. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. Pediatr Crit Care Med. 2000; 1(2):119-123.
3. Bada HS, Das A, Bauer CR, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. J Perinatol. 2005;25(10):631– 637.
4. Finnegan LP. Neonatal abstinence. In: Nelson NM, ed. Current Therapy in Neonatal– Perinatal Medicine. 2nd ed. Toronto, Ontario: BC Decker Inc; 1990.
5. Sarkar S, Donn SM. Management of neonatal abstinence syndrome in neonatal intensive care units: a national survey. J Perinatol. 2006;26(1):15–17.
6. Zimmermann-Baer U, Nötzli U, Rentsch K, Bucher HU. Finnegan neonatal abstinence scoring system: normal values for first 3 days and weeks 5-6 in non-addicted infants. Addiction. 2010;105(3):524–528.
7. Hill RM, Desmond MM. Management of the narcotic withdrawal syndrome in the neonate. Pediatr Clin North Am. 1963;10:67–86.
8. Isemann B, Meinzen-Derr J, Akinbi H. Maternal and neonatal factors impacting response to methadone therapy in infants treated for neonatal abstinence syndrome. J Perinatol. 2011;31(1):25–29.
9. O’Grady MJ, Hopewell J, White MJ. Management of neonatal abstinence syndrome: a national survey and review of practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94(4):F249–F252.

## **SCORE Sd. DE ABSTINENCIA NEONATAL**

NOMBRE:

Nº HP:

FECHA :

PESO:

*SIGNOS / SNTOMAS SCORE M T N OBSERVACIONES*

Llanto excesivo.	2				
Llanto continuo	3				
Duerme < 1h dp comer	3				
Duerme < 2h dp comer	2				
Duerme <3h dp comer	1				
Moro hiperactivo	2				
Moro muy hiperactivo	3				
Temblor leve a la estimulación	1				
Temblor moderado/ severo a la estimulación	2				
Temblor leve espontáneo	3				
Temblor moderado/ severo espontáneo	4				
Hipertonía	2				
Excoriaciones (área)	1				
Sacudidas mioclónicas	3				
Convul. generalizadas	5				
Sudoración	1				
Fiebre <38'4°	1				
Fiebre > ó igual de 38,4°	2				
Piel marmorata	1				
Congestión nasal	1				
Estornudos > 3 ó 4 veces tiempo observación	1				
Aleteo nasal	2				
Bostezos frecuentes >3 ó 4 veces tiempo obs.	1				
FR >60 rpm	1				
FR> 50 rpm y retracción intercostal	2				
Succión excesiva.	1				
Mal apetito	2				
Regurgitación	2				
Vómitos proyectivos	3				
Heces blandas	2				
Heces líquidas	3				

**Determinaciones cada 4 horas (cada 2 h si puntuación en alza).**

**Iniciar tratamiento si Finnegan >8 ptos.**

### I. Introducción:

El surfactante es una sustancia que contiene fosfolípidos y apoproteínas, producido por las células alveolares tipo II, cuya principal función es reducir la tensión superficial, estabilizando el alveolo.

Composición del surfactante:

Un 88 % está compuesto de lípidos ( 80 % de fosfolípidos como dipalmitoilfosfatidilcolina y un 8 % de lípidos neutrales).

Un 12 % está compuesto de apoproteínas, llamada SP- A, SP - B , SP- C y SP-D.

La SP-A: es hidrofílica, la más abundante, regula la inserción de los fosfolípidos en la monocapa y cumple un importante rol en la defensa pulmonar contra patógenos inhalados.

SP- D: es hidrofílica, cumple un rol en la defensa contra agentes patógenos. Su ausencia produce aumento del enfisema pulmonar.

SP- B: es proteína hidrofóbica, promueve la inserción de fosfolípidos en la interfase aire-líquido, su ausencia produce pérdida de mielina tubular y un procesamiento inadecuado de SP-C. Su déficit congénito ( enfermedad autosómica recesiva) puede producir un cuadro en RNT dado por un SDR fulminante , las primeras horas de vida.

SP-C: es una proteína hidrofóbica. Promueve la inserción de fosfolípidos . Cumple un rol en el catabolismo del surfactante. Para su procesamiento requiere de SP-B. La ausencia altera la estabilidad del Surfactante, pero no produce SDR severo en el RN. Mutaciones del gen responsable, asocian RN con SDR, EPC y otros trastornos respiratorios.

Los recién nacidos de término, tienen un pool de almacenamiento de 100mg/kg de surfactante. En recién nacidos prematuros el pool estimado es de 4-5mg/kg al nacer.

### II. Surfactantes aprobados por la FDA:

Beractant ( de nombre comercial Survanta, origen bovino)

Poractant ( de nombre comercial Curosurf, origen porcino)

Calfactant ( de nombre comercial Infasurf, origen bovino )

Está demostrado que los surfactantes naturales son superiores a los sintéticos, ya que reducen la mortalidad, se observa menor incidencia de escapes aéreos y el retiro del ventilador mecánico es más rápido. Comparando Curosurf con Survanta, está demostrado que Curosurf tiene mayor concentración de fosfolípidos y más SP-B.

La primera dosis alta de Curosurf, equivalente a 200 mg x kilo ( 2,5 ml x kilo) conlleva a una menor mortalidad y reducción más rápida de los requerimientos de O<sub>2</sub>, comparado con una dosis de survanta de 100 mg x kilo ( 4 ml x kilo).

### **III. Dosis de surfactante:**

La dosis de Survanta que se recomienda es 4 ml x kilo ( 100 mg x kilo ). Si requiere segunda dosis, según criterio de retratamiento, se indica la misma dosis en 6 horas.

La dosis de Curosurf que se recomienda al inicio es 2,5 ml x kilo ( 200 mg x kilo ). Si requiere segunda dosis según criterio de retratamiento, se indica 1,25 ml x kilo en 12 hrs.

### **IV. Criterio de retratamiento:**

Se puede utilizar segunda y tercera dosis ( esta última de manera excepcional) si la FIO<sub>2</sub> es > 0.4 ( podría considerarse si FIO<sub>2</sub> es > 0.35).

### **V. Intervalo de dosis:**

6 horas en caso de Survanta

12 horas en caso de Curosurf

### **VI. Beneficios clínicos del Surfactante**

- Aumenta la Capacidad residual funcional y la distensibilidad pulmonar en 60-80 %.
- Reduce el riesgo de Neumotórax en 30-65%
- Reduce Mortalidad en 40%

### **VII. ¿Por qué definir el momento de indicar surfactante?**

Porque a pesar de sus beneficios el Surfactante no ha reducido la incidencia de Displasia broncopulmonar ( DBP). El factor común de la DBP es la intubación endotraqueal. Dado lo anterior hay estudios relacionados a la administración de Surfactante sin tubo endotraqueal, con una técnica mínimamente invasiva ya sea a través de una sonda de alimentación, catéter o máscara laríngea. De utilizar algunas de estas técnicas, el equipo de profesionales debe estar capacitado previamente. Dejando al paciente con soporte ventilatorio no invasivo, ya que esto permite un menor daño pulmonar si es comparado a la ventilación invasiva.

En nuestra unidad usaremos surfactante con técnica mínimamente invasiva ( LISA - MIST).

## VIII. Protocolo para uso de Surfactante mínimamente invasivo: Técnica LISA

Preparar lo siguiente:

1. Sonda nasogástrica 4-5 F ( Para RN  $\leq$  26 Sem EG preferible usar 4F, para  $>$  26 semanas EG, usar 5F). Elementos alternativos: catéter arterial umbilical 4-5 F, Angiocatéter 4-5 F.
2. Pinza Magill: usar sólo si es necesario. Intentar instalación inicial de catéter o sonda sin pinza. Si no es posible, ayudar a instalar con pinza Magill. Tomar con la pinza a 3 cm del extremo de la sonda o catéter a utilizar.
3. Profundidad de la sonda o catéter: Debe introducir usando la fórmula del peso en kilos + 6 cm y fijar en la comisura bucal.
4. Preparar 1 cc de la dilución de atropina para usar sólo si es necesario. Dosis 0,1- 0,3 ml x kilo de peso de la dilución preparada.

Importante: No se recomienda el uso de Fentanyl, dado que puede producir depresión respiratoria. Es fundamental que el RN esté ventilando espontáneamente y continuar con soporte ventilatorio no invasivo, para permitir una adecuada distribución del surfactante.

La técnica LISA, se utilizará en nuestra unidad de neonatología, con el paciente en ventilación no invasiva, si la FIO<sub>2</sub> es la siguiente, estratificado por EG:

Para RN  $\leq$  26 SEM EG: usar técnica LISA con FIO<sub>2</sub>  $\geq$  0.3

Para RN  $>$  26 SEM EG: usar técnica LISA con FIO<sub>2</sub>  $>$  0.35

Dosis de surfactante con técnica LISA:

Si usa Curosurf ( Poractant ): 2,5 ml x kilo dosis

Si usa Survanta ( Beractant): 4 ml x kilo dosis

### 2. Otras consideraciones especiales al usar surfactante:

#### 1. RN entre 24 - 26 sem EG:

Inmediatamente luego del nacimiento, debe usar nCPAP precoz 5-7 cm H<sub>2</sub>O para reclutamiento alveolar adecuado. Se sugiere surfactante si se cumple lo siguiente:

- FiO<sub>2</sub>  $>$  0.3
- Si presenta falla respiratoria atribuible a EMH

Intentar técnica LISA inicial, para evitar intubación.

#### 2. RN entre 27- 30 semanas de EG:

De base, uso de nCPAP precoz con 5-7 cm H<sub>2</sub>O para reclutamiento alveolar adecuado.

Se sugiere surfactante vía TET ( tubo endotraqueal) si se cumple lo siguiente:

- $FiO_2 > 0.4 - 0.45$
- Falla respiratoria atribuible a EMH

Intentar técnica LISA inicial con  $FIO_2$  más baja recomendada ( $FIO_2 > 0.35$ ).

### **3. En RN $\geq 30$ semanas EG:**

De base, uso de nCPAP precoz con 5-7 cm H<sub>2</sub>O para reclutamiento alveolar adecuado en paciente con SDR.

Se recomienda usar surfactante vía TET, si se cumple lo siguiente:

- $FiO_2 > 0.45 - 0.5$
- Falla respiratoria atribuible a EMH

Intentar técnica LISA inicial con  $FIO_2$  más baja recomendada ( $FIO_2 > 0.35$ ).

### **4. En RN cercano a término 33 – 36 semanas:**

Indicar nCPAP precoz con 5-7 cm de H<sub>2</sub>O, para reclutamiento alveolar adecuado si su  $FIO_2$  es  $\geq 0.3$ .

Usar surfactante vía TET con  $FIO_2 > 0.5 - 0.6$

Nota: No se recomienda uso de nCPAP profiláctico en este grupo de pacientes.

Intentar técnica LISA inicial con  $FIO_2$  más baja recomendada ( $FIO_2 > 0.35$ ).

### **5. En RNT**

Si está evolucionando con SDR severo definido como:

Inadecuado esfuerzo respiratorio

$FiO_2 > 0.6$

$pO_2 < 50$

$pCO_2 > 60$

$PH < 7.25$

Usar surfactante si corresponde a una enfermedad de membrana hialina ( EMH).

### 3. Conclusiones en relación a uso de Surfactante:

1. En el RNMBPN recordar el uso precoz de NCPAP, porque esto:
  - Evita exponer al daño de la intubación
  - Permite un adecuado reclutamiento alveolar
  
  - Reduce el esfuerzo respiratorio
  - Estabiliza la pared torácica
  - Reduce el edema pulmonar
  - Estimula factores de crecimiento pulmonar
2. Usar surfactante protocolizado según la EG
3. Intentar técnica LISA inicial
4. El uso de rescate precoz ( antes de las 2 hrs de vida) es recomendable
5. El uso profiláctico, no está recomendado ( no ofrece beneficios y aumenta eventos adversos).
6. Una dosis de surfactante es suficiente en la mayoría de los casos (es excepcional la tercera dosis).

### Bibliografía:

1. Base de datos Cochrane
2. Vidyasagar, Lakshminrusimha. Essentials of Neonatal Ventilation. 2019.
3. Herting. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2019 Nov;104(6):F655-F659.
4. Aldana- Aguirre. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2017 Jan;102(1):F17-F23.
5. Sardesai. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. Ped Research. 2017 Jan;81(1-2):240-248.
6. Ascanio Tridente, Daniele De Luca. Porcine vs bovine surfactant therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes. Respiratory Research. 2019 Feb 6;20(1):28. doi: 10.1186/s12931-019-0979-0.

## Capítulo 19. TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

Durante la regulación hidrosalina neonatal, debe considerarse que el recién nacido (RN) de término, puede perder hasta un 10 % del volumen extracelular los primeros 5 días de vida, relacionado con una fase diurética, producida una vez que baja la presión de la arteria pulmonar, aumentando el flujo hacia la aurícula izquierda, produciéndose la liberación del péptido natriurético, que permite un balance negativo de líquidos y de sodio. Esta baja de peso es mayor a menor edad gestacional y debiera ser máximo un 12 % en el recién nacido de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN). Se debe considerar que para todos los RN especialmente el RNMBPN, no se debe aportar sodio las primeras 48 horas de vida ya que debe permitir una contracción del volumen extracelular.

### II. Requerimientos hídricos

Para realizar un cálculo de requerimientos de agua y electrolitos en el RN hay que considerar 3 elementos básicos: volumen de mantenimiento, pérdidas fisiológicas y pérdidas patológicas.

#### Pérdidas fisiológicas

Considera pérdidas insensibles, pérdidas renales de agua, pérdida de agua en deposiciones y necesidad de agua para el crecimiento.

Las pérdidas insensibles, representan el agua que se evapora por la piel y el tracto respiratorio. En el RN dos tercios de estas pérdidas son por la piel y un tercio por el tracto respiratorio. Los factores que adquieren mayor importancia en este aspecto son la madurez del RN, la temperatura ambiental y la humedad relativa.

Para las pérdidas renales de agua, debe considerarse que el 93% de los recién nacidos orinan dentro de las primeras 24 horas de vida y un 99% lo hacen las primeras 48 horas, considerando una diuresis promedio de  $2 - 5 \text{ ml} \times \text{k} \times \text{hora}$ . La pérdida de agua en deposiciones se estima en  $5 - 10 \text{ ml} \times \text{k} \times \text{día}$ . La necesidad de agua para el crecimiento va a depender del período en el cual se encuentre el RN, considerando que para una ganancia de peso de  $10 \text{ g} \times \text{k} \times \text{día}$ , la retención hídrica es de  $6 \text{ ml} \times \text{k} \times \text{día}$ .

## **Pérdidas patológicas**

Si existen pérdidas adicionales como diarrea, drenajes, diuresis osmótica, es necesario para el cálculo de ellas medir el volumen y la composición hidroelectrolítica.

### **III. Requerimientos hidroelectrolíticos**

La administración de potasio sólo debe comenzar una vez haya iniciado la diuresis y confirmado una adecuada función renal. Los RNMBPN pueden cursar los primeros días de vida con una hiperkalemia no oligúrica, por inmadurez de la bomba de Na-K, motivo por el cual se debe controlar niveles plasmáticos de potasio las primeras 24 horas de vida, con controles seriados.

Durante los primeros días de vida, los requerimientos de potasio son alrededor de 1-2 meq x k x día. En la fase de crecimiento aumentan a 2-3 meq x k x día para mantener un balance positivo y formar nuevos tejidos.

En relación al aporte de sodio, no debe aportar los primeros 2 días de vida, ya que debe esperar una contracción fisiológica del espacio extracelular, que permita un balance negativo de sodio. De este modo evitará exceso de volumen y retención de sodio, con riesgo de reapertura ductal y displasia broncopulmonar.

El aporte de sodio recomendado es de 2-5 meq x k x día, pudiendo ser mayor en el RN de extremo bajo peso, dado pérdidas renales aumentadas por inmadurez, requiriendo en algunos casos aportes cercanos a 7 meq x kg x día.

Antes de indicar un volumen adecuado debe considerar los siguientes puntos importantes si se trata de un prematuro:

#### **Humedad adecuada**

Sugiriendo en el RN < 1000 gramos entre 80-90 %, para el RN entre 1000 -1500 gramos un 70 % de humedad ambiental, en una incubadora de doble pared. Mantener esta humedad los primeros 7-10 días de vida.

#### **Cálculo de aportes diarios**

Para calcular los aportes diarios se recomienda usar el peso de nacimiento los primeros 7 días de vida. Luego considere su peso seco actual, siempre y cuando este sea adecuado (que corresponde a un déficit aproximado  $\leq$  a un 10 % de déficit en relación al peso de nacimiento). Podrá notar que en el RNMBPN con poliuria no despreciable y mantenida

(> 5 ml x k hora ) bastará ajustar los volúmenes (reducirlos) para lograr frenar el descenso de peso que en ocasiones puede ser  $\geq 20\%$  debido a iatrogenia, dado que por su condición de inmadurez renal no es capaz de manejar volúmenes exagerados.

	<b>Requerimientos de líquidos (ml/kg/día)</b>			
	<b>Días 1-2</b>	<b>Día 3</b>	<b>Día 15</b>	<b>Día 15-30</b>
<b>RNT</b>	60-100	100-140	150	150-180
<b>&gt;1500 g</b>	60-80	100-120	150	150-180
<b>&lt;1500 g</b>	70-80	100-120	150	150-180
<b><math>\leq 1000</math> g</b>	70-90	100-120	150	150-180

El aumento de volumen diario está supeditado a la baja de peso, considerando aumentar aportes siempre y cuando el RN presente una baja de peso adecuada (entre 2-4 % diario máximo) de este modo, puede aumentar en 20 ml/k/día. Si no baja de peso, no debe aumentar el volumen, ya que no es infrecuente la asociación a secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) en RN sometido a ventilación mecánica o en RN que está cursando con encefalopatía hipóxico isquémica, entre otros factores predisponentes.

#### **IV. Trastornos electrolíticos más frecuentes**

**Trastornos del Sodio:** Durante los trastornos del sodio, se produce un mecanismo compensador en el organismo, especialmente a nivel cerebral, para evitar entrada o salida de agua, dependiendo si se trata de una hipo o hipernatremia respectivamente. Los mecanismos a los cuales el organismo, particularmente las células cerebrales, ponen en marcha ante esta injuria son principalmente tres:

- Electrolitos: Na, K y Cl
- Osmolitos orgánicos: principalmente aminoácidos
- Osmoles idiogénicos

Si se trata de un trastorno hiposmolar como la hiponatremia, las células durante la compensación eliminarán partículas, tratando de semejar la situación que ocurre en el plasma, evitando así la progresión del edema cerebral. Si se corrige una hiponatremia demasiado rápido la consecuencia ampliamente conocida y temida es la mielinolisis pontina

y extrapontina. Durante un trastorno hiperosmolar, como la hipernatremia, las células tratarán de acumular partículas, especialmente eficientes en el cerebro, evitando así una deshidratación cerebral secundaria al trastorno de base, complicándose con hemorragia cerebral, si no se corrige el trastorno.

### **1. Hiponatremia:**

Definición: Corresponde a un nivel de Na sérico < 135 meq x Lt

#### **Clasificación:**

Leve	125 -135 meq/lit
Moderada	120 -125 meq/lit
Severa	<120 meq/lit

#### **Tratamiento hiponatremia:**

El manejo dependerá del grado de compromiso de la volemia, severidad, presencia de sintomatología neurológica y de la velocidad de producción del trastorno.

#### **Severidad del trastorno:**

- Leve: aumentar el aporte enteral en 3 - 5 meq x kg de peso al día .
- Moderada a severa: en general, corrección vía endovenosa, con excepción de algunos casos puntuales de hiponatremia moderada de lenta producción (crónica), pudiéndose corregir sólo aumentando el aporte enteral en 4 - 5 meq x kg de peso al día.

#### **Velocidad de producción del trastorno:**

- Trastorno crónico: > 48 horas de evolución, corregir en 8 -12 meq x Lt de delta plasmático en 24 horas o a razón de 0,5 meq x Lt x hora, evitando así mayor riesgo de mielinolisis si excede esta velocidad de corrección.

Puede utilizar la siguiente Fórmula, para calcular el déficit de sodio:

$$\text{Fórmula: Déficit de Na} = (\text{Na ideal} - \text{Na real}) \times 0,6 \times \text{Peso (kg)}$$

Este déficit calculado debe agregarse a la solución con concentración de sodio basal, equivalente a los requerimientos normales (Na basal de la solución = 35 meq x Lt ). Considere el peso actual para efectos de cálculos.

### **Manejo según presencia de sintomatología neurológica:**

**- Paciente sintomático agudo ( presencia de convulsiones) o si Na plasmático < 120 meq x lt. de Na: Déficit de Na = (Na ideal - Na real) x 0,6 x Peso (kg)**

Use sodio en bolo para modificar el sodio plasmático en un delta entre 5 - 8 meq x lt, a pasar en 3-5 horas. El valor elegido dependerá de cada caso, dado por la magnitud del compromiso neurológico, evitando así iatrogenia. Recuerde que el paciente agudo, en general dará síntomas cuando su sodio plasmático esté entre 115-125 meq x lt. Al completar 24 horas no se debiera exceder los meq x lt recomendados. Al usar bolo, recuerde el uso de NaCl aprox al 3%. La concentración de sodio de esta solución es aprox 500 meq x lt, máximo permitido, sobretodo en prematuros, por el alto riesgo de hemorragia intracraneana, entre otras complicaciones. Si no se dispone Nacl al 3%, puede crearlo agregando al volumen calculado de Nacl al 10%, 2,5 veces de agua bidestilada. Ejemplo: Si se calcula un déficit de Nacl en bolo de 2 cc, agregar 5 cc de agua bidestilada, para obtener un NaCl aproximado al 3%. Si no dispone de vía central, puede diluir un poco más con 3,5 a 4 veces de agua bidestilada para vía periférica.

**- Paciente sintomático crónico y/ o < 120 meq/lt de Na plasmático:**

Corregir con bolo para modificar el sodio plasmático en un delta de 5 meq x lt . Aplicar la fórmula. La velocidad inicial al ser en bolo será relativamente rápida en 3-5 horas, pero el delta al final de las 24 horas no debiera exceder 12 meq x lt de sodio.

**- Paciente hiponatémico sintomático en coma:**

El manejo del paciente hiponatémico sintomático en coma corresponde a la situación de manejo más controversial, dado la alta mortalidad secundaria al trastorno de base y a la morbimortalidad no despreciable derivada de la corrección rápida.

**- Hiponatremia hipovolémica**

Se consideran como factores predisponentes la pérdida de sodio por orina, deposiciones, piel, gastrointestinal, falta de aporte de sodio, uso de diuréticos, diuresis osmótica, presencia de tercer espacio y tubulopatías perdedoras de sal. El manejo consiste en hidratar y reponer sodio.

**- Hiponatremia normovolémica o dilucional:** Son factores predisponentes el exceso de aporte hídrico y la SIADH.

Los factores que principalmente causan SIADH son dolor, administración de opioides, HIV, asfixia, meningitis, neumotórax y ventilación a presión positiva. El tratamiento consiste en restricción hídrica. En casos graves por SIADH, sintomática o intoxicación acuosa use furosemida 1 mg x k en bolo, seguida de solución hipertónica de NaCl al 3% en bolo, según pauta anterior.

**- Hiponatremia hipervolémica:**

Los factores predisponentes son sepsis con gasto cardíaco disminuido, insuficiencia cardíaca, enterocolitis necrotizante, drenaje linfático alterado, parálisis neuromuscular. Se sugiere manejo con restricción de volumen y furosemida 1 mg x k ev.

**2. Hipernatremia:**

Definición: Corresponde a un nivel de Na sérico > 150 meq/l

Tratar hipernatremia con medida específica, si sodio >160 mEq x lt. Usar para los cálculos el peso actual.

Al igual que en hiponatremia, el manejo dependerá del grado de compromiso de la volemia, severidad, presencia de sintomatología neurológica y de la velocidad de producción del trastorno.

**Clasificación Hipernatremia:**

**Según compromiso de la volemia:**

**a). Hipernatremia hipovolémica**

**b). Hipernatremia normovolémica**

**c). Hipernatremia hipervolémica**

**a) Hipernatremia hipovolémica:**

Secundaria a pérdida de agua y sodio, principalmente de agua por eso se manifiesta como hipernatremia. La pérdida de sodio puede ser renal o por piel en casos de alteración importante de la barrera dérmica. También el déficit de hormona antidiurética secundaria a hemorragia intraventricular. El sodio corporal total está disminuido.

Su manejo dependerá del grado de deshidratación.

**- Deshidratación severa en shock:**

Manejo del shock con suero fisiológico (SF) rápido en bolo, 10-20 cc x kg . Luego mejore hidratación en 12 horas según pauta de deshidratación moderada con solución glucosalina al medio ( Na : 77 meq x lt, esto es 50% SF + 50% SG), 100 cc x kg para 12 horas, evitando así edema cerebral iatrogénico al usar en esta fase volumen considerable con soluciones diluidas, donde lo vital es hidratar al paciente sin olvidar el fenómeno de osmorregulación cerebral. Finalmente corregir la natremia lentamente en 48 - 72 horas como se detallará más adelante.

**- Deshidratación moderada:**

Primero hidratar con solución glucosalina al medio ( Na : 77 meq x lt ). Se sugiere usar un volumen de 100 cc x kg para 12 horas. Luego corrección de natremia en 48 - 72 horas según esquema siguiente.

**- Deshidratación leve**

Corregir en 48-72 horas. Esta velocidad dependerá de la magnitud del trastorno. A mayor severidad, más lenta corrección. No debe exceder una corrección equivalente a más de 10 meq x lt en 24 horas. La concentración de la solución debe tener una concentración de sodio aprox. 35 meq x lt. Se agrega al volumen de mantención diario, el déficit de agua libre necesario, equivalente a 4cc x kp por cada meq de sodio que se desee bajar la natremia (sin exceder 10 meq x lt de delta en 24 horas). Alimentación enteral gradual cuando sea posible, según condición clínica y si pérdidas continúan se debiera reponer vía enteral, para evitar aumentar volumen vía endovenosa de solución diluida, logrando así disminuir el riesgo de edema cerebral.

**b). Hipernatremia normovolémica o por déficit de agua libre (DAL)**

Son factores predisponentes, pérdidas insensibles exageradas, inadecuada humedad de la incubadora y un ambiente inadecuado como por ejemplo el uso de cunas radiantes por largas horas, especialmente en prematuros extremos.

Este trastorno no es infrecuente durante los primeros días de vida secundarios a una pérdida exagerada de agua libre debido a iatrogenia, por exageración de pérdida insensible a través de la piel, debido a los factores predisponentes mencionados. El tratamiento consiste en aportar el déficit de agua libre en base a 4 cc x kp x cada meq de sodio que desee bajar la natremia.

### c). Hipernatremia hipervolémica

Como factores predisponentes se considera un aporte excesivo de fluidos isotónicos o hipertónicos, especialmente en la fase de gasto cardíaco comprometido.

Se sugiere manejar con diuréticos y restricción de volumen y sodio. Controlar en estados hipernatrémicos glicemias y calcemias seriadas, dado que puede asociarse a hiperglicemia e hipocalcemia.

## Trastornos del potasio

### 1. Hipokalemia

**Definición:** corresponde a niveles séricos de K bajo 3,5 meq x Lt

Los factores predisponentes son déficit de aportes, aumento de las pérdidas renales, digestivas u otra.

#### Clasificación Hipokalemia:

- a) Leve: K sérico 3 - 3,5 meq x Lt
- b) Moderada: K sérico 2,5 -3 meq x Lt
- c) Severa: K sérico < 2,5 meq x Lt

#### Tratamiento:

En hipokalemia leve y moderada, el tratamiento consiste en aumentar el aporte enteral o parenteral.

El tratamiento en hipokalemia severa crónica con valor < 2,5 meq x Lt pero > 2 meq x Lt , sin alteraciones al ECG, consiste en aumentar la concentración de k en flebo.

Si el paciente presenta k < 2,5 meq x Lt , con alteraciones al ECG , o k < 2 meq x Lt use bolo de Kcl al 10 % 1 meq x kp en 3 - 4 horas, diluido según la vía venosa a utilizar .

La solución vía central no debe exceder 150 – 200 meq x Lt. Para lograr lo anterior debe diluir la ampolla de KCL al 10 % al séptimo con agua bidestilada ( agregar al bolo calculado, 6 partes de agua bidestilada).

Si no es posible una vía central rápido, usar vía periférica , a una concentración de 50 meq x Lt, no excediendo 80 meq x Lt . Controlando nivel de k en 4 horas.

Respetar una velocidad de 0,2 - 0,5 meq x kp x hora.

En hipokalemia severa, la dilución debe ser en agua bidestilada. No usar solución fisiológica, ya que esta solución a nivel del túbulo contorneado distal, aumenta la excreción de k. No usar soluciones glucosadas debido a que se estimula la secreción de insulina y por ende la entrada de k a la célula.

## **2. Hiperkalemia:**

### **Definición:**

Se define hiperkalemia a un aumento en los niveles séricos de K por sobre 5 meq x Lt. Son propensos a este trastorno los RNMBPN, dado a inmadurez de la bomba de NA-K de membrana, especialmente en prematuros extremos. También secundario a compromiso de función renal y a exceso de aportes.

### **Clasificación:**

### **Hiperkalemia**

- a) Leve: K 5 - 6 meq x Lt
- b) Moderada: K 6 - 7 meq x Lt
- c) Severa: K > 7 meq x Lt

**Tratamiento:** Considerar tratamiento si K > 6.5 con alteraciones al ECG, tendencia a aumentar en el control o con K > 7 (con o sin alteraciones al ECG).

- Medidas generales como suspensión de K en infusiones, monitoreo cardiorrespiratorio continuo, ECG, control seriado de ELP, Gases arteriales cada 2 - 4 horas.

- Protección de membranas: antes de usar bicarbonato, debe usar gluconato de calcio al 10 % 1 cc x kp ev lento, pudiendo repetirse.

- Alcalinización: esta es una situación excepcional en la cual se podría considerar el uso de bicarbonato de sodio 1-2 meq x kg en 1 bolo lento, para producir una alcalosis metabólica y poder intercambiar a K con H+ (saliendo hidrogeniones y entrando el k a la célula).

- Insulina en solución glucosada. Se recomienda lo siguiente:

Usar 1 Unidad (U) de Insulina por cada 4 - 20 gramos de glucosa, titular dosis de insulina, se sugiere partir con 0.02 U x kg x hora.

Puede usar albúmina en la solución en una concentración al 0,3 % para evitar adherencia a las paredes del sistema de infusión. Si no tiene vía central, puede usar la siguiente solución vía periférica, 1 U de Insulina en 50 cc de SG 12,5 %. Si usa 1 cc x kp x hora, la dosis de insulina es 0.02 U x kp x hora respectivamente. Debe controlar glicemia o hemoglucotest horario. Suspender la infusión si la glicemia o hemoglucotest < 150 mg % por riesgo de hipoglicemia. El tratamiento con insulina es muy efectivo, si se toman las precauciones mencionadas. Hay otras terapias descritas en la literatura como el uso de Albuterol ( salbutamol) inhalatorio, 400 microgramos cada dosis, cada 2 horas hasta bajar nivel de K, máximo 12 dosis. EL uso de salbutamol endovenoso a dosis de 4 microgramos x kg en 5 cc de agua destilada en 30 minuto, si no responde a lo descrito previamente.

El kayexalate no está recomendado en recién nacidos, debido a alto riesgo de enterocolitis necrotizante.

La diálisis es el último recurso.

### **Bibliografía:**

1. Vemgal P, Ohlsson. The Cochrane neonatal review. Interventions for non - oliguric hyperkalemia in preterm neonates. 2007.
2. Frances O'Brian. Fluid homeostasis in the neonate. Paediatr Anesth. 2014 Jan;24(1):49-59
3. King. Electrolytes in sick neonates - which sodium is the right answer? Arch Dis Child Neonatal. 2013 Jan;98(1):F74-6.
4. Marcialis. Neonatal hyponatremia: differential diagnosis and treatment. J Maternal Fetal Neonatal. 2011 Oct;24 Suppl 1:75-9.
5. Sanchez- Rivera. Fluid and electrolyte disorders in the newborn: sodium and potassium. Curr Pediatr Review. 2014;10(2):115-22.
7. Cloherty. Manual of neonatal care.
8. Spitzer. Fluid and Electrolyte Physiology. Intensive Care of the Fetus and Neonate. Chapter 77.

## Capítulo 20. VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA

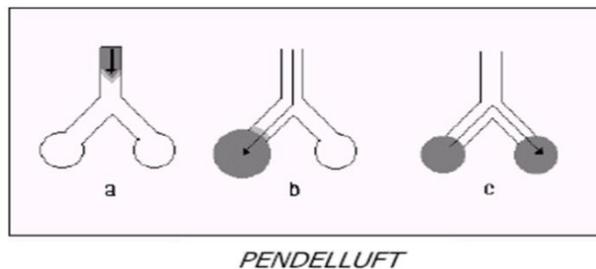
Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

Corresponde a una modalidad ventilatoria que utiliza volúmenes corrientes muy bajos, iguales o inferiores al espacio muerto (1-2 ml/Kg) y frecuencias respiratorias suprafisiológicas.

Efectos:

- Intercambio gaseoso con menores presiones inspiratorias
- Volúmenes y presión media de vía aérea (PMVA) más estables
- Distribución de gas estable y uniforme
- Menor riesgo de volutrauma
- Ventilación alveolar directa de las unidades alveolares más cercanas a las vías aéreas principales
- Fenómeno de Pendelluft (ver figura) o mezcla interregional de gases, donde debido a las diferentes constantes de tiempo el llenado y vaciado se hace con asincronía, unas lentas y otras rápido.



- Dispersión convectiva axial: la presencia de turbulencia aumentada produce un elevado grado de mezcla de gases.

- Ley de Taylor o de la dispersión aumentada: donde a frecuencias altas se produce un flujo turbulento que conlleva una gran mezcla de gas entre el flujo central y el lateral.

- Difusión molecular: se trata de la difusión del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> a través de la membrana alveolo capilar por efecto de los diferentes gradientes de presión.

### II. Generalidades durante Ventilación de alta Frecuencia Oscilatoria: VAFO

Corresponde a la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, en la cual el mecanismo oscilatorio se considera de elección, en este modo ventilatorio.

Este mecanismo, puede ser entregado por distintos tipos de ventiladores, destacando ampliamente su uso en neonatos los siguientes:

- Sensor medics 3100 A
- VN 500 Draeger
- Ventilador Fabian Acutronic

#### **El ventilador Sensormedics 3100 A:**

- Posee un diafragma en el **circuito inspiratorio**
- La inspiración es activa
- La espiración es activa
- No tiene limitación de peso
- No da curvas
- No muestra el VThf

#### **El ventilador VN 500 de Dragger:**

- No tiene limitación de peso en neonatos
- Muestra el VThf

### **III. Ventilación y Oxigenación en VAFO:**

**Ventilación:** La ventilación depende de la amplitud o delta P y de la frecuencia. También del grado de sobredistensión pulmonar.

1. Amplitud o Delta P

2. Frecuencia

1. Amplitud o delta P:

Regula la diferencia entre la presión máxima y mínima de los ciclos. Se usa la amplitud necesaria para conseguir un VThf adecuado entre 1,5 – 2,5 ml x k, volúmenes que pueden ser observados en algunos ventiladores.

El ajuste objetivo, debe ser realizado según control de gases, manejando niveles de CO<sub>2</sub> con el concepto de hipercapnia permisiva.

No se dispone de estos valores de VThf en sensormedics, por lo tanto, se debe ajustar inicialmente observando la vibración del tórax y luego según gases.

## 2. Frecuencia

La frecuencia se indicará, según el peso del recién nacido. En la práctica la frecuencia no se modifica sustancialmente a lo largo de su utilización.

**Oxigenación:** Se logra una mejoría de la oxigenación con la FIO<sub>2</sub> y con la PMVA (Presión media de vía aérea).

PMVA: Se recomienda la estrategia de alto volumen/ alta presión. Esta estrategia, consiste en aplicar desde un principio una PMVA 1-2 cm de H<sub>2</sub>O por encima de la utilizada en VMC. Si en unos minutos no se consigue la respuesta esperada, se sigue aumentando la PMVA hasta observar mejoría. En algunos casos es necesario aumentar hasta 5 o más cm de H<sub>2</sub>O la PMVA de inicio. En esta estrategia hay que dar prioridad al mantenimiento del reclutamiento alveolar, evitando el desreclutamiento con las maniobras de aspiración o desconexión del circuito. Evitar también la sobredistensión pulmonar ( NO sobrepasar los 9 espacios intercostales). La PMVA óptima, equivale a la mínima presión necesaria para obtener el máximo reclutamiento alveolar.

### IV. Indicaciones de VAFO:

#### 1. Hipertensión pulmonar Persistente Neonatal:

- Primaria
- Secundaria (SAM, Bronconeumonía)

Puede ser indicada ante el fracaso de VMC o uso de entrada en esta patología.

#### 2. Escape aéreo severo: tales como los siguientes

Enfisema intersticial difuso y severo

Neumotórax con fístula ( >12 hrs evolución )

Neumotórax asociado a neumoperitoneo o neumopericardio

Beneficio dado int. Gaseoso con < PIM y/o PMVA que VMC, facilitando resolución.

#### 3. Insuficiencia respiratoria grave con fracaso de la VMC

IO > 20 - 25 RNT

IO > 20 RNPT

Otras indicaciones:

No hay estudios que demuestren beneficios en la hipoplasia pulmonar, se debe intentar, ante el fracaso de la VMC.

Enfermedad Membrana Hialina: No se ha demostrado ventaja de VAF sobre VMC

## V. Complicaciones de VAFO:

1. No hay mayor riesgo de HIV ni LPV bien utilizada  
Evidencia tipo A

2. Necrosis traqueobronquial: esta complicación se observó en los inicios de la VAF por inadecuada humidificación. Hoy es raro se presente, con la tecnología disponible.

3. Atrapamiento aéreo: esta complicación es más frecuente en la alta frecuencia tipo jet o en la alta frecuencia por interrupción de flujo ( espiración pasiva). Durante la ventilación de alta frecuencia oscilatoria es poco frecuente ( espiración activa).

## VI. Parámetros ventilatorios en VAFO:

1. FiO2  
Ajuste según saturación

2. PMVA

Aumentar para permitir reclutamiento alveolar evitando atelectasia. Usar inicialmente una presión igual a la de VMC si existe barotrauma . Sin barotrauma usar presión inicial de 2cm > a la de VMC, aumentando si es necesario para mejorar reclutamiento alveolar. Debe medir el grado de expansión pulmonar con RX de tórax seriada.

Evaluación de distensión pulmonar: con la radiografía de tórax

8-9 espacios intercostales(EI) es adecuado

Sobredistension Pulmonar: se visualizará lo siguiente:

- > 9 EI
- diafragmas planos
- silueta cardíaca estrecha

3. Frecuencia respiratoria ( FR): en los VM Sensormedics, VN500, FABIAN se sugiere:

RNT	8 - 10 HZ
RN > 1500	10 - 12 HZ
RN 1000- 1500	12 - 15 HZ
RN <= 1000	15 HZ

FR óptima en Babylog:

< 1000 g      12 hz

1000 – 2000 7-10 hz

2000 - 3000    5 -7 hz

A diferencia de la VMC, durante VAF, al disminuir la Frecuencia Respiratoria, se reduce el nivel de CO<sub>2</sub>.

Pero en VAF los cambios más importantes en la eliminación de CO<sub>2</sub>, son los cambios en el VC a través del Delta P o amplitud, teniendo menos efectos en nivel de CO<sub>2</sub> los cambios en la FR.

RN con Resistencia aumentada, usar Frecuencias bajas.

#### 4. AMPLITUD:

Delta P (DP)

Es la diferencia entre la presión máxima y mínima

El VC proporcionado en cada ciclo es directamente proporcional al delta P.

$A > DP > VC$ , por lo tanto  $>$  eliminación de CO<sub>2</sub>.

Iniciar amplitud que permita adecuada vibración torácica.

Rangos en gral en Sensor medics ( lo mismo para VN 500, FABIAN) entre 20 - 50 cm de H<sub>2</sub>O. Valores  $>$  50 - 60 producen cambios mínimos en el VC.

Amplitud en Babylog: Esta en porcentaje

Puede comenzar con 30 -50% para conseguir un VT de 1,5 - 2 ml x k

Amplitud  $>$  80% modifica poco el VC, en este caso considerar modificar la frecuencia.

El aumento del VC o de la Amplitud, tiene gran efecto en la eliminación de CO<sub>2</sub>

Eliminación de CO<sub>2</sub> es proporcional a:

$$\downarrow \text{CO}_2 = f \times \text{VC}^2 \quad (f = \text{frecuencia} \quad \text{VC} = \text{volumen corriente})$$

#### 5. Relación I:E

Se recomienda I:E = 1:2

Relación I:E en sensor medics equivale a 33%

La relación I:E en el Babylog no es posible modificar, porque es automática.

## VII. Recomendaciones generales en VAFO:

Setting inicial VAFO

1. **FiO2** : según saturación

2. **PMVA:**

- Partir con 2 cm H<sub>2</sub>O > VMC

- En barotrauma = PMVA a VMC

3. **Amplitud o Delta P (DP):**

Lo necesario que permita una vibración adecuada

En Sensor medics, VN 500 y FABIAN, inicial 20 -25 cm de H<sub>2</sub>O, máx 50-60

En babylog 30-50 % inicial , ajustado según VT 1,5 -2 ml x k ( máximo 80-100%).

4. **Rel I:E ( 1:2 )** = 33% sensor medics

5. **Frecuencia:** en Sensor medics, VN500, FABIAN

RNT                      8 - 10 HZ

RN > 1500 g            10 - 12 HZ

RN 1000-1500 g        12 - 15 HZ

RN<= 1000 g            15 HZ

Frecuencia en Babylog

< 1000 g                12 hz

1000 – 2000            7-10 hz

2000-3000              5-7 hz

## **6. Solicitar RX de tórax post conexión a VAF:**

- 1 - 4 - 12 horas
- Luego cada 12 horas x 48 horas

Cada 24 horas hasta su retiro

- Mantener entre 8-9 espacios intercostales

## **7. Aspiración de secreciones: NO REALIZAR DE RUTINA.**

Sólo se debe aspirar si es estrictamente necesario, dado desreclutamiento alveolar. Realizar si hay secreciones visibles o deterioro clínico considerable ( donde deja de vibrar y hay alta sospecha de tubo tapado).

- Puede Aumentar PMVA transitoriamente 1 punto x 30 - 60 min, luego de aspirar y volver a valor anterior.

## **8. ¿ Cómo mejorar la oxigenación ?**

- PMVA (↑)
- FIO2

## **9. ¿ Cómo mejorar ventilación ( CO2) ? 3 posibilidades de cambios**

1. DP o Amplitud: aumentar
2. PMVA : dependerá del hallazgo radiológico:  
si a la RX de Tórax hay :
  - sobredistensión: se debe disminuir la PMVA
  - hipoventilación: se debe aumentar la PMVA
3. Frecuencia: reducirla

## **10. Control de gases seriados:**

- Primero control 30-60 min post conexión
- Según clínica

- Inicialmente cada 12 hrs
- Luego cada 24 horas hasta su retiro

### 11. Recomendaciones para realizar weaning de VAFO:

a) Primero bajar FIO<sub>2</sub>

b) Luego bajar PMVA:

- Iniciar descenso de PMVA si FIO<sub>2</sub> se mantiene en 0.4
- El descenso debe ser gradual
- Realizar descenso en 1 cm de H<sub>2</sub>O cada 6 - 8 hrs, para evitar atelectasia por desreclutamiento.

c) DP

- Se debe ajustar desde el comienzo de VAFO, según niveles de CO<sub>2</sub> (hipercapnia permisiva)

DP mínimo en condiciones de retiro es aprox. 18 cm H<sub>2</sub>O

d) Se puede evitar el paso a VMC y pasar directamente a ventilación no invasiva.

NCPAP o NIPPV, si se cumple lo siguiente:

FIO<sub>2</sub> ≤ 0.3

CO<sub>2</sub> 45 - 55 mm Hg

Si decide paso a VMC:

FiO<sub>2</sub> debería estar entre 0.3 - 0.4

El RN debe ser capaz de ser ventilado con PIM < 25 cm H<sub>2</sub>O

e) Extubación:

Considerar la PMVA y FIO<sub>2</sub> según:

a) < 1000 g:

PMVA ≤ 7 cm H<sub>2</sub>O y FIO<sub>2</sub> ≤ 0.25

b) > 1000 g:

PMVA  $\leq$  8 cm H<sub>2</sub>O y FIO<sub>2</sub>  $\leq$  0.3

c) RNT :

PMVA 8 - 10 cm H<sub>2</sub>O FIO<sub>2</sub>  $\leq$  0.3 ( 0.4)

### **VIII. VAFO asociada a otra modalidad ventilatoria**

La VAFO, se puede realizar asociada a volumen (VT hf: volumen corriente en alta frecuencia), que permita un reclutamiento alveolar adecuado, reduciendo el volu y barotrauma, en la medida que la distensibilidad pulmonar va cambiando. Para lo anterior, se debe fijar un volumen objetivo especial para VAFO, entre 1,5 - 2,5 ml x kilo. Se deja una amplitud limite entre 50-60 cm de H<sub>2</sub>O, la cual variará, según câmbios en la distensibilidad pulmonar, para garantizar el volumen programado.

## **Bibliografía:**

1. Abhrajit Ganguly. Volume Targeted Ventilation and High Frequency Ventilation as the Primary Modes of Respiratory Support for ELBW Babies: What Does the Evidence Say?. *Front Pediatric*. 2020 Feb 7;8:27.
2. J. He MY. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. Research advances in the methods for weaning from high-frequency oscillatory ventilation in neonates 2019 Dec;21(12):1234-1238.
3. Belteki. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee: a single-centre experience. *Arch Dis Child*. 2019 Jul;104(4):F384-F389
4. Lee SM.. Effective Tidal Volume for Normocapnia in Very-Low-Birth-Weight Infants Using High-Frequency Oscillatory Ventilation. *Yonsei Med J*. 2018 Jan;59(1):101-106. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.101.
5. Sanchez Luna M. New Ventilator Strategies: High-Frequency Oscillatory Ventilation Combined with Volume Guarantee. *Am Journal Perinatology*. 2018 May;35(6):545-548. doi: 10.1055/s-0038-1637763. Epub 2018 Apr 25.
6. Enomoto M, Keszler M .Effect of Volume Guarantee in Preterm Infants on High-Frequency Oscillatory Ventilation: A Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2017 Jan;34(1):26-30.
7. Ethawi YH, Davis PG. High frequency jet ventilation versus high frequency oscillatory ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants.. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;(5):CD010548
8. De Paoli. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version* published: 08 July 2009

**I. Introducción:**

El manejo ventilatorio actual, está dirigido a prevenir y minimizar la necesidad de un soporte ventilatorio mecánico prolongado. Idealmente si el paciente lo permite, el manejo debiera realizarse con soporte no invasivo desde el nacimiento, permitiendo así evitar los daños provocados por la intubación y reducir las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica. El manejo ventilatorio inicial en general, en la mayoría de las unidades de neonatología a nivel mundial, es con NCPAP principalmente. A pesar de ser aplicado de la manera más óptima posible, este sistema tiene sus fallas, que en términos globales no es despreciable y bordea un fracaso de tratamiento de aproximadamente un 50 %.

Estudios publicados reportan fracasos de NCPAP en las distintas patologías, como se detalla en lo siguiente :

**FALLA DE CPAP NASAL**

<b>1. SDR</b>	<b>63% (80%)</b>
<b>2. Apnea</b>	<b>50%</b>
<b>3. Postextubación</b>	<b>40%</b>

Dado lo anterior, se han investigado otros mecanismos de apoyo ventilatorio que permitan aumentar los beneficios del NCPAP y surge así la ventilación nasal.

La ventilación nasal, conocida en la literatura con otros nombres, tales como:

- Ventilación ciclada no invasiva
- CPAP ciclado
- SNIPPV
- NIPPV
- PSV no invasivo

La Ventilación nasal es un modo ampliamente utilizado y reconocido en la población adulta y pediátrica, debido a sus efectos benéficos, destacando una mejoría de gases, reducción de la FR, reducción del esfuerzo respiratorio y reducción de las fallas post-extubación.

## II. Modos de entrega de la ventilación nasal:

**No sincronizado:** - NIPPV

### **Sincronizado:**

- SNIPPV

- PSV-NI

La ventilación nasal utiliza los siguientes implementos:

- Ventilador convencional
- Pieza nasal

En caso de ser sincronizada, requerirá los implementos necesarios para esto, destacando los siguientes ventiladores :

1. **Sechrist** : sincroniza a través de un sensor de movimiento de la pared torácica
2. **Infant Star**: sincroniza a través de un sensor de movimiento abdominal
3. **SiPAP, Viasys**: sincroniza a través de un sensor de movimiento abdominal
4. **Giulia**: sincroniza a través de un sensor de flujo y temperatura nasal

## III. Qué setting ventilatorio usar en ventilación nasal:

### **Nivel de PEEP:**

- Estudios demuestran beneficios con 5-7 cm H<sub>2</sub>O

### **Nivel de PIM:**

- 2-4 cm > al nivel pre-extubación
- En caso de no tener antecedentes de intubación, usar un nivel de PIM inicial entre 18-24 cm de H<sub>2</sub>O, ajustando el nivel según expansión de la cavidad torácica.
- Algunos aparatos tienen limitada la presión máxima:, este es el caso del modelo de Viasys, SiPAP A 15 cm H<sub>2</sub>O

**Rangos de FR:**

- Reportes, recomiendan rangos recomendados entre 20 - 40 x min
- Modo asistido controlado o con PS apoya cada ventilación que alcanza el nivel de gatillado.

**Rangos de TI:**

- 0.3 – 0.4
- Ti más largos podrían optimizar el reclutamiento alveolar pero puede tener riesgo de escape aéreo, motivo por el cual no es recomendable.

**Niveles de Flujo:**

- Reportes recomiendan rango entre 8 - 10 lt x min
- SiPAP, Viasys:, funciona con flujo variable. Máximo flujo 15 lt x min

**Weaning:**

Iniciar el weaning con una reducción de la FiO<sub>2</sub>, luego continuar con las presiones. La FR debe ajustarse según gases, manteniendo niveles de hipercapnia permisiva ( pCO<sub>2</sub> 45 - 55 mm Hg).

**IV. Estudios comparativos de NCPAP y ventilación nasal:**

Varias publicaciones en la literatura, han comparado NCPAP con ventilación nasal, ya sea sincronizada o no sincronizada, encontrando beneficios importantes de la ventilación nasal comparado con NCPAP.

Se describe con el uso de la ventilación nasal un menor esfuerzo respiratorio con una reducida distorsión de la pared torácica.

La ventilación nasal parece ser tan bien tolerado y seguro como N-CPAP, induciendo la misma respuesta inflamatoria plasmática.

Este sistema permite acortar el tiempo de soporte ventilatorio y dependencia de oxígeno, probablemente debido a mejor reclutamiento alveolar.

La ventilación nasal sincronizada comparada con la no sincronizada, tiene la ventaja de reducir los eventos hipoxémicos y mejorar el volumen corriente.

- No hay más riesgo de escape aéreo ( pulmonar o digestivo) al usar ventilación nasal no sincronizada, comparada con NCPAP o con SNIPPV.

## V. Conclusiones de la Ventilación nasal:

- La ventilación nasal puede ser Sincronizada o No sincronizada
- Puede funcionar con sistemas de flujo continuo y flujo variable
- Es superior a NCPAP
- Reduce las fallas postextubación
- Reduce la necesidad de intubación
- Reduce apneas
- Mejora la sincronización tóracoabdominal
- Mejora el intercambio gaseoso
- Está asociada a menor riesgo de DBP
- La ventilación nasal sincronizada, es superior a la ventilación nasal no sincronizada, logrando reducción significativa de los eventos hipoxémicos y un aumento del volumen corriente.
- La ventilación nasal, sea sincronizada o no sincronizada, no presenta más complicaciones comparado con NCPAP, en relación a escape aéreo a nivel pulmonar, gástrico o intestinal. Tampoco aumenta el riesgo de HIV o de trauma nasal, comparado a NCPAP.

**Bibliografia:**

1. Behnke. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. Dtsch Arztebl Int. 2019 Mar 8;116(11):177-183
2. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation  
Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 01 February 2017.
3. Lemyre B, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. Cochrane Systematic Review 2016.
4. Komatsu DF. Randomized controlled trial comparing nasal intermittent positive pressure ventilation and nasal continuous positive airway pressure in premature infants after tracheal extubation. Rev. Assoc Med Bras. 2016 Sep;62(6):568-574.
5. Waitz, Kirpalani. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation for Preterm Neonates: Synchronized or Not? Clin Perinatol 2016 Dec;43(4):799-816.
6. Hung-Yang Chang. Hemodynamic Effects of Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in Preterm Infants. Medicine ( Baltimore). 2016 Feb;95(6):e2780.
7. Gizzi C. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP)? A randomised cross-over trial. Arch Dis Child. 2015 Jan;100(1):F17-23.
8. Gharenhbaghi. Comparing the Efficacy of Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in Early Management of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. Oman Med J. 2019 Mar;34(2):99-104.

## Capítulo 22. VENTILACIÓN POR OBJETIVO DE VOLUMEN

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

La ventilación por objetivo de volumen o también llamada como volumen garantizado (VG) consiste en fijar un volumen corriente ( VC ) y que éste sea garantizado por el respirador, ajustando automáticamente la presión inspiratoria máxima (PIM ) según la distensibilidad pulmonar del RN. Esto permite un weaning automático de la PIM, según mejora la distensibilidad del RN. Este modo evita el volu y barotrauma. Es importante fijar bien el setting de respaldo. La PIM en setting de respaldo, dependerá de la presión de trabajo, para poder garantizar ese Volumen.

Setting ventilatorio durante ventilación por objetivo de volumen

- Debe fijar una PIM de respaldo 5-10 puntos más que la presión de trabajo
- PIM máximo 30 cm de H<sub>2</sub>O
- El VG a fijar dependerá del peso del RN y de su "condición basal", es decir si se trata de un RN agudo o crónico.

### II. Recomendaciones de VG

**SDR AGUDO, los primeros días de vida:**

- Para PN < 1000 g fijar VG: 4.5 – 5.0 ml x k inicial
- Para PN >= 1000 g fijar VG: 4.0 – 4.5 ml x k inicial

\* Recordar que en < 1000 g se agrega 1 ml x k extra por el aumento de espacio muerto que produce el uso de sensor de flujo.

**En SDR de RN crónico :**

- Se recomienda fijar VG 5.0 – 8.0 ml x kp ( en casos severos, es posible un volumen mayor, si lo permite la PIM de respaldo, no excediendo los limites indicados).

### III. Beneficios de la Ventilación por Objetivo de volumen:

- Menor Duración de VM
- Reduce riesgo de HIV severa y LPV
- Reduce Riesgo de Neumotórax
- Reduce Eventos hipoxémicos
- Mejor estabilidad de Volumen corriente
- Mejor estabilidad de gases
- Menor riesgo de Muerte y DBP

#### **IV. Precauciones al usar estrategia por objetivo de volumen:**

- Al inicio del SDR: esto debido al aumento de la presión media de la vía aérea, durante la administración de surfactante, debido a un aumento mantenido de la PIM.
- Debe considerar lo anterior en todas las estrategias que asocian VG:
  - SIMV+VG
  - PSV + VG
  - AC + VG
- Durante el retiro del ventilador es importante considerar los niveles de PIM de trabajo que necesita el VM para garantizar el volumen.

Ejemplo:

Si elije el modo: el SIMV + VG

Se fija VG OBJETIVO

Se visualiza en pantalla la presión que requiere el VM para entregar ese VG

Chequeo permanente de niveles de PIM requerida para garantizar el volumen indicado.

Si se cumple que la PIM requerida por el VM:

PIM es < 10 - 12 cm de H<sub>2</sub>O en RN < 1 kg

PIM es < 12-15 cm de H<sub>2</sub>O en RN > 1 Kg

Debe suspender el VG, para evitar efecto de CPAP endotraqueal, debido a que esto aumenta el trabajo respiratorio.

ej: PEEP 5 y PIM 9 cm de H<sub>2</sub>O, el delta P es 4 cm de H<sub>2</sub>O, esto podría aumentar el trabajo respiratorio. En este caso el paciente está en condiciones probables de extubación. Pasar a SIMV transitoriamente, mientras se prepara para retiro de TET y paso a ventilación no invasiva.

#### **V. ¿Cuándo subir el VG?**

**Si la presión arterial de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) está alta:**

Es decir, por sobre rango de hipercapnia permisiva ( 45-55 mm Hg), descartando sobredistensión pulmonar, puede subir en 0,5 ml x k.

**Si FR del RN es > 80 x min, con pCO<sub>2</sub> Normal:**

- subir en 0,5 ml x k , de esta forma reducirá el trabajo respiratorio.

**Si FR > 80 x min y pCO<sub>2</sub> Baja:**

- No debe subir el VG
- Considerar sedación en casos muy selectivos

## VI. Otras Consideraciones del VG y conclusiones:

- Nunca usar VG  $< 0 =$  a 3 ml/k, debido a que aumenta el trabajo respiratorio y se produce mayor retención de CO<sub>2</sub>. Esto se asocia además a un aumento del riesgo de desencadenar la cascada inflamatoria.
- Se recomienda comenzar con PIM límite de 5 -10 cm sobre la PIM de trabajo que requiere el VM para garantizar el VC. Esto permite flexibilidad al VM para entregar el VG durante variables fugas a través del TET. Así evitará la alarma que dice volumen bajo.
- Máximo 30 cm de H<sub>2</sub>O de PIM de respaldo
- Si la PIM de trabajo aumenta o es permanentemente alta (  $\geq 30$  cm de H<sub>2</sub>O ) o la alarma volumen bajo persiste, debe considerar:
  1. Alta fuga a través del TET
  2. RN desacoplado, musculatura abdominal en contra de las inflaciones
  3. Empeoramiento de la mecánica pulmonar
  4. Escape aéreo
  5. Monointubación
- El trigger se recomienda fijarlo en su más alta sensibilidad
- La frecuencia respiratoria de respaldo, en los modos asistidos ( AC y PSV) se recomienda dejarla en 30 x Min, para poder mantener ventilaciones gatilladas por el paciente y evitar que se “ cuelgue del ventilador”.
- Durante modos asistidos usados en RN con un pobre esfuerzo respiratorio, una FR de respaldo de ( 45 - 50 ) podría ser necesaria en algunos casos para mantener un volumen minuto adecuado.

## Bibliografia

1. . Ethawi Y Al . Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neonatol.* 2012;1:18-20.
2. Iscan B. Impact of Volume Guarantee on High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants: A Randomized Crossover Clinical Trial. *NEONATOLOGY* 2015;108(4):277-82. doi: 10.1159/000437204. Epub 2015 Sep 1.
3. Unal S. Effects of Volume Guaranteed Ventilation Combined with Two Different Modes in Preterm Infants. *Respiratory Care* 2017. Dec;62(12):1525-1532.
4. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates  
Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 2017 October
5. Szakmar E, Morley C . Leak Compensation During Volume Guarantee With the Dräger Babylog VN500 Neonatal Ventilator. *Pediatric Critical Care Med* 2018 Sep;19(9):861-868.
6. Sezin Unal MD . Effects of Volume Guaranteed Ventilation Combined with Two Different Modes in Preterm Infants.. *Respiratory Care.* Dec. 2017 VOL 62 1262(12):1525-1532. Doi
7. Alkan Ozdemir. Impact of targeted-volume ventilation on pulmonary dynamics in preterm infants with respiratory distress syndrome.. *Pediatric Pulmonology.* 2017 Feb;52(2):213-216.
8. Jain D, Claire N, Bancalari E . Volume Guarantee Ventilation: Effect on Preterm Infants with Frequent Hypoxemia Episodes. *Neonatology.* 2016;110(2):129-34.
9. Wheeler, Morley CJ, Davis PG. Lower back-up rates improve ventilator triggering during assist-control ventilation: a randomized crossover trial. *J Perinatol.* 2012 Feb;32(2):111-6.
10. Klingenberg C, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. *J Perinatol.* 2011 Sep;31(9):575-85.

- I. Introducción:** La colestasia es la acumulación de bilirrubina y ácidos biliares como resultado de una alteración en el flujo normal de la bilirrubina. Se manifiesta como un aumento de la fracción directa de la bilirrubina a nivel sanguíneo. La incidencia se estima en 1 de cada 2500 nacidos vivos y frecuentemente es un síntoma de enfermedades específicas. La colestasia en recién nacidos de pre término (RNPT) es de causa multifactorial a diferencia de la colestasia en RN de término (RNT). Entre un 18% a 24% RNPT menores de 1500 g presentarán colestasia, generalmente secundario a intolerancia alimentaria y utilización de nutrición parenteral prolongada.

Factores de riesgo en RNPT son: el grado de prematurez, falta de alimentación enteral, uso prolongado NTP, daño intestinal (NEC), sepsis /inflamación, hipoxia y fármacos hepato tóxicos. El diagnóstico precoz de la colestasia neonatal es esencial para asegurar un tratamiento adecuado y un óptimo pronóstico.

**II. Etiología y fisiopatología:**

La etiología en los **RNPT** está relacionada a la inmadurez del sistema hepato biliar para procesar los ácidos biliares y la menor tolerancia a la toxicidad por parte del hígado. Presentan una disminución de la absorción y síntesis de sales biliares, sumado a la disminución de la circulación entero hepática, lo que lleva a estasis biliar. El retraso de la alimentación enteral produce disminución de la secreción hormonal a nivel gastrointestinal y produce una reducción del flujo biliar, lo que exacerba la inmadurez de RNPT, llevando a translocación bacteriana y sepsis. El uso de ciertos fármacos se asocia con mayor riesgo de hepato toxicidad (Fluconazol y Ceftriaxona).

En los **RNT** las causas más frecuentes de colestasia son las secundarias a lesión anatómica del conducto biliar (25 – 35% atresia de la vía biliar), alteraciones genéticas (25%), enfermedades metabólicas (20%) y déficit de alfa 1 antitripsina (10%).

**III. Cuadro clínico y exámenes:**

La clínica es variable según la etiología, puede o no observarse ictericia, coluria, acolia, esplenomegalia y hepatomegalia.

En los RNT que se mantengan ictericos después de las 2 semanas de vida se debe evaluar el nivel de bilirrubina directa e indirecta.

El elemento de laboratorio que sugiere más precozmente disfunción hepática es el ascenso de la bilirrubina conjugada o directa (BD). En la mayoría de los trabajos se define colestasia como el valor de BD mayor o igual a 2 mg/dL, pero también se considera colestasia si la BD es mayor de 1 mg/dl cuando la bilirrubina total (BT) es menor de 5 mg/dl o cuando la BT es mayor de 5 mg/dl y la BD es más del 20% del total. El diagnóstico de Colestasia en RNPT secundaria a nutrición parenteral (NTP) se realiza con medición de BD mayor o igual a 2 mg/dL a los 14 días de duración de NTP. Las transaminasas GOT y GPT son indicadores sensibles de injuria hepato celular pero no son específicas. La GGT es una enzima del epitelio biliar que es útil como marcador de disfunción del tracto biliar, permite diferenciar de alteraciones óseas cuando esta aumentada la fosfatasa alcalina, ya que ante daño óseo no se altera la GGT pero si se altera ante daño hepático.

Signos tardíos de daño hepático incluyen hipoalbuminemia, trombocitopenia y alteración de la coagulación. La medición de triglicéridos es útil para el diagnóstico en RNPT, se debe mantener un valor menor de 250 mg/dL en RN alimentados con NTP. Para descartar alteraciones anatómicas se debe iniciar el estudio con una ecografía hepática y de vías biliares para visualizar la vesícula y colédoco. Según el caso se puede complementar con una cintigrafía hepato biliar, colangiografía por RM y con biopsia hepática.

#### **IV. Diagnóstico diferencial:**

1. Hepatitis neonatal idiopática (1 en 5.000 RNV).
2. Infecciones virales, bacterianas, parasitarias.
3. Anomalías del ducto biliar.
4. Desordenes metabólicos: déficit de anti tripsina, galactosemia, fibrosis quística, tirosinemia, etc.
5. Endocrinopatías: hipotiroidismo, hipopituitarismo.
6. Desordenes cromosómicos: Síndrome Turner, Trisomía 18, 21, 13.
7. Tóxicos: NTP, síndrome alcohólico fetal, drogas.
8. Vascular: síndrome Budd-Chiari, asfixia neonatal, falla cardíaca congestiva.
9. Neoplásica: leucemia, histiocitosis X, neuroblastoma, hepatoblastoma.
10. Misceláneas: Lupus eritematoso sistémico.

Los diagnósticos probables varían si estamos frente a un RNT o a un RNPT. Se resumen los diagnósticos más frecuentes de los RNPT en lo siguiente

Recién nacidos de pre término

#### **Colestasia secundaria a Nutrición parenteral**

##### **Colestasia secundaria a Fármacos**

##### **Enterocolitis necrotizante/Intestino corto**

##### **Sepsis / Inflamación**

##### **Hipoxia /Hiperoxia**

#### **V. Tratamiento:**

El tratamiento dependerá de la etiología, se destacan los siguientes puntos:

- El principal factor para prevenir la colestasia en RNPT es la alimentación enteral precoz. Se debe limitar el tiempo de la nutrición parenteral, con esto se mantiene la integridad intestinal, se promueve una respuesta inmune adecuada y se disminuye el riesgo de translocación bacteriana normalizando la función hepato biliar.
- La estrategia de ciclar la nutrición parenteral no está recomendada en RNPT.
- La suspensión o reducción a 0,5 mg/Kg en el aporte de emulsiones lipídicas basadas en soya, es una estrategia utilizada ante colestasia en RNPT pero no presenta evidencia concluyente.
- El uso de fuentes alternativas de lípidos está en estudio y ha mostrado resultados promisorios en la reversión de colestasia con el uso de **Omegaven** pero aún no son concluyentes. No debe ser utilizado como única fuente de lípidos y aún no hay información

- sobre el neurodesarrollo a largo plazo de los recién nacidos alimentados con Omegaven. Actualmente está en desarrollo un estudio sobre el uso de aceite de pescado de forma enteral, cuyos pre informes han sido alentadores.
- El Uso de **Vitamina E** como antioxidante ha demostrado ser protector para prevenir la toxicidad hepática, pero faltan estudios para recomendar su uso clínico. Pese a esto normalmente se debe suplementar con vitaminas liposolubles (Vit A, Vit D, Vit E, Vit K)
- La **Eritromicina** aumenta la motilidad gastrointestinal y la tolerancia enteral, los estudios apoyan su uso en RNT y RNPT como prevención de colestasia.
- El **ácido Ursodeoxicólico** promueve el flujo hepático de forma no tóxica. Su dosificación es de 10 a 15 mg/kilo/dosis cada 12 horas por vía oral. Es utilizado en RNT principalmente. En prematuros la evidencia es escasa.
- Se debe solicitar ecografía de la vesícula y vía biliar y luego evaluación por cirujano infantil cuando se plantee la posibilidad de una causa quirúrgica.

#### **Bibliografía:**

1. Cholestasis in preterm infants, Katie Satrom and Glenn Gourley. Clin Perinatol - (2016).
2. Neonatal Cholestasis, Amy G. Feldman and Ronald J. Sokol. Neoreview 2013;14:e63.
3. Conjugates Hyperbilirubinemia in Childen, David Brumbaugh and Cara Mack. Pediatrics in Review 2012;33;291.

## Capítulo 24. CUIDADOS BASADOS EN EL DESARROLLO

Dra. Virginia Signorelli Segarra

### I. Introducción:

Los avances en neonatología han logrado que se disminuya la tasa de mortalidad de prematuros y de los recién nacidos de alto riesgo. Se ha descrito que más del 50% de estos niños desarrollarán discapacidades emocionales y en el aprendizaje, requiriendo educación especial y servicios de salud mental. El reto actual es no solo preocuparnos de la supervivencia de los recién nacidos, sino también optimizar su curso de desarrollo. El pilar para evitar esto es el cuidado individualizado e intensivo centrado en la familia dentro del marco del neurodesarrollo a través de toda la atención del recién nacido. Es un modelo que busca el desarrollo neurosensorial a través de intervenciones dirigidas a optimizar el macro ambiente (luz y ruido), el microambiente (dolor, posicionamiento y manipulaciones) y la participación de la familia.

El prematuro presenta inmadurez de todos sus órganos lo que le hace más vulnerable, especialmente en su sistema neurológico. Durante la estancia del recién nacido en neonatología, será sometido a un gran número de intervenciones y de situaciones estresantes, las que determinarán su posterior desarrollo neurológico, tanto funcional como estructural. Presenta inmadurez en distintos niveles:

Respiración periódica con pausas de apnea por su inmadurez neurológica, y un mayor riesgo de dificultad respiratoria por déficit de surfactante o enfermedad de membrana hialina. Bajo tono muscular y disminución de los reflejos primitivos.

Termorregulación deficitaria y riesgo de hipotermia.

Sistema digestivo con poca capacidad gástrica y un tránsito intestinal lento. Además, el reflejo de succión-deglución no está desarrollado en menores de 34 semanas.

Inestabilidad metabólica: hipoglucemias/hiperglucemias, alteraciones en la homeostasis del calcio.

Retinopatía del prematuro, más frecuente con el uso de oxígeno.

Sepsis por su inmadurez inmunológica.

### II. Manejo:

El programa de Evaluación y Cuidado Individualizado del Desarrollo del Recién Nacido (NIDCAP) tiene como objetivo preparar y desarrollar conocimientos y prácticas adecuadas en los profesionales responsables sobre el cuidado de los recién nacidos prematuros y de alto riesgo. Fue creado por la Doctora Heidelise Als (Children's Hospital, Boston) y se fundamenta en la "Teoría Sinactiva", que postula que los recién nacidos son capaces de relacionarse con el entorno y la familia, y que estas interacciones generan respuestas beneficiosas o perjudiciales para su desarrollo. En esta teoría, el recién nacido funciona como un conjunto de subsistemas interrelacionados que pueden estar influidos por el entorno. Se considera que el recién nacido es el principal agente para la organización de los subsistemas, lo que conlleva a su correcto desarrollo.

La teoría sinactiva estructura al niño en 5 sistemas interrelacionados, que deben encontrarse equilibrados:

1. Subsistema nervioso autónomo: son las funciones fisiológicas del recién nacido. Se valoran cambios en el color de la piel, la frecuencia cardíaca, patrón respiratorio, saturación de oxígeno y actividad visceral.
2. Subsistema motor: se valora el tono muscular, los movimientos, la actividad y la postura.
3. Subsistema de los estados: valora los patrones de vigilia-sueño.

4. Subsistema atención-interacción: valora la capacidad de interacción del niño con su entorno.
5. Autorregulación: Capacidad del recién nacido de conseguir el equilibrio entre los subsistemas por sí mismo, aparece a las 32-35 semanas.

Se ha documentado el efecto beneficioso del enfoque NIDCAP en disminuir los días de hospitalización, mejor aumento de peso, mejoras de la conducta que perduran más allá de la infancia y se han objetivado mejoras en la estructura y función del cerebro medido con EEG y resonancia magnética. Las personas indicadas para el entrenamiento NIDCAP son los profesionales que están a cargo o asociados al cuidado del RN en la UCIN.

### **APLICACIÓN DE PROGRAMA NIDCAP EN EL MACROAMBIENTE**

#### **- MANEJO DE LA LUZ:**

Se debe regular la intensidad luminosa entre 10 a 600 luxes.

- ▶ Evitar la exposición de luz directa a los ojos del recién nacido.
- ▶ Utilizar luces regulables, cerrar las persianas para evitar el ingreso de luz solar directa.
- ▶ Cubrir las incubadoras en los prematuros estables.

#### **- MANEJO DEL RUIDO:**

Mantener el nivel de ruido idealmente a 40 dbA y máximo a 55 dbA, medido con sensor de sonido en la unidad o en cada incubadora (modelos de incubadora más modernos).

Se adjunta tabla con los decibeles generados con los distintos procedimientos.

▶ In útero	20-50 db	
▶ Dolor		77 db
▶ Alarma de bomba de infusión	60-78 db	
▶ Tamborilear dedos en incubadora	70-95 db	
▶ Cerrar gaveta de la incubadora	70-95 db	
▶ Agua burbujeando circuito VM	62-87 db	
▶ Cerrar puerta de incubadora	82-111db	
▶ Alarma de oxímetro de pulso	86 db	

### **APLICACIÓN DE PROGRAMA NIDCAP EN EL MICROAMBIENTE**

#### **- MANEJO DEL DOLOR:**

La exposición temprana repetida y prolongada al dolor puede contribuir a alteraciones en el desarrollo cognitivo, del aprendizaje y el crecimiento. El tratamiento insuficiente del dolor conlleva un aumento de la morbimortalidad

En la valoración del dolor en el neonato y el prematuro, los parámetros fisiológicos más comunes utilizados en las escalas de valoración, son la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. También se incluyen indicadores como el llanto, gesticulaciones, cambios en la conducta y alteraciones metabólicas. Se utilizará la escala de PIPP modificada en nuestro servicio de Neonatología.

Las intervenciones sobre el macroambiente son las que han conseguido mayor implantación en la rutina de trabajo de las unidades neonatales.

Sin embargo, las medidas analgésicas no farmacológicas solo se realizan en el 50% de unidades, por lo que se debería concienciar al personal sobre la importancia del control del dolor en los neonatos para su desarrollo y confort.

Se denomina analgesia no farmacológica a una serie de medidas profilácticas y complementarias que tienen como objeto la reducción del dolor y que no conllevan la administración de medicación. Dentro de las medidas no farmacológicas con mayor evidencia se encuentran la organización del trabajo para respetar el sueño del neonato, las medidas ambientales como limitar luz y ruido, administración de sacarosa 20% dos minutos antes del estímulo doloroso, succión no nutritiva, medidas de contención, amamantamiento y el método canguro idealmente por 60 minutos en niños estables. También la musicoterapia se ha demostrado que disminuye la frecuencia respiratoria y la sensación de ansiedad en la familia.

### **POSICIONAMIENTO:**

Un posicionamiento inadecuado puede generar deformidad craneal, retraso del desarrollo motor, arqueamiento del tórax, aducción escapular, abducción y rotación externa de caderas con tobillos y pies invertidos.

Los objetivos son disminuir el estrés, facilitar movimientos de flexión hacia línea media, favorecer desarrollo de la postura y movimientos y permitir la exploración visual. Se recomienda mantener el codo lateral manteniendo especial atención en mantener los brazos y las piernas flexionadas, tratando de mantener las manos cerca de la cara, ambos pies en contacto y la espalda flexionada. Se debe tener en cuenta la alternancia de ambos lados y la utilización de elementos de contención a su alrededor para dar apoyo al mantenimiento de la postura.

En de cubito lateral se debe mantener la postura en flexión de las demás posiciones, evitando el arqueamiento del cuerpo con hiperextensión de la cabeza, promover actividades de contacto mano con mano, mano a la boca o mano a la cara. Alternar sobre hemicuerpo derecho e izquierdo.

En supino se debe dejar la cabeza en línea media, evitar la flexión excesiva del cuello, las rodillas en semiflexión con los pies dentro de los bordes del nido (no es apropiado el ubicar rollos bajo las rodillas). Al usar nido utilizar bordes elevados para promover la flexión de las extremidades hacia la línea media y sobre el tronco

La posición prono mejora la función respiratoria aumentando el movimiento diafragmático, reduce el riesgo de aspiración y mejora el reflujo gastroesofágico, facilita el uso de los músculos extensores de cuello y tronco y ayuda a regular la temperatura. Se debe recordar alternar de posición la cabeza a ambos lados, se debe prevenir la excesiva extensión de cabeza ubicando el extremo de la almohada a la altura de la línea malar con los brazos alrededor de ésta para evitar la retracción de hombros y facilitar la proyección de hombros. Al igual que en supino, el alineamiento neutral de la cabeza y el tronco es importante.

### **MANIPULACIONES:**

Se recomienda establecer un patrón, programa o protocolo en la unidad de intervenciones, tratando de agruparlas o sincronizarlas para así reducir el número y tiempo de estas. De este modo se fomenta la continuidad del sueño y descanso fisiológico del recién nacido.

La manipulación debe ser cuidadosa, tratando de mantener una posición fisiológica o de contención sobre el recién nacido. Se debe evitar realizar movimientos bruscos o cerrar fuertemente la puerta de la incubadora por sus efectos negativos sobre el neonato.

Se debe facilitar la implicación de los padres en el cuidado de sus hijos recién nacidos. Uno de los pilares para esto es la realización de cuidado canguro, facilitando el ingreso de los padres al servicio de neonatología. El método canguro (MMC) se define como el contacto piel a piel entre una madre o padre y su recién nacido. En su definición más amplia se incluye que el niño esté con lactancia materna exclusiva o casi exclusiva y que se intente el alta temprana del hospital. nació en Colombia pero actualmente no solo es una alternativa para el cuidado en los países en vías de desarrollo, sino que, por sus innumerables ventajas, ha sido adoptado en países desarrollados como un complemento al cuidado en incubadora.

Los beneficios del MMC son muy numerosos: los niños durante el MMC presentan una mayor estabilidad de las constantes

vitales; duermen más tiempo y con patrones más organizados; se favorece la lactancia materna y además el MMC es un excelente método analgésico. Finalmente, los padres que hacen MMC durante el ingreso muestran menos ansiedad y desarrollan mayor confianza en el cuidado de sus hijos. Los beneficios del método canguro son numerosos: mayor estabilidad generalizada; duermen más tiempo; se favorece la lactancia materna y es un excelente método analgésico.

### III. IMPLICACIÓN DE LA FAMILIA EN LOS CUIDADOS DEL RECIÉN NACIDO

La familia debe tomar un papel activo en el cuidado del recién nacido. Se ha observado un mejor pronóstico y desarrollo del niño con una implicación precoz en los cuidados por parte de los padres.

- Se debe favorecer el contacto físico y la interacción de los padres con el recién nacido enseñando la forma correcta de hacerlo sin provocar cambios en el estado del niño.
- Promover la lactancia materna.
- Promover el método canguro.
- Enseñar y hacer partícipe a la familia en los cuidados y las decisiones en torno al recién nacido.
- Favorecer y atender a la expresión de sentimientos, emociones y dudas.
- Dar una información acorde y adecuada a la situación y pronóstico del recién nacido.
- Enseñar a los padres a reconocer los signos de estrés que muestra el recién nacido y enseñar las diferentes formas de consuelo para calmarlo.
- Establecer una atención individualizada.
- Evaluar la capacitación y habilidad de los padres para los cuidados.
- Promover el contacto piel con piel durante el máximo tiempo posible.

#### Bibliografía:

1. Als H. Re:Ohlsson and Jacobs, NIDCAP: A Systematic Review and Meta-analyses. *Pediatrics*. 2013; 132: e552
2. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Fischer CB, Kosta S, et al. Is the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) effective for preterm infants with intrauterine growth restriction?. *Journal of Perinatology*. 2011; 31: 130-136.
3. Craig JW, Glick C, Phillips R, Hall SL, Smith J, Browne J. Recommendations for involving the family in developmental care of the NICU baby. *Journal of Perinatology*. 2015; 35: S5-S8.
4. Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis. *PEDIATRICS* Volume 138, number 3, September 2016:e20160971
5. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane* 2011.
6. NIDCAP and Developmental Care: A European Perspective. *Pediatrics* 2013;132:e551

**I. Introducción:**

El Hidrops Fetal es una complicación de ciertas patologías, caracterizada por presencia de edema subcutáneo generalizado en el feto, asociado a un aumento anormal de líquido en al menos dos cavidades serosas. Descrito por primera vez por Potter en el año 1943.

Se describe una incidencia general de 1 en 1.500 a 4.000 partos. Según su etiología normalmente se divide en Hidrops de causa inmune y no inmune. La incidencia de Hidrops no inmune es difícil de calcular, debido a que muchos casos terminan en muerte o aborto espontáneo. Desde el año 1971 luego de la introducción del RhoGAM ha disminuido de forma importante el Hidrops de causa inmune, correspondiendo actualmente solo al 10 a 20% de los casos.

Su etiopatogenia es multifactorial y varía dependiendo de la causa etiológica. El feto es muy susceptible a la acumulación de líquido intersticial debido al funcionamiento de su sistema linfático, mayor permeabilidad capilar, mayor compliance del espacio intersticial y mayor vulnerabilidad de los linfáticos al aumento de presión venosa.

En general el Hidrops inmune se produce como consecuencia de la destrucción de glóbulos rojos y posterior anemia severa con falla cardíaca. El Hidrops no inmune es causado por una alteración del retorno del líquido intersticial hacia el sistema venoso.

**II. CLINICA**

- Antecedente de polihidroamnios.
- Taquicardia.
- Edema subcutáneo generalizado mayor de 5 mm.
- Ascitis.
- Derrame pleural.
- Derrame pericárdico.

**III. DIAGNOSTICO**

- Ecografía antenatal: Polihidroamnios, taquicardia fetal, disminución de movimientos fetales, hemorragia, placentación anormal, anasarca y ascitis entre otros.
- Antecedentes maternos: Etnia, patologías prenatales, madre Rh negativa, anemia, infección por parvo virus B19, otras infecciones durante el embarazo.
- Examen físico y clínica en el recién nacido.
- Grupo de sangre al recién nacido, test coombs indirecto, estudio TORCH.

**IV. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL****Hidrops Inmune:**

- Enfermedad hemolítica Rh.
- Enfermedad hemolítica por subgrupos sistema Rh.

**Hidrops no inmune:**

- Causas Hematológica (10 a 27% de los casos): transfusión feto – fetal, talasemias, desordenes hemolíticos genéticos, anemia severa.
- Causas Cardiovasculares (40% de los casos): cardiopatías estructurales, miocarditis, arritmias, anormalidades de vasos sanguíneos.
- Infecciones Intrauterinas: sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, hepatitis congénita, infección por parvovirus B19, varicela, herpes, adenovirus, enterovirus, influenza, listeria.
- Síndromes congénitos (10%): diversas malformaciones en los pulmones, riñones, etc.
- Cromosopatías: trisomías 13, 18 y 21, síndrome de Turner.
- Causas metabólicas.
- Presencia de tumores o masas (10%): hernia diafragmática, teratoma sacrococcígeo, riñones poliquísticos.
- Alteraciones placentarias y del cordón umbilical.
- Patologías maternas: Diabetes, preeclampsia, hipertiroidismo.
- Idiopática (5 a 8% de los casos).

**V. MANEJO ANTENATAL**

Una vez planteado el diagnóstico por ecografía antenatal se debe realizar el estudio en búsqueda de la causa etiológica del Hidrops. Realizar a madre estudio de TORCH, grupo sanguíneo y Rh, test de Coombs directo por cordocentesis en caso necesario, amniocentesis y cariograma según cada caso. Se debe tener presente que la presencia de polihidramnios se asocia a rotura prematura de membranas, desprendimiento de placenta y parto prematuro. En caso de presentar anemia fetal severa, se debe evaluar la realización de transfusión de glóbulos rojos in útero. Según la etiología se puede realizar tratamiento farmacológico de arritmias cardíacas, corrección o reducción del tamaño de tumores o masas, toracocentesis, derivaciones tóraco amnióticas, pericardiocentesis, derivaciones abdomino amnióticas o cirugías fetales dirigidas a corregir la causa subyacente. Todas las anteriores se deben decidir caso a caso por el equipo perinatal.

**VI. MANEJO EN RECIEN NACIDO**

En la atención inmediata se debe estar preparado para una reanimación avanzada, existe una alta posibilidad de requerir intubación, toracocentesis, paracentesis o pericardiocentesis. En caso de Hidrops de causa inmune se debe coordinar con banco de sangre la preparación de sangre O Rh negativa con determinación de sensibilidad cruzada con la madre para exanguineotransfusión. Se debe evaluar la presencia de hipoplasia e hipertensión pulmonares persistente, apoyar ventilación según necesidad. Mantener vías venosas adecuadas, medición de signos vitales, medición de presión arterial invasiva y monitorización estricta de balance hídrico y diuresis. Se recomienda restringir el aporte de líquidos los primeros días de vida según balance hídrico. Evaluar necesidad de Furosemida según clínica. Una vez ingresado en UCI neonatal y estabilizado se debe realizar un examen físico completo en búsqueda de síndromes reconocibles y malformaciones evidentes. Complementar el estudio con examen hematológico completo, pruebas hepáticas, proteinuria, análisis de función renal, electrocardiograma, ecocardiograma, radiografía de tórax, radiografía y ecografía abdominal, ecografía renal, estudio genético si aún no se ha realizado, cultivos virales y serología. En caso de fallecer, se debe de realizar una autopsia lo más completa posible, incluyendo estudio de la placenta. Mantener hematocrito mayor de 40% y evaluar necesidad de transfusión de glóbulos rojos. Si el hidrops se asocia a enfermedad hemolítica severa con un hematocrito inferior a 30%, se deberá corregir con exanguineotransfusión parcial con glóbulos rojos concentrados O Rh negativos.

## **VII. Pronóstico:**

Los resultados a largo plazo variarán dependiendo de la causa subyacente. Cuando el diagnóstico de hidrops no inmune es antenatal, el 20-30% son mortinatos y la mortalidad global es elevada (50-98% según diferentes series). La mortalidad global en hidrops no inmune en los recién nacido que nacen vivos es aproximadamente un 60%.

## **Bibliografía:**

- 1.- Clinical Features of neonates with hydrops fetalis, An et al. Am J Perinatol, 2015.
- 2.- Etiology og non-immune Hydrops fetalis: An Update. Carlo Bellini el al. Am J Med Genetic, 2014.
- 3.- Desilets V. Audibert F. Investigation and Management of non - inmune Fetal Hidrops Society of Obstetrician and Gynaecologists of canada. J Obstet Gynaecol Can 2013 Oct; 35 (10) : 923 -38 . Review.
- 4.- Hidrops Fetal no inmune, Clin Invest Gin Obst. 2008;35(3):109 – 12.
- 5.- Hidrops fetal: diagnóstico etiológico y manejo. Rev. med. clin. condes – 2008;19(3) 185 – 195.

## Capítulo 26. DETERMINACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

Dra. Virginia Signorelli Segarra

### I. Introducción:

Cuando nos enfrentamos a la atención de un recién nacido es fundamental evaluar su edad gestacional, esto nos permite evaluar el patrón de crecimiento e identificar los riesgos específicos de enfermedad, muerte y eventuales secuelas neonatales. También nos permite desarrollar planes de manejo según los distintos riesgos.

Tanto la edad gestacional como el peso de nacimiento son dos variables íntimamente relacionadas con la morbilidad neonatal por lo que se hace indispensable realizar una adecuada valoración de cada una de ellas.

Existen los métodos obstétricos:

- Fecha última regla materna (se contabiliza desde el primer día de la última menstruación).
- Ultrasonografía antes de las 12 semanas de EG (precisión de  $\pm 3$  días entre las 7 y 10 semanas, de  $\pm 5$  días entre las 10 y 14 semanas de gestación y de  $\pm 8,4$  días a las 15 semanas de gestación).
- Si la ecografía se realiza en el segundo trimestre la Academia Americana de Gineco Obstetricia recomienda que se ajuste la edad gestacional determinada por FUR cuando exista una diferencia mayor a 10 días entre ésta y la que se obtiene a través de ecografía obstétrica entre las 13 y 20 semanas.
- Evaluación materno fetal: altura uterina, primeros latidos, movimientos fetales.

Y existen los métodos neonatales donde se usan como criterios el crecimiento y la madurez indicados por los signos físicos y neuromusculares una vez nacido en niño:

1. Método de Usher.
2. Método de Dubowitz.
3. Método de Ballard.

#### Método de Usher

- Seguridad de 1 a 2 semanas.
- Fácil de realizar (puede ser realizado también por personal no médico).
- Evalúa parámetros clínicos objetivos que no varían con el trabajo de parto o con el parto.

Características físicas	Pre término Hasta 36 semanas	Intermedio 37-38 semanas	Término 39 semanas o más
Piegues plantares	Sólo 1/3 anterior	2/3 anteriores	Toda la planta
Pabellón auricular	Fácilmente deformable	$\pm$ indeformables	indeformables
Pelo	Fino y aglutinado	$\pm$	Gusos e individualizable
Nódulo mamario	No palpable	Dudoso	Fácilmente palpable
Genitales masculinos	Escroto pequeño y pocas arrugas, Testículos altos	$\pm$	Escroto colgante, Abundantes arrugas, Testículos bajos
Genitales femeninos	Labios mayores rudimentarios Labios menores sobresalientes	$\pm$	Labios mayores cubren casi por completo los menores

## Método de Dubowitz

**The New Ballard Score** www.ballardscore.com

NEUROMUSCULAR MATURITY							
SIGN	SCORE					SIGN SCORE	
	-1	0	1	2	3		4
Posture							
Square Window							
Arm Recoll							
Popliteal Angle							
Scarf Sign							
Heel To Ear							
TOTAL NEUROMUSCULAR SCORE							

Maturity Rating						
TOTAL SCORE	WEEKS					
-10	20					
-5	22					
0	24					
5	26					
10	28					
15	30					
20	32					
25	34					
30	36					
35	38					
40	40					
45	42					
50	44					

Physical Maturity							
SIGN	SCORE					SIGN SCORE	
	-1	0	1	2	3		4
Skull							
Skull	Shiny, smooth, translucent	Soft, translucent	Smooth, pink, visible veins	Superficial pitting, 1-2 hair vessels	Cracking, pale areas, few veins	parchment, deep cracking, no veins	leathery, cracked, wrinkled
Lungs	none	scarcely	abundant	clustering	bold areas	mostly bold	
Plantar Surface	heel-ear 40-50mm; -1 -0-10mm; -2	-10 mm or closer	flat red mottled	sublinear, continuous, crease only	crosses ant. 2/3	crosses over entire sole	
Breast	imperceptible	scarcely perceptible	flat areola no bud	slightly areola 7-12 mm bud	areola buds 13-16 mm bud	full areola 17-19 mm bud	
Eye / Ear	iris fixed opacity -1 opacity -2	iris open, pupa flat, slight shadow	ir. covered, pupa, soft, shiny, normal	well-covered, pupa, soft, flat, shiny, normal	flashed to rim, iris not normal	iris in shadow, normal	black, cartilage over iris
Genitals (Males)	scrotum flat, smooth	scrotum empty, flat, rugae	testes in upper canal, non rugae	testes descending, flat rugae	testes down, flat rugae	testes pendulous, deep rugae	
Genitals (Females)	clitoris prominent & labia flat	unprominent clitoris & small labia, rugae	unprominent clitoris & enlarging vulva	enigma & rugae equally prominent	enigma & rugae, small	enigma cover clitoris & vulva	
TOTAL PHYSICAL MATURITY SCORE							

Signature of Examiner \_\_\_\_\_

M.D. / R.N.

**References :**  
Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatrics* 1991; 119:417-423.  
<http://ballardscore.com/Pages/ScoreSheet.aspx>

Más complejo, en general realizado en los recién nacidos de pre término en los que existen dudas de su edad gestacional. Ha sido reemplazado por el método de Ballard.

- Valora signos somáticos y neurológicos.
- Mayor precisión especialmente para menores de 36 semanas.
- Mayor tiempo y experiencia ya que el método es más largo.
- Da una aproximación de más o menos 2 semanas.
- Debe realizarse por dos personas, después de las 24 horas de vida para descartar la influencia que el parto tiene en las respuestas neurológicas.
- Una vez que evaluado el recién nacido se suman los puntajes y se extrapola a la tabla para determinar su edad gestacional.

## Método de Ballard actualizado

- Abreviación del método de Dubowitz a 6 criterios físicos y 6 criterios neurológicos.
- Readecuado ra evaluar a prematuros de extremo bajo peso entre 23 a 27 semanas.
- Algunos estudios han mostrado que existe una sobreestimación de la edad gestacional de 1,3 a 3,3 semanas en recién nacidos prematuros entre 22 y 28 semanas por lo que debe ser usado con precaución a estas edades

Otros:

- Examen oftalmológico: La desaparición de la cápsula vascular anterior del cristalino entre las 27 y 34 semanas. Debe ser realizada antes de 48 horas de vida ya que el sistema vascular se atrofia rápidamente después del nacimiento.
- Electroencefalografía: A partir de las 21-22 semanas ocurre un desarrollo característico de los patrones electroencefalográficos, lo que puede apoyar la determinación de la EG.

## II. Clasificación del recién nacido según edad gestacional (EG) (Independiente del peso al nacer)

1. RN Pre término (RNPT): menores de 37 semanas de EG.
  - a. Prematuro extremo: nacimiento antes de las 28 sem de EG.
  - b. Prematuro tardío: nacimiento entre las 32 y las 36 sem de EG.
2. RN Término (RNT): todo recién nacido entre 37 a 41 semanas de EG.
3. RN post término (RNPT): todo recién nacido que nace después de las 41 semanas de EG.

La OMS clasifica como RNT a todos los recién nacidos que nacen entre las 37 y las 41 semanas de EG.

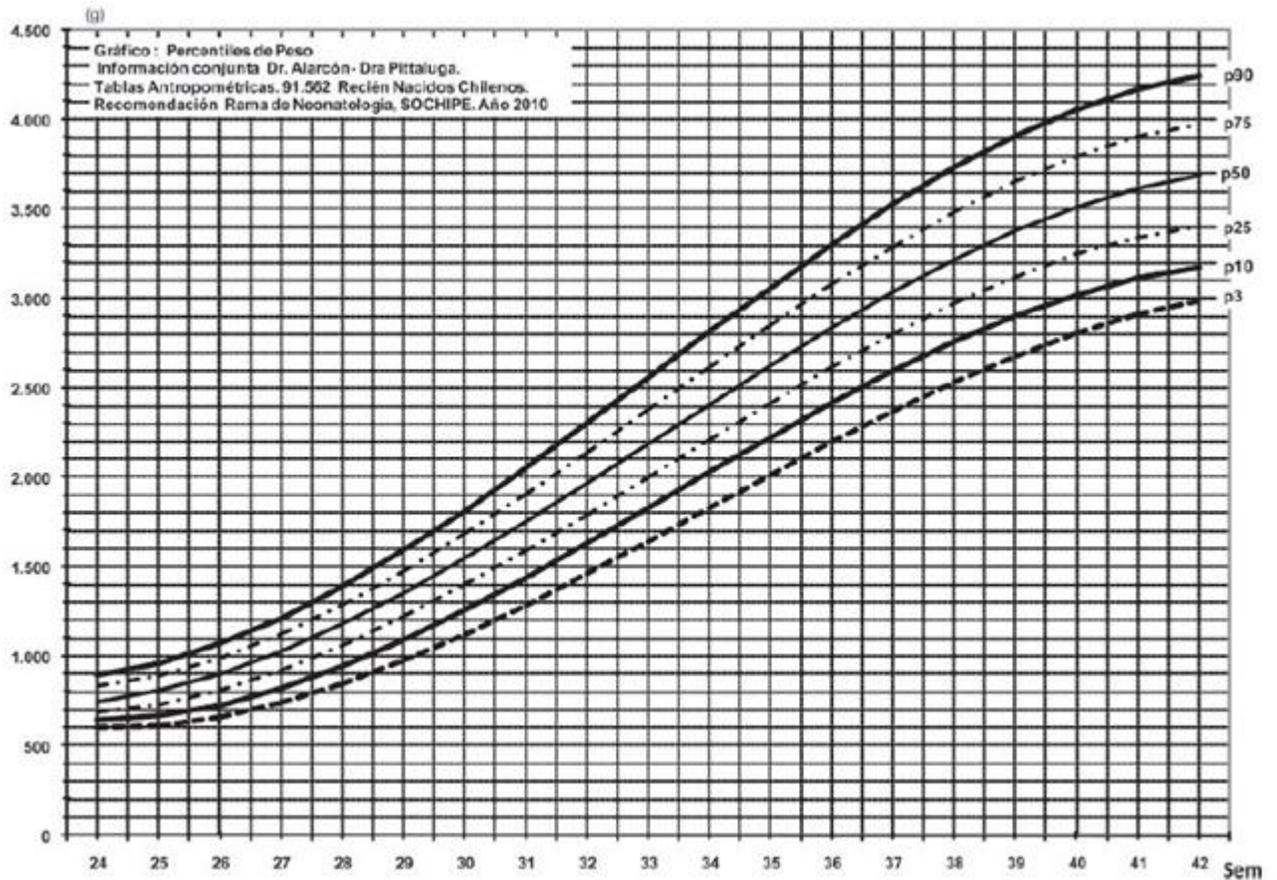
### Clasificación según curva de crecimiento intrauterino (Alarcón/Pittaluga) (relación de peso y EG)

De acuerdo a la recomendación de la Sociedad Chilena de Pediatría, a través de su rama de neonatología, debe emplearse la Curva de Crecimiento Intrauterino Alarcón/Pittaluga para la determinación de adecuación de peso.

**Tabla 2. Peso; promedio, desviación estándar y percentiles ajustados de RN**

EG. Sem.	n	Promedio (g)	DS	p 3	p 10	p 25	p 50	p 75	p 90
24	85	766,3	102,8	601,0	640,6	691,0	749,1	835,0	897,9
25	70	816,1	119,5	613,5	666,0	733,8	808,7	894,1	963,3
26	106	904,0	138,5	660,9	728,2	812,4	903,5	992,6	1 070,6
27	99	1 025,3	159,3	739,4	822,9	922,6	1 029,2	1 125,9	1 214,6
28	136	1 175,4	181,6	845,0	945,7	1 060,0	1 181,4	1 288,9	1 390,1
29	136	1 349,6	204,9	973,8	1 092,2	1 220,3	1 355,8	1 476,9	1 592,0
30	180	1 543,3	228,8	1 122,0	1 258,2	1 399,1	1 548,2	1 685,0	1 815,0
31	219	1 751,9	253,0	1 285,6	1 439,2	1 592,0	1 754,3	1 908,3	2 053,8
32	317	1 970,7	276,9	1 460,8	1 630,8	1 794,8	1 969,7	2 141,9	2 303,4
33	352	2 195,1	300,3	1 643,6	1 828,7	2 003,0	2 190,2	2 380,9	2 558,5
34	656	2 420,4	322,6	1 830,2	2 028,6	2 212,3	2 411,4	2 620,5	2 813,9
35	1 166	2 642,0	343,6	2 016,6	2 226,0	2 418,4	2 629,1	2 855,9	3 064,4
36	3 079	2 855,2	362,7	2 198,9	2 416,7	2 617,0	2 839,0	3 082,1	3 304,7
37	6 738	3 055,4	379,6	2 373,4	2 596,2	2 803,6	3 036,7	3 294,2	3 529,8
38	17 974	3 238,0	393,8	2 536,0	2 760,2	2 973,9	3 218,0	3 487,5	3 734,4
39	26 752	3 398,3	405,0	2 682,8	2 904,2	3 123,7	3 378,5	3 657,0	3 913,2
40	22 339	3 531,6	412,8	2 810,0	3 024,1	3 248,4	3 514,1	3 797,9	4 061,2
41	10 237	3 633,4	416,7	2 913,7	3 115,3	3 343,9	3 620,2	3 905,3	4 173,0
42	921	3 698,9	416,4	2 989,9	3 173,5	3 405,7	3 692,8	3 974,3	4 243,5
Total	91 562								

Información conjunta Alarcón y Pittaluga.



### Bibliografía:

1. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119:417-- 423. 5.- Donovan EF, Tyson JE, Ehrenkranz RA. Inaccuracy of Ballard scores before 28 weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr. 1999 Aug;135(2 Pt 1):147-52.
2. Milad M, Novoa J, Fabres J, Samamé M, Aspillaga C. Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. Rev Chilena Pediatría, 2010, 81 (3): 264-274.
3. Guía Perinatal Minsal 2014.
4. Guía clínica neonatal Servicio de Neonatología HCVB, 2015.

## Capítulo 27. HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE NEONATAL

Dra. Virginia Signorelli

### I. Introducción:

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HTPPN) corresponde a una patología compleja y multifactorial que afecta a todo el sistema circulatorio pulmonar. Se caracteriza por una alteración en la transición normal de la circulación neonatal, persistiendo la presión y resistencia vascular pulmonar elevada, con presencia de shunt de derecha a izquierda por el DAP y foramen oval. Se genera una alteración de la relación ventilación/perfusión lo que lleva a hipoxemia refractaria y bajo gasto cardíaco por aumento de la post carga del ventrículo derecho. Su incidencia en Estados Unidos el año 2006 se estimó en 1 a 7 casos por cada 1000 RNV.

Existen factores de riesgo antenatales (infección urinaria, cesárea, diabetes, uso de AINE, uso de inhibidores de la recaptación de serotonina, tabaco, oligohidroamnios, RCIU, asma materno, pre eclampsia, sobrepeso materno, bajo nivel socio económico) y factores de riesgo neonatales (hipoglicemia, policitemia, hipotermia, acidosis, hipoxia, atelectasias, asfíxia, sepsis, neumonía, aspirado meconial, EMH, hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática, pre término tardío y post término)

### II. Fisiopatología:

Esta mala adaptación pulmonar puede generarse por distintas causas, según la patología que genera la HTPPN se pueden caracterizar en 3 tipos anatómicos:

- 1.- Vasculatura pulmonar anormalmente contraída en enfermedad parenquimatosa pulmonar (síndrome de aspiración meconial, neumonía, síndrome de distres respiratorio, sepsis, acidemia, hipoxemia, hipotermia, asfíxia).
- 2.- Parénquima pulmonar normal con vasculatura remodelada (HTPP primaria o idiopática, hernia diafragmática congénita, cierre DAP antenatal, hipoxia intrauterina crónica).
- 3.- Vasculatura hipoplásica que acompaña hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática congénita, hipoplasia pulmonar, masas intra torácicas, oligohidroamnios crónico).

### III. Clínica:

La principal característica de los recién nacidos con HTPPN es la hipoxemia y cianosis central que no se recupera con la administración de oxígeno, también presentan una importante labilidad de la PaO<sub>2</sub> ante estímulos. Existe una diferencia de saturación pre y post ductal mayor o igual a 10 – 15% siempre y cuando no estén presentes otros shunt a parte del DAP. Existe un 10% de pacientes con HTPPN que no presentan esta característica, por lo que sólo sirve para apoyar el diagnóstico, pero no lo descarta.

### IV. Diagnóstico y exámenes:

- **Clínica** compatible con HTPPN.
- **GSA** preductales y post ductales pueden presentar una diferencia mayor de 10 a 15 mmHg, pero esto sólo orienta al diagnóstico si es que está presente y no lo descarta. Idealmente los GSA deben ser tomados a nivel preductal en el brazo derecho desde una línea arterial.

- Si el paciente está en ventilación mecánica se debe calcular el **índice de oxigenación** utilizando la PMVA y la PaO<sub>2</sub>. ( fórmula IO:  $PMVA \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$  preductal).
- La Radiografía pulmonar es variable según la causa de HTPPN. En los pacientes con HTPPN primaria se observa hipo flujo pulmonar.
- La Ecocardiografía nos permite descartar cardiopatía y mostrar signos estructurales y funcionales de HTPPN. Se puede observar aumento de la presión en la arteria pulmonar, FOP, DAP con shunt dederecha a izquierda, desviación del tabique interventricular hacia el VI, sobrecarga de volumen de VD, aumento de la velocidad de flujo y NOCH de arteria pulmonar.

## V. Tratamiento:

El tratamiento se basa en lograr la vasodilatación pulmonar y mantener la presión arterial sistémica normal. Lo más importante es mantener niveles adecuados de oxígeno según saturación.

### Manejo inicial:

- Evitar hipotermia, evitar estímulos dolorosos, mantener estímulos mínimos y nutrición adecuada.
- Monitorización adecuada y presión arterial invasiva.
- Línea arterial para toma de exámenes, idealmente GSA preductales tomar de radial derecha.
- Mantener saturación preductal entre 91 y 95%, PaO<sub>2</sub> entre 60 - 80 mmHg y PCO<sub>2</sub> entre 45 y 55 mmHg. Balance hídrico estricto.
- Descartar acidosis, hipocalcemia, hipoglicemia, poliglobulia, anemia.
- Es de gran importancia mantener una sedación adecuada para lo cual se puede utilizar Fentanilo o Morfina. No se recomienda de rutina el uso de paralizantes musculares.
- Apoyo ventilatorio según clínica y requerimientos de oxígeno. Ante agotamiento ventilatorio o requerimiento de FiO<sub>2</sub> mayor de 0.6, se debe conectar a ventilación mecánica convencional.
- Medir en cada toma de GSA el índice de oxigenación para regular ventilación mecánica.
- Evaluar uso de VAFO si índice de oxigenación es mayor de 20 y iNo si IO mayor de 20 – 25.
- Considerar uso de surfactante (como uso no convencional) en caso de cuadro de base un SAM o una neumonía.
- Cuando se diagnostica sobrecarga de VD al ecocardiograma (HTPPN severa), se recomienda utilizar PGE1 para mantener el DAP abierto y reducir la sobrecarga de volumen en el ventrículo derecho.
- Si ecocardiograma muestra DAP con shunt de derecha a izquierda y a nivel del FO con shunt de izquierda a derecha significa falla de VI.
- Se debe mantener PAM mayor a 40 mmHg y un hematocrito mayor a 40%.
- Se debe evaluar y evitar activamente la hipotensión. Se adjunta tabla resumen de manejo con vaso activos según patología de base (6). Se sugiere iniciar Dobutamina y asociar luego Adrenalina, para mantener presión arterial media adecuada. Una vez lograda una presión arterial adecuada se puede usar la combinación adrenalina + Milrinona ( esta última por sus beneficios en la contractilidad y por ayudar a reducir la hipertensión vascular pulmonar). La adrenalina se parte titulando a dosis bajas (0,02 a 0,1 mcg/Kg/min ). La dopamina no debiera ser un medicamento de elección o como alternativa debido a que aumenta la hipertensión pulmonar. Considerar uso de hidrocortisona ante hipotensión persistente.

Acción en la vasculatura de los siguientes vasopresores e inótrópos: (Seminars in perinatology 40 (2016)174 – 188)			
AGENTE	Gasto cardíaco	Resistencia vascular sistémica	Resistencia vascular pulmonar
Dopamina	↑	↑↑	↑↑↑
Norepinefrina	↑ O sin efecto	↑↑↑	↓ O sin efecto
Vasopresina	↓	↑↑↑	↓
Dobutamina	↑↑	Sin efecto	Sin efecto
Milrinona	↑↑	↓↓	↓↓
Epinefrina	↑↑↑	↑↑↑	↑↑

### Uso de vasodilatadores pulmonares:

- El óxido nítrico inhalatorio (iNO) es un vasodilatador pulmonar selectivo dependiente del endotelio. Dentro de sus acciones se describe la inhibición del crecimiento del musculo liso bronquial, ser broncodilatador, mejorar la oxigenación al redirigir flujo sanguíneo de áreas poco aireadas a áreas mejor ventiladas (efecto micro selectivo) y se describe que podría generar una disminución del edema e inflamación pulmonar con un aumento secundario del surfactante.
- El uso de iNO está aprobado por la FDA en mayores de 34 sem de EG. Se ha descrito en modelos animales prematuros con EMH y una presión elevada de arteria pulmonar que algunos revierten con iNO, pero hasta el momento no se aconseja el uso rutinario precoz, rescate precoz o tardío de menores de 34 semanas.
- Debe ser utilizado en pacientes con pulmones bien reclutados.
- Alrededor del 30% de los pacientes no responden a iNO a 20 ppm y los estudios muestran que sólo un 6% de los recién nacidos con respuesta parcial a 20 ppm respondieron completamente usando dosis mayores. La respuesta ocurre de forma rápida por lo que se sugiere no prolongar esta prueba por más de 2 a 4 horas. Si se prolonga en los no respondedores, esto es deletéreo debido a que suprime la producción de óxido nítrico endógeno. Hay un porcentaje alto de pacientes con HDC que no responden a iNO y su uso puede ser deletéreo para la condición del paciente.
- Índices de oxigenación bajo 5 predicen un weaning exitoso con VPP de 69% y VPN de 91%.
- Cochrane recomienda el uso de iNO para mejorar IO y disminuir la necesidad de ECMO, pero no se ha demostrado que disminuya la mortalidad.
- El **Sildenafil** es un inhibidor de la PDE5 que se utiliza para evitar el rebote al suspender iNO. Se utilizará 1 mg/Kg/dosis cada 6 a 8 horas vía oral.
- La **Milrinona** es un inhibidor de la PDE3, tiene especial indicación cuando existe disfunción ventricular izquierda, pero el paciente debe tener una presión arterial media adecuada porque puede producir hipotensión. Se utiliza en dosis de 0,2 a 0,75 mcg/Kg/min en infusión continua. Se sugiere iniciar su uso con PAM normal y asociada con adrenalina.
- Se ha utilizado **Bosentan** (inhibidor de la endotelina 1) en pacientes no respondedores a iNO con buenos resultados. Su uso debe ser evaluado caso a caso. Dosis de 1 mg por kilo cada 12 horas vo.

### VI. Otras Recomendaciones: Se sugiere utilizar iNO en recién nacidos con índice de oxigenación mayor de 20 – 25.

- Partir con 20 ppm de iNO.
- Ver detalles en guía uso de óxido nítrico

- Se puede suspender si la dosis es de 1 ppm. En caso de presentar rebote, mantener 1 ppm por 24 horas y adicionar Sildenafil.

### **Criterios de derivación a Centro ECMO por HTPP/Falla respiratoria severa:**

Si se cuenta en centro de origen con iNO y VAFO, pero pese a su uso adecuado el recién nacido persiste grave, con índice de oxigenación mayor de 25 - 30 considerar el traslado a centro ECMO si cumple los criterios de selección para su ingreso.

#### **Criterios de selección para ingreso de pacientes a ECMO**

- Edad gestacional  $\geq$  34 semanas.
- Peso de Nacimiento  $\geq$  2 kg.
- Falla al manejo médico máximo (VAFO, iNO).
- Condición cardiopulmonar reversible.
- Ventilación mecánica  $\leq$  10 - 14 días.
- Acidosis metabólica inmanejable (Ph  $<$  7.15 por 2 h).
- Gasto cardíaco disminuido con etiología reversible.
- Ausencia de hemorragia intra craneana mayor.
- Ausencia de hemorragia incontrolable.
- Sin evidencia de daño cerebral masivo.
- Sin malformaciones o síndromes con pronóstico letal.
- Alta mortalidad pulmonar:
  - IO  $>$  35 - 40 en 2 o más gases.
  - PaO<sub>2</sub>  $<$  40 por 4 h (100% O<sub>2</sub>).
  - PCO<sub>2</sub>  $>$  100 en 2 gases.

**VII. Pronóstico:** Se describe una mortalidad de 10 a 20%. El 25% de los pacientes evolucionarán con secuelas neurológicas a largo plazo. Lo que ha demostrado disminuir la mortalidad es la existencia de protocolos y la monitorización adecuada del recién nacido.

#### **Bibliografía:**

1. Nicolas F.M. Porta, MD\*, Robin H. Steinhorn, MD. Pulmonary Vasodilator Therapy in the NICU: Inhaled Nitric Oxide, Sildenafil, and Other Pulmonary Vasodilating Agents ClinPerinatol 39 (2012) 149-164.
2. Keller P, Pulmonary hipertensión and pulmonary vasodilators. Clin Perinat. 2016; 43:187 – 202.
- 3.- Steinhorn R.H, advances in Neonatal Pulmonary Hypertension, Neonatology 2016;109:334-344.
- 4.- Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. Seminars in perinatology 40 (2016) 174 – 188.
- 5.- Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. Golombek S, Sola A. Neoreview, Vol 18, N° 5, May 2017.
- 6.- Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Mamta Fuloria, Judy L. Aschner. Seminars in fetal y neonatal medicine 2017.
- 7.- Pulmonary Hypertension Therapy and a Systematic Review of Efficacy and Safety of PDE-5 inhibitors. Pediatrics Volume 139, number 3, March 2017.

## Capítulo 28. Recién nacido Pequeño para la edad gestacional

Dra. Virginia Signorelli Segarra

### I. Introducción:

A través de la placenta difunden desde la madre los nutrientes y hacia ésta los productos del metabolismo fetal. El estado de nutrición y bienestar materno sumado al desarrollo placentario, son agentes limitantes del potencial genético de crecimiento del feto. Es fundamental conocer con exactitud la duración de la gestación, ya sea por fecha de última regla o por ecografía fetal precoz para poder evaluar de forma correcta el crecimiento fetal. El término pequeño para la edad gestacional (PEG) describe a un recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la medida establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional. En Chile utilizamos por consenso las curvas de crecimiento Alarcón/Pittaluga. En porcentajes consideraremos a los recién nacidos que caen en la curva menor al percentil 10 como PEG y a los que caen menor al percentil 3 como PEG severo. El término de PEG no describe el tipo de crecimiento normal o patológico, sino que solamente representa un resultado del peso al final de la gestación. Es un dato transversal. En cambio, el crecimiento intrauterino es un concepto dinámico, longitudinal y que engloba a todo proceso capaz de limitar o restringir, en la fase intrauterina, el potencial de crecimiento intrínseco del feto. La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) genera una caída en el carril de crecimiento fetal y puede ser que el recién nacido tenga una RCIU pero que no sea PEG, pero normalmente un PEG severo se asocia a una RCIU. Modelos matemáticos han estimado que los factores genéticos pueden explicar hasta un 38%, de las variaciones observadas en el peso al nacer. De este 38%, un 53% sería debido al genotipo materno, un 39% al genotipo fetal y un 5% al sexo fetal. En España se diferencia a los pacientes PEG en tres grupos: peso reducido, talla reducida y los de talla y peso reducido. Para esto es útil calcular el índice ponderal, que se calcula multiplicando el peso de nacimiento por 100 y dividiendo el resultado por la talla al cubo ( $IP = PN \times 100 / \text{talla}^3$ ). Los RN con RCIU tienen un IP más bajo, si el valor está por debajo del percentil 10 es un indicador de desnutrición fetal, y si es menor del percentil 3 indica compromiso nutricional severo.

En Chile habitualmente se clasifican los RN PEG como PEG simétrico o asimétrico:

- PEG simétrico: La disminución del crecimiento afecta todos los órganos, al perímetro craneal y a la talla. Habitualmente se presenta precoz en la gestación y es producido por factores del feto.
- PEG asimétrico: Se mantiene un perímetro craneano normal pero presentan compromiso parcial de la talla y del peso. Este tipo de RCIU se inicia en el segundo trimestre del embarazo por disminución de los nutrientes fetales, lo que limita el depósito de glicógeno y grasa.

El bajo peso al nacimiento es una de las causas más importantes de morbilidad en la infancia, y se asocia a un mayor potencial de problemas de salud en edades posteriores. Los recién nacidos PEG presentan un volumen cerebral disminuido que podría estar en relación con el deterioro cognitivo; en este sentido, estudios morfológicos realizados mediante resonancia magnética muestran disminución del volumen cortical, ya presente desde el nacimiento.

El compromiso del crecimiento cerebral afecta sobre todo al área del hipocampo, zona relacionada íntimamente con la memoria, y también a la densidad neuronal, el espesor y a la mielinización.

## II. Etiología:

1.- Causas Fetales: alteraciones cromosómicas, defectos genéticos, malformaciones congénitas, gestación múltiple, etc.

2.- Causas Maternas: edad menor de 16 años o mayor de 35 años, talla y peso bajos, malformaciones uterinas, paridad (nulípara o gran múltipara), intervalo menor de 6 meses entre embarazos, anteriores fetos PEG, malnutrición, infecciones crónicas, enfermedades crónicas, hipertensión crónica, preeclampsia, anemias, etc.

3.- Causas Placentarias: defectos de implantación, anomalías vasculares, infarto placentario, desprendimiento placentario, insuficiencia placentaria, etc.

4.- Causas Ambientales: desnutrición, fármacos, tabaco, alcohol, drogas ilícitas, infecciones prenatales (TORCH), etc.

## II. Complicaciones:

### COMPLICACIONES INMEDIATAS

- Parto prematuro.
- Asfixia perinatal.
- Alteración de termorregulación.
- Policitemia.
- Hipoglicemia e hipocalcemia.
- Hipotermia.
- Hemorragia pulmonar.
- Hemorragia cerebral.
- Trastornos de la coagulación.
- Enterocolitis necrotizante.
- Riesgo de muerte súbita.
- Alteración de la inmunidad.
- Mortalidad general aumentada.

### COMPLICACIONES TARDIAS

- Parálisis cerebral.
- Convulsiones.
- Retardo mental.
- Retraso desarrollo sicomotor.
- Alteraciones pondo estaturales.
- Hipertensión arterial crónica.
- Enfermedad coronaria.
- Diabetes.
- Accidente vascular encefálico.

## III. Manejo inicial:

1.- Atención inmediata del RN: debe ser realizado por personal capacitado en reanimación neonatal. Se debe tener especial cuidado en evitar la hipotermia.

2.- Monitorización metabólica: debe efectuarse hematocrito y glicemia capilar a las 2 horas de vida, seguimiento según evolución.

3.- Criterios de hospitalización: según evaluación de antecedentes maternos, severidad de RCIU, índice ponderal, peso de nacimiento, asfixia perinatal y patologías asociadas.

Los recién nacidos de término que son PEG, considerando también si son PEG severos, pueden estar en la habitación con su madre y no hospitalizarse si se mantienen asintomáticos, con termorregulación adecuada, hematocrito normal, glicemia capilar normal y si se alimentan sin dificultad, idealmente con leche materna. Los casos con peso menor a 2000 gramos, en nuestra unidad se hospitalizarán. Los recién nacidos prematuros mantienen al nacer sus mismos requerimientos nutricionales y tienen mínimas reservas de energía y micronutrientes. La evolución nutricional de un prematuro tiene impacto en indicadores a corto plazo (sobrevida, morbilidad, tiempo de hospitalización) y a largo plazo (crecimiento, desarrollo cognitivo, riesgo de síndrome metabólico). Se debe retrasar la alimentación enteral por 48 horas en casos de restricción del crecimiento intrauterino y que presentan doppler alterado. La primera alternativa debe ser la leche de su propia madre o leche donada, pero si no está disponible no debe retrasarse el inicio de aporte enteral, entregando en caso alternativo una fórmula en volúmenes mínimos.

#### **IV. Seguimiento del RN PEG:**

“Los PEG suelen tener una menor talla durante la infancia y la adolescencia, alcanzando en la edad adulta una talla aproximadamente una desviación standard ( DS) menor de la media. Pueden experimentar un crecimiento acelerado recuperador o *catch-up*, que tiene lugar en su mayor parte en los primeros 12 meses de vida y está prácticamente completado a los 2 años, alcanzando una talla superior a -2 DS en aproximadamente el 90% de los casos. En Europa, el tratamiento con rh-GH está aprobado en aquellos pacientes PEG que a los 4 años no hayan tenido un crecimiento recuperador o *catch up* y con talla inferior a - 2,5 DS y menor de - 1 DS. Las modificaciones del eje adrenal y gonadal durante el periodo prenatal pueden condicionar alteraciones en el proceso de la adrenarquía y de la pubertad, por lo que es importante mantener los controles con pediatra. El inicio y progresión de la pubertad son en general normales. Tienen mayor riesgo de presentar hipospadias y criptorquidia. Algunos estudios postulan la posibilidad de un incremento del riesgo futuro de cáncer de testículo en la edad adulta. Pueden verse afectadas la maduración y la función de las células de Sertoli y de Leydig. Las niñas PEG que realizan un *catch-up* postnatal rápido y exagerado, sobre todo de peso. Presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz debida a adrenarquía precoz marcada. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y los 9 años y es seguida de una menarquía que se adelanta alrededor de 5-10 meses. Los factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a insulina correlacionan de forma inversa con el peso a nacer y puede identificarse en adultos jóvenes una incidencia 6 veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer.”<sup>(1)</sup>

#### **Bibliografía:**

- 1.- Díez López I, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.anpedi.2011.08.003
- 2.- Guías nacionales de neonatología 2005, MINSAL.
- 3.- Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la rama de neonatología de la sociedad Chilena de Pediatría. P. Mena, P. Vernal, 2016.
- 4.- Julie R. Gooding, MD, Richard E. McClead Jr, MD. Initial Assessment and Management of the Newborn. *Pediatr Clin N Am* 62 (2015) 345–365.

**I. Introducción:**

Después del nacimiento, entre el 4 al 10% de los recién nacidos a término y prematuros tardíos recibirán ventilación a presión positiva (VPP), mientras que solamente de 1 a 3 de cada 1000 recibirá compresiones torácicas o medicamentos de emergencia. Debido a que no se puede predecir que niño requerirá apoyo extra al momento de nacer, siempre se debe tener preparado todo lo necesario para hacer frente a cualquier problema del recién nacido. Ante cada atención inmediata se debe evaluar los factores de riesgo perinatales, identificar al líder del equipo de reanimación, delegar tareas, identificar quien documentará los eventos y tiempos, determinar que suministros y equipo se necesitarán e identificar como solicitar ayuda adicional en caso necesario. La clave es conocer el entorno, anticiparse, planificar y comunicarse eficazmente.

En Clínica Bupa Reñaca todo parto menor de 35 semanas será recibido por el neonatólogo de turno por su posible ingreso a neonatología, según la norma actualizada de reanimación neonatal de la American Heart Association (AHA). El objetivo principal de la reanimación neonatal es la ventilación eficaz de los pulmones del recién nacido. Puede tomar hasta 10 minutos para que un recién nacido a término normal logre una saturación de oxígeno mayor a 90%. Es fundamental para la correcta realización de la reanimación, que se trabaje en equipo y con una comunicación fluida. Cada persona debe tener su rol asignado previamente, siendo el líder de la reanimación el neonatólogo.

**II. Equipo necesario en atención inmediata:**

- Al menos 1 individuo capacitado experto en reanimación neonatal. Si hay factores de riesgo al menos 2 individuos capacitados expertos en reanimación neonatal. Para una reanimación compleja se requerirán 4 o más personas.
- Cuna radiante prendida y a la temperatura adecuada.
- Mantas calientes, estetoscopio.
- Fuente de oxígeno con flujómetro. Mezclador de oxígeno fijado en 21% o entre 21% - 30% si el embarazo es menor de 35 semanas de edad gestacional.
- Ambú y Neopuff con mascarillas de distintos tamaños.
- Sondas de aspiración 8 o 10 F conectadas a succión entre 80 a 100 mmHg.
- Laringoscopio con hojas rectas tamaño 0 y 1.
- TET de distintos tamaños. Tener a disposición TET con entrada para surfactante.
- Máscara laríngea (tamaño 1) y jeringa de 5 ml.
- Bolsa plástica para mantener la humedad en recién nacidos menores de 32 semanas EG.
- Adrenalina 1:10.000 (0,1 mg/ml) y suero fisiológico.
- Set para cateterismo umbilical.
- Saturómetro con sensores y electrodos del monitor ECG.
- Pieza para aspiración de TET.

**III. Diagrama de flujo del programa de reanimación:**

Se divide en 5 bloques:

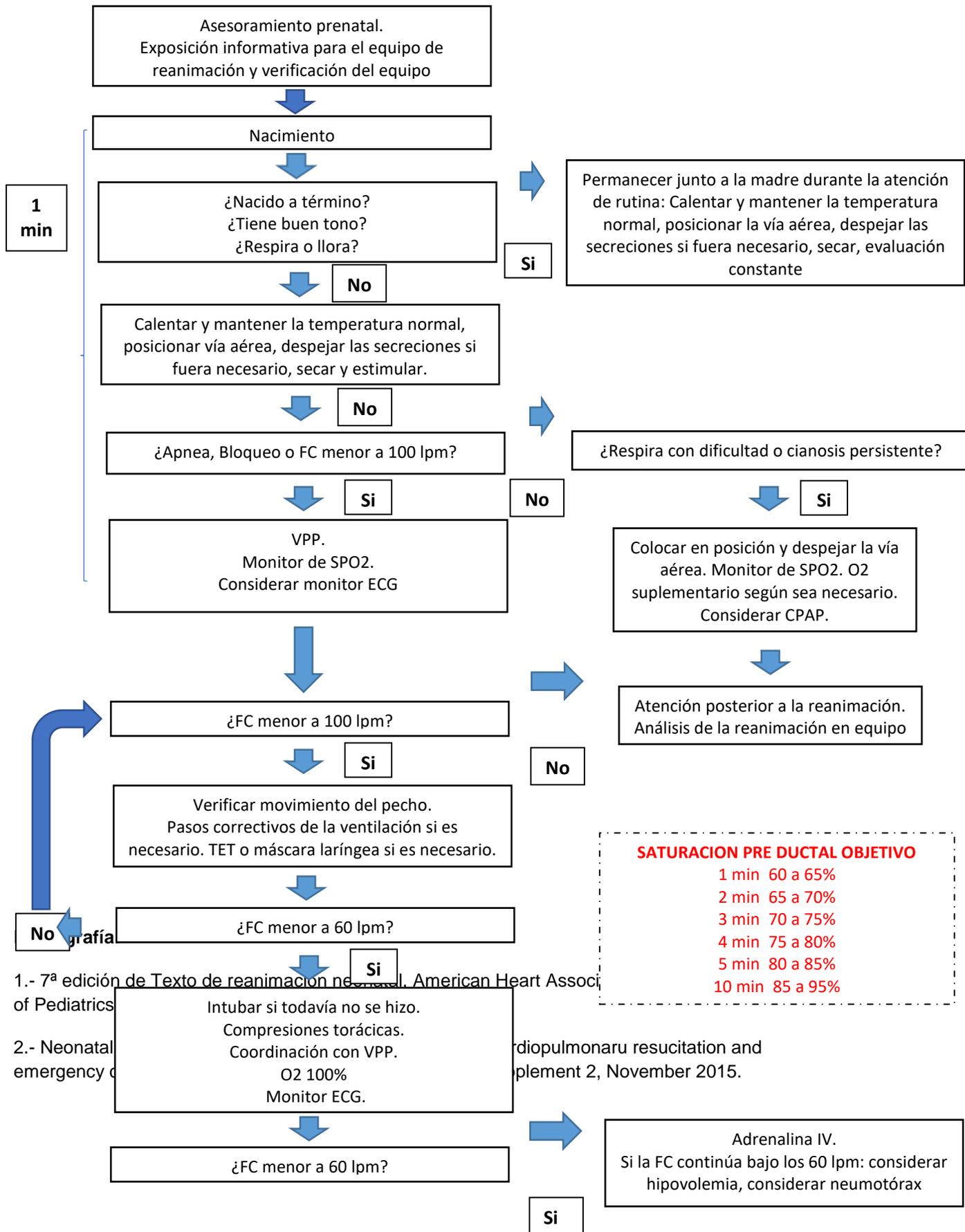
- 1.- Evaluación inicial: Determinar si el recién nacido puede permanecer con la madre o debe ser llevado a un calentador radiante para realizar más evaluaciones.
- 2.- Vías aéreas: Realizar los pasos iniciales para establecer una vía aérea despejada y apoyar la respiración espontánea.
- 3.- Respiración: Se administra VPP para ayudar a los recién nacidos (RN) con apnea o bradicardia. Otras intervenciones (CPAP u oxígeno) pueden ser adecuadas si el RN respira con dificultad o presenta baja saturación de oxígeno para la tabla correspondiente a los minutos de vida.
- 4.- Circulación: Si la bradicardia grave persiste pese a la ventilación asistida y efectiva, se ayuda a la circulación realizando compresiones torácicas coordinadas con la VPP.
- 5.- Fármaco: si la bradicardia grave persiste pese a la ventilación asistida y las compresiones coordinadas, el fármaco adrenalina se administra mientras continúan la VPP y las compresiones torácicas.

#### **IV. Puntos importantes durante la reanimación:**

- El pinzamiento del cordón debe realizarse entre 30 a 60 segundos en los RN vigorosos que no requieren reanimación. Cuando no sea posible, la ligadura tardía de cordón debido a que se requiere reanimación inmediata, se realizará ordeñamiento de cordón umbilical, sólo si los RN son mayores de 28 semanas de EG ( ver detalles en Guía Ligadura tardía de cordón).
- No se debe aspirar a todos los recién nacido por rutina.
- Líquido teñido con meconio y un recién nacido vigoroso puede permanecer con la madre para los pasos iniciales. Si el RN no está vigoroso, realizar primero los pasos iniciales en cuna radiante y utilizar pera de goma para eliminar las secreciones de la boca y la nariz. Si el RN no respira o su frecuencia cardíaca es menor de 100 lpm después de completarse los pasos iniciales, proceda con la ventilación a presión positiva (VPP). No intubar para succionar.
- Indicaciones para la VPP: apnea, respiración entrecortada, frecuencia cardíaca menor a 100 lpm, saturación de oxígeno por debajo del rango objetivo a pesar del oxígeno a flujo libre o CPAP.
- En todo RN siempre se debe realizar VPP con Neopuff como primera opción para aportar PEEP.
- La frecuencia de ventilación debe ser entre 40 a 60 ciclos minuto. Cuando se utiliza VPP se debe contar en voz alta: Ventila, dos, tres; Ventila, dos, tres. Diga ventila mientras se realiza una ventilación. Evaluar la frecuencia cardíaca después de 15 segundos de VPP.
- Regular Neopuff inicialmente con PIP de 20 y peep de 5, si la saturación no mejora aumentar PIM y peep.
- Si la frecuencia cardíaca no se puede determinar con un estetoscopio y el RN no está vigoroso, utilice un monitor electrónico de oxímetro de pulso o ECG.
- Si la VPP no es efectiva se deben realizar los pasos correctivos "MR.SOPA": M (máscara), R (re ubicación de la cabeza), S (succión en boca y nariz), O (abrir la boca), P (aumentar presión), A (alterne a otra vía aérea).
- Se puede utilizar un detector de dióxido de carbono para ayudar a evaluar la eficacia de la ventilación durante los pasos correctivos.
- Considerar el uso de máscara laríngea en los RN con anomalías congénitas que no permiten un sello adecuado con máscara facial, mandíbula pequeña, lengua grande y cuando no se logra intubar.

- Se debe iniciar compresiones torácicas cuando la frecuencia cardíaca del RN es menor de 60 lpm luego de al menos 30 segundos de VPP efectiva. Realizar 90 compresiones por minuto coordinadas con la ventilación ( U uno y dos y tres y ventila). Realizar la técnica de los dos pulgares.
- Reevaluar a los 60 segundos de iniciadas las compresiones.
- Utilizar adrenalina en preparación de 1:10.000 (0,1 mg/ml).
- Dosis Adrenalina endovenosa 0,1 a 0,3 ml/Kg/dosis, dosis intra traqueal 0,5 a 1 ml/Kg/dosis.
- Expansor de volumen: 10 ml/Kg/dosis en 5 a 10 minutos para casos de shock o antecedente de pérdida aguda de sangre. Se puede utilizar suero fisiológico o sangre O Rh negativa.
- No administrar bicarbonato de sodio.
- La ausencia persistente de frecuencia cardíaca detectable (APGAR 0) a los 10 minutos es un elemento pronóstico firme pero no absoluto de mortalidad y morbilidad graves, por lo que es razonable detener la reanimación, sin embargo, la decisión de continuar o suspender debe ser individualizada.
- Los RN que requirieron oxígeno suplementario o VPP después del parto deben ser evaluados de forma minuciosa para determinar su riesgo y necesidad de hospitalización.
- Ante la reanimación de un prematuro se debe contar con una bolsa plástica para envolver a los menores de 32 semanas, sin secar, y evitar así la pérdida de calor y humedad.
- La recomendación actual es iniciar la reanimación en prematuros con oxígeno entre 21 y 30%.
- Para disminuir las posibilidades de lesión neurológica en RN prematuros se debe manipular al RN con delicadeza, no colocar las piernas del RN sobre la altura de la cabeza, evitar la administración excesiva de presión durante la VPP o CPAP, no infundir líquidos intravenosos rápidamente, usar un oxímetro de pulso y utilizar gases sanguíneos para controlar y ajustar la ventilación y concentración de oxígeno.
- Para un neumotórax, el lugar a aspirar es el cuarto espacio intercostal en la línea axilar anterior o el segundo espacio intercostal en la línea clavicular media.
- Para un derrame pleural, el lugar a aspirar es el quinto o sexto espacio intercostal junto a la línea axilar posterior. Insertar un dispositivo de catéter percutáneo de calibre 18 o 20 en forma perpendicular al pecho justo sobre la costilla. Para un neumotórax dirigir catéter hacia arriba y para un derrame pleural dirigir el catéter hacia abajo.
- Los principios éticos de la reanimación neonatal no difieren de los que se siguen en la reanimación de un niño más grande o de un adulto.
- Se debe proporcionar un cuidado paliativo humano, compasivo y culturalmente sensible a todos los recién nacidos a quienes no se les inicie la reanimación o para quienes la reanimación no sea exitosa.

Al final de esta revisión se visualiza el esquema de reanimación actualizado de la séptima edición del manual de reanimación neonatal de la American Heart Association y la tabla de saturación pre ductal objetivo con la cual debemos regirnos durante la reanimación.



**Bibliografía:**

**Bibliografía:**

1.- 7ª edición de Texto de reanimación neonatal, American Heart Association y American Academy of Pediatrics.

2.- Neonatal resuscitation 2015 AHA guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Pediatrics Volumen 136, Supplement 2, November 2015.

**I. Introducción:**

Se describe que entre el 10 y el 12% de los recién nacidos presentan líquido amniótico teñido con meconio. Este hecho puede ser secundario a la madurez intestinal, al aumento en la peristálsis secundaria a la estimulación vagal producida por la hipoxia y el estrés. La aspiración de meconio puede ocurrir antes del nacimiento o durante el nacimiento. En Estados Unidos se reporta una incidencia de entre un 7 y un 22% en el año 1990, actualmente se describe una incidencia de 0,1 a 0,3 por cada 1000 nacidos vivos. La ocurrencia del síndrome de aspiración meconial (SAM) es más frecuente en los embarazos de post término, hipertensión materna, insuficiencia placentaria, oligoamnios, colestasia y consumo de drogas durante el embarazo. El meconio es una sustancia viscosa, estéril y sin olor que se acumula en el intestino fetal desde las 12 semanas de gestación. Se forma por una combinación de lanugo, agua, células descamadas, vermic, fluido amniótico, enzimas pancreáticas y pigmento biliar, lo que lo transforma en un irritante para las vías aéreas. Produce inflamación de las vías aéreas con inhibición y desplazamiento del surfactante. Estas características pueden llevar a la obstrucción de la vía aérea, neumonitis química, predisposición a infección y mal funcionamiento del surfactante.

En el nuevo protocolo de reanimación neonatal ya no se recomienda la aspiración de la vía aérea en los pacientes que nacen con líquido meconial y que no están vigorosos.

Se han propuesto los siguientes criterios de severidad clínica:

- SAM Leve: Con requerimientos de oxígeno de menos de 40% y por menos de 48 horas.
- SAM Moderado: Con requerimientos de oxígeno mayores de 40 % y bajo 60% por más de 48 horas, sin escapes aéreos.
- SAM Severo: Requerimiento de oxígeno mayor a 60% y a menudo se asocia a hipertensión pulmonar persistente (HTPPN).

**II. Clínica:**

- Hipoxia perinatal.
- Síndrome de distress respiratorio: Taquipnea, quejido, aleteo nasal, cianosis, retracción, etc.
- Neumotórax secundario a obstrucción de la vía aérea: abombamiento del tórax.
- Hipertensión pulmonar persistente.

**III. Diagnóstico:**

El Síndrome aspirativo meconial (SAM) se define como la presencia de dificultad respiratoria en las primeras dos horas de vida y que requiere oxígeno adicional para mantener una saturación mayor de 92% por al menos 12 horas de vida, en la ausencia de malformaciones de las vías aéreas, pulmonares o cardíacas.

Luego de evaluar la historia y clínica compatible con SAM se debe solicitar exámenes y descartar diagnóstico diferencial:

- Monitorizar saturación pre y post ductal.
- Gases arteriales: presentarán acidosis mixta secundaria a hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica.

- Radiografía de tórax: se observará las imágenes características de “panal de abeja”, puede presentar neumotórax y atelectasias.
- Búsqueda de infecciones: Hemocultivos, Hemograma, PCR.
- Realizar Ecocardiografía para evaluar la presencia de hipertensión pulmonar

#### **Diagnóstico diferencial:**

- Taquipnea transitoria
- Neumonía
- Neumotórax espontáneo
- Hipoplasia pulmonar
- Hipertensión pulmonar persistente
- Cardiopatía congénita cianótica
- Obstrucción de la vía aérea

#### **IV. Manejo:**

Se debe evaluar el grado de dificultad respiratoria del paciente y ofrecer tratamiento acorde a la clínica para prevenir su empeoramiento y el riesgo de hipertensión pulmonar.

- Hospitalizar en UCI si presenta un requerimiento de oxígeno igual o mayor a 30%
- Apoyo con oxígeno para mantener saturación preductal adecuada (entre 92 y 95% para RNT).
- Mantener ambiente térmico neutral y con estímulo mínimo para evitar agitación sicomotora.
- La alimentación enteral dependerá de la estabilidad hemodinámica y de los requerimientos de oxígeno.
- Iniciar antibióticos de forma empírica y suspender a las 48 horas si los hemocultivos y los exámenes descartan infección. El meconio es un buen caldo de cultivo para el crecimiento bacteriano, especialmente de gram negativos, pero no hay evidencia sobre el beneficio del uso de antibióticos en todos los pacientes con SAM.
- Un tercio de los pacientes presentan hipertensión pulmonar por lo que es importante realizar una ecocardiografía de forma precoz.
- Monitoreo hemodinámico estricto: ante la presencia de disfunción miocárdica por ecocardiografía realizar manejo según guía de HTPPN.
- Administrar surfactante en el recién nacido que requiere ventilación mecánica, idealmente indicar Curosurf 2,5 ml/Kg primera dosis y luego 1.25 ml/Kg segunda dosis de ser necesaria. En caso de no contar con Curosurf se debe administrar Survanta 4 ml/Kg/dosis.
- Según el grado de dificultad respiratoria evaluar la necesidad de entregar oxígeno por Halo, CPAP o ventilación mecánica. Si FiO<sub>2</sub> es mayor a 0.3 en halo, se recomienda pasar a Cpap con peep 5-6.
- Si FiO<sub>2</sub> es mayor a 0.6, se debe conectar a ventilación mecánica. Entre un 30 y un 50% de los casos necesitan ventilación mecánica.
- Evaluar la necesidad de ventilación de alta frecuencia (VAFO) si no responde a la ventilación mecánica convencional o si presenta escape aéreo severo.
- Evaluar la necesidad de óxido nítrico (NOi) si pese a VAFO el índice de oxigenación se mantiene entre 20 y 25 con evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.

V. **Pronóstico:** Se estima una mortalidad entre un 5 a un 10%.

Se ha asociado a un aumento en la mortalidad, la severidad de la enfermedad, asfixia perinatal asociada, parto fuera del hospital, necesidad de reanimación al nacer, presencia de neumotórax (8 a 20% de los casos) y la presencia de hipertensión pulmonar.

## **VI.**

Los pacientes con SAM pueden evolucionar con hipertensión pulmonar persistente y requerimiento de oxígeno domiciliario. Estudios han mostrado que el 20% de los pacientes que presentaron SAM y necesitaron ventilación mecánica, presentaron un retraso severo del desarrollo sicomotor.

### **Bibliografía:**

- 1.- Non Delivery room management of meconium aspiration Syndrome (MAS), Puneet Kumar Arora, Neoreview Vol 18, no. 3, Marzo 2017.
- 2.- ECMO: Soporte cardiovascular en neonatología. Javier Kattan.
- 3.- Meconium Aspiration Syndrome: Possible Pathophysiological Mechanisms and future potential therapies. Paal Helge Haakonsen. Neonatology 2015;107:225–230. DOI: 10.1159/000369373
- 4.- Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants (Review). El Shahed AI, The Cochrane Library 2014, Issue 12.

## **Capítulo 31. GUIA DE SEGUIMIENTO DEL PREMATURO MENOR DE 1500 GRAMOS O MENOR DE 32 SEMANAS PREVIO AL ALTA**

**Dra. Daniela Sandino - Dra. Virginia Signorelli Segarra**

### **INTRODUCCION**

Cuando los recién nacidos prematuros se estabilizan y salen de la unidad de cuidados intensivos, se inicia la segunda etapa en el tratamiento. En ese momento disminuyen las patologías agudas, pero se debe continuar manejando de forma adecuada la nutrición y las posibles secuelas que puedan haberse generado en las primeras semanas de vida.

Pasaremos a revisar los puntos más importantes que deben ser evaluados y cumplidos antes del alta de estos pacientes a su domicilio.

### **SEGUIMIENTO POR OBJETIVOS**

#### **1.- Peso, talla y perímetro craneal:**

Desde el momento en que se recupera el peso de nacimiento y se logra aporte enteral completo se inicia el período de crecimiento. En este periodo se busca obtener un crecimiento de peso, talla y cc, similar al percentil de nacimiento para esa edad gestacional, evitando la desnutrición intrahospitalaria.

Se considerará un crecimiento adecuado el aumento de peso de 15 a 20 gr/kg/día, aumento de talla de 1 a 1.2 cm semanales y aumento del perímetro craneal de 0,8 a 1 cm por semana. Para ello se puede llegar a aportes de 150 – 180 ml /kg/día con leche materna fortificada o fórmula de prematuro, siempre logrando crecimiento adecuado y evitando el depósito de grasa corporal desproporcionado. Se debe ajustar la fortificación en forma individualizada, graficar semanalmente peso, talla y CC en curvas de Fenton y controlando BUN cada 15 días. Mantener niveles de BUN entre 8 a 15 mg/dl. Si el crecimiento no es adecuado o el BUN es bajo se puede aumentar la fortificación hasta un 6% o 0.5 a 1gr /kg de aporte de proteína por día.

#### **2.- Anemia y déficit de hierro del prematuro:**

Además de su rol en el transporte de oxígeno, el hierro participa en la mielinización, metabolismo energético, neurotransmisores y varios sistemas enzimáticos del SNC. Se iniciará la suplementación de Hierro a los 15 días de vida con 2 a 4 mg/kg/d, lo cual mejora los niveles de ferritina, hemoglobina y hematocrito a las 12 semanas. Este aporte de hierro debe garantizarse durante todo el primer año de vida.

Las fórmulas de pretérmino aportan entre 2 – 2.7 mg/kg/d con volumen de 150 ml/kg y leche materna fortificada 0.2 – 2.4 mg/kg, lo que debe considerarse en el aporte total de hierro.

Se debe evaluar el riesgo de anemia con hematocrito cada 15 días. Para determinar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos utilizaremos la recomendación utilizada en unidad de neonatología de Boston, que considera un promedio de valores utilizados en estudios prospectivos de anemia.

### Indicaciones de Transfusión de Glóbulos Rojos en neonatos de pre término en % HCTO

Edad en días	Con soporte Respiratorio	Sin soporte Respiratorio
1-7 días	35%	32%
8-14 días	32%	28%
> a 15 días	28%	25%

### 3.- Enfermedad óseo metabólica del prematuro:

Desde la primera semana de vida se debe controlar la fosfemia, especialmente en niños con RCIU y uso precoz de aminoácidos. La mantención de estos niveles se realiza desde la primera semana con la adecuación de aportes en nutrición parenteral en base a Monofosfato de potasio fósforo inorgánico o en base a Glycophos fósforo orgánico. Mantener niveles normales evita la reabsorción ósea de este mineral, que eleva secundariamente el calcio sérico, generando calciuria secundaria por acción de la paratohormona.

Los niños de mayor riesgo son los que presentaron un peso de nacimiento menor de 1000 gr o menor de 29 sem EG, patología intestinal, dependencia de nutrición parenteral mayor a 4 semanas, displasia broncopulmonar severa, dependencia de diuréticos o uso de corticoides postnatales

En prevención secundaria se busca mantener un aporte adecuado de calcio y fósforo en la leche materna fortificada y fórmula de prematuro, para garantizar Calcio sérico > a 8.0 mg/dl y fosfemia > 6 mg/dl. Las recomendaciones de aporte total enteral de estos minerales serían: calcio 120-210 mg/kg/d y fósforo enteral 80 – 130 mg/kg/día.

Se debe controlar cada 15 días calcemia y fosfemia y fosfatasa alcalina. Mantener una excreción renal de fósforo > a 1.2 mg/dl, excreción renal de calcio > a 4.2 mg/dl y fosfatasa alcalinas menor a 300 UI.

Si fosfemia es menor a lo indicada o fosfaturia está baja se debe incrementar aporte de calcio y fósforo, realizar movilización pasiva de extremidades, revisar medicamentos y suspender diurético o corticoides si es posible y asegurar un aporte de vitamina D de 400 UI/día y eventualmente aumentar a 800 UI/día según evolución o determinación plasmática de vitamina D, la que debe ser > a 20 ng/ml (ó 50 nmol/l)

**4.- Zinc:** Se ha observado que el déficit de zinc en prematuros genera un enlentecimiento del crecimiento y una alteración del estado nutricional. Se ha visto que los niños de mayor riesgo son los alimentados con leche materna sin fortificación, niños con ostomías que determinaran déficit de este mineral, niños con dermatitis peri orificial crónica y niños con displasia que tienen uso crónico de diuréticos. Se recomienda una ingesta de 2 a 3 mg/kg/día estimando el aporte enteral. Las fórmulas de prematuro aportan 1.5 a 2.2 mg en 150 ml/kg, la leche materna fortificada 0.9 a 2 mg/día en 150 ml/kg. Considerando los altos requerimientos para lograr crecimiento recuperacional se recomienda aporte de 2mg/kg/d estimando el aporte enteral.

## 5.- Displasia Broncopulmonar (DBP):

Se debe realizar el diagnóstico de DBP según la definición de uso de Oxígeno por más de 28 días y posteriormente se debe clasificar de acuerdo con la severidad. Los niños con DBP deben tener una saturimetría nocturna sin oxígeno adicional por 12 horas normal, para garantizar su alta segura según la recomendación ministerial, además de realización de ecocardiografía a pacientes con displasia moderada y severa para descartar hipertensión pulmonar asociada, ya que su asociación determina un aumento de riesgo de hospitalización y muerte por patología respiratoria en el primer año de vida.

Si el paciente está en condiciones de alta, pero persiste con requerimientos de oxígeno se debe evaluar su alta con oxígeno domiciliario.

Recordar que los recién nacidos menores de 32 sem y/o <1.500 gr, tienen garantizada la administración de Palivizumab (anticuerpo IgG, humanizado antiproteína de fusión de VRS) 15 mg/kg /dosis/mensual, primera dosis 72 horas antes del alta, mensualmente en los meses de mayo a septiembre por activación de Ley Ricarte Soto.

## 6.- Neurología:

Se debe realizar las ecografías cerebrales según protocolo:

- Primera ecografía: entre 4-7 días de vida ( primer día es opcional)
- Segunda ecografía: a los 14 días
- Tercera ecografía: a los 28 días
- Cuarta ecografía: A las 40 sem de edad gestacional corregida.

Como evaluación básica en búsqueda de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular para determinar riesgo de compromiso neurológico a futuro, es recomendable evaluación por fisiatra y neurológica previo a alta para determinar signos clínicos sugerentes de alteraciones focales o piramidales previo a su alta y definir necesidad de derivación.

Durante toda su estadía es recomendable la realización de kinesioterapia motora con intervenciones para prevención de secuelas como plagiocefalia y estimulación de desarrollo neurológico adecuado, con técnicas de posicionamiento y estimulación precoz.

**7.- Retinopatía del prematuro:** Realizar interconsulta para realización de fondo de ojo y evaluación por oftalmología entre las 4 a 6 semanas de vida para cumplir con las garantías AUGE. Se debe realizar control periódico de acuerdo con los hallazgos en el fondo de ojo, para garantizar tratamiento con láser terapia si existe riesgo de desprendimiento de retina según los criterios oftalmológicos. El seguimiento se completa a las 44 a 46 semanas de edad gestacional corregida, cuando se completa crecimiento de retina.

**8.- Auditivo:** Evaluación y seguimiento por fonoaudiología desde las 32- 33 sem de edad gestacional para iniciar la estimulación de succión no nutritiva y lograr iniciar succión nutritiva a las 34-35 sem corregidas en forma progresiva. Realización de screening auditivo mediante PEAAT a las 34 - 36 semanas, control en un mes en caso de alteración. Con dos potenciales alterados se debe derivar a otorrinolaringología para realización de BERA, si este está alterado se debe decidir la instalación de audífonos idealmente antes de los 6 meses de vida en el caso de hipoacusia neurosensorial bilateral confirmada.

## **9.- Inmunizaciones:**

Mantener vacunas según programa nacional de inmunizaciones para prematuros:

- Hepatitis B al nacimiento
- BCG al alcanzar 2 kg de peso, si VIH materno negativo.
- Vacunaciones según programa PAI se deben realizar por edad cronológica con separación de al menos 28 días entre vacunas.
- En período de campaña de vacunación de influenza: vacunar a todos los familiares y cuidadores con vacuna anti-influenza.

## **10.- Social:**

En prematuros de seguimiento menores a 32 semanas y/o 1.500 gramos, beneficiarios de sistema de salud Fonasa, se debe contar con evaluación domiciliaria previo al alta para conocer los factores de riesgo de enfermedades infectocontagiosas, hacinamiento, condiciones de vivienda y acceso a centros de salud. Se recomienda iniciar coordinación de visita en cuanto se tenga estabilidad del paciente, ya que si visita no es adecuada, los padres deben contar con tiempo para solucionar las deficiencias observadas y repetir la visita domiciliaria. Esta visita debe ser aprobada antes de dar el alta del paciente.

## **11.- Programa de alimentación complementaria:**

Todo recién nacido de seguimiento Fonasa o Isapre tiene derecho a retiro de Fórmula de alimentación complementaria, para lo cual debe estar en control y seguimiento en su Isapre o en el policlínico de seguimiento en el hospital, con coordinación y entrega de leche el consultorio que le corresponda según domicilio.

## **12.- Control post alta:**

Previo al alta debe estar coordinado el primer control ambulatorio con su médico tratante o en el policlínico de seguimiento del hospital correspondiente según cada caso, donde se continuará y coordinará el protocolo de seguimiento de prematuro extra hospitalario.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- P. Mena, M. Milad y cols. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Rev Chi Pediatr :2016;87(4): 305-321.
- 2.- Guía Clínica de Displasia Broncopulmonar del Prematuro 2009. Ministerio de Salud.
- 3.- Guía Clínica AUGE 2010. Ministerio de Salud.
- 4.- Profilaxis de infección de VRS con Palivizumab para prematuros con y sin DBP. Ley Ricarte Soto.
5. Inder. Neuroimaging of the preterm Brain: Review and Recommendations. The Journal of Pediatrics. Junio 2021.

**I. Introducción:**

La saturometría es un examen utilizado para evaluar la estabilidad del paciente, en el que se objetiva a través de un instrumento, la cantidad de O<sub>2</sub> en la sangre. Para esto existen distintos modelos de saturómetros. La técnica se basa principalmente en dos principios: la pletismografía y la espectrofotometría de pulso, esta última permite detectar las proporciones relativas de la hemoglobina oxigenada y la hemoglobina desoxigenada, a través de la absorción de luz roja e infrarroja. Que la oximetría esté alterada en un prematuro no indica que su etiología sea una displasia broncopulmonar. El nivel de oxígeno en la sangre se puede alterar por anemias, apneas, dolor, hipertensión pulmonar, post anestesia, por reflujo gastroesofágico, por enfermedades respiratorias agudas o crónicas, etc. Está descrito que un 25 a 30% de los prematuros extremos desarrollan DBP y de estos, aproximadamente un 40% se darán de alta con oxígeno domiciliario.

El target de saturación diaria en los recién nacidos hospitalizados en el servicio de neonatología dependerá de su edad gestacional. En los prematuros, con requerimientos de oxígeno, se mantendrán saturaciones diarias entre 90% - 95%.

Los reportes relacionados a pacientes con DBP, refieren que una saturación bajo 93% se asocia a mayor riesgo de muerte súbita, mayor resistencia vascular pulmonar, mayor resistencia de vía aérea, mayor índice de apneas, mala ganancia de peso, alteraciones de arquitectura del sueño, como también alteraciones en el neurodesarrollo.

El oxímetro de pulso es bastante seguro para ser usado en la práctica clínica, con un error promedio de medición de 0,3 - 3%, según el equipo. En nuestra unidad contamos con monitores Massimo, los cuales son más precisos.

Ante la solicitud de saturometría continua a un paciente, es importante incluir los siguientes antecedentes del paciente: Edad gestacional, peso de nacimiento, edad cronológica, edad gestacional corregida, peso actual, diagnósticos, hematocrito y si se realiza con apoyo de oxígeno adicional. Así como también incluir una hoja de registro para anotar episodios de desaturación del paciente y actividades realizadas.

**II. Saturometría nocturna:**

Previo al alta se debe solicitar esta evaluación en todos los RNPT menores de 32 semanas que califican para el diagnóstico de displasia broncopulmonar con o sin O<sub>2</sub> en el momento de la solicitud del examen y que presentan una curva ascendente de peso, que se encuentran regulando temperatura en cuna, sin apneas por 7 días y alimentándose por succión de forma completa.

También se puede solicitar en caso de pacientes con antecedentes de apneas severas, de difícil manejo, que hayan requerido tratamiento prolongado con metilxantinas,

La saturometría continua nocturna, se debe realizar por un período mínimo de 8 a 12 horas, incluyendo período de sueño y al menos dos alimentaciones.

Se debe asegurar que los sensores y el monitor estén en perfecto funcionamiento al realizar el estudio. Previo a informar la saturometría, ésta debe ser editada, eliminando los artefactos para lo cual se debe revisar la hoja de enfermería conjuntamente. Se debe observar la forma y fluctuaciones de la curva, evaluar el promedio de saturación, porcentaje del tiempo con saturaciones bajo 90 – 93% y el índice de eventos de desaturación menor de 80%.

### **Evaluación de saturometría según la opinión de expertos (taller 2014)**

#### **(Guía utilizada actualmente)**

- Saturación Promedio:
  - 90 a 95 % hasta las 36 semanas de EGC.
  - 93 a 95 % en el mayor de 36 semanas de EGC
- En el < 36 semanas de EGC: No más del 10 % del tiempo con saturación bajo 90%.
- En el > 36 semanas de EGC: No más del 10 % del tiempo con saturación bajo 93%.
- No más del 5 % del tiempo con saturación menor de 85 %.
- No más de 1 evento de desaturación menor de 80% y menor de 20 segundos, sin bradicardia o taquicardia.
- Frecuencia Cardíaca entre 120 a 160 latidos por minuto.
- Ningún evento significativo o severo: Desaturación bajo 80% por más de 20 segundos, que no se acompañe de bradicardia, cianosis o hipotonía.
  
- Hay algunos neumólogos que, basados en la información de los últimos trabajos publicados, no están de acuerdo con algunos de los puntos previamente descritos. Uno de los puntos más discordantes es el tiempo de saturación menor de 90% tolerado, que en los equipos de marca Massimo no debería ser más allá de un 3 - 5%. Según la ATS ( American Thoracic Society ) en diciembre de 2019, la hipoxemia crónica se define como más del 5% con saturación menor a 93% o al menos 3 hallazgos de saturación menor a 93% en mediciones separadas.

### **III. Oxígeno domiciliario:**

Si el resultado de la saturometría es normal el paciente puede ser dado de alta. Si la saturometría no cumple con los parámetros previamente descritos, debe ser repetida 5 a 7 días después de la primera. Si la saturometría resulta alterada, es decir, el paciente requiere oxígeno a permanencia, se debe evaluar el alta con oxígeno domiciliario. Se ha visto que los pacientes que requieren y reciben oxígeno domiciliario, aumentan la tasa de crecimiento, disminuye la presión de arteria pulmonar, mejora la duración del sueño y disminuyen las consecuencias de una hospitalización prolongada. En estos pacientes candidatos a oxígeno domiciliario, se debe realizar interconsulta a especialista broncopulmonar para confirmar la dependencia de oxígeno y evaluar la estabilidad clínica, que permita el alta. Se debe evaluar adecuadamente la saturometría continua con oxígeno, para titular el flujo necesario. Es muy importante realizar educación a los padres y capacitación en el manejo de la oxigenoterapia.

## Bibliografía:

1. Hayes D. Home Oxygen Therapy for children An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *AJ of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019; Vol 199 (3);February 1.
2. Oyarzun I. *Neumology Pediatric* 2018;13(3):113-117
3. Askie. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4: CD 011190.
4. Cummings JJ. Oxygen targeting in Extremely Low Birth weight Infants. *Pediatrics* 2016; Volume 1 ( 38) number 2, e2 0161576.
5. Saugstad O. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology* 2014;105:55–63. DOI: 10.1159/000356561.
6. Taller de saturometría continua en prematuros, temas de Jahuel, Marzo 2014.
7. Lawrence Rhein. Reference values of nocturnal oxygenation for use in outpatient oxygen weaning protocols in premature infants. *Pediatric Pulmonology*. 2012; 47:453–459.
8. Pablo E Brockmann. Reference values for pulse oximetry recordings in healthy term neonates during their first 5 days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F335–F338. doi:10.1136/adc.2010.196758.
9. Robertson FA. Clinical evaluation of effects of signal integrity and saturation on data availability and accuracy of Masimo SE and Nellcor N-395 oximeters in children. *Anesth Analg*. 2004; 98:617-22.

### I. Introducción:

Durante la gestación, el parto y el post parto, el feto está expuesto a las patologías virales, bacterianas y parasitarias que la madre tiene o adquiere durante este proceso. Algunas de estas infecciones pueden ser traspasadas al feto y representar un riesgo para él. La infección del feto durante el embarazo puede generar diferentes complicaciones desde abortos, mortinatos, malformación, prematuridad, RCIU o enfermedad aguda, dependiendo del momento en que ocurra la infección respecto a la edad gestacional, la presencia o ausencia de inmunidad materna y el modo de adquisición de la infección. Muchos de estos virus, bacterias y parásitos generan alteraciones comunes en los fetos. El síndrome de TORCH es un acrónimo empleado para definir un cuadro clínico característico, compatible con una infección congénita y que permite un enfrentamiento ordenado y racional del cuadro.

Los microorganismos clásicamente incluidos son:

- Virus: CMV, Rubeola, Herpes simple, Herpes Zoster, Hepatitis A, B, C, Parvo virus B19, Enterovirus, VIH, Varicela.
- Parásitos: Chagas, Toxoplasma.
- Otros: Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Mycoplasma hominis.

### II. Mecanismos de transmisión:

El mecanismo de transmisión puede ocurrir de forma congénita o perinatal.

- Transmisión congénita: Transplacentaria (CMV, VIH, Rubeola, Herpes simple, Varicela zoster Hepatitis B, Parvo virus B19), ascendente (Herpes simple) o transfusión intrauterina (CMV, Hepatitis B, VIH).
- Transmisión perinatal: Parto (CMV, Herpes simple, Hepatitis B, VIH, Varicela Zoster) o Lactancia materna (CMV, VIH)

### III. Clínica:

- In útero: abortos, mortinatos, parto prematuro, RCIU, Hidrops fetal, Oligohidroamnios, Polihidroamnios.
- Recién nacido: petequias, púrpura, ictericia, corioretinitis, hipoacusia, cardiopatía congénita, microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, cataratas, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatomegalia, esplenomegalia, calcificaciones hepáticas.

El siguiente cuadro resume las alteraciones producidas según los agentes más comunes:

	<i>Toxoplasma gondii</i>	Virus rubéola	Citomegalovirus	Virus herpes simplex	<i>Treponema pallidum</i>	Virus varicela-zoster	Sepsis bacteriana
RCIU	+	+	+	-	-	+	-
Erupción, petequias, púrpura	+	+	+	+	+	+	+
Ictericia	+	-	+	-	-	-	+
Hepato/esplenomegalia	+	+	+	+	+	+	+
Microcefalia	+	-	+	+	-	+	-
Hidrocefalia	+	+	+	-	-	-	-
Calcificaciones intracraneales	+	-	+	+	-	+	-
Corioretinitis	+	+	+	+	-	+	-
Cataratas	+	+	-	+	-	-	-
Hipoacusia	+	+	+	+	-	-	-
Cardiopatía congénita	-	+	-	-	-	-	-

RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino. Ref. 5.

Rev Chilena Infectol 2016; 33 (2): 191-216

#### IV. Diagnóstico:

La anamnesis y la clínica nos permiten acercarnos a la etiología específica del cuadro y así poder solicitar los exámenes de laboratorio específicos para llegar al diagnóstico. Es fundamental conocer la inmunidad materna a estos agentes, es por esto que se sugiere solicitar exámenes serológicos de TORCH a las madres que inician su embarazo.

Exámenes resumidos según el agente:

- Citomegalovirus: en la madre evaluar serología IgM y seroconversión IgG. También se puede realizar PCR en sangre materna. En el recién nacido se debe realizar cultivo de orina Shell Vial en las primeras tres semanas de vida o PCR en LCR del recién nacido.
- Toxoplasma: solicitar IgM o IgA específica o títulos en ascenso de IgG durante los primeros seis meses de vida. También se puede diagnosticar a través de PCR en líquido amniótico o LCR.
- Rubéola: Serología IgG e IgM en la madre y el recién nacido. Si la infección ha sido muy precoz es posible no encontrar IgM por lo que el seguimiento con títulos en ascenso de IgG específica es de utilidad.
- Varicela: En la madre se puede realizar inmunofluorescencia en las vesículas de piel, al igual que en el recién nacido.
- Herpes Simple: En la madre realizar cultivo de secreción o de lesión con inmunofluorescencia de anticuerpos específicos.

- En el recién nacido solicitar PCR de las secreciones o de LCR. Es de gran utilidad para el seguimiento y decisión de
- suspensión de terapia antiviral en el caso de compromiso del SNC. La serología no es de utilidad en el RN.
  - Hepatitis B: en la madre buscar HBsAg y HBeAg, sin ambos son positivos aumenta el riesgo de transmisión fetal. En el recién nacido realizar la determinación seriada de HBsAg, anti-HBsAg y anti- HBcAg. Recién nacido con HBsAg positivos los primeros días de vida, indica transmisión transplacentaria. Si los HBsAg se mantienen positivos a los 2 o 3 meses, se plantea que la infección fue perinatal.
  - VIH y Sífilis: serología IgG (ELISA), en recién nacidos según la norma de manejo de la prevención de transmisión vertical del VIH y la Sífilis.
  - Parvovirus B19: solicitar serología IgM específica, títulos en ascenso de IgG o PCR para Parvovirus B19.
  - Chagas: se diagnostica demostrando parasitemia, ya sea con PCR, con método directo positivo o con niveles de anticuerpos específicos mediante reacción de inmunofluorescencia indirecta (R.I.F.I). También se puede evaluar la IgG del RN a lo menos dos diluciones más altas que su madre o persistencia de títulos de IgG después de los seis meses de vida o títulos en ascenso.

#### **V. Tratamiento de los agentes más frecuentes:**

##### **1. Citomegalovirus (CMV)**

El CMV es un virus de la familia herpes que afecta al 1 – 2% de los recién nacidos vivos. Se ha planteado que entre un 3 a un 5% de las mujeres susceptibles adquieren la infección durante el embarazo. La infección primaria es la de mayor riesgo para el feto, con 40% de probabilidades de infección fetal. Letalidad fetal de 10% en las infecciones primarias durante el embarazo.

De los fetos infectados solo un 15% nace asintomático, pero pueden presentar secuelas tardías. Posterior a la infección primaria se genera una infección latente que puede reactivarse. Puede generar múltiples complicaciones: hipoacusia, retraso del desarrollo sicomotor, alteraciones del lenguaje, alteración de la dentina y alteraciones visuales entre otros.

El tratamiento se realiza con Ganciclovir 10 mg/kilo/día cada 12 horas por 42 días vía endovenosa, solo en los recién nacidos con infección congénita más compromiso del SNC y alto riesgo de daño neurológico.

##### **2. Herpes simple**

Existen dos tipos de herpes simple (1 y 2) siendo el tipo 2 el responsable del 70% de los casos de infección en el recién nacido. La transmisión es mayormente intraparto en madres con lesiones activas, con una incidencia de 1 cada 3.000 recién nacidos vivos. Es fundamental la prevención y realizar una cesárea en las madres con lesiones genitales activas. Puede generar una infección diseminada, encefalitis o infección localizada. El tratamiento se realiza con Aciclovir 60 mg/kilo/día cada 8 horas por 14 días o 21 días si presenta compromiso neurológico. El compromiso ocular se trata con Viradabina al 3%.

### 3. Herpes Zoster (Varicela Zoster)

Las manifestaciones dependerán de la edad gestacional del feto. El mayor riesgo de varicela congénita ocurre en las primeras 20 semanas donde se presentará con microcefalia, corioretinitis, calcificaciones cerebrales y malformación de extremidades. Si la infección ocurre 4 semanas antes del parto el recién nacido puede presentar lesiones de varicela e infección grave, es por esto que las madres que han desarrollado el exantema en los últimos 5 días antes del parto, hasta 48 horas después del parto, deben recibir inmunoglobulina hiperinmune, en una dosis única intramuscular de 125 unidades y Aciclovir endovenoso 10 mg/kilo/dosis cada 8 horas por 7 días.

La inmunoglobulina hiperinmune contra varicela Zoster está recomendada en los siguientes casos:

- Mujeres embarazadas susceptibles.
- Recién nacidos en que las madres han comenzado la varicela 5 días antes del parto o 2 días después.
- Prematuros mayores de 28 semanas que estén hospitalizados y hayan sido expuestos postnatalmente, cuando se desconoce el estado serológico materno.
- Prematuros hospitalizados, expuestos postnatalmente, de menos de 28 semanas independiente del estado serológico materno.

Si no se dispone de inmunoglobulina hiperinmune se recomienda el tratamiento profiláctico en el recién nacido con Aciclovir 30 mg/kilo/día cada 8 horas vía endovenosa. Si el proceso es diseminado se debe utilizar Aciclovir 60 mg/kilo/día cada 8 horas por 14 días o por 21 días si hay compromiso neurológico. La real efectividad del tratamiento con Aciclovir en el recién nacido no está clara.

### 4. Rubéola

En Chile existe la vacunación como forma de prevención primaria. El riesgo de malformaciones congénitas ocurre solo si la infección materna se presenta antes de las 16 semanas de gestación. Dentro de las alteraciones clásicas que se producen destaca el DAP, Tetralogía de Fallot, cataratas, micro oftalmia, hipoacusia neurosensorial, microcefalia, RCIU, alteraciones hematológicas, lesiones cutáneas. No existe tratamiento específico.

### 5. Hepatitis A

Virus RNA que se transmite por vía entérica y que genera alteraciones hepáticas. No presenta transmisión transplacentaria. Se transmite durante el parto en mujeres con infección aguda en las últimas 2 semanas de embarazo, por lo que en estos casos se recomienda el uso de Gammaglobulina específica 0,5 ml intramuscular en el recién nacido.

### 6. Hepatitis B

Virus RNA que se transmite vía sanguínea, 10% por vía transplacentaria y 90% vía perinatal. El 90% de los recién nacidos infectados se hace portador crónico y de estos el 30% desarrolla cirrosis o cáncer hepatocelular en la adultez si no reciben la terapia adecuada. Excepcionalmente los recién nacidos que han adquirido infección transplacentaria presentan hepatitis al nacer.

Todo recién nacido hijo de madre HBsAg positivo debe recibir:

- Inmunoglobulina hiperinmune 0.5ml dentro de las primeras 12 horas de vida de uso intramuscular en un sitio diferente al de la vacuna.

- Vacuna anti hepatitis B dentro de las primeras 12 horas de vida, debe repetirse a los 30 días y a los 6 meses.
  - Los niños deben ser seguidos con serología con HBsAg / anti HBs 3 meses después de completadas las vacunas.
7. Toxoplasmosis

Enfermedad parasitaria producida por *Toxoplasma gondii*, secundario a la ingestión de carne insuficientemente cocida. Existe una sero prevalencia de hasta un 50% en la población chilena, por lo que la

infección primaria solo ocurre en el 1% de los embarazos y de estos solo el 40% presentará enfermedad aguda. La gran mayoría se los recién nacidos nacen aparentemente sanos, pero pueden desarrollar patologías posteriormente.

El recién nacido infectado sintomático o asintomático debe ser tratado con Pirimetamina 1mg/kg/día por tres días seguido por 1mg/kg cada 2 días + sulfadiazina 100mg/kg/día en dos dosis + ácido fólico 5 mg oral dos veces por semana. Esto se puede usar 21 días alternado con 4 semanas de Espiromicina 100mg/kg/día en tres dosis, especialmente en aquellos casos en que se quieran disminuir los efectos tóxicos. En caso de que presente coriorretinitis progresiva se recomienda el uso de Prednisona 1,5 mg/kg/día por 7 a 10 días.

El tratamiento es prolongado. Seguimiento de 1 año, con controles de hemograma, evaluaciones oftalmológicas y neurológicas cada tres meses y luego anual.

8. Enfermedad de Chagas

Infección parasitaria producida por el *Tripanosoma cruzi*, más frecuente en el norte de Chile. Si incidencia es de 1 cada 1000 recién nacidos vivos. Causa abortos y prematuridad. Riesgo de transmisión de 6 a 10%. En los recién nacidos provoca RCIU, hepatomegalia, ictericia, meningoencefalitis, convulsiones y coriorretinitis. El diagnóstico de elección es la PCR en sangre.

El tratamiento se realiza con Nifurtimox 5 a 10 mg/kilo/día fraccionado cada 12 horas, vía oral, por 60 días. Se recomienda iniciar con 5 mg/kilo/día e ir aumentando cada tres días hasta llegar a los 10 mg. Evaluar cada 15 días con hemograma y pruebas hepáticas. Control médico y serológico con PCR e IgG titulada a los 3, 6, 12 y 24 meses de finalizado el tratamiento. Si PCR persiste positiva después de los 6 meses evaluar posibilidad de repetir el tratamiento.

Bibliografía:

- 1.- Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. Rev Chilena Infectol 2016; 33 (2): 191-216
- 2.- Torch infections. Natalie Neu, Jennifer Duchon. Clin Perinatol 42 (2015) 77–103
- 3.- Tapia JL, Prado Ventura-Junca. Infecciones bacterianas. Manual de Neonatología. Editorial Mediterráneo, 2008, Cap 20, 229- 254.
- 4.- Red Book 2000. Report of the Committee on Infectious Disease 25<sup>th</sup> Edition.

## Capítulo 34. TRASTORNO DEL CALCIO, FOSFORO Y MAGNESIO

Dra. Virginia Signorelli Segarra

### I. Introducción:

El fósforo, magnesio y calcio son minerales de gran importancia para la formación adecuada y funcionamiento de músculos, huesos y neuronas del sistema nervioso central.

La nutrición fetal está íntimamente relacionada con la alimentación y nutrición de la madre. En el tercer trimestre del embarazo el feto absorbe y acumula a través de la placenta los minerales necesarios para su adecuado crecimiento, lo que aumenta hasta dos veces los requerimientos diarios en la mujer embarazada. Cuando un feto nace prematuro, especialmente antes del tercer trimestre, no se logra la acreción adecuada de estos minerales, lo que lleva a alteraciones en los primeros días de vida, pero también a déficit crónicos si no se realiza la corrección inicial adecuada.

### II. Trastornos del calcio:

A nivel sérico el calcio circula en el plasma 50% como calcio iónico, 40% unido a albúmina y 10% unido a aniones (fosfato, citrato y sulfato).

Al nacer la transferencia de calcio hacia el feto cesa bruscamente al cortar el cordón umbilical, siendo los valores normales de calcio sérico total de 8 - 9 mg/dl y de calcio iónico 4.4- 5.4 mg/dl a las 24-48 horas de vida. En su mayoría este descenso es asintomático y no requerirá tratamiento.

Su concentración es regulada estrechamente por la hormona paratiroidea (PTH) y la 1.25 dihidroxivitamina D (1.25(OH)<sub>2</sub>D o calcitriol, lográndose niveles normales a los 14 días de vida en RNT. En RNPT esto puede demorar más tiempo producto del aumento paradójico de la calcitonina, la inmadurez de receptores para PTH y Vitamina D.

Desde el nacimiento se recomienda un aporte diario de calcio de 130 mg/kg/día en RNT y de 150 mg/Kg/día en RNPT.

#### Hipocalcemia neonatal:

Por ser la fracción biológicamente activa, se considerará la medición de calcio iónico para diagnosticar alteraciones en los niveles normales de calcio, pero si no se cuenta con este examen se debe usar el valor de calcio total. Puede ser asintomática o sintomática, se pueden presentar apneas, convulsiones, temblores, aumento tono extensor, clonus, hiperreflexia, y laringoespasma. En RNPT menores 1500 g se considerará alterado un valor de calcio iónico plasmático < 4 mg/dl y de calcio plasmático total < 8 mg/dl. En RNPT > 1500 g y en RNT se considerará un valor de calcio iónico plasmático < 4.4 mg/dl y de calcio plasmático total < 8 mg/dl.

Existen múltiples causas de hipocalcemia, siendo las más frecuentes el régimen cero, hijos de madre diabética con mal control, asfixia neonatal, sepsis, déficit de magnesio, déficit de vitamina D y pseudo hipoparatiroidismo por hiperparatiroidismo materno. Se considera precoz si ocurre en los primeros 4 días de vida y tardío desde los 5 días de vida. La hipocalcemia asintomática generalmente es precoz y se resuelve sin tratamiento con un adecuado aporte diario de calcio, iniciando precozmente el aporte enteral de leche. Si la hipocalcemia es persistente o recurrente se debe evaluar niveles de fósforo y magnesio, solicitar estudio con niveles de PTH, nivel de vitamina D, proteínas totales, albumina y Rx de tórax para evaluar la presencia de timo.

En pacientes que reciben fórmula se puede realizar el cambio a una leche de alto contenido de fosfato como Similac PM60/40. La hipocalcemia sintomática es una urgencia que se debe manejar con bolos de calcio endovenoso 10 mg/kg ev o 1 - 2 cc/kg/dosis de gluconato de calcio al 10%. (1 ml = 9 mg calcio elemental) diluido al medio en agua bidestilada por infusión endovenosa en 10 - 15 minutos y repetir cada 6 a 8 horas. Se debe realizar monitoreo cardíaco por riesgo de bradicardia y arritmias. También se puede dar como infusión continua de 400-800 mg/k/día (4-8 ml/k/día =36-72 mg de Ca elemental).

En caso de hipocalcemia persistente pese a infusión continua de calcio se debe descartar hipomagnesemia e hiperfosfemia. En estos casos se puede utilizar calcitriol 0,25 a 0,5 gamas/día.

### **Hipercalcemia neonatal:**

La hipercalcemia neonatal puede generar depresión del SNC con hipotonía, letargia, mala tolerancia alimentaria, vómitos, constipación, poliuria, hipertensión arterial, nefrocalcinosis y bradicardia. En RNPT menores 1500 g se considerará alterado un valor de calcio iónico plasmático > o igual a 6 mg/dl y de calcio plasmático total mayor o igual a 11 mg/dl. Se considera severo un valor de calcio plasmático total mayor a 14 mg/dl. La principal causa es el exceso de aporte de calcio. Puede ocurrir también por hiperparatiroidismo (congénito, neonatal primario severo, secundario asociado a acidosis tubular renal) o por hipertiroidismo (la hormona tiroidea estimula la reabsorción ósea y por consecuencia produce aumento del calcio). También puede ocurrir por necrosis grasa subcutánea, por insuficiencia renal y por hipervitaminosis D entre otros.

Exámenes complementarios para el diagnóstico diferencial incluye medición de calcio, fósforo plasmático, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo urinario, niveles PTH y niveles de vitamina D. Solicitar ecografía renal y radiografía de mano y muñeca para evaluar hiperparatiroidismo (desmineralización, reabsorción subperióstica) o hipervitaminosis D (rarefacción submetafisial).

El tratamiento es de urgencia en pacientes sintomáticos o con calcemia mayor a 14 mg/dl, se debe expandir volumen con solución salina isotónica para hidratar y promover eliminación de calcio urinario. También se puede utilizar furosemida 1 mg/ kg cada 6 - 8 h ev para inducir calciuria. Se debe dar una dieta baja en calcio y se puede utilizar glucocorticoides en caso de hipervitaminosis A, hipervitaminosis D y necrosis grasa subcutánea por inhibición de la resorción ósea y absorción intestinal calcio. Corregir hipofosfemia con fosfatos inorgánicos oral o ev. Si hipercalcemia es severa no dar fósforo ev por riesgo de calcificaciones de tejidos no óseos. La paratiroidectomía con reimplantación autóloga puede usarse en hiperparatiroidismo neonatal persistente severo.

### **III. Trastornos del magnesio**

El aporte nutricional diario de magnesio para un recién nacido se describe entre 8 a 15 mg/Kg/día, siendo entre 7 a 10 mg/Kg/día en la primera semana de vida de los RNPT menores de 1000 gr. Se considera hipomagnesemia un valor de magnesio sérico menor a 1,6 mg/dl y se considera hipermagnesemia un valor de magnesio sérico mayor de 3 mg/dl. Actualmente es más común la hipermagnesemia por el tratamiento materno con sulfato de magnesio en prevención de parálisis cerebral en parto prematuro. El magnesio pasa a través de la placenta hacia la circulación fetal después de 1 hora de administrado el sulfato de magnesio ev a la madre. El magnesio es un mediador importante en la vía de la apoptosis celular secundaria a inflamación y daño hipóxico isquémico, disminuyendo la entrada de calcio a la célula dentro de otras funciones. El magnesio materno también compite con el metabolismo del calcio fetal, por lo que es importante evitar administraciones prolongadas de sulfato de magnesio.

La hipermagnesemia se ha asociado a mala tolerancia enteral, pero casos severos puede llegar a apneas, depresión respiratoria, letargia, hipotonía, hiporeflexia, alteración de la succión, disminución de la motilidad intestinal y retardo en la eliminación de meconio. Se debe controlar magnesemia en todos los RNPT en los primeros días de vida, especialmente en los que hayan recibido sulfato de magnesio y en los que cursan con hipocalcemia persistente. La hipomagnesemia se asocia a hipocalcemia sintomática, hipotonía y apneas, se ha descrito que la sintomatología aparece con niveles séricos menores de 1,2 mg/dl. Son factores de riesgo la nutrición parenteral sin aporte de magnesio, hijo de madre diabética, síndrome hipertensivo del embarazo, RCIU, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia, exanguineotransfusión, colestasia y síndrome poliúrico. Ante magnesemia menor de 1,6 mg/dl se debe administrar sulfato de magnesio al 50% 0,1 a 0,2 ml/Kg dosis endovenoso a pasar en 2 horas. En caso necesario se puede repetir el bolo a las 12 horas del primero. La calcemia se normaliza al corregir la hipomagnesemia.

#### **IV. Trastornos del Fósforo:**

El fósforo sérico se encuentra en una fracción ácido soluble, una soluble y otra como fosfato inorgánico. Su nivel normal es entre 4.5 – 9 mg/dl. Al nacer su aumento está relacionado con la gluconeogénesis donde se libera fosfato, hay menor filtración glomerular y menor respuesta tubular a la PTH. Posteriormente hay una absorción intestinal de más o menos el 90%, pero la retención es dependiente de la retención de calcio. El factor más importante en el pre término son los bajos depósitos de calcio y fósforo esqueléticos en comparación con el recién nacido de término. En el 3° trimestre del embarazo (entre las 24 semanas al término) la acreción de calcio es de 130 - 150 mg/k/d y fósforo 60 - 120 mg/k/d. La falla en lograr esta retención de calcio y fósforo esquelético en periodo post natal es el principal factor etiológico de la enfermedad ósea metabólica (EOM). Las recomendaciones de aporte diario son entre 60 -140 mg/kg/día, se debe tener presente que la leche humana no fortificada aporta 25 - 35 mg/dl de calcio y 10 -15 mg/dl de fósforo, lo que es insuficiente incluso si su absorción fuera del 100%. Niveles séricos menores de 5,5 mg/dl aumentan el riesgo de EMO.

##### **Hipofosfemia:**

Se define la Hipofosfemia como un nivel sérico de fósforo menor de 4.5 mg/dl en RNT y menor de 5 mg/dl en RNPT. Clínicamente se puede presentar letargia y alteración del tono muscular. Sus causas son variables pero generalmente corresponde a aporte insuficiente o al inicio de EOM en RNPT. El tratamiento de la hipofosfemia es el aporte de fosfato ya sea oral o endovenoso. Se debe administrar fósforo elemental 10 - 20 mg/kg/día y aumentar según tolerancia hasta un máximo de 40-50 mg/kg/día. (Jarabe de fosfato 1 ml= 12 mg P elemental vía oral o monofosfato de potasio al 15% 1 ml= 15 mg P elemental o bifosfato de potasio al 15% 1 ml= 34 mg P elemental vía oral o endovenoso) En RNPT con enfermedad ósea metabólica se debe fortificar la leche materna o dar fórmulas para prematuros enriquecidas con calcio y fósforo.

##### **Hiperfosfemia:**

Se define hiperfosfemia un nivel sérico de fósforo mayor de 9 mg/dl. Clínicamente es sintomático sólo si se asocia a hipocalcemia, ya que la hiperfosfemia inhibe la parathormona disminuyendo el calcio sérico. Puede ser secundario a asfixia neonatal, alto aporte de fósforo o hipoparatiroidismo. Se debe reducir el aporte de fosfato y manejar la hipocalcemia. Es preferible la leche materna, sin embargo si no está disponible usar fórmula con bajo contenido de fósforo como Similac PM60/40. Controlar niveles séricos a los tres días de iniciado el tratamiento.

Discontinuar suplementos de calcio gradualmente después de una semana y hacer cambio a fórmula habitual después de 2-4 semanas. Aportar suplemento oral de calcio 30-50 mg/kg/día en 4 dosis para aumentar relación de absorción calcio fósforo.

#### **Bibliografía:**

7. Maternal magnesium therapy, neonatal serum magnesium concentration and immediate neonatal outcomes. D. Narasimhulu et al. *Journal of Perinatology* (2017) 00, 1–7
8. Nutrición intrahospitalaria del prematuro: recomendaciones de la rama de neonatología de la sociedad chilena de pediatría. 2016.
9. Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates. K Yokoyama et al. *Early Human Development* 86 (2010) 187–191
10. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 1997; 350(9090): 1517–1518.
11. Guía Neonatal Hospital Carlos Van Buren.
12. *NeoReviews* Vol.10 No.8 August 2009
13. *NeoReviews* Vol.17 No.4 August 2016

**I. Introducción:**

La inserción de accesos vasculares centrales es uno de los principales procedimientos en las unidades de neonatología considerando su utilidad y el incremento del número de recién nacidos prematuros y gravemente enfermos. Estos nos permiten en general mantener un acceso central de uso seguro y prolongado, para extracción de muestras sanguíneas, monitoreo hemodinámico, nutrición e hidratación, uso de transfusiones y administración de fármacos. Se debe considerar control de su posición en las radiografías realizadas al paciente y control semanal en pacientes con catéteres de duración prolongada, puesto que pueden desplazarse y producir complicaciones severas.

**II. Tipos de catéteres:**

Existen diversos tipos, algunos de ellos de principal uso en nuestras unidades (\*):

**1. Catéteres Venosos:****a. Central:**

- i. Venoso Umbilical \*
- ii. De inserción periférica \*
- iii. De inserción central
  - 1. No tunelizado
  - 2. Tunelizado
  - 3. Reservorio

**b. Periférico:**

- i. Vía venosa periférica \*

**2. Catéteres Arteriales:**

- a. Arterial Umbilical \*
- b. Línea Arterial \*

**3. Acceso Intraóseo : uso excepcional y de emergencia**

Todos ellos se presentan en distintos materiales y características individuales :

	Policloruro de Vinilo (U)	Poliuretano (U)	Silicona (CCIP)
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez: fácil inserción</li> <li>• Transparente</li> <li>• Resistente</li> <li>• Flexible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez: fácil inserción</li> <li>• Pared fina</li> <li>• Durable y resistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso prolongado</li> <li>• Suave y flexible</li> <li>• Atraumaticos</li> <li>• Flota en sangre</li> <li>• Bio y hemocompatible</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez: tromboflebitis extravasación</li> <li>• Biocompatibilidad y resistencia química media</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aromáticos tornan amarillos</li> <li>• Menor resistencia química</li> <li>• Punta Intracardiaca (taponamiento)</li> <li>• Rigidez: tromboflebitis o extravasación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flexible: difícil inserción</li> <li>• Pared gruesa</li> <li>• Tolera menos presión</li> <li>• Riesgo de fractura</li> </ul>

### 1. Catéter venoso umbilical:

Corresponde a aquel que se inserta a través del muñón umbilical por la vena umbilical

#### Indicaciones:

- Reanimación
- Exanguineotransfusión
- Toma de muestras
- Medición PVC
- Líquidos con osmolaridad >800
- Drogas de uso central
- Plasmaféresis
- PN  $\leq$  1000 g
- RN en VMI

#### Contraindicaciones:

- Onfalocele
- Gastrosquisis
- Onfalitis
- Peritonitis
- NEC
- Cuadros hemorrágicos severos
- Compromiso vascular EEII.

El lumen recomendado para >3,5 kg es de 8 French y para < 3,5 kg de 5 French. La duración máxima para catéteres venosos umbilicales es de 14 días. Su inserción distal debe estar en la unión

de la vena cava inferior y aurícula derecha, es decir, entre T9 -T10 y diafragma. Su profundidad se puede determinar con distintas fórmulas, la más utilizada es en relación al peso:

**Shukla-Ferrara → (Peso Kg x 1,5) + 5,5 cm**

La forma alternativa es en relación a longitud morfométrica:

**Dunn → relación Hombro-Ombliigo cm**



Siempre realizar una evaluación posterior de su correcta inserción, el Gold Standard es la ecocardiografía, pero no siempre estará disponible, por lo que la radiografía de tórax abdomen anteroposterior y lateral será de elección.

Complicaciones :

- Infección
  - Torrente sanguíneo
  - Punta catéter
- Tromboembolismo o aéreo
- Endocarditis trombótica
- Perforación peritoneo
- Hipertensión portal
- Isquemia
- Neumopericardio
- Sangramiento
- Derrame y taponamiento cardiaco
- Arritmias cardiacas
- Perforación Miocárdica
- NEC
- Perforación colónica
- Necrosis Hepática
- Extravasación
- Oclusión o Migración

**2. Catéter arterial umbilical:**

Corresponde a aquel que se inserta a través del muñón umbilical en una de las 2 arterias umbilicales:

Indicaciones:

- Presión arterial invasiva
- Shock
- Toma de muestras
- $PN \leq 1000$  g
- RN en Ventilación invasiva

Contraindicaciones:

- Onfalocele
- Gastrosquisis
- Onfalitis
- Peritonitis
- NEC
- Cuadros hemorrágicos severos
- Compromiso vascular EEII

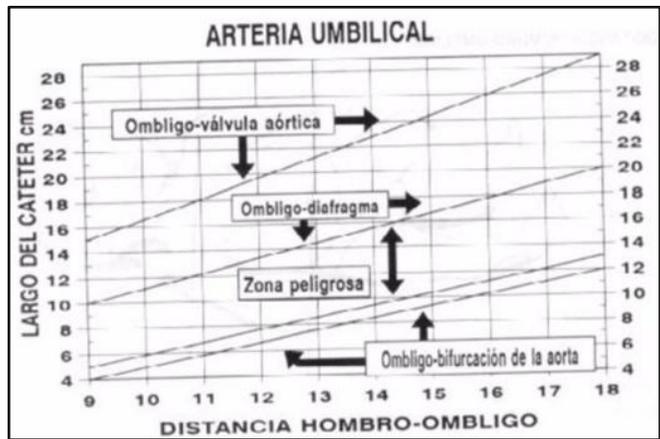
En general el lumen recomendado para  $>1,2$  kg es de 5 French y para  $<1,2$  kg de 3,5 French. Sólo se utilizan de un lumen. Su duración máxima es 5 días. Excepcionalmente se podría prolongar algunos días, en caso de paciente grave, donde no es posible obtener una línea arterial.

Su inserción distal debe estar sobre el diafragma, en aorta descendente a nivel de T7-T9. Su profundidad se puede determinar con distintas fórmulas, la más utilizada es en relación al peso:

**Shukla-Ferrara  $\rightarrow$  (Peso Kg x 3) + 9 cm**

La forma alternativa es en relación a longitud morfométrica:

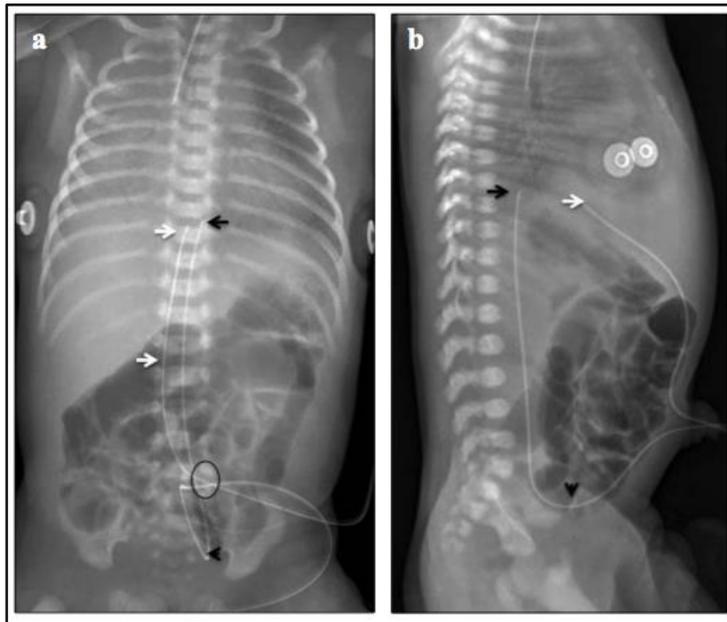
**Guía RWH  $\rightarrow$  Acrómio-clavicular a ombligo cm**



### Complicaciones:

- Eventos isquémicos
- Trombosis aorta
- Émbolo aéreo
- Sangramiento
- HIV
- NEC (rara)
- HTA
- Extravasación
- Perforación peritoneo
- Infección
  - Punta catéter
  - Torrente sanguíneo
- Oclusión o Migración

Para su uso adecuado se debe evitar eventos embólicos, por lo que no debe tener aperturas laterales. No existe diferencia entre el de poliuretano o polivinil, pero el siliconado podría ser menos trombogénico (inserción más dificultosa). La solución a infundir debe ser heparinizada con una concentración de 0,25 U de heparina por ml de solución fisiológica diluida ( suero fisiológico diluido al medio con agua bidestilada).



Radiografía AP y lateral de tórax y abdomen con CVU y CAU correctamente insertados

### **3. Catéter venoso central de inserción periférica:**

Corresponde a aquel catéter insertado desde una vena periférica, hasta un acceso central como las vena cava inferior o superior. Las venas periféricas de elección son:

- Basílica
- Braquial
- Cefálica
- Auricular posterior
- Temporal
- Yugular externa
- Axilar
- Safena interna y externa

#### Indicaciones

- Catéter de uso prolongado
- Soluciones de alta osmolaridad como nutrición parenteral
- Fármacos

#### Contraindicaciones

- Transfusión de sangre total
- Concentrados hemáticos
- Extracción de sangre
- Medición PVC
- Macromoléculas
- Celulitis o quemadura
- Lesiones cutáneas próximas sitio punción
- Flebitis y/o trombosis vena trayecto
- Contractura articular

Estos son finos catéteres de 23, 24 y 28 G o 1 a 4,5 Fr, de 1 o 2 lúmenes. Nunca utilizado en situaciones de urgencia. La longitud de inserción dependerá del sitio de punción e inserción final, vena cava inferior o superior:

- **Extremidad Superior Derecha**

Desde sitio de inserción con brazo en abducción (45-90°), hacia clavícula en hendidura de músculo esternocleidomastoideo, luego hasta primer espacio intercostal y región paraesternal, finalmente hacia 3er espacio intercostal en línea clavicular media

- **Extremidad superior Izquierda**

Desde sitio de inserción con brazo en abducción (45-90°), hacia línea medio clavicular y luego cabeza clavicular en inserción de músculo esternocleidomastoideo, luego hasta primer espacio intercostal y región paraesternal, finalmente hacia 3er espacio intercostal en línea clavicular media.

- **Extremidad Inferior**

Desde sitio inserción hasta altura sobre diafragma, 2-3 cm sobre ombligo, es decir, D7-8.

Si es insertado desde extremidad superior su adecuada posición corresponde a la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha afuera del pericardio y arriba de T2, desde extremidades inferiores su nivel corresponde sobre L4-5 o la cresta iliaca. Siempre se debe revisar posteriormente con radiografía de tórax y/o abdomen anteroposterior (y lateral), también puede ser evaluado mediando ecocardiografía según disponibilidad. La posición más adecuada de la extremidad en su visualización radiográfica es de acuerdo al sitio de inserción:

- Vena Basílica: aducción del brazo y flexión del codo
- Vena Cefálica: abducción del brazo y flexión del codo
- Vena Axilar: aducción del brazo, indiferente posición del codo

## Complicaciones

- Hemorragia
- Daños vascular
- Daño nervioso
- Perforación cardíaca
- Arritmias cardíacas
- Dificultad avance
- Oclusión o Migración
- Infección
- Trombosis o embolo gaseoso
- Flebitis
- Infiltración y extravasación
- Edema
- Dificultad extracción

### **III. Infección asociada a Catéter Central:**

#### **Prevención:**

1. Capacitación de todo el personal involucrado en instalación (IA)
2. Catéteres de poliuretano están asociados a menor frecuencia de infección (IIIB)
3. Catéteres de inserción periférica no presentan mayor riesgo de infección que otros y pueden ser insertados por profesionales médicos o no médicos (matrona/es) (IA)
4. Hasta el momento no existe evidencia suficiente que avale efectividad de catéteres impregnados con antimicrobiano.
5. No existe riesgo específico por el número de lúmenes, si no a la manipulación de estas (IA)
6. Se debe asegurar la instalación de cualquier CVC utilizando las máximas barreras de protección para impedir la contaminación del campo estéril. (IA)
7. Se debe utilizar antiséptico en la preparación de la piel del paciente antes de la instalación del CVC (IA). • Se deben respetar los tiempos de espera al aplicar un antiséptico específico para lograr su máximo efecto antes de la instalación (IA)
8. Se debe proteger el sitio de inserción de CVC con un apósito estéril (IA).

9. Capacitación de todo el personal involucrado en instalación (IA)
10. Catéteres de poliuretano están asociados a menor frecuencia de infección (IIIB)
11. Catéteres de inserción periférica no presentan mayor riesgo de infección que otros y pueden ser insertados por profesionales médicos o no médicos (matrona/es) (IA)
12. Hasta el momento no existe evidencia suficiente que avale efectividad de catéteres impregnados con antimicrobiano.
13. No existe riesgo específico por el número de lúmenes, si no a la manipulación de estas (IA)
14. Se debe asegurar la instalación de cualquier CVC utilizando las máximas barreras de protección para impedir la contaminación del campo estéril. (IA)
15. Se debe utilizar antiséptico en la preparación de la piel del paciente antes de la instalación del CVC (IA). • Se deben respetar los tiempos de espera al aplicar un antiséptico específico para lograr su máximo efecto antes de la instalación (IA)
16. Se debe proteger el sitio de inserción de CVC con un apósito estéril (IA).
17. Los equipos para administrar productos sanguíneos, NPT con lípidos o lípidos en forma aislada se deben cambiar cada 24 horas (IB)
18. Se deben desinfectar las puertas de entrada antes de acceder a los sistemas de infusión endovenosa (IA).
19. Desarrollar vigilancia activa (*Bundles*)
20. Retirar cateter cuando finalice su indicación de uso

#### Categorías para el diagnóstico:

1. **Colonización del catéter:** Crecimiento significativo de un microorganismo en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo del extremo distal del dispositivo,. No implica bacteriemia ni requiere de tratamiento antimicrobiano
2. **Flebitis:** Induración o eritema con aumento de la temperatura local y/o dolor alrededor del sitio de inserción del catéter.
3. **Infección del sitio de inserción:** Eritema, induración, mayor sensibilidad y/o exudado en un área de 2 cms en torno al punto de exteriorización, con o sin aislamiento de un microorganismo. Puede asociarse o no con otros síntomas y signos de infección, con o sin infección del torrente sanguíneo.
4. **Infección del torrente sanguíneo**
  - a. Relacionada a la infusión: Crecimiento del mismo microorganismo desde la infusión y desde hemocultivos periféricos, sin evidencia de otra fuente de infección.
  - b. Relacionada al catéter: Bacteriemia o fungemia con uno o más hemocultivos periféricos positivos, con manifestaciones clínicas de infección y sin otra fuente aparente. Además se deben cumplir al menos una de las siguientes condiciones:
    - i. Cultivo positivo del extremo del catéter ( $\geq 15$  ufc extremo distal por método semicuantitativo o  $\geq 100$  ufc cuantitativo) con identificación del mismo microorganismo que en la sangre
    - ii. Hemocultivos cuantitativos simultáneos a través del catéter y por venopunción con una razón  $\geq 4:1$  (sangre por catéter vs sangre periférica).
    - iii. Tiempo diferencial hasta detectar crecimiento bacteriano, al menos 2 horas entre el HC de catéter y el HC periférico, sólo en laboratorios que disponen sistemas automatizados.

#### Diagnóstico

1. Hemocultivos central y periférico
2. Cultivo de punta de catéter (técnica *Maki*)
3. Es indicativo de bacteriemia relacionada a CVC un tiempo diferencial de 120 minutos a favor del hemocultivo central con respecto del periférico

## 5. Indicaciones Generales de Retiro

1. Finalización de su indicación médica
2. Infección del torrente sanguíneo asociado a sepsis grave
3. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, Gram negativos o Cándida
4. Hemocultivos persistentemente positivos a *Staphylococcus coagulasa* negativo
5. Obstrucción o daño del catéter

## Bibliografía

1. Wei Ling Lean, Jennifer A Dawson, Peter G Davis, Christiane Theda. Accuracy of 11 formulae to guide umbilical arterial catheter tip placement in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* August 17, 2017
2. Catéteres Centrales de Inserción Periférica en Recién Nacidos. Documento del Grupo Español de Consenso en Terapia Intravenosa Neonatal. Mayo 2010
3. Anne Ades, MD, Craig Sable, MD. Echocardiographic Evaluation of Umbilical Venous Catheter Placement. *Journal of Perinatology* (2003) 23, 24–28
4. Natalia Simanovsky & Noa Ofek-Shlomai. Umbilical venous catheter position: evaluation by ultrasound. *Eur Radiol* (2011) 21:1882–1886
5. Gupta, MR Peesay and J Ramasethu Simple measurements to place umbilical catheters using surface anatomy.. *Journal of Perinatology* (2015) 35, 476–480
6. Isabel Fuentealba T Evaluación radiológica de catéteres en UCI neonatal Radiographic assessment of catheters in a neonatal intensive care unit (NICU). *Rev. chil. pediatr.* vol.85 no.6 Santiago Dec. 2014
7. JoDee Anderson, M.D., Douglas Leonard, M.D Umbilical Vascular Catheterization. *N Engl J Med* 2008;359:e18.
8. Rowena McMullan, FRACP; Adrienne Gordon, PhD Impact of a Central Line Infection Prevention Bundle in Newborn Infants. *infection control & hospital epidemiology* september 2016, vol. 37, no.9
9. Patricia García, Ernesto Payá Diagnóstico de las infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales , Roberto Olivares *Rev Chil Infect* (2003); 20 (1): 41-50
10. Pola Brenner F., Guillermo Bugedo T.ª Dolores Calleja Prevención de infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales R. *Rev Chil Infect* (2003); 20 (1): 51-69
11. Balain M, Oddie SJ, McGuire W. Antimicrobial-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related bloodstream infection in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9.
12. McMullan RL, Gordon A Antibiotics at the time of removal of central venous catheter to reduce morbidity and mortality in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3.

Dr. Felipe Rivera

**I. Definición**

El escape aéreo ocurre más frecuentemente en periodo neonatal que en otros momentos de toda la vida. Ocurre cuando el aire escapa desde el pulmón al espacio extra alveolar, donde normalmente no está presente. De esta forma existirá una variación según su localización:

*Frecuentes*

- Neumotórax
- Neumomediastino
- Enfisema intersticial
- Neumopericardio

*Menos frecuentes*

- Neumoperitoneo
- Enfisema subcutáneo

Inicia con ruptura del alvéolo por sobredistensión, secundario a atrapamiento aéreo o desigual distribución de aire, este diseca a lo largo del tejido conectivo perivascular a través del espacio pleural (neumotórax), hilio vascular (neumomediastino), espacio pericárdico (neumopericardio), tejido subcutáneo (enfisema subcutáneo), y espacio peritoneal (neumoperitoneo). El tejido conectivo perivascular es más abundante y menos disecable en los RNPT, esto predispone a atrapamiento aéreo espacio perivascular, es decir, enfisema intersticial.

### III. Incidencia

La incidencia depende de distintos factores como peso nacimiento, presencia de enfermedad pulmonar y método de detección. En forma global existe una incidencia de 1% en RNT, sin embargo se debe considerar que solo el 10% es sintomático. En RNPT la incidencia es mayor, estudio ingles informa incidencia de neumotórax 4,1% en RNPT con PN entre 500-1500 gr (año 2013). Si está sometido a presión positiva en la vía aérea la incidencia esperable según lo descrito por la literatura es 3-8%.

### IV. Etiología

- Enfermedad pulmonar: SDR, SAM, Neumonía, Taquipnea transitoria
- Ventilación Mecánica: PIM elevado, Vt excesivo, Ti excesivo, asincronía
- Prematurez
- Hipoplasia pulmonar
- Daño directo: aspiración TET, uso guía TET, instalación CVC
- Espontáneo

### V. Localización

Neumotórax:

-Definición: Escape aéreo en espacio virtual entre pleura parietal y visceral.

-Clínica:

- Signos SDR: taquipnea, quejido, palidez, cianosis
- Disminución voltaje complejo QRS
- Asimetría torácica, aumento diámetro lado afectado
- Disminución murmullo pulmonar
- Desplazamiento ápex hacia lado contralateral
- Neumotórax a tensión: aumento PVC y disminución retorno venoso, es decir, hipotensión, bradicardia e hipoxemia.
- Puede ser precedido por enfisema intersticial o neumomediastino
- Se asocia a aumento riesgo de HIV, EPC y muerte.

Diagnóstico:

- Alta sospecha en RN bajo VM con inexplicado deterioro de oxigenación, ventilación o hemodinamia.

- Disminución del murmullo pulmonar, asincronía movimiento tórax, distensión abdominal y descenso de hígado
- Transiluminación: luz fibroptica de alta intensidad en habitación oscura
- Radiografía Tórax: un gran neumotórax es fácil de observar en Rx AP, donde es posible observar el aire y colapso pulmonar, aumento de espacios intercostales, asociado a aplanamiento diafragma ipsilateral y desviación mediastino a contralateral. Pequeños neumotórax, requerirán además Rx lateral.
- Ecografía

#### Manejo

- Asintomáticos: Conducta expectante. No se debe entregar oxígeno adicional si la saturación con FIO2 ambiental es adecuada.
- SDR:
  - Entregar el oxígeno necesario para una saturación adecuada. No se debe hiperoxigenar.
  - La conducta dependerá de la evolución del SDR. Si está estable, sin aumento de los requerimientos, mantener conducta expectante.
  - Si está en VM, revisar el setting ventilatorio para manejo con mínimas presiones que permitan un volumen tidal adecuado (evitar o reducir baro y volutrauma).
  - Toracocentesis: puede ser la única intervención necesaria en aquellos no ventilados o como medida temporal en quienes requieran soporte ventilatorio invasivo o no invasivo, cuando el requerimiento de oxígeno va en aumento y aumenta el trabajo respiratorio. El procedimiento consiste en aspiración de aire mediante scalp vein 23-25 o angiocatéter 18-20, conectada a llave de tres pasos y jeringa. Se realiza a nivel de línea medio clavicular entre 2º y 3er espacio intercostal (EIC).
  - Tubo pleural: la instalación de un tubo endopleural, se aplica en caso de neumotórax a tensión o en casos de pacientes con deterioro clínico progresivo, a pesar de la punción evacuadora previa. Se realiza, instalación de tubo en espacio pleural anterior conectado a succión bajo trampa de agua a 10-15 cmH2O. Debe ser siempre evaluado con Rx Tx.
  - Generalmente resuelve en 2-3 días. Se puede realizar a nivel de línea medio clavicular entre 2º y 3er EIC o también en posición 5º EIC línea axilar anterior, drenaje con sonda endopleural nº 8 F (<1000gr), nº10 F (1000 a 2000 gr) nº 12 F (> a 2000 gr), procedimiento bajo sedoanalgesia, administración de lidocaína local 1% en piel y sitio de inserción de drenaje, incisión de piel con bisturí, ampliación de espacio con pinza Kelly, luego introducción de drenaje, fijación con puntos, a una profundidad de 3 a 4 cm, conectar a trampa de agua. bajo 2cm.

#### Neumomediastino:

-Definición: aire en el espacio mediastinal.

-Clínica: Mayoría asintomático

- Generalmente le precede un enfisema intersticial
- Puede presentar taquipnea y cianosis
- Disminución de ruidos cardiacos y aumento del diámetro anteroposterior del tórax.

Diagnóstico Rx Tx: si es de mayor tamaño es posible observar en proyección anteroposterior como halo de aire pericárdico, o en proyección lateral en retroesternal o mediastinal superior. Es más fácil de ver en proyección oblicua antero izquierda el signo de la vela ante mínimo aire en mediastino alrededor del timo alejándolo de la silueta cardiaca.

-Manejo:

- Usualmente resuelve en forma espontánea
- Seguimiento y observación de eventual desarrollo de otro tipo de escape aéreo

### **Enfisema Intersticial:**

-Definición: atrapamiento aéreo en el tejido perivascular del pulmón

-Clínica:

- Habitualmente se presenta en RNPT extremo en VM, comprometiendo 1 o ambos pulmones.
- Usualmente afecta dentro de las primeras 96h de vida
- Dependiendo de la gravedad, se observará un aumento gradual de hipoxemia e hipercapnia, requiriendo ascenso de parámetros ventilatorios.
- Puede preceder otro tipo de escape aéreo

-Diagnóstico:

- Rx: aparecen pequeñas imágenes quística radiolúcidas (1-4 mm) que pueden llegar a ser de gran tamaño (se debe diferenciar de patrón post uso surfactante), también aparecen imágenes lineales radiolúcidas no ramificadas de distinta longitud y grosor, en área medial y periférica de campos pulmonares (también diferenciar de broncograma aéreo).

-Manejo:

- No existe tratamiento específico
- Manejo es de soporte dirigido al adecuado intercambio gaseoso minimizando el riesgo de mayor escape aéreo con una adecuada técnica ventilatoria.
- Cuando es un enfisema intersticial moderado a severo, se puede manejar con VAFO para evitar más daño.

### **Neumopericardio:**

-Definición: aire en espacio pericárdico

-Clínica:

- Se puede presentar RNPT con SDR severo en VM que hayan presentado neumotórax o enfisema intersticial.
- Rara vez se observa en bebés sin apoyo ventilatorio
- Abrupto compromiso hemodinámico secundario a taponamiento cardíaco
- Bradicardia, hipotensión, aumento del trabajo respiratorio y cianosis
- Diminución de ruidos cardíacos

**-Diagnóstico:**

- Rx Tx AP aire que rodea al corazón
- Puede ser dificultoso diferenciar neumopericardio de neumomediastino
- Urgencia: Pericardiocentesis
- 

**-Tratamiento**

- Asintomático: observación
- Sintomático: disminuir presiones ventilador y drenaje mediante pericardiocentesis

**-Neumoperitoneo:**

- Escape en cavidad peritoneal
- Diagnóstico mediante Rx Abdomen
- En general presenta escasa sintomatología
- Debe diferenciarse de perforación intestinal.

**-Enfisema subcutáneo:**

- Regularmente se presenta en cara, cuello o región supraclavicular
- Diagnóstico mediante crépito a la palpación
- En general no presenta significancia clínica, a menos que comprima vía aérea

**Bibliografía:**

1. Caraciolo J. Pulmonary air leak in the newborn. UpToDate Ink, sep, 2019.
2. Ibrahim C. Causes and manegment of pulmonary air leak in newborns. Paediatrics and Child Health. 2009; 19:4.
3. Solis G. Tratamiento de los escapes aéreos de Neonatología. AN Pediatr Contin. 2013; 11(6): 350-3.
4. M [?] Jonget al. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frecuency ventilation in its prevention.. Journal of the Chinese Medical Association. 2012, 75:551-559

- I. Definición: La hemorragia pulmonar (HP) se refiere a la presencia de sangre fresca en tubo endotraqueal o en la tráquea. Corresponde a una condición descrita en recién nacido (RN) a término o pretérmino, con sus primeras descripciones a mediados del siglo XIX. Usualmente corresponde a un signo ominoso de deterioro clínico, caracterizado por vasoconstricción, mala perfusión, y deterioro respiratorio, junto a una caída en el hematocrito y alteraciones radiográficas características. AL examen anatomopatológico se define como la presencia de hematíes en el alvéolo y/o intersticio. De ocurrir en ambos lóbulos pulmonares se denomina HP masiva.
- II. Incidencia:  
Presenta una incidencia variable de 1-12/1000 RN vivos, incrementa en grupos de riesgo hasta 50/1000 RNPT o con antecedente de restricción de crecimiento intrauterino, en aquellos con peso <1.500 gr se encuentra entre 9-12%, y en RNPT de 23 y 24 semanas asciende a 86/1000.
- III. Presentación clínica y Patogenia:  
El momento de su presentación clínica fluctúa, en aquellos <28 semanas ocurre entre primer (24%) y segundo (33%) día de vida, por ello se relaciona como la principal causa de mortalidad de hasta 68% de RN durante la primera semana de vida, y en general de un 50%.

Existen diversos mecanismos descritos, y probablemente sea el resultado de diversas alteraciones confluentes:

- Falla Ventricular Izquierda, frecuentemente secundario a hipoxia, genera aumento de la presión capilar pulmonar edema y hemorragia
- Lesión endotelio microvascular; gatillado por oxígeno, sepsis, isquemia y/o endotoxinas; genera mayor transudado y filtración en el intersticio, llevando al edema hemorrágico, descrito por 3 fuerzas:
  - Tensión circunferencial: secundario presión transmural.
  - Tensión en la superficie del alvéolo
  - Tensión longitudinal: inflación pulmonar
- Disminución de la presión oncótica plasmática  
Todo esto refuerza la teoría que corresponde a un edema hemorrágico, mas que a un sangrado directo de las vías aéreas.

- IV. Factores de Riesgo

1. Prematurez
2. RCIU
3. DAP con shunt de izquierda a derecha
4. Injuria SNC: Asfixia /HIC
5. Trastorno Coagulación
6. Terapia Surfactante
7. SDR
8. Policitemia
9. Hipoxemia
- 10.
11. Coagulopatía: CID
- 12.
13. Ventilación Mecánica
14. Sepsis
15. Hipotermia
16. Género Masculino
17. Intubación en RNI
18. Transfusión hemoderivados
19. Parto Múltiple
20. Oxigenotoxicidad
21. Defecto ciclo de la urea
22. Aspiración de meconio
23. Hipotensión
24. Necesidad VPP en RNI
25. ECMO
26. Cardiopatía Congénita
27. Enfermedad Hemolítica
28. Enfermedad Autoinmune pulmonar

De estos factores, destacan:

- Ductus Arterioso Persistente: ante alto flujo por DAP con shunt de izquierda a derecha y alto flujo pulmonar se observa alta incidencia de HP
- Terapia Surfactante: mayor incidencia de HP clínica (2-10%). AL mejorar la función pulmonar reduce la RVP, aumentando shunt de izquierda a derecha a través de ductus e incrementa el flujo pulmonar.
- Coagulopatía: no es raro de ver en CID, no ocurre usualmente en trombocitopenia, enfermedad hemorrágica del RN o hemofilia

V. Diagnóstico:

- *Clínica:*
  - Comúnmente ocurre entre el segundo y tercer día de vida, súbito compromiso del estado general con palidez, cianosis, bradicardia o apnea, caracterizada por presencia de secreción rosada o sanguinolenta por la boca o TET. Usualmente se presenta hipotenso y poco reactivo. En RNT puede presentarse activo e inquieto secundario a la hipoxemia.
  - Como la causa más común en la falla ventricular izquierda se presenta taquicárdico y es posible auscultar soplo de DAP. También se puede observar hepatoesplenomegalia y edema, con murmullo pulmonar disminuido y crepitantes
- *Analítica:*
  - El hematocrito del fluido es 10-20 puntos menor que el de sangre circulante, y este hematocrito central desciende rápidamente. Se puede asociar hipoglicemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia y falla renal, además acidosis metabólica con severa hipoxia e hipercapnia.
  - Radiografía de tórax con blanqueamiento de campo pulmonar comprometido y raramente presenta un patrón lobar

VI. Tratamiento

1. Reanimación: permeabilizar vía aérea mediante succión, intubar y/o incrementar presión del ventilador. Volumen circulatorio asegurado, considerar transfusión de glóbulos rojos (GR), plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas.
2. Ventilación: dado la gravedad, requerirá ventilación mecánica invasiva, pudiendo requerir PIM máximas elevadas. Se puede considerar un aumento en el PEEP, para mantener reclutamiento alveolar a 6-7 cm de H<sub>2</sub>O transitoriamente y bajar según evolución y volúmenes tidales adecuados para no sobredistender el pulmón.

El Ti se puede prolongar 0.4 - 0.5 debido al aumento en la constante de tiempo. En algunos casos puede ser necesario uso de VAFO, si los niveles de PMVA exceden lo aceptable. Calcular índice de oxigenación y guiarse según pauta de VAFO ( ver detalles en Guía VAFO).

3. Surfactante: Se puede considerar como uso no convencional de surfactante en paciente grave que no responde a medidas anteriores.

4. Hemodinamia: reponer volumen circulante, reevaluación de signos de falla cardiaca y edema pulmonar. Considerar uso de volumen, inótrupos y hemoderivados como GR para corregir anemia, y PFC para trastorno de coagulación. Puede requerir diuréticos ante sobrecarga de volúmenes. La Vitamina K debe ser indicada para corregir protrombinemia. EL factor VII recombinante activado puede ser utilizado en hemorragia pulmonar severa refractaria en RNPT de muy bajo peso, presenta la ventaja de corresponder a bajo volumen (50mcg/kg).
5. Antibióticos : Considerando la sepsis como gatillante de hemorragia pulmonar, según historia clínica se debe considerar ATB de amplio espectro.

#### VII. Pronóstico

La hemorragia pulmonar, corresponde a un evento catastrófico de alta mortalidad, que dependiendo del grado de prematurez y su causa, varía entre un 33-75% (<750g 71%, 750-999g 61%, 1000-1500g 17%). Se asocia a mayor riesgo de DBP, parálisis cerebral, retraso cognitivo, convulsiones y leucomalacia periventricular.

#### Bibliografía

1. Ahmad KA, Bennett M, *et al.* Morbidity and mortality with early pulmonary haemorrhage in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018.
2. Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
3. Bendapudi P, Narasimhan R. Causes and management of pulmonary haemorrhage in the neonate. *Paediatrics and Child Health* 22:12, 2012.
4. Riad Abou Zahr, Ahmad Ashfaq and Mary Marron-Corwin. Neonatal Pulmonary Hemorrhage. *NeoReviews* 2012;13:e302.
5. Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:316-22.
6. Tapia JL, Gonzalez A. *Neonatología* 4ª edición, Chile.

**I. Introducción:**

Limite de viabilidad (LV) o periviabilidad, concepto complejo y multivariable, dependiente de factores diversos, como biológicos, psicológicos, sociales, económicos y legales. Siendo, además, cambiante en el tiempo, ya que las posibilidades de supervivencia de un RN prematuro extremo han ido aumentando progresivamente, asociado a los conocimientos y tecnologías disponibles, también variable según su disponibilidad geográfica y económica, o aceptación según las creencias familiares. Entendemos como LV, el grado mínimo de madurez fetal o edad gestacional (EG) que asegura unas probabilidades razonables de supervivencia sin discapacidad mayor fuera del útero. Es aquí donde surge una primera dificultad, determinar la EG, la cual depende de una FUR segura o ecografía precoz, fuertemente ligado a la estimación de peso fetal y peso de nacimiento. Actualmente las técnicas de ecografía obstétrica entregan un margen de +- 3 - 5 días en aquellas realizadas en el primer trimestre y de +- 1-2 semanas en las del segundo semestre, y en cuanto al peso un rango de +- 15-20%, el cual podría incrementar en RCIU.

**II. Pronóstico:**

La alta morbimortalidad en este grupo de pacientes y la incertidumbre respecto al pronóstico, suponen una dificultad para establecer con precisión individual el momento de viabilidad. Como se estableció, el pronóstico del RN es variable, es así como la bibliografía entrega diversos datos que nos pueden orientar a nuestro manejo e información a entregar a los padres, por ejemplo:

- Japón muestra sobrevida a las 22 semanas de 31% y a las 23 semanas 56%, con aumento significativo en score neurológico (seguimiento a 3 años de vida) y también concordante con aquellos < 500g.
- España a las 22 semanas 12,5% y 13,1% a las 23 semanas
- Inglaterra 17,9% a las 22 semanas, 35,9% a las 23 semanas y 34% con peso <500 g (al alta).
- Estados Unidos muestra una sobrevida al alta de 9% a las 22 semanas y 49% a las 23 semanas.
- México informa sobrevida de 0% a las 23 semanas (año 2013).
- Singapur 20% entre 21-23 semanas.

Por lo visto, la tasa de sobrevida también se verá afectada según al momento en que se defina la sobrevida:

Survival %	Study cohort (n = 60)*	UK EPICure (n = 811) <sup>9</sup> (EPICure 2) (n = 1351) <sup>10</sup>	French Epipage* (n = 558) <sup>11</sup>	USA NICHD (n = 4160)* <sup>12</sup>	Belgium Epibel (n = 175)* <sup>13</sup>	World review* (n = 5578) <sup>14</sup>
≤23 weeks	20.0 %	9.1% to 19.9 % (0 to 18%)	16% to 22 %	6% to 26 %	0 to 5.5 %	0 to 41 %
24 weeks	60.9 %	33.6 % (41 %)	37 %	55 %	29.2 %	16% to 70 %
25 weeks	70.4 %	52.1 % (63%)	58 %	72 %	55.5 %	44% to 85 %

Al evaluar el concepto “sin morbilidad mayor” la estadística muestra lo siguiente, Singapur reporta tasas de discapacidad moderada-severa del 100% de 21 a 23 semanas a los 2 años y retinopatía severa también de 100% en el mismo rango.

### Desarrollo Neurológico

	Study cohort*	EPICure		Moderate-severe disability (at 5 years old)	Moderate-severe disability (at 6 years old)
	Moderate-severe disability (at 2 years old)	Moderate-severe disability (at 30 months old)			
≤23 weeks	100 %	27 %	≤23 weeks	-	63 %
24 weeks	44.4 %	30 %	24 weeks	16.7 %	51 %
25 weeks	33.3 %	30 %	25 weeks	22.2 %	40 %
	MDI <70 (at 2 years old)	MDI <70 (at 30 months old by Bayley's)		IQ <70 (at 5 years old by SBIS)	IQ <70 (at 6 years old by K-ABC MPC score)
≤23 weeks	100 %	27 %	≤23 weeks	-	25 %
24 weeks	33.3 %	30 %	24 weeks	0 %	27 %
25 weeks	13.3 %	30 %	25 weeks	11.1%	17 %

### Desarrollo Neurológico y Mortalidad (NICHD)

Gestational Age (In Completed Weeks)	Death Before NICU Discharge	Outcomes at 18 to 22 Months Corrected Age**		
		Death	Death/ Profound Neurodevelopmental Impairment	Death/Moderate to Severe Neuro- developmental Impairment
22 Weeks	79%	80%	90%	95%
23 Weeks	63%	63%	76%	87%
24 Weeks	40%	41%	55%	70%
25 Weeks	23%	24%	37%	54%

**Nuestra Región: Hospital Dr. Gustavo Fricke 2006-2018**

EG	Total	Fallecidos	Sobrevida
23 sem	75	71	5%
24 sem	113	77	32%

Peso Nac.	Total	Fallecidos	Sobrevida
<500 g	24	24	0%
500-749 g	214	139	35%

**Mortalidad**

Birth Weight Percentile	Prenatal Steroids	Gestational Age (weeks)			
		26	25	24	23
>75 <sup>th</sup>	Yes	0%	17%	34%	51%
	No	22%	39%	56%	73%
25-75 <sup>th</sup>	Yes	16%	33%	50%	67%
	No	38%	55%	72%	89%
<25 <sup>th</sup>	Yes	32%	49%	66%	83%
	No	54%	71%	88%	100%

**For Multiple Births Add 7%**

Risk Factors and Estimation Tool for Death Among Extremely

Premature Infants. Pediatrics 2010;125:696–703

**III. Conducta relacionada al inicio de reanimación neonatal:**

Todos estos datos nos presentan la información necesaria para entregar a los padres con datos estadísticos concretos, a corto y a largo plazo.

Según recomendación de distintos grupos internacionales, **se sugiere:**

**No recomendado Iniciar maniobras de reanimación en:**

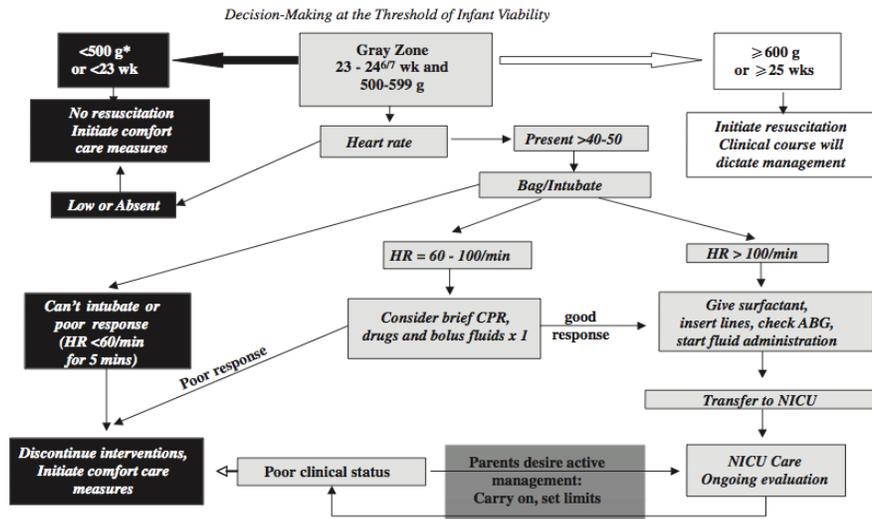
1. <22 semanas
2. ≤ 400 gr (excepto RCIU o vitalidad extrema)
3. Malformaciones congénitas, como Anencefalia
4. Trisomía 13 o 18

En cualquier caso, el límite por debajo del cual las medidas de soporte vital no serían beneficiosas para el paciente y por lo tanto no deben ser aplicadas y aquel otro límite por encima del cual no aplicarla, podría no ser éticamente justificable, no es un límite nítido. El cambio en el pronóstico es gradual, de manera que existe una zona de incertidumbre en la que la controversia es máxima y donde la valoración del balance riesgo – beneficio para el paciente podría servir de criterio para valorar si la intervención es o no razonable en cada caso individual.

De esta forma se inserta el concepto de “zona gris” en la reanimación neonatal, el cual también presenta variaciones según la realidad local, por ejemplo:

- Suecia: 22-23 semanas
- Reino Unido 23-24 semanas
- Países Bajos: 24-26 semanas

En el año 2008 se presenta flujograma ampliamente utilizado:



Limits of viability: definition of the grey zone. Journal of Perinatology (2008) 28, S4–S8

### Sí está recomendado iniciar Reanimación:

En base a la evidencia actual se sugiere iniciar reanimación a todo RNPT **≥25 semanas** por la alta probabilidad de sobrevida y menores secuelas. El manejo deberá ser siempre individualizado, el NICHD Neonatal Research Network (NRN) nos entrega la siguiente plataforma para determinar pronóstico individual según antecedentes, no olvidando que fue realizado con una población en particular, considera EG, PN, Sexo, Maduración corticoidal, Gemelar:

www1.nichd.nih.gov/about/org/der/branches/ppb/programs/epbo/Pages/epbo\_case.aspx

Health & Research Grants & Funding Training, Education & Career Development News & Media

Home > About NICHD > Organization > Division of Extramural Research (DER) > Extramural Scientific Branches > Pregnancy and Perinatology Branch (PPB)

**About NICHD**

**Institute Overview**

**Organization**

- Organization Chart
- Office of the Director (OD)
- Division of Extramural Research (DER)
  - Extramural Scientific Branches
    - Child Development and Behavior Branch (CDBB)
    - Contraceptive Discovery and Development Branch (CDDB)
    - Developmental Biology and Structural Variation Branch (DBSVB)
    - Fertility and Infertility (FI) Branch

**NICHD Neonatal Research Network (NRN): Extremely Preterm Birth Outcome Data**

**Can I use the data to determine individual outcomes?**

These data are not intended to be predictive of individual infant outcomes. Instead, the data provide a range of possible outcomes based on specific characteristics.

If you choose to use these data to determine possible outcomes, please remember that the information provided is not intended to be the sole basis for care decisions, nor is it intended to be a definitive prediction of outcomes if intensive care is provided. Users should keep in mind that every infant is an individual, and that factors beyond those used to formulate these standardized assessments may influence an infant's outcomes.

Enter the characteristics below.

**Gestational Age (Best Obstetric Estimate in Completed Weeks):**

**Birth Weight (401 Grams to 1,000 Grams):**  grams

**Sex:**  Female  Male

**Singleton Birth:**  Yes  No

**Antenatal Corticosteroids (Within Seven Days Before Delivery):**  Yes  No

### Conducta en la llamada zona gris:

Se debe evaluar la viabilidad en forma individualizada, entre las 23-24 semanas EG. Importante considerar los principales factores de sobrevida en conjunto con los padres:

1. Edad Gestacional
2. Peso
3. Otros:
  - a. Maduración Corticoidal
  - b. Sexo
  - c. Asfixia
  - d. Infección
  - e. Control Obstétrico
  - f. Tipo de Atención Neonatal
  - g. Gestación Múltiple

### 4. Decisión de Padres

#### IV. Conclusiones:

Se considerará éticamente correcto no iniciar maniobras de reanimación si se cree que no hay posibilidad de sobrevivencia y que el inicio de maniobras de reanimación no ofrece ningún beneficio. Considerar en estos casos, cuidados compasivos.

Según el Código de Ética Médica de la Academia Americana de Pediatría y el Programa de Reanimación Neonatal, lo fundamental respecto a las decisiones sobre el tratamiento para mantener la vida del recién nacido gravemente enfermo debe ser lo mejor para él, considerando:

1. Las Posibilidades de éxito de la terapia.
2. Los riesgos implicados con el tratamiento y sin el tratamiento.
3. El grado hasta el cual la terapia de ser exitosa, prolongaría la vida.
4. El dolor y las molestias asociadas a la terapia.
- 5.
6. La calidad de vida que prevé para el recién nacido con y sin tratamiento.

## Bibliografía

1. M. Iriando Sanz, E. Burón Martínez, M. Thió Lluch, J. y Grupo Español de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Grupo Español de Reanimación Neonatal de la SEN. Reanimación neonatal.. Asociación Española de Pediatría 2008.
2. Dominic Wilkinson, Eduard Verhagen, Stefan Johansson. Thresholds for Resuscitation of Extremely Preterm Infants in the UK, Sweden, and Netherlands Pediatrics Vol. 142 No. Supplement 1 September 01, 2018
3. David Bader, Amir Kugelman, Valentina Boyko, Orna Levitzki, Liat Lerner-Geva. Risk Factors and Estimation Tool for Death Among Extremely Premature Infants: A National Study Pediatrics Vol. 125 No. 4 April 01, 2010.
4. Limits of viability: definition of the gray zone. Journal of Perinatology (2008) 28, S4–S8
5. Jon E. Tyson, M.D., M.P.H., Nehal A. Parikh, D.O., John Langer, M.S., Charles Green, Intensive Care for Extreme Prematurity — Moving Beyond Gestational Age., for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med 2008;358:1672-81
6. Gary D.V. Hankins, MD, Luis D. Pacheco, MD. Fetal assessment near the limits of viability Seminars in Perinatology 37 (2013) 401-403
7. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. NICHD Neonatal Research Network (NRN): Extremely Preterm Birth Outcome Data. What do the data show? <http://www.nichd.nih.gov>
8. Woei Bing Poon, Selina KY Ho, Short- and Long-Term Outcomes at 2, 5 and 8 Years Old for Neonates at Borderline Viability An 11-Year. Experience. Ann Acad Med Singapore 2013;42:7-17.

Dr. Sergio Fuentes P.

I. Definición:

“Microorganismos vivos, que administrados en adecuada cantidad, confiere beneficios en salud al huésped.”

II. Historia:

Su principal indicación ha sido en la prevención de la Enterocolitis Necrotizante (ECN) en prematuros menores de 32 semanas o menores a 1.500 gramos. Son innumerables los trabajos y meta-análisis en la prevención de la ECN, sin embargo, aún hay falta de consenso en su indicación.

Razones:

1.- No sería efectiva en menores de 1.000 gramos, lo cual está ilustrado en 2017 revisiones y en 23 meta-análisis de trabajos clínicos.

2.- En la revisión de 2017 trabajos, falta certeza en cuanto a la cepa óptima, dosis, frecuencia y duración.

La red canadiense neonatal sugiere que la asociación de múltiples cepas se asocia con la disminución de ECN.

El grupo de nutrición y metabolismo neonatal de la Sociedad Española de Neonatología considera su uso en menores de 32 semanas y/o 1.500 gramos.

Indican la combinación de lactobacillus spp y bifidobacterium spp al inicio de la alimentación enteral y antes de 7 días y lo mantienen hasta el alta o 35 semanas.

Diversos meta-análisis concluyen que la combinación de cepas es más efectiva que una sola.

3.- Efectos adversos como bacteremia o sepsis, tanto por el bacterio indicado o contaminación de éste.

4.- Falta control de calidad del producto.

Hay cofusión en su clasificación y por lo tanto en su regulación: “¿Es suplemento alimentario o droga?”.

Debiera haber un control estricto de su manufacturación.

En una revisión se vió que de 16 productos, 15 diferían en los ingredientes anotados.

Al ser una población de alto riesgo, los probióticos usados debieran dar la absoluta seguridad de su elaboración en contenido y esterilidad o contaminación.

5.- Prevenciones por su uso (Arch. Argen. 2019, en relación con prematuro que fallece de sepsis por lactobacillus) en los pacientes de alto riesgo:

- Inmunodeprimidos
- Usuarios de catéteres centrales.
- Síndrome de mala absorción con antecedentes de cirugías previas.
- Esquema prolongado de uso de antibióticos.

6.- En USA la FDA no ha aprobado ningún probiótico como agente terapéutico en prevención de ECN.

Conclusiones:

Su uso no estaría recomendado rutinariamente y correspondería en su indicación para estudios clínicos muy bien delimitados.

Probióticos en prevención de infección por hongos y bacterias:

- Hay muchos trabajos (29) y meta-análisis (329 recién nacidos) sobre su uso, sin embargo, persisten las dudas por lo que no se sugiere usar para este propósito.

Sería útil establecer criterios comunes con protocolos bien consensuados para tener una respuesta óptima al: Quién, cuándo, cuál, qué frecuencia, cuánto tiempo.

#### **Bibliografía:**

- 1.- Jae H. Kim MD PHD, Neonatal necrotizing enterocolitis, revisión junio 2020, Up to Date.
- 2.- Mohana Pammi MD PHD, Prevention of Candida Infection in Neonates, revisión febrero 25 2021, Up to Date.
- 3.- Dra. Alejandra Sandoval Carmona, V Curso de infecciones neonatales en UCIN, 29-30 marzo 2019.
- 4.- Soto Alfán Claudia, Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Depto. De Pediatría y Cirugía Infantil, Uso de probióticos como profilaxis de ECN en neonatos: revisión temática, Revista Pediatría Electrónica 2017, vol. 14, nr. 4.
- 5.- Benjamín James Bausell, Asociación de probióticos para la prevención de ECN y reducción de sepsis y la mortalidad neonatal en menores de 1.500 gramos: revisión sistémica, An. Pediatr. 2016, 85 247-255.
- 6.- E. Narbona López, Recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en RN de muy bajo peso de nacimiento. Grupo de nutrición y metabolismo neonatal. Sociedad Española de Neonatología, 2014.
- 7.- Luz A. Celis, Sepsis por lactobacilos reuteris en un recién nacido pretérmino: Reporte de un caso, Arch Argent Pediatr. 2019, 175 509-503.
- 8.- Beatriz Espin Jaime, Gastroenteróloga Sevilla, Probióticos: luces y sombras curso actualización de pediatría 2018 Madrid.

## Capítulo 40. ANEMIA DEL PREMATURO

Dra. Daniela Sandino Pizarro

Dra. Ximena Alegría Palazón

### I. Introducción:

Se define anemia del prematuro como anemia normocrómica, normocítica, hipoproliferativa, caracterizada por la disminución de producción de eritropoyetina entre otros factores fisiopatológicos.<sup>1</sup>

Aproximadamente un 85-90 % de todos los recién nacidos de pretérmino de extremo bajo peso de nacimiento, reciben al menos una transfusión durante su estadía en las unidades de neonatología<sup>1,2</sup>. Algunos de ellos múltiples transfusiones con el riesgo de exposición a múltiples donantes.<sup>2</sup>

Factores fisiológicos y no fisiológicos relacionados a la prematuridad son responsables de la anemia del prematuro y la alta tasa de transfusiones necesaria para su corrección.

Inmediatamente después del parto se produce una disminución en el nivel de hemoglobina, especialmente en la población de recién nacidos prematuros, secundario a procesos fisiológicos relacionados con adaptaciones postnatales como también pérdidas por flebotomía relacionadas con la severidad de sus manifestaciones clínicas postnatales.

En los recién nacidos de pretérmino la caída de hemoglobina es precoz, profunda, con niveles de alrededor de 8.0 g/dl en pacientes de 1.000 a 1.500gr a 7.0 g/dl en menores de 1.000 gr y suele acompañarse de signos clínicos de anemia, con valores de hemoglobina más bajos mientras menor peso y edad gestacional al nacer, por lo cual se considera un fenómeno patológico que requiere medidas de prevención y tratamiento.

### II. Prevención de Anemia y preservar los niveles de Hemoglobina :

#### a) Clampeo tardío de cordón umbilical:

Con el objetivo de preservar y mejorar el nivel de hemoglobina desde el parto, se ha conducido la estrategia del clampeo tardío de cordón umbilical. El Clampeo tardío del cordón umbilical considera diferir en promedio 45 seg a 1 minuto el cierre de cordón, lo cual permite la transfusión pasiva autóloga de sangre desde la placenta al recién nacido, considerando que la cantidad de sangre que permanece en la placenta, al momento del parto se estima que 2/3 de este volumen, están en la placenta, se puede favorecer la transfusión pasiva posicionando al recién nacido a nivel de la placenta o inferior, el ordeñamiento del cordón, es una alternativa en caso de no poder realizar ligadura tardía ( sólo considerar en mayores de 28 semanas de EG) para iniciar reanimación inmediata ( ver detalles en guía Ligadura tardía de cordón).

Los beneficios demostrados en relación a esta técnica del clampeo tardío son:

- Aumento en los niveles de hematocrito al parto y a la hora de vida

- Disminución significativa en el riesgo de recibir transfusiones para corrección de anemia.<sup>5</sup>
- Mejor estabilidad hemodinámica, mayores niveles de presión arterial al ingreso y a las 4 horas menor necesidad de soporte vasoactivo.<sup>5</sup>
- Menor riesgo de hemorragia intraventricular en todos los grados.
- Menor riesgo de enterocolitis necrotizante.<sup>5,6</sup>
- En estudios recientes se ha demostrado que los pacientes con clampeo tardío de cordón tienen un flujo de vena cava superior significativamente mejor y mejora el gasto cardíaco de ventrículo derecho.<sup>7</sup>

Estos beneficios se logran sin aumentar el riesgo de complicaciones por el retraso en el parto, no hubo diferencias en el pH de sangre de cordón, Score de APGAR al minuto, 5 y 10 minutos, ni en la temperatura corporal al momento de admisión.<sup>4,5</sup> Está recomendado como práctica segura en guías de reanimación de AAP y Consenso europeo de manejo de distress respiratorio.<sup>4,5,6,7</sup>

b) Disminuir las pérdidas por extracción:

Con la mejoría progresiva del apoyo tecnológico se logra análisis por micrométodo, utilizando volúmenes sanguíneos progresivamente menores, o monitorización transcutánea que evita las extracciones repetidas. Sin embargo la implementación y mantención de esta tecnología implica un costo elevado, pero puede ser compensado por la disminución efectiva de necesidad de transfusión.<sup>8,9</sup>

### **III. Favorecer o aumentar la Eritropoyesis:**

#### **Aportes nutricionales adecuados:**

Está bien documentado que el descenso de niveles de hemoglobina puede ser atenuado con niveles de aporte de proteína diarios adecuados en 3.5 a 4.0 g/kg/día, se ha integrado esta medida entre las estrategias para favorecer no sólo el incremento ponderal adecuado sino también el minimizar la anemia y disminuir las transfusiones.

#### **Suplementación de Hierro oral:**

Se conoce que alrededor de un 25% a 85% de los recién nacidos de pretérmino podría desarrollar deficiencia de hierro en el primer semestre de la vida.<sup>13</sup>

El inicio de suplementación precoz luego de cumplir 2 semanas de vida, con 2-4 mg/kg/día de hierro elemental tiene beneficios hematológicos en relación a niveles de hemoglobina y hematocrito mayores, menos riesgo de incidencia de anemia ferropriva y déficit de hierro, podría mejorar el resultado a largo plazo, menos incidencia de alteraciones motoras y mejor desempeño neurocognitivo, sin evidencias de daño inducido por stress oxidativo demostrado hasta ahora.

#### **Uso de Eritropoyetina:**

El uso de eritropoyetina recombinante humana en conjunto con la administración de hierro logra una estimulación efectiva de la eritropoyesis in vivo, que se evidencia por el aumento del recuento de reticulocitos. Sin embargo cuando el objetivo es eliminar la necesidad de transfusiones, se logra sólo un efecto parcial modesto, de cuestionada importancia clínica.

Se ha descrito su uso en dos formas: Uso precoz en menores de 8 días que determinó un riesgo elevado de desarrollo de retinopatía del prematuro y uso tardío posterior a 8 días de vida cuyo beneficio es marginal en

disminución de una o más transfusiones RR 0.66 IC( 0.59 – 0.74), con un número necesario a tratar de 5 . Así mismo disminuye el número de transfusiones por paciente en 0.78 IC (0.97-0.59), no disminuye el volumen de transfusión por paciente, no hay diferencias significativas en ROP.<sup>19</sup>

Los integrantes del consenso SIBEN en relación con la rh-EPO como prevención de la anemia del RNPT consideran que los riesgos superan a los beneficios, con lo cual no recomiendan su administración.

#### **IV. Corrección de Anemia o transfusión de glóbulos rojos:**

Las transfusiones siguen siendo la principal forma de soporte para el manejo de la anemia, sin embargo se requiere realizar algunas consideraciones dado que los pacientes de pretérmino tienen condiciones inmunológicas y clínicas diferentes de la población general, con mayores riesgos de complicación asociados a transfusiones.<sup>2, 20</sup>

Dentro de los riesgos asociados a transfusiones se describen:

##### **A) Complicaciones No infecciosas:**

Se describen complicaciones de causa inmunológica:

- Reacciones hemolíticas agudas, por errores en clasificación o presencia de anticuerpos maternos de transmisión pasiva durante el embarazo.
- Reacciones febriles no hemolíticas: en respuesta al paso de citokinas inflamatorias preformadas presentes en el plasma, liberados por leucocitos remanentes, este riesgo disminuye con la leucorreducción.
- Injuria pulmonar aguda relacionada a transfusiones TRALI
- Enfermedad de injerto contra el huésped. Los pacientes inmunocompetentes que reciben sangre de HLA similar están en riesgo de presentar esta patología por lo cual no se recomiendan la transfusión de parientes.<sup>19,20</sup>

Entre las complicaciones no inmunológicas:

- Sobrecarga de volumen
- Complicaciones metabólicas: hipocalcemia, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperkalemia.
- Hipotermia, especialmente en transfusiones rápidas en pabellón.
- Hemólisis no inmune por sobrecalentamiento o exposición a soluciones hiposmolares.
- Se ha descrito sólo una asociación entre presentación de enterocolitis necrotizante y transfusiones de glóbulos rojos, esta se presentaría alrededor de 48 h post transfusión en pacientes estables de 3 a 5 semanas de vida, con evolución clínica más severa, mayor riesgo de perforación intestinal, correspondería a un subtipo de enterocolitis. No está bien claro en la actualidad, si se debe a la transfusión o es secundario a la anemia severa.

## B) Complicaciones infecciosas:

Como medida de seguridad en los bancos de sangre se selecciona a la población en base a antecedentes y cuestionarios de factores de riesgo de enfermedades de transmisión sexual y exposición a agentes específicos, luego la sangre extraída se procesa para búsqueda de patógenos específicos, en Chile se realiza estudio de HIV, Hepatitis B, C, HTLV, Sífilis y Chagas. El mayor riesgo de infección es por Hepatitis B, ya que el período de ventana de las pruebas es mayor. No se estudia Citomegalovirus ya que la seroprevalencia de este virus en la población adulta es muy alta, por lo cual se utiliza la estrategia de leucorreducción para disminuir el riesgo de transmisión, independiente del estado de CMV.<sup>19,20</sup> Con la intención de disminuir este tipo de complicaciones se solicita al banco de sangre procesos especiales:<sup>2,19,20</sup>

- **Glóbulos Rojos Leuco Reducidos:** Tiene el objetivo de reducir reacciones transfusionales como: Reacciones febriles no hemolíticas, Reacciones alérgicas, Riesgo de Infección asociada a transfusión por CMV, que tiene morbimortalidad elevada.
- **Glóbulos Rojos Irradiados:** Sólo se dispone de unidades irradiadas con coordinación adecuada con banco de sangre, es indispensable para transfusiones intrauterinas. Tiene por objeto inactivar los linfocitos presentes en transfusión, evitando su proliferación y reduciendo el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped.
- Se debería preferir sangre de menos de 7 días cuando se realiza transfusiones intrauterinas o Exanguineotransfusión, ya que se programa transfusión de más de 25 ml/kg, donde podría aparecer complicaciones por el almacenamiento: acumulación progresiva de potasio en el plasma durante el almacenamiento, disminución de niveles de 2-3 DPG, riesgos de aditivos; manitol, adenina, glucosa y fosfato, cambios en la forma y deformabilidad de glóbulos rojos que podrían alterar microcirculación.
- Para transfusiones de volumen pequeño 15 - 20 cc/kg, lentas en 2 - 3 h, utilizadas para corrección de anemia, sería seguro utilizar unidades almacenadas: ya que con este volumen la cantidad de potasio es mínima son 0.3meq/kg, después de 21 días la sangre almacenada está totalmente depletada de 2-3DPG, se recupera una vez transfundida, Las cantidades de aditivos son seguras debido a la transfusión con pequeños volúmenes y la velocidad de transfusión. La deformabilidad de glóbulos rojos cambia por los cambio metabólicos sin embargo no se ha demostrado diferencias clínicas relevantes.<sup>20,21</sup>

## V. Indicaciones de transfusión de glóbulos rojos:

En relación a la decisión de cuando indicar transfusión a un paciente debemos distinguir entre hematocrito bajo y paciente con anemia sintomática. Las prácticas de transfusión han cambiado en el tiempo de un promedio de 10 transfusiones a 3 - 4 por cada recién nacido prematuro de extremo bajo peso de nacimiento ( RNEBPN). Influyen el desarrollo de Guías de transfusión en las distintas unidades, Criterios de transfusión: Restrictivos v/s Liberales.

En la actualidad, la evidencia científica reciente, sugiere que no es necesario un criterio liberal ( comparado con un criterio restrictivo) puesto que esto no reduce la mortalidad y tampoco mejoraría el outcome neurológico a 24 meses de edad corregida.

En nuestra unidad seguiremos la recomendación de la Unidad de Neonatología del Boston Children´s Hospital, para indicar transfusión de glóbulos rojos, mientras se espera la publicación de un consenso mundial al respecto, en base a la evidencia científica de calidad.

### Indicaciones de Transfusión de Glóbulos Rojos en neonatos de pretérmino en % HCTO

Edad en días	Con soporte Respiratorio	Sin soporte Respiratorio
1-7 días	$\leq 35\%$	$\leq 32\%$
8-14 días	$\leq 32\%$	$\leq 28\%$
> a 15 días	$\leq 28\%$	$\leq 25\%$

Volumen a transfundir y otras consideraciones:

Se debe considerar condición del paciente y Hcto de base:

1.- Según nivel de Hcto:

Hcto por sobre 30%, volumen a transfundir 15 ml /kg

Hcto bajo 30%, volumen a transfundir de 15 a 20 ml/kg

2.- Tiempo de transfusión: pasar el volumen calculado en 2-3 hrs. En caso del RN con displasia broncopulmonar, que es sensible al volumen, se sugiere 20 ml x kilo en 2 alícuotas, a pasar en 2-3 horas cada una. Terminando una alícuota, puede recibir la segunda dentro de las próximas 4 - 6 hrs.

3.- No está documentado que sea una ventaja la administración de furosemida post administración de un hemoderivado.

4.- Si el paciente se encuentra sintomático, dado por apneas severas y/o eventos hipoxémicos repetidos y su nivel de hematocrito se encuentra muy cerca del límite de transfusión según nuestra tabla, se considerará la transfusión de glóbulos rojos analizando cada caso en forma individual y con criterio.

5.- Se indicará aporte de hierro vía oral, luego de cumplir 14 días de vida. Dosis en rango 2-4 mg x kilo día.

## Bibliografía:

- 1.- Axel Franz. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival. JAMA. 2020;324(6):560-570. doi:10.1001/jama.2020.10690
- 2.- Ronald Strauss. Anaemia of prematurity: Pathophysiology and Treatment. Blood Reviews. 2010;24:221-225
- 3.- John A. Widness. Pathophysiology of Anemia during the neonatal period. Including Anemia of prematurity. Neoreviews. 2008;9:11:e520-e525.
- 4.- Rabe H, Diaz-Rosello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusión at preterms birth on maternal and infants outcomes. Cochrane Database Syst. Rev 2012. Issue 8
- 5.- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rosello JL. A systematic Review and meta-analysis of brief delay in Clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology. 2008; 93:138-144
- 6.- Oh W, Fanaroff A, Carlo WA, Donovan EF, McDonald SA, Poole WK. Effects of Delayed cord clamping in very low birth weight infants. Journal of Perinatology .2011;31:s68-s71.
- 7.- Sommers R, Stonestreet B, Oh W, Lupton A, et al. Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants. Pediatrics 2012; 129: e667-e672.
- 8.- Hensch L, Indrikous A, Shattuck K. Transfusions in Extremely low birth weight premature Neonates: Current practice, trends, risk and early interventions to decrease the need for transfusions. Neoreviews . 2015;16:5:e287-e296.
- 9.- Carroll P, Widness J. Non pharmacological blood conservation techniques for preventing neonatal anemia. Effective and promising strategies for reducing transfusión. Seminars in Perinatology. 2012; 36:232 – 243.
- 10.- Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, et al. Changing patterns of red blood cell transfusions in very low birth weight infants. J. Pediatrics 1996;129: 680-687.
- 11.- Maier RF, Sonntag J, Walkamm, et al. Changing Practices of red blood cell transfusions in infants with birth weight less than 1000 gr. J.Pediatrics 2001;136:220-224.
- 12.- John Widness. Treatment and prevention of neonatal anemia. Neoreviews. 2008;9:11: e526- e533.
- 13.- Raghavendra R, Georgieff M. Iron Therapy for preterms Infants. Clin Perinatology. 2009 : 36(1) 27-42.
- 14.- Cheng C, Juul S. Iron balance in neonate. Neoreviews. 2011: 12(3): e148-e158.
- 15.- Mills RJ, Davies M. Enteral Iron supplementation in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. Issue 3 CD 005095
- 16.- Long H, Jing-Mei Y et al. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review. BMC Pediatrics. 2012;12:99.
- 17.- Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H et al. Randomized Trial of early v/s late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 gr: neurocognitive development at 5.3 years corrected age. Pediatrics. 2007; 120: 538-546.

18.- Aher SM, Ohlsson A, Early versus late eritropoietin for preventing red blood cell transfusión in preterm and /or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Issue 10 CD 004865.

19.- Aher SM, Ohlsson A. Late eritropoietin for preventing red blood cell transfusión in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Issue 9.

20.- Nunes dos Santos A M, Trindade CE. Red Blood Cell transfusions in the neonate. Neoreviews. 2011;12(1): e13- e19.

21.- Galel S, Fontaine M. Hazards of Neonatal Blood Transfusion. Neoreviews. 2006; 7(2): e69 –e75.

**I. Definición:** pausa de la respiración de 20 segundos o más o de menor duración, si se acompaña de bradicardia (FC <100), cianosis o palidez.

**II. Características:**

- Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento. Se considera que el 100% de los < 28 semanas de EG o < 1.000 gr presentarán apneas, hasta un 85% a las 30 semanas y sólo un 20% a las 34 semanas de edad gestacional.
- Reflejan principalmente una inmadurez en el control respiratorio y su patogénesis no está completamente comprendida. La respuesta pulmonar inmadura a la hipoxia e hipercapnia contribuyen a la ocurrencia y severidad de la apnea.
- Existe correlación entre la aparición de apneas y el estado de sueño-vigilia en que se encuentra un prematuro. Durante el sueño REM (estado predominante en el prematuro), tienen respiraciones más paradójicas con una línea de base más inestable en la saturación de oxígeno. Los movimientos motores que ocurren durante el despertar de fase REM, asociados con cierre de la laringe, generalmente preceden u ocurren simultáneamente con la apnea y este despertar puede ser el causante de una apnea en vez de terminarla. Así, la apnea ocurre más frecuentemente en sueño REM que en NO REM.
- Existen otros factores asociados a mayor riesgo de apneas, responsables de las causas secundarias.
- La relación entre apnea y reflujo aún es controversial, por lo que no existe evidencia para iniciar tratamiento antireflujo como parte del tratamiento de las apneas. Por el contrario se ha demostrado disminución de la presión del esfínter esofágico inferior durante episodios de apneas, por lo que éstas en sí, pudieran inducir RGE.
- Los < 28 semanas o niños con DBP, pueden continuar presentado eventos hipoxémicos luego de las 37 semanas de edad corregida.
- Su presencia, puede asociarse a períodos de hipoxemia intermitente, lo que puede relacionarse con un peor desarrollo neurológico y mayor incidencia de retinopatía del prematuro.
- También se ha planteado una predisposición genética a la aparición de apneas.
- No tiene relación con el Síndrome de muerte súbita del lactante.

**III. Clasificación:**

- Centrales
- Obstructivas
- Mixtas

Durante las apneas centrales, se produce un cese del esfuerzo respiratorio y corresponden a un 10-25% de los casos.

Las apneas obstructivas se caracterizan por una dificultad al paso del flujo aéreo y corresponden a un 10-25% de los casos.

Las apneas mixtas, corresponde a la mayoría de los eventos en prematuros con un 50-75% de los casos, donde se inicia como obstructiva, terminando como central.

- También se pueden clasificar como:
- Apneas primarias
- Apneas Secundarias

Las apneas primarias están asociadas a la prematurez.

Las apneas secundarias están asociada a lo siguiente:

- Infecciones
- Alteraciones del SNC: hemorragia intracraneana, encefalopatía hipóxico-isquémica y convulsiones.
- Alteraciones de la termorregulación
- Desbalance metabólico-hidroelectrolítico
- Algunos medicamentos ej.: sulfato de magnesio, narcóticos
- Anemia
- Malapostura cervical (flexión inadecuada de cuello)
- Edema nasal o uso de sonda nasogástrica
- Retardo en el vaciamiento gástrico (ya que disminuye el volumen pulmonar y aumenta la respuesta vagal).

#### **IV. Manejo:**

1. Medidas generales: leve hiperextensión de cuello (posición de olfateo) ha demostrado disminuir episodios de desaturación. La posición prona también podría ser de utilidad.
2. Metilxantinas: ( ver detalles de dosis y duración en Guía Uso de Metilxantinas)
  - Corresponde al principal tratamiento para tratar y prevenir apneas. Son antagonistas no selectivos de los receptores de adenosina.
  - Tienen múltiples efectos : a nivel respiratorio aumenta la ventilación minuto, aumenta la sensibilidad al dióxido de carbono, disminuye la respiración periódica, disminuye la depresión hipóxica de la respiración, mejoran la contracción diafragmática y la función de la musculatura respiratoria.
  - Reducen significamente la incidencia de apneas 2 a 7 días luego de iniciar tratamiento.
  - Reacciones adversas: taquicardia, vómitos e ictericia.
  - Alternativas: Aminofilina y Cafeína. Se prefiere Cafeína ya que tiene vida media más larga, no necesita monitorizarse los niveles plasmáticos , tiene mejor absorción intestinal y produce menos intolerancia digestiva, posicionándose como una mejor y más segura alternativa.
  - La Cafeína en algunos estudios, ha asociado una reducción de la incidencia de DBP y la discapacidad neurológica, aunque el mecanismo no está completamente claro.
  - Las metilxantinas son dependientes de la metabolización hepática y eliminación renal, por lo que otros medicamentos u otras condiciones fisiopatológicas que alteren la función de estos órganos, podrían influenciar la seguridad y efectividad de la cafeína y teofilina.
  - El rango terapéutico de cafeína es de 5-20 mg/lit. Estudios no han mostrado beneficio en medir niveles plasmáticos, ya que diferentes dosis utilizadas dentro de los rangos descritos han mostrado mantenerse en rango terapéutico, excepto si se sospecha toxicidad o hay ausencia de respuesta clínica esperada.

- Se indicará metilxantinas en RN Prematuros que presentan apneas primarias y en RN prematuros con SDR en evolución con soporte ventilatorio invasivo o no invasivo, de inicio precoz, idealmente dentro de las primeras 6 hrs de vida.
  - Siempre iniciar en  $\leq$  28 semanas de edad gestacional, quienes se manejarán de entrada con CPAP profiláctico y soporte ventilatorio posterior según evolución.
  - Mantener tratamiento hasta 7 días de ausencia de apneas.
  - Si se trata de RN prematuro con soporte ventilatorio, mientras dure el soporte mantener tratamiento farmacológico.
  - Una vez suspendido tratamiento farmacológico, esperar hospitalizado 7-10 días, para asegurar que no repetirá evento, dado nivel plasmático prolongado debido a vida media alta.
3. Ventilación no invasiva: Ventilación nasal/ NCPAP/ cánula nasal de alto flujo con gases humidificado y entibiado (HHHFNC). La ventilación no invasiva, generalmente se utiliza en conjunto con las metilxantinas. La ventilación no invasiva, es efectiva en reducir la frecuencia y severidad de las apneas. Recordar que el uso de ventilación nasal es superior a NCPAP y a HHHFNC. Se utiliza Peep entre 4 a 7 cm H<sub>2</sub>O, FR 20-40 x min en caso de ventilación nasal ( ver detalles en Guía de Ventilación nasal).
  4. Transfusiones de Glóbulos rojos: no hay evidencia que avale la transfusión de glóbulos rojos, para una reducción de las apneas. Para indicarla, nos basaremos en la Guía clínica de Anemia correspondiente.
  5. Tratamiento de reflujo gastroesofágico: los prematuros tienen un reflejo laríngeo hiperreactivo que gatilla apnea cuando es estimulado. Además la mayoría tiene algún grado de RGE, lo que hace suponer que el RGE podría gatillar apneas y que un tratamiento farmacológico podría disminuir la incidencia o la severidad de las mismas. Sin embargo, diferentes estudios no han demostrado que el tratamiento médico del RGE disminuya el riesgo de apnea recurrente en el prematuro. Más aún, información reciente sugiere un efecto negativo, dado por un aumento en la incidencia de enterocolitis necrotizante, al utilizar medicamentos que reducen la acidez gástrica en el prematuro. Por el momento no se recomienda utilizar estos medicamentos con el fin de reducir las apneas.

**Bibliografía:**

1. Cochrane Neonatal Review
2. Eichenwald. Apnea of Prematurity. Pediatrics. 2016; 137(1):e20153757
3. Jing Zhao et al, "Apnea of prematurity: from cause to treatment" , Eur J pediatr (2011) 170: 1097-1105
4. Sameh Mohammed et al. " high versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial". Eur J Pediatr (2015) 174:949-956
5. Katherine Schoen et al. " use of Methylxanthine Therapies for the Treatment and Prevention of Apnea of Prematurity", Paediatr Drugs. 2014 April; 16(2): 169-177

## Capítulo 42. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Dra. Daniela Sandino

### I. Introducción:

El Ductus Arterioso Persistente corresponde a la patología cardiológica más frecuente en el período neonatal, con una incidencia en aumento debido al aumento de sobrevivencia en prematuridad extrema. Su incidencia es mayor a menor edad gestacional. Siendo la incidencia general de 8/1000 nacidos vivos, en pacientes de pre término.

En el período postnatal el cierre se inicia en respuesta al aumento de concentración de oxígeno y disminución de nivel de prostaglandinas E2 como también por acción de factores locales. El proceso de cierre se divide en dos períodos: Cierre Funcional por contracción del músculo liso espiral, con acortamiento y engrosamiento de la pared, protrusión de la íntima formando cojinetes desde el extremo pulmonar. La contracción del músculo liso ductal genera hipoxia endotelial que lleva a liberación de factores inflamatorios y Factor de crecimiento de endotelio vascular que permiten el cierre Anatómico que se completa a las 2 a 3 semanas de vida por fibrosis y transformación en ligamento arterioso.

En los pacientes de pre término existen varios factores fisiopatológicos que determinan una mayor incidencia de DAP como: menor capacidad contráctil del músculo liso, incapacidad para establecer isquemia y remodelación de la capa íntima, mayor respuesta vasodilatadora a prostaglandinas y óxido nítrico, menos respuesta vasoconstrictora a oxígeno.

Además existen factores de riesgo clínico que se asocian con la persistencia de Ductus como: menor peso y edad gestacional, ausencia de maduración corticoidal, presencia de Enfermedad de Membrana Hialina, ya que el uso de surfactante modifica rápidamente la resistencia vascular pulmonar, exceso de aporte de fluidos ( mayor a 150 ml/kg/d en la primera semana) uso de furosemida, aumenta síntesis de Prostaglandina renal, Infecciones y sepsis postnatal.

### II. Fisiopatología:

Desde el punto de vista clínico la persistencia del ductus tiene dos consecuencias producto del Shunt de Izquierda a Derecha:

1.- Hiperflujo pulmonar que determina Congestión y edema con disminución de distensibilidad y en consecuencia retención de CO<sub>2</sub>, aumento de requerimientos de oxígeno y asistencia ventilatoria y en casos graves hemorragia pulmonar, dependencia de ventilación o asistencia ventilatoria.

2.- Disminución del gasto cardiaco efectivo a consecuencia del robo sistémico, con alteración de distribución del flujo sistémico y compromiso de perfusión de otros órganos, oliguria, isquemia intestinal, insuficiencia cardiaca, hipotensión arterial, riesgo de Hemorragia intraventricular y leucomalasia periventricular.

### III. Diagnóstico:

Los signos clínicos se presentan entre el tercer y cuarto día de vida y general son un hallazgo tardío y poco sensible, esperar hasta los signos clínicos retrasa el diagnóstico.

Algunos hallazgos que se pueden encontrar son: Falla en disminución de asistencia ventilatoria, soplo sistólico paraesternal izquierdo irradiado al dorso, precordio activo, aumento de amplitud de los pulsos

periféricos o pulsos Saltón, hipotensión diastólica, taquicardia, taquipnea, hepatomegalia, hipercapnia y acidosis metabólica.

La ecocardiografía constituye el gold standard diagnóstico, ya que permite descartar cardiopatías congénitas, diagnóstico precoz en pacientes oligosintomáticos o asintomáticos, confirmar presencia de Ductus y su significancia hemodinámica.

Los hallazgos ecográficos que permiten conocer el grado de repercusión hemodinámico son:

- a) Diámetro interno del Ductus en su extremo pulmonar más estrecho en menores de 1.500 gr:
  - <1.5 mm no significativo
  - >1.5 mm significativo LHR de predecir que requiere tratamiento posteriormente de 5.5, se debe relacionar con otros hallazgos.
  - >2.0 mm significativo, representa una relación de flujo pulmonar en relación a sistémico de 2:1.Relación diámetro absoluto DAP / peso del paciente, así se describe que un diámetro > a 1.4 mm/kg en menores de 48h de vida y edad gestacional entre 24 y 30 sem tiene una sensibilidad 94% y especificidad de 90%.  
También se puede relacionar el diámetro ductal/ diámetro aorta>0.5 determina un ductus con diámetro significativo.

- b) Dirección del flujo diastólico en Aorta descendente:

Flujo retrógrado en diástole representa disminución de la perfusión sistémica que se realiza fundamentalmente en este período, por lo tanto se considera significativo y representativo de robo ductal y es uno de los hallazgos más consistentes de un ductus con repercusión hemodinámica. Otros hallazgos que reflejan robo sistémico son flujo retrogrado en diástole en arteria cerebral media, tronco celíaco o mesentérica superior.

- c) Dirección del Shunt a través del Ductus :  
Flujo de izquierda a derecha continuo representa flujo sin restricción por parte de circulación pulmonar con mayor riesgo de sobrecarga, congestión y repercusión respiratoria.
- d) Signos de sobrecarga de volumen de cavidades izquierdas:  
Relación aurícula izquierda /aorta: LA/Ao > a 1.5 representa crecimiento de cavidades izquierdas por sobrecarga de volumen  
Tamaño del VI  
Gasto cardíaco izquierdo

Criterios de ductus Hemodinámicamente significativo:

En conclusión tomando como referencia antecedentes clínicos y ecográficos se podría considerar un ductus hemdinámicamente significativo si presenta los siguientes hallazgos:

1.- Criterios ecográficos:

- Diámetro transductal > 1.5mm en paciente menor de 1.500 gr ( relación >1.4mm/kg en primeras 48 h de vida)
- Flujo de izquierda a derecha continuo no restrictivo a través del Ductus
- Relación aurícula izquierda /aorta > 1.5
- Flujo retrógrado en diástole en Aorta descendente, en arteria cerebral media, en arteria mesentérica.

2.- Signos de hipoperfusión sistémica:

- Hipotensión sistémica
- Evidencias de hipoperfusión distal: oliguria, aumento de creatinina, NEC, hemorragia intraventricular
- Acidosis metabólica

3.- Aumento de circulación pulmonar

- Aumento de requerimientos de Oxígeno y retención de CO<sub>2</sub>
- Aumento de asistencia ventilatoria
- Evidencias radiológicas de cardiomegalia, edema pulmonar o hemorragia pulmonar.

IV. Tratamiento:

- Prevenir las secuelas a corto y largo plazo derivadas de un cortocircuito de alto débito. Nos enfrentamos a la decisión de evaluar entre riesgo de DAP y riesgo asociados a tratamiento y el momento más apropiado para su inicio.

**Tratamiento básico No farmacológico:**

1.- Volumen: Se sugiere mantener tratamiento de volumen adecuado para balance neutro y correspondiente a días de vida habitual, ya que se ha demostrado en estudios que la restricción de aporte de volumen no favorece el cierre ductal, pero determina una disminución del gasto cardiaco efectivo, con disminución del flujo de arteria mesentérica y de vena cava superior, en relación a pacientes no restringidos. Es importante no exceder un aporte de volumen mayor a 150 ml x kilo los primeros 15 días de vida.

2.- Soporte ventilatorio: Oxigenación habitual 90-95%, no sobreoxigenar ya que genera vasodilatación de territorio pulmonar y no favorece cierre ductal. Peep para favorecer adecuado reclutamiento pulmonar y aumento e resistencia vascular pulmonar con el objetivo de reducir flujo por shunt, pero sin sobredistensión.

3.- Apoyo vasoactivo en caso de hipotensión o compromiso de gasto cardíaco, sin generar hipertensión sistémica que favorece mayor shunt de izquierda a derecha.

4.- Precaución con alimentación enteral: riesgo de NEC, no hay consenso en relación a la alimentación, si hay signos de robo ductal debiera suspenderse la alimentación enteral hasta que se revierta repercusión hemodinámica.

5.- Diuréticos: evitar su utilización por aumento de síntesis de prostaglandinas que retardan el cierre.

6.- Otros: manejo adecuado de infecciones.

### **Tratamiento específico:**

Se clasifica en tratamiento médico con fármacos inhibidores de síntesis de prostaglandinas y tratamiento quirúrgico, mediante cirugía abierta o por cateterismo endovascular.

a) Terapia farmacológica:

- **Indometacina:** Antiinflamatorio no esterooidal, inhibidor no selectivo de ciclooxigenasa1 y 2, Dosis Standard logra un 70% de cierre
- Cierre se ve afectado por la edad gestacional: a menor edad, menos cierre y mayor riesgo de reapertura. Y además mientras más días de vida menor respuesta.

Se recomienda su infusión lenta mínimo 1 h y si es posible 2 h, ya que la velocidad de infusión determina cambios en flujo gastrointestinal, renal y cerebral, que son más marcados mientras mayor es la velocidad de infusión.

TABLA 5. Dosis de indometacina intravenosa\*

Dosis (mg/kg)	Menos de 48 h de vida	Más de 48 h de vida	Más de 7 días de vida
Primera dosis	0,2	0,2	0,2
Segunda dosis	0,1	0,2	0,25
Tercera dosis	0,1	0,2	0,25

\*Tres dosis en total, cada 12 h, constituyen un curso completo de indometacina

Efectos adversos:

- Disminución del flujo sanguíneo cerebral, renal y mesentérico, disminución de la oxigenación cerebral
- Disminuye agregación plaquetaria

Contraindicaciones a tratamiento con Indometacina y de Ibuprofeno:

- 1.- Sangramiento activo
- 2.- Sospecha o enterocolitis necrotizante en tratamiento
- 3.- Creatinina > 2.0 mg/dl
- 4.- Diuresis > 0.6 ml/kg/h
- 5.- Recuento de plaquetas < 50.000
- 6.- Sospecha de cardiopatía congénita
- 7.- Sepsis activa no tratada
- 8.- Anomalía congénita renal o gastrointestinal

Ibuprofeno:

- Inhibidor de ciclooxigenasa no selectivo, con efecto similar eficacia que indometacina en el cierre ductal, 70% de cierre.
- Se describe un menor compromiso vascular, con menor riesgo de oliguria y compromiso renal y mesentérico que indometacina.
- Menos tasa de NEC, (Rev Cochrane 2015)
- Se une 90% a albúmina en sangre, con riesgo de desplazamiento de unión a bilirrubina y por lo tanto incrementar riesgo de kernicterus, se asocia a Niveles de bilirrubina total más altos in vivo y mayor duración de fototerapia.
- Su uso profiláctico no reduce riesgo de HIV y hay casos descritos de hipertensión pulmonar.

**TABLA 6. Dosis de ibuprofeno intravenoso\***

	<b>Ibuprofeno</b>
Primera dosis (mg/kg)	10
Segunda dosis (mg/kg)	5
Tercera dosis (mg/kg)	5

\*Tres dosis en total, cada 24 h, constituyen un curso completo de ibuprofeno

Paracetamol:

- Logra su efecto a través de la inhibición de Peroxidasa en su conversión de prostaglandina G<sub>2</sub> a Prostaglandina H<sub>2</sub>, lo que determina disminución de riesgos asociados a tratamiento ya que no tendría efectos en circulación cerebral, mesentérica y renal.
- Su uso se recomienda en 2 situaciones:
  - cuando hay contraindicación de uso de AINE, especialmente en RNPT con antecedentes de RCIU, doppler alterado o cualquier causa que favorezca la ECN.
  - cuando hay fracaso de tratamiento con AINE
- Dosis más utilizada en trabajos es: 15 mg/kg/ dosis c/6 h ev por 3 a 7 días
- Ventajas, sin compromisos en flujo renal, mesentérico y cerebral, no produce trastorno en agregación plaquetaria, no induciría mayor sangramiento.
- Estudios demuestran similar efectividad que Indometacina y Ibuprofeno.

Tratamiento quirúrgico:

- Se realiza cuando hay falla al tratamiento farmacológico o está contraindicado. Tiene como objetivo terminar con las alteraciones hemodinámicas y pulmonares por el DAP amplio. Pero no está exento de riesgos y complicaciones inmediatas y tardías, Disfunción miocárdica por aumento de postcarga, disminución de gasto cardiaco. Displasia Broncopulmonar, Neumotórax, quilotórax, parálisis de cuerda vocal, Retinopatía, mayor riesgo de discapacidad neurológica. Por lo anterior se reserva sólo para casos seleccionados.

V. Conclusión:

El tratamiento del DAP permanece en discusión activa, con la evidencia disponible en este momento, parece razonable destinar el tratamiento a aquellos DAP hemodinámicamente significativos ya sea clínica o ecográficamente, ya que la terapia no está exenta de riesgos y no ha demostrado beneficios en relación a las complicaciones más frecuentes de la prematurez. Decisión que se realizará en conjunto con evaluación cardiológica.

**Bibliografía:**

- 1.- R. Arlettaz Pediatrics. 2017. Vol 5 :147
- 2.-A. Jain, P. Shah. Diagnosis, Evaluation and management of patent Ductus Arteriosus of preterm neonates. Jama Pediatrics. 2015, Vol 169;9: 863-872
- 3.- J de Buyst, T Raksa et al . Hemodynamic Effects of Fluid restricción in Preterm Infants with significant Patent Ductus Arteriosus. J. Pediatr 2012; 161:404-8.
- 4.- Benitz WE and Commite of fetus and newborn. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics. 2016;137(1):e20153730
- 5.- H. Sallmon, P.Koehne. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent Ductus Arteriosus. Clin Perinatol 43 (2016) 113–129
- 6.- El-Rahman, El-Mashad, Heba El-Mahdy . Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. Eur J Pediatr (2017) 176:233–240
- 7.- W.P de Boode, M Kluckow, P.J. Mc Namara, S Gupta . Role of Neonatologist-performed echocardiography in the assesment and managment of patent ductus arteriosus physiology in the newborn. Sem fetal and Neonatal medicine 23 (2018) 292-297

**I. Definición:**

Existe consenso en que un valor  $\leq$  a 47 mgr/dl se considera hipoglicemia neonatal independiente de la presencia o no de síntomas.

- Hipoglicemia leve: 40-47 mgr/dl
- Hipoglicemia moderada: 20-40 mgr/dl
- Hipoglicemia severa:  $<$  20 mgr/dl

**II. Epidemiología y fisiopatología:**

- Ocurre hasta en el 10% de los RN sanos de término, especialmente en las primeras 24 a 48 horas.
- La mayor importancia está dado por ser una causa prevenible de daño neurológico y de severas secuelas del SNC.
- El valor mencionado como diagnóstico de hipoglicemia, fue determinado bajo el supuesto que se produzca una injuria neurológica irreparable con glicemias menores a 47 mgr/dl, en base al estudio del año 1988 por Lucas y colaboradores. Sin embargo, este estudio mostró posteriormente numerosos “byass”. Así, un estudio prospectivo inglés en el año 1990, no demostró correlación entre valores menores de 47 mgr/dl y peor outcome neurológico luego de 15 años de seguimiento. Aún así, se siguen manteniendo dichos valores de corte.
- Por otra parte, concentraciones bajas de glucosa se observan frecuentemente en recién nacidos (RN) sanos durante el período neonatal temprano (primeras 24-48 horas), por lo que hoy se aceptan estas glicemias “bajas”, como un reflejo de procesos fisiológicos normales del RN denominándola “*hipoglicemia transicional*”, planteándose actualmente una definición más operacional, más correcta y aceptada de hipoglicemia, que sería: “*un nivel persistentemente bajo de glucosa, medido a través de un sistema fiable, en un RN de riesgo de maladaptación metabólica postnatal asintomático o un solo nivel bajo de glicemia en un RN sintomático*”, que considera la homeostasis en el periodo neonatal.

### Homeostasis de la glucosa durante el período fetal y transición Neonatal:

- Luego del parto, ocurre un cese abrupto del aporte de glucosa que sigue al clampeo del cordón umbilical, lo que genera una rápida caída de la glicemia durante las primeras 4-6 horas hasta valores similares a los maternos de 45 mgr/dl pero que podrían llegar hasta niveles tan bajos de 20-25 mgr/dl en la primera hora de vida para posteriormente elevarse en forma gradual.

Una homeostasis efectiva durante la transición depende de varios factores incluyendo:

- un adecuado sistema enzimático glucogenolítico
  - depósitos adecuados de glicógeno
  - enzimas gluconeogénicas funcionantes
  - un aporte adecuado de sustratos
  - de la producción de hormonas reguladoras de glucosa, incluyendo insulina y glucagón.
  - Cambio en el sustrato de mayor aporte energético, de glucosa a grasa desde el tejido adiposo y de alimentaciones lácteas frecuentes.
- Una alteración en cualquiera de estos factores puede conducir a una baja significativa en la glicemia del neonato. Frente a esta caída, hay un aumento compensatorio del flujo sanguíneo cerebral para mantener los niveles de glucosa normales a este nivel. De no ser suficiente, se inicia la utilización de compuestos metabólicos alternativos como el lactato proveniente de la astrogli neuronal.
  - Una hipoglicemia prolongada y severa puede manifestarse con convulsiones y compromiso neurológico a largo plazo, aunque aún no está claro el valor y la duración de una hipoglicemia para observar dichos eventos.

### III. Causas de Hipoglicemia Neonatal:

Mecanismo Fisiológico	Trastorno
Bajas reservas de glicógeno o bajas fuentes de sustratos para gluconeogénesis	Prematuridad
	PEG
	RCIU
	Stress perinatal (sepsis, asfixia)
	Poliglobulia
Hiperinsulinismo	Hijo madre diabética
	Síndrome Beckwith-Wiedemann
	Síndrome Soto
	Hiperinsulinismo congénito
Déficit Hormona crecimiento	Síndrome Turner mosaico
	Síndrome de Costello
	Hipopituitarismo
Deficit Cortisol	Síndrome de Costello
	Hipopituitarismo
	Hiperplasia suprarrenal congénita
Errores innatos del Metabolismo:	
Anormalidades aminoacídicas	Enfermedad de Maple
Glicógeno	Enfermedades depósito hepático glicogéno
Glucosa	Intolerancia hereditaria a la glucosa
Ácidos grasos	Galactosemia
	Deficiencia Acyl-coenzima A
	Deficiencia palmitoyltransferasa carnitina

#### IV. Clasificación: según su duración:

- 1) Hipoglicemia Transitoria (días): responde rápido a tratamiento con cargas de glucosa (CG) < 12 mg/kg/min y por menos de 7 días.
  - a. RN prematuros o Pequeños para la edad gestacional: generalmente refleja una inmadurez en los mecanismos reguladores de la glucosa que involucran la disponibilidad de sustratos para mantener una adecuada producción.
  - b. Stress periparto: depleción de glicógeno
  - c. Hiperinsulinismo: Hijo madre diabética
  - d. Consumo aumentado de glucosa: Asfixia, cardiopatía de bajo flujo
  
- 2) Hipoglicemia Persistente (semanas): cursan con niveles inadecuadamente altos de insulina, pero < 20 uU/ml. Requiere CG > 12 mgr/kg/min o administración continua por más de 7 días.
  - a. Hipopituitarismo: deficiencia de hormonas de contrarregulación: cortisol y/u hormona de crecimiento. Hipoglicemia puede ser el síntoma de presentación en el neonato. Se puede sospechar hipopituitarismo frente a microcefalia, colestasia con malformaciones de línea media ej : displasia septo-óptica. Alteración en la función de hormonas reguladoras también se puede observar en la hiperplasia suprarrenal congénita, defectos en los receptores de ACTH, deficiencia de glucagón, deficiencia de catecolaminas. (raras)
  - b. Errores congénitos del metabolismo: muchos de ellos no se manifiestan durante el período neonatal ya que requieren varias horas de ayuno para expresar el defecto y generalmente el neonato se alimenta frecuentemente.
    - i. Deficiencia glucosa-6-fosfatasa: hepatomegalia + hipoglicemia + Hipertrigliceridemia
    - ii. Deficiencia fructosa-1,6-difosfatasa
    - iii. Galactosemia: ictericia + hepatomegalia
    - iv. Intolerancia hereditaria a la fructosa
    - v. Defectos en la oxidación de ácidos grasos
  - c. Hiperinsulinismo congénito: causa más frecuente de hiperinsulinismo persistente
  - d. Otros

#### Según Etiopatogenia:

1. Hipoglicemia determinada por hiperinsulinismo neonatal:
  - Hijo de madre diabética
  - Eritroblastosis fetal
  - uso prenatal de beta agonistas y diuréticos tiazídicos
  - catéter umbilical arterial en salida de tronco celíaco
  - Síndrome de Beckwith-Wiedemann
  - Síndrome de Sotos
  - Hiperinsulinismos congénito persistente

2. Hipoglicemia determinada por insuficiencia de hormonas contrarreguladoras de insulina:
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Hipotiroidismo
  - Déficit de hormona de crecimiento
  - Panhipopituitarismo
  - Déficit de glucagón
3. Hipoglicemia determinada por falta de depósitos movilizables o alteración enzimática que impide su movilización:
  - RCIU
  - Prematurez
  - ayuno prolongado
  - consumo de etanol materno
  - glicogenosis
  - alteraciones de la oxidación de ácidos grasos
  - alteración del metabolismo de hidratos de carbono
  - alteración del metabolismo de aminoácidos
4. Aumento de la extracción periférica o aumentos de la utilización celular:
  - poliglobulia
  - cardiopatía congénita de bajo flujo
  - asfixia e hipoxia
  - sepsis
  - hipotermia

En general la signología es vaga e inespecífica, tales como:

- Cianosis perioral
- Apnea
- Distres Respiratorio
- Rechazo alimentario
- Alteración de la termorregulación
- Quejido
- Movimientos oculares rotatorios
- Hipotonía o letargia
- Mioclonías
- Somnolencia
- taquicardia
- Convulsiones (en general se puede observar en hipoglicemias mantenidas y con valores bajos, más comunmente si está < 20 mgr/dl).

Clásicamente, se atribuyen los signos a una hipoglicemia cuando se cumplen los criterios de la tríada de Whipple:

- 1) Nivel bajo de glucosa en plasma confirmado
- 2) Signos compatibles con hipoglicemia
- 3) Resolución de los signos al corregir los valores de glucosa en sangre a rangos normales.

Screening: se debe realizar tamizaje a los siguientes grupos de riesgo:

- El objetivo es tener niveles de glucosa  $> 0 = a 45$  mgr/dl
- Se debe realizar screening entre la primera y segunda hora de vida (o antes si se presentan signos) a los siguientes grupos de riesgo o bajo ciertas circunstancias:
  - o RN pequeños o grandes para la edad gestacional
  - o Hijo de madre diabética
  - o Pre-términos tardíos
  - o RN sintomático compatible con hipoglicemia
  - o Asfixia perinatal

**V. Tratamiento y Manejo:** Si valores de glicemia  $< 25$  mgr/dl con o sin síntomas, se hospitaliza y se indicará un bolo de SG10% 2 cc/Kg y tomar una muestra de sangre central para confirmar valor en plasma (antes de aportar el bolo). Posteriormente iniciar una infusión continua de glucosa calculando una carga entre 5-8 mgr/Kg/min. Controlar en 60 minutos. Aumentar la CG si los controles persisten con glicemias  $< a 50$  mgr/dl durante las primeras 48 horas de vida o  $< 60$  luego de las 48 horas de vida. Si requiere bolos repetidos de SG10%, tomar muestra crítica para hipoglicemia.

- Una vez estabilizado, reducir la CG en 1-2 mgr/kg/min cada 12 horas, con control periódico y aumento progresivo de la alimentación.

- **Valores de glicemia 25-35 mgr/dl:** en el contexto de un recién nacido, las primeras horas de vida:

- Continuar con alimentación al pecho y ofrecer fórmula ( 10 ml x kilo aprox) para recontrolar en 2 horas preprandial. Mantener alimentaciones al pecho frecuente (cada 2-3 horas) y recontrolar dextro pre prandial cada 6 horas, pudiendo espaciar controles si se normaliza a cada 12 hrs durante las primeras 24 horas. Si valores de control van en descenso, se debe instalar una vía venosa para aporte de carga de glucosa adecuada.

- Valores  $> a 35$  mgr/dl y  $< 47$  mgr/dl:

- Continuar con alimentación al pecho y ofrecer fórmula ( 10 ml x kilo aprox ) para recontrolar en 2 hrs preprandial. Si valores van en aumento, controlar preprandial cada 3 hrs hasta normalizar. Si valores están en descenso, se debe instalar de inmediato una vía venosa para aporte de carga de glucosa adecuada.

En este caso y en el anterior, se considerará el uso de bolo de glucosa de 2 ml x kilo ( SG 10%) sólo si presenta convulsiones, debido a que la otra signología descrita es inespecífica y los bolos en pacientes que no lo requieren según valores de glicemia, podrían provocar una hipoglicemia de rebote.

Los niños PEG deben ser alimentados cada 2 o 3 horas chequeando sus niveles de glicemia por al menos 24 horas.

- El RN hospitalizado y con hipoglicemia persistente cuya causa no sea evidente, debe tener una prueba de tolerancia al ayuno, de 4 a 6 horas, con medición seriada de glicemia. Si está  $< de 50$  mgr/dl deben medirse cuerpos cetónicos en plasma, ácido láctico y debe considerarse la posibilidad de estudio hormonal: insulina, cortisol, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas y ésteres de acilcarnitina y ácidos orgánicos en orina.

Guardar una “muestra crítica” en papel filtro y una de orina congelada.

RN en los que se debe excluir hipoglicemia persistente antes del alta:

1. Hipoglicemia severa (sintomática o que requirió tratamiento con SG ev)
2. Incapacidad persistente para mantener una glucosa preprandial > 50 mgr/dl por las primeras 48 horas de vida y > 60 mgr/dl luego de las primeras 48 horas de vida.
3. Historia familiar de alguna forma genética de hipoglicemia
4. Síndromes congénitos (ej Beckwith-Wiedemann), hallazgos físicos anormales ( defectos línea media, microcéfalo)

## **VI. Pronóstico y conclusiones:**

- En general, el pronóstico es favorable. A la fecha, aún existe dudas sobre el cuando tratar un determinado valor de hipoglicemia, buscando evitar el sobretratamiento. Esta es una guía clínica, que pretende un manejo criterioso, el cual será modificado según cambios en la literatura.

- El pronóstico cambia en hipoglicemias sintomáticas, en presencia de convulsiones y de factores asociados como asfixia e infección. Estudios de RNM muestran cambios atróficos en corteza cerebral y en sustancia blanca especialmente en lóbulos parieto-occipitales. Clínicamente se puede expresar como discapacidad cognitiva, epilepsia y alteraciones visuales.

-Un criterio para el alta de los pacientes tratados por hipoglicemia sintomática o asintomática con bolos de glucosa endovenosa, es lograr mantener dextros > 60 mgr/dl en controles preprandiales sucesivos.

- A pesar de que se usan habitualmente “cintas reactivas” para control de glicemia, se sabe que estas cintas proveen resultados poco confiables y que su variación es aún mayor a concentraciones bajas de glucosa. Es recomendable frente a valores bajos moderados o severos, considerar la toma de glucosa central para confirmar resultados y guiar el estudio y manejo del paciente.

## **Bibliografía:**

1. Win Tin. “Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate”, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 19 (2014) 27-32.
2. Mark A. Sperling, MD “Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia”, *Pediatr Clin N Am* 51 (2004) 703-723.
3. David H. Adamkin. “Clinical Report - Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants”, *Pediatrics* Volume 127, Number 3, March 2011
4. A.F. Williams “Neonatal Hypoglycaemia: Clinical and legal aspects”.. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2005) 10, 363-368
5. “. Alecia Thompson-Branch and Thomas Havranek. “Neonatal Hypoglycemia *Pediatrics* in Review 2017;38;147
6. Paul J. Rozance “Hypoglycemia in the Newborn”. *Pediatr Clin N Am* 66(2019) 333-342
7. David H. Adamkin. “Neonatal hypoglycemia”. *Seminars in fetal & Neonatal Medicine* 22 (2017) 36-41

## Capítulo 44. INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCO GRUPO B

Dra. M. Isabel Miranda

### I. Introducción:

La infección connatal por estreptococo grupo B ( SGB) o estreptococo agalactiae, se define como el aislamiento de estreptococo Grupo B (EGB) en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otro sitio normalmente estéril desde el nacimiento hasta los 89 días de vida.

El Estreptococo grupo B (SGB) continua siendo la principal causa de sepsis temprana en el recién nacido (RN) y una causa significativa de sepsis tardía. El principal factor de riesgo es la colonización materna del tracto genitourinario y gastrointestinal por esta bacteria.

El EGB coloniza el tracto digestivo inferior de hasta 35% de los humanos, de ahí coloniza intermitentemente el tracto genital (1/3 externo vagina y/o cervix uterino) y el tracto genitourinario. Por esta razón cualquier protocolo de pesquisa debe incluir cultivo anorrectal ya que en este sitio la colonización es constante y en la vagina es intermitente.

La incidencia de colonización vaginal por EGB en mujeres embarazadas es variable, entre un 15 - 40%.

La incidencia de sepsis temprana por EGB es de 1 - 4 por 1000 RN vivos .

La infección es adquirida por transmisión vertical de madres colonizadas. Sin una profilaxis antibiótica adecuada, aproximadamente el 50% de las mujeres colonizadas transmitirán la bacteria a sus RN, generalmente durante o poco antes del trabajo de parto. De estos RN, 1-2% desarrollará una sepsis temprana por EGB.

Esta forma de infección ocurre principalmente en el RN de término pero en los prematuros es menos certero, ya que la infección misma puede ser la gatillante del parto prematuro en sí o de la rotura de membranas.

En el contexto de una sepsis tardía, se ha sugerido la adquisición horizontal del EGB desde la madre hacia el RN. Este modo de presentación está altamente asociado a prematuridad. El riesgo de sepsis tardía aumenta por cada semana menos de gestación y hasta el 50% de estos casos ocurre en < de 37 semanas de gestación.

El EGB es un germen Gram positivo del tipo beta hemolítico. Según los carbohidratos específicos de su pared celular se clasifica en 10 serotipos.

Es particularmente sensible a la penicilina. También sensible a cefalosporinas, eritromicina y clindamicina. Resistente a las sulfas, tetraciclinas y metronidazol.

La penicilina administrada a la madre vía endovenosa puede ser encontrada en niveles terapéuticos en líquido amniótico y sangre de cordón una hora después de la infusión.

Si es administrada menos de una hora anteparto, no inhibe la colonización del RN.

Pesquisa en el embarazo:

El gold standard es el cultivo vaginal-rectal.

También existen pruebas rápidas de detección inmunológica del EGB (latex, ELISA), son altamente específicas pero poseen una sensibilidad que oscila entre el 60 y 88%, por lo que su mayor utilidad está en la detección de portadoras altamente colonizadas.

## II. Fisiopatología:

El EGB es capaz de infectar al feto tanto con membranas rotas como íntegras. La rotura de membranas promueve el proceso de colonización ascendente. A través del líquido amniótico, ingresa al tracto digestivo y respiratorio, donde genera toxinas capaces de destruir el parénquima pulmonar, producir depresión miocárdica, espasmo de la vasculatura pulmonar, hipertensión pulmonar y shock. La reacción inflamatoria generalizada secundaria aumenta la destrucción tisular y aumenta la permeabilidad vascular, resultando en colapso circulatorio. La muerte puede entonces ocurrir tanto en el ambiente intrauterino como extrauterino. Frente a un óbito fetal sin causa clara, es importante tomar cultivos para el estudio de la causa.

## III. Factores de riesgo de Sepsis temprana por EGB:

- a) Prematurez
- b) Duración de la rotura de membranas >12 horas
- c) Fiebre materna intraparto > 38°C
- d) Raza afro-americana y edad materna < 20 años
- e) Antecedente de hijo previo que presentó sepsis por EGB
- f) Bacteriuria materna por EGB
- g) Prácticas obstétricas: número de exámenes vaginales, monitoreo fetal invasivo, "sweeping" de membrana.

## IV. Presentación clínica:

Existen dos formas de presentación:

1. **Sepsis temprana:** se presenta dentro de la primera semana de vida. Habitualmente los síntomas se manifiestan dentro de las primeras 12 a 24 horas.
2. **Sepsis tardía:** aislamiento de EGB en un sitio normalmente estéril desde los 7 hasta los 89 días de vida (edad promedio de presentación: 34 días). Muy raramente, pudiera ocurrir una sepsis de inicio "muy tardío" luego de los 3 meses de edad.  
Su incidencia es de 0.3/1.000 RN vivos, la cual no ha variado con la incorporación de antibióticos profilácticos intraparto. Su principal modo de presentación es bacteremia (aprox. 90% de los casos). Otros lugares de focalización son: meninges, hueso, articulaciones y líquido peritoneal. La mortalidad en este grupo de presentación es casi el doble para niños prematuros v/s niños de término (7,8% v/s 3.4%)

**Signología:**

- taquicardia
- taquipnea
- Letargia
- falla cardiorrespiratoria
- shock
- HTP persistente
- encefalopatía
- óbito fetal

**V. Tratamiento:**

El tratamiento de elección sigue siendo la combinación de Ampicilina junto con un aminoglicósido para todos los RN hasta los 7 días de vida.

Frente a la sospecha de una sepsis tardía (7-28 días) y sin evidencia de meningitis, la elección es Ampicilina asociado a Ceftazidima. Posteriormente la terapia de elección sería Ceftriaxona.

Es importante también mencionar la relación entre infección del tracto genitourinario materno y la patología del embarazo como: trabajo de parto prematuro, rotura prematura de membranas y óbito fetal, aún en ausencia de certificación de colonización vaginal. Las manifestaciones clínicas en la madre no tienen correlación con la severidad de la patología neonatal. Viceversa la madre puede cursar una enfermedad severa (fiebre, taquicardia, endometritis, etc) y el RN no presentar síntoma alguno.

**VI. Prevención:**

Entre el año 1990 al 2015 la incidencia de Infección connatal temprana por EGB en USA disminuyó de 1,8/1.000 RN vivos a 0.23/1.000 RN vivos luego de implementar el screening universal de SGB a todas las mujeres embarazadas y la aplicación de antibióticos intraparto.

La medida obstétrica más efectiva para la prevención de esta infección continua siendo el screening prenatal universal vía cultivo vaginal-rectal a la mujer embarazada y la apropiada implementación de la profilaxis antibiótica intraparto en coordinación con el pediatra. El screening universal se recomienda entre la semana 35 y 37 de gestación.

También se recomienda la pesquisa de EGB mediante cultivo si la embarazada presenta síntomas de parto prematuro o con rotura de membranas antes de las 37 semanas. Si se identifica colonización antenatal en cultivo de orina, no es necesario reconfirmar con cultivo vaginal-rectal.

Los antibióticos disminuyen la colonización vaginal materna y previenen la colonización superficial del neonato en 97% de los casos si estos fueron administrados al menos 2 horas antes del parto.

La Penicilina G (sódica) sigue siendo la primera alternativa profiláctica. Alternativamente se puede utilizar Ampicilina (no es lo ideal) o usar Cefazolina cuando hay antecedentes de alergia a Penicilina con riesgo bajo de anafilaxia. Clindamicina está recomendada en el caso de una mujer con antecedentes de alergia a PNC y riesgo alto de anafilaxia. El EGB está aumentando su resistencia a Clindamicina y también a macrólidos como la Eritromicina, alcanzando éste último, hasta un 54% de resistencia en un último reporte por lo que ya no se recomienda su utilización. Se ha visto por otra parte, que Clindamicina no alcanza niveles adecuados en cordón umbilical sino hasta varias dosis administradas a la madre.

En caso de alergia a la PNC y resistencia a Clindamicina, se recomienda la utilización de Vancomicina.

Deben recibir antibióticos profilácticos intraparto:

- \*Aquellas mujeres con cultivos vaginal-rectal positivos

- \*con bacteriuria por EGB identificada en cualquier momento del embarazo

- \*mujeres con historia de hijo previo con infección por EGB

- \*mujeres con síntomas de parto prematuro o rotura de membranas antes de las 37 semanas de gestación.

Los antibióticos deben ser administrados al menos 4 horas antes del nacimiento para considerar profilaxis adecuada. Luego de la administración *ev*, se alcanzan concentraciones *peak* en cordón umbilical a la hora y rápidamente declina a las 4 horas, siendo eliminado por el riñón fetal al líquido amniótico

Las mujeres con embarazo de término (> o =37 semanas de gestación) sin antecedente de su estado de portación de EGB, deben recibir antibióticos profilácticos si desarrolla factores de riesgo durante el trabajo de parto (fiebre materna > 38 o Rotura membranas > 18 horas).

Una mujer colonizada por EGB en un embarazo, tiene un riesgo estimado de nueva colonización en un siguiente embarazo de 50%.

No hay evidencia de que la profilaxis antibiótica, sirva para prevenir la infección tardía por EGB.

La infección connatal por EGB puede ocurrir también en hijos de madres con cultivo negativo, incluso en ausencia de otros factores de riesgo, como fiebre materna intraparto.

## **VII. Escala de evaluación de riesgo de infección connatal**

Dado el impacto que genera el uso de antibióticos en neonatología: separación madre-hijo, retraso instalación lactancia materna, procedimientos invasivos, dolorosos, alteración de la microbiota intestinal, aumentos de los costos de atención, etc, es que se han desarrollado Escalas de evaluación de riesgo de infección bacteriana connatal para niños de término o cercano al término y prematuros.

Entre ellas se mencionará por su mayor utilidad en la práctica clínica de nuestro medio, el “calculador de sepsis temprana neonatal” (Score de kayser), que evalúa el riesgo según múltiples variables: incidencia local de sepsis neonatal, edad gestacional, temperatura materna intraparto, estado de portación de EGB, duración de rotura de membrana, tipo y tiempo de antibiótico profilaxis y estado clínico del RN. Para la probabilidad de sepsis, en USA, se utiliza 0,5/1.000 y en nuestro medio local 1/1.000. Además si se utilizó Clindamicina o Vancomicina como profilaxis debe registrarse en el calculador como “sin antibióticos”.

Este score elimina el énfasis en corioamnionitis y entrega algoritmo de manejo en cuanto a seguimiento y uso de antibióticos empíricos según el aspecto del recién nacido (buena apariencia, equivoca o clínicamente enfermo).

Signología clínica equivocada o dudosa:

Anormalidad fisiológica persistente: (1 anomalía que dura más de 4 horas)

- \*taquicardia > 160
- \*taquipnea > 60
- \*inestabilidad térmica (>38 o < 36.3)
- \*SDR que NO requiere oxígeno adicional

Recién nacido sintomático ( corresponde a clínicamente enfermo):

- necesidad persistente de soporte ventilatorio
- inestabilidad hemodinámica
- encefalopatía o depresión neonatal
- necesidad de oxígeno suplementario por más de 2 horas para SPO2 >90%

En nuestra Unidad aplicamos este score, para ayudarnos a definir conducta.

#### **Bibliografía:**

1. ACOG Committee Opinion. The American college of Obstetricians and Gynecologists. Number 782, april 2011
2. Karen M. Puopolo et al. Committee of Fetus and Newborn, committee on Infectious Diseases. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal disease. American Academy of Pediatrics. Pediatrics volumen 144, number 2, August 2019.
3. Karen M. Puopolo, Benitz WE, Zaoutis TE, AAP Committee on Fetus and Newborn, AAP Committee on Infectious diseases. Management of Neonates Born at <34 6/7 Weeks gestation with suspected or proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018;142(6):e20182896
4. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, AAP Committee on fetus and newborn, AAP Committee on infectious diseases. Management of Neonates Born at > 35 0/7 Weeks gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2018;142(6):e20182894.

**I. Introducción:**

Se define como un hematocrito (Hto) venoso > 65% o Hemoglobina (Hb) > 22 g/dl

Importancia: cuando el hematocrito excede un valor, mucho más allá del valor límite mencionado en la definición, podría aumentar el riesgo de hiperviscosidad, hipoperfusión de la microvasculatura y falla multiorgánica, motivo por el cual se analizará en esta guía cuando se debe tener una conducta activa en su manejo.

**II. Fisiopatología:** La poliglobulia es multifactorial. Se describen 2 mecanismos.

- 1) Poliglobulia activa : debido a eritropoyesis fetal aumentada
- 2) Poliglobulia pasiva: debido a transfusión de GR

**Eritopoyesis fetal aumentada (hipoxia fetal)**

- . Insuficiencia placentaria secundaria a preeclampsia, HTA materna crónica, desprendimiento de placenta crónico o recurrente, cardiopatía congénita cianótica materna, embarazo post término, tabaquismo materno, consumo alcohol
- . Alteraciones endocrinas: tirotoxicosis congénita o diabetes materna con mal control metabólico
- . Enfermedades genéticas como T13, T18, T21 y Sind. Beckwith – Wiedemann

**Transfusión de GR**

- . Transfusión placentaria fetal con pinzamiento tardío del cordón, posicionar al RN más abajo del introito vaginal antes de ligar el cordón, asfixia perinatal, uso de oxitocina
- . Sind. transfusión feto fetal

**III. Clínica:**

- La mayoría de los RN con poliglobulia, evoluciona asintomático. Si se mantiene así por 48-72 hrs, es muy probable permanezcan sin signos sugerentes de complicación posteriormente..
- Si hay signos sugerentes del efecto de la poliglobulia, esto se debe a la hiperviscosidad.
- Sígnos inespecíficos que podemos observar son: rubicundez, irritabilidad, problemas para alimentarse, letargia, apnea, cianosis, SDR y convulsiones.
- Los signos neurológicos se podrían presentar en un porcentaje no despreciable.

- Puede presentar con una baja incidencia, alteraciones de laboratorio como: hipoglicemia e hipocalcemia.
- Es considerada un factor de riesgo para enterocolitis necrotizante ( ECN) . Aunque la ECN también está asociada a una baja circulación esplácnica, relacionando la eritroféresis como un factor.
- A nivel renal, se puede manifestar con oliguria, proteinuria, hematuria y trombosis de la vena renal, si el caso es severo.
- A nivel hematológico, se ha descrito en casos severos, que un tercio de los pacientes presenta trombopenia por consumo plaquetario en microvasculatura, con riesgo de trombosis.

#### IV. Factores de riesgo:

- RCIU
- Hijo de madre diabética
- Asfixia perinatal
- Síndrome de Down
- Algunas cardiopatías complejas

#### V. Manejo de poliglobulia:

- Se describe que el manejo, podría ser controversial, debido a la poca evidencia disponible que apoye una mejoría del outcome, luego de realizar una eritroféresis.
- RN asintomáticos con Hto 60 a 70% : se debe realizar seguimiento, asegurar que recibe aporte adecuado, ya sea por vía oral si está en condiciones o por vía endovenosa según cada caso. Se debe controlar hematocrito cada 24 hrs x 48 hrs. Si se mantiene estable.
- RN asintomáticos con Hto > 70%: el tratamiento de entrada con eritroféresis es controversial, ya que estudios no muestran diferencias en el resultado de pacientes con eritroféresis versus manejo con aportes adecuados y expectante a la clínica y control de hematocrito en 24 hrs.
- La decisión de realizar eritroféresis, debe ser evaluada caso a caso, analizando riesgo - beneficio.
- Se realizará eritroféresis en RN sintomáticos, es decir, si se pesquisan signos importantes sugerentes de hiperviscosidad, con hto > 65%.
- Si el hematocrito es  $\geq 75\%$ , aunque esté asintomático, se realizará eritroféresis.

#### Eritroféresis:

- Corresponde a extraer un volumen de sangre, para lograr llevar el Hto actual a un valor entre 55 - 60%.  
**Este volumen a extraer equivale aproximadamente a 15 ml x kilo de peso** ( rango 10 - 20 ml x kilo). Aplicar con criterio, se recomienda usar este valor intermedio, para evitar extracción excesiva de sangre, que pudiera condicionar anemia posterior.

- Reposición de la sangre extraída, con suero fisiológico
- Puede utilizar la vía umbilical si está disponible o por vía periférica.

Está descrita además esta fórmula para el cálculo de sangre a extraer.

$$\text{Volumen a extraer} = \frac{\text{volumen sanguíneo total} \times (\text{Hto paciente} - \text{Hto deseado})}{(\text{Hto paciente})}$$

- Puede quedar en régimen cero x 12 a 24 horas post procedimiento si existieran factores de riesgo como RNPEG, hipoglicemia, asfixia, sepsis. En ausencia de factores de riesgo, se puede reiniciar alimentación post procedimiento.

### **Bibliografía**

1. Juan I. Remon, MD,\*Polycythemia in the Newborn, NeoReviews Vol.12 No.1 January 2011
2. Michael S. Schimmel, MD Neonatal polycythemia: is partial exchange transfusion justified? Clin Perinatol 31 (2004) 545– 553
3. Mangalabharathi Sundaram. Fluid supplementation *versus* no fluid supplementation in late preterm and term neonates with asymptomatic polycythemia: *a randomized controlled trial*. Indian Pediatrics volume 53, November 15, 2016

**I. Introducción:**

La sepsis neonatal es la causa de una importante morbilidad y mortalidad. Las incidencias varían según el desarrollo del país. Las manifestaciones clínicas van desde una infección subclínica hasta manifestaciones graves de enfermedad focal o sistémica.

La fuente del patógeno puede provenir de una infección en el útero, una adquisición desde la flora materna al pasar por el canal del parto o una adquisición posnatal en el hospital o la comunidad.

El momento de la exposición, el tamaño del inóculo, el estado inmunológico del recién nacido y la virulencia del agente causal influyen en la expresión clínica de la sepsis neonatal. La inmadurez inmunológica del neonato puede resultar en una respuesta insuficiente a los agentes infecciosos. Esto es especialmente evidente en prematuros con estadías prolongadas en el hospital y con necesidad de procedimientos invasivos. La clínica es inespecífica, con poca diferencia entre la sepsis causada por un patógeno identificado y la sepsis causada por un patógeno desconocido.

Los diagnósticos, independientes del cultivo, el uso de puntuaciones de predicción de la sepsis, el uso juicioso de antimicrobianos y el desarrollo de medidas preventivas, incluidas las vacunas maternas, son esfuerzos continuos diseñados para reducir la carga de la sepsis neonatal.

**II. Definición de sepsis neonatal:**

Afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas, y da como resultado una morbilidad y mortalidad sustanciales. Tradicionalmente, la definición de sepsis ha incluido el aislamiento de un patógeno de un fluido corporal normalmente estéril como sangre o líquido cefalorraquídeo.

Clasificación:

La sepsis neonatal se ha clasificado como de aparición temprana o de aparición tardía según la edad de aparición y el momento en que se produce el episodio.

Sepsis temprana: infecciones que aparecen dentro de las primeras 72 h de vida.

Se adquieren antes o durante el parto y generalmente representan una transmisión vertical de madre a hijo.

Sepsis tardía: se presentan después de los 3 a 7 días de edad, y se atribuyen a organismos adquiridos por interacción con el entorno hospitalario o la comunidad.

**III. Fisiopatología**

Sepsis de inicio temprano

La sepsis neonatal de inicio temprano ocurre in útero por una bacteria transplacentaria o más frecuentemente por vía ascendente post ruptura de membranas.

La corioamnionitis se debe a la invasión microbiana del líquido amniótico, a menudo como resultado de una rotura prolongada de la membrana corioamniótica.

Sepsis de aparición tardía

Durante los primeros 3 meses de vida, el sistema inmunológico inmaduro aumenta la susceptibilidad de los neonatos a la infección invasiva. La contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones posnatales en recién nacidos hospitalizados.

Infecciones del torrente sanguíneo: son de aparición tardía ocurren con más frecuencia en recién nacidos con acceso venoso central que en neonatos sin ellos, y sus agentes causales más frecuentes corresponden a bacterias grampositivas, incluidos estafilococos coagulasa negativos y estreptococos.

Meningitis: son infecciones de aparición tardía resultantes de la diseminación hematogena a través del plexo coroideo hacia el SNC; con menos frecuencia, la meningitis de aparición tardía es el resultado de una diseminación contigua como la contaminación de defectos abiertos del tubo neural, tractos sinusales congénitos, dispositivos ventriculares .

#### IV. Causantes de la sepsis neonatal

Estudios prospectivos han mostrado que, aunque el SGB sigue siendo el patógeno más frecuente de la infección de inicio temprano, ha habido un cambio de SGB a E. coli como el patógeno más importante asociado con la infección de inicio temprano en recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer.

La incidencia de listeriosis neonatal ha disminuido sustancialmente en los últimos años, a la vez que en las UCIs neonatales, los estafilococos coagulasa negativos son los patógenos aislados con mayor frecuencia en los recién nacidos con sepsis de aparición tardía, más comúnmente en recién nacidos con catéteres de acceso vascular.

Las causas virales más comunes de sepsis son las infecciones por el virus del herpes simple (VHS) y por enterovirus, los cuales se asocian con mayor frecuencia con presentaciones de inicio tardío.

Los hongos, en particular las levaduras, generalmente adquiridas durante la estancia hospitalaria prolongada de recién nacidos prematuros. Candida spp es la tercera causa más común de sepsis neonatal de aparición tardía en recién nacidos de bajo peso al nacer (<1500 g), con la aparición de Candida parapsilosis como patógeno principal en recién nacidos con acceso venoso central.

Factores de riesgo: Rotura prematura de membranas > 18 horas, Fiebre materna, Prematurez, Corioamnionitis materna.

#### V. Diagnóstico : Signos clínicos de la sepsis neonatal

Los recién nacidos con sepsis bacteriana pueden mostrar signos inespecíficos o signos focales de infección, que incluyen inestabilidad de temperatura, hipotensión, mala perfusión con palidez y piel moteada, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, dificultad respiratoria, quejido, cianosis, irritabilidad, letargo, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y hemorragia.

## Laboratorio

Cultivos: La sepsis neonatal es confirmada por laboratorio aislando el agente causal en sangre, LCR u orina. En presencia de un catéter venoso central, lo ideal sería que los hemocultivos se obtuvieran simultáneamente, dos por vía periférica y otro de un catéter vascular central, de modo que se pueda evaluar el tiempo diferencial hasta la positividad.

Adicionalmente, de gran ayuda en la identificación de microorganismos son las técnicas de PCR múltiples, dada la baja sensibilidad de los hemocultivos.

### Diagnósticos independientes del cultivo

PCR( polimerasa en cadena) es una técnica muy sensible y rápida, se está aplicando cada vez más a los fluidos corporales directamente sin la necesidad de cultivar primero los agentes causales.

Proteína C reactiva (PCR): Es importante considerar su bajo valor predictivo positivo en etapas preces, pero un satisfactorio valor predictivo negativo a partir del segundo día de vida. En nuestra unidad utilizaremos un corte de 10 mg/dL para iniciar la sospecha y decidir iniciar terapia o realizar una curva.

Procalcitonina (PCT): orientadora, pero sin valores determinados claramente en recién nacidos, es de utilidad en complemento a la proteína C reactiva.

Otros: citocinas inflamatorias (que incluyen interleucina 6, interleucina 8 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), y marcadores de superficie celular no disponibles en nuestro medio

Hemograma: con leucocitosis o sin ella, pero con desviación izquierda

Análisis citoquímico de LCR: que consideraremos positivo con más de 30 leucocitos por campo en RNT, no aplicable en prematuros.

Calculadora en línea de sepsis neonatal de aparición temprana : se encuentra disponible en línea para predecir la probabilidad de infección de aparición temprana y orientar las decisiones con respecto a inicio de la terapia con antibióticos.

## VI. Tratamiento

Monitorización y soporte UCIN, UTIN según corresponda Terapia antibiótica empírica inicialmente y luego guiada por resultado de cultivos.

Se recomienda tomar dos hemocultivos 1 aerobio más uno anaerobio, y en caso de portar cateter venoso central un tercer hemocultivo anaerobio del lúmen.

En general, la terapia empírica debe guiarse por los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los aislados bacterianos que se detectan comúnmente en la realidad local. En nuestra unidad utilizaremos esquema biasociado de ampicilina y un aminoglucósido como primera línea y cefalosporinas de tercera o cuarta generación reservados para la sospecha de meningitis por gramnegativos. Las infecciones por bacilos gramnegativos productores de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido requieren tratamiento con carbapenémicos, como meropenem.

Es más probable que las infecciones asociadas a la atención en salud sean causadas por estafilococos coagulasa negativos y, con menor frecuencia, por *S. aureus* y bacterias Gram negativas. Como esquema antibiótico de segunda línea se recomienda cloxacilina más amikacina. En nuestra unidad utilizaremos las últimas recomendaciones del año 2020 ajustadas por EG y días de vida disponible en anexos. Una vez que se han identificado los patógenos y se conocen sus susceptibilidades, y se ha identificado el sitio o sitios de infección, se debe administrar el antimicrobiano o antimicrobianos más apropiados. Los enterococos deben tratarse con un antibiótico que contenga penicilina, con la adición de un aminoglucósido. El aminoglucósido puede suspenderse cuando los cultivos son estériles o hay una mejoría en el estado clínico. Las infecciones por enterococos resistentes a la ampicilina se tratan con vancomicina sin la adición de un aminoglucósido. Dado que la mayoría, si no todos, de los aislados de estafilococos coagulasa negativos son resistentes a los lactámicos  $\beta$ , incluidas las penicilinas resistentes a la penicilinas, la vancomicina sigue siendo el fármaco de elección para las infecciones comprobadas. Para las bacterias entéricas gramnegativas, la ampicilina (si es susceptible) o un aminoglucósido es suficiente para el tratamiento. Si se sospecha o confirma la meningitis, se debe utilizar una cefalosporina de tercera generación o un agente carbapenémico. Las infecciones invasivas por Enterobacteriaceae spp productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE) se tratan mejor con un tratamiento con carbapenémicos. El tratamiento de las infecciones causadas por Enterobacteriaceae spp productoras de carbapenemasas requieren la consulta a infectología.

Clindamicina, ampicilina-sulbactam o metronidazol son apropiados para infecciones anaerobias.

Tabla Resumen:

Sepsis neonatal

Clasificación	De inicio precoz	De inicio tardío
Definición	Infección neonatal durante los primeros 7 días de vida o durante las primeras 72 hrs en aquellos RNMBPN	Infección después de los primeros 7 días desde el parto
Epidemiología	Incidencia 1-2 por 1.000 RN vivos	Prevalencia de 25-30% en RNMBPN Incidencia de 6-10% en RNPT tardíos
Mortalidad	RNT 3% RNMBPN 16%	RNMBPN 8-14 días 36% RNMBPN 15-28 días 52%
Fisiopatología	Transmisión vertical por colonización perineal, hematogena o	Infección adquirida después del parto, más frecuente en RNMBPN

	corioamnionitis	
Factores de riesgo	RPM > 18 horas Fiebre materna Prematurez Corioamnionitis materna	Inversamente proporcional a EG y peso de nacimiento.  Otros: VMI, hospitalización prolongada, procedimientos invasivos, implantación de dispositivos vasculares, etc.
Etiología	Los más comunes son SGB y E. Coli	En el 80% de los casos son bacterias gram (+) 18% bacterias gram (-) y 12 % son infecciones fungicas
Manifestaciones clínicas	Inespecificas y compartidas entre ambas formas de presentación : fiebre, inestabilidad termica, taquicardia, somnolencia,	irritabilidad, rechazo alimentario, hipotensión, signos de mala perfusión, ictericia, convulsiones, distensión abdominal, vomitos
Diagnóstico	Elevación de reactantes de fase agua, identificación por PCR, cultivos positivos	Elevación de reactantes de fase agua, identificación por PCR, cultivos positivos
Prevención	Tamizaje universal de SGB en embarazadas entre 35-37 semanas. Profilaxis ATB intraparto al menos 4 hrs previas al parto en caso de ser tamizaje (+)	Lavado de manos, minimizar fuentes de contaminación, evitar procedimientos invasivos cuando sea posible
Tratamiento	Empirico de primera línea: ampicilina + gentamicina. Posteriormente guiado por cultivos. Dosis según EG	Terapia empírica de segunda línea: cloxacilina + amikacina. Posteriormente guiada por cultivos. Dosis según EG

#### La duración del tratamiento antibiótico

En el caso en que los índices de actividad inflamatoria y los cultivos sean negativos, se recomienda mantener los antibióticos por no más de 48 horas.

La duración exacta de la terapia antimicrobiana tiene pruebas de apoyo insuficientes; sin embargo, como mínimo, los antibióticos deben continuarse hasta que el cultivo sea estéril y se produzca una recuperación clínica.

Por lo general, esto se traduce en un mínimo de:

- 7 días para las infecciones del torrente sanguíneo
- 14 días para la meningitis por grampositivos
- 21 días para la meningitis gramnegativos.

#### I. Conclusiones:

1. La sepsis neonatal es una enfermedad común, devastadora y costosa con un impacto de por vida. Las opciones de manejo y los resultados no han cambiado durante los últimos 30 años.
2. Existe una notable heterogeneidad entre los estudios con respecto a la definición de caso de sepsis neonatal.
3. Una definición variable de enfermedad limita gravemente el ritmo de progreso de estos importantes esfuerzos.
4. Las definiciones de consenso pediátrico para la sepsis no son precisas para los recién nacidos a término y no se diseñaron para los recién nacidos prematuros.
5. El desarrollo y aceptación de una definición de consenso para la sepsis neonatal es un paso importante y necesario hacia el objetivo de mejorar los resultados.

#### **Bibliografía:**

- 1-Neonatal sepsis. Faith Kim, Richard A Polin, Thomas A Hooven, BMJ, 2020.
- 2-Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. Pediatrics and Neonatology 2016.
- 3- Defining Neonatal Sepsis James L. Wynn. Curr Opin Pediatr. 2016 April.
- 4- Neonatal sepsis. Andi L Shane, Pablo J Sánchez, Barbara J Stoll. The Lancet 2017.
- 5- Advances in Neonatal Infections. Avroy A. Fanaroff, MD1 Jonathan M. Fanaroff, MD, JD. Am J Perinatol 2020.

**I. Introducción**

La sífilis congénita es una enfermedad bacteriana sistémica producida por el *Treponema pallidum*, espiroqueta de reservorio humano exclusivo. Se adquiere por vía transplacentaria en el embarazo o al nacer desde una madre con sífilis no tratada o inadecuadamente tratada. Si el diagnóstico y tratamiento de la embarazada no se realiza de forma adecuada, la evolución natural esperada es de aborto (25%), mortinato (25%), Sífilis congénita precoz o tardía (50%).

**II. Incidencia**

Bajo 0.3 por 1000 RN vivos en Chile.

**III. Manejo de la embarazada**

En toda gestante se deben realizar 3 pruebas no treponémicas (RPR o VDRL) durante el embarazo:

- Al primer control
- A las 24 semanas de gestación
- Entre las 32 y 34 semanas.

Además se le realiza un cuarto test al momento del parto. Si la embarazada presenta pruebas reactivas durante el embarazo, debe recibir tratamiento y seguirse mensualmente con VDRL hasta el parto.

El tratamiento materno se considera adecuado cuando se usa Penicilina benzatina 2.400.000 UI intramuscular, una dosis semanal por 2 semanas, al menos cuatro semanas antes del parto.

El tratamiento con Eritromicina no previene la sífilis congénita. El uso de Ceftriaxona no tiene evidencia científica para la prevención de sífilis congénita.

**IV. Criterios diagnósticos en el RN**

El diagnóstico es el resultado del análisis de los antecedentes epidemiológicos maternos, serología materna y neonatal, tratamiento recibido por la madre, examen físico y los exámenes radiológicos y de laboratorio.

En todo RN cuya madre tiene RPR (+) o VDRL (+) en el momento del parto, se debe tomar VDRL al RN y compararlo con VDRL materno. Es importante considerar el tratamiento y seguimiento materno durante la gestación, para clasificación diagnóstica y para decidir estudio al RN.

De este análisis derivan 3 situaciones clínicas neonatales:

**A. RN con sífilis confirmada:** RN con VDRL en sangre dos diluciones mayor al materno, VDRL de LCR reactivo y/o citoquímico de LCR alterado (pleocitosis o proteinorraquia ). No requiere tener signos clínicos para considerarse como caso confirmado.

**B. RN con sífilis probable:** Hijo de madre con sífilis, sintomático o asintomático, y con alguno de los siguientes antecedentes:

- Madre con sífilis no tratada o inadecuadamente tratada
- Madre con sífilis que no haya presentado respuesta esperada al tratamiento o que se sospeche reinfección.
- Madre con sífilis tratada, pero con seguimiento serológico insuficiente.
- Madre con serología reactiva sin control de embarazo.
- Sífilis materna tratada con droga no penicilínica o mal tratada.
- Sífilis materna tratada en las últimas 4 semanas antes del parto.
- Madre tratada pero sin un registro claro del tratamiento recibido.
- Madre sin historia de sífilis previa, con serología reactiva al parto a cualquier dilución (en este caso se debe tomar prueba treponémica a la gestante para confirmar sífilis).

**C. RN con sífilis descartada:** Hijo de madre con VDRL (+) al parto. VDRL del RN es (-).

#### **V. Manifestaciones clínicas:**

**A. Sífilis congénita precoz:** se manifiesta hasta los 2 primeros años de vida. Asintomática en el 60% de los casos. Los RN sintomáticos tienen manifestaciones al nacer, como compromiso mucocutáneo, óseo, meníngeo, trombocitopenia, RCIU, hepatoesplenomegalia, anemia con hemólisis, pénfigo, ictericia, púrpura, rash, rinitis, adenopatías, neumonía alba, hidrops e incluso un curso séptico fulminante.

**B. Sífilis congénita tardía:** las manifestaciones aparecen después de los 2 años de edad, generalmente en la pubertad, apareciendo el compromiso crónico de los órganos afectados, presentando alteraciones óseas, lesiones cardiovasculares, dientes de Hutchinson, molares de mora, lesiones oculares, auditivas y tabes dorsal juvenil.

**C. Neurosífilis:** Puede presentarse tanto en etapa precoz como tardía. El estudio de LCR muestra pleocitosis, proteínas elevadas y/o VDRL positivo.

## **VI. Manejo del RN con sífilis confirmada o probable:**

**La Sífilis debe ser notificada a la Autoridad Sanitaria por el Comité Local correspondiente.**

Todos se deben estudiar y tratar: examen físico completo, VDRL en sangre y LCR, citoquímico de LCR, y hemograma con recuento de plaquetas. Si hay sintomatología específica, considerar realizar radiografía de huesos largos, exámenes de función hepática y renal, fondo de ojo y radiografía de tórax.

**Tratamiento:** Todo RN con diagnóstico probable o confirmado de sífilis.

- Menor de 7 días: Penicilina G sódica cristalina 100.000 U/kg/día EV cada 12 horas por 10 días.
- Mayores de 7 días: Penicilina G sódica cristalina 150.000 U/kg/día EV cada 8 horas por 10 días.
- Neurosífilis: Penicilina G sódica 100.000 U/kg/día EV cada 12 horas por 10 días.
- Aislamiento de contacto ante lesiones de piel y mucosas.

Debe realizarse seguimiento ambulatorio luego del alta.

## **Bibliografía**

1. Ministerio de Salud. Norma General Técnica N° 0141 del 2014. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y Sífilis.
2. Neonatología, José Luis Tapia, Cuarta edición, Santiago, Chile, 2018.

## Capítulo 48. TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

Dr. Claudio Alvarez

### I. Introducción:

Corresponde a una zoonosis parasitaria muy frecuente en la población general. Es producida por el parásito *Toxoplasma gondii*. Si bien la prevalencia general en la población Chilena es tan alta como del 36%, la incidencia en el RN es de 0,1 a 1 por cada 1000 recién nacidos vivos.

### II. Patogenia:

El huésped definitivo es el gato y otros felinos, los que eliminan oocitos en las deposiciones que pueden ser adquiridos por el hombre al ingerir carnes mal cocidas o agua contaminada, generando una infección aguda o crónica en el huésped. Esta suele ser asintomática o manifestarse como un síndrome mononucleósico. Tras la exposición se produce una parasitemia aguda seguida de una invasión tisular donde se forman quistes que permanecen en los distintos órganos de por vida.

Los principales tejidos afectados son músculo, sistema nervioso central, retina y sistema retículo endotelial.

La transmisión al feto ocurre por vía transplacentaria solo durante la primoinfección, por lo que no hay infecciones en embarazos sucesivos. La severidad del compromiso fetal es inversamente proporcional a la edad gestacional a la que se adquiere la infección. Los niños nacidos de una madre infectada en el primer trimestre tienen alta probabilidad de estar gravemente afectados, mientras que 80% de los niños que se infectan durante el tercer trimestre nacen asintomáticos.

### III. Cuadro clínico:

Las manifestaciones clínicas en el RN varían desde parto prematuro, y abortos a:

- Cuadro clásico: antecedentes de RCIU, hidrocefalia, microcefalia, calcificaciones intracerebrales, convulsiones y coriorretinitis.
- Puede presentarse como un cuadro similar a una sepsis, pesquisándose hepatoesplenomegalia, síndrome purpúrico, neumonitis, linfadenopatías, encefalitis, anemia e ictericia.
- RN asintomático (50-80%): estos RN permanecen sanos, pero la mayoría tiene riesgo de desarrollar compromiso neurológico y de retina a largo plazo.

#### **IV. Diagnóstico:**

- Serología: IgM específica para toxoplasmosis en el RN es de muy baja sensibilidad. Si está positiva ayuda en el diagnóstico, pero hay un número importante de falsos negativos. Se necesita complementar con IgG para toxoplasmosis a madre e hijo. Si es positivo se debe hacer seguimiento por 3 meses, en búsqueda de títulos ascendentes. Si la sospecha es alta el seguimiento serológico se debe mantener hasta el año de vida. IgG negativa al año de vida descarta el caso.
- PCR para toxoplasma. Si es positivo indica parasitemia, lo que confirma el caso e indica necesidad de tratamiento. Si es negativo no descarta por lo que se debe seguir por 3 meses.
- Se debe estudiar fondo de ojos, imagen cerebral (ecografía o RNM), hemograma, función hepática y estudio de LCR.

#### **V. Manejo:**

Se deben tratar todos los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis congénita, ya sea sintomáticos o asintomáticos para prevenir secuelas a largo plazo.

El tratamiento debe ser asociado con pirimetamina y sulfadiazina y mantenerse por un año.

Dosis:

- Pirimetamina: 1 mg/kg cada 12 hrs por 2 días, luego 1 mg/kg/día por 2 a 6 meses y luego 3 veces por semana hasta el año de vida.
- Sulfadiazina: 50 mg/Kg cada 12 hrs hasta el año de vida.
- Debe suplementarse con ácido fólico 5 a 10mg 3 veces por semana
- Prednisona 0,5mg/kg cada 12 hrs en caso de compromiso ocular o enfermedad activa del SNC

Se requiere control hemograma cada 15 días, fondo de ojo y evaluación neurológica cada 3 meses hasta los 18 meses de vida.

Es importante para su prevención, la higiene de manos y evitar ingerir alimentos crudos.

## Bibliografía

1. Neonatología, José Luis Tapia, Cuarta edición, Santiago, Chile, 2018.
2. Guía Clínica “Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas”. Santiago, Ministerio de Salud. Febrero 2011
3. Pautas de Recién Nacidos sexta edición, Ángela Hoyos, 2015.

**I. Definición:**

Síndrome clínico secundario a la hipoxia e isquemia tisular, provocadas por una interrupción del intercambio gaseoso durante el período perinatal (previo, durante o posterior al parto). Cuando el intercambio de gases a través de la placenta (prenatal) o pulmonar (postnatal) está comprometido, genera hipoxia e hipercapnia progresiva y si es suficientemente severa los tejidos y órganos vitales desarrollarán una falla hipoxémica con glicólisis anaeróbica y acidosis láctica secundaria. Encefalopatía Hipóxica isquémica se refiere específicamente al compromiso cerebral secundario a asfixia que genera secuelas neurológicas.

**II. Etiología:**

La asfixia puede ocurrir antes, durante o posterior al parto. Su fisiopatología es compleja y puede estar relacionada con factores de la madre, placenta y/o feto o recién nacido. Durante la vida fetal los factores que conducen a la interrupción del flujo sanguíneo placentario son los más frecuentes y se pueden generar de varias formas como enfermedades maternas, alteraciones placentarias, alteraciones del cordón umbilical y posteriormente factores relacionados con el recién nacido como malformaciones congénitas o neurológicas que no permitan un adecuado esfuerzo respiratorio independiente del paciente.

<b>III. Factores de riesgo de Asfixia Perinatal:</b>		
<b>Maternas</b>	<b>Placentarias / cordón Umbilical</b>	<b>Recién nacido</b>
Diabetes mellitus	Abruptio placentario	Anomalías de vía aérea
Hipertensión	Hemorragia feto-materna	Alteraciones Neurológicas
Hipotensión /shock	Compresión de cordón umbilical	Enf. Cardiovasculares
Preeclampsia	Infección /inflamación	Compromiso cardiocirculatorio
Anemia severa	Inserción velamentosa de cordón	Infecciones
Infección	Nudos verdaderos de cordón	Efectos de medicamentos
Ruptura uterina	Rotura uterina	

**IV. Fisiopatología:**

Cuando la circulación del feto se ve comprometida una serie de adaptaciones ocurren para asegurar la oxigenación, inicialmente se compensa favoreciendo la circulación a los órganos nobles con el reflejo de apnea, que privilegia la circulación hacia cerebro corazón y glándula suprarrenal, a expensas de los órganos no nobles como riñón, hígado, músculo e intestino; la hipoxemia también genera vasoconstricción pulmonar lo cual genera menor retorno a aurícula y ventrículo izquierdo. Se asegura circulación cerebral y producto de hipoxia se produce vasodilatación cerebral, como compensación inicial.

Cuando el evento perinatal continúa comprometiendo la perfusión fetal la presión arterial disminuye, la compensación a expensas de los otros órganos no es suficiente y los mecanismos de adaptación se ven superados para mantener el flujo sanguíneo la entrega de oxígeno y flujo al cerebro se hace insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas y comienza a establecerse una cascada de eventos bioquímicos que culmina en daño cerebral progresivo.

En la asfixia del feto o neonato la entrega de oxígeno está reducida y se establece una falla energética a nivel neuronal que se puede dividir en dos etapas: falla energética primaria: se produce metabolismo celular anaeróbico que conduce a acidosis respiratoria y metabólica, producto de la acumulación de ácido láctico y CO<sub>2</sub>, disminución de ATP disponible para el funcionamiento de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa y Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup> ATPasa, con lo cual se pierde el balance electrolítico arrastrando agua al intracelular con el consecuente edema celular y calcio con depolarización de membrana y liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato al espacio extracelular lo que determina mayor excitación, todo lo anterior culmina en muerte celular por necrosis o luego de la reperfusión tisular después de una reanimación suceden una serie de cambios denominados daño neuronal secundario o Falla energética secundaria: producto de la excitotoxicidad, liberación de radicales libres de oxígeno, peroxidación lipídica de las membranas celulares y cambios inflamatorios que determinarán apoptosis progresiva. Este estado de falla energética secundaria se iniciaría 5 a 6 h posterior a la injuria y se extiende por 48 a 72 h.

#### **V. Los criterios diagnósticos de asfixia definidos por AAP son:**

- 1.- Ph de gases de cordón <7.0 y déficit de base mayor a 16 medido en sangre de cordón ó mayor a 12 en sangre arterial en la primera hora de vida.
- 2.- Test de Apgar < a 3 a los 5 minutos
- 3.- Evidencia clínica de encefalopatía: hipotonía, alteración o ausencia de reflejos pupilares, corneal, oculomotor, succión débil o ausente, apneas, evidencia de convulsión clínica
- 4.- Disfunción orgánica múltiple.

El diagnóstico de asfixia es retrospectivo, ya que sólo la alteración gasométrica no define el cuadro clínico, sin embargo la asociación de alteración de gases de cordón en un recién nacido que requiere maniobras de reanimación y posteriormente presenta alteraciones neurológicas y de otros órganos identifica a recién nacidos con altísimo riesgo de secuelas neurológicas a posterior producto de encefalopatía hipóxico- isquémica. Esta definición aplica sólo a pacientes > de 34 semanas.

#### **VI. Incidencia:**

Es de alrededor de 1 a 3 /1000 recién nacidos vivos, Causa el 20% de muertes perinatales, incluyendo el 50% de los mortinatos, responsable de un 30 % de causas de Parálisis cerebral.

#### **VII. Cuadro clínico:**

La mayoría de las veces producto de la asfixia, la condición de Hipoxia isquemia prolongada y generalizada, determina una disfunción donde además del cerebro hay compromiso funcional de otros órganos que presentan cambios asfícticos.

Cardiovascular: se produce compromiso del gasto cardiaco multifactorial luego de la asfixia por isquemia miocárdica, con compromiso del músculo papilar e insuficiencia cardiaca, disminución de perfusión coronaria, por bradicardia relacionada con hipoxia y acidosis. Los pacientes asfixiados tienen riesgo de compromiso miocárdico con disfunción biventricular, insuficiencia tricuspídea y mitral, hipotensión y paro cardiaco. Puede haber signos de falla cardiaca, dificultad respiratoria, cianosis, taquicardia, arritmia o bradicardia, hepatomegalia y ritmo de galope. Por lo cual la monitorización cardiovascular invasiva, realización de ecocardiografía y soporte vasoactivo si corresponde son pilares de tratamiento para asegurar una adecuada contractilidad y perfusión. Se puede determinar enzimas cardiacas (CK mb > 10% del total) y troponina I para seguimiento.

Renal: órgano afectado con mayor frecuencia en asfixia perinatal, el túbulo renal proximal es especialmente sensible a la disminución de perfusión lo que conduce a una Insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda. Se presenta en un 56% de pacientes asfixiados, hay controversias en su definición: Creatinina > a 1.5 mg/dl con diuresis < a 1 ml/kg/h sin embargo no todas son oligúricas. La falla renal oligúrica se relaciona con mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes con falla renal tienen mayor riesgo de presentar alteraciones hidroelectrolíticas, hiponatremia, hipo o hipercalemia e hipocalcemia y sufrir sobrecarga hídrica o deshidratación.

Respiratorio: Como consecuencia de la hipoxia, hipercapnia y acidosis es común el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente, puede coexistir con Sd aspirativo meconial, lo que implica reestablecer la oxigenación y ventilación como prioridad por lo cual muchos pacientes se verán beneficiados de conexión a ventilación mecánica, ya sea por causas pulmonares o neurológicas y pudiesen necesitar de estrategias terapéuticas específicas para el manejo de hipertensión pulmonar como óxido nítrico o ecmo. (ver en guías clínicas específicas)

Gastrointestinal: el intestino se compromete por la isquemia con riesgo de desarrollo de enterocolitis necrotizante, si bien es una complicación infrecuente (1 – 2%) se debe retrasar la alimentación 48 a 72 h hasta lograr estabilidad del paciente y aporte lentamente progresivo. También se puede observar disminución del tránsito intestinal y úlceras de estrés, con riesgo de hemorragia digestiva.

Daño hepático y coagulopatía: el daño hepático es producto de la hipoperfusión y se ve reflejado con enzimas hepáticas alteradas predominantemente durante las primeras 72 h con normalización posterior, otras consecuencias son hipoalbuminemia, elevación transitoria de amonio, bilirrubina y disminución de depósitos de glucógeno con riesgo de hipoglicemia. La coagulopatía es consecuencia de coagulopatía de consumo seguido de coagulación intravascular diseminada con disminución de factor XII y aumento de productos de degradación de fibrinógeno. Según estadísticas de NIH 50% de pacientes con encefalopatía hipóxica isquémica requieren transfusión de plasma fresco y 14% tenían disfunción hepática y 17% tenían CID asociada, por lo cual se debe vigilar pruebas de coagulación en el contexto de asfixia.

Trombocitopenia se ve en un 6 a 55% de pacientes asfixiados, producto de disminución de síntesis de megacariocitos secundario a hipoxia como también aumento de consumo, el recuento más bajo se produce alrededor del día 3 y se recupera en promedio a los 19 días. Se sugiere transfusión de plaquetas en paciente estable si recuento es < a 20.000 y en paciente sangrando < a 50.000 plaquetas.

### Encefalopatía Hipóxico isquémica:

Encefalopatía Hipóxico Isquémica ( EHI) es la manifestación en el SNC del daño inducido por la hipoxia y la isquemia producidas por un evento asfíctico. Se caracteriza por la alteración de la función neurológica evidente desde el 1er día de vida, con nivel de conciencia anormal, disminución del tono y reflejos, con o sin convulsiones, frecuente compromiso ventilatorio y habilidades de alimentación. Se clasifica clínicamente según la escala de Evaluación de Sarnat y Sarnat, que permite además evaluar el pronóstico del paciente. Los RN con EHI leve no tienen riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo, pacientes con encefalopatía moderada tienen hasta un 5% de riesgo de morir, y de los que sobreviven alrededor de un 20 a 30% manifiesta alguna secuela neurológica. Entre el 50% de los RN con EHI severa mueren y el 99% de los que sobreviven quedan discapacitados., con secuelas graves.

### Clinica y escala de Sarnat y Sarnat

	LEVE	MODERADA	SEVERA
Conciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estupor o coma
Actividad espontánea	Aumentada	Disminuida	Sin actividad
Postura	Flexión	Flexión distal, extensión completa	Descerebración
Tono	Aumentado	hipotonía (focal o generalizada)	Flacidez
Reflejos primitivos			
Succión	Presente	Débil	Ausente
Moro	Normal	Incompleto	Ausente
Sistema autonómico			
Pupilas	Reactivas	Mióticas	Desviadas, midriáticas no reactivas
Frecuencia cardíaca	Normal o taquicardia	Bradicardia	Variable
Frecuencia respiratoria	Normal	Periodica	Apnea
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes: focal o multifocal	raras
EEG	Normal	Alterado	Anormal
Duración	< 24 horas	2-14 días	Horas a semanas

### **VIII. Prevención y manejo:**

Lo más importante es el manejo cuidadoso y personalizado atendiendo a los factores de riesgo prenatal y perinatal en cada paciente, además de estar preparados para una reanimación avanzada en todo paciente con patología que permita anticipar un riesgo elevado de acuerdo a las Guías de reanimación de AAP actualizadas. Luego de la reanimación el traslado a cuidados intensivos, la estabilización y el inicio de terapias de neuroprotección en quienes corresponda en forma oportuna determinan la diferencia en el pronóstico de estos pacientes.

### **IX. Clasificación de asfixia perinatal:**

Por connotación legal existe controversia en relación a la clasificación de asfixia perinatal, se considera asfixia propiamente tal a la Asfixia severa que cumple estrictamente los criterios y a las formas leves y moderadas se les denomina depresión perinatal dado que la probabilidad de secuelas neurológicas es improbable. Como criterio práctico se utilizará la siguiente definición:

- 1.- Depresión perinatal leve: Apgar  $< \acute{o} = 5 - 6$  al minuto y  $> 7$  a los 5 min, pH de cordón  $> 7.11$  y recién nacido asintomático
- 2.- Depresión perinatal moderada: Apgar  $< \acute{o} = a 3$  al minuto y  $4 a 7$  a los 5 min pH  $< 7.1$  y recién nacido asintomático
- 3.- Asfixia Severa: Apgar  $< \acute{o} = a 3$  al minuto y  $< \acute{o} = a 3$  a los 5 min, pH  $< 7.0$ , compromiso neurológico y multiorgánico.

De acuerdo a la clasificación de asfixia se puede sugerir:

- Depresión perinatal leve: monitorización en período adaptación y control y seguimiento posterior de ciclos en alojamiento conjunto con su madre.
- Depresión perinatal moderada: hospitalización y monitorización de complicaciones post asfixia, con ayuno de 12-24 h de acuerdo a evolución, vigilando condición neurológica.
- Asfixia severa: hospitalización monitorización determinar criterios de ingreso a Hipotermia terapéutica, manejo específico.

Todo paciente con sospecha o diagnóstico de Asfixia debe ingresar a unidad de cuidados intensivos para monitorización neurológica hemodinámica, estabilización clínica. Determinar si cumple criterios de ingreso a hipotermia y medidas de neuroprotección.

## **X. Medidas de soporte general:**

- 1.- Ayuno enteral, hidratación en base a S glucosado 10% , aporte de volumen según días de vida se debe ajustar según balance diuresis y equilibrio hidroelectrolítico, según evolución considerando riesgo de IRA, SIADH , optimizar aporte de glucosa de acuerdo a glicemia. Corrección de Hipocalcemia y de hipomagnesemia si existe ( se debe mantener niveles normales ya que tiene un rol protector sobre la excitotoxicidad)
- 2.- Soporte ventilatorio: SE debe asegurar una adecuada oxigenación y ventilación , evitar la hiperoxia y niveles adecuados de CO<sub>2</sub> para evitar cambios en flujo sanguíneo cerebral. Monitorizar la presencia de apneas y convulsiones.
- 3.- soporte cardiovascular: El soporte no es de rutina depende de los hallazgos de ecocardiografía y monitorización hemodinámica, que debe ser invasiva.
- 4.- Coagulación: Se debe monitorizar cuidadosamente los exámenes de coagulación y corregir según corresponda, para evitar complicaciones hemorrágicas.
- 5.- Neurológico: La monitorización de las convulsiones es esencial en el manejo de pacientes con asfixia perinatal, la incidencia de convulsiones es de alrededor de 50%, además el uso de monitor de EEG amplitud integrada es un elemento más que permite decidir el ingreso a pacientes que se encuentran al límite de la indicación de medidas de neuroprotección y permite monitorizar además la respuesta a tratamiento de convulsiones.
- 6.- Sedación: Se debe considerar entre las medidas terapéuticas de niños que ingresarán a hipotermia , sedación con niveles bajos de Morfina o fentanyl para disminuir las molestias y temblores asociados a hipotermia como también los niveles de cortisol producto del estrés generado por frío. No es necesario y complica la evolución neurológica el establecer un coma farmacológico, basta con sedación superficial.

### **Exámenes complementarios:**

#### Generales:

Glicemia, gases y electrolitos, calcemia, fósforo y magnesio , creatinina, nitrógeno ureico , enzimas cardiacas Ck total y Mb ( > al 10% de total sugiere isquemia miocárdica) , troponina T ( > a 0,1ug/dl sugiere isquemia miocárdica) , enzimas hepáticas, hemograma, pruebas de coagulación. Radiografía de Tórax.  
Electrocardiograma

### Específicos:

- Ecocerebral : dentro de primeras 72 h , permite descartar hemorragia , identificar edema cerebral evaluar perfusión por doppler. No permite identificar áreas de isquemia
- Resonancia cerebral: permite identificar severidad y extensión de daño cerebral ideal su realización dentro de los primeros 5 días, luego de terminado el periodo de hipotermia para evitar riesgo de alteración de termorregulación.
- Electroencefalograma de amplitud integrada: puede utilizarse en la unidad en forma continua y evaluar respuesta a tratamiento como también identificar convulsiones eléctricas. Su normalización tiene predicción pronóstica.
- Electroencefalograma convencional : más sensible para identificación de alteraciones eléctricas subclínicas. Con la realización de video es el gold standard de diagnóstico para manejo de convulsiones.
- Ecocardiografía: para monitorizar compromiso miocárdico y evaluar presencia de HTPP.

Manejo específico de Encefalopatía Hipóxico isquémica será detallado en guía de Hipotermia corporal para tratamiento de Encefalopatía.

### **Bibliografía:**

- 1.- T. Inder, J . Volpe . Hypoxic ischemic Injury in the Term Infant: Clinical – Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. Volpe´s Neurology of the Newborn &th Ed 2018. 510 – 560.
- 2.- A. Hansen, J Soul. Asfixia Perinatal y encefaloptaía hipóxico isquémica. Cloherthy y Stark . Manual de Neonatología. 8° edición 2017. 762- 782.
- 3.- P. Toso, A .Toso, H González . Asfixia Perinatal . Neonatología , 4° edición 2018. 93-107
- 4.- M. Rainaldi, J. Perlman . pathophysiology of Birth Asphyxia . Clin Perinatol 43 (2016) 409- 422
- 5.- G. Polglase T. Ong Cardiovascular Alteration and multiorgan Dysfunction after birth Asphyxia . Clin Perinatol 43 (2016) 469-483.

**I. Introducción:**

La Encefalopatía Hipóxica Isquémica ( EHI) es la manifestación en el SNC del daño inducido por la hipoxia y la isquemia producidas por un evento asfíctico. Se caracteriza por la alteración de la función neurológica evidente desde el 1er día de vida, con nivel de conciencia anormal, disminución del tono y reflejos, con o sin convulsiones, frecuente compromiso ventilatorio y habilidades de alimentación.

Ocurre aproximadamente en 1 – 3 /1000 RNT.

Es una importante causa de daño permanente al SNC y puede resultar en: parálisis cerebral, retardo mental y muerte neonatal.

Los RN con EHI moderada tienen hasta un 20% de riesgo de morir, y de los que sobreviven alrededor de un 30% manifiesta alguna secuela neurológica. Entre el 60 y el 80% de los RN con EHI severa mueren y el 99% de los que sobreviven quedan discapacitados.

Estudios clínicos controlados randomizados en RN con EHI moderada y severa han demostrado que disminuir la Tº corporal a un promedio de 33,5 °C, iniciándose dentro de las primeras 6 hrs posteriores al evento hipóxico-isquémico cerebral, disminuye el riesgo relativo de muerte o discapacidad neurológica severa a los 18 meses en un 24% en un rango de 35 % a 11%, favoreciendo la neuroprotección del RN, observando un mayor beneficio en aquellos pacientes con encefalopatía moderada. En Chile desde el año 2012 se recomienda la realización de hipotermia como herramienta terapéutica para pacientes con encefalopatía moderada y severa.

Se ha determinado que los mecanismos más probables de neuroprotección son: disminución de la tasa metabólica, disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios y de la actividad enzimática intracelular, reducción del proceso inflamatorio, disminución de la síntesis de radicales libres y peroxidación lipídica, aumento de la síntesis de proteínas reparadoras, estabilización de la barrera hematoencefálica, reducción del edema vasogénico e inhibición de la apoptosis.

Por lo anterior se propone la realización de hipotermia terapéutica como estrategia de neuroprotección a todos los recién nacidos de término y cercano al término que cumplan con los siguientes criterios de inclusión de EHI moderada o severa:

## II. Criterios de ingreso a Hipotermia:

- 1.- RN de  $\geq 35$  o más semanas de gestación (**Obligatorio**)
- 2.- Edad  $<$  a 6 hrs de vida.
- 3.- Criterios de Asfixia 1 o más.
- 4.- Criterios de EHI moderada 1 o más.

## III. Criterios de Asfixia: 2 o más

1. Apgar  $\leq$  a 3 a los 5 minutos
2. Apgar  $\leq$  a 5 a los 10 minutos
3. Ausencia de respiración espontánea a los 10 min. de vida (necesidad de VPP).
4. PH de sangre de cordón umbilical  $<$  7.0 o déficit de base mayor a 16.
5. Si durante la primera hora de vida el pH de sangre arterial está entre 7.01 - 7.15, o déficit de base mayor a 12 mmol/l.
6. Si no se dispone de GSA, se requiere criterios adicionales (eventos perinatales agudos) como:
  - ✓ Desaceleraciones tardías o variables.
  - ✓ Prolapso, ruptura de cordón
  - ✓ Ruptura uterina
  - ✓ Hemorragia
  - ✓ Trauma materno
  - ✓ Paro cardio-respiratorio

## IV. Criterios de EHI moderada: 1 o más

1. Convulsiones.
2. Compromiso de conciencia
3. Hipotonía
4. Disminución de actividad espontánea
5. Falla respiratoria de causa central
6. Reflejos arcaicos anormales: moro, succión
7. Miosis marcada o pupilas no reactivas a la luz
8. En caso de dudas se puede considerar instalar EEG de amplitud integrada para evaluar registro y en caso de signos de depresión de voltaje o convulsiones eléctricas iniciar hipotermia.

## V. Criterios de exclusión:

1. RN con edad gestacional < a 35 semanas
2. Edad > a 6 hrs de vida
3. Anormalidades congénitas mayores
4. RN con patología quirúrgica
5. Restricción severa de crecimiento con peso < 1800 grs
6. Pacientes fuera del alcance terapéutico

## VI. Técnica de Hipotermia:

La hipotermia terapéutica se realiza por medio de la instalación de un equipo que permite el control de temperatura del paciente a través de un equipo Servocontrolado, este equipo detecta temperatura central a través de un termómetro esofágico que debe quedar ubicado en el 1/3 medio del esófago y regula la temperatura de un colchón de agua sobre el cual se acuesta el paciente cuidando que tenga el máximo de superficie corporal en contacto con el colchón, evitando uso de pañales o sábanas gruesas que alteren la transmisión de calor, posición del paciente debe ser horizontal para no alterar la circulación de agua en el colchón. El equipo permite monitorizar temperatura central del paciente como también ajustar temperatura deseada para cumplir las distintas fases de la terapia.

La hipotermia consta de tres fases para lograr sus objetivos:

- 1.- Fase de enfriamiento: Se debe lograr antes de 6 h de vida, idealmente antes de 3 h, demora entre 30 a 40 min para llegar a la temperatura objetivo de 33.5 °C , por medio de la utilización de equipo servocontrolado y monitorización con temperatura central, se debe evitar sobreenfriamiento.
- 2.- Fases de mantención: Se mantiene por 72 h desde inicio de hipotermia, manteniendo t° entre 33.5 y 34°C, lo más estable posible, monitorizando signos vitales y exámenes de laboratorio.
- 3.- Fase de recalentamiento: se debe realizar en 6 h no más rápido a razón de 0.5 °C por hora, vigiando estabilidad hemodinámica, metabólica, electrolítica y neurológica.

Procedimiento de atención recién nacido con EHI.

Manejo Médico:

- Reanimación de RN según protocolo de PRN.
- Indicar toma de GSA de cordón o de sangre arterial antes de 1 hr de nacimiento, de preferencia antes de 45 min.

- Indicar ingreso a UCI Neo. Trasladar en incubadora apagada y mantener en hipotermia pasiva con cuna radiante apagada monitorizando temperatura mientras se decide el ingreso a hipotermia.
- Indicar ventilación mecánica si el paciente:
  - No tiene esfuerzo ventilatorio adecuado
  - Presenta hiperventilación central manteniendo PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg
  - Presenta convulsiones
- Control de GSA y ajuste de parámetros para mantener PCO<sub>2</sub> 41 – 51 mm Hg (frecuencia puede ser tan baja como 8 por minuto).
- Plan de Tratamiento:
  - Iniciar sedación con Fentanyl 1 a 2 ug/kg/h o Morfina 20 mcg/kg/hr IV (En EHI severa se puede iniciar 10 mcg/kg/hr IV) en infusión continua.  
Disminuir en el **día dos** a 10 mcg/kg/hr IV (en caso que se haya iniciado a 20 mcg/kg/hr). El objetivo es evitar temblores y proporcionar sedoanalgesia superficial, evitando coma profundo para no alterar registro de EEG así como evaluación y seguimiento neurológico del paciente. Al **tercer día** discontinuar sedación al iniciar el recalentamiento o mantener en la menor dosis tolerada si requiere mantener sedación.
  - Indicar anticonvulsivante habitual en caso de convulsiones clínicas o eléctricas en EEGa.
- Cateterización de vasos umbilicales arteria y vena, para acceso venoso central y monitoreo de PA continua, si no es posible intentar accesos periféricos.
  - Apoyo vasoactivo precoz, dobutamina y/o dopamina para mantener PAM entre 45 y 50 mmHg y diuresis adecuada. Solicitar ecocardiografía.
- Control precoz con radiografía de tórax para verificar la posición de la sonda de control de T<sup>o</sup> esofágica.
- Informar a los padres, es de especial relevancia debido a los cambios fisiológicos que produce la hipotermia en el RN.
- Exámenes de seguimiento durante hipotermia:

Exámenes	Admisión	3 hrs	12 hrs	24 hrs	48 hrs	72 hrs	Alta
GSA-ELP	X	X	X	X	X	X	X
Glicemia	X	X	X	X	X	X	X
Pruebas de coagulación		X		X	X	X	
Hematocrito		X		X	X	X	
Screening infección		X		X	X	X	
Nitrógeno ureico		X		X	X	X	
Creatinina		X		X	X	X	
Lactato		X		X	X	X	
Examen Neurológico			X			X	X
EEG	X			X			X
aEEG	X	X	X	X	X		
Eco cerebral	X					X	X
RNM cerebral							X

Inducción de hipotermia:

- Iniciar hipotermia lo antes posible, una vez instaladas las vías venosas/ arteriales, **siempre antes de las primeras 6 hrs de vida.**
- Al iniciar hipotermia apagar la cuna de procedimientos.
- Programar el equipo Blanketrol III en modo de control automático, una T<sup>o</sup> objetivo de 33,5 °C de manera que el colchón térmico enfríe al RN gradualmente en aprox. 60 min.
- Registrar en hoja de registro de hipotermia (ver Anexo # 3) hora de inicio de hipotermia y control de signos vitales (T<sup>o</sup> cutánea y esofágica, FC, FR, SO<sub>2</sub>, PAI) cada 15 min. desde inicio de la hipotermia hasta alcanzar la T<sup>o</sup> objetivo.

- Posteriormente realizar controles horarios durante las 72 hrs de duración de la hipotermia.

Inducción de recalentamiento:

- Se inicia a las 72 horas de hipotermia cumplidas.
- Se realiza paulatinamente durante un período de 6 horas.
- Utilizar modo de control automático, subir la temperatura 0.5 °C por hora.
- Registrar en hoja de registro de hipotermia, hora de inicio de recalentamiento y control de signos vitales (T<sup>o</sup> cutánea y esofágica, FC, FR, SO<sub>2</sub>, PAI) cada 30 min. desde inicio del recalentamiento hasta alcanzar la normotermia (36,5 °C cutánea).
- Cuando RN alcanza una T<sup>o</sup> cutánea de 36.5 °C, encender fuente de calor de cuna de procedimientos (servocontrolada) y apagar Blanketrol III.
- Retirar sonda de T<sup>o</sup> esofágica y colchón térmico.
- Posteriormente realizar controles habituales.

Cambios fisiológicos observados durante la Hipotermia:

Éstos son reversibles y vuelven a la normalidad cuando la normotermia es restituida.

- Bradicardia Sinusal: la frecuencia cardiaca disminuye 14 latidos por cada grado de disminución de T<sup>o</sup>. Si no se presenta puede reflejar dolor, anemia, hipovolemia o convulsiones. Si es excesiva puede reflejar sobre enfriamiento.
- Disminución del gasto cardiaco: los mecanismos cardiovasculares permanecen intactos y proveen suficiente perfusión tisular manteniendo niveles de lactato normales.
- Disminución de la frecuencia respiratoria: como resultado de la disminución del metabolismo basal. Se recomienda mantener CO<sub>2</sub> entre 41 y 51 mmHg.
- Aumento del tiempo de coagulación sin mayor frecuencia de hemorragias.
- Contención y orientación a los padres, fomentar el vínculo.

Alteraciones patológicas

- Convulsiones, pueden presentarse precozmente previo al inicio de hipotermia, suelen controlarse con el tratamiento y al alcanzar temperatura objetivo, pueden reaparecer en el periodo de recalentamiento y durante los aumentos accidentales de T<sup>o</sup>.
- Hipotensión, por vasodilatación, se presenta especialmente en período de recalentamiento.
- Hipertensión pulmonar, no se ha visto con más frecuencia que en pacientes eutérmicos, pero puede presentarse por coexistencia de otras patologías como síndrome aspirativo meconial.

- Arritmias cardíacas, se describe prolongación de segmento QT.
- Hemoconcentración, la hipotermia aumenta el hematocrito y la viscosidad sanguínea y debe corregirse con los mismos criterios que los RN eutérmicos.

#### Indicaciones de interrupción de hipotermia

- Decisión de los padres.
- Hipertensión pulmonar refractaria que requiere tratamiento de mayor complejidad debe discutirse su interrupción con el centro receptor .

#### Medidas de seguridad

- Para proporcionar la máxima seguridad del paciente durante el uso de Blanketrol III, se requiere un profundo conocimiento y comprensión del sistema, su uso operativo y correcta aplicación. Cada persona responsable del uso o la dirección de la utilización del sistema.
- Verifique regularmente la posición de la sonda de T<sup>o</sup> esofágica.

#### **Bibliografía**

- 1.- J. Novoa, M Milad, J. Fabres. Y cols Consenso sobre el manejo integral del neonato con Encefalopatía Hipóxico isquémica. Rev Chilena Ped. 2012; 83 (5) 492-501
- 2.- M. Lemus-Varela, A.Sola, S. Golombek y cols. REcomendaciones Terapéuticas del VII consenso clínico de SIBEN, para manejo de Encefalopatía Hipóxico – isquémica neonatal. Neoreviews, 2016; 17 (9): e554 - e567
- 3.- T. Inder, J . Volpe . Hypoxic ischemic Injury in the Term Infant: Clinical – Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. Volpe´s Neurology of the Newborn &th Ed 2018. 510 – 560.
- 4.- A. Hansen, J Soul. Asfixia Perinatal y encefaloptaía hipóxico isquémica. Cloherthy y Stark . Manual de Neonatología. 8° edición 2017. 762- 782.
- 5.-T. Wood , M . Thorensen. Physiological responses to Hypothermia. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 20 (2015) 87e96
- 6.- P. Toso, A .Toso, H González . Asfixia Perinatal . Neonatología , 4° edición 2018. 93-107

### Introducción

La lactancia materna por 6 meses y el destete después del año es la intervención en salud más efectiva que existe, podría evitar más de 1 millón de muertes de niños (as) al año en el mundo

En las unidades de neonatología tuvo un inicio infructuoso, ya que las primeras experiencias de alimentación de los pacientes prematuros se realizaron con leche donada de madres de lactantes, que aportaba insuficiente aporte calórico y proteico, con la consecuente falla de medro de los pacientes. A la luz de nuevas investigaciones y de la mayor sobrevida de prematuros a edades gestacionales cada vez menores, donde no solo la supervivencia si no la calidad de vida es el objetivo a perseguir, la alimentación con leche materna de la propia madre o leche donada fortificada cobra fuerza nuevamente. Los prematuros concentran un importante porcentaje de la morbilidad perinatal. Se caracterizan por la inmadurez de todos sus sistemas. Tienen altos requerimientos energéticos debido a su crecimiento acelerado, la inmadurez del sistema gastrointestinal, la permeabilidad a macromoléculas del epitelio intestinal, la hipersensibilidad a estímulos pro inflamatorios, susceptibilidad a las infecciones y las comorbilidades, dificultan el inicio de la alimentación enteral. En los pacientes prematuros los beneficios de la lactancia son de gran importancia en la reducción de la morbilidad, sin embargo, el porcentaje de lactancia materna exclusiva al alta es bajo, y las tasas de LME a los 6 meses también son bajas debido a las características de nuestros pacientes y el tiempo prolongado de hospitalización. Con frecuencia no hay leche materna de la propia madre disponible en los primeros días y durante la hospitalización la cantidad de leche disminuye con los días. Datos entregados en el último informe de vigilancia nutricional del ministerio de salud de Chile que corresponden a los pacientes bajo control en el sector público de salud señalan que desde los servicios de Maternidad son dados de alta sin Lactancia materna exclusiva 9,6%, de los recién nacidos sanos. Al mes de vida alrededor de 73% mantiene lactancia exclusiva. La lactancia materna al 6° mes de vida corresponde a 57,32% en Chile y 53,72% en la V región.

Surge así la necesidad de mejorar las tasas de Lactancia Materna al alta y a los 6 meses

### Componentes de la leche Materna

La leche materna es un fluido bioactivo complejo, que consta de varios compartimentos, incluida una solución verdadera coloidal, dispersión de moléculas de caseína, emulsión de glóbulos de grasa y membranas de glóbulos de grasa, células como macrófagos, linfocitos, neutrófilos (incluida células madres), proteínas bioactivas y factores de crecimiento.

La leche materna es un fluido cambiante, la composición de la leche varía durante la mamada, durante el día, semanas y meses. Se adecúa a las necesidades del Niño (a), en volumen y composición, ejemplo la leche de la madre de un prematuro presenta mayor concentración de proteínas que la leche de un lactante de 6 meses.

**Calostro** La primera leche, rica en proteínas, vitaminas liposolubles, minerales, electrolitos, y proteínas bioactivas, su color amarillo se debe a las altas concentraciones de B caroteno. Los primeros 4 días de Vida, poco volumen.

**Leche de transición** 5-14 días tienen menos inmunoglobulinas y mayor contenido de lactosa.

**La leche madura** presenta una continua disminución de las concentraciones de proteínas, vitaminas y minerales

### **Factores Bioactivos y su función**

**IGA secretora:** efecto anti infeccioso dirigida a antígenos específicos

**Lactoferrina:** Se fija y transporta hierro, inmunomodulador, anti adhesivo y efecto trófico en la mucosa intestinal

**Lisozima** Lisis bacteriana e inmunomodulación

**K- caseína** Anti adherente, favorece microbiota

**Oligosacáridos (prebióticos)** evita la adherencia bacteriana, rol en el desarrollo de microbiota, rol en la protección contra infecciones

**Citoquinas** Interleuquinas y TNF mediadores antiinflamatorios y barrera epitelial

**Nucleótidos** mejora la respuesta a anticuerpos

**Vitaminas A, E, C.** Rol antioxidante

**Aminoácidos:** Energía para células intestinales, respuesta inmune

**Lípidos** Propiedades antiinfecciosas

**Insulina** Modulador del crecimiento

**Leptina** Control del apetito

**Células madres** se requieren más estudios para determinar su rol

**Exosomas:** Respuesta inmunológica relacionado con micro ARN, rol en la regulación epigenética e

**Sistema IGF** Las IGF influyen en la fisiología celular, crecimiento y metabolismo celular. Se asocia como modulación del ciclo celular, regulación ascendente de la proliferación, inhibición de la apoptosis y actividad mitogénica. Calostro contiene mayores niveles de IGF1, y sus niveles son más elevados en la leche de madres de lactantes de crecimiento rápido.

**Factor Activador de plaquetas Acetil hidroxilasa** Inhibe la actividad de PAF

**Glutación peroxidasa:** Previene la oxidación de Lípidos.

**Nutrientes**

Nutrientes por Litro	Calostro	Leche Madura
<b>Energía (Kcal)</b>		650-700
<b>H de C</b>		
Lactosa (g)	20-30	67-70
Glucosa (g)	0.2-1.0	0.2-0.3
Oligosacáridos (g)	22-24	12-14
<b>Proteínas /Nitrógeno</b>		
Nitrógeno (g)	3.05+-0.59	1.93 +-0.24
Nitrógeno no proteico (g)	0.53 +-0.09	0.45 +-0.03
Proteína Nitrogenada (g)	2.52	1.48
Caseína (g)	3.8	5.7
Alfa lactoalbúmina	3.62 +- 0.59	3.26 +-0.47
Lactoferrina (g)	3.53 +- 0.54	1.94 +-0.38
Albúmina (g)	0.39 +- 0.06	0.4 +- 0.07
IgA (g)	2.0	1.0
IgM (g)	0.12	0.2
IgG (g)	0.34	0.05
<b>Lípidos</b>		
Lípidos totales (g)	20	35
Triglicéridos (% total lípidos)	97-98	97-98
Colesterol (%Total lípidos)	0.7-1.3	0-0.5
Fosfolípidos (% total)	1.1	0.6-0.8
Poli insaturados (%)	13	15-16
Ácido Linolénico n3 (%)	0.7	0.9
Decosahexanoico n3 (5)	0.5	0.2

Ácido linoleico n 6	8.9	11.3
Ácido Araquidónico n6	0.7	0.5
<b>Vitaminas Hidrosolubles</b>		
Ácido ascórbico mg		100
Tiamina (ug)	20	200
Riboflavina (ug)		400-600
Niacina (mg)	0.5	1.8-6.0
Vitamina B6 (mg)		0.09-0.31
Ácido Fólico (ug)		80-140
Vitamina B12 ug		0.5-1.0
Ácido Pantoténico (mg)		2 - 2.5
Biotina (ug)		5-9
<b>Vitaminas Liposolubles</b>		
Retinol (mg)	2	0.3-0.6
Carotenoides (mg)	2	0.2-0.6
Vitamina K (ug)	2-5	2-3
Vitamina D (ug)		0.33
Vitamina E (mg)	8-12	3-8
<b>Minerales</b>		
Calcio (mg)	250	200-250
Magnesio (mg)	30-35	30-35
Fosforo (mg)	120-160	120-160
Na (mg)	300-400	120-250
K (mg)	600-700	400-550
Cl (mg)	600-800	400-450
Fe (mg)	0.5-1.0	0.3-0.9
Zinc (mg)	8-12	1-3

### **Beneficios de la Lactancia Materna**

La lactancia materna es el alimento recomendado por la OMS y UNICEF exclusiva para los menores de 6 meses, y complementada con alimentación sólida desde los 6 meses a 2 años debido al impacto significativo en la reducción de la morbilidad y mortalidad infantil. Tiene beneficios para el la madre, el hijo y la Sociedad

### **Beneficios para el Recién nacido**

#### **Infecciones**

Menor incidencia de infecciones, los lactantes alimentados con LM exclusiva tienen 15 veces menos riesgo de morir por neumonía, que los niños alimentados con fórmula

Menor riesgo de Otitis en un 23% con cualquier volumen de leche y hasta 63% se prolonga hasta los 6 meses, meningitis, neumonía e infecciones respiratorias disminuye su incidencia, severidad y necesidad de hospitalización.

En el primer año de vida hasta 30% menos de riesgo de diarrea por rotavirus y 64% reducción de Infecciones Inespecíficas del sistema gastrointestinal. Cualquier volumen es protector y existe un efecto residual hasta 2 meses después de suspendida la lactancia

#### **Menor riesgo de Alergias**

La lactancia materna por al menos 4 meses disminuye el riesgo de asma, dermatitis atópica y eczema en un 27% en niños sin antecedentes familiares de atopía y un 42 % en aquellos niños con antecedentes familiares de atopía. Con respecto al asma y lactancia la evidencia no concluyente ya que el asma, enfermedad crónica de mayor prevalencia en la niñez es de causa multifactorial

#### **Menor riesgo de Síndrome Metabólico.**

Reducción del riesgo de síndrome metabólico, HTA, Hipercolesterolemia Diabetes Tipo 1 y 2.

#### **Menor Riesgo de Leucemia**

Lactancia materna disminuye el riesgo de leucemia hasta 20, dependiendo de la duración y dosis

#### **Microbiota**

La leche materna facilita el desarrollo de microbiota

#### **Enterocolitis Necrotizante**

En los RNPT extremo bajo peso disminuye el riesgo y severidad de enterocolitis necrotizante, reduce en forma significativa outcome de enterocolitis y muerte.

#### **Sepsis tardía**

Se ha demostrado también la menor incidencia de sepsis tardía en estos pacientes. Con una directa relación con la dosis de leche materna administrada

#### **Desarrollo Intelectual**

Mejor crecimiento cerebral y desarrollo microestructural con Lactancia materna, también la leche donada produciría cierta protección

Factor protector frente al desarrollo de alteraciones microestructurales en imágenes de RNM de vías en la sustancia blanca e EBPN

Mayor puntaje en escalas de WAIS a los 2 años de edad y de coeficiente intelectual verbal y ejecución en la escala de Wechsler a los 7 a 8 años

La lactancia podría tener un rol en prevenir alteraciones de la conducta.

**Alergia a la proteína de la leche de Vaca:** Lactancia exclusiva al menos 4 meses disminuye la probabilidad de Alergia a la proteína de la leche de vaca.

### **Beneficios para la madre**

Reduce el riesgo de cáncer de ovario y Mama

Disminuye el riesgo de patología cardiovascular

Disminuye el riesgo de depresión postparto

Contribuye a la retracción uterina y menor incidencia de hemorragias postparto

Elevados niveles de Oxitocina provocando efecto antiestrés y aumento de autoestima de la madre

Contribuye a periodos de amenorrea de lactancia

Contribuye a la progresiva pérdida de peso.

### **Beneficios para la Sociedad**

Amigable con el medio ambiente,

Es gratuita

### **Fisiología de la lactancia**

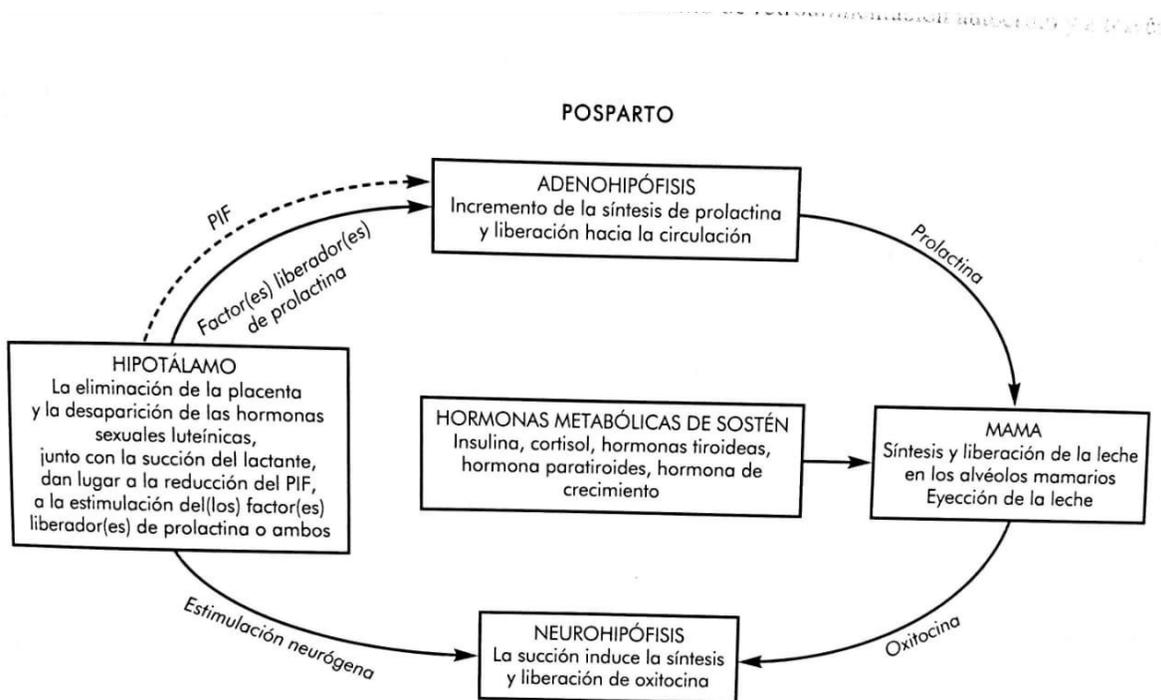
La lactancia es un proceso complejo, que incluye numerosas variables que van desde aspectos sociales, psicológicos hasta el epitelio secretor de la mama. Para promover la lactancia es necesario conocer la fisiología de la diada madre – hijo y reconocer las prácticas clínicas que favorecen el proceso natural y las que no

### **Madre**

La mama inicia su desarrollo embrionario a las 7 semanas de gestación, a partir del ectodermo. Continúa desarrollo en cada ciclo estral, pero solo completa su desarrollo durante embarazo y la lactancia, involucrena en la menopausia. Es un epitelio glandular túbulo alveolar altamente ramificado, incrustado en un estroma de tejido conectivo, sostenido por tejido conectivo fibroso conocido como Ligamento de Cooper. Cuenta con lóbulos 15 a 20 y cada uno de ellos contiene alveolos que constituyen la unidad secretora básica, agrupados alrededor de conductos conectados con conductos interlobulillares que se unen para formar conductos más grandes y que desembocan en el pezón a través de conductos lactíferos. Estos tejidos están rodeados por una matriz extra celular compuesta por proteoglicanos, ácido Hialurónico, fibronectina y laminina.

En el embarazo hay una marcada proliferación de células epiteliales y ductales, las células mioepiteliales y estromales proporcionan señales para la diferenciación. Estas modificaciones están reguladas por hormonas como estrógenos, progesterona, prolactina, hormona de crecimiento, insulina, glucocorticoides, IGF1, proteína relacionada con la hormona paratiroidea y factor de crecimiento de fibroblastos. La estructura definitiva del árbol ductal al final de la primera mitad del embarazo, en esta etapa la mama puede secretar pequeñas cantidades de calostro. Al final del embarazo la mama experimenta crecimiento de alveolos reducida y aumento de tamaño, acumulación de calostro, moderado por hormonas como progesterona, prolactina y lactógeno placentario. Aumenta la actividad metabólica y flujo sanguíneo. La diferenciación secretoria de las células del epitelio mamario describe 2 etapas denominadas lactogénesis 1 y 2. Lactogénesis 1: las células epiteliales mamarias se diferencian morfológicamente y secretan algunos de los componentes de la leche denominada calostro. Involucra a solo algunas células epiteliales. Desde las 16 semanas de gestación la mama produce calostro, pero es reabsorbido por acción de hormonas inhibitorias. Después del alumbramiento, hay disminución de la progesterona, estrógeno y lactógeno placentario. La prolactina se mantiene en niveles elevados en presencia de cortisol e insulina desencadenando la lactogénesis tipo 2.

El calostro se produce los primeros 4 días, seguidos de la leche de transición 10 – 15 días, después de lo cual se secreta leche madura. Estos cambios se producen entre las 24 a 72 horas.



**Figura 3-4.** Preparación hormonal de la mama para la lactancia tras el parto. PIF, factor inhibidor de la prolactina. (Modificado de Vorherr H: *The Breast: Morphology, Physiology and Lactation*. New York, Academic Press, 1974.)

Favorecen la lactogénesis

- Alimentación directa al pecho o extracción de leche en la primera hora de vida, las madres que alimentan a sus hijos en la primera hora de vida, producen mayor cantidad de leche materna
- Correcto acoplamiento al pecho, induce la secreción de oxitocina en la neuro hipófisis que
- Vaciamiento de la mama frecuente y eficaz mantiene baja concentración del factor inhibidor de la lactancia.

El retraso en lactogénesis tipo 2 puede observarse en

- Cesárea
- Retención placentaria
- Diabetes
- Stress durante el parto
- Obesidad materna
- Dificultades en el acoplamiento
- Retraso en el inicio de la lactancia

La regulación autocrina se vuelve el principal mecanismo de regulación de la producción láctea, la cantidad de leche es regulada por el apetito del recién nacido, el vaciamiento ineficaz, la estasis de leche provocan

- 1.- Aumento de factor Inhibidor de la lactancia
- 2.- Aumento de la osmolaridad y stress mecánico
- 3.- Disminución de receptores de prolactina

La estasis prolongada conlleva a una disminución de la producción láctea y apoptosis del epitelio glandular mamario

### **Fisiología del RN**

El sistema gastrointestinal se forma precozmente en la vida embrionaria, la longitud del intestino aumenta de longitud en la vida fetal y en los primeros años de vida, a las 20 semanas ya cuenta con vellosidades intestinales bomba protónica, produce factor intrínseco. Enzimas pancreáticas y otras son producidas en pequeñas cantidades, la madurez del sistema digestivo es estimulado con la alimentación. El vaciamiento gástrico en pacientes prematuros es lento y es estimulado por la leche materna. Por otro lado, el reflejo de succión y la coordinación succión, deglución y respiración son aún inmaduros. La necesidad de succión está en íntima relación con el hambre, la sed y la necesidad de mantener el equilibrio hídrico y osmolar. Al cortar el cordón umbilical se suspende el suministro de nutrientes y agua, y esta necesidad se intensifica. El recién nacido normal cuenta con un patrón de habilidades neurosensoriales y reflejos incondicionados, propios de la especie, que le permiten reptar e ir en busca del pecho si se lo deja sobre el abdomen de su madre durante los 25 a 30 minutos siguientes al nacimiento. La separación del recién nacido del lado de su madre Interfiere en la secuencia de reflejos que rigen la búsqueda instintiva del pezón y la succión, dificultando la iniciación de la lactancia. Si el niño succiona el pecho de su madre, por lo general no tendrá problemas para hacerlo, pero si recibe líquido de una mamadera o usa un chupete, es altamente probable que se produzca una disfunción motora oral, ya que debe adaptar su lengua a una posición que le permita deglutir el líquido sin atorarse.

La lengua se ubica en posición posterior para succionar sólo el "pezón" del chupete, grabándose este error funcional como un patrón anómalo de succión. Después de esta experiencia, el niño puede succionar el pecho de su madre usando el mismo esquema errado de succión-deglución, produciéndose la llamada "confusión de pezones". Los problemas de alimentación ocurren el primer año de vida, principalmente en los menores de 32 semanas, aunque se desconoce su prevalencia, tienen como causa inmadurez, enfermedad, a menudo se someten a intervenciones dolorosas, aunque médicamente necesarias en la cara, boca y garganta. Los menores de 34 semanas presentan problemas sensoriales gastrointestinales y orales como una actividad refleja oral o anormal, la mayoría presenta una inadecuada coordinación succión, deglución y respiración. La disfunción motora oral son alteraciones del patrón normal de succión deglución y se clasifican como primarias y secundarias. Primarias debido a inmadurez y alteraciones neurológicas que alteran posición de la lengua y movimientos de la mandíbula. Secundarias Se modifica el patrón original por dolor, o uso de chupete.

Evaluación directa saturación, frecuencia cardíaca, patrón respiratorio, la presión de succión, la eficiencia, la frecuencia y la duración. En nuestra unidad se utiliza un protocolo de evaluación aplicada por fonoaudiólogas basadas en varias escalas de observación.

### **Contraindicaciones de Lactancia**

#### **Causa Materna**

Madre VIH: en nuestro medio, con menos riesgo de morir por desnutrición que por VIH

Uso de sustancias quimioterapia, psicotrópicos, sedantes, opioides, yodo 131 y uso de yodo tópico en exceso.

#### **Causa Niño**

Galactosemia Clásica: Fórmula libre de galactosa, leche especial

Enfermedad de orina con olor a jarabe de Arce: Fórmula libre de leucina, isoleucina y valina

Fenilcetonuria Fórmula libre de Fenilalanina

### **Indicaciones de fórmula en forma transitoria y como suplementación**

**Causa materna:** Enfermedad grave de la madre

Lesiones herpéticas en la mama

Uso de Sustancias Alcohol, Marihuana, Cocaína, nicotina, éxtasis si bien no están contraindicadas constituyen una situación médica muy preocupante.

Mastitis y absceso mamario Lactancia materna no está contraindicada, sin embargo si la madre estuviera con mucho dolor se podría recomendar la extracción.

Hepatitis B en espera de vacunación en las primeras 24 – 48 horas de vida

Hepatitis C

Madre con TBC de acuerdo a las normas nacionales de TBC

**Causa del recién nacido:**

Prematuros que no cuenten con LM de su propia madre

Bajo peso de nacimiento

Hipoglicemia

Antecedentes de riesgo de hipoglicemia, Hijos de madres diabéticas, prematuros tardíos, pequeños para la edad gestacional.

**Estrategias para fomentar la lactancia materna:**

- 1.- Capacitar al personal: el fomento de la lactancia es tarea de todo el equipo de salud
- 2.- Educación prenatal las madres deciden antes del parto respecto a la lactancia, al proporcionar información de los beneficios de la lactancia, fomentando una decisión informada y a la vez la sensación de auto eficacia en las madres.
- 3.- Contacto piel a piel y pecho en la primera hora de vida en los RN Sanos, favorecer el apego.
- 4.- Extracción precoz de calostro en las madres de prematuros <32 semanas y < 1500 gr, dentro de la primera hora post parto, extracción domiciliaria idealmente 6-8 veces diarias y en el lactario estimulación y extracción con bomba eléctrica doble
- 5.- Contacto piel a piel en pacientes hospitalizados, en condiciones de estabilidad respiratoria y hemodinámica al menos 2 horas diarias.
- 5.- Método canguro por personal capacitado
- 6.- Visita y asesoría de lactancia en cada paciente del puerperio
- 7.- Estimulación y evaluación por fonoaudiología a las 32 semanas en los menores de 34 semanas y en caso que se detecte una incoordinación o patrones de succión anormal en los mayores de 35 semanas.
- 8.- Facilitar la permanencia de los padres en los servicios de neonatología y pediatría para favorecer la lactancia a libre demanda
- 9.- Optimizar el funcionamiento del lactario para dar respuesta a las madres de pacientes hospitalizados
- 10.- Utilizar Formula solo si hay indicación médica en circunstancias especiales que requieran suplementación transitoria o contraindiquen la lactancia.
- 11.- En el caso de indicación transitoria de formula láctea ofrecer suplementación con vasito, cucharita o sonda al dedo de manera de no alterar el patrón de succión en pacientes de Nursery.
- 12.- El uso de galactogogos se puede indicar para aumentar transitoriamente la leche materna. Se considera el uso de Domperidona, porque no produce efectos secundarios.

## Bibliografía

1. Breastfeeding and mortality under 2 years of age in sub-Saharan Africa
2. Ministerio de salud Chile Vigilancia del estado nutricional de la población bajo control y de la lactancia materna en el sector público de salud de Chile. Santiago 2017
- 3.-Manual de Lactancia Materna. Asociación Española de Pediatría. Editorial Panamericana 2008
- 4.- Manual de Lactancia Materna. Minsal 2010
5. - Truchet S. Physiology of milk secretion best practice and Reserch Clinical Endocrinology and Metabolism 2017
- 6.-R:E: Kleinman 2019 Pediatric Nutrition 8va ed. Academia Americana de Pediatría
- 7.- A. Hoeflich Funtional análisis de IGF sistema. Best Practice and reserch Clinical Endocrinology and metabolism 31 (2017) 409-418
- 8.- Nils Bergman.2014 The neurociencia of Birth zero separation Curationis 37(2) 1440 1-4
- 9.- Ruth A. Lawrence. Lactancia Materna Una Guíia para la práctica médica. Elsevier Mosby 6° edición.
- 10.- Orientaciones Técnicas para la atención en clínicas de Lactancia Materna. Programa Chile crece contigo
- 11.- Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de Leche Materna OMS 1981
- 12.- Kerstin Uvnäs Moberg. Infant 2013; 9 : 6 201-206
- 13.-Betty R. Vohr. Pediatrics 2007;120; e953

**I. Introducción:**

Los recién nacidos prematuros (RNPT) tienen necesidades nutricionales mayores que en cualquier otro periodo de la vida. Los requerimientos son intrínsecamente altos, la morbilidad concomitante se asocia a mayor catabolismo y por otro lado presenta inmadurez fisiológica intestinal. Al nacer se interrumpe el flujo continuo de nutrientes a través de la placenta es por eso que los prematuros extremos se consideran una urgencia nutricional por la baja reserva de proteínas, grasas y calorías no proteicas. El periodo neonatal es crítico en lo que respecta al neuro desarrollo y crecimiento. La restricción de crecimiento extrauterina se asocia a secuelas motoras y retardo en el desarrollo motor.

El sistema gastrointestinal se desarrolla precozmente en la vida embrionaria, la longitud del intestino aumenta en la vida fetal y en los primeros años de vida, a las 20 semanas ya cuenta con vellosidades intestinales, bomba protónica, produce factor intrínseco. Enzimas pancreáticas y digestivas son producidas en pequeñas cantidades. El vaciamiento gástrico es lento y por otra parte el reflejo de succión y la coordinación succión deglución y respiración son aún inmaduros. La ausencia de alimento en el tracto gastrointestinal produce atrofia de la mucosa y vellosidades, reduce las enzimas necesarias para la digestión y absorción de sustratos. La nutrición enteral mínima y precoz puede estimular la maduración estructural, funcional y microbiana del intestino prematuro y mejorar la tolerancia alimentaria.

La mayoría de los RNPT 25-29 semanas experimentan restricción de crecimiento extrauterino con pesos en percentiles <10 al alta o a las 36 semanas EGC, debido a que las necesidades nutricionales no son comprendidas del todo, muchos presentan patología concomitante, y mala tolerancia enteral. Se distinguen 3 periodos en la evolución del prematuro con respecto a la nutrición caracterizada cada una por sus demandas y desafíos, adaptación, estabilización y crecimiento.

**II. Objetivos Nutricionales**

1.- Imitar tasas de crecimiento y acreción similares a infantes de igual edad gestacional in útero. En nuestro medio se utilizan las curvas de Alarcón- Pitaluga.

- Reducir la pérdida de peso, Aminoácidos y ALPAR precoces
- Recuperación de peso de nacimiento a los 9 +- 3 días de vida
- Lograr Alimentación enteral exclusiva precoz
- Lograr crecimiento recuperacional con óptima composición corporal, incrementando la masa magra

2.- Evitar complicaciones que pueden ser causadas por terapias nutricionales: complicaciones derivadas del uso de catéteres, infecciones, enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar crónica.

3.- Favorecer adecuado neurodesarrollo: el periodo neonatal es un periodo crítico para el desarrollo, la masa cerebral se incrementa a casi el doble, la restricción de crecimiento extrauterina es tan o tal vez mas deletérea en el desarrollo neurológico que la RCIU. La alimentación temprana se asocia a aumentos de CI y mayores puntajes en la escala de Bayley

4.- Reducir la comorbilidad tasas de crecimiento adecuadas se relaciona con un menor riesgo de parálisis cerebral, sordera y ceguera

5.- Mejorar la calidad de vida y sobrevida una alimentación adecuada en este periodo favorece la disminución del riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en la vida adulta

## **Requerimientos Nutricionales**

### **Macronutrientes**

#### **Hidratos de Carbono** 40-45% de las calorías aportadas

La glucosa es importante en la sobrevida ya que es utilizada por órganos como cerebro, corazón, hígado y riñón

El principal azúcar de la leche es la lactosa, los prematuros tienen menor actividad de la lactasa intestinal, enzima que es aportada por la leche materna, y en el caso de las fórmulas se utilizan polímeros de glucosa.

HMO: oligosacáridos tienen un importante rol en el desarrollo de la microbiota intestinal del prematuro, están presentes en la leche materna, rol como prebióticos

#### **Lípidos** 40-50% de las calorías

Ácidos grasos esenciales son fundamentales en el desarrollo de sistema nervioso, retina y membrana de glóbulos rojos, la absorción está disminuida por la menor actividad de lipasa pancreática y menor producción de sales biliares. Los ácidos grasos poliinsaturados de la leche humana se absorben mejor, los ácidos grasos de cadena media se absorben directamente de la luz intestinal. Se recomienda 4-15% ácido linoleico y 1% ácido linolénico. Debido a la menor capacidad de producir DHA y ácido araquidónico de sus precursores antes mencionados, se sugiere usar fórmulas que los contengan. En las madres nodrizas se recomienda dieta rica en omega 3 pescados, huevos.

Útiles en la alimentación de niños con mayor requerimiento energético como niños con DBP y cardiopatías

### **Proteínas**

Utilizadas como fuente de energía y fundamental en el desarrollo por su función estructural, el perfil aminoacídico óptimo es el encontrado en la leche materna, que contiene fundamentalmente lactoalbúmina, con aminoácidos esenciales y condicionalmente esenciales. La fórmula de prematuro está fabricada en base a caseína. A pesar de la menor actividad de las peptidasas en el prematuro, son suficientes para su absorción. Un aporte deficiente de proteínas impacta en la ganancia de peso y crecimiento craneano.

**Sodio:** Importante en la mantención del volumen extracelular, la leche materna podría no cubrir los requerimientos, las fórmulas de pretérmino tiene más contenido de sodio que las fórmulas de término. Monitorizar natremia en los exámenes nutricionales.

**Potasio y Cloro:** Ambos requerimientos son cubiertos por la alimentación con leche materna y con fórmula

**Calcio y Fósforo:** Aporte es suficiente en la leche materna en los mayores de 1500 gr, pero en los RNPMBPN es insuficiente y requiere fortificación. Fórmulas de prematuros cubren los requerimientos de calcio y fósforo.

**Hierro:** los prematuros tiene bajas reservas de hierro, por lo cual se recomienda la suplementación a partir de las 2 semanas de vida en prematuros alimentados con leche materna 2 – 4 mg/k/día. Las fórmulas actuales vienen fortificadas con hierro por lo que sería necesario la considerar aporte de fierro en la fórmula al realizar suplementación.

Nutrientes	Recomendación
Energía	110-130 Kcal
Proteínas	3.5-4.5 gr
Lípidos	4,8-6.6 gr
Carbohidratos	11.6 -13.2 gr
Calcio	120-200 mg
Fósforo	60-140 mg

Koletzko 2014

Recomendaciones Nutrientes por vía enteral para Prematuros

Nutrientes	Koletzko	ESPGHAN
Proteínas g	3,5-4,5	4-4,5
Lípidos g	4,8-6,6	4,8 – 6,6
Linoleico mg	385-1540	385-1540
Linolénico mg	>55	>55
Araquidónico mg	35-45	18-42
DHA mg	55-60	12-30
H de Carbono g	11,6-13,2	11,6-13,2
Vitaminas A mcg	400-1100	400-110

Vitamina D UI	400-1000	800-1000
Vitamina E mg	2,2-11	2,2-11
Vitamina K mcg	4,4- 28	4,4-28
Tiamina mcg	140-300	140-300
Riboflavina mcg	200-400	200-400
Vitamina B6 mcg	50-300	45-300
Vitamina B12 mcg	0,1-0,8	0,1-0,77
Niacina mg	1-5,5	0,38-5,5
Ac. Fólico mcg	35-100	35-100
Ac pantoténico mg	0,5-2,1	0,33-2,1
Biotina mcg	1,7-16,5	1,7-16,5
Vitamina C mg	20-55	11-46
Colina mg	8-55	8-55
Inositol mg	4,4 -53	4,4-53
Calcio mg	120-200	120-140
Fosforo mg	60-140	60-90
Magnesio mg	8-15	8-15
Hierro mg	2-3	2-3
Zinc mg	1,4-2,5	1,1 -2
Manganeso mcg	1-15	<27,5
Cobre mcg	100-230	100-132
Iodo mcg	10-55	11-55
Selenio mcg	5-10	5-10
Sodio mg	69-115	69-115
Potasio mg	78-195	66-132
Cloro mg	105-177	105-177

### III. Estrategias Nutricionales

#### 1.-Inicio de Alimentación : Alimentación enteral precoz

Iniciar alimentación enteral el segundo día de vida y no más allá de 48 horas en RN con antecedentes, asfixia, robo ductal, RCIU severo, y Doppler alterado. En los prematuros estables del punto de vista hemodinámico y respiratorio, podía incluso iniciar la alimentación trófica el primer día de vida.

Beneficios alimentación trófica:

- Los prematuros que reciben alimentación enteral mínima precozmente logran tránsito intestinal más rápido y patrones de motilidad intestinal normales en menor tiempo lo que se traduce en mejor tolerancia digestiva y lograr alimentación enteral completa en menor tiempo sin aumentar el riesgo de Enterocolitis necrotizante.
- Incrementa la actividad de la lactasa
- Reduce la permeabilidad intestinal
- Menor riesgo de sepsis tardía
- Menor incidencia de Hiperbilirrubinemia conjugada
- Mejora la absorción de calcio fosforo y menor actividad de Fosfatasa alcalina por lo cual tendría un rol en la prevención de osteopenia del prematuro
- Los prematuros que reciben alimentación trófica precoz tienen niveles más altos de enzimas gastrointestinales como gastrina, enteroglucagón y polipéptido inhibidor gástrico
- menor actividad de fosfatasa alcalina y mayor absorción de calcio y fósforo

Riesgos del régimen 0 prolongado

- disminución de tamaño y peso intestinal
- atrofia de la mucosa intestinal
- retraso en la maduración de las enzimas intestinales
- aumento en la translocación bacteriana
- retraso en la maduración de la motilidad intestinal
- Insuficiente secreción de gastrina (hormona trófica para el crecimiento intestinal)
- Disminuye la competencia inmunológica aumentando el riesgo de infección
- Aumento de la permeabilidad intestinal

Se inicia con volumen de 15-20 ml /kg, se incrementa volumen diariamente en 15 -20 ml. En los menores de 750 gr, o si hay alto riesgo de enterocolitis iniciar 10 ml /kg/día, incrementar en 10 ml/k/día.

#### 2.- Alternativas de alimentación

**La leche materna de la propia madre** es la primera opción a elegir, debido a sus múltiples beneficios, puede disminuir incidencia de infecciones y enterocolitis necrotizante, favorece neurodesarrollo, algunos estudios refieren podría incluso disminuir complicaciones como retinopatía del prematuro y se asocia a menor tasa de intolerancia y alergia alimentaria. Al igual que en el Rn de término tiene un impacto en la prevención de síndrome metabólico en la vida adulta.

No está claro aún que cantidad de leche sería protectora pero sí que la protección sería proporcional a la cantidad de leche materna y duración de la lactancia. La leche materna contiene factores bioactivos con propiedades inmunológicas, antibacterianas, antivirales y antiinflamatorias. que serán detalladas en la Guía de lactancia Materna. Y favorece la colonización de bifidobacterias y lactobacilos.

La leche de madres de prematuros es alta en proteínas, pero la cantidad decrece rápidamente, y es deficiente también en calcio, fósforo, hierro y zinc por lo cual es necesario adicionar fortificante y utilizar suplementos.

**Leche materna donada:** A pesar de que en el proceso de pasteurización se pierden propiedades bioactivas, como lipasas y linfocitos, la leche donada aún disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante en relación a las fórmulas de prematuro.

**Fórmulas de Prematuros** Cuando no hay leche materna disponible, las fórmulas de prematuros, tienen mayor cantidad de proteínas y calorías que las fórmulas diseñadas para los niños de término. Originalmente diseñadas para RN entre 1000 y 2000 gr. Cantidad de proteínas a veces insuficiente para los menores de 1000gr. Los cuales podrán lograr las recomendaciones en base a volúmenes de 180 ml/k/día, lo cual no se logra en las primeras semanas. Aporte de calcio y fósforo en relación 1,5:1 2:1 debido a la menor absorción por vía enteral.

Si el volumen de leche materna de la propia madre no es suficiente y no hay disponible leche de banco, no se debe retrasar alimentación y se indica fórmula de prematuro 80 Kcal/dl hasta que el prematuro pese 1800-2000 gr. En prematuros extremos con patología crónica o que requieren cuidados especiales, pudieran beneficiarse con fórmulas de prematuros en forma más prolongada. Las fórmulas deben contener ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados porque son cruciales en el desarrollo de SNC.

#### Contenido de Nutrientes en fórmulas para prematuros por 100 ml

Nutriente	SSC24	SSC30	Alprem	Prenan	Efamil prem	S26 premgro	Gold Neosure	Similac	SMA gold Transición
Energía	81	101	80	82	81	73	74	73,3	
Proteínas	2,4	3	2,9	2,4	2,4	1,9	1,9	1,9	
H de C	8,4	7,8	8,4	8,8	8,9	7,5	7,7	7,6	
Lípidos	4,4	6,7	4	4,3	4,1	3,9	4,1	4	
Vitamina	305	380	370	223	410	103	103	103,3	
Vitamina D	120	160	148	124	81	60	52	84	
Vitamina C	30	38	21	20,6	15	11	11	11	
Vitamina E	2,1	2,8	3,6	3,3	5,1	1,5	1,8	2,2	
Vitamina B1	203	254	140	140	162	109	164	110	

Vitamina B2	503	629	200	210	240	164	112	163
Vitamina B6	203	254	90	120	122	80	74	80
Vitamina B12	0,45	0,56	0,23	0,4	0,2	0,22	0,3	0,33
Na	35	44	51	44,4	47	27	25	27
K	105	131	120	99,8	81	71	106	70
Calcio	146	183	116	125	97	73	78	73,3
Fosforo	81	101	77	73,4	53	42	46	43,3
Hierro	1,5	1,8	1,8	1,7	0,4	1,2	1,3	1,3
Zinc	1,2	1,5	1,2	1	0,81	0,73	0,9	0,73

**3.- Fortificación de Leche Materna:** La leche de prematuro tiene mayor cantidad de proteínas e IgA pero estas van disminuyendo por lo que tiende a ser insuficiente en cantidad de nutrientes y requiere de fortificantes. Debe utilizarse en los menores de 34 semanas o 1500 gr o mayores con crecimiento inadecuado. Hay fortificantes líquidos y fortificantes en polvo, los fortificantes en polvo, permiten aportar mayor cantidad de leche materna y optimizar sus beneficios, los fortificantes líquidos tienen la ventaja de una menor manipulación, y han reportada tasas de crecimiento adecuadas.

Los fortificantes aportan mayor cantidad de proteínas, calcio, fosforo, sodio y vitamina D., pueden aumentar la osmolaridad, sin embargo, eso no se ha relacionado con mayor frecuencia de NEC, pero si hace más lento el vaciamiento gástrico.

**Fortificación individual** analizando la cantidad de nutrientes de la leche materna. Es necesario caracterizar su composición debido a la gran variabilidad entre cada madre y en cada horario del día, para administrar fortificación personalizada y adecuada. En nuestra unidad no contamos con banco de leche por lo que realizamos fortificación estándar.

**Fortificación estándar.** Se podría iniciar fortificación con Volumen de alimentación 50 cc/k, con Fortificante al 2%, más tardía 80- 100 cc/k cuando el prematuro experimenta mala tolerancia incrementar fortificación hasta 5 - 6% para lograr mayor aporte de proteínas, calcio, fósforo y calorías.

Contenido de Leche materna con fortificante 100 ml mezcla

	LM PT	Similac 4 sobres	FM85 gr	5	Efamil 4 sobres	S26 Gold 4 gr	Nutriprem 2 sobres	Efamil Liquido 20 ml
Energía	67	81	85		81	82	83	82
Proteínas	1,4	2,4	2,6		2,5	2,4	2,2	2,5
H de C	6,6	8,4	10,5		7	9,0	9,64	7
Lípidos	3,89	4,25	3,55		4,89	4,05	3,89	4,99
Prot/100 c	2,08	2,96	3		3,08	2,92	2,91	3,04
Na	24,8	39,8	55		40,8	42,8	34,8	38,3
K	57	120	102		86	84	65	79,5
Calcio	24,8	141	85		114,8	114,8	88,8	82,8
Fósforo	12,8	79,8	50		62,8	57,8	56,8	44,3
Hierro	0,12	0,45	1,55		1,6	0,12	0,12	1,76
Zinc	0,34	1,3	1		1	0,58	0,74	0,96
Vitamina D	2	119	128		152	302	202	188
Vit A	390	295	372		401	387	247	348

**4.- Calostro orofaríngeo:**

Administración de calostro orofaríngeo influiría de manera positiva en el microbioma del RN, el calostro es rico en componentes inmunoprotectores y factores bioactivos. El tejido linfóide de la orofaringe del prematuro es importante en el desarrollo gastrointestinal e inmunológico, y se estimula con el contacto directo con el calostro materno. Mayores niveles de IgA y lactoferrina son detectados en prematuros que reciben calostro v/s los que reciben fórmula de prematuros. Actualmente hay estudios para uso de calostro en RNT con patología digestiva de resolución quirúrgica que requieren largos periodos en régimen 0 y estudios con calostro de origen animal.

	Peso de Nacimiento < o = 1000 gr	Peso de Nacimiento 1001-1500	Peso de Nacimiento 1501-2000
Calostro orofaríngeo	0-15 días 0,2 ml c/3-4 horas	0-15 días 0,2 ml c/3-4 horas	0-15 días 0,2 ml c/3-4 horas
Alimentación trófica	1-3 días 15 ml/kg/día	1-2 días 20 ml/kg/día	Día 1 25 ml/kg/día
Incremento volumen enteral	4-9 días 15 ml/Kg/día	3-6 días 20 ml/kg	2-4 días 25 ml/kg/día
Inicio Fortificación	10 días 50-80 ml/kg/día	7 días 50-80 ml/kg/día	5 días 50-80 ml/k/día
Incremento de volumen enteral post fortificación	11-15 días 15 ml/k/día	8-11 días 20 ml/k/día	6-9 días 25 ml/k/día
Volumen enteral target	15 días 150 ml/Kg/día Hasta 180 cc /kg después de los 15 días	11 días 150 ml/Kg/día Hasta 180 cc /kg después de los 15 días	9 días 150 ml/Kg/día Hasta 180 cc /kg después de los 15 días

## 5.- Suplementos

Zinc: Disminuido en los prematuros en los prematuros Tiende a disminuir su absorción al fortificar la leche. Su déficit se asocia a mal incremento ponderal. Recomendación a partir de 7 días.

Vitamina D: El factor más influyente es la cantidad que recibe la madre durante la gestación. Importante en el metabolismo de calcio y fosforo y prevención de osteopenia del prematuro. Recomendación aporte 400 U y 800 U en pacientes de raza negra u orientales. A partir de los 7 días. Si se miden niveles por sospecha de déficit debe estar sobre 20 ng/ml. Vitamina A: Prematuros tienen menores niveles de Vita A y no tienen una adecuada absorción. Dosis adecuadas para tener óptimos niveles y prevención de DBP y muerte son 5000 U 3 veces a la semana por 4 semanas.

La disponibilidad de Vit A IM ha dificultado el aporte. En Chile se aporta 2000 UI de vitamina A con la recomendación del aporte de Vitamina D y alimentación.

Hierro: Rol fundamental en el transporte de oxígeno, proliferación neuronal, mielinización, metabolismo energético y en la neurotransmisión. Se acumula en el organismo en el tercer trimestre del embarazo, su déficit tiene efectos deletéreos en el neurodesarrollo. Recomendación: Iniciar suplementación a las 2 semanas de vida 2-4 mg/kg/día

## **6.- Técnica de Alimentación**

Alimentación por sonda en los menores de 32 semanas, después de esa edad iniciar alimentación según la madurez y coordinación succión, deglución y respiración. Se iniciará succión y la alimentación directamente al pecho con mama vacía cuando el Rn presente un patrón de succión consistente.

Alimentación por SOG en prematuros extremos y en prematuros con dificultad respiratoria y Sonda Nasogástrica cuando están estables del punto de vista respiratorio.

Alimentar de preferencia por bolo ya que permite lograr antes volumen enteral completo 8-10 días de vida, estimula mayor respuesta hormonal. La técnica de alimentación continua puede ser de utilidad en Rn con patología subyacente, cirugía intestinal, intestino corto ya que favorece mayor absorción de nutrientes.

En niños con intolerancia digestiva la motilidad duodenal y el vaciamiento gástrico mejora prolongando la alimentación en bolo 30 min a 2 horas. No hay diferencias en ganancia de peso, longitud y circunferencia de cráneo ni espesor de pliegue cutáneo con alimentación transpilórica o intragástrica y la primera reviste de más riesgos por lo cual no está recomendada.

## **IV. Manejo de la intolerancia a la nutrición enteral**

Se debe sospechar frente a

Vómitos biliosos

Aspirados biliosos oscuros y repetidos

Distensión abdominal y aumento de la circunferencia abdominal

Deposiciones anormales, con sangre

Diagnóstico diferencial: enterocolitis necrotizante, APLV, obstrucción intestinal.

Residuos: Una forma indirecta de evaluar el vaciado gástrico o patología intestinal. Es inespecífico y puede verse afectado por la posición del RN, de la posición de la sonda. Definición más del 2 ml/kg/día -50% del volumen recibido en la alimentación anterior. Los primeros 5 días devolver residuos y dar la totalidad del volumen indicado sobre todo si se trata de leche materna, posteriormente reintroducir residuos por sonda y completar volumen indicado

Deposiciones: Indicador de la motilidad intestinal. La más rápida eliminación de meconio en la primera semana de vida se asocia mejor tolerancia enteral en los prematuros de extremo bajo peso.

Sangre en las deposiciones: La sangre en deposiciones es habitualmente atribuida a intolerancia digestiva o NEC, la sangre oculta es muy común en los RNPT, pero como debe interpretarse aún no está claro, hay otras causas que pueden ocasionar sangrado evidente y oculto deposiciones que se deberían analizar:

- Sangre deglutida, ya sea por trauma al intubar, instalar sonda, aspiración o sangre de la madre con pezones agrietados
- Fisuras anales
- Colitis inespecíficas o por alergia a la proteína leche de vaca
- Coagulopatía o trombocitopenia
- Malformaciones digestivas como divertículo de Meckel, duplicación intestinal, hemangiomas, úlceras gástricas o duodenales, vólvulo o intususcepción.

Factores que influyen en la intolerancia alimentaria:

- Edad gestacional es más frecuente en los menores de 28 semanas
- Uso de VMNI
- Infección
- Tipo de leche y concentración
- Volumen y velocidad alimentación
- Vaciado gástrico y motilidad intestinal
- Eliminación de meconio
- Patologías
- Medicamentos

Se recomienda indicar reposo digestivo si:

- Aspirado gástrico  $> 0 = 100\%$  del volumen indicado en la última toma
- Residuo bilioso porraceo o Sangre fresca en el aspirado gástrico
- Vómitos biliosos
- Vómitos con sangre fresca
- Vómitos en Proyectil persistentes
- Sospecha de enterocolitis necrotizante

#### **Medidas Recomendadas en general**

- Evitar ayuno prolongado
- Uso de succión no nutritiva
- Alimentación en gastroclisis
- En los niños con intolerancia alimentaria persistente si se requiere cambiar de leche se recomienda leche extensamente hidrolizada o fórmula aminoacídica al 16% para aportar 80 Kcal y 2 gr de proteínas /100 ml por la posibilidad de Alergia a la proteína de leche de vaca, estas fórmulas tienen baja cantidad de calcio y fósforo por lo que es necesario suplementarlos
- Enemas para facilitar eliminación de meconio, si se observa distensión abdominal o si pasan más de 24 hrs sin eliminar meconio en forma espontánea. No utilizar enemas en forma sistemática en niños sin distensión abdominal.

- Tránsito intestinal con medio de contraste permite descartar malformaciones anatómicas. No utilizar si se sospecha ECN
- No recomendado Utilizar Antagonistas de receptores de Histamina H2 de rutina, porque aumentan riesgo de enterocolitis.
- Eritromicina: se puede utilizar en pacientes que no logran tolerancia adecuada, a pesar de gastroclisis, descartando alteración anatómica. Se recomienda a Dosis 10 mg dosis c/6 h x 48 h luego 6mg /k/dosis c/6 x 5-7 días.

## V. Evaluación nutricional

**Clínica:** Peso diario (incremento 18 g/ día <2000Kg y 30 gr día > 2000, longitud 1 cm/ semana y circunferencia de cráneo: 0,9 - 1 cm /semana. Puede ser de utilidad cálculo de Z Score semanal.

**Tabla 2. Peso; promedio, desviación estándar y percentiles ajustados de RN**

EG. Sem.	n	Promedio (g)	DS	p 3	p 10	p 25	p 50	p 75	p 90
24	85	766,3	102,8	601,0	640,6	691,0	749,1	835,0	897,9
25	70	816,1	119,5	613,5	666,0	733,8	808,7	894,1	963,3
26	106	904,0	138,5	660,9	728,2	812,4	903,5	992,6	1 070,6
27	99	1 025,3	159,3	739,4	822,9	922,6	1 029,2	1 125,9	1 214,6
28	136	1 175,4	181,6	845,0	945,7	1 060,0	1 181,4	1 288,9	1 390,1
29	136	1 349,6	204,9	973,8	1 092,2	1 220,3	1 355,8	1 476,9	1 592,0
30	180	1 543,3	228,8	1 122,0	1 258,2	1 399,1	1 548,2	1 685,0	1 815,0
31	219	1 751,9	253,0	1 285,6	1 439,2	1 592,0	1 754,3	1 908,3	2 053,8
32	317	1 970,7	276,9	1 460,8	1 630,8	1 794,8	1 969,7	2 141,9	2 303,4
33	352	2 195,1	300,3	1 643,6	1 828,7	2 003,0	2 190,2	2 380,9	2 558,5
34	656	2 420,4	322,6	1 830,2	2 028,6	2 212,3	2 411,4	2 620,5	2 813,9
35	1 166	2 642,0	343,6	2 016,6	2 226,0	2 418,4	2 629,1	2 855,9	3 064,4
36	3 079	2 855,2	362,7	2 198,9	2 416,7	2 617,0	2 839,0	3 082,1	3 304,7
37	6 738	3 055,4	379,6	2 373,4	2 596,2	2 803,6	3 036,7	3 294,2	3 529,8
38	17 974	3 238,0	393,8	2 536,0	2 760,2	2 973,9	3 218,0	3 487,5	3 734,4
39	26 752	3 398,3	405,0	2 682,8	2 904,2	3 123,7	3 378,5	3 657,0	3 913,2
40	22 339	3 531,6	412,8	2 810,0	3 024,1	3 248,4	3 514,1	3 797,9	4 061,2
41	10 237	3 633,4	416,7	2 913,7	3 115,3	3 343,9	3 620,2	3 905,3	4 173,0
42	921	3 698,9	416,4	2 989,9	3 173,5	3 405,7	3 692,8	3 974,3	4 243,5
Total	91 562								

Información conjunta Alarcón y Pittaluga.

**Tabla 3. Talla; promedio, desviación estándar y percentiles ajustados de RN**

EG. Sem	n	Promedio (cm)	DS	p10	p50	p 90
24	81	32,0	2,5	29,8	31,5	35,0
25	68	33,3	2,6	30,9	32,8	36,2
26	104	34,7	2,6	32,1	34,2	37,5
27	95	36,0	2,6	33,4	35,6	38,8
28	134	37,5	2,6	34,8	37,0	40,2
29	135	38,9	2,5	36,2	38,4	41,5
30	180	40,3	2,4	37,6	39,9	42,9
31	218	41,7	2,3	39,0	41,3	44,2
32	316	43,0	2,2	40,4	42,7	45,5
33	352	44,3	2,1	41,7	44,0	46,8
34	655	45,6	2,0	43,0	45,3	48,0
35	1 165	46,7	1,8	44,2	46,4	49,1
36	2 991	47,8	1,7	45,4	47,5	50,1
37	6 481	48,7	1,6	46,3	48,5	51,0
38	17 243	49,5	1,5	47,2	49,3	51,7
39	25 793	50,2	1,5	47,9	49,9	52,4
40	21 562	50,8	1,4	48,4	50,4	52,8
41	9 956	51,1	1,4	48,7	50,7	53,1
42	916	51,3	1,4	48,8	50,8	53,2
Total	88 445					

Información conjunta Alarcón y Pittaluga.

**Tabla 4. Perímetro cefálico; promedio, desviación estándar y percentiles ajustados de RN**

EG. Sem	n	Promedio (cm)	DS	p10	p50	p 90
24	6	23,0	1,0	21,9	23,2	24,4
25	13	24,1	1,2	22,8	24,3	25,7
26	13	25,1	1,3	23,6	25,3	26,9
27	16	26,2	1,4	24,5	26,4	28,1
28	26	27,2	1,5	25,5	27,4	29,1
29	23	28,1	1,5	26,4	28,3	30,1
30	37	29,1	1,5	27,3	29,3	31,0
31	68	30,0	1,5	28,1	30,2	31,8
32	143	30,8	1,5	29,0	31,0	32,6
33	226	31,6	1,4	29,8	31,8	33,3
34	412	32,3	1,4	30,5	32,5	33,9
35	799	33,0	1,3	31,2	33,1	34,5
36	2 128	33,6	1,3	31,9	33,7	35,0
37	6 193	34,1	1,2	32,4	34,2	35,5
38	16 458	34,5	1,2	32,9	34,6	35,9
39	24 752	34,9	1,2	33,2	34,9	36,2
40	20 760	35,1	1,3	33,4	35,1	36,5
41	9 625	35,2	1,4	33,6	35,2	36,8
42	906	35,3	1,5	33,5	35,2	37,0
Total	82 604					

Información conjunta Alarcón y Pittaluga.

**Laboratorio:** evaluación nutricional cada 2 semanas

Mineralización ósea: Calcemia, Fosfemia, transaminasas y Fosfatasas alcalinas.

Los signos radiológicos de osteopenia son tardíos, considerar Rx en caso de Fosfatasas > 800 o 1000.

BUN idealmente manejar sobre 8 mg%.

Control de electrolitos cada 15 días.

Hemoglobina: Anemia habitualmente no es causada por deficiencias nutricionales, pero puede afectar la tasa de crecimiento del prematuro

Bibliografía:

1.-Patricia Mena. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la rama de neonatología. Revista Chilena de pediatría 2016;87(4):305-321

2.- Roberto Murgas. Evidence Guildelines for Optimizationof Nutrition for the very Low Birth wheigt Infant neo review 2013; 14; e340.

3.- Kate D. Brune Enteral Feeding of the preterm Infant. Neo reviews 2018;19; e645

4.- José Luis Tapia. Neonatología Editorial mediterráneo 2018 4° Edición

5.-Ronald E. Kleinman Pediatric Nutrition. Academia americana de Pediatría 8° edición 2019.

6.- Marcela Milada. Recomendaciones sobre curvas de crecimiento intrauterinas. Revista chilena de pediatría 2010;81(3):264-274

7.- Sara N. Kunz. Early Nutrition in preterm Infants: Effects on neurodevelopment and cardiometabolic Health. Neoreview 2016;17-7e386

8.- Kate D. Brune. Enteral feeding of preterm Infant Neo reviews 2018;19: e645

## Capítulo 53. HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

Dra. Lorena Maldonado

### I. Introducción

La HIV es una de las complicaciones más severas de la prematuridad, causa importante de secuelas neurológicas como retraso en el desarrollo psicomotor, parálisis cerebral, hidrocefalia y muerte. Ha disminuido producto de los mejores cuidados perinatales, pero aún hay un porcentaje importante de prematuros de muy bajo peso y extremo bajo peso que la presentan 15-25%.

Es la lesión más común en ecografía cerebral del RNPT EBP, se inicia en la matriz germinal, donde hay células precursoras de la glía, cuyos vasos sanguíneos son inmaduros del punto de vista histológico al igual que la capacidad de autoregulación del flujo cerebral. El 90% de las HIV se producen en las primeras 72 horas.

### II. Clasificación

#### Papille 1978

I Subependimaria sólo en la cabeza del núcleo caudado

II Subependimaria e intraventricular pero sin dilatación del Ventrículo

III Subependimaria e intraventricular, dilatación ventricular y sangre que ocupa 2/3 del ventrículo

IV Inundación ventricular con lesiones parenquimatosas

V Infarto hemorrágico parenquimatoso.

### III. Fisiopatología

Origen es multifactorial, por un lado la inmadurez y fragilidad de la matriz germinal y las fluctuaciones del flujo vascular cerebral, están involucrados en su origen fenómenos de isquemia y reperfusión. Inmadurez: arterias con pocos pericitos y membrana basal con poca fibronectina, los astrocitos que los rodean tienen deficiencia de proteína ácida glial fibrilar. Vasos en la zona periventricular de la matriz germinal son nutridos por la arteria cerebral media muy susceptibles a las variaciones de flujo cerebral. Flujo cerebral es autorregulado con eficacia en RNPT, pero en prematuros y RN severamente asfixiados la autorregulación cerebral es inmadura o ineficiente. En condiciones ideales frente a un alto flujo la vasculatura cerebral se contrae y frente a un bajo flujo se dilata.

Tono vascular va a estar dado por varios factores

- Presión arterial: determinado por presión de perfusión y resistencia vascular periférica (viscosidad de la sangre y diámetro de los vasos sanguíneos) y gasto cardíaco.
- Químicos PH acidosis, PCO2 hipercapnia, PO2 hipoxemia son potentes vasodilatadores, requiere endotelio sano y la producción de NO
- Metabólicos como el calcio, canales de calcio modulan la depolarización de membrana de la musculatura lisa vascular.
- Control neurogénico: sistema nervioso simpático que se activa frente a hipotensión, hipoxia, hipovolemia a través de quimio y baroreceptores.

La regulación dinámica del flujo sanguíneo cerebral parece estar disminuido en Rn prematuros, y más aún en presencia de PCO<sub>2</sub> elevada

#### **IV. Factores de riesgo**

Asociados a la Prematurez: Mayor riesgo a menor edad gestacional, no uso de corticoides prenatales, asfixia perinatal, hemorragia materna, corioamnionitis, sepsis, SDR, DAP, neumotórax, uso de catecolaminas.

Cambios en el flujo sanguíneo cerebral: exanguinotransfusión e infusiones rápidas de fluidos, uso de drogas vasoactivas, Cambios bruscos de PA, hipercapnia.

Alteraciones de la coagulación

También hay relación estadística con Apgar bajo a los 5 min, ROP, NEC y DBP

#### **V. Diagnóstico**

Sospecha clínica

Ecografía de rutina, en RN prematuros de seguimiento, en las primeras 72 horas, a los 15 días y previo al alta.

RNM previo al alta en pacientes con antecedentes de hemorragia severa

En prematuros tardíos solicitamos de rutina 1 ecografía cerebral previo a alta.

**Laboratorio:** el primer control se relaciona con la hemodinamia del recién nacido, RNMBP con hematocrito <40% a las 2 horas de vida, tiene el doble de riesgo de HIV

#### **Prevención**

Prevención del parto prematuro y adecuado control prenatal a menor edad gestacional mayor riesgo de hemorragia

Corticoides prenatales: Disminuyen el riesgo de HIV severa, acelera el ritmo de la maduración cerebral, menor incidencia de DAP y menor severidad de SDR. Disminuye la actividad fibrinolítica de la matriz germinal.

Ligadura tardía de cordón en todos los RN si es posible y como alternativa, el ordenamiento de cordón sólo para mayores de 28 semanas. La ligadura tardía, mejora la oxigenación cerebral, mejora gasto cardíaco VD y precarga de VI, mejora hematocrito, disminuye el riesgo de transfusiones, mejora PAM, mejor perfusión cerebral, reduce HIV y mejora desarrollo cognitivo.

Pesquisar y corregir la disfunción cardíaca, el flujo sanguíneo cerebral depende en gran medida del gasto cardíaco en los recién nacidos prematuros.

Mantener hipercapnia permisiva ( ver detalles en guía Hipercapnia permisiva). La presión arterial de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) es el más potente regulador del flujo sanguíneo cerebral. El segundo y tercer día de vida hay una relación lineal entre PCO<sub>2</sub> y flujo sanguíneo cerebral, con PCO<sub>2</sub> > 51.

Favorecer modalidades ventilatorias de volumen garantizado que tienden a mantener niveles de PCO<sub>2</sub> más estables.

Mantener calcemia normal y aportar en caso de hipotensión por la baja reserva de retículo sarcoplásmico.

Tratar y pesquisar precozmente infecciones.

Detectar y tratar precozmente trastornos de la coagulación.

Uso prudente de drogas vasoactivas.

### **Pronóstico**

Dependen de la severidad de la hemorragia

Hemorragias G I y II habitualmente tienen 0% de letalidad por esta causa y solo el 10% desarrolla dilatación ventricular.

Hemorragias GIII, fallecen de 5-15% y tienen dilatación ventricular 15-25%

Hemorragias GIV 50-60% mortalidad y 60 a 100% desarrollan dilatación ventricular

Hemorragias GIII y IV alto riesgo de desarrollar retraso del desarrollo psicomotor y parálisis cerebral.

### **Bibliografía:**

- 1.- M. Poryo. Early Human Development 116 (2018) 1–8
- 2.- Heidi Al Wassia. JAMA pediatr.2015;169(1):18-25
- 3.- Heike Rabe. Neonatology 2016; 109:113-119
- 4.- Yiyu Qian. Archives of Gynecology and Obstetrics (2019) 300:531–543
- 5.- S. Bolisetty. Pediatrics 2014;133:55-62
- 6.- K. Patra. J Pediatr 2006;149: 169-173
- 7.- Pediatr Resp 2010; 67(1):1-8
- 8.- Japan Pediatrics Society
- 9.- D Altaany. Am J Perinatol;2015; 21:839-844
- 10.-S. Nori. Acta Pediátrica 2014;103 p334-339
- 11.- J.L. Tapia Neonatología 4º edición. Editorial mediterránea.

**Introducción:**

En el Mundo la ROP (retinopatía del prematuro) es la causa de ceguera prevenible más importante 8-60%, diferencias son proporcionales a los niveles de desarrollo de los países. En datos de Mercosur la presencia de esta y otras complicaciones de la prematurez están relacionadas con la edad gestacional. En centros de Estados Unidos y Canadá reportan incidencia de ROP cercana al 90% y ROP severa 43% en prematuros entre 22 y 24 semanas y una tendencia al aumento de ROP en edades gestacionales 28-34 semanas en los últimos años que algunos autores atribuyen a los objetivos de saturación utilizados en las unidades de neonatología. Se han registrado 3 epidemias de ROP, en los años 50 debido al uso de O<sub>2</sub> en altas dosis, y en la década de los 70, 2000-2010 debido a los avances en la neonatología que determinó la sobrevida de recién nacidos de menor edad gestacional.

En Chile 1991, la principal causa de niños con ceguera era producto de ROP. Desde la implementación del screening y tratamiento la retinopatía del prematuro, sumado a la mejoría en los cuidados en las unidades neonatales, disminuyó y se ha mantenido en un 20% de los niños con ceguera, 6% han requerido tratamiento quirúrgico. Ha mejorado la pesquisa y el tratamiento sin embargo la mejoría de la sobrevida de prematuros de menos edad gestacional aumenta el riesgo de ROP y nos plantea un desafío.

**Definición:** Enfermedad vasoproliferativa de retina incompletamente vascularizada, afecta a Recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500 Gr. Su fisiopatología es compleja, dinámica y multifactorial.

**Fisiopatología**

En condiciones normales el desarrollo de la vasculatura de la retina inicia a las 12 semanas de gestación y se completa 36-40 semanas de gestación. El recién nacido prematuro debe adaptarse de un medio hipóxico SO<sub>2</sub> 50 – 70 % y con niveles fisiológicos de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) e IGF1 (factor de crecimiento similar a insulina), a un medio hiperóxico SO<sub>2</sub> 80 – 100% y niveles bajos de VEGF

VEGF es necesario para la vascularización, la hipoxia induce a una mayor producción.

La retina no está completamente vascularizada en recién nacidos prematuros. Es un proceso regulado por oxígeno y en la que se pueden distinguir 2 fases:

Fase I: inicia inmediatamente después del parto, la hiperoxia extrauterina provoca vasoconstricción, bajo VEGF y detención del normal desarrollo vascular. La formación de los vasos de la retina se detiene produciéndose una zona demarcada entre retina vascular y avascular (Fase I: 22-30 semanas de gestación).

Fase II: el ojo sigue creciendo sin desarrollo de los vasos de la retina, se produce hipoxia, se incrementan las demandas metabólicas y hay aumento de los niveles de VEGF y eritropoyetina local, lo cual estimula la angiogénesis (vascularización anormal) entre la retina vascular y avascular (Fase II: 31-45 semanas).

En etapas posteriores, estos vasos de neoformación pueden traccionar y desprender la retina y conducir a la ceguera.

La retinopatía del prematuro en sus etapas iniciales puede también regresar en forma espontánea y la retina completar su vascularización en forma normal.

### **Factores protectores**

Promueven un desarrollo normal de la retina normal, la presencia de IGF1, el aporte de omega 3, y la Vitamina A.

### **Factores de Riesgo**

**Prematurez:** a menor edad gestacional, mayor riesgo de presentarla

**Mala nutrición postnatal** IGF1 (factor de crecimiento similar a la insulina) el cual es deficiente en RNPT antes del tercer trimestre, los niveles adecuados de VEGF y IGF1 son muy importantes para el desarrollo de la retina, vasos sanguíneos y cerebro. IGF1 modula la respuesta a VEGF a nivel celular

**Sepsis:** favorece hipoxia a nivel de la retina y bajos niveles de IGF1.

### **Bajos niveles de antioxidantes** de retina avascularizada

Las medidas en la atención clínica serán importantes en la primera fase de la enfermedad y el screening debe coincidir con la segunda fase para detectar la ROP grave que requiera tratamiento. La ROP leve generalmente se resuelve en forma espontánea. Otros factores de riesgo asociados son muy bajo peso de nacimiento, inestabilidad hemodinámica, síndrome de distress respiratorio, hemorragia intraventricular, apneas, exposición a O<sub>2</sub> más de 30 días, embarazos múltiples, múltiples transfusiones.

**Prevención: Prevención de Parto prematuro:** cada semana in útero disminuye el riesgo de ROP en 27%.

**Luz:** experiencia en estudios animales demostrarían tendencia a disminuir la ROP en crías que crecen en la oscuridad. La fototerapia de bajo nivel en el espectro de luz cercano al infrarrojo protege contra el daño de células neuronales, de la retina y la luz roja es un potente neuro protector contra el daño inducido por la luz. Aunque se desconoce el mecanismo, se cree que podría estar involucrada la citocromo C oxidasa como el principal fotoreceptor.

**Nutricional:** En el útero, la placenta provee al feto IGF 1 constante, al nacer los niveles de IGF1 disminuyen, el RCEU y los bajos niveles de IGF1 se asocian al desarrollo de ROP más severas. La leche materna contiene IGF1, carotenoides y antioxidantes por lo cual se considera que tendría un rol en la prevención de la ROP ya que podría potenciar mejoría de los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial.

Se ha demostrado en estudios animales y humanos la importancia del nivel de Ácidos grasos poliinsaturados principalmente ácido araquidónico y ácido decosahexanoico DHA (Omega 3) en la incidencia de ROP y severidad del ROP. En el paciente prematuro habría una acumulación de ácido araquidónico a expensas de DHA. Por lo que se recomienda utilizar formulaciones lipídicas que contengan ácidos grasos omega 3 en las NPT, actualmente las emulsiones lipídicas derivadas del aceite de pescado. Estos ácidos grasos están presentes en la leche materna pero muy dependientes de la dieta por lo que se debe recomendar a la madre incluir en su dieta a los alimentos que los contienen o la suplementación.

**Vitamina A**, disminuye la incidencia de ROP y mejora funcionamiento de la retina.

**Ventilatorio:** La Oxígeno toxicidad es mayor en el paciente prematuro, ya que no cuentan con la capacidad de montar respuesta antioxidante. Mantener saturación de oxígeno entre 90 -95% lo mínimo para no favorecer ROP sin aumentar la mortalidad de los RNPT. Aunque hay estudios australianos que demuestran un aumento de ROP cuando cambió el target de saturación 88-92% a 90-95%. Estudios demuestran la eficacia de target de saturación diferenciado en 2 fases, mas baja en la etapa 1 caracterizado por la hiperoxia y más alta en la etapa 2 de ROP caracterizado por la hipoxia y el incremento de las demandas metabólicas. La saturación de O<sub>2</sub> que disminuya el ROP sin aumentar la mortalidad es aún motivo de estudio.

En nuestra unidad utilizamos el target de saturación 90-95%, y dosificamos el O<sub>2</sub> en sala de parto con Blender.

Se ha demostrado relación entre ROP y niveles altos de PCO<sub>2</sub> en las primeras 72 horas. Se postulan mecanismos como vasodilatación cerebral, el incremento de óxido nítrico a nivel local con valores mayores de PCO<sub>2</sub> y aumento de disociación de la curva de hemoglobina que favorecería la toxicidad por oxígeno. La estrategia de ventilación con volumen garantizado podría ser de utilidad ya que mantiene valores de PCO<sub>2</sub> más estables, sin embargo aún faltan estudios y aún está en evaluación el rango de PCO<sub>2</sub> que sería seguro para el desarrollo normal de la retina.

**Hemodinamia:** La Disminución de número de transfusiones y mejoría estabilidad hemodinámica a través de la ligadura tardía de cordón, uso de micro método y restricción en el número de exámenes.

#### **Screening:**

Todos los menores de 1500 gr y /o < 32 semanas normas del MINSAL, en otros países se estudia a los menores de 30 semanas.

A los 28 días de vida o las 31 sem de EGC en prematuros extremos.

El screening se debe realizar según la edad gestacional corregida

## 1° examen Fondo de ojo

Edad gestacional	Edad gestacional 1° ex EGC	Edad Cronológica 1° Ex semanas
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4

Se debe estudiar a los prematuros 1500 – 2000 gr con evolución inestable con factores de riesgo asociados muy bajo peso de nacimiento, sepsis e inestabilidad hemodinámica, síndrome de distress respiratorio, hemorragia intraventricular, apneas, exposición a O<sub>2</sub> más de 30 días, embarazos múltiples, múltiples transfusiones.

Examen debe ser realizado por oftalmólogo experimentado

Dilatación pupilar con Tropicamida 1,0%, Fenilefrina 2,5%, anestesia con Proparacaina 0,5%.

Se deben usar Blefarostato pediátrico y depresor escleral, oftalmoscopio binocular indirecto con lupa esférica de 25 – 28 dioptrías

### CLASIFICACIÓN

#### LOCALIZACIÓN

**Zona I:** Circulo con radio 30°, doble distancia disco fóvea, sector más posterior de la retina (zona de mayor gravedad)

**Zona II:** Desde la Zona I a la ora serrata nasal y a las proximidades del ecuador en el lado temporal. (Zona donde se observa ROP con más frecuencia)

**Zona III:** Creciente residual a la zona II. Desde el borde externo de la zona II hasta la ora serrata (Zona donde se observa ROP con menos frecuencia)

## **EXTENSION**

Cantidad de horas comprometidas, cada hora de reloj representa 30° del círculo

## **SEVERIDAD**

**Etapa 1:** Línea blanca de demarcación plana entre la retina vascular y avascular.

**Etapa 2:** línea blanca o rosada salmón de demarcación elevada sobre el plano de la retina, formando un lomo o Ridge. Anormalidades pequeñas y aisladas posteriores al ridge denominadas popcorn.

**Etapa 3:** Línea de demarcación rosada gris demarcación elevada con proliferación fibrovascular extraretinal desde el ridge hacia el vítreo, leve, moderada o severa.

**Etapa 4:** desprendimiento parcial de retina, generalmente cóncavos y son más orientados circunferencialmente

A: sin compromiso foveal

B: con compromiso foveal

**Etapa 5:** Desprendimiento total de retina

## **ENFERMEDAD PLUS**

**PLUS (+)** Tortuosidad de arteriolas y dilatación de vasos retinales en el polo posterior en al menos 2 cuadrantes (6 o más horas)

Otros hallazgos de enfermedad Plus (+) ingurgitación vascular de iris, rigidez pupilar (pobre dilatación) edema de iris, y opacidad del vítreo

PRE PLUS Anormalidades vasculares de polo posterior insuficientes para diagnosticar enfermedad Plus, más tortuosidad arteriolar dilatación venosa de lo normal.

## **Estudio ETROP**

El tratamiento temprano de la ROP preumbral de alto riesgo redujo significativamente los resultados desfavorables en ambos y medidas secundarias (estructurales)

Según este estudio se divide la ROP preumbral en:

ROP tipo 1:

ROP Zona I Cualquier etapa de ROP con enfermedad plus

ROP Zona I etapa 3 sin plus

ROP Zona II etapa 2 ó 3 con enfermedad plus

ROP tipo 2:

ROP en Zona I etapa 1 y 2 sin enfermedad plus

ROP en Zona II etapa 3 sin enfermedad plus

ROP Agresiva o Posterior

ROP posterior agresiva AP-ROP Previamente conocida como enfermedad rush, ahora se denomina ROP posterior agresiva. AP-ROP es una forma poco común, severa, rápidamente progresiva con signos clínicos atípicos, que ocurre en zona I y región posterior de zona II.

En poco tiempo estará disponible una nueva clasificación ROP ICROP3.

**SCORE** : En algunos centros se realiza aplicación de SCORE y evaluación por telemedicina. El Score Eckert 2012, considera datos como edad gestacional al nacer, peso de nacimiento, transfusiones, oxigenoterapia y aumento de peso.

Puntajes sobre 16 riesgo de ROP y >16.6 ROP severa

## **SEGUIMIENTO**

Seguimiento semanal

- Zona posterior II: inmadura
- Zona II: ROP etapa 2
- Zona I: ROP regresando inequívocamente

Seguimiento de dos semanas

- Zona II: ROP etapa 1
- Zona II: sin ROP, retina inmadura
- Zona II: ROP Regresión inequívocamente

Seguimiento de dos a tres semanas

- Zona III: ROP etapa 1 o 2
- Zona III: regresión de la ROP.

Criterios de Alta:

Cuando la retina está completamente vascularizada zona 3 o las 40 semanas, En los pacientes que desarrollaron ROP, a las 44 semanas o en dos controles consecutivos que confirmen regresión.

Seguimiento post alta

Se recomiendan controles anuales ya que pacientes con antecedentes de prematuridad presentan con mayor frecuencia errores de refracción (miopía hasta 76,5% en los tratados cirugía laser, y 25% en

los tratados con Bevacizumab), estrabismo 44% a los 6 años en el estudio ETROP, nistagmus, ambliopía, déficit agudeza visual y discapacidad visual cortical.

En el estudio de Natarajan determinaron que lactantes prematuros con antecedentes de ROP grave desarrollaron ceguera bilateral en 6,3%, y ceguera de un ojo 3,9%

Pacientes con ROP severa se han asociado a déficit intelectuales, en relación a prematuros sin ROP.

## **TRATAMIENTO**

### **LASER TERAPIA**

#### **Indicaciones**

**ROP tipo 1 Umbral** tratamiento dentro de las primeras 72 horas

Zona I cualquier etapa con Plus en 2 cuadrantes

Zona 1 etapa 3 con o sin plus

Zona II etapa 2 o 3 con Plus en 2 cuadrantes

**ROP Tipo 2 (Preumbral)** Vigilancia cuidadosa

Zona I etapa 1 o 2 sin plus, Zona II etapa 3 sin plus

Laser terapia continúa siendo el GOLD standard en el tratamiento de ROP. Tiene el inconveniente de que se trata de un procedimiento bajo anestesia, con paciente intubado

Que puede causar deterioro en la visión periférica, miopía, astigmatismo y catarata.

### **ANTI FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL**

Administración Intravítrea de Bevacizumab o Ranibizumab como monoterapia o combinada con fotocoagulación con Laser. Esta indicado cuando el compromiso es más posterior (Zona 1)

Como terapia combinada disminuye el riesgo de desprendimiento de retina y disminuye el riesgo de alteraciones de la refracción en el futuro.

Anticuerpos monoclonales, humanizados, utilizados primariamente como quimioterapia. En algunos estudios, pacientes tratados con inhibidor de VEGF tienen mayores posibilidades de discapacidad grave del desarrollo neurológico en comparación con la cirugía laser. El primer inhibidor aprobado por la FDA es el Bevacizumab. Tienen como ventaja que no se requiere anestesia general, ni intubación.

## **Propranolol**

Bloqueador no selectivo de receptores beta adrenérgicos, sus efectos sobre el desarrollo vascular se hicieron evidentes al descubrir los efectos sobre un hemangioma facial en un lactante cardiópata que requería tratamiento, lo que motivó estudios sobre su uso en el tratamiento de hemangiomas.

Algunos estudios muestran eficacia en disminuir la progresión de ROP, hay 2 ensayos clínicos pequeños que muestran su eficacia pero aún se requieren estudios clínicos sistemáticos antes que puedan usarse de rutina. Aún no hay evidencia suficiente de que se pueda disminuir la necesidad de uso de Anti VEGF. Podría presentar efectos adversos en dosis de 2 mg/k/día

Hay estudios en curso de administración de propranolol en preparados oftálmicos

Dosis recomendadas son 0.25 mg a 0.5 mg/k dosis c/6 h.

## **CIRUGIA VITREORETINAL**

Pacientes con tratamiento con láser previo sin resultado esperado

Pacientes sin tratamiento que evolucionan a desprendimiento de retina

Bibliografía:

- 1.- Medha Shrama, Debora Vanderveen. Identification and Treatment of Retinopathy of Prematurity: Update 2017, Neo Reviews 2017;18:e 84
- 2.- Trent E. Tipple, Namasivayam Ambalavanan. Oxygen Toxicity in the neonate Clin perinatol 46(2019) 435-447
- 3.- Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of prematurity Pediatrics 2000;105;295
- 4.- Retinopatía del prematuro Guías Clínicas ministeriales 2010
- 5.- Vasquez , A. Retinopatía del Prematuro Guía Clínica Diagnostica. BHA Impresores S.A. Chile 2009
- 6.- Terri Traub Carbon dioxide and retinopathy of prematurity in extremely Low Birth Weigh infant. Journal of maternal And Neonatal Medicine
- 7.- Gui-shuang Ying. Risk score for predicting Treatment – Requiring Retinopathy of prematurity in telemedicine Approaches to Evaluating Acute – Phase ROP Study. Ophthalmology 2016
- 8.- Rowena Cayabyab. Neonatology 2016;109:369-376
- 9.- Talkad S. Raghuveer. Neoreview 2020 ; Vol. 21 No. 4: e249-259
- 10.- W.M. Fierson Pediatrics 2018 ; Volume 142(6)

## RETINOPATIA DEL PREMATURO

**ficha:**

Nombre : \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_

Hijo de : \_\_\_\_\_ Sexo (F,M): \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Peso de Nacimiento (Grs.) \_\_\_\_\_

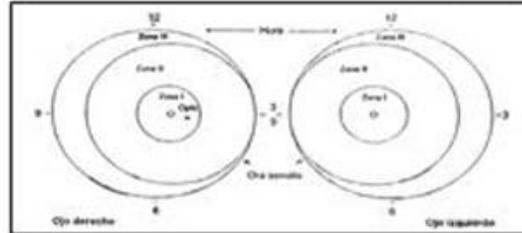
Edad Gestacional (Semanas): \_\_\_\_\_ Fono Contacto \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Examen N:

Edad corregida (sem): \_\_\_\_\_

	OD	OI
Zona (I,II,III)	_____	_____
Etapas (1,2,3):	_____	_____
PLUS (+/-):	_____	_____



Observaciones: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

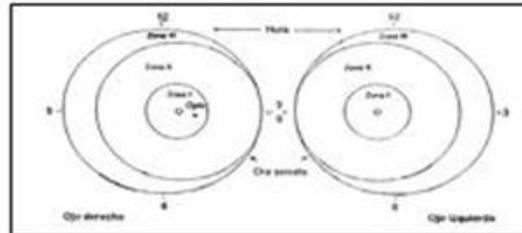
Conducta : \_\_\_\_\_ Examinador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Examen N:

Edad corregida (sem): \_\_\_\_\_

	OD	OI
Zona (I,II,III)	_____	_____
Etapas (1,2,3):	_____	_____
PLUS (+/-):	_____	_____



Observaciones: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

Conducta : \_\_\_\_\_ Examinador: \_\_\_\_\_

## Capítulo 55. Neumonía Asociada Ventilación Mecánica

Dra. M. Isabel Miranda

### I. Introducción:

Las infecciones asociadas a atención en salud (IAAS) están asociadas con mayor morbilidad, mortalidad y hospitalización prolongada y representan una amenaza para la seguridad del paciente, mayores costos hospitalarios y mala reputación del centro médico. Su incidencia, en unidades de cuidados intensivos es alta, debido a los múltiples procedimientos invasivos y el uso frecuente de antibióticos.

La ventilación mecánica si bien es un método terapéutico eficaz, puede generar una gran variedad de complicaciones, entre ellas, la llamada Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVVM). Su incidencia es variable y es la principal causa de morbimortalidad prevenible en las unidades intensivas neonatales.

En países desarrollados su incidencia varía entre 2.7 a 10.9/ 1.000 días de ventilación (VM) y en países en desarrollo puede alcanzar hasta 37.2 casos/1.000 días de VM.

El patógeno más comúnmente aislado en la población neonatal, son *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Otros microorganismos encontrados son *Klebsiella Pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Stenotrophomona maltophilia*, *Enterococo*, *Estreptococo grupo B* y *Escherichia coli*. El *Ureaplasma urelyticum* que genera inflamación significativa en varios compartimentos (pulmón, sangre, cerebro) puede ser un cofactor en el desarrollo de NAVVM.

### II. Definición:

Neumonía que aparece después de al menos 48 horas de asistencia ventilatoria invasiva y no antes de 72 horas luego del nacimiento. Se utilizan combinaciones de criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos. Estos criterios están establecidos para los niños menores de 1 año y aunque no son específicos para la población neonatal, estos han sido ocupados en la mayoría de los estudios de NAVVM y se aplican en la población neonatal.

### III. Signos radiológicos:

- nuevo o progresivo infiltrado
- consolidación
- cavitación
- neumatocele

### IV. Signos clínicos:

Empeoramiento del intercambio gaseoso (aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de los parámetros ventilatorios) y al menos 3 de los siguientes :

- inestabilidad térmica sin otra causa
- leucopenia (<4.000GB) o leucocitosis (>15.000 GB) **con desviación a izquierda**

- aparición de esputo purulento o cambio en su aspecto o aumento de las secreciones respiratorias
- aumento del trabajo respiratorio
- tos
- bradicardia (FC <100) o taquicardia (FC >100)

**V. Hallazgos microbiológicos:** Al menos 1 de los siguientes:

- hemocultivo positivo sin otra causa
- cultivo positivo de líquido pleural
- cultivo de aspirado traqueal positivo de muestra mínimamente contaminada (>10 elevado a 4 UFC/ml) o cultivo de lavado bronquioalveolar positivo (>10 elevado a 3 UFC/ml)
- >5 % de células con bacterias intracelulares bajo visión microscópica
- examen histopatológico muestra al menos 1 de los siguientes criterios para neumonía: formación de absceso o foco de consolidación con intensa acumulación de PMN en bronquiolos y alveolos, cultivo cuantitativo positivo en el parénquima pulmonar (> 10 elevado a 4 UFC/ml) o evidencia de invasión del parénquima pulmonar por hifas fúngicas o pseudohifas.

El aislamiento de patógenos, sin cambios clínicos ni radiológicos NO es diagnóstico de Neumonía. Por el contrario, se permite el diagnóstico basado en hallazgos clínicos y radiológicos solamente ya que a pesar de la importancia del diagnóstico etiológico (microbiológico) es difícil obtener una muestra adecuada de la vía aérea.

Los signos más frecuentes, asociados a NAVM son: hipotermia y taquipnea

**VI. Factores de riesgo:**

- prematuridad: < 1500 gr; < 28 semanas
- TET/días de ventilación mecánica
- uso de opiáceos
- aspiración endotraqueal frecuente
- reintubación
- infección hematógena
- uso previo de antibióticos
- alimentación parenteral
- transfusiones de elementos sanguíneos
- uso de corticoides postnatales
- bloqueadores de los receptores Histamina tipo 2

**VII. Fisiopatología:**

Son factores de riesgo y fuente de gérmenes para infección la colonización de la nasoorofaringe, las secreciones traqueales, las manos de los trabajadores de la salud, los circuitos de ventilación y el biofilm de los tubos endotraqueales (TET). La aspiración de gérmenes desde estos lugares puede llevar al desarrollo de Neumonía. La diseminación hematógena constituye una rara causa de de NAVM.

- El tubo endotraqueal altera los mecanismos naturales de protección respiratoria como la tos, estornudos y sistema de limpieza ciliar. Esto asociado a deficiencias inmunológicas humorales y celulares propias del RN de pretérmino, colaboran en la colonización local o diseminación hematológica de microorganismos.

### **VIII. Toma de muestra:**

Es difícil conseguir muestras no contaminadas de la vía aérea del neonato. Existen altas tasas de falsos positivos y en consecuencia una alta prescripción de antibióticos y como resultado selección de bacterias multirresistentes y el aumento de costos hospitalarios.

Se pueden tomar muestras de forma no invasiva o invasiva (broncoscopia)

Técnicas invasivas:

- 1) Cepillo protegido mediante fibrobroncoscopia: el objetivo es tomar una muestra del árbol respiratorio inferior evitando la contaminación orofaríngea. El extremo protegido del cepillo es capaz de retirar mínima cantidad de secreción presente en la vía respiratoria. Valores  $\geq 10^3$  ufc/ml se consideran positivos para el diagnóstico de NAVM.
- 2) Lavado broncoalveolar (LBA) por fibrobroncoscopia: es altamente específico pero invasivo y sólo efectivo en manos expertas. Altamente confiable, evitan la contaminación y son el estándar para el muestreo microbiológico. Tiene una sensibilidad (S) de 72% y Especificidad (E) 88%. Combinado con cepillo protegido: S 90% y E 88%. Sin embargo, estas técnicas combinadas no se pueden realizar en neonatología debido al pequeño calibre del TET.

Técnicas no invasivas:

- 1) cultivo cuantitativo de aspirado endotraqueal : sensibilidad y especificidad cercanas a 70% en el adulto. Puede ser tomado en cualquier momento y sin necesidad de equipo especial. Nivel de corte utilizado en la mayoría de los estudios es de  $10^5$  ufc/ml.
- 2) LBA no broncoscópico con catéter estéril protegido: pasa a ser nuestra primera opción. Se realiza con catéter estéril 6F (TET 3mm) a través del TET, instilar SF 1 ml/kg (sólo para toma de muestra, nunca hacer esto de rutina) y se aspira.

El cultivo simple de aspirado traqueal es más accesible y fácil de realizar pero tiende a sobrediagnosticar NAVM y como resultado un incremento en el uso de antibióticos. Por lo tanto precaución con esta información.

### **IX. Tratamiento:**

Un tratamiento empírico debe elegirse de acuerdo a la flora nosocomial y patrones de resistencia antimicrobiana de cada unidad.

Se recomienda escoger antibióticos de amplio espectro o combinación de ellos. Una terapia adecuada precoz mejora el pronóstico.

## **x. Prevención:**

### **La estrategia más efectiva probada en reducir la NAVM es la reducción de la duración de la ventilación mecánica.**

Se han definido además dos grupos de factores sobre los cuales es necesario influir para evitar el desarrollo de NAVM. Ellos son factores intrínsecos (relacionados con el paciente) y extrínsecos (referidos a la ventilación invasiva, al cuidado de la vía aérea y la atención general del paciente), teniendo como denominador común la influencia de las medidas preventivas utilizadas por el personal asistencial para evitar la colonización bacteriana y que se alteren las barreras defensivas locales de las vías respiratorias.

En relación al paciente:

- prevenir la distensión gástrica

En relación al Tubo endotraqueal se recomienda lo siguiente:

- extubación lo más precoz posible
- intubación orotraqueal (no nasotraqueal)
- evitar extubaciones accidentales
- Retirar frecuentemente condensación del ventilador
- cambio del circuito de ventilación sólo si está visiblemente contaminado o no funciona.
- Desinfectar equipo antes de guardarlo

En relación al personal:

- lavado de manos frecuente
- Educación del personal de salud
- uso de guantes al estar en contacto con secreciones

El uso de antiácidos no ha probado disminuir la incidencia de NAVM. La prevención de NAVM en Neonatología consta también de cuidados prenatales como la prevención del parto prematuro, uso de corticoides antenatales y de factores postnatales como el uso de surfactante cuando está indicado, nuevas modalidades de VM y mejoría en los cuidados nutricionales.

### **Bibliografía:**

1. Carlos López-Candiani. "Neumonía asociada a ventilación en neonatos: Factores de riesgo". Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2013. Vol XXVII Num 105. México.
2. Pediatrics 2003. Ventilator-Associated Pneumonia in Extremely Preterm neonates in a Neonatal Intensive Care Unit: Characteristics, Risk Factors and Outcomes. Anucha Apisarnthanarak et All
3. María Cernada, et all. "Ventilator-Associated pneumonia in Neonatal Patients: An update". Neonatology 2014; 105:98-107
4. Alberto Fica C, Marcela Cifuentes d, Actualización del consenso "Neumonía asociada a ventilación mecánica" Primera parte. Aspectos diagnósticos. Rev chil Infect 2011; 28(2):130-151.

**I. Introducción:**

La Hiperglicemia se define como la concentración glucosa en sangre > 125 mg/dl o en plasma > 150 mg/dl. Este valor de glicemia está relacionado con el umbral renal de la glucosa a partir del cual aparece glucosuria en los prematuros.

Sus causas básicamente son, la prematuridad y mucho menos frecuentemente la Diabetes mellitus neonatal transitoria o permanente, asociado a defectos monogénicos. Esta última ocurre en aproximadamente 1/90.000-160.000 recién nacidos. Cuando la hiperglicemia se presenta en mayores de 32 semanas es más probable una causa monogénica que justifique esa Diabetes, aunque no se debe excluir esta posibilidad en prematuros más pequeños.

La hiperglicemia es frecuente en prematuros extremos y recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN), habitualmente dentro de las primeras 48 horas de vida pero puede aparecer hasta los 10 días de vida, con una incidencia variable entre 15 - 80%, asociándose a efectos adversos a corto y largo plazo. La incidencia contrasta con la del recién nacido a término que es inferior al 5%.

Se resuelve típicamente dentro de las primeras dos semanas de vida.

El riesgo y la severidad varían según la EG y el peso de nacimiento. No hay diferencias claras en la secreción de insulina entre RN de sexo femenino y masculino. Está asociada a mayor riesgo de muerte, HIV, sepsis, NEC, ROP, estadías hospitalarias prolongadas y puntajes más bajos en desarrollo cognitivo, verbal y motor a largo plazo.

**II. Factores de riesgo:**

- nutrición parenteral prolongada
- alto aporte de carbohidratos
- dolor
- sepsis
- aumento de las hormonas de contrarregulación en relación a situaciones de estrés
- medicamentos: ej corticoides, teofilina, agentes vasoactivos
- Cargas de glucosa > a 6 mgr/kg/min

**III. Patogénesis:**

Es multifactorial. Se da por hipoinsulinismo, por procesamiento defectuoso de la proinsulina en insulina en las células B del páncreas, debido además a tejidos periféricos menos sensibles a la acción de la insulina y la supresión incompleta de la liberación de glucosa por el hígado durante las infusiones de glucosa.

En general, debe considerarse una hiperglicemia en prematuros como un indicador de problemas clínicos no relacionados primariamente con el metabolismo de la glucosa: perfusión intravenosa de lípidos con o sin aminoácidos que produce una reducción del uso de glucosa, drogas ejemplo: cafeína, corticoides, drogas vasoactivas (dopamina), enfermedades graves, cirugías que actúan como factores estresantes (aumento cortisol, glucagón y catecolaminas).

Una vez descartado todo esto, la hiperglicemia puede estar entonces originada por un incremento de la glucosa o una disminución de su uso.

En los prematuros no se detiene la producción endógena hepática de glucosa durante la perfusión de glucosa externa endovenosa o de insulina a diferencia del adulto. Esta falta de respuesta hepática y la disminución de la respuesta de la célula B-pancreática explican la predisposición a la hiperglicemia. Esto puede estar justificado por la disminución de la expresión de transportadores GLUT en los distintos tejidos que regulan el metabolismo de la glucosa. La hiperglicemia dependiendo del nivel, puede causar diuresis osmótica, deshidratación y pérdida de peso. En consecuencia el aumento de la osmolaridad y la contracción del espacio intracelular, sobre todo del cerebro de los de más bajo peso, aumenta el riesgo potencial de hemorragia. Probablemente, esta grave situación sea dependiente de concentraciones sanguíneas diferentes según el grado de inmadurez y aunque no se sabe, resulta razonable pensar que hiperglicemias severas (>400 mg/dl) pueden ocasionar hemorragias en el SNC.

#### **IV. Manejo de la Hiperglicemia:**

##### **1. Prevención:**

Se debe manejar la enfermedad subyacente (asfixia, hipotermia, dificultad respiratoria, etc).

Mantener un adecuado aporte proteico en NPT desde el primer día de vida. Los aminoácidos tendrían un efecto estimulador de la secreción de insulina endógena. Está descrito que la Arginina y glutamina parecen ser más importantes en la regulación de la glucosa.

Una infusión controlada de glucosa, con aumento gradual de la carga es importante. Es recomendable mantener un aporte entre 6 y 10 mgr/Kg/min.

Se debe aumentar aporte de lípidos en NPT y mantener una relación adecuada con el resto de los componentes.

Es fundamental una alimentación enteral precoz y alcanzar el aporte completo lo más precoz posible.

##### **2.- Tratamiento:**

Si el valor de glicemia está por sobre 180 mg%, se debe reducir la carga de glucosa. El mínimo permitido es llegar a 3 mg%.

Se sugiere iniciar insulina en infusión continua cuando la glicemia está sobre 200 mg%. Aportar mínimo 4 gramos de glucosa y máximo 20 gramos por 1 unidad de insulina para evitar hipo e hiperglicemia.

La insulina se usa titulando, usando 1 unidad en 50 ml de suero glucosado 5%, aportando una carga de glucosa adecuada total por otra vía ( 4-6 mg x kilo minuto).

Se parte titulando con una dosis inicial de 0,02 unidades por kilo x hora ( rango 0,02-0,05 U por kilo por hora, donde a 1 ml x kilo por hora recibe 0,02 unidades por kilo x hora). Controles de HGT horario. Si valor de HGT es < 150- 180 mg%, se debe suspender la infusión.

El diagnóstico de Diabetes Mellitus debe considerarse frente a una hiperglicemia insulino-dependiente con concentraciones de glucosa en sangre persistentemente sobre 250 mgr/dl sin una causa alternativa y que persista más allá de los primeros 7 a 10 días de vida. Frente a esta situación o glicemias extremadamente severas, se aconseja testeo genético. Además iniciar estudio de laboratorio (cuerpos cetónicos, glicemia, péptido C, insulina) más evaluación ecográfica del páncreas.

#### Bibliografía:

- 1.- Sara Ramel, MD. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants. Neoreviews. February 2020
- 2.- Closa Monasterolo, J. Carretero Bellón. An Esp Pediatr 2001; 54: 431-434
- 3.- Michelle Blanco, Lisa Letourneau. Neonatal Diabetes Mellitus. An update on diagnosis and Management . Clin Perinatol 45 (2018) 41-59

## I. Introducción

Se define "*dolor*" como una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial. Es una obligación ética y moral el aliviar el dolor. La aplicación de medidas analgésicas, juega un rol importante en la terapéutica actual del manejo intensivo neonatal.

El dolor es primeramente un mecanismo de defensa del organismo ante estímulos potencialmente dañinos, por lo que el punto de partida es un "estímulo nocivo". Los receptores del dolor son terminales nerviosos libres que se encuentran en la piel y otros tejidos y pueden ser activados por estímulos mecánicos, térmicos y/o químicos. Es característica de estos receptores, que carecen de "*adaptación*", es decir, no modifican su umbral a pesar de que el estímulo persista en el tiempo. Se inicia entonces un impulso nervioso que es conducido hasta la segunda neurona en el asta dorsal de la médula y desde aquí al SNC. Además de estos circuitos de transmisión ascendente del dolor, existen otros circuitos neuronales que intervienen en la modulación del dolor y que están implicados en sus factores afectivos y emocionales. Estos circuitos poseen receptores sensibles a los opiodes endógenos y exógenos. Existen diversos neurotransmisores involucrados en los circuitos del dolor, algunos de ellos tienen un rol inhibitorio en las vías descendentes que son capaces de modular la transmisión al córtex e inhibir las respuestas al dolor.

Al hablar de un neonato, hay que considerar que los mecanismos excitatorios alcanzan antes la madurez que los mecanismos inhibitorios, de tal forma que a menor edad gestacional habrá una mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos, independientemente de la capacidad para expresar respuestas complejas a tales estímulos. Más aún, a menor edad gestacional, menor es la capacidad para responder al dolor o al estrés y menos organizadas son sus respuestas autonómicas o auto-reguladoras. Se describe que un neonato ingresado en UCI recibe hasta 75 procedimientos dolorosos durante su ingreso. El ser humano dispone de los mecanismos fisiológicos necesarios para padecer dolor desde las 24 semanas de gestación. El dolor no tratado tiene repercusiones a corto y largo plazo (daño cerebral). Cuando el dolor es repetitivo o continuo durante horas o días, se produce una respuesta compensadora y ahorradora de energía, que conlleva una menor expresividad de las respuestas conductuales y fisiológicas al dolor, como por ejemplo: estado de mayor pasividad, facie inexpresiva y disminución del consumo de oxígeno, lo cual no debe ser confundido con la ausencia de dolor.

Por el contrario, el alivio del dolor, se asocia a una menor estancia hospitalaria y a mejores resultados. De ahí la importancia de tener protocolos de manejo del dolor en las Unidades y la implementación de escalas de dolor, ofreciendo tratamiento oportuno y adecuado dentro de los cuidados intensivos. Las respuestas al dolor del RN, pueden ser clasificadas en 3 grupos: respuestas fisiológicas, conductuales y bioquímicas.

## Respuestas del recién nacido al dolor:

<b>Fisiológicas</b>	Aumento de la FC Aumento de la FR Aumento de la TA Descenso de la SatO2 Sudoración Cambios en la perfusión
<b>Conductuales</b>	Llanto Cambios en la expresión facial (ceño fruncido, ojos cerrados, boca abierta...) Hipertonía Movimientos no coordinados de miembros Temblor Dificultad para comer
<b>Bioquímicas</b>	Aumento cortisol Aumento de catecolaminas Liberación de glucagón, hormona de crecimiento y aldosterona Disminución de prolactina e insulina

## II. Escalas de valoración del dolor en Neonatología:

Se han descritos en la literatura aquellos procedimientos diagnósticos o terapéuticos que generan dolor en el neonato como lo son: punciones arteriales o venosas, punción de talón, punción lumbar, punción suprapúbica, punción ventricular, fondo de ojo, ecografías, cateterización umbilical, inserción tubo pleural, aspiración nasotraqueal, intubación endotraqueal, inserción de sonda nasogástrica, ventilación mecánica, retiro suturas, inyección intramuscular, entre otras.

Existen múltiples escalas de dolor que se han desarrollado en las últimas décadas como por ejemplo: PIPP, CRIES, NIPS, N-PASS, NFCS, EDIN y Comfort. Éstas, incluyen indicadores conductuales como llanto, gestos faciales e indicadores fisiológicos como cambios en la FC y PA. Otorgándole un determinado valor a cada uno de estos indicadores, se obtiene un valor numérico que es usado para detectar la presencia de dolor y su intensidad. No existe una escala ampliamente recomendada y aún no es una práctica extendida en todas las Unidades, lo cual tiene implicancias directas sobre el manejo farmacológico del dolor y la analgesia.

Hemos decidido utilizar en nuestra Unidad, la escala de PIPP ya que hasta ahora se le considera la más útil y completa. Fue validada el año 1996. Es importante señalar si, que NO es apta para niños sedados y se recomienda su utilización antes y después de un procedimiento. Puede aplicarse en neonatos de 28 a 40 semanas. Esta escala considera la edad gestacional en unos de sus ítemes, otorgando una mayor puntuación basal a neonatos de menor edad gestacional y que por tanto son menos capaces de expresar dolor. Son en total 7 parámetros a evaluar. Cada ítem se valora con puntaje de 0 a 3. El máximo en prematuros es de 21 y en RN de término es de 18.

### PIPP (Premature Infant Pain Profile, Stevens 1996)

Indicador (tiempo de observación)	0	1	2	3
Gestación	≥ 36 semanas	32 a < 36	28 a < 32	≤ 28 semanas
Comportamiento *(15 seg)	Despierto y activo ojos abiertos con movimientos faciales	Despierto e inactivo ojos abiertos sin movimientos faciales	Dormido y activo ojos cerrados con movimientos faciales	Dormido e inactivo ojos cerrados sin movimientos faciales
Aumento de FC *(30 seg)	0 – 4 lpm	5 – 14 lpm	15 – 24 lpm	≥ 25 lpm
Disminución Sat O <sub>2</sub> *(30 seg)	0 – 2,4%	2,5 – 4,9%	5 – 7,4%	≥ 7,5%
Entrecejo fruncido *(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
Ojos apretados *(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
Surco nasolabial *(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg

\* Comparar comportamiento basal y 15 segundos después del procedimiento doloroso

\* Comparar situación basal y 30 segundos después del procedimiento doloroso

**Interpretación:** 0-6 dolor leve o no dolor      6-12 dolor moderado      12-18 dolor intenso

#### Interpretación y Acción:

Dolor leve o sin dolor: 0-6 (Analgesia adecuada)

Dolor moderado: 7-12 (Requiere inicio de analgesia no opioide)

Dolor intenso: > 12 puntos (Utilizar opioides – infusión continua)

Otras recomendaciones para la valoración del dolor en Neonatología son:

1. Evaluar y documentar el dolor junto con los signos vitales cada 4 -6 horas o según las puntuaciones de las escalas o la situación clínica del neonato
2. Usar herramientas validadas para la evaluación del dolor
3. Usar escalas de valoración que sean válidas para distintas edades gestacionales y para distintos tipos de dolor
4. Usar escalas de valoración que sean exhaustivas y multidimensionales
5. Evaluar el dolor siempre tras cada procedimiento potencialmente doloroso
6. Evaluar el dolor para comprobar la eficacia de intervenciones farmacológicas o ambiental
7. Utilizar premedicación y medidas no farmacológicas para intubaciones electivas
8. No prolongar analgesia en forma innecesaria ya que puede prolongar la ventilación mecánica, retrasar la alimentación y generar deterioro en el crecimiento cerebral, menor habilidad social y empeoramiento de pruebas de memoria a corto plazo.

#### **III. Manejo del dolor:**

Actualmente, existen varias formas de enfrentar el dolor en el Neonato. Estas medidas se pueden dividir en Medidas no farmacológicas y farmacológicas.

#### **Medidas NO farmacológicas:**

habitualmente son medidas sencillas que se pueden aplicar en el neonato o su ambiente pero que son subvaloradas, subapreciadas y subutilizadas aún en la práctica cotidiana de nuestro entorno.

1. NIDCAP: Programa de evaluación y cuidado individualizado del desarrollo del recién nacido (Newborn individualized development care assessment program). Su principal objetivo es adaptar todas las actividades y cuidados entregados a los pacientes hospitalizados en UCI Neonatal a las necesidades individuales de cada uno, de acuerdo al nivel de desarrollo y maduración. Estas adaptaciones pretenden controlar el macro y microambiente, fomentar el apego y la lactancia materna. Es un “CONTINUO” en la atención brindada, desde el período prenatal y post alta de la Unidad. Un estudio holandés, demostró la reducción de la necesidad de algún tipo de analgesia farmacológica en un 50% luego de la intensificación de medidas no farmacológicas, la aplicación de los cuidados NIDCAP y el desarrollo de un protocolo de tratamiento basado en la valoración clínica del dolor. Este programa incluye 5 áreas de trabajo:
  - a. Método Madre canguro
  - b. Cuidados centrados en la familia
  - c. Adecuado manejo del dolor
  - d. Cuidados ambientales (control luz, ruido, olor)
  - e. Cuidados en el posicionamiento y manipulación
  
2. Soluciones dulces orales (leche materna-sacarosa- glucosa): medida sencilla y con buenos resultados. Consiste en la administración de LM o soluciones azucaradas vía oral durante la realización de procedimientos estresantes y/o dolorosos. La dosis óptima no ha sido aún definida pero se recomienda 0,1-1 ml de sacarosa al 24-30% administrada 2 minutos antes del procedimiento en la boca con o sin succión (no sirve la administración intragástrica). La duración de su efecto es de 4 minutos, por lo que procedimientos más prolongados, requieren de dosis repetidas. No está claro cual es el mecanismo por el cual reduce el dolor pero al parecer, esta mediado por la liberación de opiáceos endógenos y endorfinas asociadas al sabor dulce.
3. Anestesia tópica para procedimientos menores: Lo más comúnmente utilizados son geles de Tetracaina y EMLA (Eutetic Mixture of Local Anesthetics); una mezcla de lidocaine al 2,5% y Prilocaine 2,5% puede ser útil para reducir el dolor en algunos procedimientos como las punciones venosas y lumbares. Tienen que instalarse con el suficiente tiempo de antelación (30 minutos en el neonato). No útiles en toma de dextros. El riesgo de metahemoglobinemia luego del uso de lidocaine-prilocaine tópica en crema puede minimizarse si no se usa más de una vez al día, sólo en piel sana y sin otras drogas que causen metahemoglobinemia. No se usa de rutina en Neonatología.
4. Precauciones generales: reducir el número de procedimientos dolorosos al mínimo posible, coordinar las atenciones respetando el tiempo de descanso, utilizar dispositivos que con una simple muestra puedan procesar varios exámenes, colocar catéteres en pacientes que necesitan mas de 3 o 4 punciones diarias, usar monitoreo no invasivo, facilitar contacto con los padres.

### **Medidas farmacológicas:**

Los dos grandes grupos de analgésicos son los AINEs y los opiáceos.

OPIÁCEOS: fármacos analgésicos puros, ejercen su acción mediante la unión a receptores opioides presentes principalmente en el SNC. Los más utilizados en Neonatología son la morfina y Fentanilo. El Remifentanilo no es tan popular en Neonatología, pero su corta vida media, su rápido inicio de acción y su metabolismo por esterasas tisulares y plasmáticas lo hacen especialmente atractivo para el dolor asociado a procedimientos en neonatos.

a. Fentanilo: opioide sintético, produce rápida analgesia con mínimos efectos hemodinámicos. Inicia su acción a los 2-3 minutos y tiene una corta duración de 60 minutos. Comparado con morfina, tiene menos efectos de sedación, hipotensión y motilidad gastrointestinal o retención urinaria pero si, mayor tolerancia y deprivación. Una de sus más temidas complicaciones es la rigidez muscular ("torax rígido") lo que habitualmente se observa luego de dosis altas del fármaco o infusiones rápidas, por lo que en caso de ser utilizado en bolo debe administrarse en forma lenta (bolo de infusión de al menos 3 a 5 minutos)

a. Dosis infusión continua : 1-5 mcg/kg/hr

b. Dosis bolo: 1-2 mcg/kg/dosis cada 2 -4 horas

b. Morfina: excelente analgésico y sedante. Tiene más efectos secundarios que Fentanilo como mayor depresión respiratoria. Debe usarse con precaución en prematuros 23-26 semanas y considerarse su uso para dolor agudo post-operatorio. Evitar los bolos.

. Dosis infusión continua: infusión continua a dosis en rango de 10-20 mcg/kg/hr

AINES acción mediante la inhibición competitiva y no selectiva de la ciclooxigenasa. Estos fármacos tienen un "techo" terapéutico, es decir, a partir de cierta dosis no se consigue mayor efecto analgésico. El ibuprofeno es el fármaco de elección de este grupo por ser igualmente efectivo y con menos efectos adversos. Deben ser usados con prudencia, ya que pueden inducir o potenciar la nefrotoxicidad de otros fármacos, especialmente en situaciones de hipovolemia o disfunción renal. Por su efecto antiagregante plaquetario, debe evitarse en pacientes con coagulopatía o con falla hepática. Generalmente son usados como tratamiento para el manejo de DAP y no como analgésico, dado la reticencia a su uso por los efectos secundarios conocidos y por la disponibilidad de analgésicos más seguros.

#### **OTROS:**

1. Paracetamol o Acetaminofeno: fármaco analgésico y antipirético más usado en todo el mundo. Es un inhibidor de las prostaglandinas a nivel central. Es eficaz y seguro en dosis terapéuticas. No es útil para el dolor asociado a procedimientos cortos ejemplo la venopunción, pero sí para el dolor post quirúrgico de cirugías pequeñas, ejemplo posterior a hernioplastia inguinal.

Dosis recomendadas según semanas de gestación:

- 24-30 semanas: 20-30 mgr/kd/día
- 31-36 semanas: 35-50 mgr/kg/día
- 37-42 semanas: 50-60 mgr/kg/dia
- 1-3 meses post nacimiento: 60-75 mgr/kg/dia

2. Ketamina: es un fármaco analgésico y sedante, con efectos amnésicos, que no produce alteración hemodinámica y tiene efecto broncodilatador. Tiene actividad simpaticomimética, observándose taquicardia, hipertensión, incremento del consumo de oxígeno cerebral e incremento de la presión intraocular e intracraneal. Se ha estudiado escasamente en recién nacidos y su uso es poco habitual.

Tabla 21. Características de los opiáceos más usados en cuidados intensivos.

Opiáceo	Dosis equianalgésica iv (mg)	Biodisponibilidad vo (%)	Duración de la analgesia (h)
Morfina	10	20-40	4-5
Fentanilo	0.1 (100 mcg)		0.5-1.5
Metadona	10	70-100	8-24
Remifentanilo	0.003 (3 mcg)		0.05 (3-4 min)
Codeína	120	40-70	3-4

### 3. SEDANTES:

Los sedantes son fármacos con acción depresora del SNC y aunque pueden poseer algún efecto analgésico no deben ser tratados como fármacos para manejar el dolor, incluso algunos pueden aumentar la percepción dolorosa.

**BENZODIACEPINAS:** sus efectos incluyen: hipnosis, amnesia, ansiolisis, relajación muscular y actividad anticonvulsivante. Los efectos secundarios son sobre todo la depresión respiratoria y menor medida la cardiovascular. Uno de los más conocidos es el Midazolam: fármaco hidrosoluble, de acción rápida (2-3 minutos) y de vida media corta (20-60 minutos). Se metaboliza a través del hígado y sus metabolitos se eliminan por el riñón. Es aún muy utilizado a pesar de la ausencia de beneficios demostrados y de la preocupación que ha generado su uso en relación al neurodesarrollo al punto de desaconsejar su uso en revisiones recientes. Hoy no tiene una indicación clara para uso como sedante.

Midazolam: Dosis infusión continua: 0,01-0,06 mg/k/hr (10-60 mcg/k/hr)

Hidrato de cloral: es un sedante-hipnótico puro, sin propiedades analgésicas. Eficaz en una sola dosis en procedimientos breves. Dosis repetidas pueden originar sedación prolongada. Se puede utilizar vía oral o rectal. Efectos secundarios: irritación gastrointestinal, depresión respiratoria y cardiovascular, desorientación y agitación, rash cutáneo, náuseas, leucopenia. Muy poco utilizado y en general para procedimientos breves.

### IV. Conclusiones:

El balance apropiado entre el alivio efectivo del dolor y la prevención de efectos adversos serios en el neonato es un desafío mayor para el tratante. El manejo del dolor debe ser prioritario para el profesional a cargo de neonatos. Se mantendrán las siguientes recomendaciones generales:

1. Reducción al mínimo de los procedimientos potencialmente dolorosos
2. Aplicación de medidas analgésicas no farmacológicas
3. Aplicación de medidas analgésicas farmacológicas
4. Valoración del dolor con escalas clínicas validadas antes, durante y después de cada procedimiento doloroso
5. Elaboración de protocolos de manejo del dolor en el recién nacido

#### Bibliografía:

1. DJ Evans, RJ MacGregor, HG Dean, MI Levene . Neonatal catecholamine levels and neurodevelopmental outcome: a cohort study.. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F49-F52
2. A. Avila-Alvarez. Manejo de la sedación y la analgesia en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. Anales de Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Agosto 2015
3. A. Avila-Alvarez .Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. Anales de Pediatría 2015.
4. Dr Manuel Paredes Mella. Sedoanalgesia en el Recién Nacido. Servicio de Neonatología Hospital Puerto Montt. Septiembre 2015
5. Academia Americana de Pediatría Pediatrics. Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update. Volume 118, Number 5, November 2006
6. Pediatrics. AAP Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An update. 2016; 137 (2):e20154271
7. Pediatrics.Hall R. Morphine, hypotension and adverse outcomes among preterm neonates. From the Neopain trial. 2005; 115(5): 1351-9
8. Gian Maria Pacifici. Clinical Pharmacology of Fentanyl in Preterm Infants. A Review. Pediatrics & Neonatology, Volumen 56, Issue 3 , June 2015, Pages 143-148.

**I. Introducción:**

Las infecciones por hongos son un problema frecuente en las unidades neonatales. Existiendo una presentación clínica y gravedad muy heterogénea dependiendo de si ésta es localizada o diseminada. La incidencia de candidiasis invasoras han aumentado significativamente en las últimas décadas, de manera consecuente al aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y de bajo peso de nacimiento. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y sutiles por lo que se requiere una alta sospecha considerando para ésta la presencia de los factores de riesgo asociados. La presencia de esta enfermedad implica una alta morbimortalidad y secuelas. Es por ello la importancia de buscarla activamente.

**Definiciones:**

- Candidiasis invasora : Aislamiento de *Candida* desde un sitio estéril.
- Candidemia: aislamiento en sangre, el principal lugar de aislamiento (70%).
- Candiduria: orina (15%) muestra por punción suprapúbica con una colonia o por cateterismo vesical, con un recuento > de 10.000 ufc/ml.
- Líquido céfalo- raquídeo: frecuencia 10%, cultivo positivo, frecuentemente sin alteraciones en el estudio citoquímico.
- Otros fluidos corporales: líquido peritoneal, articular 5%.
- Candidemia persistente: persistencia de hemocultivos positivos a las 72 horas del inicio de un tratamiento antifúngico efectivo. Ocurre en 10-30% de las infecciones invasoras por *Candida* spp.

**Epidemiología:**

*Candida* spp es el principal microorganismo causal de micosis oportunistas en el medio intrahospitalario. En el grupo de RNPT de MBPN *Candida albicans* ocupa el tercer lugar como agente causante de sepsis neonatales tardías, después de *Staphylococcus coagulans* negativa y *Staphylococcus aureus*. En neonatos, *C. albicans* representa el 58% de los aislados en sangre. La frecuencia de otras especies como *Candida parapsilosis* (34%) ha ido en aumento en los últimos 10 años. Menos frecuente es el aislamiento de *Candida glabrata* (4%) y *Candida tropicalis* (2%). La incidencia de candidiasis invasora es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento, comunicándose cifras de 2,6 a 16,7% en RNPT de MBPN y superiores a 20% en RN prematuros extremos. La candidiasis invasora en prematuros extremos presenta una mortalidad de 20% a pesar del tratamiento antifúngico apropiado y hasta 60% de ellos desarrollan secuelas neurológicas significativas. La principal fuente de infección ocurre desde la colonización cutánea y gastrointestinal. Se presume que 5% de los neonatos presenta colonización gastrointestinal al momento de ingresar a una UCIN, llegando a 50% en la primera semana y 75% al mes de vida. La principal fuente de adquisición de *C. albicans* es el canal del parto, a diferencia de *C. parapsilosis* que se asocia en mayor medida a una transmisión horizontal. Por otra parte se han comunicado brotes de candidiasis invasora por *C. parapsilosis* en UCIN, secundarios a la transmisión por las manos del personal.

### **Factores de riesgo:**

- Prematurez y bajo peso de nacimiento: Inmadurez de su sistema inmune.
- Procedimientos invasivos prolongados: ventilación mecánica, nutrición parenteral, catéter venoso central.
- Transmisión cruzada a través de las manos del personal de salud.
- Exposición a diversos medicamentos que favorecen el sobrecrecimiento de hongos : antimicrobianos de amplio espectro, corticosteroides postnatales, antiácidos.
- Complicaciones gastrointestinales: enterocolitis necrotizante.
- Colonización por *Candida*.
- No asociado a prematurez: los pacientes con patología quirúrgica abdominal (gastroquiasis, onfalocela, atresia intestinal, fístula traqueo- esofágica, enfermedad de Hirschprung complicada, entre otras) que requieren ayuno prolongado y apoyo con nutrición parenteral.

### **II. Manifestaciones clínicas:**

-Candidiasis cutánea:

a) Congénita: Se manifiesta en la primera semana de vida, frecuentemente al nacimiento, como una erupción cutánea máculo-papular. Esta infección puede diseminarse, especialmente en prematuros extremos y causar importante morbilidad principalmente en menores de 1000 gramos. Un 60% puede presentar candidiasis invasora. El tratamiento recomendado es empírico con antifúngico endovenoso según epidemiología local por 14 días.

b) Adquirida: puede comprometer mucosa oral y zona del pañal. Se trata con antifúngicos orales no absorbibles como la Nistatina, dosis: 100.000 U/ml (1 ml) cada 6 horas por 7 días.

La dermatitis del pañal se trata con antifúngicos tópicos (nistatina, miconazol, clotrimazol).

-Candidiasis invasora: las manifestaciones clínicas son inespecíficas y sutiles, incluyen intolerancia alimentaria, distensión abdominal, letargia, hipotermia, dificultad respiratoria, apneas, e inestabilidad hemodinámica. Es por esto que debe existir alta sospecha de candidiasis en aquellos pacientes con factores de riesgo, que presenten manifestaciones clínicas similares a las de una sepsis bacteriana.

Se ha descrito hiperglicemia asociada a trombocitopenia en infecciones fúngicas diseminadas.

Los órganos blanco son múltiples: tracto genitourinario, globo ocular, sistema nervioso central, hígado, bazo, corazón, tejido celular subcutáneo, aparato locomotor y pulmón.

Las manifestaciones clínicas son variables dependiendo de cada zona afectada.

Es por esto la importancia de un examen clínico detallado, incluido fondo de ojo.

### **III.Diagnóstico:**

Frente a la sospecha clínica de candidiasis invasora o frente a la presencia de un hemocultivo positivo a *Candida* spp es mandatorio iniciar una búsqueda de enfermedad fúngica invasora.

Exámenes generales:

Hemograma con recuento de plaquetas, donde la trombocitopenia levanta las sospechas (significativo: valor < 100.000/ mm<sup>3</sup>).

Glicemia: hiperglicemia de reciente comienzo sugiere infección por *Candida* spp.

Estudio microbiológico:

Hemocultivos: se deben tomar dos hemocultivos para obtener un mayor rendimiento del examen. La sensibilidad diagnóstica es baja por lo que tener un hemocultivo negativo no descarta la presencia de *Candida* spp. Si hay cateter venoso central tomar una muestra a través de esta vía y una por punción periférica con un volumen ideal de 1 cc por cada muestra. Se diagnostica una candidemia con el aislamiento de *Candida* spp en al menos un hemocultivo (central o periférico).

Si se aísla *Candida* spp de un hemocultivo tomado del cateter, se considera una infección asociada al mismo y éste debe ser retirado lo más pronto posible..

Orina completa, urocultivo y búsqueda de pseudohifas en una muestra de orina obtenida por cateterismo vesical.

Un análisis citoquímico de LCR normal no descarta el compromiso parenquimatoso cerebral por lo que se necesita una neuroimagen complementaria.

Examen micológico directo y cultivo de cualquier zona afectada según la evaluación clínica.

Ecografía cerebral: puede revelar la presencia de dilatación de ventrículos, calcificaciones o bolas fúngicas.

La tomografía axial computada y la resonancia magnética con medio de contraste: permite visualización de abscesos o bolas fungicas con mayor sensibilidad.

Ecografía renal y abdominal: su utilidad es localizar bolas fúngicas, definir el compromiso parenquimatoso renal, hepato-esplénico o peritoneal.

Ecocardiograma: el compromiso cardíaco con vegetaciones se describe en 5 a 15% de los casos.

Adicionalmente estudio de función renal y hepática, previo al uso de antifúngicos.

### **IV.Tratamiento:**

El tratamiento de una candidiasis invasora en recién nacido debe iniciarse con un antifúngico con actividad fungicida, como anfotericina B deoxicolato (anfo B-d), anfotericina de formulación lipídica (anfo-L) y equinocandinas: caspofungina, micafungina.

Anfo B-d por años ha sido el fármaco de elección en el tratamiento de la candidiasis invasora en el recién nacido.

Considerar dentro de sus reacciones adversas la nefrotoxicidad, (hipokalemia, hipomagnesemia y, en grado extremo, insuficiencia renal) mielosupresión y elevación de enzimas hepáticas. La mayoría de las reacciones adversas son dosis dependiente, y reversibles al suspender el tratamiento.

Durante el tratamiento monitorizar estrechamente la función renal y electrolitos plasmáticos, al menos dos veces por semana.

En caso de urocultivos positivos a *Candida* spp. No usar formulaciones lipídicas de anfotericina B debido a la mala penetración de éstas en el tejido renal.

Las equinocandinas también están recomendadas en el tratamiento de las candidiasis invasoras en neonatos.

Caspofungina es bien tolerada, sin efectos adversos significativos, pero está contraindicado su uso cuando existe compromiso de SNC, debido a la ausencia de estudios concluyentes que evalúen la eficacia del tratamiento en este grupo etéreo.

Micafungina tiene similar eficacia y seguridad que Anfotericina B Liposomal en pacientes pediátricos, es la única equinocandina recomendada para utilizar en infecciones del SNC.

Fluconazol, por su efecto fungistático, debe reservarse sólo para recién nacidos con candidiasis urinaria, con estudio de diseminación hematógena negativo, o para completar tratamiento en neonato con candidiasis invasora que tenga una condición clínica estable y cuya *Candida* spp sea susceptible a fluconazol.

El tiempo de tratamiento va a depender de la localización, diseminación de la infección, de la respuesta clínica al tratamiento y de la negativización de los cultivos.

En promedio, el tratamiento se debe prolongar por 14 a 21 días después de obtener al menos dos hemocultivos consecutivos negativos.

### **Tratamiento de las complicaciones**

Endocarditis: la ubicación más frecuente de la vegetación es la aurícula derecha y el tratamiento es prolongado, 4 a 6 semanas o más, dependiendo de la evolución clínica y ecocardiográfica.

Endoftalmitis: puede ocurrir desde el inicio de la infección fúngica pero es más frecuente en candidemias persistentes. Se ha descrito el compromiso ocular en 3,2% de las candidemias, requiere evaluación periódica por oftalmólogo y el tiempo de tratamiento depende de la resolución clínica de las lesiones, con un plazo mínimo de 6 semanas.

SNC: presente en 50% de las candidemias en prematuros extremos. En general no se asocia a síntomas ni signos neurológicos y puede presentarse sin alteraciones en el LCR. El tratamiento de elección es anfo B-d o anfo-L por al menos 21 días, controlando la negativización del cultivo de LCR.

El tratamiento debe mantenerse hasta que las imágenes patológicas cerebrales presentes al diagnóstico se hayan resuelto, el LCR normalizado y el paciente esté clínicamente asintomático. Las imágenes cerebrales patológicas deben controlarse mediante ecografía cerebral a las dos semanas de iniciar tratamiento y una vez al mes hasta su resolución.

Renal: la infección por *Candida* spp del tracto genitourinario se considera como una infección invasora por lo que se debe realizar búsqueda exhaustiva de diseminación hacia otro órgano blanco. El tratamiento de las bolas fúngicas debe considerar un plazo mínimo de terapia antifúngica de cuatro semanas y mantener hasta la completa resolución de las imágenes renales o evidenciar su calcificación.

Osteomielitis: complicación poco frecuente en candidemia. Se sospecha clínicamente por edema y/o disminución de la movilidad de una extremidad. El diagnóstico definitivo se hace a través del hallazgo de *Candida* spp en el examen directo y/o cultivo de la punción ósea o articular. La radiografía de huesos largos y la ecotomografía articular son técnicas útiles, no invasoras y de fácil acceso, que apoyan el diagnóstico. El edema de tejidos blandos profundos alrededor de la lesión ósea, se observa aproximadamente al tercer día de evolución en la radiografía. La cintigrafía no está recomendada en neonatos por su baja especificidad y debido a la intensa actividad osteoblástica antes de los 2 meses de edad.

Su tratamiento requiere de cirugía y terapia antifúngica prolongada, durante 4 a 6 semanas, con

Tabla 4. Tratamiento de la candidiasis invasora en neonatos		
Medicamento	Dosis	Comentarios
Anfotericina B deoxicolato	0,5 - 1 mg/kg/día IV	En 2 a 4 h
Anfotericina B liposomal	3 - 5 mg/kg/día IV	
Caspofungina	25 mg/mt <sup>2</sup> /día IV	Sólo después de descartar compromiso de SNC
Micafungina	10 mg/kg/día IV Considerar 15 mg/kg/día en compromiso de SNC	No disponible aún en Chile
Fluconazol	12 mg/kg/día IV Considerar dosis de carga de 25 mg/kg	Sólo en caso de ITU y paciente clínicamente estable No usar en caso de profilaxis con fluconazol
SNC: sistema nervioso central, ITU: infección de tracto urinario.		

anfo B-d, anfo-L o equinocandinas.

## II. Seguimiento:

Frente a un hemocultivo positivo para *Candida* spp., se recomienda iniciar tratamiento antifúngico con un medicamento fungicida en forma inmediata: anfo B-d, anfo-L o equinocandinas (estos últimos si se descarta compromiso del SNC) y concomitantemente realizar una evaluación exhaustiva en búsqueda de enfermedad fúngica invasora. Se recomienda además retirar el cateter venoso central lo más precozmente posible, idealmente antes de las primeras 24 horas. A las 72 horas de iniciar el tratamiento antifúngico se deben controlar hemocultivos y repetir cada 48 horas hasta tener dos hemocultivos negativos consecutivos.

Si en la evaluación inicial, sólo existe aislamiento de *Candida* spp en sangre y el paciente se encuentra clínicamente estable, el tratamiento se prolonga por 14 días, pudiendo cambiar la terapia a fluconazol (si la cepa aislada es sensible) luego de completar siete días de tratamiento con un medicamento fungicida.

Si por el contrario, el paciente presenta una evolución clínica desfavorable y/o permanecen los hemocultivos positivos al séptimo día, se debe reevaluar la presencia de enfermedad fungica invasora con los exámenes ya descritos, además de la búsqueda de un foco óseo secundario.

Otro escenario posible es que el paciente mantenga hemocultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento antifúngico, lo que se define como una candidemia persistente. En estos casos, debe buscarse nuevamente una localización secundaria mediante un examen clínico detallado, fondo de ojo, exámenes generales, estudio microbiológico y de imágenes. Mientras se realizan los exámenes se debe mantener la terapia antifúngica, evaluar la susceptibilidad in vitro de la cepa aislada y repetir los hemocultivos cada 48 horas hasta certificar su negativización. Una vez que el paciente tiene dos hemocultivos consecutivos negativos, se recomienda mantener la terapia por 14 a 21 días. Si el paciente presenta com promiso de algún órgano específico, el tratamiento y otras medidas terapéuticas se ajustarán a cada situación clínica.

### **III. Profilaxis:**

Hasta ahora el medicamento recomendado para profilaxis en prematuro extremo en UCIN con alta tasa de candidemia es fluconazol, debido a su adecuada farmacocinética y farmacodinamia, y buen perfil de seguridad. **La dosis es de 3 mg/kg/día endovenoso iniciado antes de los primeros 5 días de vida, dos veces a la semana, hasta las 6 semanas de vida, o hasta no requerir una vía venosa periférica o central.** Se debe monitorizar semanalmente la función hepática.

### **Busqueda activa de colonización por candida spp.**

Guías nacionales recomiendan realizar cultivos semanales de la nasofaringe o secreción endotraqueal en paciente en ventilación mecánica, recto y piel (axilas o ingle) en especial en prematuros extremos.

### **Bibliografía**

- 1- Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. Giannina Izquierdo y María Elena Santolaya. Rev Chilena Infectol 2014.
- 2- Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children  
Jill King, Zoi-Dorothea Pana, Thomas Lehrnbecher, William J. Steinbach, and Adilia Warris. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2017.
- 3- NEONATAL CANDIDIASIS: DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT. Rachel G. Greenberg. Journal Infection 2014.
- 4- Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.
- 5- Management of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. Pediatr Infect Dis J. 2019.

### I. Introducción:

El Cuidado del personal de enfermería en un paciente en ventilación mecánica requiere de sólidos conocimientos, los cuales son necesarios para brindar una atención de calidad y segura a nuestros pacientes, esto se adquiere mediante formación continua, ya que requiere desarrollo de habilidades no tan solo teóricas sino también prácticas.

#### Manejo en ventilación mecánica ( VM):

En la atención del recién nacido (RN) ventilado se debe asegurar ciertos objetivos multifactoriales, dentro de los cuales incluye la planificación de intervenciones que impacten en la mejoría de la función respiratoria, garantizando una adecuada ventilación, suministrando gases de forma adecuada, prevención de infecciones y sin dejar de lado el vínculo afectivo con sus padres.

Antes de Instalar a un RN en VM, debemos realizar un análisis exhaustivo de los antecedentes perinatales, exponiendo hipótesis diagnósticas y realizando una continua evaluación de la evolución de este mismo.

Una vez realizada la indicación médica, debemos comenzar la etapa de preparación para el procedimiento. Para conseguir un procedimiento exitoso, al inicio de esta etapa, debemos considerar diferentes variables, físicas, ambientales, materiales, técnicas y comunicacionales, por lo cual la coordinación y favorable ejecución de este procedimiento dependerá del liderazgo y trabajo en equipo. Por lo tanto el primer paso a seguir es determinar funciones de dicho equipo.

### II. Preparar Unidad:

1. Elección de contención y unidad donde se realizará el procedimiento, cuna radiante o incubadora idealmente servocontrolada.
- 2.- Elección del VM, armar circuito con técnica estéril, con base calefaccionada prellenada con agua bidestilada estéril.
- 3.- Verificar que VM se encuentre conectado a fuente eléctrica y de gases
- 4.- Verificar funcionamiento correcto del VM previa calibración y uso de pulmón de prueba.
- 5.- Ajustar parámetros indicados por médico y chequear alarmas
- 6.- Verificar equipo de ventilación manual o Neopuff y equipo de aspiración

Materiales:

- Preparar tubo orotraqueal (TOT) de diferentes medidas y reemplazos en caso de utilizar la misma medida.
- Estar preparado con aspiración endotraqueal.

#### Preparación del paciente:

Paciente se debe encontrar monitorizado.

- Tener preparado apoyo ventilatorio, reguladas presiones y flujos, con tamaño de mascarilla adecuada según peso de RN.
- Tener accequible tubo a utilizar.
- Aspirar boca y nariz en caso que sea necesario.
- Colocar un pequeño rollo con sabanilla bajo los hombros para lograr un adecuado posicionamiento para el procedimiento.
- Se coordina la posición en centímetros en la cual va a quedar fijo (TOT) inicialmente.
- Realizar intubación endotraqueal.
- Se conecta la pieza en T y se comienza a ventilar al paciente.

- Se verifica posición del TOT mediante auscultación.
- Se procede a fijación del TOT según norma y se registra en cuantos centímetros quedo a nivel de la comisura labial.
- Se puede acortar el TET para reducir el espacio muerto y resistencia, especialmente en el menor de 1500 g. Colocar fijación según norma local.
- Vigilar constantemente la posición del TOT
- Prevenir úlceras por presión, en relación a la fijación del tubo endotraqueal cambiando de comisura cada vez que se cambien telas y según condición de paciente.
- Alinear el circuito del ventilador y manejar la posible acumulación de condensación en la tubuladura dejando circuito a nivel más bajo que la posición del paciente.

Consideraciones de # TET Peso (grs)

<1000	# 2,5
1000-2000	# 3
2000-3000	# 3,5
>3000	# 3,5 - 4

### III. Monitorización:

- Instalar monitor multiparámetros con alarmas programadas
- Control de signos vitales según indicación médica o según condición del paciente.
- Control de parámetros y alarmas del ventilador mecánico (VM) cada 1 hora y cada vez que existan modificaciones en los parámetros, evaluar volúmenes, curvas, etc. (Conocer a nuestro paciente según parámetros ventilatorios es como realizar examen físico continuo al evaluar su evolución y requerimientos )
- Toma de exámenes de GSA según indicación médica
- Siempre estar atento a cualquier tipo de alarma e interpretar.

### Cuidados de la vía aérea:

1. Realizar aspiración de secreciones con técnica estéril, a 4 manos, sólo según necesidad:
  - Con secreciones visibles en el tubo.
  - Si presenta deterioro brusco del recién nacido y se sospecha tubo endotraqueal obstruido.
2. Mantener base calefactora en modalidad invasiva asegurando un adecuado calentamiento y humidificación de los gases.

### IV. Prevención de NAVM

- Armado del circuito del ventilador mecánico con técnica estéril
- El sensor de flujo se debe calibrar con técnica estéril
- Sonda de aspiración y guantes deben ser estériles
- Procedimiento de aspiración debe ser a 4 manos y de forma estéril
- El cambio de circuito de ventilador mecánico no se realiza de forma rutinaria a menos que existan condiciones que lo ameriten.
- El agua bidestilada que se utiliza para la base calefactora se debe cambiar cada 24 hrs o antes si es necesario.

## V. Humanización en RN con VM:

- Adecuar nuestra comunicación con los padres, en términos sencillos
- Informar constantemente el estado de su hijo
- Educar con respecto al funcionamiento de esta terapia de soporte
- Estimular la visita de los padres para acompañar con las medidas necesarias
- Contener emocionalmente escuchando sus dudas y temores

## Bibliografía

Rocha, G., Soares, P., Gonçalves, A., Silva, AI, Almeida, D., Figueiredo, S., Pissarra, S., Costa, S., Soares, H., Flôr-de-Lima, F., y Guimarães, H. (2018). Cuidado respiratorio para el neonato ventilado. *Revista respiratoria canadiense* , 2018 , 7472964. <https://doi.org/10.1155/2018/7472964>

Manejo de enfermería de paciente neonatal en ventilación mecánica invasiva 2020- 2025, Hospital de Puerto Montt, Chile.

Oca M., Becker M., Dechert R., Donn S. Relación del tamaño del tubo endotraqueal neonatal y la resistencia de las vías respiratorias. *Cuidado respiratorio* . 2002; 47 : 994–997.

**Actualización Consenso Neumonía asociada a ventilación mecánica. Mario Calvo A., Luis Delpiano M., Eliana Chacón V., M. Irene Jemenao P., Anamaría Peña D. y Alejandra Zambrano G. 2011**

**I. Introducción:**

La presencia de Convulsiones en el recién nacido son la la manifestación más distintiva de alteración neurológica. Corresponden a la emergencia neurológica neonatal más frecuente en el período neonatal. Siendo mayor la incidencia de convulsiones en el 1º mes de vida. Su incidencia aproximada es de 1-5 por 1000 recién nacidos vivos, aumenta a 8.6 /100 pacientes hospitalizados en UCI neonatal, el riesgo de convulsiones aumenta a menor edad gestacional. Generalmente son convulsiones provocadas por alguna patología o insulto cerebral agudo.

Una convulsión se define actualmente como una aparición transitoria de signos y síntomas debido a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro. Se considera que las convulsiones pueden ocurrir con manifestaciones clínicas o sin manifestaciones clínicas (presentación puede ser sólo eléctrica). Por lo cual es clave el rol de confirmación del registro de electroencefalograma para el diagnóstico de convulsiones. Con el uso de monitoreo EEG prolongado en pacientes críticos se ha demostrado cada vez más la frecuente aparición de convulsiones eléctricas, en especial en pacientes con Encefalopatía Hipóxico isquémica en que se ha descrito hasta un 50-80% de convulsiones sólo eléctricas o la presencia de disociación electro clínica luego de tratamiento con Fenobarbital.

Los Recién nacidos con convulsiones están en riesgo de presentar: Muerte neonatal 20%, Trastorno significativo del neurodesarrollo 28- 35%, y un porcentaje puede desarrollar Epilepsia postnatal.

**II. Clasificación de crisis convulsivas neonatales: (ILAE Task Force)**

1.- **Electrográficas solamente:** no tiene manifestaciones clínicas o subclínicas, existe un evento súbito en EEG con un patrón repetitivo de mínimo 2 UV y de al menos 10 seg de duración. Estas deben ser tratadas ya que existe evidencia de resultados neurológico adversos comparables a las crisis electroclínicas. Se ven con mayor frecuencia en niños de pretérmino particularmente con lesiones de ganglios basales y tálamo.

2.- **Electroclínicas:** Existe alguna manifestación clínica que puede a su vez clasificarse como diferentes eventos predominantes:

**- Convulsiones motoras:**

**a) Automatismos :** actividad más o menos coordinada , con compromiso de conciencia, recuerda o imita patrones voluntarios, típicamente mov orales , frecuente en HIV en pacientes de pretérmino

**b) Clónicas:** Temblor, simétrico o asimétrico , repetitivo involucra los mismo grupos musculares , la más fácilmente diagnosticada, frecuente en Infartos y HIV .

**c) Espasmos epilépticos:** flexión, extensión o mezcla de ambas, súbita predominantemente de músculos troncales, existen formas limitadas, como cabeceo, mov oculares sutiles, balanceo de la cabeza. Difícil de diferenciar de mioclonías y están presentes en errores congénitos del metabolismo o sd epilépticos congénitos

**d) Tónicos:** Contracción muscular sostenida de segundos a minutos de duración, focal unilateral o bilateral, frecuente en epilepsias de origen genético o sd epilépticos congénitos.

**- Convulsiones No Motoras:**

**a) Autonómicas:** Alteraciones del sistema nervioso central autonómico como alteraciones a nivel cardiovascular, pupilar, gastrointestinal, vasomotor funciones de termorregulación, puede involucrar respiración como apneas, en cuyo caso es mandatoria la comprobación de EEG. Rara como manifestación aislada, se ven en HIV como también en hemorragias en región temporal y occipital, descritas en sd epilépticos congénitos.

**b) alteraciones conductuales:** Pausa o suspensión de actividades inmovilidad, la alteración en EEG es mandatoria, rara en forma aislada, más frecuente en convulsiones secuenciales.

**- Convulsiones secuenciales:** no hay un patrón predominante, alteraciones con variedad de signos clínicos hallazgos variados que ocurren en forma secuencial, frecuente en epilepsias congénitas o autolimitadas.

**III. Diagnóstico:**

La realización de un video electroencefalograma constituye el Gold Standard diagnóstico, las convulsiones electro clínicas o eléctricas demostradas se consideran definitivas, sin embargo también se acepta la realización de electroencefalograma de amplitud integrada para el diagnóstico pero se debe considerar sus limitaciones, las convulsiones demostradas por esta técnica se consideran como probables. Si sólo la evaluación clínica está disponible también se debe considerar como una convulsión probable los eventos clónicos o tónicos, mientras que otros eventos como automatismos, autonómicos, alteraciones de comportamiento deben ser siempre confirmados con un electro y se consideran sólo como posibles alteraciones.

**IV. Etiología de convulsiones neonatales:**

Las causas más frecuentes de convulsiones neonatales son:

1.- Encefalopatía hipóxico isquémica (50-60%): causa más frecuente e importante de convulsiones, su detección y tratamiento apropiado disminuye mortalidad y morbilidad neurológica, puesto que la presencia de convulsiones empeora el pronóstico neurológico. Generalmente las convulsiones se presentan en las primeras 12 a 24 h.

2.- Accidente cerebro vascular isquémico (15-20%): segunda causa más frecuente de convulsiones en el recién nacido, se presentan en forma más tardía a las 24 a 48 h de vida, puede ser de etiología isquémica (más frecuente en territorio de arteria cerebral media izq) o hemorrágico de origen arterial o venoso.

3.- Hemorragia intracraneal (10-15%): intraventricular en prematuridad, subdural en partos traumáticos, subaracnoidea partos traumáticos con compresión u obstrucción, hemorragias parenquimatosas frecuentemente se presentan con convulsiones.

4.- Infección del SNC ( 5-10%): meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales de causa bacteriana, viral, parasitaria, adquiridas en período antenatal, perinatal y postnatal , deben ser identificadas y tratadas para minimizar la injuria y complicaciones, las convulsiones pueden presentarse en distintos momentos de evolución y pueden ser de duración más prolongada.

5.- Defectos del desarrollo cerebral (3-17%)

6.- Alteraciones metabólicas transitorias: hipoglicemia (3-5%), alteraciones hidroelectrolíticas como hiponatremia/hipernatremia , hipocalcemia, hipomagnesemia, que pueden ser secundarias a falla renal o SIADH en el contexto de asfixia deben ser corregidas y tratadas .

7.- Drogadicción materna, sd de abstinencia neonatal

8.- Errores congénitos del metabolismo (1%), en general son asintomáticos hasta el 2 o 3er día de vida momento en el cual se inician los síntomas de encefalopatía entre los que destacan las convulsiones. Los trastornos involucrados entre otros son: dependencia de piridoxina, alteraciones de aminoácidos, acidurias orgánicas, enfermedades peroxisomales, mitocondriales y alteraciones en transporte de glucosa.

9.- Síndromes epilépticos neonatales (15%), secundarios a malformaciones estructurales o a etiologías genéticas. Se reconocen dos tipos Sd. Encefalopatía epiléptica precoz o Sd de Otahara, de etiología estructural o genética y encefalopatía mioclónica precoz de etiología metabólica o genética.

El pronóstico a futuro depende de la causa y de la precocidad en alcanzar el control de las crisis, registro de EEG intercrisis. Una vez identificada una crisis convulsiva debe ser rápidamente tratada para asegurar el control y disminuir la injuria neuronal del cerebro en desarrollo.

## **V. Evaluación y tratamiento:**

1.- **Evaluación inicial:** asegurar estabilidad cardiorespiratoria, monitorizar saturación, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, proveer soporte si es necesario

2.- **Asegurar acceso vascular**

3.- **Toma de exámenes iniciales:** hemoglucotest, Gases arteriales, electrolitos, calcio, magnesio, amonio, lactato, hemograma PCR , papel filtro para screening metabólico, orina para evaluación de test de drogas. Hemograma y PCR , hemocultivos .

- Instalar Video EEG o EEG amplitud integrada

4.- **Exámenes adicionales:**

- Punción lumbar enviar glucosa en LCR junto con muestra de glucosa en sangre. Si es necesario considerar otros test en LCR o guardar muestra crítica.

- Neuroimágenes: Ecografía cerebral es útil para excluir hemorragias y como imagen inicial mientras se espera la RNM. RNM es preferible y si es posible con angioresonancia y fase venosa.. TAC en caso de no poder obtener una RNM

- Estudio de TORCH en casos que lo ameriten

**5.- Estudio de causas genéticas y metabólicas poco frecuentes** (conversar con equipo de neurología)

- Suero: Biotinidasa, ácido úrico, panel de acilcarnitinas, carnitina libre y total, VLCFA (ácidos grasos de cadena muy larga, ácido pipecólico)
- Orina: sulfitos, alpha-AASA (epilepsia dependiente de piridoxina)
- LCR: lactato, aminoácidos, neurotransmisores
- Genéticos: CGH, panel genético para epilepsias infantiles

#### **VI. Manejo farmacológico:**

- En caso de convulsiones neonatales, mientras se descartan causas tratables, administrar iniciar fenobarbital 20 mg/kg en bolo EV en 20 minutos. Si tras eso no ceden las crisis, administrar hasta dos cargas adicionales de 10 mg/kg EV en 20 minutos de fenobarbital, alcanzando una dosis total de 40 mg/kg EV. Si las convulsiones cesan tras fenobarbital, mantener tratamiento EV o VO a dosis de 3 a 5 mg/kg/día pudiendo administrarse fraccionado cada 12-24 horas.
- De continuar la actividad convulsiva, administrar Levetiracetam 40-60 mg/kg EV en bolo. Si las crisis cesan, mantener a dosis de mantención a 30 a 60 mg/kg/día fraccionada cada 12 h
  - Si las convulsiones persisten, considerar prueba con Piridoxina 100 mg EV tras 10 minutos de trazado EEG en que se compruebe presencia de actividad epileptiforme.
- En caso de persistir las crisis, administrar Midazolam 0,15 mg/kg EV en bolo, seguido por infusión continua a 1 ug/kg/min, incrementando en 0,5-1 ug/kg/min cada 2 minutos hasta una respuesta favorable o una dosis máxima de 18 ug/kg/min. Mantener la dosis mínimamente efectiva para el cese de la actividad epileptiforme por al menos 24 h, tras lo cual es posible iniciar disminución de a 0.5 a 1 ug/kg/día hasta evidenciar la reaparición de actividad epileptiforme o hasta suspender.
- Si a pesar del tratamiento previamente descrito existe persistencia de las crisis convulsivas, considerar:
  - Fenitoína carga de 20 mg/kg, si no hay respuesta repetir 10 mg/kg y luego 10 mg/kg dosis , mantención en 5 mg/kg/día.

- Topiramato. existe sólo en formulación oral , dosis descritas entre 5 hasta 25 mg/kg/día en solo una toma, tiene propiedades teóricamente protectoras en estudios animales muestra propiedades neuroprotectoras en contexto de encefalopatía hipóxica isquémica. Se puede agregar a tratamiento de mantención en caso de refractaridad en acuerdo con neurología.
- Lidocaína, se utiliza en europa , pero paciente tiene contraindicación de su uso si está en tratamiento con fenitoina, debe realizarse con cuidado por riesgo potencial arritmogénico, debe ser coordinado con neurología y cardiología.

### **Bibliografía:**

- 1.- R Pressler, MR Cilio, E. Mizrahi et all. The ILAE classification of Seizures and Epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021 ;00:1-14
- 2.- J Soul . Acute Symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Seminars in fetal & neonatal medicine* . 23(2018) 183-190.
- 3.- Glass, HC. Neonatal seizures: advances in mechanism and management. *Clin Perinatol* 2014;41(1):177-90
- 4.- F. Pisani, C. Spagnoli. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2018: 23; 191-196.
- 5.- F. Pisani, C. Spagnoli, R.Falsaperla et al . Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2021: 85; 48–56.
- 6.- R. Pressler , B. Mangum. Newly emerging therapies for neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013: 18; 216- 223.
- 7.- D. McHugh, S. Lancaster, L. Manganas. A Systematic Review of the Efficacy of Levetiracetam in Neonatal Seizures. *Neuropediatrics*. 2018 Feb;49(1):12-17.

### I. Definición:

Es un estado fisiopatológico caracterizado por disfunción circulatoria aguda que genera un desbalance entre la entrega de oxígeno y demanda de oxígeno tisular que conduce a hipoxia tisular, lo que conlleva a una disfunción celular que si no es tratada a tiempo culmina en muerte celular.

### II. Fases del shock:

**1.- Shock compensado:** En su fase inicial la perfusión a los órganos nobles se encuentra compensada, ya que se activan mecanismos de compensación neuroendocrinos que mantienen el flujo sanguíneo a los órganos vitales a expensas de los no vitales, aumentan la extracción tisular de oxígeno, se mantiene presión arterial dentro de rangos normales. Se pueden ver cambios clínicos sutiles como taquicardia, prolongación del llene capilar, disminución de diuresis. Esta etapa es muy reconocida en edades mayores pero en recién nacidos y sobre todo en pacientes de pretérmino puede ser muy fugaz o inexistente.

**2.- Shock descompensado:** Se caracteriza por una disminución de perfusión tanto de órganos vitales como no vitales, por lo cual la entrega de oxígeno es insuficiente y el metabolismo anaeróbico es la principal fuente de producción energética con el aumento secundario de ácido láctico, desarrollándose acidosis metabólica. Clínicamente se manifiesta por hipotensión, llene capilar enlentecido, oligoanuria, taquicardia, piel fría y polipnea.

**3.- Shock Irreversible:** Daño de los tejidos y órganos vitales que lleva a daño irreversible con disfunción multiorgánica y muerte.

### III. Fisiopatología del shock neonatal:

Las características específicas del corazón del recién nacido hacen que se encuentre en desventaja en relación enfrentar situaciones como prematurez, parto y adaptación a vida postnatal. Estas características especiales del miocardio son: menos unidades contráctiles comparado a población pediátrica, un estado basal hipercontráctil con alta sensibilidad a cambios en postcarga, mayor contenido de agua, retículo sarcoplásmico inmaduro, dependencia de reservas de calcio extracelular.

La fisiopatología del shock neonatal es única puesto que está relacionado con la fisiología de la transición desde la circulación fetal a la neonatal al nacimiento.

Los mecanismos de shock se pueden clasificar en:

- a) Shock Hipovolémico: disminución del volumen vascular efectivo, causa poco común de shock en los primeros días de vida a menos que exista una causa documentada de pérdidas sanguíneas, como por ejemplo abruptio placentario, hemorragias feto-maternas o feto-placentarias, transfusión feto-fetal o postnatales como: pérdidas agudas por Hemorragia intracranena, hematomas subgaleales, perforación intestinal, enterocolitis necrotizante, deshidratación por pérdidas excesivas de volumen.

- b) Shock cardiogénico: defectos o falla de bomba, cardiopatías congénitas, falla cardiaca por miocardio inmaduro, disfunción sistólica por asfixia, arritmias, cardiomiopatía, post cirugía cardiaca.
- c) Shock obstructivo: taponamiento cardiaco, pneumotórax, aumento excesivo de presión torácica por ventilación mecánica, hipertensión pulmonar persistente, cardiopatías congénitas con obstrucción de flujo de entrada o de salida.
- d) Shock distributivo: por anomalías en el control del tono vascular secundario a sepsis, daño endotelial y uso de vasodilatadores.
- e) Shock disociativo: inadecuada entrega o liberación de oxígeno secundaria a anemia severa o metahemoglobinemia.

**IV. Diagnóstico de shock:**

La identificación del shock en sus etapas precoces es difícil y se especialmente en niños más prematuros, ya que no se cuenta con herramientas de precisión por lo que se debe buscar dirigida mente en pacientes de riesgo con un análisis cuidadoso de signos clínicos y objetivos como presión arterial.

1.- Presión arterial: de preferencia por medición invasiva, es la variable más utilizada en monitorización hemodinámica, pero tiene sus limitaciones, ya que no refleja adecuadamente la perfusión y entrega de flujo a los tejidos, sin embargo su monitoreo continuo analizado en conjunto con los otros elementos permite un acercamiento a la situación hemodinámica del paciente. La presión se modifica por numerosos factores, como edad gestacional, peso de nacimiento, uso de corticoides antenatales, ductus soporte ventilatorio, etc, pero existen algunos consensos clínicos para estimar su valor, se exponen aquí valores de corte para considerar hipotensión según consenso SIBEN.

**CUADRO 1. Criterios de hipotensión en el recién nacido de acuerdo a la presión arterial media (mmHg), peso al nacer y edades gestacional y posnatal**

	Peso al nacer (gramos)			
	< 1 000	1 000– 1 500	1 501– 2 500	>2 500
Edad gestacional (semanas)	23–27	28–33	34–37	> 37
Edad posnatal (días)				
1–3	PAM < EG	< 30	< 35	< 40
4–7	< 30	< 33	< 35	< 45
> 7	< 30	< 35	<40	< 50

**Fuente:** elaboración de los autores.

**Nota:** Abreviaturas. PAM: presión arterial media; EG: edad gestacional.

2.- Llene capilar enlentecido: en el recién nacido es más representativo en el tórax, llene capilar > 4 seg puede representar un flujo sanguíneo sistémico disminuido, el problema es la interferencia de otros factores como temperatura ambiental y corporal.

3.- Diuresis: menor a 1 ml /kg/h, se produce una disminución de perfusión renal y con esto una caída en la filtración glomerular. Se debe considerar que tiene varios factores confundentes entre ellos: oligonuria habitual en período de transición en las primeras 12 h de vida, glucosuria presente con niveles menor de glucosa en sangre con diuresis osmótica por arrastre debido a inmadurez tubular que puede llevar a falla renal no oligúrica en prematuros

4.- Lactato elevado: es un marcador bastante tardío, refleja la acumulación de ácido láctico producto del metabolismo anaerobio. Se eleva significativamente con el uso de adrenalina, deja de ser un marcador útil.

En resumen estos marcadores son en general tardíos, su mayor utilidad está en la combinación de ellos y en el seguimiento continuo, como también en la combinación con otros métodos de evaluación más específicos como:

Ecocardiografía: tiene por objetivo evaluar la función miocárdica, flujos pulmonares y sistémicos , shunts intracardíacos y extra cardíacos, anatomía cardíaca, evaluación de ductus arterioso y su significancia hemodinámica, presencia de hipertensión pulmonar. Con el objetivo de identificar el tipo de shock y cuál sería su tratamiento más específico como también realizar seguimiento de las intervenciones.

NIRS: Espectroscopía cercana al infrarrojo: permite la evaluación de la oxigenación en distintos tejidos en forma simultánea, continua y no invasiva, evalúa la presencia de hemoglobina oxigenada en relación a la total y se expresa en forma de porcentaje, denominándose saturación de oxígeno regional (RSO<sub>2</sub>), también correlacionando con la saturación arterial se puede obtener la fracción de extracción que es un buen marcador entre oferta entregada y demanda, la extracción de O<sub>2</sub> aumentará a medida que se haga insuficiente la demanda. El valor clínico de esta metodología está en el seguimiento continuo.

## **V. Situaciones clínicas más frecuentes:**

La clave en el manejo del shock es el reconocimiento precoz y la identificación de la condición fisiopatológica subyacente que desencadena la inestabilidad, como también en identificar el subtipo de shock para lograr un tratamiento guiado. Por lo cual es muy útil considerar los antecedentes clínicos y hallazgos del examen físico y pensar en las situaciones clínicas más frecuentes en relación a la edad gestacional y días de vida, de una forma muy simplificada se puede considerar las siguientes situaciones, sugeridas por consenso SIBEN:

### Causas de hipotensión y/o flujo sistémico bajo en recién nacidos según edad.

Edad	Causa
Primer día posnatal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adaptación retrasada del miocardio inmaduro al aumento repentino en la resistencia vascular sistémica (disfunción transitoria de miocardio).</li><li>• Vasodilatación periférica y función del miocardio hiperdinámica sobre todo en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, nacidos de madres con corioamnionitis o que recibieran drogas hipotensoras</li><li>• Depresión perinatal con disfunción de miocardio secundaria y/o vasoregulación periférica anormal</li><li>• Hipovolemia (poco frecuente)</li></ul>
En cualquier momento durante la primera semana	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ductus arterioso hemodinámicamente significativo</li><li>• Mal uso del respirador</li><li>• Hipocalcemia (poco frecuente)</li><li>• Insuficiencia suprarrenal relativa y resistencia a vasopresores/inotropos</li><li>• Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica específica (como en casos con sepsis y/o enterocolitis necrosante)</li></ul>

#### VI. Manejo del Shock :

El enfrentamiento inicial de un recién nacido en shock requiere realizar las siguientes intervenciones generales:

- Soporte ventilatorio, oxigenación adecuada, manejo de CO<sub>2</sub> en rango adecuado.
- Monitoreo continuo de Presión arterial idealmente invasivo
- Accesos vasculares, que permitan administración de drogas vasoactivas, fluidos y volumen o hemoderivados
- Balance hídrico estricto y medición de diuresis por sonda vesical
- Corrección de alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas, monitorización de alteraciones ácido base.

- Determinación de hematocrito, corrección de anemia o poliglobulia,
- Realización de radiografía de tórax, descartar sobredistensión, escape aéreo
- Realización de ecocardiografía
- Exámenes de laboratorio según orientación clínica: hemograma, PCR, hemocultivos, gases, electrolitos, calcio , magnesio, función renal hepática, glicemia , lactato, pruebas de coagulación.

Medidas específicas:

1.- Volumen en caso de pérdidas documentadas de volumen hipodébito o en caso de ecocardiografía que revele deficiencia relativa de llene de cavidades. Actualmente 10 a 20 ml /kg ante shock hipovolémico o distributivo. Se debe utilizar suero fisiológico, no hemoderivados ni albúmina con el fin de lograr expansión de volumen.

2.- Drogas vasoativas: Se debe seleccionar el fármaco en forma cuidadosa de acuerdo al perfil de propiedades farmacológicas y en relación a la alteración hemodinámica específica que desea corregir. En base a esto las más utilizadas se resumen en el siguiente cuadro:

Droga	Dosis recomendada	Sitio de acción	Efectos hemodinámicos
Dobutamina  Indicada en shock cardiogénico o disfunción miocárdica	5-20 Ug /kg/min	Receptores beta 1 y 2, algo de efecto alfa	Efecto inotrópico,  Disminuye la resistencia vascular sistémica  Aumenta el gasto cardiaco  Mejora el flujo sanguíneo
Epinefrina (Adrenalina)  Indicada en casos de hipodébito , hipotensión	0.02-0.3 ug/kg/min  0.3-1 ug/kg/min	Receptores alfa 1  Receptores B1 y B2	Efecto inotrópico  Efecto vasopresor , incrementa resistencia vascular sistémica
Norepinefrina  Indicada en shock con vasorregulación anormal que no responde a otras terapias	0.1-1 ug/kg/min	Receptores Alfa 1 y 2	Efecto vasopresor, aumenta resistencia vascular sistémica
Vasopresina	0.018-0.12 u/kg/hora	Receptores de vasopresina tipo 1	Aumento de resistencia vascular periférica sin efecto inótropo
Milrinona  Usos en postop de Ductus o HTPP refractaria a ONi	0.25-0.75 ug/kg/min	Inhibidor de fosfodiesterasa tipo III, efecto de receptor Beta 1 y 2	Incrementa la contractilidad Disminuye la resistencia vascular sistémica
Hidrocortisona  Tratamiento de shock	1-2 mg/kg/dosis c / 6 a 8 h	Aumenta sensibilidad de receptor a catecolaminas	Disminuye síntesis de factores inflamatorios, vasodilatadores, recupera receptores de catecolaminas, usos en sospecha de insuficiencia

refractario a drogas vasoactivas			suprerenal relativa
Dopamina	1-4 ug/kg/min	R dopaminergicos	Vasodilatación renal y mesentérica
No es de primera elección, debido a efectos secundarios.	4 – 10 ug/kg/min	Receptor Alfa	Efecto inotrópico
No debe ser usada si hay HTPP	11-20 ug/kg/min	Receptor Beta	Efecto vasopresor
			Aumenta la resistencia vascular pulmonar y sistémica.

### **Bibliografía:**

1.- S. Golombek, D. Fariña, A. Sola, H. Baquero y cols. Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido. Rev Panam Salud Publica 29(4), 2011, 281-302.

2.- Y.Singh, A. Katheria, F. Vora Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic instability in Neonatal Shock. Frontiers in Pediatrics. 2018(1)

3.- Y. Singh, A. Katheria, F. Vora. Individualized Hemodynamic Management in Newborns. Frontiers in Pediatrics October 2020 vol 8 .

4.- Willem-Pieter de Boode, Advanced Hemodynamic Monitoring in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol 47 (2020) 423–434.

5.- M Luco. F Santelices, D Masoli. Shock del Recién nacido . Manual de Neonatología. Cuarta Edición 2018: 415- 421

**I. Introducción:**

El sistema de coagulación es complejo y está formado por diferentes proteínas producidas por el hígado y por el sistema endotelial. Esta vía requiere de la activación de las plaquetas para iniciar la homeostasis y para ser la base para que los factores se activen. En recién nacidos (RN) el sistema de coagulación es inmaduro y complejo y sus alteraciones pueden ser mortales.

Las plaquetas de los recién nacidos son estructuralmente similares a las de los adultos, pero funcionalmente son hiporeactivas, especialmente en los recién nacidos prematuros (RNPT).

En RN las diferencias de factores procoagulantes son principalmente en cantidad. No cruzan barrera placentaria, el feto los produce desde las 10 semanas y van madurando funcional y cuantitativamente con la edad hasta los 6 meses. En RNPT los niveles aún más bajos tienen una maduración más acelerada por lo que también alcanzan niveles normales a los 6 meses.

Los bajos niveles de factores de coagulación se traducen en prolongación de TTPK (importancia de niveles según edad)

Los niveles plasmáticos de Factor VIII, Factor de Von Willebrand y fibrinógenos son cercanos o incluso mayores que los niveles de adultos. Si están bajos es anormal, no esperar que "madure"

Diferenciar Recién nacido "Sano" de "Enfermo", Precoz de tardío

- Enfermo: secundario a falla multiorgánica
- Sano: enfermedad hemorrágica por déficit de Vitamina K, trombopenias inmunes o no inmunes o a déficit congénito de los factores de coagulación

**II. Clínica:**

El primer signo de sangrado puede aparecer a nivel umbilical, mucosas, intracraneal, vesical, zona subaponeurótica del cráneo y en las zonas de punción vascular.

**III. Aproximación de laboratorio al RN que sangra:**

El estudio inicial debe incluir un hemograma, TTPK, TP y niveles de fibrinógeno. Debe además medirse el nivel de Factor XIII en RN con HIV importante (déficit no altera ni TP ni TTPK)

Los problemas de la toma de muestra son muy frecuentes en RN. Es importante evitar contaminación o activación de la muestra antes del análisis. Importante la forma de llenar el tubo y la correcta relación de plasma / citrato.

Los pacientes poliglobulia pueden tener falsas alteraciones de la coagulación, importante conocer Hto.

<b>Table 4</b>			
<b>Defining coagulopathy in the premature and term neonate, at birth (A) and during the first 3 months of life (B), according to PT, APTT, and fibrinogen values</b>			
<b>(A) Gestational Age at Birth (wk)</b>	<b>PT, Upper Limit<sup>a</sup> (s)</b>	<b>APTT, Upper Limit<sup>a</sup> (s)</b>	<b>Fibrinogen, Lower Limit<sup>a</sup> (mg/dL)</b>
<28 <sup>33</sup>	>21	>64	<71
28–34 <sup>33</sup>	>21	>57	<87
30–36 <sup>32</sup>	>16	>79	<150
≥37 <sup>31</sup>	>16	>55	<167
<b>(B) Gestational Age at Birth (wk)</b>	<b>PT, Upper Limit<sup>a</sup> (s)</b>	<b>APTT, Upper Limit<sup>a</sup> (s)</b>	<b>Fibrinogen, Lower Limit<sup>a</sup> (mg/dL)</b>
30–36 <sup>32</sup> and postnatal age of			
5 d	>15	>74	<160
30 d	>14	>62	<150
90 d	>15	>51	<150
≥37 <sup>31</sup> and postnatal age of			
5 d	>15	>60	<162
30 d	>14	>55	<162
90 d	>14	>50	<150

#### **Cómo interpretar los resultados de Laboratorio:**

- 1) Prolongación TP y TTPK
  - Considerar déficit de vit K y problemas hepáticos. Si la clínica no es compatible y el TP es normal sugiere déficit factores de la vía común de la coagulación (factores I, II, V y X). Si el TP está alterado sugiere trastornos del fibrinógeno.
  - Considerar contaminación con heparina.
  - Si se asocia a trombocitopenia considerar CID
- 2) Prolongación aislada de TTPK
  - Considerar hemofilia A o B, defectos factores XI y XII
- 3) Prolongación aislada TP
  - Considerar déficit de vitamina K y déficit congénito de factor VII
- 4) Trombocitopenia aislada
  - Diagnóstico diferencial incluye trombocitopenia aloinmune neonatal y trastornos congénitos de las plaquetas

- 5) Todos los exámenes normales pero RN sangra
- 6) Considerar estudiar déficit factor XIII (sangramiento cordón)
  - Enfermedad von Willebrand
  - Disfunción plaquetaria
  - Defecto vía fibrinolítica

#### **Déficit congénitos Factores de la Coagulación:**

- Sospechar en RN sano con sangramiento y pruebas de coagulación alteradas
- herencia recesiva ligada al cromosoma X (Hemofilia clásica, por alteración del factor VII e incidencia de 1:5.000 recién nacidos, o Hemofilia B asociada al factor IX afectando a 1:25.000 recién nacidos)
- autosómicas dominantes (Enfermedad de Von Willebrand, disfibrinogenemia)
- autosómicas recesivas (déficit de factores II, V, VII, X, XII, XIII, V y VIII).

#### **IV. Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido**

Prevención: uso profiláctico de vitamina K en todos los recién nacidos

Existen 3 formas según tiempo de presentación

- Precoz en las primeras 24 horas, en madres con algunos fármacos (fenobarbital, fenitoína, warfarina, rifampicina, isoniacida). Tratamiento: suspender medicamento, vitamina K al recién nacido
- "Clásica": 2-7 días de vida y afecta al 0,25-1,7% de recién nacidos que no recibieron profilaxis con Vitamina K . Tratamiento: profilaxis con vit K
- Tardía 2ª -8ª semana en niños con afectación hepática (atresia de vías biliares, hepatitis, colestasis), malabsorción intestinal (diarrea crónica, fibrosis quística, déficit de alfa1antitripsina). Tratamiento Vit K ev.

#### **Uso de Plasma Fresco Congelado**

Uso poco frecuente, pocos estudios y evidencia en RN

Dosis: 10 a 20 cc/kilo, en 30 a 60 minutos

Indicaciones:

- Sangrado asociado a CID
- Falla hepática (sangrado dependiente de vitamina K)
- Tratamiento de coagulopatías asociado a hemorragia masiva
- Pruebas de coagulación anormales en paciente que irá a cirugía
- Déficit de factores de coagulación
- Pruebas de coagulación anormales

## V. TROMBOSIS EN RECIÉN NACIDOS

Debido a las características propias del sistema de coagulación de los Recién Nacidos (RN) el riesgo de complicaciones tromboembólicas es 40 veces mayor la primera semana de vida, especialmente en RN en UCI o con catéteres.

### Factores de riesgo para trombosis:

- El más importante es el uso de catéteres: 90% eventos tromboembólicos son asociados a catéteres: daño mecánico pared vascular, enlentecimiento del flujo sanguíneo, materiales potencialmente trombogénicos, infusiones que dañan la pared vascular.
- Otros: asfixia neonatal, prematurez, cardiopatías sepsis, hipoxia, diabetes maternal
- Las congénitas tienen poca importancia en este período

**Incidencia:** 2,4 por 1000 RN hospitalizados

RN con catéteres: 1% tiene trombosis sintomática; 20 a 30% asintomática

### 1.- Trombosis Venosa.

- \* Se puede presentar entre un 2 y 22% de los RN en UCI.
- \* La trombosis de Vena Cava Superior (VCS) puede ser asintomática o presentar edema de cuello, cara y /o tórax superior. Puede haber circulación colateral y falla cardíaca.
- \* Trombosis de extremidades: cambio color piel, edema, dolor, calor local, cianosis. En extremidad superior puede aparecer Síndrome VCS.
- \* Síndrome post trombótico: complicación a largo plazo, desde un mes hasta 10 años después. Edema crónico y decoloración piel de extremidades, cicatrización lenta, úlceras cutáneas e impotencia funcional.

### 2. Trombosis Vena Renal.

- \* 10% de los casos de trombosis venosa en RN, trombosis no relacionada a catéteres más frecuente
- \* Clínica: masa palpable en el flanco, hematuria, proteinuria, trombocitopenia, falla renal e hipertensión (Triada clásica sólo en 13% casos: masa + hematuria + HTA)
- \* 50% casos la trombosis llega a Vena Cava, hay edema, frialdad y cianosis extremidades inferiores
- \* 45% casos es bilateral

- \* 67% ocurre los 3 primeros días de vida, pero puede producirse in útero
- \* Factores de riesgo: asfixia, deshidratación, acidosis, hipotensión, poliglobulia, diabetes materna.
- \* Diagnóstico: eco doppler
- \* Manejo heparinas bajo peso molecular ha mejorado pronóstico

### **3. Trombosis Aurícula Derecha.**

- \* 6% de los casos de trombosis, relacionada a Catéter Venoso central
- \* Clínica variable, signos de falla cardíaca derecha, sepsis persistente, soplo, bradicardia, taquiarritmia o distrés respiratorio
- \* Ecografía cardíaca transtorácica
- \* Complicaciones: tromboembolismo pulmonar

#### **Tratamiento:**

**Manejo General:** retiro de catéteres, monitorizar tamaño trombo por ecografía

**Terapia Anticoagulante:** pocos estudios en RN, normas de adultos adaptadas

Más usados: Heparina y Heparinas de bajo peso molecular

Duración tratamiento, poco estudiado 6 semanas a 3 meses, según clínica

- Antes de iniciar el tratamiento se deben controlar niveles de TP, fibrinógeno y plaquetas. Plaquetas deben estar > 50.000, fibrinógeno > 100 mg/dl. Eco cerebral antes de tratar, especialmente en RNPT

#### **1. Heparina:**

- Dosis inicial de 75 UI/kg (10 minutos), seguido de dosis de mantención 28 UI/kilo/hora
- Objetivo lograr TTPK 1,5 a 2 veces el valor normal. Una vez logrado, controlar TTPK y plaquetas cada 24 horas.
- Complicaciones: sangrado, trombopenia inducida por heparina
- En caso de sangrado suspender infusión y uso de protamina (1 mg de Protamina por 100 UI de Heparina, en 10 minutos)

## 2. Heparinas de Bajo Peso Molecular:

- Uso subcutáneo, cada 12 a 24 horas
- Requiere poca monitorización y tiene resultados más predecibles
- Menor riesgo de sangrado y de Trombopenia
- Más usada: Enoxaparina 1,5 mg/kg cada 12 horas

## VI. Trastornos de las Plaquetas en Recién Nacidos

### 1. Trombocitopenia:

**Definición:** Recuento de plaquetas menor a 150.000

- Leve: 100.000 a 149.000
- Moderada: 50.000 a 109.000
- Severa < 50.000

\* Aún no se establecen niveles “normales” en RN de término (RNT) y RN prematuros (RNPT)  
Niveles de plaquetas son menores en RNPT, aumentan en la etapa fetal hasta las 40 semanas

\* Con niveles < 20.000 el riesgo de sangrado aumenta

- Confirmar niveles bajos con 2ª muestra (error de laboratorio, toma de muestra)

**Incidencia:** 1 a 5% de recién nacidos (RN) sanos / 18 a 35% RN en UCI  
Trombopenia severa en hasta 40% RNPT extremo bajo peso de nacimiento

#### **Etiología:**

Los principales mecanismos fisiopatológicos son

- 1) Menor producción de plaquetas
- 2) Consumo intravascular de plaquetas aumentado
- 3) Pérdida extravascular de plaquetas por sangrado o fragmentación de plaquetas (ECMO, cirugía cardíaca con Bypass extracorpóreo, exanguineo transfusión)

- La mayoría de las veces se suma más de un mecanismo: mayor consumo y baja producción, especialmente en RNPT

- Es importante evaluar:

1. Tiempo de inicio: precoz (hasta las 72 horas de vida) o tardío. Orienta a etiología (figuras 1 y 2)
2. Origen primario: causa materna, placentaria o neonatal/ fetal
3. Riesgo de sangrado individual

Enfrentamiento:

- Buscar signos de sangrado menores (secreciones sanguinolentas sangre en deposiciones, hematuria, petequias, sitios de punción) o mayores (pulmonar, cerebral)

\* Mielopoyesis anormal transitoria: en trisomía 21. Resolución espontánea alrededor de los 6 meses. 20 a 30% desarrollan leucemia. Puede haber en un 20 a 30% leucocitosis asociada.

\* Trombocitopenia fetal aloimmune (causa más frecuente HIC RNT, puede ser prenatal). A veces severa, con recuento < 10.000. Puede requerir uso de IgeV e incluso transfusiones hasta que se acaben los AC maternos en sangre RN.

\* Trombocitopenia Fetal autoinmune: en RN con madre LES, PTI, otras enfermedades autoinmunes. Control plaquetas al nacer.

Figura 1

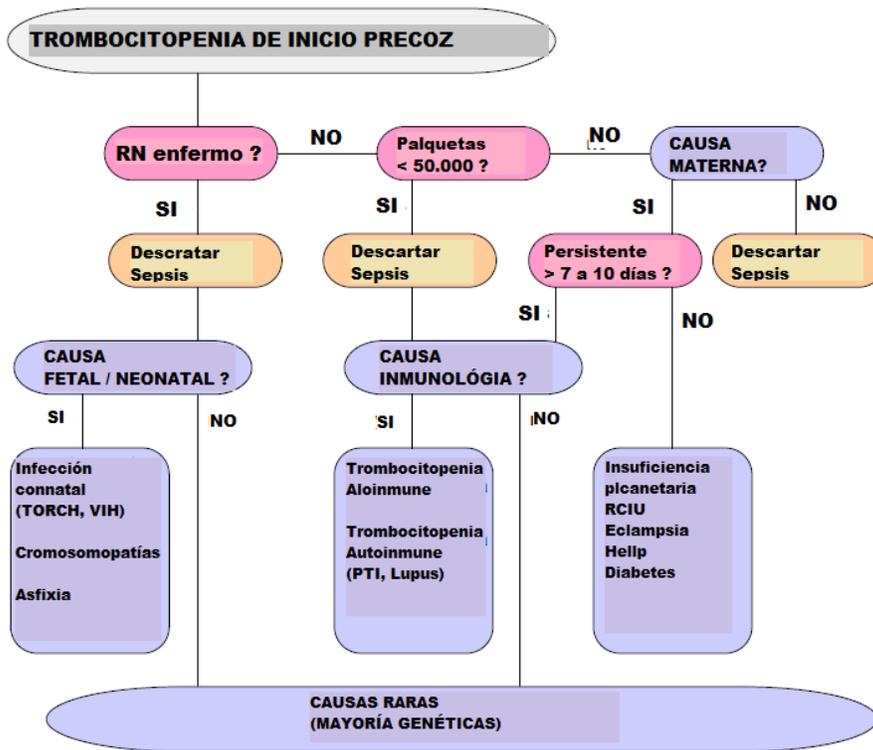
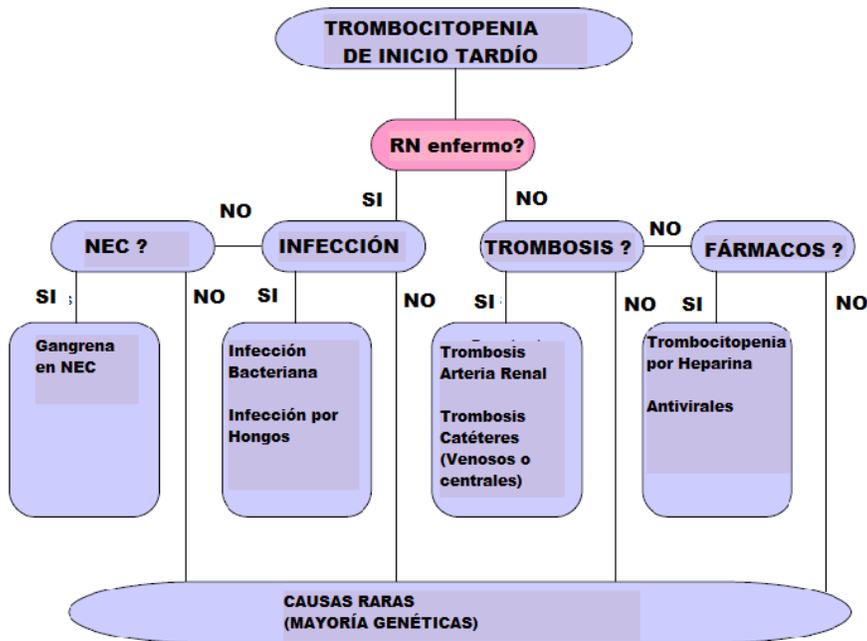


Figura 2



**Manejo:** Transfusión de plaquetas

- Objetivo: prevenir hemorragias mayores, especialmente intraventricular en RNPT
- 5 a 9% RN en UPC reciben transfusión de plaquetas, la mitad de ellos 2 o más veces
- Niveles para transfundir varían en diferentes centros, mayor que en niños mayores y adultos
- Estudio PlaNet-2, multicéntrico en Europa: RNPT randomizados para recibir transfusión de plaquetas con valores < 50.000 o < 25.000. Resultados: El grupo que recibió transfusión con valores más altos tuvo mayor mortalidad y/o mayor tasa de sangrado.
- En riesgo vital por sangrado masivo se deben transfundir plaquetas y plasma independiente del recuento de plaquetas
- Pacientes post cirugía o en ECMO transfundir con recuento de plaquetas < 100.000

**Dosis:** 10 a 20 cc/kg

Profiláctica	< 25.000
Antes de Cirugía	< 50.000
ECMO, neurocirugía	< 100.0000

## 2. Trombocitosis

- En las primeras 2 semanas de vida puede haber trombocitosis alrededor de 650 -700.000
- Niveles > 1 millón son raros, generalmente secundarios a procesos inflamatorios / infecciosos

### **Bibliografía.**

1.- Malte Cremer, Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate.

Seminars in Fetal & Neonatal Medicine

2.- Anna Curley, M.D, Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. N Engl J Med 2019; 380:242-251

3.- Robert D. Christense. Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(S4): 15–17

4. Jennifer Davila, MD. Coagulation Disorders in the Newborn. Neo Reviews. Vol. 19 No. 1 JANUARY 2018

5. Enrico Lopriore, MD, PhD. Updates in Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Preterm Neonates. Am J Perinatol 2019;36(suppl S2):S37–S40.

6. MJ Sankar,, Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. Journal of Perinatology (2016), S29 – S34

7. *Viviana Bacciedoni, M.D.* Thrombosis in newborn infants. Arch Argent Pediatr 2016;114(2)

8. Mario Motta, MD<sup>a,\*</sup>, Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit Evidence-Based Guidelines

## Capítulo 63. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Dr. Felipe Rivera

### I. Definición

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA), actualmente denominada Injuria Renal Aguda (del inglés *Acute Kidney Injury*, AKI) se entiende como la pérdida de la función renal rápida en el tiempo, con acumulación de creatinina, urea y productos nitrogenados, y también a la desregulación de electrolitos, equilibrio ácido-base y volumen extracelular, eventualmente con disminución del volumen de orina. Esta podría o no asociarse a alteración anatómica subyacente.

### II. Incidencia:

Su incidencia dentro de la población pediátrica con IRA podría corresponder hasta un 69% en recién nacidos (RN), variando según patología, 27-53% en RN sometidos a cardiocirugía, 9% en asfixia moderada y 56% en severa. En RN de pretérmino (RNPT) la incidencia fluctúa entre 18-40% según la serie, y se asocia a aumento de mortalidad y morbilidad hospitalaria, e incremento duración soporte ventilatorio, días de hospitalización y estadía en cuidados intensivos.

### III. Clasificación:

Actualmente en su definición y clasificación se utiliza los criterio KDIGO modificado para población neonatal (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) que evalúa niveles de creatininemia y diuresis.

La evaluación única de creatinina plasmática es compleja, ya que la creatinina plasmática durante los primeros días de vida representa al valor materno, y en los RNPT en particular se observa ascenso transitorio los primeros días por presencia de reabsorción tubular, incluso a niveles mayores al materno, por ello su valor se ajusta según edad cronológica y gestacional. Las siguientes tablas muestran los valores de creatinina plasmática y la tasa de filtración glomerular.

Criterios KDIGO Neonatal modificado (2016)		
Estadio	Creatinina	Diuresis 24 h ( <i>excluye día 1 vida</i> )
0	Sin Cambio o aumento <0,3mg/dl	> 1 ml/kg/h
1	Aumento $\geq 0,3$ mg/dl en 48h o Aumento $\geq 1,5-1,9$ veces el menor valor previo en 7 días	$>0,5$ y $\leq 1$ ml/kg/h
2	Aumento $\geq 2,0-2,9$ veces el menor valor previo	$>0,3$ y $\leq 0,5$ ml/kg/h
3	Creatinina $\geq 2,5$ mg/dl  Aumento $\geq 3$ veces el menor valor previo o Inicio terapia remplazo renal	$\leq 0,3$ ml/kg/h

Niveles Creatininemia (md/dl) según EG y días de vida				
Edad (días)	<28 semanas	28-32 semanas	32-37 semanas	>37 semanas
3	1,05 $\pm$ 0,2	0,88 $\pm$ 0,2	0,78 $\pm$ 0,2	0,75 $\pm$ 0,2
7	0,95 $\pm$ 0,3	0,94 $\pm$ 0,3	0,77 $\pm$ 0,4	0,56 $\pm$ 0,4
14	0,81 $\pm$ 0,2	0,78 $\pm$ 0,3	0,62 $\pm$ 0,4	0,43 $\pm$ 0,2
28	0,66 $\pm$ 0,2	0,59 $\pm$ 0,3	0,40 $\pm$ 0,2	0,34 $\pm$ 0,2

Tasa Filtración Glomerular RNPT por EG y días de vida (Media TFG ml/min/1,73m <sup>2</sup> )					
Edad días	27 semanas	28 semanas	29 semanas	30 semanas	31 semanas
7	13,4	16,2	19,1	21,9	24,8
14	16,2	19,1	21,9	24,8	27,6
21	18,0	20,8	23,7	26,5	29,4
28	21,0	23,9	26,7	29,6	32,4

Tasa Filtración Glomerular en RNT	
Edad	Media TFG ± DS (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1-3 días	20 ± 5
3-4 días	39 ± 15

Tasa Filtración Glomerular en RNPT	
Edad	Media TFG ± DS (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1-3 días	14 ± 5
1-7 días	18 ± 5
4.8 días	44 ± 9
3-13 días	47 ± 10
8-14 días	35 ± 13
1,5-4 meses	67 ± 16

La importancia de esto radica en que creatininemia se correlaciona a mayor riesgo de mortalidad y neurodesarrollo a la edad de 2 años, con valores para RNPT de 24-27 semanas > 1,6 mg/dl, 28-29 semanas > 1,1 mg/dl y 30-32 semanas > 1 mg/dl.

#### IV. Etiología:

En población neonatal clásicamente es de origen multifactorial y el riesgo de AKI aumenta en relación a la presencia de factores de riesgo, habitualmente se clasifica del punto de vista anatómico como Prerenal, Intrínseca y Postrenal.

2.1 Pre-Renal: Esta engloba el 70-85% de los casos, relacionada con alteración de flujo sanguíneo generando hipoperfusión, por lo general se refleja con un incremento plasmático de productos nitrogenados y leve o nula alteración de creatinemia. Por estimulación de angiotensina II y aldosterona puede generar reabsorción tubular de sodio y agua, pero por inmadurez tubular lo RN y en particular los RNPT habitualmente no se refleja de la misma forma, incluso sin observar oliguria. Cualquier gatillante de IRA Pre-renal que no sea corregida conlleva a IRA intrínseca (necrosis tubular aguda (NTA) ).

Causas habituales:

- A. Hipovolemia:
  - a. Aumento Pérdidas
    - i. Pérdidas Insensibles: calor radiante, fototerapia, piel inmadura
    - ii. Pérdidas gastrointestinales
    - iii. Drenajes: torácico o peritoneal
    - iv. Hemorragias
    - v. Poliuria: Alteración capacidad concentrar orina en RNPT, displasia renal
  - b. Disminución Ingresos
    - i. Inadecuada prescripción fluidos
    - ii. Mala tolerancia enteral
  - c. Alteración Distribución fluidos
    - i. Inestabilidad Hemodinámica
    - ii. Sepsis
    - iii. Insuficiencia Cardíaca
    - iv. Cardiopatía Congénita
    - v. Tercer espacio
    - vi. Hipoalbuminemia
    - vii. Ventilación Mecánica invasiva con elevada presión media de la vía aérea
- B. Aumento de la resistencia vascular renal
  - a. Asfixia perinatal
  - b. Fármacos
    - i. AINES: Indometacina, Ibuprofeno
    - ii. IECA
  - c. Síndrome compartamental abdominal

2.2 Renal o Intrínseca: Comprende el 8 a 11% de los casos. Es aquel insulto que afecta de manera directa el parénquima renal. La población de RNT y en mayor medida RNPT es más susceptible a este tipo de daño, y aquellos ingresado a UCI neonatales están más expuestos a nefrotóxicos, hasta un 87% en RNPT de MBP. Causas habituales:

- A. Necrosis tubular aguda (injurias isquémicas)
  - a. Cualquier causa pre-renal prolongada
  - b. Asfixia/Hipoxia perinatal
- B. Fármacos Nefrotóxicos

- a. Injuria Renal Directa
  - i. Aminoglicosidos
  - ii. Anfotericina
  - iii. Contrastes endovenosos
- b. Disminución Perfusión Renal
  - i. IECA
  - ii. AINEs
  - iii. Diuréticos
- C. Obstrucción Tubular distal: Aciclovir
- D. Sepsis
  - a. Disminución flujo sanguíneo
  - b. Disfunción microvascular
  - c. Pielonefritis
  - d. Infecciones congénitas
- E. Lesión vascular: asociada a asfixia, deshidratación, infección, prematuridad, DG, estado de hipercoagulabilidad, cateterismo umbilical
  - a. Trombosis Venosa renal
  - b. Trombosis Arterial Renal
- F. Enfermedad Renal Congénita
  - a. Displasia o Hipoplasia Renal
  - b. Enfermedades Renales Quísticas

### 2.3 Post-Renal u Obstructiva: Comprende 3% de los casos

- A. Extrínseca: congénita o adquirida
- B. Intrínseca: congénita o adquirida

## V. **Diagnóstico**

### 1. Factores de Riesgo Antenatal

- a. Ecografía antenatal de riñones pequeños, displasia con o sin uropatía asociada,
- b. Oligohidroamnios o polihidroamnios
- c. Medicamentos maternos (IECA, AINEs, drogas ilícitas, corticoesteroides)
- d. Historia Familiar: Sd. Nefrótico Congénito, Poliquistosis renal, Diabetes insípida
- e. Factores que disminuyen número de nefronas: restricción calórica, restricción proteica, déficit de hierro, déficit vitamina A, hiperglicemia

### 2. Historia Clínica

- a. Gravedad: situaciones de Hipoxia, Hipotensión, Hipovolemia, acidosis hipercapnica, y procedimientos médicos, como asfixia perinatal, distres respiratorio, sepsis, enterocolitis necrotizante, cateterismo umbilical, ECMO, Cardiopatía congénita (pre y post operatorio)
- b. Diuresis y balance hídrico
- c. Prematurez y/o PN <1500 g.

### 3. Examen Físico

- a. Peso y sus variaciones diarias
- b. Edema o signos de deshidratación
- c. Presión arterial
- d. Malformación genitales externos, Riñones palpables o vejiga distendida

- e. Discordias: mielomeningocele, atresia anal, Prune Belly, anomalías faciales o de extremidades inferiores asociadas a oligohidroamnios.

4. Exámenes Complementarios

- a. Bioquímicos: creatinina plasmática, urea, BUN, gases y electrolitos, calcio, fosforo.
- b. Urinarios: sedimento orina, electrolitos urinarios, creatinina urinaria, osmolaridad urinaria
- c. Imágenes: ecografía y doppler renal y vías urinarias, Radiografía tórax (sobrecarga volumen)
- d. Biomarcadores en estudio: NGAL (lopocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos), Cys C (Cistatina C), IL18 (interleukina 18), KIM1 (molécula de injuria renal), entre otros.

5. Cálculo de Índices urinarios

- a. Permite orientar diagnostico entre IRA Prerenal versus Renal o Intrínseca

	IRA Prerenal	IRA Renal o Intrínseca
Osm U (mOsm/kg)*	>400	<400
Densidad U	>1025	<1010
Na U (mEq/l)	<40	>40
Urea U/P	>20	<10
Crea U/P	>20	<15
Osm U/P	<2	<1
BUN/Crea P	>30	<20
FENA **	<2	>3
IFR ***	<1,5	>6
Respuesta a volumen	(+) Aumenta diuresis	(-)

*\*La reabsorción de agua, la capacidad de concentrar la orina están alteradas durante la primera semana de vida, observando un máximo de osmolaridad en RNT de 800 mOsm/l (800 mmol/kg) y en RNPT de 500mOsm/l (500 mmol/kg).*

*\*\*Fracción Excreción Sodio (FENA)= (Na urinario x Creatinina plasmática / Na plasmático x Creatinina urinaria) x 100*

\*\*\*Indice Falla Renal (IFR)= (Na urinario x Creatinina plasmática) / Creatinina Urinaria

## VI. Tratamiento:

- a. Ambiente Renoprotector: Protege al riñón, optimiza falla prerrenal y mejora falla renal de cualquier causa
  - i. Hemodinámica y perfusión renal adecuada
  - ii. Corregir hipoxia y acidosis hipercapnica
  - iii. Suspender y no iniciar fármacos nefrotóxicos
  - iv. Asegurar la ausencia de obstrucción urinaria:
    1. Obstrucción urinaria funcional: uso morfina o relajante muscular
    2. Obstrucción morfológica: sonda urinaria
  - v. Furosemida: potente diurético de asa que en dosis elevadas (2-4mg/kg) mejora diuresis, convirtiendo IRA oligurica en no oligurica, no mejora el filtrado, si no que lo poco que se filtra se elimina mejor, de esta forma el manejo global es más fácil. No mejora la IRA renal establecida, y podría empeorar la Pre-Renal si no restaura euvolemia
  - vi. Dopamina: bajas dosis de 1-3 mcg/kg/min mejorarían el flujo renal, incrementando la diuresis solo por un periodo de 1 a 3 días. No tiene efecto positivo en sobrevida o necesidad de terapia reemplazo renal (TRR)
  - vii. Fenoldopam: Agonista de receptores de dopamina D1, genera vasodilatación renal, mejorando flujo renal y la tasa de filtración glomerular (aun es estudio).
  - viii. Teofilina/Cafeina: prematuros expuestos a metilxantinas presentan mejor diuresis y menor cretininemia, principalmente observado en asfixia neonatal.
  
- b. Soporte Básico
  - i. Fluidos:
    1. Oliguria: Restricción de volumen, estricto balance hídrico y control peso,
    2. No oligurica: Sin restricción de volumen
  - ii. Sodio: generalmente se observa hiponatremia por retención hídrica, se deben ajustar fluidos.
  
  - iii. Potasio: se observa hiperpotasemia, ante lo cual se debe suspender o restringir su aporte y control niveles plasmáticos. Genera alteraciones del ritmo cardiaco, se debe estabilizar membranas con gluconato de calcio, movilizar potasio desde LEC a LIC y favorecer eliminación con resinas quelantes (sulfonato de poliestireno sódico).
    1. Situación especial para RNPT de bajo peso, en especial <1000g, con mayor riesgo, se puede observar en el 30% de ellos de forma no oligurica sin IRA considerando rango normal 5,4 ±0,9 meq/l primeros 2 días de vida, debido a alteración actividad Na-K ATPasa.
    2. Leve 6-6,5 mEq/l y con ECG Normal:

- a. Suspender aporte
  - b. Corregir acidosis con bicarbonato de sodio: 1 mEq/kg
3. Moderada 6,5-7,5 mEq/l y/o onda T picudas:
    - a. Gluconato Calcio 10% 0,5-1ml/kg (monitorización ECG)
    - b. Uso de insulina en infusión continua ( ver guía hiperkalemia).
    - c. Uso de Salbutamol nebulización
  4. Severa >7,5 mEq/l y alteración ECG
    - a. Depuración extrarrenal
- iv. Equilibrio acido base: se presenta acidosis metabólica, lo cual en la mayoría de los casos la adición de 1-2 mMol/kg/día en fluidos son suficientes para su control
  - v. Metabolismo Fosforo, Calcio y Magnesio: Se observa hiperfosfatemia por hipofosfaturia, asociado a hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario e hipermagnesemia, por lo que su manejo sugiere restringir aporte fosforo y magnesio y aumentar el de calcio.
    1. Situación especial en RNPT considera hiperfosfemia con valores mas elevados >7,5 mg/dl.
  - vi. Nutrición: Ajustar nutrición enteral y parenteral para entregar el máximo de calorías necesarias, maximizando grasas y carbohidratos, y reducir proteínas para minimizar el efecto de uremia.
  - vii. Fármacos: Importante ajustar fármacos según niveles plasmáticos de estos y la TFG.
  - viii. Eritropoyetina: 150 a 300 U/Kg/semana en 2 dosis.

c. Terapia Reemplazo Renal (TRR)

i. Indicaciones

1. IRA oligúrica: aportes sobrepasan eliminación, por lo que requiere eliminación de líquidos y electrolitos
2. Sobrecarga de volumen asociada a Insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar y/o HTA
3. Hiperpotasemia asociada a alteraciones ECG
4. Acidosis metabólica no respondedora a medidas farmacológicas
5. Relativas: hiperuricemia, otras alteraciones hidroelectroliticas

ii. Modalidades: su elección corresponde a la necesidad y estabilidad de cada paciente, disponibilidad de accesos y/o experiencia local.

1. Diálisis Peritoneal:

- a. La mas utilizada en RN, por ser mas simple, no alterar hemodinamia y no requerir accesos vasculares
- b. Contraindicada en alteraciones abdominales, cirugía reciente, hernia diafragmática congénita, shunt ventriculoperitoneal
- c. Requiere catéter de diálisis peritoneal (agudo o crónico), solución de diálisis o agente osmótico ( Glucosa monohidratada 1,5%, 2,5% o 4,25%), tampón (bicarbonato o lactato)
- d. Inicia la infusión con 10 ml/kg, luego hasta 40 ml/kg, en general con 10 minutos de entreda, 30 de permanencia y 20 de salida.

2. Hemodialisis, Hemofiltración y Hemodiafiltración

- a. Requiere acceso veno-venoso o arterio-venoso y anticoagulación.

- b. Considera volumen del circuito y cebado, lo cual era una limitante, pero actualmente se cuenta con **Carpediem** (*Cardio-Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine*) que considera pesos > 2,5kg con volumen sanguineo extracorporeo < 30cc.

### Bibliografía:

1. Megan Yanik, David Askenazi and Namasivayam Ambalavanan Acute Kidney Injury in Neonates, *NeoReviews* 2015;16:e586
2. Jennifer R. Charlton and Ronnie Guillet .Neonatal Acute Kidney Injury: Diagnosis, Exposures, and Long-term Outcomes *NeoReviews* 2018;19:e322
3. Vieux R, Hascoet J-M, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1186–e1192
4. Myung Hyun Cho, M.D. Pediatric Acute Kidney Injury: Focusing on Diagnosis and Management *Child Kidney Dis* 2020;24:19-26
5. Marta Lidia Monteverde Injuria Renal Aguda Neonatal  *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2019; 39 (2): 134-48
6. Jetton, J. G., & Askenazi, D. J. (2014). Acute Kidney Injury in the Neonate. *Clinics in Perinatology*, 41(3), 487–502.
7. Juan C. Kupferman, MD, Miheret Yitayew, MD, Shantanu Rastogi, MD, Acute Kidney Injury in Term Neonates *Curr Treat Options Peds* (2018) 4:386–403.
8. Michael Zappitelli<sup>1</sup>, Namasivayam Ambalavanan<sup>2</sup>, David J. Askenazi. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatric Research* · Volume 82- Number 4- October 2017
9. Ortega P., Sanahuja M., Lucas J. Insuficiencia Renal Aguda en el periodo Neonatal, *Protocolos Diagnóstico terapéutico de la Academia Española de Pediatría: neonatología*, 2008.
10. Carmody JB, Harer MW, Denotti AR, Swanson JR. Caffeine exposure and risk of acute kidney injury in a retrospective cohort of very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 2016;172:63–68.e1

## Capítulo 64. CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO (CMVc)

Dra. Alejandra Sandoval

### I. Introducción

El Citomegalovirus (CMV), es un virus ADN, ubicuo, de la familia Herpesviridae y específico del ser humano (1). Es el principal agente causal de infección congénita y la primera causa de hipoacusia neurosensorial (HNS) no genética y de retardo mental (RM) en la infancia. Pese a lo anterior la HNS congénita sin otras anomalías clínicas rara vez se diagnostica como relacionada con el CMV en la primera infancia (2, 3). Es incluso más frecuente que la mayoría de los defectos de nacimiento (síndrome de Down y espina bífida) y de las condiciones congénitas evaluadas en el cribado a los recién nacidos (RN) de Estados Unidos y Europa (4, 5, 6), convirtiéndose por ende en la causa más común de infección congénita y afectando en forma global al 0,5-2% de todos los RN (4).

### II. Incidencia:

La incidencia de la transmisión congénita por CMV se ve muy afectada por la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil; estudios prospectivos de mujeres embarazadas indican que la tasa de adquisición de CMV es de 2% anual en el nivel socioeconómico (NSE) medio-alto y 6% en los NSE más bajos (7). En Chile la seroprevalencia materna de CMV más actualizada corresponde al 2005 donde se estudió la seroprevalencia en mujeres embarazadas al momento del trabajo de parto en un hospital público del área suroriente de Santiago, encontrando un 94,6% de mujeres seropositivas (44).

Los estudios han demostrado que existe transmisión de la infección tanto en la primoinfección (30-40%), como en la reinfección o reactivación (1-2%) (4, 9), evidenciando que la inmunidad materna preexistente no previene la transmisión intrauterina o el desarrollo de la enfermedad (10, 11, 12). Debido a que aproximadamente dos tercios de las transmisiones de CMVc ocurre en mujeres seropositivas para CMV, la incidencia de la infección congénita por CMV es alta en las poblaciones de NSE bajo y de alta seroprevalencia de CMV, sin embargo, los déficits neurológicos y el resultado de la enfermedad fetal más grave son más comunes después de la infección primaria materna del primer trimestre (4, 10).

La infección afecta en promedio, al 1% de todos los RN, sin embargo, esta es variable según la población estudiada. En Chile la tasa de infección congénita por CMV en fue de 1,7-1,8% en los años 80-90, no existiendo nuevos registros al respecto (8, 14,45).

### III. Cuadro Clínico:

Entre el 10-15% de los niños infectados congénitamente muestran síntomas al nacer, de los cuales 35% tienen HNS, hasta dos tercios tienen déficits neurológicos y 4% muere durante el período neonatal (4, 15). Estos niños desarrollarán también en un 90-95% de los casos alguna secuela neurológica a largo plazo: HNS (58%), RM (55%), parálisis cerebral (12%), defectos visuales (22%) (9, 16). Sin embargo, los niños asintomáticos (90%) también pueden desarrollar HNS (6-23%), microcefalia (2%), RM (4%) y coriorretinitis (2.5%), principalmente durante los primeros dos años de vida (17-23) y la HNS incluso puede presentarse hasta los 6 años (4); en ellos la pérdida de audición es progresiva en el 50%, bilateral en el 50% y de aparición tardía en el 20% de los casos. La progresión se pesquisa en promedio a los 18 meses de vida y la presentación tardía puede manifestarse hasta los 7 años de edad (24).

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es asociado a pérdida progresiva de la audición, retraso del desarrollo sicomotor (RDSM), epilepsia, parálisis cerebral y alteraciones visuales en porcentajes no bien definidos.

El cerebro del feto es especialmente vulnerable a las lesiones causadas por el CMV a raíz de la citotoxicidad directa, inflamación y activación de las células de la microglia, siendo uno de los rasgos más característicos de la infección por CMV la ecogenicidad periventricular que evoluciona posteriormente a quistes del cuerno occipital (13).

La causa del RDSM se cree se debe a la sensibilidad de las células del SNC en crecimiento por los efectos apoptóticos y líticos del CMV, llevando a un daño estructural que puede o no ser visible en estudios de neuroimagen (25).

La HNS asociada a la infección por CMV se debería a un daño coclear y del sistema vestibular secundario a la replicación viral y respuesta inmune a la infección (26, 27). Ésta puede presentarse al momento del parto o en forma tardía, y su severidad varía desde pérdida de audición unilateral a frecuencias altas hasta sordera profunda bilateral, siendo frecuentes la progresión y la fluctuación de la enfermedad.

Debido a que la HNS es la secuela más frecuente de la infección congénita por CMV, logra representar el 25% de todos los casos de sordera infantil en Estados Unidos, resultando en la causa de mayor discapacidad pediátrica a largo plazo (4). Su identificación temprana toma relevancia debido a lo potencialmente tratable de la HNS (3).

#### **IV. Diagnóstico de la infección congénita en el recién nacido:**

La sospecha clínica se establece con antecedentes prenatales si es que estos están disponibles. Los RN infectados pueden presentar al nacer diversa sintomatología tal como: trombocitopenia, hepatitis, hepatoesplenomegalia, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, microcefalia, calcificaciones cerebrales, examen neurológico alterado, etc. (2, 4).

Frente a la sospecha, el diagnóstico se basa en la detección de CMV en cultivos acelerados (shell vial) o RPC (reacción de polimerasa en cadena) de muestras de orina y saliva ya que estas presentan altas y constantes concentraciones de CMV; estas deben ser obtenidas idealmente durante las primeras 3 semanas de vida (8, 29-34), ya que, la excreción viral después de ese plazo puede reflejar una infección adquirida (canal del parto o leche materna). El gold standard hasta ahora es la muestra de orina. La RPC para CMV en muestras de sangre almacenada en papel filtro prometió ser un buen método de detección (33), sin embargo, un reciente estudio a gran escala demostró que la RPC en papel filtro tuvo falla para identificar la mayoría de los CMV, obteniéndose una sensibilidad aproximada de un 30% comparándola con muestras de cultivo en saliva (35). El diagnóstico no debe basarse en RCP de sangre ya que, una carga viral negativa no descarta el diagnóstico (47) ya que entre un 10 a 20% de los RN no tienen viremia detectable al momento de la evaluación, si no que más bien es oscilante y puede obtenerse un falso negativo. (46,47)

Como parte complementaria de la evaluación general del paciente debe incluir, recuento hematológico con recuento de plaquetas, pruebas hepáticas (GOT, GPT, GGT, bili total y directa), función renal (BUN, crea), RPC de CMV en este caso como se mencionó no para hacer diagnóstico si no para evaluar carga viral, porque si bien, aún no existe un valor de corte de CV que permita realizar la diferencia entre RN sintomáticos de asintomáticos, se ha observado que aquel RN con viremia >10.000 copias/ml (log 4) al diagnóstico tiene una probabilidad de presentar una enfermedad moderada-severa cercana al 75% y que requiera tratamiento antiviral (48).

Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR): la pesquisa de ADN de CMV en LCR se ha relacionado con la alteración del neurodesarrollo en estudios pequeños, no randomizados de la década de los 90 (49), sin embargo la indicación de punción lumbar en el estudio de un RN con CMVc es aún controversial, especialmente en los RN asintomáticos. Goycochea-Valdivia W et al (50), realizaron un estudio retrospectivo, utilizando la base de datos española de CMVc.

De un total de 136 RN evaluados con punción lumbar y estudio de ADN CMV en LCR, 21 (15,4%) de los RN presentaron un LCR positivo; 17(22%) del grupo sintomático y sólo 4 (6,8%) en pacientes clasificados como asintomáticos. Si bien los 4 pacientes asintomáticos recibieron tratamiento antiviral y presentaron seguimiento a corto plazo para determinar el pronóstico neurológico final, faltan estudios prospectivos para determinar la necesidad de la punción lumbar en el estudio de un RN con CMVc, pero la detección de ADN de CMV hace al menos considerar la necesidad de tratamiento antiviral y en algunos países sobre todo europeos, se recomienda el estudio con punción lumbar para verificar alteraciones en el citoquímico y RPC de CMV (28).

## **V. Tratamiento:**

Debido a que las complicaciones neurológicas asociadas al CMV continúan desarrollándose a lo largo de los primeros 2 años de vida en pacientes infectados congénitamente, la supresión de la replicación del CMV puede prevenir o mejorar algunas de estas secuelas. Hasta ahora los grupos de expertos sólo recomiendan el tratamiento del CMV congénito sintomático. Hace varios años el Grupo Colaborativo Antiviral estableció que el tratamiento por 6 semanas con ganciclovir intravenoso (6 mg/kg cada 12 horas), mostró una clara mejoría en el outcome de audición en RN tratados, siendo el mayor efecto adverso la neutropenia, un efecto secundario conocido de esta droga, que se produjo en dos terceras partes de los RN (39). El mismo grupo posteriormente realizó un estudio farmacocinético que confirmó que el valganciclovir oral en neonatos alcanzó niveles plasmáticos similares al ganciclovir y tenía un perfil de efectos secundarios similares, proporcionando así una opción práctica oral para el tratamiento de la enfermedad por CMV congénita (40). Finalmente la última publicación de este Grupo fue el uso de valganciclovir oral por 6 meses en comparación con el uso clásico de 6 semanas obteniéndose mejoría de la audición y del neurodesarrollo a los 2 años significativamente mejor el grupo de uso por 6 meses. Por otra parte, la incidencia de neutropenia fue similar en los grupos tratados con placebo y valganciclovir tratados entre 6 semanas y 6 meses de tratamiento, lo que sugiere que la neutropenia en los bebés tratados con valganciclovir puede ser al menos en parte atribuible a la infección viral (15). Por lo tanto, los niños con infección congénita por CMV que muestran secuelas neurológicas asociadas al CMV deben recibir tratamiento con valganciclovir y tener controles hematológicos, función renal y pruebas hepáticas (4). Debiera ser vigilado y controlado por infectólogo pediatra.

A pesar que entre 10-20% de los niños asintomáticos pueden desarrollar secuelas como HNS tardía, se necesita aún más estudios para determinar si estos pacientes se beneficiarían con el tratamiento antiviral (4).

## **VI. Prevención:**

Debido a que no existe la vacunación y las opciones de tratamiento antenatal son limitadas, la prevención y/o reducción de CMV congénito debe centrarse en las medidas educativas y de higiene para todas las mujeres en edad fértil. Las mujeres con mayor riesgo de infección primaria incluyen a los trabajadores de cuidado de niños y personas con niños pequeños en el hogar. Todas las mujeres en edad fértil, independientemente de la presencia o ausencia de factores de riesgo, deben ser aconsejados que su riesgo personal de adquisición de CMV puede reducirse significativamente con una higiene adecuada y las prácticas de comportamiento.

Recientemente en relación a este tema Revello y cols proporcionaron los datos de un estudio controlado que proporciona pruebas de que una intervención basada en la de identificación de mujeres embarazadas, CMV seronegativos con educación higiene, previene significativamente la infección materna. A la espera de la vacuna contra el CMV esté disponible, la intervención descrita puede representar una estrategia responsable y aceptable prevención primaria para reducir el CMV congénito.

## VII. Seguimiento:

El seguimiento debe ser por equipo multidisciplinario y dentro de ello lo más importante es el seguimiento por otorrinolaringología, debido a la posibilidad de secuelas tardías o progresión del cuadro inicial. Debiera realizarse un control cada 6 meses los primeros 3 años y posterior anual hasta los 6 años.

Controles de Neurología y oftalmología debieran realizarse en el seguimiento según los hallazgos iniciales encontrados y de acuerdo con lo que determine el especialista e infectólogo pediatra debiera controlar efectos adversos a la terapia, con control semanal por un mes de hemograma, pruebas hepáticas, función renal y se amerita carga viral en sangre con RPC. Luego según hallazgos.

Esta guía está sujeta a cambios, según la actualización de la guía nacional en lo relacionado a CMV, que pronto estará disponible.

### Bibliografía

- 1.- Choudhary A, Pati SK, Patro RK, Deorari AK, Dar L. Comparison of conventional, immunological and molecular techniques for the diagnosis of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in neonates and infants. *Indian J Med Microbiol.* 2015 Feb;33 Suppl:15-9.
- 2.- Stagno S. 1986. Cytomegalovirus infection: a pediatrician's perspective. *Curr Probl Pediatr*; 16 (11):629-67.
- 3.- Kawada J, Torii Y, Kawano Y, Suzuki M, Kamiya Y, Kotani T, et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening. *J Clin Virol.* 2015 Apr;65:41-5.
- 4.- Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42 (1):61-75.
- 5.- Gold E, Nankervis GA. 1982: *Cytomegalovirus*. In: Evans AS, ed. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, New York: Plenum; :167-186.
- 6.-Krech U, Jung M, Jung F. 1971: *Cytomegalovirus Infections of Man*, Basel: S Karger; :28.
- 7.- Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. 1986: Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* ; 256:1904-1908.
- 8.- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. 1982: Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol* ; 25:563-576.
- 9.- Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. 1992. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*;326(10):663-7.
- 10.- Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. 1999. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*;104(1 Pt 1):55-60.

- 11.- Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. 2001. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med*;344(18):1366-71.
- 12.- Revello MG, Gerna G. 2002. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*;15(4):680-715.
- 13.- [Hui L](#), [Wood G](#). Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. [Prenat Diagn](#). 2015 Jan;35(1):1-7.
- 14.- Perlman JM, Argyle C. 1992: Lethal cytomegalovirus infection in preterm infants: clinical, radiological, and neuropathological findings. *Ann Neurol* ; 31:64-68.
- 15.- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43.
- 16.- Harris S, Ahlfors K, Ivarsson S, et al.1984: Congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Ear Hear* ; 5:352-355.
- 17.- Williamson WD, Percy AK, Yow MD, et al. 1990: Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroradiologic and neurodevelopmental abnormalities during the first year. *Am J Dis Child* ; 144:1365-1368.
- 18.- Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. 1997: Ten-year clinical, developmental and intellectual follow up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* ; 99:800-803.
- 19.- Kashden J, Frison S, Fowler K, et al. 1998: Intellectual assessment of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr* ; 19:254-259.
- 20.- Hicks T, Fowler K, Richardson M, et al. 1993: Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr* ; 123:779-782.
- 21.- Spector SA, Merrill R, Wolf D, Dankner WM. 1992: Detection of human cytomegalovirus in plasma of AIDS patients during acute visceral disease by DNA amplification. *J Clin Microbiol* ; 30:2359-2365.
- 22.- Nelson CT, Ista AS, Wilkerson MK, Demmler GJ. 1995: PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* ; 33:3317-3318.
- 23.- Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, et al. 1988: Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis* ; 158:1177-1184.
- 24.- Johansson PJH, Jonsson M, Ahlfors K, et al. 1997: Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis*; 29:465-468.

- 25.- Dahle AJ, McCollister FP, Stagno S, et al. 1979: Progressive hearing impairment in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Speech Hear Disord*; 44:220-229.
- 26.- Stagno S, Reynolds DW, et al. 1977: Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics* ; 59:669-678.
- 27.- Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev.* 2015 Aug 14.
- 28.- Baquero-Artigao F; Grupo\_de\_estudio\_de\_la\_infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Dec;71(6):535-47.
- 29.- Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol.* 2015 Jan;235(2):288-97.
- 30.- Dzierzahowska D, Augustynowicz E, Gzyl A, et al. 1997: Application of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of DNA-HCMV in cerebrospinal fluid of neonates and infants with cytomegalovirus infection. *Neurol Neurochir Pol* ; 31:447-462.
- 31.-Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. 1999: Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol*;14(1):57-66.
- 32.-Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Faldella G. 2006: Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics*;117(1):e76-83.
- 33.- Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V, Dido P, Guidotti P, Corbetta C, Melotti D. 2001: CMV gB genotypes and outcome of vertical transmission: study on dried blood spots of congenitally infected babies. *J Clin Virol*;21(1):75-9.
- 34.- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. 2013: The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 26 (1):86-102.
- 35.- Boppana SB, Ross SA, Novak Z, et al. 2010. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 303: 1375-82.
- 36.- Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. 2011. *N Engl J Med.* Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. Jun 2;364(2):2111-8.
- 37.- Pinninti SG, Ross SA, Shimamura M, Novak Z, Palmer AL, Ahmed A, et al. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CMV and Hearing Multicenter Screening (CHIMES) Study. Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 May;34(5):536-7.

38.- Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Stewart A, et al; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Urine Collection Method for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Aug;34(8):903-5.

39.- Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 Jul;143(1):16-25.

40.- Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15;197(6):836-45.

41.- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005 Sep 29;353(13):1350-62

42.- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3;370(14):1316-26.

43.- Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M; CCPE Study Group. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015 Aug 6;2(9):1205-10.

44.- Yamamoto C Masami, Prado D Priscilla, Wilhelm B Jan, Bradford Russel, Lira P Fernando, Insunza F Alvaro et al . ALTA PREVALENCIA DE IGG ANTI CITOMEGALOVIRUS EN 583 EMBARAZOS: HOSPITAL PADRE HURTADO. *Rev. chil. obstet. ginecol*; 74( 2 ): 102-106. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262009000200006>.

45.- Luchsinger V, Suárez M, Schultz R, et al. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of different socioeconomic strata. *Rev Med Chil*. 1996;124(4):403—408. <http://europepmc.org/abstract/MED/9110478>

46.- Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*.(2008) 197:836—45. doi: 10.1086/528376

47.- Luck SE, Emery VC, Atkinson C, Sharland M, Griffiths PD. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol.* (2016) 82:152–8. doi: 10.1016/j.jcv.2016.07.018.

48.- Smiljkovic M, Le Meur J-Baptiste, Malette B, Boucoiran I, Minsart A-Frédérique, Lamarre V, Tapiero B, Renaud C, Kakkar F, Blood Viral Load in the Diagnostic Workup of Congenital Cytomegalovirus Infection, *Journal of Clinical Virology* 2020 Jan;122:104231,doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.104231>

49.- Atkins, J. T., Demmler, G. J., Williamson, W. D., McDonald, J. M., Ista, A. S., & Buffone, G. J. (1994). Polymerase Chain Reaction to Detect Cytomegalovirus DNA in the Cerebrospinal Fluid of Neonates with Congenital Infection. *Journal of Infectious Diseases*, 169(6), 1334–1337. doi:10.1093/infdis/169.6.1334

50.- Goycochea-Valdivia W, Baquero-Artigao F, del Rosal T, Frick M, Rojo P, Echeverría M et al. for the Spanish Registry of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (REDICCMV) Study Group, Cytomegalovirus DNA Detection by Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid of Infants With Congenital Infection: Associations With Clinical Evaluation at Birth and Implications for Follow-up, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 10, 15 May 2017, Pages 1335–1342, <https://doi.org/10.1093/cid/cix105>

**GUÍAS CLÍNICAS DE RECIÉN NACIDOS**

**UNIDAD DE NEONATOLOGÍA**

**CLÍNICA BUPA REÑACA**

**EDITORAS:**

**DRA. XIMENA ALEGRÍA PALAZÓN**

**DRA. DANIELA SANDINO PIZARRO**

**PRIMERA EDICIÓN AÑO 2021**

VF16

366