

Boletín de la SPAO

Vol. 12, N.º 02, 2022

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
DE ANDALUCÍA ORIENTAL



Boletín de la SPAO

(ISSN: 1988-3420)

Órgano de expresión de la Sociedad de
Pediatría de Andalucía Oriental

Editores Jefe

Julio Romero Gonzalez
Javier Diez-delgado Rubio

Editor Asociado

Jose Antonio Hurtado Suazo

Director honorífico

Gabriel Galdó Muñoz

Consejo editorial

Gabriel Galdó Muñoz
Carlos Ruiz Cosano
María José Miras Baldo
Eduardo Narbona López
José Antonio Hurtado
Carlos Roca Ruiz
Juan Manuel Fernández García
Emilio José García García
José María Gómez Vida
Francisco Giménez Sánchez
Francisco Javier Garrido Torrecillas
Julio Ramos Lizana
José Miguel Ramón Salguero
Enrique Blanca
Antonio Jerez Calero
Pilar Azcón González de Aguilar
José Maldonado Lozano
Carlos Trillo Belizón
María del Mar Vázquez del Rey
Antonio Bonillo Perales
Adolfo Sánchez Marengo
Carlos Jiménez Álvarez
Ana Martínez-Cañabate Burgos
Francisco Girón Caro
José Murcia García
Emilio del Moral Romero
María Angeles Vázquez López
Victor Bolivar Galiano

Almería, España
Paraje de Torreardenas SN
contacto@spao.info

Normas de Publicación en

[http://www.spao.info/Boletin/
normaspublicacion.php](http://www.spao.info/Boletin/normaspublicacion.php)

Publicación trimestral

2-16

Revisión sistemática de los tratamientos coadyuvantes a la hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica

Manuel Caro Juárez, Estefanía Martín Álvarez

17-27

Fluidoterapia intravenosa en pediatría

Jorge Salvador Sánchez, María de los Ángeles Carrasco Pardo,
Rosario Coromoto Rodríguez Mayato, Silvana Fernández Ceballos,
Mateo Díaz Torres, Fernando Sánchez García

28-41

Características de la población infantil con signos de alerta de TEA atendidos en una Unidad de Atención Infantil Temprana

Gallego Iborra A, López-Unzu López A, Del Castillo Aguas G

42-53

Inestabilidad hemodinámica en pediatría Parte II

Laura Vera las Heras, Marina de la Vega de Carranza,
Noelia Moreno Toro



Revisión sistemática de los tratamientos coadyuvantes a la hipotermia terapéutica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica

Manuel Caro Juárez,
Estefanía Martín Álvarez
manuelcarojuarez@gmail.com

Servicio de Pediatría y sus áreas específicas.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada (España).

Conflicto de intereses/Financiación: El autor declara que no presenta conflicto de interés de ningún tipo, y que para este trabajo no ha sido recibida financiación por parte de ningún organismo.

RESUMEN

La Encefalopatía Hipóxico-Isquémica es la causa más frecuente de lesión cerebral en el recién nacido, con una alta tasa de mortalidad y morbilidad neurológica. Actualmente, la Hipotermia Terapéutica es el tratamiento establecido como principal neuroprotector de estos pacientes. Sin embargo, a pesar de los beneficios que ha supuesto este tratamiento, la tasa de morbi-mortalidad continúa siendo elevada. En los últimos años se están estudiando nuevas estrategias terapéuticas con el fin de disminuir el daño neuronal y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo de esta revisión ha sido analizar el efecto sobre la mortalidad y principales comorbilidades de las terapias neuroprotectoras del recién nacido, aplicadas durante la Hipotermia Terapéutica, publicadas en los últimos 10 años. Las terapias neuroprotectoras incluidas son: Eritropoyetina (EPO), Melatonina, Sulfato de Magnesio, Xenón, Alopurinol, N-Acetilcisteína, los fármacos antiepilépticos y el trasplante de células de cordón umbilical.

Se concluye que, a día de hoy, existen múltiples alternativas terapéuticas en cuyo conocimiento se debe avanzar para disminuir la morbi-mortalidad asociada a la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica, ya que los resultados son limitados. La principal limitación de estas publicaciones es el número reducido de pacientes incluidos. Sin embargo, hasta el momento actual, la EPO es la opción terapéutica que está ofreciendo mejores resultados. Son necesarios estudios más amplios para establecer una mejor evidencia.

INTRODUCCIÓN

El parto resulta un momento muy importante de cambio del feto, que depende de su madre para el intercambio gaseoso y la nutrición a través de la placenta, al bebé que pasa a la vida extrauterina

y debe empezar a respirar por sí mismo. Afortunadamente, la mayoría de los partos transcurren sin incidencias, y se producen sin detrimento para la madre y el recién nacido. Sin embargo, existe la posibilidad de producirse un daño cerebral neonatal por un evento hipóxico alrededor del nacimiento. Esta hipoxia provoca un estado anormal a nivel global (depresión respiratoria, hipotensión, coagulopatía...), con especial importancia de la clínica a nivel de sistema nervioso central (disminución del estado de conciencia, crisis epilépticas, tono muscular y reflejos alterados), definido como encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)¹.

A nivel molecular^{2, 3, 4, 5}, la EHI se debe a un déficit tan importante en la entrega de oxígeno y sustratos energéticos, como para que las neuronas y las células de la glía se desestabilicen a nivel homeostático (fase primaria). Posteriormente, durante las primeras 6 horas, algunas de estas células presentan una recuperación progresiva del metabolismo oxidativo (fase latente). A partir de las 6-12 horas del evento, se produce fallo de esta compensación, asociando cascadas inflamatorias, con liberación de radicales libres y aumento de neurotransmisores inflamatorios, que conducen a una muerte celular en las siguientes horas o días (segunda fase).

Esta situación se puede traducir en el fallecimiento del paciente durante el período neonatal, o en comorbilidades a lo largo de su vida, sobre todo a nivel neurológico: parálisis cerebral, discapacidad intelectual, epilepsia, autismo...³.

A nivel mundial, dependiendo de la serie, la incidencia de la EHI puede ser de 1-8/1000 recién nacidos vivos. En España, en los últimos años, esta incidencia se encuentra en 0.77/1000 recién nacidos vivos⁴.

La estrategia más comúnmente utilizada para el tratamiento de un recién nacido diagnosticado de EHI es la hipotermia terapéutica (HT). En diferen-

tes estudios, se ha demostrado que, en recién nacidos a término que sufren EHI (incluso con edad gestacional superior a las 35 semanas⁷), disminuir la temperatura central a 33.5°C durante las primeras 72 horas de vida tiene un efecto neuroprotector, disminuyendo la tasa metabólica neuronal y la cascada inflamatoria durante la fase latente, consiguiendo así disminuir las tasas de mortalidad y comorbilidad neurológica en los años posteriores^{3, 7, 8, 9, 10, 11, 12}.

Sin embargo, a pesar de la HT, muchos de estos recién nacidos fallecen o desarrollan lesiones cerebrales. Por ello, en los últimos años se están descubriendo, estudiando y desarrollando nuevas estrategias terapéuticas, basadas en la fisiopatología de la EHI, para conseguir disminuir el daño neuronal y así mejorar la calidad de vida a corto, medio y largo plazo de estos pacientes y sus respectivas familias^{13, 14}.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es analizar la mejoría en la supervivencia y la disminución de las comorbilidades que ofrecen las nuevas estrategias terapéuticas que se están estudiando a día de hoy en recién nacidos que sufren de EHI, en coadyuvancia a la HT; frente al manejo actual de estos pacientes solo con HT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios elegibilidad

En cuanto al diseño del estudio, en esta revisión sistemática se han incluido ensayos clínicos (aleatorizados y no), revisiones sistemáticas y metaanálisis, quedando excluidos reportes sobre casos clínicos, series de casos, estudios de cohortes y similares. Se restringe a los artículos publicados en idiomas castellano e inglés, entre los años 2011 a 2021.

Estos documentos incluyen estudios experimentales en animales, con objeto de probar la eficacia y seguridad de los tratamientos en estudio. Las investigaciones en humanos incluyen pacientes recién nacidos, con edad gestacional mayor a las 35 semanas y con criterios de EHI en tratamiento con HT.

Como intervenciones, en los estudios se recogen diferentes fármacos que, en coadyuvancia con la HT, tienen como objetivo tratar a un recién nacido que sufre un evento isquémico grave, y mejorar sus resultados a nivel de morbilidad y mortalidad, y pronóstico a nivel neuroprotector, frente a aquellos recién nacidos solo tratados con HT.

Así, las variables prioritarias recogidas son la disminución en cuanto a mortalidad y la mejoría en el desarrollo neurológico en estos pacientes, mejorando resultados en escalas neurológicas: parálisis cerebral con el sistema de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS), desarrollo cognitivo y psicomotor con la escala Bayley o la escala de Denver, escala Tardieu de espasticidad, etc. Las variables secundarias son:

- Durante el periodo postnatal y durante el ingreso hospitalario:
 - a. Disminuir la morbilidad.
 - b. Disminuir el número de crisis epilépticas, clínicas y electroencefalográficas.
 - c. Disminuir las lesiones a nivel cerebral, en neuroimagen.
- Durante los subsiguientes años de vida:
 - a. Disminuir la morbilidad.

Estrategia de búsqueda

Las bases de datos bibliográficas consultadas son PubMed y Cochrane Central Register of Controlled Trials (que utiliza registros que provienen de PubMed y Embase). Se ha realizado la búsqueda en los

meses de enero-marzo de 2021, acotándose a artículos publicados en los 10 últimos años.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y palabras relacionadas con la EHI y la HT en recién nacidos: *Infant, Newborn; Intensive Care, Neonatal; Hypoxia-Ischemia, Brain; Hypothermia, Induced*. A su vez, a estas palabras clave, se le han sumado varios términos relacionados con soporte hemodinámico, respiratorio, neurológico, nutricional, hematológico y frente a infecciones: *Development; Parenteral Nutrition; Enteral Nutrition; Breast Feeding; Epilepsy; Seizures; Ventilation; Pulmonary Ventilation; Ventilatory Support; Oxygen; Deep Sedation; Analgesics, Opioids; Inotropic agents, Cardiotoxic Agents; Sympathomimetics; Fluid Therapy; Melatonin; Erythropoietin; Acetylcysteine; Anti-Bacterial Agents; Infection*.

Para asegurar que se incluyen los artículos más relevantes, se ha realizado una búsqueda pormenorizada de los artículos relacionados con este tema, escritos por los principales autores encontrados.

Proceso de selección

El autor ha revisado los títulos y resúmenes de todos los artículos encontrados bajo los criterios comentados en la búsqueda bibliográfica. Se han obtenido los textos completos de los artículos que pudieran cumplir los criterios de elegibilidad, y se han revisado uno por uno. Se han excluido to-

dos los artículos que no tenían como objetivo las variables resultados expuestos en los criterios de elegibilidad. No se ha excluido ningún artículo atendiendo a los autores ni a las instituciones que han realizado los estudios.

Resumen de los datos

Se han descrito aquellos fármacos estudiados por sus posibles efectos neuroprotectores en la EHI.

Posibles limitaciones y sesgos

Este artículo de revisión se ha realizado exponiendo todos los estudios encontrados en la búsqueda bibliográfica, sin restringir por número de pacientes. Gracias a ello, se intenta no pasar ninguna nueva estrategia por alto. Pero la mayoría de los estudios realizados presenta pocos pacientes, con lo cual puede que los resultados no sean extrapolables, a pesar de ser estadísticamente significativos.

Además, se ha restringido la búsqueda a los estudios publicados en los últimos 10 años. Si existen otras líneas de tratamiento, previamente estudiadas, pero no desarrolladas en ese intervalo de tiempo, no se han encontrado.

Se han consultado las bases de datos de PubMed y Cochrane Databases, por lo que, si existe algún otro estudio no reflejado en estas bases de datos, no ha sido recogido.

Resultados

— PubMed (acotando por tipo de estudio *Clinical Trials, Metaanalysis and Reviews* y por tiempo *last 10 years*):

Resultados	Incluidos	Excluidos
<i>Newborn and Hypothermia and Development</i> : 169	48	121
<i>Newborn and Hypothermia and (Nutrition or Parenteral Nutrition or Enteral Nutrition or Feeding or Breast feeding)</i> : 45	2	43
<i>Newborn and Hypothermia and (supportive care or intensive care)</i> : 215	6	209
<i>Newborn and Hypothermia and (Seizures or Epilepsy)</i> : 70	8	62
<i>Newborn and Hypothermia and (Opioids or Morphine or sedation or pain)</i> : 28	3	25
<i>Newborn and Hypothermia and (Fluid therapy or renal)</i> : 19	2	17
<i>Newborn and Hypothermia and Infection</i> : 50	3	47
<i>Newborn and Hypothermia and Erythropoietin</i> : 39	0	39
<i>Newborn and Hypothermia and Melatonin</i> : 17	1	16
<i>Newborn and Hypothermia and Magnesium</i> : 18	0	17
<i>Newborn and Hypothermia and (Umbilical or Umbilical Cells)</i> : 30	3	27
<i>Newborn and Hypothermia and Acetylcysteine</i> : 3	1	2

— COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS (acotando por *Ensayos* y por tiempo desde 01/01/2011 hasta 31/03/2021):

Resultados	Incluidos	Excluidos
<i>Newborn and Hypothermia and Development</i> : 133	0	133
<i>Newborn and Hypothermia and (Nutrition or Parenteral Nutrition or Enteral Nutrition or Feeding or Breast feeding)</i> : 9	1	8
<i>Newborn and Hypothermia and (Inotropic or cardiotoxic agents)</i> : 6	1	5
<i>Newborn and Hypothermia and (Seizures or Epilepsy)</i> : 55	2	53
<i>Newborn and Hypothermia and (Opioids or Morphine or sedation or pain)</i> : 25	0	25
<i>Newborn and Hypothermia and (Fluid therapy or renal)</i> : 41	0	41
<i>Newborn and Hypothermia and Infection</i> : 39	0	39
<i>Newborn and Hypothermia and Erythropoietin</i> : 28	0	28
<i>Newborn and Hypothermia and Melatonin</i> : 8	2	6
<i>Newborn and Hypothermia and Magnesium</i> : 8	3	5
<i>Newborn and Hypothermia and (Umbilical or Umbilical Cells)</i> : 43	0	43
<i>Newborn and Hypothermia and Acetylcysteine</i> : 0	0	0

DISCUSIÓN

Eritropoietina

La eritropoietina (EPO) es la hormona glucoproteíca, sintetizada en el hígado fetal y el riñón adulto, encargada de la producción de eritrocitos. Ante un déficit de oxígeno, aumenta la síntesis de EPO, que se une al receptor de EPO (EPOr) de células progenitoras eritrocitarias. Así, en última instancia, activa los genes responsables de la supervivencia, proliferación y diferenciación celular, aumentando el número de eritrocitos¹⁵.

En los últimos años, se ha demostrado que existen otras células capaces de producir EPO y presentar EPOr sensibles a la hipoxia, especialmente en el sistema nervioso central (como neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, células endoteliales y de la microglía), que mejoran el consumo y las reservas de oxígeno. La EPO disminuye el daño cerebral, modulando la expresión de radicales libres de oxígeno, disminuyendo el efecto apoptótico, promoviendo la neurogénesis y favoreciendo la revascularización del cerebro isquémico^{15,16}.

En algunos estudios en animales, se ha demostrado que el efecto de una o varias dosis de EPO (ya sea en su forma recombinante o en su forma análoga, Darbepoetina), en recién nacidos que sufren de EHI, reduce el volumen cerebral infartado o la puntuación en la escala de daño cerebral ocasionado en los primeros días, mejora la función sensorial y motora, la memoria y el comportamiento a largo plazo^{15,17}. En adyuvancia a la HT, existen estudios que recogen que la EPO disminuye la mortalidad¹⁵.

A nivel analítico, Lv et al recogieron la disminución en los niveles de proteína Tau (proteína específica de las neuronas que aumenta a causa de lesiones cerebrales) durante el tratamiento con EPO en neonatos con EHI, frente a controles. Esto se relacionaba con una mejoría a nivel de exploración neurológica durante las primeras semanas, aunque

no se demostró una mejoría significativa en cuanto a los resultados clínicos a los 9 meses de vida¹⁸.

Wu et al, en 2015, recogieron los resultados de un ensayo clínico en fase II en recién nacidos que padecieron de EHI (NEATO), mostrando mejoría a nivel clínico y en neuroimagen en la primera semana en los pacientes tratados con altas dosis de EPO (1000 UI/kg). Sin embargo, tras 1 año de seguimiento, no encontraron diferencias a nivel motor y de comportamiento con el grupo placebo^{19,20}.

En neonatos humanos, algunos estudios recogen mejores resultados en cuanto a mortalidad, y a desarrollo neurológico a corto y largo plazo, en pacientes con EHI tratados con EPO, con o sin HT^{15,21}. Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar mejoría a nivel de desarrollo neurológico en animales tratados con EPO, de forma adyuvante o no a la HT, frente a controles¹⁵.

El efecto secundario más probable de la EPO es la producción de un aumento excesivo del Hematocrito en sangre, pudiendo este ser causa de daño cerebral. Sin embargo, los estudios reflejan que no existe mayor tasa de complicaciones ni efectos secundarios clínicamente significativos^{15,19,21,22,23}.

Las cuestiones que se plantean en los últimos estudios son demostrar la eficacia de la EPO aumentando las series, qué dosis de EPO administrar y su farmacocinética en función de la edad gestacional, el peso al nacimiento, y la coadyuvancia con la HT^{15,22,24}. Actualmente, existen ensayos clínicos con este objetivo, como los de Wu et al (NEATO), y Liley et al (PAEAN).

Melatonina

La Melatonina es una hormona producida en la glándula pineal, derivada de la Serotonina. Es conocida por ser la hormona principal que regula los ritmos circadianos de sueño, aunque también interviene

en el neurodesarrollo, la función visual, cerebrovascular... Y, además, presenta efecto inmunomodulador: es antioxidante, de forma directa, neutralizando radicales libres del oxígeno y el nitrógeno, y de forma indirecta, activando enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa...); es antiinflamatoria, por sí misma y disminuyendo enzimas proinflamatorias; y modula la apoptosis^{25, 26}.

Por todo ello, se ha propuesto como agente neuroprotector y se han realizado algunos estudios en animales, que revelan que sujetos afectados de EHI tratados con Melatonina presentan mejores resultados a nivel neurológico (menor alteración del comportamiento, menores déficits en aprendizaje, mejoría en EEG...) y analítico (disminución en parámetros inflamatorios y proapoptóticos) que los no tratados con Melatonina^{25, 27}.

En humanos, se han realizado algunos estudios. Aly et al recogieron en 2015 la diferencia entre neonatos con EHI tratados con HT y Melatonina vía oral, frente a los tratados solo con HT. Analíticamente, se evidenció una disminución en cuanto a la actividad de la Superóxido Dismutasa y al Óxido Nítrico en los días siguientes al inicio del tratamiento con Melatonina, y una mejoría a nivel desarrollo neurológico a los 6 meses de vida²⁸. Ahmad et al, en un estudio similar, objetivaron una disminución de mortalidad en los pacientes tratados con Melatonina frente a los que no, sobre todo en pacientes con EHI grave²⁹. Jérez Calero et al solo encuentran mejoría en el apartado cognitivo del test Bailey III (escala de desarrollo psicomotor) a los 18 meses de vida, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas a nivel motor ni en el lenguaje, en pacientes con EHI tratados con HT y Melatonina vía intravenosa, comparados con pacientes solo tratados con HT³⁰.

Los estudios en proceso se cuestionan la farmacocinética de la Melatonina exógena, así como la dosificación y la duración del tratamiento más eficaz y segura para pacientes que sufren EHI.

Sulfato de Magnesio

El Magnesio es un ion relacionado con múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos (metabolismo energético, síntesis de ácidos nucleicos, regulación de excitabilidad cardíaca y tono vasomotor...).

El Sulfato de Magnesio es un fármaco ampliamente utilizado en mujeres embarazadas para prevenir crisis epilépticas en pacientes con preeclampsia y, como neuroprotector fetal, en embarazadas con riesgo de sufrir parto prematuro. Se han propuesto diferentes mecanismos para este efecto neuroprotector (estabilizador de la circulación cerebral, previene la sobreexcitación neuronal y bloquea neurotransmisores excitadores como el glutamato, tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios), pero no se ha podido demostrar la preponderancia de ninguno^{3, 31, 32}. Sin embargo, el efecto como neuroprotector postnatal ha sido poco revisado en la actualidad, debido a los numerosos efectos adversos que puede provocar (hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, sedación...)^{32, 33}.

En algunos estudios en animales, se ha objetivado una disminución del volumen cerebral lesionado utilizando Sulfato de Magnesio asociado, o no, a la HT. Sin embargo, existen todavía pocos estudios en recién nacidos humanos, con resultados a favor o en contra³³. Rahman et al no recogen diferencias significativas clínica ni estadísticamente entre recién nacidos con EHI bajo tratamiento con HT asociando Sulfato de Magnesio, frente a controles que no eran tratados con Sulfato de Magnesio; aunque tampoco recogen un aumento de los efectos secundarios³⁴.

Xenón

El Xenón es un gas noble utilizado como anestésico, gracias a su efecto inhibitor del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) y de la bomba de Calcio de la membrana plasmática de las neuro-

nas, disminuyendo el intercambio iónico a través de la membrana neuronal. También se ha demostrado su efecto como antiapoptótico, activador de factores de crecimiento e inmunomodulador de citoquinas inflamatorias, por lo que se han realizado múltiples estudios en animales donde se demuestra su efecto neuroprotector a nivel clínico e histopatológico, con o sin adyuvancia de HT. Es un fármaco seguro, sin presentar apenas efectos secundarios, pero la mayor problemática del Xenón es su escasez dentro de la atmósfera terrestre y eso provoca un alto coste a la hora de introducirlo en un circuito de ventilación mecánica^{31, 35, 36, 37}.

En humanos adultos, también existen diversos estudios sobre el uso de Xenón como neuroprotector en la parada cardiorrespiratoria y durante la anestesia, sin apreciar mejoría estadística ni clínicamente significativa entre pacientes tratados con Xenón o no³⁸.

En la última revisión de Cochrane Library en la EHI, solo se incluye el ensayo clínico TOBY-Xe de Azzopardi et al (2016), descartando un subestudio anidado, no aleatorizado, del mismo³⁹. En el estudio de Azzopardi et al, se analizan las diferencias entre neonatos con EHI en tratamiento con HT, con o sin Xenón inhalado en coadyuvancia, sin poder hallar beneficio en aquellos pacientes tratados con Xenón⁴⁰.

Alopurinol

El Alopurinol es un fármaco muy utilizado como inhibidor de la xantina oxidasa, lo que disminuye los niveles de ácido úrico, sobre todo en la gota y en enfermedades oncológicas. La inhibición de la xantina oxidasa también evita la liberación de radicales libres. Por ello, se ha propuesto como fármaco neuroprotector a altas dosis, demostrando su beneficio en animales^{31, 41, 42}.

Sin embargo, en neonatos que sufren de EHI solo se ha demostrado efecto beneficioso en un estudio de 2 ensayos clínicos realizados por Kaandorp et al. En estos, se comparaba el potencial efecto beneficioso a largo plazo de tratar con Alopurinol a recién nacidos con EHI, frente a aquellos no tratados. No se pudo demostrar un efecto beneficioso al tratar con Alopurinol, aunque sí se encontró al estratificar los pacientes por gravedad de EHI: entre los casos moderados (no graves) disminuyó la mortalidad y las alteraciones del desarrollo neurológico a largo plazo⁴³. En estudios previos se ha podido verificar que es seguro tratar con Alopurinol a recién nacidos, aunque no se ha podido evidenciar beneficio, con o sin HT coadyuvante⁴².

N-Acetilcisteína

La N-Acetilcisteína es un fármaco prometedor que se está estudiando actualmente como neuroprotector, siendo sustrato del glutatión, una proteína que disminuye la producción de radicales libres del oxígeno y que, por tanto, reduce la apoptosis celular. Ha demostrado ser eficaz en animales con EHI e inflamación neuronal⁴⁴. En neonatos humanos se está comenzando a investigar. Moss et al reportaron en 2018 la capacidad de la N-Acetilcisteína de aumentar los niveles de Glutatión en zonas cerebrales con disminución del mismo, tras un evento hipóxico-isquémico⁴⁵. Pero se precisan más estudios, sobre todo a nivel de evolución neurológica de este tipo de pacientes.

Fármacos antiepilépticos

Las crisis epilépticas aumentan la tasa de demanda metabólica celular y la liberación de neurotransmisores excitatorios, que en el contexto de la EHI se asocia a mayor mortalidad neuronal y secuelas neurológicas. No es objetivo de este trabajo definir el manejo de las crisis epilépticas neonatales, ni

comparar la eficacia de los distintos fármacos anti-epilépticos, por lo que se han seleccionado aquellos estudios que se centran en mejorar el neurodesarrollo de los neonatos con EHI, asociados o no a la HT.

Muchos estudios señalan que la HT disminuye tanto el número como la duración de las crisis, pero por sí misma no las yugula^{46,47}. Por lo que, se recomienda iniciar terapia antiepiléptica cuando aparecen las crisis. Los últimos estudios tratan de evidenciar la mejoría en cuanto a resultados neurológicos, en neonatos con EHI, de la terapia sinérgica entre fármacos antiepilépticos y la HT, frente a cada una de estas estrategias por separado⁴⁸.

Teóricamente, la HT altera la farmacocinética de los diferentes antiepilépticos, disminuyendo su absorción, distribución o aclaramiento; además, muchos pacientes se encuentran en una situación de fallo multiorgánico debido a la propia EHI, con disminución de la función renal y hepática^{46, 48, 49, 50}. Por lo que algunos trabajos inicialmente se proponen definir la dosificación adecuada de los fármacos, para evitar el aumento efectos adversos. En el caso del Fenobarbital no se demuestra una diferencia estadística ni clínicamente significativa a la hora de comparar su farmacocinética en pacientes bajo HT^{50, 51}.

El Fenobarbital es uno de los principales antiepilépticos utilizados en el tratamiento de las crisis neonatales. Barks et al, en una revisión de estudios en animales y recién nacidos, refieren su efecto neuroprotector como depresor de la demanda metabólica cerebral, del edema cerebral y como antioxidante; con lo que se consiguen mejores resultados a nivel de exploración clínica, sensorial y motora, y menores puntuaciones en escalas de neuropatología⁵². Van den Broek et al también refieren mejora del efecto neuroprotector de la HT al asociar Fenobarbital, también mejorando el patrón electroencefalográfico⁵¹.

El Topiramato es un antiepiléptico que bloquea algunos receptores del ácido gamma-amino butírico (GABA) y en algunos estudios en animales se ha demostrado su efecto como neuroprotector, disminuyendo el daño cerebral y mejorando resultados a nivel de comportamiento^{48, 53, 54}.

Filippi et al reclutaron recién nacidos con EHI para comparar los efectos del Topiramato, en asociación con HT, frente a la HT solo. Aunque pudieron demostrar seguridad en cuanto a su uso, no pudieron demostrar diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a mortalidad, desarrollo neurológico en los primeros 18 meses de vida, ni en neuroimagen⁵⁴.

Nuñez Ramiro et al no encontraron diferencias significativas a nivel de crisis epilépticas (en número, duración, ni características) ni de neuroimagen (RMN), entre pacientes tratados con Topiramato frente a controles. Una de sus mayores limitaciones es que, por seguridad, utilizaron dosis bajas de Topiramato, por lo que solo consiguieron niveles terapéuticos en el 75% de los casos a las 48 horas de vida⁵³.

Pressler et al en 2015 intentaron asociar a recién nacidos con EHI, en tratamiento con HT y ante una primera crisis epiléptica tratada con Fenobarbital sin resultado, el diurético Bumetanida que tiene propiedades antiepilépticas a dosis elevadas (normalmente, como diurético se utiliza a 0.05-0.1mg/kg; a dosis antiepilépticas se ha probado a 0.1-0.3mg/kg). Sin embargo, presentaron 3 pacientes con alteraciones a nivel auditivo, por lo que, ante la posibilidad de que fuera un efecto adverso derivado de la utilización de Bumetanida, se detuvo el estudio. Con los resultados rescatados no se objetivó una disminución significativa en el número de crisis⁵⁵.

Otros antiepilépticos han sido estudiados (como el Midazolam o la Fenitoína), sin apreciar beneficios

claros a nivel neurológico o presentando aumento de efectos adversos en coadyuvancia con la HT, por lo que tampoco se ha encontrado estudios en recién nacidos⁴⁸.

Células de cordón umbilical

En los últimos años se está estudiando la posibilidad de autotrasplantar células multipotenciales sanguíneas del propio cordón umbilical al recién nacido que sufre de EHI. La base fisiológica de este tratamiento reside en la capacidad que tienen estas células para poder transformarse en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, células de la glía y células endoteliales, y así ayudar al cerebro isquémico a regenerarse, modular la respuesta inflamatoria, evitar la apoptosis y mejorar su flujo sanguíneo^{56, 57, 58, 59, 60}.

En algunos modelos animales ya se había comprobado previamente, por lo que Cotten et al realizaron un ensayo, comprobando que era factible y seguro trasplantar células propias de la sangre de cordón a neonatos con EHI bajo HT en 2014. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad y neurodesarrollo al 1 año de vida, entre neonatos autotrasplantados y controles no autotrasplantados⁵⁸.

En 2018, Lee et al trasplantaron células sanguíneas humanas de cordón umbilical preacondicionadas en medio hipóxico a ratas que habían sufrido un evento hipóxico-isquémico. Observaron que estas ratas presentaban mayor migración de estas células hacia el sistema nervioso central, menor apoptosis neuronal, mayor integridad vascular cerebral y mejores resultados neurológicos a nivel de comportamiento y motricidad, que ratas no trasplantadas. Además, comprobaron que en las ratas trasplantadas se producía un aumento significativo de genes asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos⁵⁹. En un

estudio similar, Yu et al observaron que las ratas trasplantadas con células de cordón umbilical humano presentaban una reducción del daño cerebral a nivel clínico e histológico, menor cantidad de citoquinas inflamatorias que producen apoptosis y mayor preservación de la microvasculatura cerebral⁶¹.

Actualmente, se encuentran en proceso varios proyectos que estudian el potencial beneficio neuroprotector de las células multipotenciales de cordón umbilical en neonatos que sufren EHI. Incluso algún estudio se propone realizar el trasplante en recién nacidos prematuros, de edad gestacional menor a las 35 semanas⁶¹.

CONCLUSIONES

A pesar de todo lo estudiado hasta ahora, la EHI sigue siendo un desafío para la Neonatología actual. La evidencia disponible ha demostrado que la HT protege a los recién nacidos de daños a todos los niveles. Aun así, sigue existiendo un alto riesgo de mortalidad y complicaciones a nivel neurológico.

Por ello, los nuevos estudios que se están publicando tienen como objetivo encontrar nuevas estrategias terapéuticas para mejorar las tasas de supervivencia y disminuir las comorbilidades. Tienen una mayor relevancia los trabajos basados en terapias farmacológicas capaces de actuar en distintos puntos de las cascadas bioquímicas inflamatorias, principalmente a nivel cerebral.

Actualmente, la EPO es la opción terapéutica que ofrece mejores resultados en términos de reducción de mortalidad y daño neurológico en los trabajos revisados, y en la que más investigaciones se están centrando. En los próximos años, serán necesarios nuevos estudios para definir su indicación, dosificación, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol*. 2018; 45: 357-375. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.015.
2. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2019; 162: 217-237. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00010-2.
3. Yildiz EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17: 449-459. doi: 10.1080/14737175.2017.1259567.
4. Nuñez A, Benavente I, Blanco D, Boix H, Cabañas F, Chaffanel M, Fernández-Colomer B, Fernández-Lorenzo JR, Loureiro B, Moral MT, Pavón A, Tofé I, Valverde E, Vento M; co-investigadores del ensayo clínico. Estrés oxidativo en la asfisia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica [Oxidative stress in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 88: 228.e1-228.e9. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.05.005.
5. Moral Y, Robertson NJ, Goni-de-Cerio F, Alonso-Alconada D. Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica de la neurogénesis [Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis]. *Rev Neurol*. 2019 Jan 1; 68(1): 23-36.
6. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, Benavente-Fernández I, Lubián-López S, Grupo de Trabajo EHI-ESP. Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89: 12-23.
7. Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91: 78-83. doi: 10.1016/j.jped.2015.07.004.
8. McAdams RM, Juul SE. Neonatal Encephalopathy: Update on Therapeutic Hypothermia and Other Novel Therapeutics. *Clin Perinatol*. 2016; 43: 485-500. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.007.
9. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, Gunn AJ. Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19: 2. doi: 10.1007/s11910-019-0916-0.
10. Natarajan G, Laptook A, Shankaran S. Therapeutic Hypothermia: How Can We Optimize This Therapy to Further Improve Outcomes? *Clin Perinatol*. 2018; 45: 241-255. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.010.
11. Solevåg AL, Schmolzer GM, Cheung PY. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med*. 2019; 142: 113-122. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028.
12. Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. Comparative Efficacy and Safety of Neuroprotective Therapies for Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Network Meta-Analysis. *Front. Pharmacol*. 2019; 10: 1221. doi: 10.3389/fphar.2019.01221.
13. Singhi S, Johnston M. Recent advances in perinatal neuroprotection. *F1000Res*. 2019; 8: 2031. doi: 10.12688/f1000research.20722.1.
14. Zhou KQ, Davidson JO, Bennet L, Gunn AJ. Combination treatments with therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic neuroprotection. *Dev Med Child Neurol*. 2020; 62: 1131-1137. doi: 10.1111/dmcn.14610.

15. Oorschot DE, Sizemore RJ, Amer AR. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1487. doi: 10.3390/ijms21041487.
16. Gonzalez FF. Neuroprotection Strategies for Term Encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol.* 2019; 32: 100773. doi: 10.1016/j.spn.2019.08.009.
17. Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2019; 47: 478-489. doi: 10.1515/jpm-2018-0360.
18. Lv HY, Wu SJ, Wang QL, Yang LH, Ren PS, Qiao BJ, Wang ZY, Li JH, Gu XL, Li LX. Effect of erythropoietin combined with hypothermia on serum tau protein levels and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neural Regen Res.* 2017; 12: 1655-1663. doi: 10.4103/1673-5374.217338.
19. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, Van Meurs KP, Rogers EE, Gonzalez FF, Comstock BA, Juul SE, Msall ME, Bonifacio SL, Glass HC, Massaro AN, Dong L, Tan KW, Heagerty PJ, Ballard RA. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics.* 2016; 137: e20160191. doi: 10.1542/peds.2016-0191.
20. Mulkey SB, Ramakrishnaiah RH, McKinstry RC, Chang T, Mathur AM, Mayock DE, Van Meurs KP, Schaefer GB, Luo C, Bai S, Juul SE, Wu YW. Erythropoietin and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Volume of Acute Brain Injury and 1-Year Neurodevelopmental Outcome. *J Pediatr.* 2017; 186: 196-199. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.053.
21. Malla RR, Asimi R, Teli MA, Shaheen F, Bhat MA. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol.* 2017; 37: 596-601. doi: 10.1038/jp.2017.17.
22. Baserga MC, Beachy JC, Roberts JK, Ward RM, DiGeronimo RJ, Walsh WF, Ohls RK, Anderson J, Mayock DE, Juul SE, Christensen RD, Loertscher MC, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarelli MG, Yoder BA. Darbepoetin administration to neonates undergoing cooling for encephalopathy: a safety and pharmacokinetic trial. *Pediatr Res.* 2015; 78: 315-22. doi: 10.1038/pr.2015.101.
23. Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, Juul SE, Chang T, Mayock DE, Durand DJ, Song D, Barkovich AJ, Ballard RA, Wu YW. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 657-62. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.010.
24. Frymoyer A, Juul SE, Massaro AN, Bammler TK, Wu YW. High-dose erythropoietin population pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pediatr Res.* 2017; 81: 865-872. doi: 10.1038/pr.2017.15.
25. Cardinali DP. An Assessment of Melatonin's Therapeutic Value in the Hypoxic-Ischemic Encephalopathy of the Newborn. *Front Synaptic Neurosci.* 2019; 11: 34. doi: 10.3389/fnsyn.2019.00034.
26. Balduini W, Weiss MD, Carloni S, Rocchi M, Sura L, Rossignol C, Longini M, Bazzini F, Perrone S, Ott D, Wadhawan R, Buonocore G. Melatonin pharmacokinetics and dose extrapolation after enteral infusion in neonates subjected to

- hypothermia. *J Pineal Res.* 2019; 66: e12565. doi: 10.1111/jpi.12565.
27. Robertson NJ, Lingam I, Meehan C, Martinello KA, Avdic-Belltheus A, Stein L, Tachrount M, Price D, Sokolska M, Bainbridge A, Hristova M, Fleiss B, Kramer BW, Gressens P, Golay X. High-Dose Melatonin and Ethanol Excipient Combined with Therapeutic Hypothermia in a Newborn Piglet Asphyxia Model. *Sci Rep.* 2020; 10: 3898. doi: 10.1038/s41598-020-60858-x.
28. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, Elbatch M, Hamisa M, El-Mas-had AR. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol.* 2015; 35:186-91. doi: 10.1038/jp.2014.186.
29. Ahmad QM, Chishti AL, Waseem N. Role of melatonin in management of hypoxic ischaemic encephalopathy in newborns: A randomized control trial. *JPMA.* 2018; 68: 1233-37.
30. Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi Á, Fernández-Marín CE, Narbona-López E, Uberos-Fernández J, Muñoz-Hoyos A. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21: 647-655. doi: 10.1097/PCC.0000000000002346.
31. McNally MA, Soul JS. Pharmacologic Prevention and Treatment of Neonatal Brain Injury. *Clin Perinatol.* 2019; 46: 311-325. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.006.
32. Jameson RA, Bernstein HB. Magnesium Sulfate and Novel Therapies to Promote Neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2019; 46: 187-201. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.008.
33. Tagin M, Shah PS, Lee K-S. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2013; 33: 663-669. doi:10.1038/jp.2013.65
34. Rahman SU, Canpolat FE, Oncel MY, Evli A, Dilmen U, Parappil H, Anabrees J, Hassan K, Khas-haba M, Noor IA, Lum LCS, Siham A, Akar M, Tuzun H, Rahmani A, Rahman M, Haboub L, Rijims M, Jaafar R, Key LY, Tagin M, on behalf of the Mag Cool Study Group. Multicenter Randomized Controlled Trial of Therapeutic Hypothermia Plus Magnesium Sulfate Versus Therapeutic Hypothermia Plus Placebo in the Management of Term and Near-term Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy (The Mag Cool Study): A Pilot Study. *J Clin Neonatol.* 2015; 4: 158-163. DOI: 10.4103/2249-4847.159863.
35. Rüegger CM, Davis PG, Cheong JL. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 20;8(8):CD012753. doi: 10.1002/14651858.CD012753.pub2.
36. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, Sabir H, Thoresen M. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics.* 2014; 133: 809-18. doi: 10.1542/peds.2013-0787.
37. Dingley J, Liu X, Gill H, Smit E, Sabir H, Tooley J, Chakkarapani E, Windsor D, Thoresen M. The feasibility of using a portable xenon delivery device to permit earlier xenon ventilation with therapeutic cooling of neonates during ambulance retrieval. *Anesth Analg.* 2015; 120: 1331-6. doi: 10.1213/ANE.0000000000000693.
38. Law LS, Lo EA, Chan CC, Gan TJ. Neurologic and cognitive outcomes associated with the clinical use of xenon: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anaesth.* 2018; 65: 1041-1056. doi: 10.1007/s12630-018-1163-6.
39. Azzopardi D, Robertson NJ, Kapetanakis A, Griffiths J, Rennie JM, Mathieson SR, Edwards AD. Anticonvulsant effect of xenon on neo-

- natal asphyxial seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F437-9. doi: 10.1136/archdischild-2013-303786.
40. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, Fagiolo G, Franks NP, Griffiths J, Hajnal J, Juszcak E, Kapetanakis B, Linsell L, Maze M, Omar O, Strohm B, Tusor N, Edwards AD. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 145-153. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00347-6.
 41. Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol.* 2008; 35: 749-63, vii. doi: 10.1016/j.clp.2008.07.018.
 42. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008: CD006817. doi: 10.1002/14651858.CD006817.pub2.
 43. Kaandorp JJ, van Bel F, Veen S, Derks JB, Groenendaal F, Rijken M, Roze E, Uniken Venema MMA, Rademaker CMA, Bos AF, Benders CMJML. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomised controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97: 162-166. doi:10.1136/archdischild-F162 2011-300356
 44. Nie X, Lowe DW, Rollins LG, Bentzley J, Fraser JL, Martin R, Singh I, Jenkins D. Sex-specific effects of N-Acetylcysteine in neonatal rats treated with hypothermia after severe hypoxia-ischemia. *Neurosci Res.* 2016; 108: 24-33. doi: 10.1016/j.neures.2016.01.008.
 45. Moss HG, Brown TR, Wiest DB, Jenkins DD. N-Acetylcysteine rapidly replenishes central nervous system glutathione measured via magnetic resonance spectroscopy in human neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018; 38: 950-958. doi: 10.1177/0271678X18765828.
 46. El-Dib M, Soul JS. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22: 321-327. doi: 10.1016/j.siny.2017.07.008.
 47. Boylan GB, Kharoshankaya L, Wusthoff CJ. Seizures and hypothermia: importance of electroencephalographic monitoring and considerations for treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20: 103-8. doi: 10.1016/j.siny.2015.01.001.
 48. Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs.* 2016; 76: 647-61. doi: 10.1007/s40265-016-0554-7.
 49. Pokorna P, Wildschut ED, Vobruba V, van den Anker JN, Tibboel D. The Impact of Hypothermia on the Pharmacokinetics of Drugs Used in Neonates and Young Infants. *Curr Pharm Des.* 2015; 21: 5705-24. doi: 10.2174/1381612821666150901110929.
 50. Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagia S, Donzelli G, Guerrini R. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia.* 2011; 52:794-801. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02978.x.
 51. van den Broek MP, Groenendaal F, Toet MC, van Straaten HL, van Hasselt JG, Huitema AD, de Vries LS, Egberts AC, Rademaker CM. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated

- with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51: 671-9. doi: 10.1007/s40262-012-0004-y.
52. Barks JD, Liu YQ, Shangguan Y, et al. Pheno-barbital augments hypothermic neuroprotection. *Pediatr Res.* 2010;67(5):532-7.
53. Nuñez-Ramiro A, Benavente-Fernández I, Valverde E, Cordeiro M, Blanco D, Boix H, Cabañas F, Chaffanel M, Fernández-Colomer B, Fernández-Lorenzo JR, Kuligowski J, Loureiro B, Moral-Pumarega MT, Pavón A, Sánchez-Illana A, Tofé I, Hervás D, García-Robles A, Parra-Llorca A, Cernada M, Martínez-Rodilla J, Lorente-Pozo S, Llorens R, Marqués R, Vento M; on behalf of the Hypotop Study Group. Topiramate plus Cooling for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized, Controlled, Multicenter, Double-Blinded Trial. *Neonatology.* 2019; 116: 76-84. doi: 10.1159/000499084.
54. Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padrini L, Landucci E, Donzelli G, Bartalena L, Fiorentini E, Boldrini A, Giampietri M, Scaramuzzo RT, la Marca G, Della Bona ML, Fiori S, Tinelii F, Bancale A, Guzzetta A, Cioni G, Pisano T, Falchi M, Guerrini R. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31: 973-980. doi: 10.1080/14767058.2017.
55. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross JH, de Vries LS, Hallberg B, Hellström-Westas L, Jullien V, Livingstone V, Mangum B, Murphy B, Murray D, Pons G, Renne J, Swarte R, Toet MC, Vanhatalo S, Zohar S; NEonatal seizure treatment with Medication Off-patent (NEMO) consortium. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 469-77. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70303-5.
56. Disdier C, Stonestreet BS. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. *J Neurosci Res.* 2020; 98: 1468-1484. doi: 10.1002/jnr.24590.
57. Wang Q, Lv H, Lu L, Ren P, Li L. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32: 3685-3692. doi: 10.1080/14767058.2018.1468881.
58. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grottegut CA, Smith PB, Goldstein RF, Fisher KA, Gustafson KE, Waters-Pick B, Swamy GK, Rattray B, Tan S, Kurtzberg J. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2014; 164: 973-979.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.036.
59. Lee YC, Chang YC, Wu CC, Huang CC. Hypoxia-Preconditioned Human Umbilical Vein Endothelial Cells Protect Against Neurovascular Damage After Hypoxic Ischemia in Neonatal Brain. *Mol Neurobiol.* 2018; 55: 7743-7757. doi: 10.1007/s12035-018-0867-5.
60. Yu Y, Yan Y, Luo Z, Luo P, Xiao N, Sun X, Cheng L. Effects of human umbilical cord blood CD34(+) cell transplantation in neonatal hypoxic-ischemia rat model. *Brain Dev.* 2018. doi: 10.1016/j.braindev.2018.08.007.
61. Nabetani M, Shintaku H, Hamazaki T. Future perspectives of cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2018; 88, 356-363. doi: 10.1038/pr.2017.260.



Fluidoterapia intravenosa en pediatría

Jorge Salvador Sánchez,
María de los Ángeles Carrasco Pardo,
Rosario Coromoto Rodríguez Mayato,
Silvina Fernández Ceballos,
Mateo Díaz Torres,
Fernando Sánchez García

UGC de pediatría, Hospital La Inmaculada,
Huércal- Overa. Área de Gestión Sanitaria
Norte de Almería.

RESUMEN

Introducción y objetivos: El buen manejo de la fluidoterapia intravenosa (i.v) es crucial para evitar complicaciones. Tradicionalmente, en pediatría, han sido utilizados sueros hipotónicos como líquidos de mantenimiento y para la rehidratación en pacientes deshidratados cuando fracasaba la tolerancia oral. Desde los años 90 existen publicaciones advirtiendo del riesgo de estas soluciones y recomendando el uso de fluidos isotónicos. A pesar de ello, existen dudas sobre cuál es la mejor composición y volumen a administrar. El objetivo de este trabajo es revisar cuál es la pauta más adecuada tanto para la fluidoterapia iv de mantenimiento como para la rehidratación en paciente deshidratados con fracaso de la tolerancia oral.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica identificando los artículos más relevantes en la base de datos MEDLINE/PUBMED hasta el 30 de abril de 2022. Se han seleccionado los 31 artículos más relevantes.

Resultados/Discusión: fluidoterapia de mantenimiento: se recomiendan sueros isotónicos debido a las complicaciones que pueden aparecer con sueros hipotónicos. Existen pocos trabajos realizados con suero fisiológico 0.9% con glucosa pero parece seguro y recomendable utilizar suero fisiológico más glucosa al 5%. El volumen a administrar puede calcularse según la regla de Holliday-Segar salvo excepciones en las que se restringirán los líquidos para evitar complicaciones. En pacientes deshidratados es preciso realizar una reposición de la volemia de acuerdo a las pérdidas estimadas, siendo de elección la vía oral. Cuando no sea posible, se realizará mediante líquidos iv recomendándose para este fin suero fisiológico 0.9%. Aunque mejora la cetonemia, los trabajos hasta la actualidad no aportan un claro beneficio de la glucosa añadida al suero fisiológico 0.9%. Igualmente, aunque parece segura, no existe evidencia suficiente que avale la pauta ultrarápida (50 ml/k/h) sobre la estándar (20 ml/k/h).

INTRODUCCIÓN

La utilización de fluidos intravenosos (iv) se ha convertido en algo rutinario en niños hospitalizados. Además, no son pocos los casos en los que se requieren aportes de líquidos iv en los servicios de urgencias. El manejo adecuado de estos fluidos resulta crucial para evitar posibles complicaciones. Desde la publicación de Holliday (1) en el año 1957 donde se establece los requerimientos de líquidos y electrolitos intravenosos de mantenimiento, son numerosos los trabajos publicados con fluidos iv con diferentes concentraciones de sodio con resultados dispares. Tradicionalmente, han sido utilizados líquidos hipotónicos. Sin embargo, a partir del año 1990 comienzan a aparecer publicaciones alarmando sobre las posibles consecuencias de la utilización de estos sueros: edema cerebral, convulsiones e incluso muerte, recomendando la utilización de sueros isotónicos para prevenir dichas complicaciones. Además, se incide en utilizar como primera elección la vía oral para aportar las necesidades de líquidos y electrolitos diarios, dejando la sueroterapia iv para aquellos pacientes que por su patología lo requieran minimizando también así las posibles complicaciones (2-3).

Por otro lado, en pacientes deshidratados debe de corregirse el déficit de líquidos por vía oral o incluso mediante sonda nasogástrica. En aquellos pacientes que no toleren dicha vía o presenten una deshidratación grave, la corrección se hará vía iv (4). No existe consenso sobre la composición del fluido iv a utilizar en estos casos, así como el ritmo de infusión del mismo, existiendo múltiples pautas publicadas: hidratación estándar, rápida o ultrarápida.

OBJETIVOS

- 1) Revisar cuál es la composición más adecuada para la fluidoterapia iv en pacientes pediátricos que precisan hidratación de mantenimiento.
- 2) Establecer cuál es la mejor pauta y composición de la sueroterapia iv para utilizar en niños

con deshidratación moderada-severa y fracaso de la tolerancia oral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionan estudios que han sido identificados mediante la base de datos electrónica MEDLINE/PUBMED, sin límite de tiempo hasta el 30 de abril de 2022. La estrategia de búsqueda incluye la combinación de los siguientes términos MeSH o palabras clave:

- 1) Para los resultados sobre fluidoterapia de mantenimiento: "(fluid therapy OR hypotonic solutions OR isotonic solutions) AND intravenous AND (Children OR pediatrics)"
- 2) Para los resultados sobre fluidoterapia en deshidratación: "(gastroenteritis OR diarrhea) AND (Dehydration OR rehydration) AND intravenous AND (standard OR rapid OR ultra-rapid) AND (Children OR pediatrics)"

De los artículos recogidos mediante esta búsqueda se seleccionan fundamentalmente las revisiones sistemáticas y meta-análisis así como los ensayos clínicos controlados (ECA). En total se han seleccionado los 31 artículos más relevantes.

RESULTADOS

Fluidoterapia de mantenimiento

1) Antecedentes en la prescripción de los líquidos de mantenimiento:

En la década de 1950, Holliday y Segar publicaron su artículo histórico que detalla los volúmenes de fluido de mantenimiento requeridos en pediatría basándose para ello en el peso del niño (1). Gracias a este estudio se desarrolló la regla 100/50/20 o 4/2/1 que forma la base de la mayoría de las pautas utilizadas para calcular los volúmenes a infundir (Tabla 1).

Peso	Requisito diario de fluidos	Líquido por hora
<10 kg	100 ml / kg	4 ml / kg
10-20 kg	1000 ml + (50 ml / kg por cada kg de peso corporal superior a 10 kg)	40 ml + (2 ml / kg por cada kg de peso corporal superior a 10 kg)
> 20 kg	1500 mL + (20 mL / kg por cada kg de peso corporal mayor a 20 kg)	60 mL + (1 mL / kg por cada kg de peso corporal mayor a 20 kg)

Tabla 1: Regla de Holliday-Segar para el cálculo del volumen de líquidos de mantenimiento. Traducido de Holliday et al (1).

En ese estudio se estimaron las necesidades pediátricas de electrolitos como un punto medio entre el recibido por el consumo de leche materna y el recomendado en adultos, concluyendo que los pacientes pediátricos necesitan aproximadamente 2-4 mmol de sodio por kg / día. Siguiendo estas

recomendaciones se comenzaron a utilizar fluidos que contenían aproximadamente 30 mmol/L de sodio, marcadamente hipotónicos respecto al sodio en plasma (140 mmol/L). Esta ha sido la base de la fluidoterapia de mantenimiento en el paciente pediátrico durante más de 50 años.

A partir del año 1990 comenzaron a publicarse artículos alarmando sobre numerosos casos de muerte y complicaciones neurológicas: edema cerebral, convulsiones, etc, relacionados con la hiponatremia secundaria a la administración líquidos intravenosos hipotónicos (2,3).

En condiciones normales, al administrar líquidos hipotónicos iv, a través del riñón, se eliminará el exceso de agua compensando nuevamente la osmolaridad plasmática. No obstante, en ciertas circunstancias se produce una elevación de hormona antidiurética (ADH) que dificulta esta eliminación de exceso de agua favoreciendo la hiponatremia y sus complicaciones. Esta elevación de ADH se ha descrito tanto en pacientes quirúrgicos como en múltiples procesos médicos incluidos procesos febriles banales. (5-7)

2) Composición del líquido de mantenimiento:

2.1. Hipotónico vs isotónico.

En los últimos años, debido a los problemas surgidos con los fluidos hipotónicos se han publicado numerosos ensayos y varias revisiones sistemáticas que comparan líquidos hipotónicos con isotónicos como terapia de mantenimiento.

Una revisión Cochrane publicada en 2014 (8), incluye 10 estudios de 1106 niños, la mayoría pacientes de cuidados intensivos y / o pacientes quirúrgicos, concluyendo que el fluido isotónico protege contra la hiponatremia en comparación con el líquido hipotónico (probabilidad de hiponatremia del 17% frente al 34%, riesgo relativo (RR) de 0,48; 95% intervalo de confianza (IC) 0.38-0.60).

Un meta-análisis publicado ese mismo año por Wang J et al (9) incluye 10 ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA). De estos, solamente uno incluye exclusivamente pacientes con patologías médicas incluyendo el resto de trabajos pacientes quirúrgicos. En los resultados del meta-análisis se obtiene que el RR es significativamente

mayor con fluidos hipotónicos iv para desarrollar hiponatremia (RR 2.24, IC 95% 1.52 a 3.31) e hiponatremia grave definida como hiponatremia sintomática o natremia < 130 mmol/L (RR 5.29, IC 95% 1.74 a 16.06). No se evidencia mayor riesgo de hipernatremia comparando un fluido con el otro. Se notifican 2 efectos adversos graves, un fallecido en el grupo de fluido isotónico así como un paciente con encefalopatía y convulsiones en el grupo de líquido hipotónico. Se concluye que los líquidos isotónicos son más seguros que los hipotónicos en niños hospitalizados que requieren terapia de fluidos iv de mantenimiento.

Una revisión sistemática publicada al año siguiente por Padua et al (10) incluye un ECA más pero obtiene resultados similares a los descritos en revisiones previas.

Friedman et al (11) realizan un ECA con 110 pacientes ingresados en planta de pediatría de un hospital terciario. No incluyen pacientes quirúrgicos ni de cuidados intensivos. Comparan fluidoterapia de mantenimiento durante 48 horas en dos grupos: líquidos isotónicos (cloruro de sodio, 0.9% y dextrosa, 5%) con hipotónicos (cloruro de sodio, 0.45% y dextrosa, 5%). Como resultados destacados obtienen que no existen diferencias significativas en el nivel de sodio sérico ni a las 24 ni a las 48 horas. Sin embargo, detectan 2 pacientes de los 56 que reciben líquidos hipotónicos que presentan a las 24 horas hiponatremia (ambos con sodio sérico de 134 mmol/L). Los autores concluyen que la administración de fluido de mantenimiento isotónico es segura en pacientes pediátricos y puede dar como resultado un menor número de casos de hiponatremia.

Otro trabajo publicado en 2015 por McNab et al (12) realizado con 690 niños obtiene similares resultados. De los 319 pacientes que recibieron líquidos isotónicos, 12 (4%) presentó hiponatremia mientras que en el grupo de líquidos hipotónicos, de los 322, desarrollaron hiponatremia 35 (11%)

(odds ratio 0.31, IC 95% 0.16-0.61) . No se notificó un aumento de efectos adversos incluyendo hipernatremia o sobrehidratación. Concluyen que los fluidos isotónicos iv con una concentración de sodio de 140 mmol/L tienen menor riesgo de hiponatremia sin un aumento de los efectos adversos comparado con los fluidos hipotónicos con sodio de 77 mmol/L, por lo que deben utilizarse dichos fluidos isotónicos para hidratación de mantenimiento en niños.

Todos estos hallazgos hicieron que en el año 2018, La Academia Americana de Pediatría (AAP) elaborara una guía de práctica clínica (GPC) recomendando como terapia de mantenimiento la utilización de soluciones isotónicas con glucosa en niños de 28 días de vida hasta 18 años, salvo excepciones: insuficiencia renal o cardíaca, etc. (13).

2.2. Glucosa:

La concentración ideal de glucosa en el líquido de mantenimiento no ha sido bien establecida. En el trabajo publicado por Neville et al (14) realizado en pacientes postquirúrgicos se concluye que una concentración de glucosa del 2.5% puede ser insuficiente ya que el 15% de los pacientes requirieron mayores aportes de glucosa debido a hipoglucemias y/o cetosis. Recomiendan soluciones isotónicas con glucosa al 5%.

En una revisión realizada por Morgan JA en 2015 (15) se concluye que existe evidencia suficiente

para recomendar suero salino 0.9% con glucosa al 5% como fluido de elección para mantenimiento.

En la guía de la AAP de 2018 se recomienda la utilización de soluciones con glucosa al 5%. (13).

2.3. Potasio:

Al igual que con la glucosa, la concentración ideal de potasio para el fluido intravenoso es poco conocida. Las recomendaciones para el potasio en el líquido de mantenimiento varían y la mayoría de las guías establecen que el líquido de mantenimiento puede no contener o contener hasta 20 mmol/l de potasio. La decisión de agregar potasio debe de estar guiada por la patología del paciente y el potasio sérico (16).

2.4. Cloro:

El suero fisiológico 0.9% contiene la misma concentración de sodio que de cloro (154 mmol/L). Esta concentración es marcadamente superior a la del plasma que es aproximadamente 100 mmol/L. Se han publicado casos en adultos de acidosis hiperclorémica con administración de importantes volúmenes de suero fisiológico 0.9% (17). Existen en el mercado soluciones isotónicas equilibradas que contienen una concentración de cloro similar a la plasmática. Plasmalyte y Ringier lactato, también conocida como solución de Hartmann, son dos de estas soluciones electrolíticas equilibradas (Tabla 2).

	Plasma	Fisiológico 0.9%	Fisiológico 0.9% con glucosa 5%	Plasma-Lyte 148 (Plasma-Lyte A)	Ringer lactato (solución de Hartmann)
Sodio (mmol/L)	136-145	154	154	140	130
Potasio (mmol/L)	3,5-5	0	0	5	4
Magnesio (mmol/L)	0,8-1	0	0	1,5	0
Calcio (mmol/L)	2,2-2,6	0	0	0	3
Cloro (mmol/L)	98-106	154	154	98	109
Acetato (mmol/L)	0	0	0	27	0
Gluconato (mmol/L)	0	0	0	23	0
Lactato (mmol/L)	0	0	0	0	28
Osmolalidad (mOsmol / kg H₂O)	287	286	578	271	256
pH	7,35-7,45	4,5-7	4,5-7	4-8	5-7

Tabla 2: Composición de los líquidos isotónicos. Traducido de Reddy S et al. (18)

En el trabajo de Shaw et al (19) realizado en pacientes adultos intervenidos de cirugía abdominal abierta se obtiene que en el grupo pacientes que recibieron Plasmalyte las complicaciones y mortalidad eran menores que en el grupo que recibió suero fisiológico 0.9%.

Allen et al (20) compara Plasmalyte con suero fisiológico 0.9% para corrección de la deshidratación en niños con gastroenteritis. En el grupo de Plasmalyte se observa una mejoría de la cifra de bicarbonato sérico así como de la puntuación en la escala de deshidratación a las 2 horas, aunque no posteriormente a las 4 horas. En este estudio no se comparan ambas soluciones como terapia de mantenimiento.

En el trabajo de Sümpelmann et al (21) realizado en niños con intervenciones quirúrgicas, se concluye que las soluciones electrolíticas isotónicas equilibradas son más seguras que las soluciones electrolíticas hipotónicas o la solución salina al 0,9%

para proteger a los niños pequeños contra los riesgos de hiponatremia y acidosis hiperclorémica.

3) Volumen:

En numerosas guías se recomienda para el cálculo de volumen utilizar la regla de Holliday-Segar (Tabla 1), como es el caso de la guía NICE publicada en 2015 (16). Ha sido cuestionada esta regla ya que está calculada para niños sanos y no enfermos. Como se expuso previamente, en ciertas circunstancias: neumonía, meningitis, síndromes febriles, pacientes quirúrgicos, etc. se produce una elevación importante de ADH por lo que muchos autores recomiendan restringir líquidos 50-75% de las necesidades. En la revisión sistemática Cochrane del 2014 se analizan varios trabajos donde se compara la administración de volúmenes estándar de mantenimiento con volúmenes restringidos (8). Debido a la gran heterogeneidad de los trabajos los autores de la revisión no pueden concluir a favor de una pauta u otra. Un ensayo incluido

en dicha revisión, Neville et al (14) compara tanto fluidos isotónicos como hipotónicos con las dos pautas de administración (estándar vs restringido). Se comprueba en este trabajo que los casos de hiponatremia se deben a la administración de fluidos hipotónicos y no tanto al volumen administrado.

Fluidoterapia iv en deshidratación

Se ha revisado en el apartado anterior la fluidoterapia de mantenimiento. En muchas ocasiones debe de administrarse un aporte extra de líquidos iv en pacientes deshidratados que no toleran la vía oral. Existe discrepancia sobre el fluido a administrar para corregir la deshidratación y sobre todo el ritmo de administración del mismo.

Numerosas guías internacionales recomiendan la terapia de hidratación oral o mediante sonda nasogástrica en pacientes con deshidratación leve-moderada, recurriendo a la hidratación iv en aquellos casos que fracase la terapia oral o en casos de deshidrataciones graves. (22-23).

1) Fluido isotónico.

El fluido a utilizar para restaurar el volumen circulatorio debe de ser isotónico. El líquido más comúnmente utilizado es el suero fisiológico 0.9%. Esta recomendación es válida para cualquier tipo de deshidratación salvo excepciones. Se ha demostrado en estudios que el riesgo de presentar hiponatremia y complicaciones como edema cerebral es más probable utilizando sueros hipotónicos (24). Sin embargo, recientemente han aparecido estudios a favor de las soluciones isotónicas equilibradas como son el Plasmalyte o el Ringer lactato (Tabla 2). Se aboga por estas fórmulas debido al menor contenido en cloro lo que conllevaría menor riesgo de acidosis metabólica y complicaciones asociadas (17).

En una revisión sistemática publicada en 2016 por Weinberg et al (25) donde se revisan 104 trabajos

realizados en pacientes adultos quirúrgicos y críticamente enfermos se objetiva la mejoría electrolítica de estos pacientes al comparar Plasma-lyte con otras soluciones isotónicas. Aun así, concluyen los autores que se necesitan ensayos controlados aleatorizados más amplios que evalúen la efectividad comparativa de PlasmaLyte y otras soluciones de cristaloides en la medición de resultados clínicamente importantes, como son la morbilidad y la mortalidad.

Kartha GB et al (26) realizan un ECA en 68 niños con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años con GEA con deshidratación. Comparan para la reposición de volemia Ringer lactato con suero fisiológico 0.9%. No se encuentran diferencias significativas en ambos grupos ni en resultados analíticos, tiempo medio de inicio de tolerancia oral ni estancia media hospitalaria. Los autores recomiendan continuar utilizando suero fisiológico 0.9% para reponer la volemia en pacientes deshidratados debido al menor coste respecto a Ringer lactato.

Glucosa: En un ensayo clínico de 188 niños con rango de edad de seis meses a seis años, la administración de glucosa al 5% añadida a solución salina normal no disminuyó la tasa de hospitalización en comparación con el uso estándar de solución salina normal sin glucosa (27). Los niños que recibieron la solución que contenía glucosa tuvieron una mayor reducción en los niveles de cetonemia pero no hubo diferencia entre los dos grupos en el grado de acidosis metabólica.

En un estudio español publicado recientemente (28) se comparó un grupo de niños deshidratados que recibió suero fisiológico 0.9% con otro que recibió suero fisiológico 0.9% con 2,5% de glucosa, ambos grupos a un ritmo de 20ml/kg durante 2 horas. En el grupo que recibió glucosa se obtuvo una disminución mayor de la cifra de cetonemia. Aunque el porcentaje de pacientes que reconsultó fue menor en este grupo (5.3% vs 17.8%) dicha diferencia no fue significativa (P= 0.09). Tampoco se

encontró diferencias en el número de ingresos ni en la mejoría en la escala de deshidratación.

Grigby et al (29) realizaron en 2019 una revisión sistemática y metanálisis concluyendo que la adición de dextrosa a la solución salina intravenosa no disminuye ni el número de ingresos ni de reconsultas a urgencias de los niños deshidratados.

2) Volumen y ritmo de administración.

En numerosas guías se recomienda un volumen de 20 ml/kg y hora para realizar una corrección de la volemia en niños con deshidratación. No obstante, en los últimos años han aparecido trabajos que comparan dicha pauta con pautas de hidratación más rápidas con el objetivo de disminuir las horas de estancia en las urgencias pediátricas.

En el trabajo de Freedman et al realizado en 226 niños con deshidratación por gastroenteritis, no se encuentran diferencias significativas en el estado de hidratación dos horas después de la intervención inicial entre pacientes que se rehidrataron rápidamente (60 ml / kg durante una hora) frente a aquellos que fueron tratados con terapia estándar de 20 ml / kg durante una hora (30). Ambos grupos recibieron 0.9% de solución salina. Los autores concluyen que no hay beneficios clínicos relevantes de la administración de rehidratación intravenosa rápida en lugar de estándar a niños hemodinámicamente estables. Este trabajo ha sido criticado posteriormente debido a que la clasificación de la deshidratación quizá no fuera la ideal y se incluyeran pacientes mínimamente deshidratados lo que conduciría a un posible sesgo.

Nager et al (31) comparan un grupo de pacientes deshidratados a los cuales se administra una pauta ultrarrápida de suero fisiológico 0.9% (50 ml /kg en una hora) con otro al que se le administra el mismo suero a razón de 50 ml/kg de peso en 3 horas. Ningún paciente presentó una complicación grave. No se encontraron diferencias electrolíticas entre

ambos grupos, número de pacientes que ingresan ni en pacientes que reconsultan en urgencias. Los investigadores concluyen que la hidratación ultrarrápida en 1 hora parece una alternativa segura a la hidratación rápida estándar en 3 horas.

DISCUSIÓN

Los líquidos hipotónicos han sido ampliamente utilizados durante décadas tanto para administración de líquidos de mantenimiento como para rehidratación iv. Debido a los numerosos trabajos publicados en los últimos 20 años donde se evidencian sus complicaciones como edema cerebral, convulsiones, etc. todas las sociedades científicas internacionales recomiendan actualmente la utilización de sueros isotónicos tanto para terapia de mantenimiento como para rehidratación iv. (9-12).

El **suero de mantenimiento** que debe de utilizarse es fisiológico 0.9% debido al menor coste respecto a otras soluciones isotónicas. Como hemos visto, las soluciones balanceadas o equilibradas (Ringer Lactato o Plasmalyte) son seguras en niños y podrían aportar beneficios respecto al suero fisiológico aunque se precisan más estudios en esta población.

Igualmente, existen pocos trabajos que comparen suero fisiológico 0.9% con suero fisiológico 0.9% con glucosa como terapia de mantenimiento. En el trabajo de Neville et al (14) se evidencia el porcentaje elevado de pacientes que presentó hipoglucemias al recibir suero fisiológico con glucosa al 2.5%. Morgan et al (15) concluyen que es necesario utilizar como líquido de mantenimiento en pacientes pediátricos suero fisiológico 0.9% con glucosa al 5% y probablemente esta sea la mejor opción. La guía de la AAP de 2018 recomienda este aporte al 5% (13).

Con respecto al potasio, las guías internacionales como NICE (16) recomiendan basarse en el potasio sérico para decidir que potasio añadir al suero de mantenimiento.

El volumen a administrar en la terapia de mantenimiento puede ser calculado según la regla de Holliday-Segar. En el caso de que el paciente presente una patología que pueda suponer una secreción aumentada de ADH: neumonía, meningitis, cirugía, etc, debe de valorarse restringir líquidos a hasta 50-75% de las necesidades basales.

En pacientes **deshidratados** el fluido de elección para la reposición de volumen es, al igual que la terapia de mantenimiento, el suero fisiológico 0.9%. Las soluciones salinas equilibradas como Plasmalyte o Ringer lactato pueden ser una alternativa válida aunque suponen un mayor coste y no han demostrado ser mejores que el suero fisiológico 0.9% en términos de disminución de ingresos o mejoría de la tolerancia oral. Tanto en el trabajo de Allen (20) como en el de Kartha (26) no se encuentran diferencias clínicas evidentes entre suero fisiológico 0.9% y estas soluciones salinas equilibradas. Aunque la glucosa juega un papel importante en estos pacientes ya que disminuye la cetonemia y podría facilitar la tolerancia oral, no se han encontrado diferencias clínicas significativas respecto a la utilización de suero fisiológico sin glucosa, por lo que no queda claro si es recomendable su utilización para reposición de volemia o no, precisándose más ensayos clínicos. Igualmente, aunque parece segura una pauta de administración de volumen ultrarrápida (50 ml/k en 1 hora) no parece que haya diferencias clínicas importantes respecto a pauta estándar (20 mg/k hora durante 2 horas) por lo que son también necesarios más estudios para recomendar de forma generalizada esta pauta.

CONCLUSIONES

- El suero salino fisiológico 0.9% con glucosa al 5% debe de utilizarse para terapia de mantenimiento en pacientes pediátricos.
- Debe de ajustarse el potasio en el suero de mantenimiento dependiendo del potasio sérico del paciente.

- La regla de Holliday-Segar es válida para el cálculo del volumen a administrar como líquido de mantenimiento. No obstante, en ciertas patologías como neumonías, bronquiolitis, meningitis, etc debe de disminuirse el volumen al 50-75% de las necesidades basales.
- En pacientes deshidratados que no toleren la vía oral debe de corregirse el déficit de líquidos mediante suero salino fisiológico 0.9%. Puede valorarse añadirse al suero glucosa al 2.5 o 5% aunque se requieren más ensayos clínicos para valorar su eficacia.
- Las pauta de rehidratación ultrarrápida (50 ml/k en una hora) parece segura aunque se necesitan más estudios para valorar su eficacia y recomendarla como primera elección. Mientras tanto se debe de continuar con la pauta estándar de 20 ml/k/hora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatr.* 1957; 19: 823–32.
2. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992; 304: 1218–22.
3. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001; 322: 780–2
4. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N et al. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3.
5. Fajardo JE, Stafford EM, Bass JW et al. Inappropriate antidiuretic hormone in children with viral meningitis. *Pediatr. Neurol.* 1989; 5: 37–40.

6. Dhawan A, Narang A, Singhi S. Hyponatraemia and the inappropriate ADH syndrome in pneumonia. *Ann. Trop. Paediatr.* 1992; 12: 455–62.
7. Hasegawa H, Okubo S, Ikezumi Y et al. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 507–11.
8. McNab SWR, Neville KA, Choong K et al. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014.
9. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(1):105-13.
10. Padua AP, Macaraya JR, Dans LF et al. Isotonic versus hypotonic saline solution for maintenance intravenous fluid therapy in children: a systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2015 Jul;30(7):1163-72
11. Friedman JN, Beck CE, DeGroot J et al. Comparison of isotonic and hypotonic intravenous maintenance fluids: a randomized clinical trial. *JAMA pediatr.* 2015;169(5):445-51
12. McNab S, Duke T, South M et al. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. *The Lancet* 2015; 385: 1190–7.
13. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA et al. SUBCOMMITTEE ON FLUID AND ELECTROLYTE THERAPY. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics.* 2018 Dec;142(6):e20183083.
14. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J. Pediatr.* 2010; 156: 313–9 e1-2.
15. Morgan JA. Question 2: Should 0.9% saline be used for maintenance fluids in hospitalised children? *Arch Dis Child* 2015; 100: 715–717.
16. National Clinical Guideline Centre. IV Fluids in Children: Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338141/>
17. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anaesthesiol.* 1999; 90: 1265–70.
18. Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. *Crit Care* 2016; 20:59
19. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann. Surg.* 2012; 255: 821–9.
20. Allen CH, Goldman RD, Bhatt S et al. A randomized trial of Plasma-Lyte A and 0.9 % sodium chloride in acute pediatric gastroenteritis. *BMJ pediatr.* 2016; 16: 117.
21. Sümpelmann R, Becke K, Zander R et al. Perioperative fluid management in children: can we sum it all up now? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019 Jun;32(3):384-391
22. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59 (1) (2014), pp. 132-152
23. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American

- Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics*, 97 (3) (1996), pp. 424-435
24. Neville, KA, Verge CF, Rosenberg AR *et al.* Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child*, 91 (3) (2006), pp. 226-232
 25. Weinberg L, Collins N, Van Mourik K *et al.* Plasma-Lyte 148: A clinical review. *World J Crit Care Med*. 2016; 5(4):235-250
 26. Kartha GB, Rameshkumar R, Mahadevan S. Randomized Double-blind Trial of Ringer Lactate Versus Normal Saline in Pediatric Acute Severe Diarrheal Dehydration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Dec;65(6):621-626
 27. Levy JA, Bachur RG, Monuteaux MC *et al.* Intravenous dextrose for children with gastroenteritis and dehydration: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2013; 61:281
 28. Sendarrubias M, Carrón, M, Molina JC *et al.* Clinical Impact of Rapid Intravenous Rehydration With Dextrose Serum in Children With Acute Gastroenteritis. *Pediatr Emer Care* 2017;00:00-00
 29. Grigsby A, Herron J, Hunter BR. Does the addition of dextrose to IV crystalloid therapy provide clinical benefit in acute dehydration? A systematic review and meta-analysis. *CJEM*. 2019 Sep;21(5):638-645.
 30. Freedman SB, Parkin PC, Willan AR *et al.* Rapid versus standard intravenous rehydration in paediatric gastroenteritis: pragmatic blinded randomised clinical trial. *BMJ*. 2011; 343: d6976
 31. Nager AL, Wang VJ. Comparison of ultrarapid and rapid intravenous hydration in pediatric patients with dehydration. *Am J Emerg Med*. 2010;28(2):123-9



Características de la población infantil con signos de alerta de TEA atendidos en una Unidad de Atención Infantil Temprana

Gallego Iborra A*,
López-Unzu López A**
Del Castillo Aguas G*

*Pediatra. Unidad de Atención Infantil Temprana. Málaga.

** Graduado en Medicina

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que aparece en etapas tempranas de la infancia y que se caracteriza por dificultades en la interacción social y patrones restrictivos y repetitivos en comportamientos, intereses o actividades. La respuesta a terapias específicas depende en parte de la precocidad de las mismas, de ahí la importancia del diagnóstico de sospecha en los primeros años de vida. El objetivo de este estudio es realizar un perfil del paciente pediátrico con signos de alerta de TEA y su seguimiento a los 4 años de la detección, a partir de las historias clínicas de pacientes de 0 a 6 años con trastornos del desarrollo de la comunicación atendidos en la Unidad de Atención Infantil Temprana de Málaga durante el primer semestre del año 2018.

Obteniéndose de esta manera las características más frecuentes de estos pacientes, al mismo tiempo que se proponen nuevas vías de actuación e investigación.

Palabras clave

Trastorno del espectro autista (TEA).

Trastorno de la comunicación.

Diagnóstico Precoz.

Cuestionario Modificado de Detección Temprana de Autismo, Revisado y con Entrevista de Seguimiento (MCHAT-R/F).

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) está recogido en el DSM-5 (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) dentro del capítulo de trastornos del neurodesarrollo, caracterizado por dificultades en la comunicación y relaciones sociales, pensamientos, conductas e intereses rígidos, reiterativos e inflexibles (1).

En la etiología del TEA existirían unos factores genéticos que interactúan con factores ambientales y qué pueden dar lugar a un amplio abanico de fenotipos (2).

La prevalencia del TEA está aumentando en los últimos años, estimándose en España en el año 2013, en un caso por 163 en niños de 18 a 36 meses, y en 2018 la prevalencia fue de un caso por cada 64 (3). No están claras las causas del incremento de dicha prevalencia, barajándose un aumento en la capacidad diagnóstica, la introducción del concepto espectral, la migración diagnóstica o un aumento real del número de casos.

La detección temprana es fundamental para el inicio de la intervención precoz, habiéndose demostrado que la atención temprana mejora el funcionamiento, la conducta y la calidad de vida de estos pacientes y de sus familias (4).

En Andalucía, tras la publicación del decreto 85/2016 de 26 de abril que regula la Atención Temprana, se crearon las Unidades de Atención Infantil Temprana que atienden a pacientes derivados por el pediatra de atención primaria por sospecha de trastorno del neurodesarrollo o presencia de factores de riesgo, valorando la necesidad de acudir a un centro de atención infantil temprana (CAIT) (5). En estas unidades se reciben por tanto niños con sospecha de trastorno del neurodesarrollo o factores de riesgo, algunos de los cuales tendrán, además, signos de alerta del TEA.

Hay una serie de signos tempranos, que se consideran signos de alerta de trastornos del neurodesarrollo, y que no son específicos del autismo, como los retrasos en el balbuceo y el lenguaje, retrasos en señalar o gesticular, falta de respuesta al nombre y contacto visual alterado (6).

Este estudio tiene como objetivo la creación de un perfil que recoja las características más frecuentes

de los pacientes menores de 6 años con trastornos de la comunicación que han sido atendidos en la Unidad de Atención Infantil Temprana de Málaga en el primer semestre del año 2018 y que tienen, además, signos de alerta de TEA, intentando aportar conocimiento para una detección temprana y aportar nuevas vías de investigación. Así mismo se analizan los datos diagnósticos y pruebas complementarias realizados a los 4 años de la detección de signos de alerta en la UAIT.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo transversal con datos recogidos de historias clínicas de niños con signos de alerta de TEA atendidos en la Unidad de Atención Infantil Temprana (UAIT) de la provincia de Málaga, en el primer semestre del año 2018, y de los diagnósticos y pruebas complementarias realizadas a los 4 años de la consulta en la UAIT.

Ámbito del estudio

Se han estudiado 96 menores de 6 años valorados en la Unidad de Atención Infantil Temprana de Málaga durante el primer semestre del año 2018 (desde el día 1 de enero hasta el día 30 de junio), con diagnóstico de trastorno del desarrollo de la comunicación y del lenguaje, y signos de alerta de TEA.

Los datos se obtuvieron del programa Alborada (programa de atención infantil temprana), perteneciente a la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

En mayo de 2022, se recogen los datos diagnósticos y pruebas complementarias realizadas en estos niños, del programa Alborada y de la historia clínica de Diraya.

Para la determinación de los signos de alerta, en los pacientes que tenían entre 18 y 30 meses de edad se utilizó la herramienta de cribado MCHAT-R/F, la cual consiste en un cuestionario, que rellenan los padres, de 20 preguntas con respuestas cerradas (sí/no). El fallo de 3 a 7 ítems indica riesgo intermedio de padecer TEA, y fallar 8 o más ítems supone un riesgo elevado, de manera que todos los pacientes con un resultado positivo tienen que ser sometidos a un estudio más pormenorizado (7).

En el caso de los pacientes que no se encontraban en el rango de edad para utilizar esta herramienta, los miembros de la unidad determinaron si el paciente tenía signos de riesgo de TEA en base al cumplimiento o no de los criterios TEA del DSM-5 (1,8) basándose en la anamnesis y la observación directa de la conducta, el juego y el lenguaje del niño.

Variables

Se elaboró un perfil de los pacientes pediátricos con signos de riesgo de TEA. Para ello se estudió la presencia de 60 variables, de las cuales 20 están relacionadas con el cribado MCHAT-R/F, y las otras 40 están destinadas a enriquecer el perfil de los pacientes de riesgo: familiares, perinatales y clínicas. Las variables cualitativas fueron analizadas con medidas de frecuencia y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central.

En mayo de 2022 se revisaron las historias, los diagnósticos y donde se habían realizado estos. En los niños diagnosticados de TEA quién y cómo realiza el diagnóstico, edad, comorbilidad, resultados del M-CHAT, grado de TEA, área geográfica.

Aspectos éticos

Este proyecto se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki y de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Los datos de carácter

personal se trataron según el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

En este proyecto no fue necesario el consentimiento informado, puesto que se obtuvieron los datos anónimos de historias clínicas ya realizadas, y se aseguró la confidencialidad de la información guardándola de forma custodiada, además, se solicitó el consentimiento al Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía. Siendo el código del estudio "TFG-TEA-2021" y el código interno "2361-N-20". Obteniendo el 4 de mayo de 2021 el dictamen favorable firmado por el CEI Provincial de Málaga.

RESULTADOS

Entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2018 se valoraron en la UAIT de Málaga 1016 niños, de los cuales 203 tenían diagnóstico de trastorno del desarrollo de la comunicación y 96 signos de alerta de TEA, lo que constituye un 9,45%.

El 72% son niños y el 18 % niñas.

Respecto a las variables relacionadas con el período prenatal y perinatal, en el estudio se puede comprobar que el 9,5% de los pacientes provienen de un parto gemelar. El 30,2% nacieron por cesárea. El 88,3% provienen de un parto a término, y el 11,7% fueron prematuros (siendo un 2,1% extremadamente prematuros, un 2,1% muy prematuros y un 7,4% prematuros moderados o tardíos). El 10,5% de las madres de los pacientes han padecido diabetes durante la gestación (Tabla 1).

Los resultados asociados a variables relacionadas con la familia indican que el 42,7% de los pacientes

poseen antecedentes familiares (Tabla 1) (siendo un 17% de primer grado, un 36,6% de segundo grado y un 46,34% de tercer grado o superior). El 86,3% de los pacientes se han criado en un tipo de familia heteroparental y el 7,4% en familia monoparental, el 4,2% en familia reconstituida y el 2,1% en una familia en la que los padres se han separado. En el 47,7% de los casos, los pacientes son hijos únicos, el 33,7% tienen un hermano, el 15,8% dos hermanos y el 4,2% restante tres o más hermanos, lo que se relaciona estrechamente con la variable de la fratría, en la que se obtiene que el 62,5% de los pacientes es el primer hijo de la pareja, el 25% el segundo hijo y el 12,4% fueron como mínimo el tercer hijo de la familia.

Cuando en la familia hay antecedentes familiares relacionados con TEA, la edad media de la primera consulta es de 28,88 meses, en el caso de que no haya antecedentes acude con 26,83 meses de media.

Respecto a la educación parental, en el 54,4% de los casos, el nivel de estudios de los padres era educación secundaria, 23,5% tienen estudios superiores y el 22,1% educación primaria. Respecto al nivel de estudios de las madres, en un 45,2% de los casos las madres poseen un nivel de educación secundaria, en el 38,4% estudios superiores y en el 15,8% educación primaria o niveles inferiores.

Cuando las madres poseen estudios superiores, los pacientes acuden a su primera consulta por trastorno de la comunicación con una edad media de 28,1 meses, cuando poseen estudios secundarios lo harán con 25 meses y cuando poseen estudios primarios lo harán con 27 meses.

Cuando los padres poseen estudios superiores, los pacientes acuden a su primera consulta por trastorno de la comunicación con una edad media de 26,56 meses, cuando poseen estudios secundarios tendrán 26,79 meses y cuando poseen estudios primarios tendrán 27,2 meses.

En cuanto a las variables relacionadas con la sospecha de señales de alerta en el desarrollo, en el 53,1% de los casos, los signos de sospecha fueron detectados en primer lugar por la familia, en el 37,5% fueron detectados en el centro educativo y el 9,4% fueron detectados directamente por la atención sanitaria. Cuando los primeros síntomas de los pacientes son detectados por el entorno familiar, la media de edad a la que se acude a la primera consulta por trastorno de la comunicación es 24,24 meses, cuando se detecta en el centro educativo es 30,7 meses y cuando se detecta en el entorno sanitario será 36,67 meses.

Estos pacientes en el 14,6% de los casos presentaron trastornos alimentarios y en el 22,9% trastornos del sueño (Tabla 1).

En cuanto a la lactancia materna el 26% de los casos no tomaron lactancia materna, en el 18,8% menos de 6 meses, en el 27,1% se dio entre 6 meses y dos años y el 3,1% más de dos años.

Las variables relacionadas con la entrevista clínica y pruebas psicométricas (escalas/inventarios de desarrollo) aportan información variada como que el 97,9% presenta retraso global del desarrollo, que un 17,7% de los pacientes presenta contacto visual con el entrevistador, un 63,5% presentan inquietud motora, el 93,8% presenta problemas de atención, el 38,5% presentan intolerancia a la frustración, el 93,8% no presentan intención comunicativa y el 34,1% presentan estereotipias (Tabla 1).

Un 81,35% de los pacientes que no presentaron contacto visual con el examinador durante la entrevista, no resultaron patológicos en el ítem del MCHAT "¿Su hijo/a le mira a los ojos cuando usted le habla, juega con él o ella, o lo viste?".

Cuando los pacientes buscan el contacto visual en sus interacciones, acudirán de media a su primera consulta por trastorno de la comunicación a

los 32,76 meses de edad, en cambio, cuando no buscan este contacto, irán por primera vez cuando tenga 26,76 meses de media. Entre los pacientes con déficit de atención, la media de edad para acudir a esta consulta por el trastorno de la comunicación es de 27,54 meses, y entre los que no tienen este déficit se sitúa en los 32 meses.

Los pacientes que carecen de intención comunicativa acuden a primera consulta por trastorno de comunicación a una media de 27 meses de edad, frente a los 39 meses de los que sí poseen esta intención. Respecto a las estereotipias, la media de edad a la que se acude a primera consulta por trastorno de la comunicación cuando presentan estereotipias es 26 meses. Si no las presentan, la media de edad se sitúa en los 28,5 meses (Tabla 1).

En la "Tabla de variables relacionadas con el cuestionario MCHAT-RF" (Tabla 2) podemos observar los datos obtenidos con todas las variables (numeradas según su orden en el cuestionario).

De entre las variables del MCHAT-R/F, la más fallada (77.6 %) es: "Si usted se gira a ver algo, ¿su hijo/a trata de mirar hacia lo que usted está mirando?", seguida (73, 1 %) por: "Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere mostrarle algo que le llama la atención?", y en un 70,1% "¿Su hijo/a le entiende cuando usted le dice que haga algo?", y en el 67,2% "¿Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere pedir algo o pedir ayuda?" (Tabla 2).

Si cuando sus padres se giran a ver algo el paciente no se gira también a mirarlo, acudirá a consulta por primera vez por trastorno de la comunicación con una edad media de 23,9 meses, en cambio, cuando sí lo haga, lo hará con una edad media de 25,6 meses. Si el paciente señala con el dedo las cosas que le llaman la atención para compartirlas con sus padres, acudirá a consulta por primera vez por trastorno de la comunicación cuando tenga una edad

media de 26,67 meses, si no señala para compartir acudirá con 23,43 meses.

La edad media a la que un paciente que no entiende las órdenes de sus padres acude a su primera consulta por trastorno de la comunicación es 24 meses y 25 meses si las entiende, en cambio, en los pacientes que no señalan para pedir cosas la edad media será 23 meses y si muestran protoimperativos (señalan para pedir) será 27 meses.

El 26,86% de los pacientes realizan movimientos inusuales con sus dedos cerca de los ojos, siendo 22,67 meses la edad media a la que estos niños acuden por primera vez a consulta por trastorno de la comunicación.

En mayo 22 se estudian cuales han sido los diagnósticos de los 96 casos analizados con signos de alerta (tabla 3): 6 (6,3%) tuvieron un desarrollo normal, 38 (39,6%) de ellos fueron diagnosticados de TEA, 11 (11,5%) de retraso global del desarrollo, 11 de otros trastornos (lenguaje, regulación déficit sensorial), el 31,3% no tenían diagnóstico. (tabla 3).

De los 66 niños con diagnóstico, el 56,1 % se diagnostican en el CAIT, el 22,7 % en la consulta de neuropediatría, el 16,7% en Salud Mental y el resto en otras consultas (Tabla 4)

La edad media al diagnóstico fue de 51,47 meses (25-76 meses). No se encontró asociación entre la edad al diagnóstico y el diagnóstico final ni entre la edad al diagnóstico y el lugar de diagnóstico. Se encontró significación estadística entre la edad de consulta y el diagnóstico final (los niños diagnosticados de TEA consultaron a edades más precoces). Al comparar la edad de consulta de los diagnosticados de TEA con los que aun no han recibido diagnóstico, no se encontraron diferencias (diferencia de medias 0,21 IC 95% -4,66 a 5,09).

De los 38 niños con diagnóstico de TEA el 89,5 % residen en zonas urbanas, de ellos 57.9% son de

Málaga capital y el 26,3% del distrito Costa del Sol (Figura 1).

Del total de los niños con TEA, el 36,8% se diagnosticaron en el CAIT, el 34,2% en la consulta de neuropediatría, el 23,7% en la consulta de Salud mental, 2,6% fueron diagnosticados por el pediatra de AP y el 2,6 % por otro pediatra. En Salud Mental se valoraron 20 niños, de los cuales siete han tenido seguimiento por dicho servicio (tabla 5).

El diagnóstico de TEA, fue clínico en el 50% de los casos y con ADOS ó ADIR (pruebas psicométricas para diagnóstico de TEA), en el otro 50% (tabla 6). En 4 casos no consta la prueba diagnóstica y se podría asumir que el diagnóstico fue clínico.

El nivel de TEA (de 1 a 3 de menor a mayor nivel de necesidad de apoyo), consta en 12 niños: nivel 1 en el 41,7%, nivel 2 en el 25% y nivel 3 en el 33,3%.

De los 38 niños con TEA, 21 (55%) tenían comorbilidad (tabla 7). En 17 niños con diagnóstico de TEA no consta existencia de comorbilidad (tabla 7).

El estudio genético se realizó en 20 niños siendo normal en el 54,8% de los casos, el 29% con resultado de significado incierto y en cinco casos pendiente aun de resultados

En los niños con TEA, los ítems fallados en el M-CHAT-R con más frecuencia (más del 50%) son el 3 (¿Su hijo/a juega juegos de fantasía o imaginación?), el 4 (¿A su hijo le gusta subirse a cosas?), el 6 (¿Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere pedir algo o pedir ayuda?), el 7 (Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere mostrarle algo que le llama la atención?), el 16 (Si usted se gira a ver algo, ¿su hijo/a trata de mirar hacia lo que usted está mirando?) y el 18 (¿Su hijo/a le entiende cuando usted le dice que haga algo?). Se compararon cada uno de los ítems entre los niños diagnosticados de TEA y los que aún no han recibido diagnóstico (Tabla 8)

DISCUSIÓN

El paciente con signos de riesgo de TEA será la gran mayoría de las veces un varón, coincidente con la literatura consultada, aproximadamente en la mitad de los casos tendrá algún antecedente familiar de TEA o de retraso del desarrollo, lo cual sí difiere con los estudios previos (9), pudiéndose explicar esta discrepancia por posibles diferencias en los criterios de inclusión de familiares con antecedentes patológicos.

Aunque los partos gemelares solo suponen un 2,2% de los partos en España, el 9,5% de los pacientes del estudio provienen de un parto gemelar, una relación en la que se podría profundizar con el fin de valorar si el TEA y los partos gemelares tienen algún factor en común. Existen otros factores relacionados con el nacimiento con resultados parecidos a los de la población general, así la prematuridad se sitúa en un 10% (10) y en este estudio se da en un 11,7%, a pesar de la alta prevalencia de TEA en los prematuros recogida en la literatura (11).

La incidencia de diabetes gestacional en la población estudiada es del 10,5%, que es superior al 8,7% de la población general (12). Sin embargo, no sucede lo mismo con otras variables relacionadas con la patología gestacional, por ejemplo, el síndrome hipertensivo del embarazo (SHE), el crecimiento intrauterino retardado (CIR) y la patología tiroidea durante el embarazo han presentado en este estudio una incidencia menor que en la población general, no dándose ningún caso de SHE o CIR en la población de la muestra, mientras que en la población general se describe un 10% de casos de SHE (13) y un 8%-10% de CIR (14). En cuanto a la patología tiroidea durante el embarazo, en la muestra se obtuvo un 2,1% de casos, frente al 5%-10% de la población general (15). El consumo de fármacos durante la gestación es inferior en la población estudiada respecto a la población general.

En cuanto a las cesáreas (16), las cuales se dan en la población general con una frecuencia del 21,8% (17), en este estudio se dan con mayor frecuencia (30,2%), puede deberse al número de partos gemelares, y por tanto, podría resultar interesante ahondar también en esta relación entre los signos de alerta de TEA y las cesáreas.

El paciente con signos de riesgo de TEA, según los datos recogidos, probablemente habrá tenido una lactancia materna más corta que la población general, pues en este estudio solo 30,2% de los pacientes recibieron lactancia materna durante más de 6 meses frente al 46,9% que se daba en España en 2012 (18).

Los pacientes con riesgo de TEA tendrán síntomas propios del TDAH como inquietud motora en más de la mitad de los casos (un porcentaje algo menor al que encontramos en la bibliografía, donde se da en un 70,73% de los pacientes (19) o dificultad para mantener la atención en la casi totalidad de los pacientes. También destaca que 2 de cada 5 niños con este diagnóstico de sospecha tendrán poca tolerancia a la frustración, mientras que en la literatura se da entre 3 y 4 casos por cada 5 niños (19). A todo esto, se le suma que estos pacientes en su mayoría no presentan contacto visual o intención comunicativa con el entrevistador, siendo los datos obtenidos en estas variables compatibles con los que se aportan en la bibliografía (19).

Al igual que ocurre en la literatura (19), entre 3 y 4 pacientes de cada 10 padecen estereotipias habitualmente. Estos movimientos repetitivos pueden ser una herramienta útil para la sospecha del riesgo de TEA, ya que son un fenómeno relativamente fácil de detectar la mayor parte de las veces.

Según los resultados del estudio, lo más probable es que se detecte por primera vez el comportamiento sospechoso del paciente en el entorno familiar, o en su defecto, en el entorno escolar, de

forma que el paciente llegue a la consulta de atención temprana en torno a los 25 meses de vida. La familia será en un 86% de los casos heteroparental y estará formada habitualmente por dos progenitores que rondarán los 35 años los cuales poseerán estudios secundarios (20). Estas características familiares son bastante comunes en la sociedad (16) y por tanto no permitirán distinguir a los pacientes.

Los padres de los pacientes muestran diferencias en el nivel de estudios respecto a la población general. La mayor parte de los sujetos de la población presentan estudios primarios o superiores, sin embargo, entre los padres de la muestra, la mitad de ellos tienen estudios secundarios, mientras que en la población general menos de un 25% lo presentan (20).

Al examinar los ítems del MCHAT-R/F (Tabla 2) se puede observar que hay cuatro de ellos que destacan, siendo en orden descendente de importancia: "Si usted se gira a ver algo, ¿su hijo/a trata de mirar hacia lo que usted está mirando?", "Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere mostrarle algo que le llama la atención?", "¿Su hijo/a le entiende cuando usted le dice que haga algo?" y "¿Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere pedir algo o pedir ayuda?". Estos cuatro ítems hacen hincapié en la capacidad de relacionarse del paciente con su familia (siendo también patológicas otras variables menos relevantes del MCHAT-R/F centradas en esta capacidad), ilustrándonos la necesidad de formar a la población en esta materia, ya que serán los que podrán detectar estos comportamientos en el seno familiar (21).

Cuando se cruzan los datos de las variables del estudio se puede conseguir información de interés, por ejemplo, al contrario de lo que se podría pensar, que el paciente tenga antecedentes familiares relacionados con el TEA no provoca que acuda más precozmente a su primera consulta por trastorno de la comunicación. Algo similar sucede con la educación de los padres, en la que niveles educativos superiores no conlleva que se acuda a esta

primera consulta más precozmente que los niveles educativos inferiores.

Cuando la familia es la primera en detectar los primeros síntomas de sospecha, se consigue adelantar sensiblemente la edad a la que se acude a la primera consulta por trastorno de la comunicación, sobre todo en comparación con las situaciones en las que el ámbito sanitario tiene que ser este primer detector.

Cuando las variables relacionadas con la entrevista clínica son patológicas en los pacientes, se acude a la primera consulta por trastorno de la comunicación de manera mucho más precoz. Esto refuerza la gran importancia de la entrevista clínica en estos pacientes, convirtiéndose en un elemento indispensable para el diagnóstico de sospecha. Hay que tener en cuenta la limitación de que los pacientes muchas veces se comportan de forma diferente durante la entrevista, por ello también es esencial realizar una correcta anamnesis con los padres.

La principal fortaleza de esta investigación es la cantidad de variables analizadas que ayudan a caracterizar a la población del estudio, no habiendo sido común su estudio, con esta extensión, entre la población española. La obtención de datos a partir de la unidad de atención temprana permite incluir a todos los casos de la provincia y de Andalucía. Un segundo aspecto a destacar sería el análisis de la evolución de estos niños con signos de alerta, así como los métodos y los profesionales implicados en los finalmente diagnosticados de TEA.

A los 4 años de la detección de signos de alerta, un tercio de los niños no tiene diagnóstico. La edad media al diagnóstico fue de 4 años y 3 meses, la mitad calificados como TEA o RGD y el resto se diagnostican de otros trastornos (lenguaje, regulación, conducta). Es importante destacar que un pequeño número de niños tendrán desarrollo normal. La familia de los niños que serán diagnosticados de TEA

consultará a edad más temprana. La mayor parte de los niños con TEA residen en zonas urbanas. El diagnóstico de TEA se realizará en más de la mitad de los niños en los CAIT, el resto en neuropediatría o en salud mental. El diagnóstico se realiza con ADOS ó ADIR en la mitad de los niños y en la otra mitad el diagnóstico es clínico. En el estudio realizado en pocos casos se determina el nivel de TEA.

Más de la mitad de los niños con TEA presenta comorbilidad, la más frecuente el retraso global del desarrollo.

En cuanto a las limitaciones del estudio, la obtención de datos a partir de las historias clínicas supone la supeditación a los datos obtenidos por los distintos entrevistadores, y en muchos casos a sesgos de memoria. Por otra parte los datos de diagnóstico y seguimiento están sometidos a la recogida de datos en la historia clínica y además no disponemos de datos de pacientes con seguimiento en el ámbito privado.

Se hace necesario el diseño de estudios poblacionales que ayuden a conocer la prevalencia del problema, así como estudios de seguimiento a largo plazo que permitan conocer la evolución de estos niños, preferiblemente de forma prospectiva.

CONCLUSIONES

El perfil confeccionado en este proyecto es solo un primer paso hacia una mejora en la detección y atención temprana de posibles pacientes con TEA y por ello supone también un avance hacia la mejora de la calidad de vida de muchos niños y sus familias. Al ser la familia el principal detector, es probable que una mejora en la formación de la sociedad sobre el TEA permita que se adelante la edad media de la primera consulta.

En cuanto al diagnóstico, sería prioritario la coordinación de los distintos profesionales implicados

para aumentar la capacidad diagnóstica y disminuir la edad de la misma, lo que ayudaría a mejorar la atención que reciben los pacientes y sus familias y al desarrollo de políticas sanitarias adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5 edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Martínez-Morga M, Quesada MP et al. Bases neurobiológicas del autismo y modelos celulares para su estudio experimental. Medicina (B. Aires). 2019;Vol. 79 (Supl. I): 27-32.
3. Málaga I, Blanco R et al. Prevalencia de los trastornos del espectro autista en niños en Estados Unidos, Europa y España: coincidencias y discrepancias. Medicina (B. Aires). 2019;Vol. 79 (Supl. I): 4-9.
4. Rojas V, Rivera A y Nilo N. Actualización en diagnóstico e intervención temprana del Trastorno del Espectro Autista. Rev Chil Pediatr. 2019; 90(5):478-484.
5. Juntadeandalucia.es [Internet]. Sevilla: BOJA (Boletín Oficial de la Junta de Andalucía); 2016 [actualizado 29 abr 2016; citado 21 abr 2021]. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía - Histórico del BOJA [aprox. 21 pantallas]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/boja/2016/81/2>.
6. Joaquín Fuentes, Amaia Hervás, Patricia Howlin (Grupo de Trabajo de ESCAP para el Autismo) – European Child & Adolescent Psychiatry (11 agosto 2020). <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01587-4>.
7. Mchatscreen.com [Internet]. Filadelfia: M-CHAT Study Group; 2015 [actualizado 10 ago 2018; citado 21 abr 2021]. Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-

- Up (M-CHAT-R/F)TM [aprox. 25 pantallas]. Disponible en: https://mchatscreen.com/wp-content/uploads/2015/09/M-CHAT-R_F_Rev_Aug2018.pdf.
8. https://dsm.psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/Spanish_DSM5Update2016.pdf
 9. González MC, Vázquez M y Hernández-Chávez M. Trastorno del espectro autista: Diagnóstico clínico y test ADOS. *Rev Chil Pediatr.* 2019; 90(5):485-491.
 10. Redacción Medica [Internet]. Madrid: Sanitaria 2000 SL; 2020 [citado 27 abr 2021]. Uno de cada 10 nacimientos en España son prematuros [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/privada/uno-de-cada-10-nacimientos-en-espana-son-prematuros-5726>.
 11. Hernández-Fabián A, Canal-Bedia R et al. Trastorno del espectro autista y prematuridad: hacia un programa de cribado prospectivo. *Rev Neurol* 2018;66 (Supl. 1): S25-S29.
 12. https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956f37495_documento-apoyo-diabetes-mellitus-gestacional.pdf
 13. Sánchez López MI, Llabata Carabal P, Garrigós Almerich E. Perfil perinatal asociado a los estados hipertensivos del embarazo. *Enferm Nefrol* vol.21 no.3 Madrid jul./sep. 2018. <https://dx.doi.org/10.4321/s2254-28842018000300011>.
 14. Marín R, Gorostidi M y Alvarez-Navascués R. Hipertensión arterial y embarazo. *NefroPlus.* 2011; 4(2):21-30.
 15. Gómez Roig MD y García-Algar O. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido?. *An Pediatr.* 2011; 75(3):157-160.
 16. González-Velázquez A, Ávalos-Guerrero Á et al. Incidencia de patología tiroidea durante el embarazo. *Med Sur.* 2013; 20(1):11-16.
 17. Ine.es [Internet]. Madrid: INE (Instituto Nacional de Estadística); 2020 [actualizado 20 abr 2021; citado 20 abr 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/index.htm>.
 18. Redacción Medica [Internet]. Madrid: Sanitaria 2000 SL; 2021 [citado 27 abr 2021]. La tasa de cesáreas en España supera en 7 puntos la marcada por la OMS [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/la-tasa-de-cesareas-en-espana-supera-en-7-puntos-la-marcada-por-la-oms-8066>.
 19. AEP: Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Comité de Lactancia Materna de la AEP; 2017 [citado 20 abr 2021]. Lactancia materna en cifras: tasas de inicio y duración de la lactancia en España y en otros países [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/201602-lactancia-materna-cifras.pdf>.
 20. Carmenate ID, Salas YG y Álvarez CR. Perfil sociodemográfico de los Trastornos del espectro autista en Sancti Spíritus. En: Primera Jornada Virtual de Psiquiatría 2020; 2020 oct 26-30; Sancti Spíritus, Cuba. La Habana: Informed; 2020.
 21. Ine.es [Internet]. Madrid: INE (Instituto Nacional de Estadística); 2020 [citado 20 abr 2021]. Nivel de formación de la población adulta (de 25 a 64 años) [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925481659&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout#:-:text=En%20el%20a%C3%B1o%202019%2C%20un%20poblaci%C3%B3n%20son%20m%C3%A1s%20bajos.
 22. Hervás Zúñiga A, Maraver García N. Los trastornos del espectro autista. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (6): 325.e1 – 325.e21.

Tabla 1. Variables dicotómicas (familiares, perinatales y clínicas).

Variable	Si
¿Tiene antecedentes Familiares de TEA u otros trastornos del neurodesarrollo?	42,7 %
¿Presentó el paciente un Apgar de menos de 3 al minuto o menos de 7 a los 5 minutos?	7,7 %
¿Recibió fototerapia en el periodo perinatal?	6,4 %
¿El paciente formó parte de un embarazo gemelar?	9,5 %
¿El paciente presenta un trastorno alimentario?	14,6 %
¿El paciente presenta un trastorno del sueño?	22,9 %
¿El paciente presenta un retraso global del desarrollo?	97,9 %
¿El paciente nació por cesárea?	30,2 %
¿El paciente padece de epilepsia?	1 %
¿El paciente presenta contacto visual con el examinador?	17,7 %
¿El paciente presenta inquietud motora?	63,5 %
¿El paciente presenta déficit de atención?	93,8 %
¿El paciente presenta poca tolerancia a la frustración?	38,5 %
¿El paciente presenta hiper o hipo sensibilidad a estímulos sensoriales?	13 %
¿El paciente presenta intención comunicativa?	6,2 %
¿El paciente presenta estereotipias motoras?	34,1 %
¿Presentó la madre del paciente hábitos tóxicos durante su gestación?	0 %
¿Consumió la madre del paciente antiepilépticos durante su gestación?	0 %
¿Consumió la madre del paciente otros fármacos relevantes durante su gestación?	1 %
¿Padeció la madre del paciente diabetes durante la gestación?	10,5 %
¿El paciente fue sujeto de reanimación neonatal?	1 %
¿Se produjo Desprendimiento de Placenta Normoinserta (DPNI) durante la gestación del paciente?	0 %
¿Se produjo Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR) durante la gestación del paciente?	0 %
¿Se produjo Síndrome Hipertensivo del Embarazo (SHE) durante la gestación del paciente?	0 %
¿Fue sometido el paciente a un cribado de la Escala de Conducta Comunicativa y Simbólica (CSBS)?	2 %
¿Fue sometido el paciente a un cribado MCHAT?	71,3 %

Tabla 2. Variables: respuestas de los progenitores al cuestionario MCHAT-RF.

Variable	Fallan
1. Si usted señala algo al otro lado de la habitación, ¿su hijo/a lo mira?	50,7 %
2. ¿Alguna vez se ha preguntado si su hijo/a es sordo/a?	28,4 %
3. ¿Su hijo/a juega juegos de fantasía o imaginación?	53,7 %
4. ¿A su hijo le gusta subirse a cosas?	0 %
5. ¿Hace su hijo/a movimientos inusuales con sus dedos cerca de sus ojos?	26,9 %
6. ¿Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere pedir algo o pedir ayuda?	67,2 %
7. ¿Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere mostrarle algo que le llama la atención?	73,1 %
8. ¿Su hijo/a se interesa en otros niños?	47,8 %
9. ¿Su hijo/a le muestra cosas acercándolas o levantándolas para que usted las vea – no para pedir ayuda sino solamente para compartirlas con usted?	50,7 %
10. ¿Su hijo/a responde cuando usted le llama por su nombre?	44,8 %
11. ¿Cuándo usted sonríe a su hijo/a, él o ella también le sonríe?	11,9 %
12. ¿Le molestan a su hijo/a ruidos cotidianos?	14,9 %
13. ¿Su hijo/a camina solo?	3 %
14. ¿Su hijo/a le mira a los ojos cuando usted le habla, juega con él o ella, o lo viste?	16,4 %
15. ¿Su hijo/a imita sus movimientos?	47,8 %
16. Si usted se gira a ver algo, ¿su hijo/a trata de mirar hacia lo que usted está mirando?	77,6 %
17. ¿Su hijo/a intenta que usted le mire/preste atención?	43,3 %
18. ¿Su hijo/a le entiende cuando usted le dice que haga algo?	70,1 %
19. Si algo nuevo pasa, ¿su hijo/a le mira para ver como usted reacciona al respecto?	50,7 %
20. Le gustan a su hijo/a los juegos de movimiento?	4,5 %

Tabla 3. Diagnósticos en los menores con signos de alerta de TEA.

DIAGNÓSTICO	n	Porcentaje
Desarrollo normal	6	6,3
Trastorno del espectro autista	38	39,6
Retraso general del desarrollo.	11	11,5
Trastorno del lenguaje	8	8,3
Sin diagnóstico	30	31,3
Trastorno de la regulación y la conducta	2	2,1
Déficit sensorial	1	1,0
Total	96	100,0

Tabla 4. Espacio clínico donde se realiza el diagnóstico de niños con signos de alerta.

Dónde se hace el diagnóstico	Frecuencia (n)	Porcentaje
Centro de atención infantil temprana	37	56,1
Salud Mental	11	16,7
Privado	1	1,5
Neuropediatría	15	22,7
Pediatra de atención primaria	1	1,5
ORL/Oftalmología	1	1,5
Total	66	100,0

Tabla 5. Espacio clínico donde se realiza el diagnóstico de TEA.

Diagnóstico	Frecuencia (n)	Porcentaje
Centro de atención infantil temprana	14	36,8
Salud Mental	9	23,7
Pediatra Privado	1	2,6
Neuropediatra	13	34,2
Pediatra de AP	1	2,6
Total	38	100,0

Tabla 6. Prueba diagnóstica utilizada para el diagnóstico de TEA.

Prueba diagnóstica	Frecuencia (n)	Porcentaje
ADOS *	14	41,2
ADIR**	3	8,8
Clínico	17	50,0
Total	34	100,0

*ADOS: escala de observación para el diagnóstico del autismo.
 ** ADIR: entrevista para el diagnóstico de autismo.

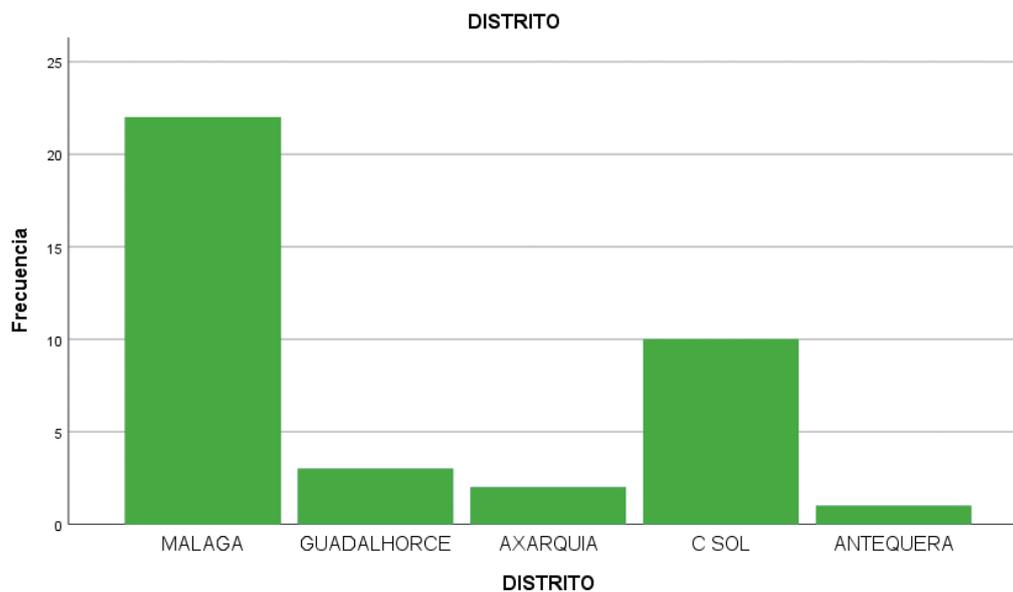
Tabla 7. Comorbilidad en niños diagnosticados de TEA.

COMORBILIDAD	Frecuencia (n)	Porcentaje
Retraso global del desarrollo	16	76,2
Trastorno del lenguaje	3	14,3
TDAH	1	4,8
Epilepsia	1	4,8
Total	21	100,0

TABLA 8. Comparativa de ítems del M-CHAT fallados entre niños con TEA y niños sin diagnóstico.

	Item MCHAT R/F fallado (%)																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TEA n=38	47,4	23,7	55,3	71,1	28,9	60,5	57,9	42,1	44,7	36,8	15,8	7,9	2,6	15,8	39,5	60,5	31,6	55,3	44,7	5,3
No diagnosticados n=30	26,7	23,3	26,7	76,7	10	46,7	50	36,7	26,7	33,3	3,3	16,7	23,3	13,3	30	60	36,7	46,7	33,3	3,3

Figura 1. Distrito al que pertenecen los niños diagnosticados de TEA.





Inestabilidad hemodinámica en pediatría

Parte II

Laura Vera las Heras,
Marina de la Vega de Carranza,
Noelia Moreno Toro

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. UGC
pediatría y cirugía pediátrica.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

INTRODUCCIÓN

Retomando este capítulo tras publicarse la primera parte en el boletín anterior, trataremos en esta segunda parte los diferentes inotropos, centrándonos principalmente en su uso clínico en la población pediátrica así como el empleo de corticoesteroides en situación de shock hemodinámico.

5. Inotropos

*Aspectos generales

Haciendo un repaso de la fisiopatología del sistema cardiovascular, la entrega tisular de oxígeno depende del **Gasto Cardíaco** ($GC = FC \times VS$) y del contenido arterial de oxígeno ($CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SatHb) + (0,003 \times PaO_2)$). El **Volumen Sistólico** (VS) a su vez depende de la precarga, postcarga y contractilidad.

El GC puede verse disminuido por una disminución de la contractilidad al producirse un aumento excesivo de la precarga (sobrecarga de volumen de llenado) o al aumento de la postcarga (obstrucción a la salida) produciéndose una disfunción sistólica. También puede disminuirse el GC al disminuir la distensibilidad por disfunción diastólica. Una alteración del ritmo y/o conducción cardíaca puede producir tanto disfunción sistólica como diastólica.

Para entender cómo funciona la terapia con drogas vasoactivas es fundamental conocer sobre qué receptores actúan así como el mecanismo de acción para indicar uno u otro según el contexto clínico.

En la siguiente tabla se describen los principales receptores sobre los que ejercen su acción los inotropos:

Receptor	Location	Action	Clinical Effect	
Alpha-adrenergic	α_1	Cardiomyocytes, vascular smooth muscle	Smooth muscle cell contraction	Increased cardiac contractility and vascular resistance
	α_2	Presynaptic neurons, vascular smooth muscle	Reduced sympathetic activity	Reduced vascular resistance
Beta-adrenergic	β_1	Cardiomyocytes	Smooth muscle cell contraction	Increased cardiac contractility and heart rate
	β_2	Vascular, bronchial muscle cells	Smooth muscle cell relaxation	Reduced vascular resistance, bronchodilation
Dopaminergic	DA ₁	Splanchnic blood vessels	Smooth muscle cell relaxation	Splanchnic vasodilatation and increased blood flow
	DA ₂	Central nervous system	Noradrenaline inhibition	Movements and neurobehavioral effects
Vasopressin	V ₁	Vascular smooth muscle	Smooth muscle cell contraction	Increased vascular resistance
	V ₂	Vascular smooth muscle	Smooth muscle cell relaxation	Reduced vascular resistance

*Conceptos básicos:

- *Cronotropo*: aumento de FC.
- *Inotropo*: aumento de la contractilidad.
- *Lusotropo*: aumenta tiempo de diástole.
- *Vasopresor*: fármacos que aumentan la PA.

Es importante recordar que no solo se debe considerar la presión arterial (PA) media, sino también la relevancia de los componentes sistólico y diastólico antes de hacer cualquier inferencia sobre el estado circulatorio del paciente. Una PA sistólica/diastólica de 60/15 en comparación con una PA de 35/25 mm Hg, tienen una PA media similar (de aproximadamente 30 mmHg), pero es probable que tenga una fisiología subyacente completamente diferente. El primer caso puede corresponder a un estado de GC alto con RVS (Resistencias Vasculares Sistémicas) baja como resultado de la sepsis con shock caliente, que probablemente se beneficiaría de corrección de volumen y soporte vasopresor, mientras que el segundo podría tener un GC bajo y una RVS alta debido a la hipertensión pulmonar (o shock frío) y puede beneficiarse de una cronotropía y vasodilatación. Por ello, no es recomendable emplear la PA media como única guía para realizar intervenciones hemodinámicas significativas.

***Clasificación**

- SIMPATICOMIMÉTICOS:
 - Catecolaminas endógenas: **dopamina, adrenalina y noradrenalina.**
 - Catecolaminas sintéticas: **dobutamina**

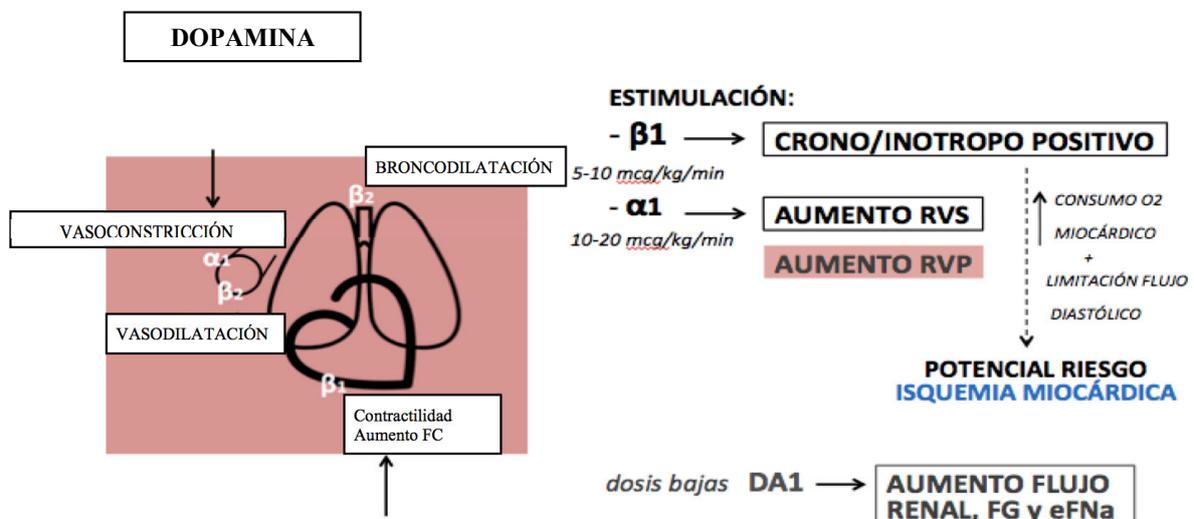
- INHIBIDORES FOSFODIESTERASA III: **milri- nona**
- SENSIBILIZADORES DEL CALCIO: **levosi- mendán**
- AGONISTAS VASOPRESINA: **vasopresina, terlipresina**

5.1. Dopamina (simpaticomimético - catecolamina endógena)

***Aspectos generales**

La dopamina es un neurotransmisor central y precursor inmediato en la vía de síntesis de catecolaminas endógenas con múltiples efectos clínicos importantes

Actúa tanto en los receptores dopaminérgicos como en los adrenerreceptores, dando una respuesta cardiovascular compleja. La dopamina como «dosis renal» es controvertida, hay estudios que han demostrado que la filtración glomerular no mejora con el uso de la dopamina a dosis baja, es decir no presenta un aparente efecto reno protector.



Uso clínico*UCIN**

Se usa comúnmente como un **agente de primera línea** para el shock distributivo y cardiogénico por sus efectos inotrópicos (mejora el aporte de oxígeno, que es el efecto predominante en dosis de 5 a 10 mcg/kg/min) y vasoconstrictores (es decir, aumenta la RVS, que es el efecto predominante a dosis >10 mcg/kg/min, máxima dosis 15-20 mcg/kg/min), así como por una mayor experiencia clínica y familiaridad con su uso. Los datos limitados disponibles sugieren que la edad gestacional y posnatal tienen poco efecto sobre la farmacocinética de la dopamina.

Es necesaria una monitorización cuidadosa porque la respuesta al fármaco y su eliminación pueden ser **impredecibles en los recién nacidos**:

- Algunos estudios sugieren que puede tener un impacto negativo sobre el consumo de oxígeno debido a un *desequilibrio en la actividad vasopresora/inotrópica*.
- Tiene un efecto impredecible sobre la resistencia vascular pulmonar y puede potencialmente agravar la hipoxia a través del shunt derecha-izquierda a través del DAP en niños con *hipertensión pulmonar*.

Los **efectos adversos** incluyen la reducción transitoria de los niveles de hormona estimulante del tiroides, prolactina y hormona del crecimiento, y vasoconstricción periférica excesiva con la consiguiente disminución de aporte de oxígeno a dosis más altas.

UCIP

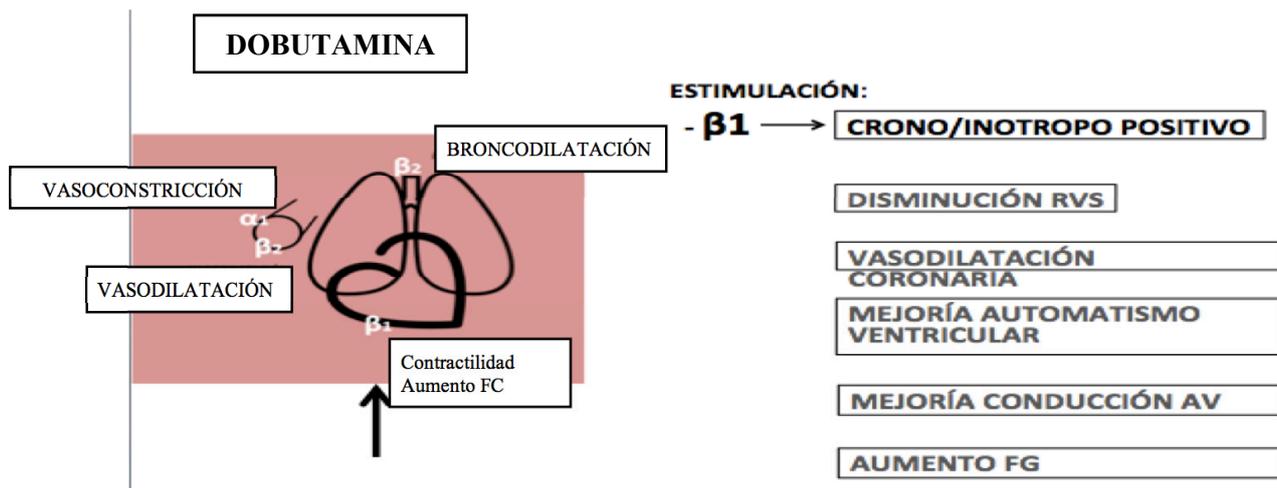
El uso de este fármaco ha sido desplazado por la noradrenalina o adrenalina en shock refractario a líquidos en la población pediátrica, recomendándose su uso únicamente cuando no tengamos disponibles cualquiera de estos dos fármacos.

La adrenalina se ha comparado con la dopamina en dos estudios controlados aleatorizados en niños. En ambos, la adrenalina se asoció con un menor riesgo de mortalidad (RR, 0,63; IC del 95%, 0,40–0,99) y más días sin fallo orgánico entre los supervivientes a los 28 días.

5.2. Dobutamina (simpátimomimético - catecolamina sintética)**Aspectos generales**

La dobutamina es un fármaco de primera línea para el shock cardiogénico siempre que estemos en situación de bajo gasto **SIN** hipotensión. Produce un incremento de la contractilidad miocárdica y, en menor grado, de la frecuencia cardiaca, pudiendo producir una disminución sobre las RVS. La infusión se inicia a 5 mcg/kg/min con titulación hasta un máximo de 20 mcg/kg/min según la respuesta clínica.

Presenta como **efectos adversos** taquicardia, hipotensión, eosinofilia y fiebre. La taquicardia y el aumento de la contractilidad pueden aumentar potencialmente el consumo de oxígeno del miocardio.



*Uso clínico

UCIN

El impacto de la dobutamina sobre la PA es muy variable en los recién nacidos, ya que puede aumentarla, disminuirla, o tener poco efecto sobre ella, teniendo además un aclaramiento farmacológico variable.

En general, es más efectiva que la dopamina en incrementar el GC en neonatos con disfunción miocárdica. Por ello, está indicada en *encefalopatías hipóxico isquémicas graves* con disfunción ventricular demostrada por ecocardiografía.

En los neonatos que presentan disminución de las RVS (vasodilatación) como causa dominante de la afectación hemodinámica, la dobutamina no es el fármaco de primera elección pues podría agravar la vasodilatación.

Una estrategia posible en bajo gasto con hipotensión es el empleo combinado de dobutamina junto con un vasopresor puro como es la noradrenalina.

UCIP

Su uso en población pediátrica se limita principalmente para *prevención de bajo gasto postcirugía*

cardíaca. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en 2018 en el que se incluyeron 50 pacientes se comparó la eficacia y seguridad de la dobutamina frente a la milrinona concluyendo que tanto una como otra son bien toleradas e igualmente efectivas en la prevención del síndrome de bajo gasto cardíaco después de la cirugía cardíaca pediátrica. La respuesta hemodinámica de los dos fármacos es similar, siendo la milrinona más eficaz en la reducción de la postcarga.

5.3. Adrenalina (*simpaticomimético - catecolamina endógena*)

*Aspectos generales

La adrenalina es aproximadamente 100 veces más potente como inotrópico que la dobutamina o la dopamina. Está indicada principalmente en shock de bajo gasto **CON** hipotensión, ya que produce un aumento significativo en la PA y el flujo sanguíneo sistémico causado por el aumento de las RVS y el IC.

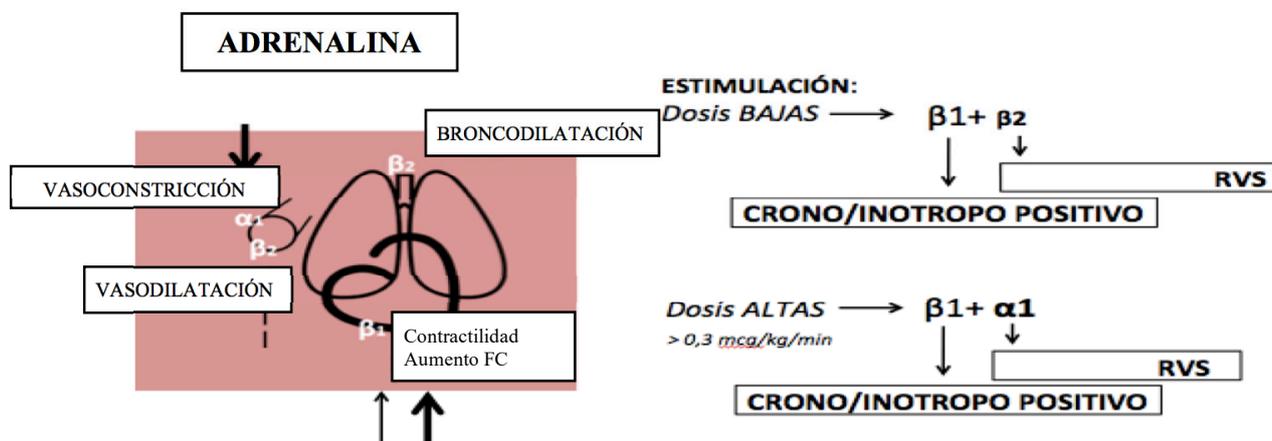
La infusión se inicia a 0.02 mcg/kg/min hasta máximo 2 mcg/kg/min. A bajas dosis (generalmente <0,3 mcg/kg/min), produce vasodilatación y aumento en la frecuencia cardíaca, produciendo un

incremento en el **IC** (índice cardíaco) que va del 24% al 54% con aumento consecuentemente en el consumo miocárdico de oxígeno. En dosis altas (>0.3 mcg/kg/min), activa receptores adrenérgicos α_1 ocasionando aumento de RVS en lugar de vasodilatación.

Los efectos metabólicos incluyen *elevación de las concentraciones de glucosa en plasma y de lactato*. Éste último se utiliza en el paciente crítico como

un marcador de hipoperfusión tisular, sin embargo, este aumento parece no tener ningún efecto nocivo.

Los efectos secundarios son potencial arritmogénico, riesgo isquemia miocárdica y vasoconstricción esplácnica profunda que puede causar isquemia de órganos abdominales. Además, aumenta la resistencia vascular pulmonar y, por tanto, la poscarga del ventrículo derecho.



*Uso clínico

UCIN

Se utiliza con mayor frecuencia como **agente de segunda línea** para el shock distributivo o como inotrópico de primera línea para el shock cardiogénico severo aunque cada vez es más generalizado su uso en población neonatal.

Existen datos contradictorios sobre si se asocia con más efectos adversos transitorios en comparación con la dopamina. Los datos de ensayos clínicos disponibles sugieren que ambas tienen una eficacia comparable, aunque la adrenalina puede estar asociada con más taquicardia e hiperglucemia.

Los prematuros que reciben dosis muy altas de adrenalina (>1 mcg/kg/min) tienen un alto riesgo de mortalidad.

UCIP

Se recomienda adrenalina o noradrenalina como **agentes vasoactivos de primera línea** para el shock séptico pediátrico refractario a los líquidos sobre la dopamina. Dos ensayos controlados aleatorios en niños con shock séptico refractario a los líquidos demostraron una mejor supervivencia con el inicio y la titulación de la adrenalina en comparación con la dopamina.

Se prefiere adrenalina sobre noradrenalina si hay evidencia de *disfunción miocárdica*. Tras cirugía cardíaca, la adrenalina en dosis bajas (0.03-0.1 mcg/kg/min) incrementa de manera efectiva la saturación venosa central, el IC y la PAM con menos efecto taquicardizante que la dobutamina (5 mcg/kg/min).

Por lo general, se recomienda agregar un segundo vasopresor si no hay respuesta a una dosis de adrenalina de 1,5 mcg/kg/min.

5.4. Noradrenalina (*simpaticomimético - catecolamina endógena*)

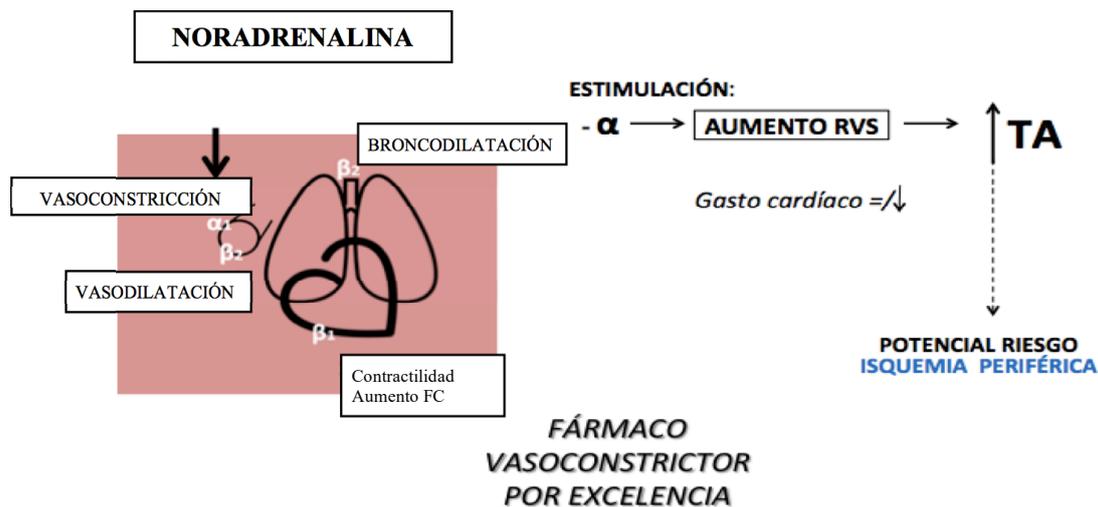
*Aspectos generales

La noradrenalina es el principal neurotransmisor simpático posganglionar con potente efecto vasoconstrictor. Actúa aumentando el retorno venoso y mejorando la precarga ventricular derecha, sin embargo, al aumentar las RVS se incrementa la poscarga ventricular izquierda comprometiendo la

función cardiaca en pacientes con disfunción miocárdica.

Las guías actuales recomiendan la combinación de noradrenalina y dobutamina para el shock cardiogénico en lugar de dopamina únicamente.

Como efecto secundario, puede producir compromiso cardiaco debido a un aumento desproporcionado de la PA sistólica sobre la presión diastólica, así como bradicardia refleja. Además, a dosis altas (>1 mcg/kg/min) puede ocasionar necrosis renal en pacientes con hipotensión e hipovolemia, así como a nivel distal. No aumenta los niveles de lactato en sangre.



*Uso clínico

UCIN

Su uso en UCIN es más limitado. El metabolismo y el aclaramiento de la noradrenalina dependen de la edad gestacional, el peso corporal y la gravedad de la enfermedad.

En ausencia de datos de ensayos controlados aleatorios, la noradrenalina puede ser preferible en neonatos con shock séptico que tienen hipertensión pulmonar (efecto favorable sobre la relación

entre la resistencia vascular pulmonar y la sistémica), sobre todo cuando se asocia con una baja resistencia vascular sistémica.

En presencia de *ductus arterioso persistente*, la noradrenalina puede conducir a una disminución del flujo sanguíneo sistémico al aumentar aún más el shunt de izquierda a derecha.

UCIP

En shock séptico pediátrico, si la resistencia vascular sistémica es normal o baja, se sugiere el uso de

noradrenalina junto con adrenalina para proporcionar vasoconstricción adicional.

Se prefiere la noradrenalina en niños con baja resistencia vascular sistémica o vasodilatación que no responden a la reanimación con líquidos (adrenalina en primer lugar si disfunción miocárdica). La adición de un agente vasopresor, puede "desenmascarar" la disfunción miocárdica inducida por sepsis que puede no haber sido evidente cuando la resistencia vascular sistémica era baja, por lo que se recomienda realizar previamente una ecocardiografía.

5.5. Milrinona (inhibidor de la fosfodiesterasa III)

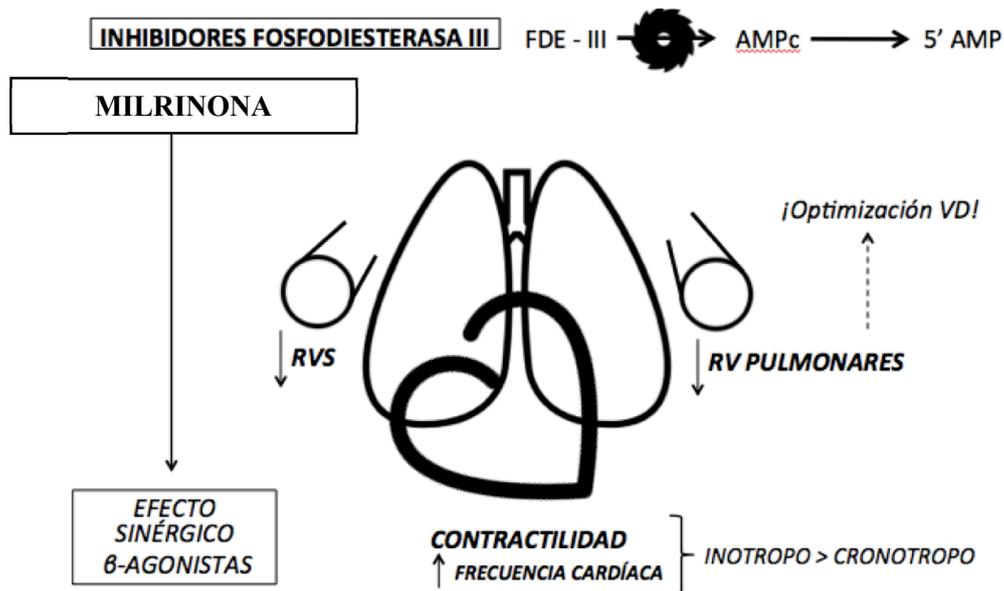
*Aspectos generales

La milrinona actúa aumentando las concentraciones de calcio y AMP cíclico intracelular en las

células del músculo liso cardíaco y vascular, que tiene efecto inotrópico y vasodilatador. En comparación con otros inotrópicos, la milrinona **no se asocia con incremento en el consumo miocárdico de oxígeno**.

Además, reduce las RVS por su efecto vasodilatador e incrementa el tiempo de la relajación diastólica (**lusitropismo**), incrementando precarga y poscarga del ventrículo derecho.

En cuanto a los efectos adversos, el uso prolongado de milrinona se asocia con una mayor frecuencia de arritmias ventriculares, incluida la torsade de pointes. Los pacientes que reciben milrinona merecen una estrecha vigilancia de la hipotensión, dada su larga vida media. No obstante, la hipotensión, la trombocitopenia y las arritmias que se han reportado en pacientes adultos ocurren poca frecuencia en pediatría.



*Uso clínico

UCIN

La milrinona tiene una vida media de aproximadamente 4 horas y su aclaramiento depende de

la función renal, la edad gestacional y la edad posnatal de los recién nacidos. Existe información limitada sobre la dosificación en este grupo de pacientes, teniendo en recién nacidos una respuesta impredecible sobre todo a menor

edad gestacional y causando con frecuencia hipotensión.

Su uso en el shock neonatal generalmente se limita a recién nacidos con enfermedad cardíaca confirmada, recomendándose previamente ecocardiograma. El Khuffash et al. estudiaron el uso de la milrinona en las primeras horas después de la *ligadura del conducto arterioso* para mejorar la disfunción miocárdica posterior al procedimiento, encontrando que las propiedades lusitrópicas e inotrópicas de milrinona benefician a este tipo de pacientes mejorando oxigenación y contractilidad.

En la *asfixia perinatal*, ha demostrado mejorar la función cardíaca global y reducir la resistencia vascular pulmonar, al igual que puede usarse en la hipertensión pulmonar asociada a disfunción del ventrículo derecho.

UCIP

Principal uso en *pacientes postquirúrgicos de cirugía cardiovascular*, ya que se ha observado que disminuye el riesgo de bajo gasto. Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes pediátricos posoperatorios de cirugía cardíaca demostró que los niños tratados con una infusión de milrinona en dosis altas (0,75 mcg/kg/min) tenían un riesgo menor de desarrollar síndrome de gasto cardíaco bajo (**SBGC**) en comparación con los niños tratados con placebo (12 frente a 26 por ciento).

La evidencia actual es insuficiente para valorar el efecto de la milrinona como prevención en mortalidad y síndrome de bajo gasto cardíaco; aunque sí disminuye la aparición de este síndrome en el periodo posoperatorio inmediato comparado con el placebo, por lo que está indicada las 24-48 horas siguientes tras postoperatorio de cirugía cardíaca.

Indicado en casos de resistencia vascular sistémica alta en shock pediátrico debido a sus propiedades inotrópicas y reducción de la postcarga.

5.6. Levosimendán (*sensibilizadores del calcio*)

**Aspectos generales*

Fármaco de uso relativamente reciente con principal indicación en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Tiene efecto inotrópico positivo, lusitrópico y vasodilatador (sistémico, pulmonar y coronario), además de un efecto cardioprotector al inducir vasodilatación coronaria. Al igual que la milrinona, mejora la contractilidad miocárdica sin incrementar el consumo de oxígeno.

**Uso clínico*

UCIN

Existe poca evidencia de uso y dosificación en recién nacidos. El empleo del levosimendán en neonatos ha sido valorado para cirugía cardíaca por Ricci et al. Se observó una disminución significativa de los valores de lactato y de la incidencia del síndrome de bajo gasto cardíaco, siendo el fármaco bien tolerado y seguro en neonatos críticamente enfermos en el estudio. Asher Levin y Gideon Paret realizaron una revisión en neonatos con patología cardíaca quirúrgica también con resultados prometedores.

Lukas Schroeder et al: este es el primer estudio que explora los cambios clínicos y hemodinámicos después del tratamiento con levosimendán en una cohorte de lactantes con hernia diafragmática congénita. Se observó una asociación entre la aplicación de levosimendán y una mejoría en la hipertensión pulmonar y la disfunción del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo dentro de los 7 días posteriores a la infusión del fármaco. Sin embargo, debido al diseño retrospectivo de este estudio, los resultados deben interpretarse cautelosamente.

Algunos estudios abogan por la utilidad de estos dos últimos inotropos en neonatos en entornos

seleccionados de fallo de bomba, aunque los datos sobre la supervivencia a largo plazo y los resultados neurológicos después de diferentes estrategias de manejo son escasos y los esfuerzos de investigación futuros deben centrarse en este ámbito.

La dosis inicial en neonatos es 0,1 mcg/kg/min durante 30-60 minutos, con descenso a 0,05 mcg/kg/min si hipotensión e incluso suspender tratamiento. Si buena tolerancia la dosis inicial, aumentar a 0,2 mcg/kg/min de forma progresiva hasta completar una perfusión de 24 horas con descenso progresivo hasta retirada.

UCIP

En población pediátrica el levosimendán se ha demostrado eficaz y seguro, teniendo su principal aplicación postoperados cardiacos. Se ha observado una mayor estabilidad hemodinámica en pacientes tratados con dicho fármaco comparados con dobutamina o milrinona.

En un ensayo clínico realizado por Anbiao Wang et al se evidenció que la administración profiláctica de levosimendán fue segura en pacientes pediátricos y tuvo algún beneficio en los parámetros hemodinámicos posoperatorios, pero no proporcionó un beneficio significativo con respecto al SBGC o la mortalidad a los 90 días en relación con el placebo.

En cuanto al shock séptico, el levosimendán, según las guías internacionales es un agente de segunda línea. En insuficiencia cardiaca crónica, las opciones de tratamiento son limitadas.

La dosis inicial es de 6-12 mcg/kg/min como dosis de carga durante 10 minutos, seguido de una dosis de 0.05-0.2 mcg/kg/min como infusión continua. La respuesta hemodinámica generalmente se observa a los 5 minutos de la dosis de carga y su pico de acción a los 10-30 minutos.

5.7. Agonistas de la vasopresina

*Aspectos generales

La **vasopresina (AVP)** es un nonapéptido que se sintetiza como una gran prohormona en el núcleo paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Los estímulos más potentes para la liberación de AVP son la hipovolemia grave y el aumento de la osmolaridad plasmática. La AVP actúa a través de los receptores vasculares V1 y los receptores tubulares renales V2. La estimulación del receptor V1 provoca vasoconstricción arterial y la estimulación V2 aumenta la reabsorción renal de agua libre. La **terlipresina** es un análogo sintético de AVP y tiene un perfil farmacodinámico similar pero una vida media significativamente más larga.

*Uso clínico

UCIN

Existe *escasa evidencia* de su uso en población neonatal. Meyers incluye en su revisión sistemática neonatos desde 23 semanas. Se evidenció de forma circunstancial de que la administración de terlipresina aumenta la PA. Sugerimos que la terlipresina debe considerarse como terapia de rescate cuando la terapia con catecolaminas en dosis altas no da como resultado una presión de perfusión suficiente. Se necesita más investigación para probar la eficacia y seguridad de la terlipresina en neonatos.

La evidencia actualmente disponible sobre la eficacia y seguridad de AVP y terlipresina en prematuros es *limitada*. Sin embargo, la evidencia sobre la farmacología de ambos y la fisiopatología del shock vasopléjico respaldan la plausibilidad biológica de su eficacia clínica en esta población. Por lo tanto, son necesarios más estudios con respecto al uso de vasopresina y terlipresina entre los recién nacidos prematuros en estado crítico.

UCIP

También en la revisión de Meyers se resume la experiencia limitada de AVP/TP en población pediátrica con shock resistente a las catecolaminas. Hay algunos datos que sugieren que AVP/TP puede ser una terapia de rescate viable para estos pacientes cuando fallan las terapias convencionales. Para delinear el papel de AVP/TP en el shock resistente a las catecolaminas, es necesaria una evaluación adicional de AVP/TP en niños. Los ensayos clínicos futuros deberían definir el perfil de eficacia y seguridad de AVP/TP en diversas formas de shock resistente a las catecolaminas y determinar cuándo es mejor iniciar AVP/TP en niños. Dado que es poco probable que los resultados de estos estudios estén disponibles en un futuro cercano, y dada la alta mortalidad asociada con estas afecciones, la AVP/TP debe considerarse una **terapia de rescate** en el shock refractario a las catecolaminas en niños.

Masutani plantea que la deficiencia de vasopresina puede ocurrir en pacientes pediátricos con hipotensión resistente a las catecolaminas debido a varias causas que incluyen alteraciones del sistema nervioso central, hipotensión inducida por fármacos y sepsis. La administración de pequeñas dosis de vasopresina parece ser muy eficaz en tales condiciones al aumentar la presión arterial y la diuresis.

Existe un ensayo en el que se propone lavasopresina y sus agonistas como potente agente vasoactivo en el tratamiento del shock en adultos y niños. El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de la vasopresina como agente adyuvante en el shock vasodilatador pediátrico. La vasopresina en dosis bajas no demostró ningún efecto beneficioso en este ensayo pediátrico. Aunque no fue estadísticamente significativo, hubo una tendencia preocupante hacia una mayor mortalidad.

6. Corticosteroides

La **hidrocortisona** está indicada en shock distributivo o cardiogénico *refractario* a la expansión con líquidos y al tratamiento con vasopresores. En insuficiencia suprarrenal conocida o sospechada, se recomienda su administración en una etapa más temprana del tratamiento.

Esta práctica está respaldada por estudios observacionales y unos pocos ensayos aleatorizados pequeños que sugieren que la hidrocortisona puede reducir la necesidad de terapia con vasopresores y acortar la duración del shock. Sin embargo, no se ha demostrado una reducción en la mortalidad o el resultado a largo plazo.

En **neonatos** se recomienda dosis inicial de 1 mg/kg IV. En **pacientes pediátricos** se recomienda iniciar a dosis de estrés: de 50 a 100 mg/m²/día o 2 -4 mg/kg/día en infusión intermitente o continua (dosis máxima 200 mg/día). En situaciones de shock, los pacientes pueden tener una insuficiencia suprarrenal relativa, más recientemente denominada "insuficiencia de corticosteroides relacionada con enfermedad crítica". Si hay una respuesta clínica (aumento de la PA, destete de vasopresores y mejoría clínica general) dentro de las seis a ocho horas tras su inicio, generalmente se continúa con una dosis de 0.5 a 1 mg/kg IV cada ocho horas.

Sin embargo, debido a los efectos adversos conocidos y al beneficio cuestionable, algunos expertos no administran corticosteroides de forma rutinaria a estos pacientes. En el caso de que se emplee, se debate si se deben utilizar las mediciones de cortisol iniciales, las pruebas de estimulación con adrenocorticotropina o la inestabilidad hemodinámica persistente, como indicadores para la continuación del tratamiento.

La hidrocortisona debe suspenderse o retirarse a medida que mejora la condición del paciente y se establezca hemodinámicamente, idealmente en cinco días.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefèvre M, Mouzard A. Respuesta a la dobutamina y la dopamina en el recién nacido muy prematuro hipotenso. *Arco Dis Niño*. 1993; 69: 59.
2. Beau Batton MD. Shock neonatal: Manejo. *Uptodate*. Marzo 2022.
3. A. Cavigelli-Brunner et al. Prevention of Low Cardiac Output Syndrome After Pediatric Cardiac Surgery: A Double-Blind Randomized Clinical Pilot Study Comparing Dobutamine and Milrinone. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Jul;19(7):619-625
4. Scott Manager MD. Uso de vasopresores e inotropos. *Uptdate*. Abril 2022.
5. Baske K, Saini SS, Dutta S, Sundaram V. Epinefrina versus dopamina en shock séptico neonatal: un ensayo controlado aleatorio doble ciego. *Eur J Pediatr*. 2018;177(9):1335.
6. Adam T. James, John D Corcoran, Patrick J McNamara, Orla Franklin, Afif F. El-Khuffash. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol Young*. 2016 Jan;26(1):90-9.
7. Hoffman TM et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Clinical Trial. Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):996-1002.
8. Helmut Baumgartner et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Practice Guideline. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791.
9. Anbiao Wang eta al. Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2019; 23: 428.
10. C. Antoniadis , D. Tousoulis, N. Koumallos, K. Marinou, C. Stefanadis Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure. *cardiol joven*. 2016 enero; 26 (1): 90-9.
11. Zakariya BP, Bhat BV, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM. Risk factors and predictors of mortality in culture proven neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2012;79:358–61.
12. Asher Levin and Gideon Paret*. Levosimendan, a review article. *Journal of Pediatric Intensive Care* 2 (2013) 95–103.
13. Schroeder L, Gries K, Ebach F, Mueller A, Kipfmüller F. Exploratory Assessment of Levosimendan in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Jul 1;22(7):e382-e390.
14. Bravo MC, López P, Cabañas F, Pérez-Rodríguez J, Pérez-Fernández E, Quero J, Pellicer A. Acute effects of levosimendan on cerebral and systemic perfusion and oxygenation in newborns: an observational study. *Neonatology*. 2011;99(3):217-23.
15. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al. Vasopresina en el shock vasodilatador pediátrico: un ensayo controlado aleatorio multicéntrico. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:632.
16. Masutani S, Senzaki H, Ishido H, et al. Vasopresina en el tratamiento del shock vasodilatador en niños. *Pediatr Int* 2005; 47:132.
17. Meyer S, Gortner L, McGuire W, et al. Vasopresina en el shock refractario a las catecolaminas en niños. *anestesia* 2008; 63:228.
18. Matok I , Leibovitch L , Vardi A , et al. Terlipresina como terapia de rescate para la hipotensión intracable durante el shock séptico neonatal . *Medicina de Cuidados Intensivos Pediátricos* 2004; 5: 116 – 8
19. Alsaadi AS, Sushko K, Bui V, Van Den Anker J, Razak A, Samiee-Zafarghandy S. Efficacy and safety of vasopressin and terlipressin in preterm neonates: a protocol for a systematic review. *BMJ Paediatr Open*. 2021 Jun 9;5(1).
20. Mar Albújar Font et al. Guía Farmacoterapéutica Neonatal. *Segurneo-sen*. Edición 2019. ISBN 978-84-09-154114-2.




SPAO
SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
DE ANDALUCÍA ORIENTAL

<https://www.spao.es/publicaciones/boletin-spao>