



# 17. Pediatría

---

C. BARROSO  
R. FERRÉ  
V. GALLEGO  
Y. HERNÁNDEZ  
M. Á. WOOD  
E. MORENO  
M. T. POZAS  
E. HIDALGO  
B. FEAL  
C. CIRUJEDA  
A. MAS  
M. VILLARONGA

## INTRODUCCIÓN

---

Transmitir en un capítulo los conocimientos básicos de pediatría para el farmacéutico, es poco menos que una quimera. El niño presenta unas peculiaridades fisiológicas cambiantes en función de la edad gestacional y el desarrollo postnatal y unas patologías congénitas o adquiridas que pueden ser exclusivas de este periodo de la vida o bien compartir las del adulto. Todas estas variables comportan enfoques terapéuticos específicos en cuanto a fármacos, investigación, formas farmacéuticas idóneas, técnicas de administración etc., puntos en los que el farma-

céutico puede intervenir como parte integrante del equipo sanitario. El conocimiento básico de fisiología, fisiopatología y farmacoterapéutica pediátricas, darán contenido y propiciarán esta integración. El capítulo recoge tan solo, los conceptos y patologías que, a criterio del autor, se presume de mayor interés.

### 1 NOCIONES DE FISIOLOGÍA PEDIÁTRICA

---

Desde el punto de vista sanitario el término “pediatría” se aplica, hoy día, a la persona de edad inferior a los 18 años, edad a partir de la cual pasa a

Tabla 1. Grupos pediátricos en relación a la edad

**Neonatos** Edad: 0-28 días

Recién nacidos prematuros:  
Edad gestacional inferior a 38 semanas  
Recién nacidos a término:  
Edad gestacional 38-42 semanas

**Lactantes**

Edad 29 días-1 año

**Niños**

Pre-escolares : 1-5 años  
Escolares: 5-13 años

**Adolescentes:**

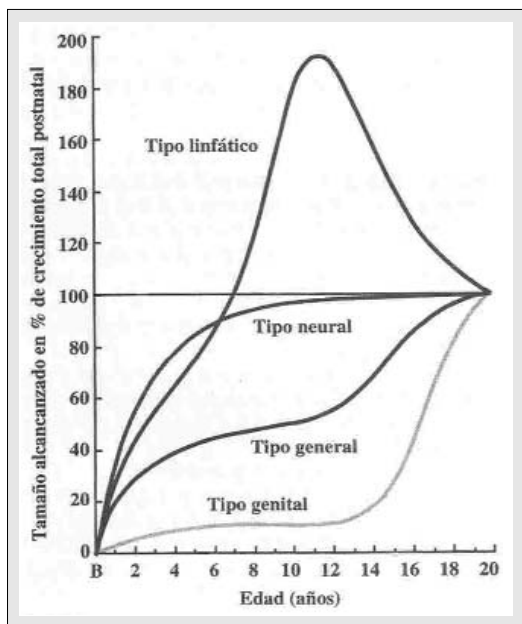
Edad: 13-18 años

considerarse adulto. Este amplio periodo debe dividirse a su vez en grupos cronológicos, en los que las constantes biológicas y otros parámetros quedan incluidos dentro de unos márgenes que permiten catalogarlos de homogéneos.

Los cambios más acusados se producen en la edad perinatal, afectando al desarrollo somático y funcional y, de un modo especial, al SNC (Figura 1).

El conocimiento del desarrollo pondo-estatural normal y el perímetro craneal (durante el primer año de vida), son fundamentales en la atención sanitaria pediátrica. Las desviaciones de los límites normales no son específicos de una patología determinada pero son indicadores de desórdenes graves. Estas medidas se valoran frente a unas curvas construidas con los valores medios de la población (percentiles) que son diferentes para ambos sexos. Hay varios patrones de curvas en relación al peso y talla pero unas de las más utilizadas son las elaboradas por Tanner-Whitehouse en el año 1975 (Figuras 2, 3, 4 y 5) y que se adaptan bien a nuestra población<sup>(2)</sup>. Los valores de cada niño pueden situarse en la curva P50 (la media de la población) o bien en las tres superiores o inferiores, todas ellas dentro de la normalidad. Cada niño sigue un percentil, condicionado, dentro de un entorno normal, por su código genético. Las desviaciones que sobrepasen los percentiles límites exigen un seguimiento estrecho para confirmar la desviación y buscar la causa.

Figura 1. Curva de crecimiento<sup>(1)</sup>



T. genital (testículos, epidídimo, trompa, útero, próstata, vesículas seminales)

T. general (sistema respiratorio, aparato digestivo, riñones, bazo, musculatura, sistema óseo)

T. linfático (timo, órganos linfoides)

T. neural (cerebro, meninges, cavidad craneal)

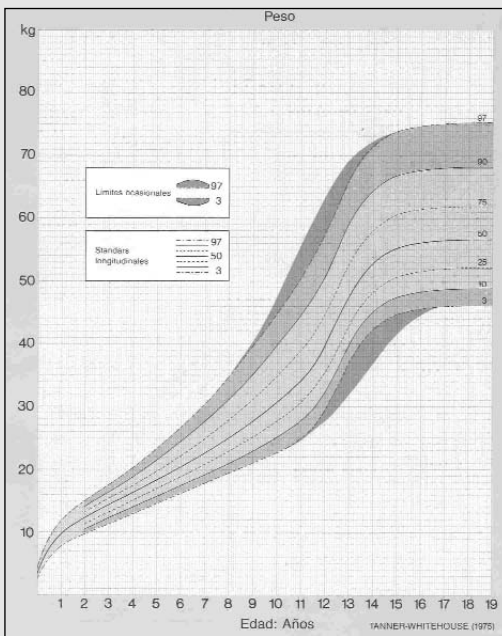
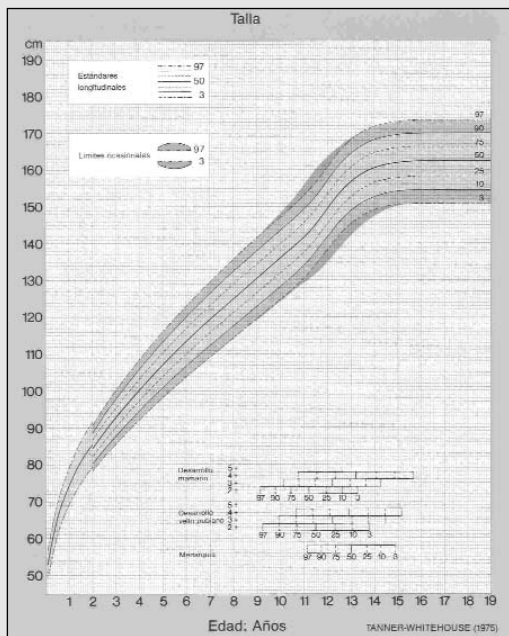
*a) Composición corporal*

La composición corporal del niño se diferencia de la del adulto, fundamentalmente, en relación al contenido en agua, grasa y proteínas plasmáticas. Estos valores se modifican a su vez según el grupo de edad considerado y tienen gran influencia en los parámetros farmacocinéticos (véase 2).

*b) Sistema cardiorrespiratorio*

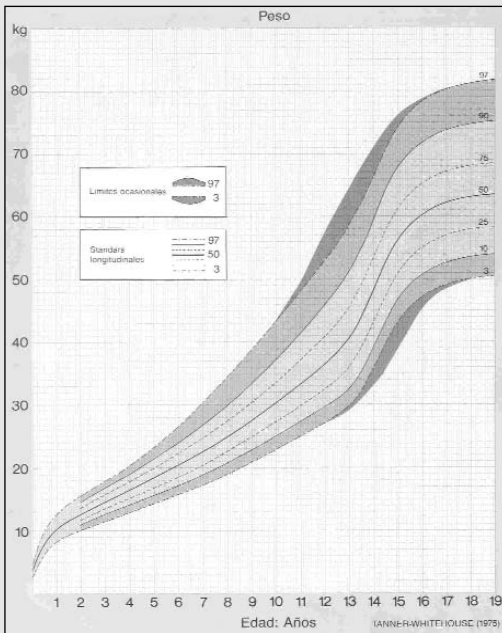
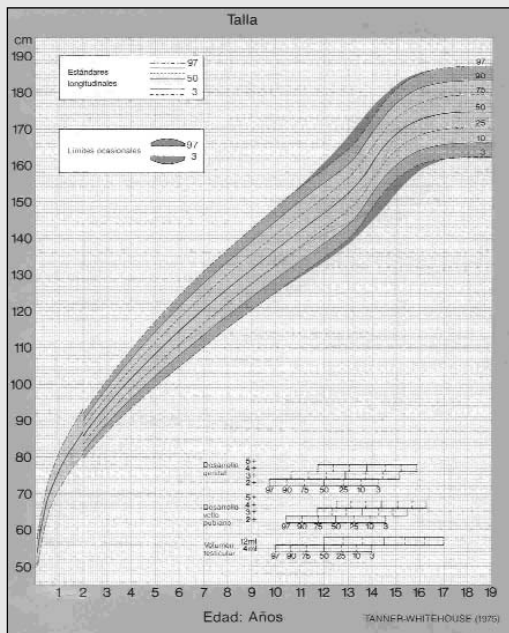
En el periodo prenatal el feto está sometido a bajas presiones de oxígeno (el intercambio de gases se lleva a cabo a través de la placenta), por lo que necesita disponer de un exceso de medios de transporte (poliglobulia) para conducir dicho oxígeno, sin pérdida alguna, a todos los tejidos. Este periodo existe una amplia comunicación entre la circulación pulmonar y la sistémica, fundamentalmente a través del foramen oval (que comunica las dos aurículas) y del conducto arterioso (que une la arteria pulmonar con la aorta (véa-

Figuras 2,3,4,5. XXXXXXXXXXXXXXXX



Talla niñas

Peso niñas



Talla niños

Peso niños

Tabla 2. Contenido en agua corporal<sup>(9)</sup>

Prematuros	90-80%	En función de la edad gestacional
Recién nacidos a término	80-70%	Existe una pérdida acelerada en los primeros días de vida postnatal
Lactantes	70-60%	
Niños	60-55%	
Adultos	55%	

Tabla 3. Contenido en grasa corporal<sup>(9)</sup>

Prematuros	<20%	El tejido adiposo se deposita fundamentalmente en el tercer trimestre del embarazo
Recién nacidos a término	20-25%	
Lactantes	25-20%	
Escolares	20-15%	
Adolescentes	15-25%	Este incremento se produce fundamentalmente en las niñas pudiendo llegar al 30%

se 3.2). La circulación extrafetal discurre hasta la placenta a través de las dos arterias umbilicales y retorna, una vez oxigenada, por la vena umbilical. Todas estas estructuras sufren, en condiciones normales, una involución en los primeros días de vida. Después del nacimiento el niño es autónomo en su función respiratoria y el exceso de hematíes se destruye, produciendo bilirrubina como subproducto del catabolismo de la hemoglobina. El exceso de bilirrubina es la causa del color amarillento que presenta el recién nacido en los días posteriores al nacimiento y que exige intervención clínica (fototerapia para acelerar su degradación, estimuladores enzimáticos o incluso exanguinotransfusión) para evitar kernicterus, siempre que estos valores superen, los 15 mg/dl (SI:257 m mol/l) como bilirrubina libre, en el recién nacido a término o los 10-12 mg/dl (SI: 171-205 m mol/l)

si se trata de un prematuro, en función de la edad gestacional y/o la presencia de patologías concomitantes que contribuyan por sí mismas o mediante el tratamiento, al desarrollo de esta grave enfermedad<sup>(4)</sup>.

La frecuencia respiratoria varía desde las 30-40 respiraciones /minuto en los seis primeros meses de vida hasta las 15-20 propias del adulto y que se alcanzan alrededor de los 10 años de vida.

La frecuencia cardíaca experimenta una evolución similar, con unos valores de 110-150 pulsaciones /minuto en el recién nacido, hasta situarse alrededor de las 60 pulsaciones/minuto propios del adulto, en la adolescencia.

La tensión arterial sufre una evolución inversa a los parámetros anteriores partiendo de valores 80/50 mm Hg(Percentil 95, sistólica /diastólica) propia de los primeros días hasta alcanzar los 130/80 mmHg (percentil 95 ,sistólica /diastólica) al final de la adolescencia.

### c) Sistema urinario

El órgano fundamental del sistema urinario es el riñón. La función fundamental del riñón es mantener la homeostasis corporal en relación a fluidos y electrolitos, especialmente lábil en el niño, y colaborar en la excreción de sustancias de desecho catabólicas o de otra procedencia. La maduración de los distintos procesos, filtración glomerular (FGR), absorción y excreción tubulares maduran progresivamente hasta alcanzar valores definitivos alrededor de los 2-3 años. Estos procesos, sobre todo la función glomerular, tienen gran trascendencia en el comportamiento farmacocinético (véase 2).

La evaluación de la función glomerular, al igual que en el adulto, se lleva a cabo fundamentalmente a través de la determinación de la creatinina plasmática, teniendo en cuenta que los valores obtenidos deben ser siempre evaluados frente a los parámetros normales según la edad. En niños, con una masa muscular normal, se cumple adecuadamente la fórmula<sup>(4)</sup>:

$$FGR = kL / S_{cr}$$

L = longitud corporal en cm.

S<sub>cr</sub> = creatinina sérica.

k = constante variable en función de la edad y sexo).

Tabla 4. Valores medios de *k*.

Recién nacidos de bajo peso y E < 1 año	0,33
Recién nacidos de peso normal y E < 1 año	0,45
Niños E = 2-12 años	0,55
Varones E > 12 años	0,70
Hembras E > 12 años	0,55

#### d) Sistema hepatobiliar

El hígado constituye el 5% del peso corporal del recién nacido en donde se encuentra almacenado el hierro, verdadero reservorio para suplimentar la carencia de este elemento en el periodo de lactancia y el glucógeno (que será utilizado en el periodo neonatal inmediato), pero sólo supone el 2% del peso en la edad adulta. En el hígado se sintetizan la mayor parte de las proteínas pero la madurez de tal función es variable en función del tipo de proteína y, aminoácidos como la cistina o taurina deben considerarse esenciales. Las reacciones metabólicas que tienen lugar en este órgano tienen gran influencia en la farmacocinética y están presentes o maduran progresivamente a partir del nacimiento (véase 2).

#### e) Sistema endocrino

Páncreas: la función exocrina del páncreas alcanza su madurez a lo largo del primer año de vida excepto en las enzimas implicadas en la digestión de los hidratos de carbono que se encuentran maduras al nacimiento. La insulina (función endocrina) puede considerarse como la hormona de crecimiento por excelencia durante el periodo fetal.

Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo: el sistema hipotálamo-hipófiso-tiroideo se desarrolla de forma precoz e independiente de la madre y las hormonas secretadas (GH, TSH, ACTH, LH, FSH, tiroxina, etc.) tienen un efecto directo o indirecto sobre el desarrollo neurológico y del crecimiento en general.

Gónadas: la síntesis de testosterona es precoz en el feto y es decisiva para la virilización normal del feto varón. Después del nacimiento, los valores de testosterona, al igual que los estrógenos en las hembras, permanecen en niveles muy bajos hasta el inicio de la pubertad.

## 2 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

La introducción de la monitorización farmacocinética en nuestros hospitales ha aportado importantes avances consiguiendo que la dosificación de medicamentos sea la adecuada para cada paciente y adaptada a cada circunstancia. Con la aplicación de la farmacocinética clínica se consigue mejorar la relación beneficio/riesgo de aquellos medicamentos que por su estrecho margen terapéutico requieren un control de niveles plasmáticos con el consiguiente ajuste posológico adecuado a las necesidades individuales. Si bien esto es cierto y aplicable a toda la población tratada con los fármacos candidatos a monitorización farmacocinética, en el grupo pediátrico, la individualización posológica supone un pilar fundamental para el éxito terapéutico.

La farmacocinética es un instrumento facilitador de la labor del farmacéutico clínico, pero no debemos olvidar el contexto en el que se encuentra el paciente y utilizar la monitorización farmacocinética como una herramienta más de todas las que componen la atención farmacéutica integrada al paciente pediátrico. Sería absurdo recomendar una dosis, si posteriormente no podemos adecuar, preparar y dispensar la forma farmacéutica y posología recomendada, ni informar acerca de cómo administrarlo y precauciones que deben tenerse.

La evolución de las dosis requeridas en las distintas etapas de la población infantil es consecuencia de la maduración y evolución fisiológica y anatómica de todos los órganos y sistemas, desde el recién nacido hasta el adulto. El grado de inmadurez o madurez depende en el recién nacido de su edad gestacional y posteriormente de su grado de crecimiento y desarrollo, conduciendo a una gran variabilidad de los procesos farmacocinéticos clásicos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Algunas patologías afectan también estos procesos farmacocinéticos.

#### a) Métodos y parámetros farmacocinéticos

Los métodos farmacocinéticos que se aplican en pediatría son en su base matemática los mismos que para la población adulta. Algún método requiere a veces un número de extracciones elevado y ello limita su utilización, sobre todo en niños pequeños y neonatos. La extracción de muestras en neonatología es complicada y de elevado riesgo, por ello se aconseja que se adapten

las determinaciones analíticas de medicamentos a los tiempos y días en que se realiza una extracción sanguínea al neonato para otras necesidades analíticas, aprovechando la misma muestra para la determinación del fármaco.

Los métodos farmacocinéticos más recomendables en la actualidad son los bayesianos, sin embargo, cuando se aplican métodos bayesianos, por ejemplo con el programa PKS (Abbott Base PK System), debe tenerse en cuenta que el niño que estamos monitorizando sea de las mismas características que la población de referencia del programa. Es decir, si estamos monitorizando un neonato, la población de referencia del programa debe ser neonatal, ya que si ajustamos la dosis de un neonato a través de un método bayesiano con información poblacional de adultos, cometemos grandes errores en la estimación de los parámetros, ello nos conduce a una dosis que puede ser tóxica o subterapéutica, invalidando el ajustado y resultando la intervención farmacéutica más un peligro que un beneficio para el paciente.

#### Volumen de distribución

La distribución del fármaco en el organismo viene determinada por las propiedades físico-químicas de éste y por los factores fisiológicos específicos del paciente.

Durante los 2 primeros años de vida y desde el inicio del desarrollo fetal, el porcentaje relativo de agua corporal va declinando (véase 1)<sup>(5,6)</sup>. Junto con

esta disminución del agua corporal se produce un incremento del tejido graso<sup>(7,8)</sup>.

El volumen de distribución de fármacos hidrosolubles será más elevado en los neonatos y lactantes que en los niños pequeños y adultos (Tabla 5). La traducción de estos conceptos a nuestra práctica diaria implica la administración de dosis de carga más elevadas de fármacos como los aminoglucósidos o la teofilina, los cuales pueden presentar en neonatos un volumen de distribución el doble que el del adulto<sup>(9,10)</sup>.

Desde el nacimiento hasta aproximadamente las 12 semanas de vida la unión de la fenitoína a las proteínas plasmáticas es menor, por ello la fracción libre, responsable del efecto, es superior y el margen terapéutico, establecido para fenitoína total en plasma (libre y unida a proteínas) es inferior (Tabla 6)<sup>(11)</sup>.

Aclaramiento plasmático y semivida de eliminación: el riñón es el principal órgano excretor de los fármacos y sus metabolitos. Los procesos que contribuyen a la eliminación renal pueden requerir desde varias semanas hasta 1 año o más después del nacimiento para alcanzar su pleno desarrollo<sup>(5,6,17)</sup>. Ésto explica que la semivida de eliminación de los fármacos que se eliminan por excreción renal, como los aminoglucósidos, sea más elevada en los neonatos, sobre todo prematuros (Tabla 5) y por ello requieran intervalos de dosificación más amplios<sup>(11)</sup>.

El metabolismo de los fármacos puede variar en cuanto a velocidad y vía metabólica empleada, en función

Tabla 5. Valores medios de volumen de distribución y semivida de eliminación de aminoglucósidos en distintas poblaciones<sup>(9,11-17)</sup>

Aminoglucósidos	Vd (l/kg)	t1/2 (h)
Neonatos (prematuros < 34 semanas de EG)	0,60	9-12
Neonatos (prematuros > 34 semanas de EG)	0,55	6-9
Neonatos (a término)	0,50	6
Lactantes (4 semanas - 1 año)	0,40	4
Niños (> 1 -13 años)	0,35	1-2
Adolescentes (>13 - 18 años)	0,30	1,5
Adultos	0,25	3,5
Adultos UCI / politraumáticos	0,40	3,5
Adultos onco-hematológicos	0,35	1-2
Adultos SIDA	0,35	1-2

Tabla 6. Valores medios del volumen de distribución y unión a albúmina en distintas poblaciones y margen terapéutico definido para fenitoína<sup>(1)</sup>

Fenitoína	
<b>DISTRIBUCIÓN</b>	Vd neonatos prematuros: 1-1,2 l/kg Vd neonatos a término: 0,8-0,9 l/kg Vd lactantes: 0,7-0,8 l/kg Vd niños: 0,7 l/kg Vd adultos: 0,65 l/kg Unión a proteínas plasmáticas: (albúmina): Neonatos: 80% Lactantes: 85% Adultos: 90-95%
<b>MARGEN TERAPÉUTICO</b>	<b>Adultos y niños: 40-80 µmol/l (10-20 µg/ml)</b> <b>Neonatos: 25-60 µmol/l (8-15 µg/ml)</b>

de la edad gestacional y postnatal<sup>(6,17)</sup>. La mayoría de sistemas enzimáticos hepáticos están presentes desde el nacimiento aunque su actividad está reducida y su maduración se realiza a tiempos diferentes. La disminución de la velocidad metabólica de algunas vías en fase I persiste hasta las 2-3 semanas de vida y normalmente aumenta bruscamente. Las reacciones de síntesis de la fase II, como la conjugación con sulfúrico y glicina se encuentran bien desarrolladas en el recién nacido, mientras que conjugaciones con glucurónido, cisteína y glutatión tardan varios años en madurar<sup>(6)</sup>. El aclaramiento plasmático de aquellos medicamentos que sufren metabolismo hepático estará disminuido en el recién nacido e irá incrementando progresivamente, por ello, se requiere monitorización continua de fármacos como los antiepilépticos para ir adecuando las dosis a la maduración de los diferentes procesos hepáticos.

#### Patologías que afectan el comportamiento farmacocinético

Existen patologías que exigen un aumento de dosis de fármacos para que el efecto terapéutico sea el deseado; este hecho se ha observado en pacientes afectados de fibrosis quística, grandes quemados y en neutropénicos oncológicos, sobre todo hematológicos. El aumento en el requerimiento de fármaco se debe a un aumento en el volumen de distribución y/o a un aumento en el aclaramiento plasmático. En cambio, la insuficiencia renal o hepática, la hipoxia perinatal y la persistencia del ductus arterioso afectan el comportamiento farmacocinético de manera que los requerimientos de

dosis disminuyen.

#### Fibrosis quística

Un aspecto fundamental que debemos conocer es que los pacientes afectados de fibrosis quística presentan un aclaramiento plasmático más elevado para algunos fármacos, como los aminoglucósidos, penicilinas, cotrimoxazol y teofilina<sup>(18-21)</sup>, lo cual implica la necesidad de administrar dosis más altas para obtener niveles plasmáticos terapéuticos que nos aseguren la eficacia de los medicamentos a administrar. Por este motivo, es especialmente aconsejable el ajuste de dosis mediante monitorización farmacocinética en estos pacientes.

En la fibrosis quística existe alteración de la distribución por la hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia existente, ya que la disfunción hepática reduce la producción de proteínas. El aclaramiento hepático de muchos fármacos está alterado por el incremento del flujo circulatorio hepático y por el incremento de la actividad de algunas enzimas hepáticas. El aclaramiento renal también se ve aumentado en algunos pacientes con fibrosis quística por la presencia de glomerulomegalia e hiperfiltración, se ha observado además, un incremento en la secreción tubular de algunos medicamentos como las penicilinas<sup>(10)</sup>.

#### Quemados

Es necesario recordar también las alteraciones farmacocinéticas que sufren los pacientes quemados, sobre todo por aumento del volumen de distribución<sup>(22)</sup>. Al igual que en los niños con fibrosis quística y onco-hematológicos debemos estar alerta si se observa un fracaso terapéutico, debido posiblemente a que estamos utili-

zando los medicamentos a dosis subterapéuticas.

#### Onco-hematológicos

Algunos antibióticos parecen tener, en los pacientes oncológicos, unas características farmacocinéticas diferentes a las de otras poblaciones. En general, se ha observado un aumento del volumen de distribución y del aclaramiento plasmático, por lo que suelen ser necesarias dosis mayores que en otros pacientes no oncológicos de la misma edad<sup>(23)</sup>.

Tanto la vancomicina como la amikacina son fármacos con un estrecho margen terapéutico y una alta variabilidad farmacocinética interindividual, por lo que es aconsejable individualizar la dosis, mediante el control de los niveles plasmáticos, habiéndose visto altos requerimientos en estos pacientes para favorecer la eficacia clínica y disminuir el riesgo de toxicidad<sup>(5,23)</sup>.

#### Politraumáticos

Los pacientes críticos, tanto infantiles como adultos con traumatismo craneoencefálico grave precisan dosis superiores a las habituales de algunos medicamentos, entre ellos está descrito para fenitoína<sup>(21)</sup>, y vancomicina<sup>(24)</sup>.

#### Insuficiencia renal e insuficiencia hepática

La mayoría de fármacos se eliminan por metabolismo hepático o por excreción renal. Al igual que en el adulto, en el niño, la presencia de insuficiencia hepática y/o renal implica una menor eliminación y por lo tanto una disminución en los requerimientos de dosis de medicamentos o un incremento del intervalo de dosificación. La monitorización farmacocinética de fármacos que se eliminan por vía hepática como ciclosporina, teofilina, antiepilépticos o fármacos que sufren excreción renal, como digoxina, aminoglucósidos o vancomicina, garantiza la adecuación de las dosis a la eliminación del fármaco y por lo tanto evita el riesgo de acumulación y toxicidad<sup>(17,21)</sup>.

#### Hipoxia neonatal y ventilación mecánica

La eliminación de los aminoglucósidos, el fenobarbital y la teofilina en neonatos que han sufrido asfisia al nacer es más lenta, ya que la perfusión renal y hepática durante la hipoxia está disminuida. Los neonatos con test de Apgar inferior a 3 a los 5 minutos pueden requerir el 50% de la dosis de medicamentos de estrecho margen terapéutico como teofilina y fenobarbital; para los aminoglucósidos y la vancomicina se valorará la diuresis y se ajustará el intervalo de dosificación. Se desconoce la duración de este efecto hemo-

dinámico y por ello se precisa monitorización continua para ir adecuando las dosis a la recuperación hemodinámica del recién nacido<sup>(9,21)</sup>.

Esta inestabilidad hemodinámica que afecta la eliminación de los fármacos también se observa en aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica, por ello se deberán monitorizar adecuadamente, ya que las necesidades de dosis suelen ser inferiores.

#### Persistencia del ductus arterioso

El volumen de distribución de algunos medicamentos se ve alterado según el ductus arterioso permanezca abierto o se cierre. La gentamicina, indometacina y vancomicina presentan un volumen de distribución muy disminuido después del cierre del ductus. La utilización de indometacina para el cierre del ductus arterioso puede disminuir además el aclaramiento renal de aminoglucósidos, digoxina y vancomicina<sup>(9)</sup>.

## 3 PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES

### 3.1. Patologías más frecuentes del SN

Las patologías neurológicas más frecuente que puede sufrir el niño pueden ocurrir a nivel del SNC o del periférico, focalizadas en determinadas áreas o generalizadas y por lo tanto con múltiples manifestaciones: estas patologías, a su vez, pueden ser congénitas o adquiridas. Dentro de las frecuentes citaremos:

- Las convulsiones febriles.
- Epilepsia.
- Dolor de cabeza.

#### Convulsiones febriles infantiles

Una convulsión febril simple se define como una convulsión generalizada breve (duración inferior a 15 minutos), que ocurre solo una vez en un periodo de 24 horas en un niño con fiebre, que no padece una infección intracraneal o problema metabólico severo.

#### Tratamiento

El tratamiento farmacológico de urgencia consiste en la administración de diazepam (medicamento de elección) vía rectal en forma de enemas ya que proporciona concentraciones plasmáticas eficaces de forma más rápida que las formas rectales clásicas (supositorios). La dosis recomendada es de 0,5 mg/kg. Si no hay remisión de los síntomas, se vuelve a repetir la dosis a los 5 minutos, y si aún así persisten los síntomas



se administra por vía intravenosa a dosis de 0,2-0,5 mg/kg a 1mg/min y su administración continua hasta alcanzar una dosis total de diazepam de 2-3 mg/kg. Si no hay remisión, entonces se administra fenitoína intravenosa (15-20 mg/kg a 0,5 mg/kg/min) o bien fenobarbital 10 mg/kg a 1 mg/kg/min<sup>(25-29)</sup>.

Se ha visto que la administración de fármacos puede prevenir la aparición de crisis febriles recurrentes o bien la aparición de epilepsia. No hay unanimidad sobre el tipo de intervención farmacológica a seguir en la profilaxis de este tipo de crisis. Existen tres tipos de abordaje.

Terapia continuada con antiepilépticos. Sólo está indicado en casos muy especiales. Se ha ensayado la administración de fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico, siendo estos dos últimos los únicos que han demostrado eficacia. El tratamiento con fenobarbital reduce el riesgo de aparición de crisis recurrentes de un 25% en pacientes tratados con placebo frente a un 5% en pacientes tratados. El ácido valproico ha demostrado ser más eficaz que placebo y al menos tan eficaz como fenobarbital en la profilaxis. Los inconvenientes de la administración de este fármacos residen en el riesgo de aparición de hepatotoxicidad (más frecuente en niños menores de tres años), trombocitopenia, pérdida y ganancia de peso, problemas gastrointestinales y pancreatitis.

Terapia intermitente. El tratamiento con antipiréticos solo, no ha demostrado ser eficaz. El diazepam administrado por vía oral en el momento de aparición de la fiebre, ha demostrado ser eficaz en la prevención de la aparición de las crisis. El inconveniente de la terapia discontinua es que la aparición de la convulsión puede aparecer antes de que se haya notado que el niño tiene fiebre.

## Epilepsia

La fisiopatología de la epilepsia es poco conocida, puesto que no se ha identificado con certeza la función anormal de las neuronas o agregados neuronales responsables, por lo que los medicamentos antiepilépticos actúan reduciendo el ritmo acelerado de la descarga neuronal inductora de las convulsiones, pero no afectan a la etiología.

La epilepsia no es una condición uniforme, pero particularmente en niños comprende distintos tipos de crisis y síndromes epilépticos (Tabla 7). Un diagnóstico acertado es crucial para el manejo óptimo de cualquier tipo de epilepsia.

Cuando un síndrome no puede ser clasificado, la elección depende del tipo de crisis dominante.

El lugar que los distintos antiepilépticos tienen en el tratamiento de la epilepsia en pediatría se detalla a continuación. Las dosis son orientativas, ya que varían algo dependiendo del manual consultado<sup>(25-29)</sup>.

### *Carbamazepina*

Es el tratamiento de elección en las crisis parciales con o sin generalización secundaria, así como en la epilepsia Rolandic benigna, cuando aparecen éstas, ya que normalmente no necesita tratamiento farmacológico. En niños menores de 12 años, la dosis inicial es de 10 mg/kg/24 h repartido en una o dos tomas, con incrementos de 5 mg/kg/24 h cada 3-4 días, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10-30 mg/kg/día repartido en 2-3 tomas. Los niños mayores de 12 años se tratan como adultos.

### *Etosuximida*

Es tratamiento de elección en las crisis de ausencia junto con el ácido valproico, aunque se prefiere el primero al no producir hepatotoxicidad, sin embargo, en cuadros complejos, en los que la ausencia sea uno de los componentes será de elección el ácido valproico. En niños de 3-6 años, la dosis inicial es de 250 mg/día, con incrementos de 250 mg/24 h cada 4-7 días, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 20-40 mg/kg/día. En niños mayores de 6 años la dosis inicial es de 500 mg/día, incrementándose cada 4-7 días en 250 mg hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 20-30 mg/kg/día.

### *Felbamato*

Está indicado en el tratamiento coadyuvante de los pacientes de 4 o más años con síndrome de Lennox-Gastaut resistente a otros antiepilépticos. La dosis de inicio es de 7,5-15 mg/kg/día y se incrementa semanalmente hasta una dosis máxima de 45 mg/kg/día (máximo 3.600 mg/día) dividido en 3-4 tomas. Si el tratamiento es concomitante con ácido valproico, carbamazepina o fenitoína, hay que reducir la dosis en un 20-30%. Antes de comenzar el tratamiento es necesario conocer si el paciente ha tenido antecedentes de toxicidad hepática o hematólogica con otros fármacos.

### *Fenitoína*

Sus características farmacocinéticas hace que sea de difícil manejo, por lo que aunque es útil en gran parte de crisis epilépticas no suele ser de pri-

Tabla 7. Clasificación de las crisis epilépticas y síndromes epilépticos

Tipo de crisis	Características	
1. Parciales (motoras, sensitivas, o ambas)	Simples	No alteración de la conciencia.
	Complejas	Alteración de la conciencia
	Parciales secundariamente generalizadas	Los síntomas de la crisis parcial es el aura
2. Generalizadas (con alteración de la conciencia)	Ausencia	Pérdida de conciencia repentina y breve. muy común en niños
	Ausencia atípica	Comienzo y cese más lento que en las típicas
	Mioclónicas	Sacudidas clónicas aisladas
	Clónicas	Sacudidas clónicas rítmicas
	Tónicas pronunciadas	Opistótonos. Manifestaciones autonómicas
	Tónico-clónicas	Espasmos tónico máximo en todos los músculos centrales
	Atónicas	Pérdida de tono postural, con caída total o sólo de la cabeza
3. Síndromes epilépticos	Rolandic benigna	Crisis nocturnas y parciales simples
	Criptogénica /sintomática	Combinación de crisis parciales simples y complejas y en muchos pacientes secundariamente generalizadas
	Juvenil mioclónica Síndrome West	Espasmos epilépticos breves del flexor o extensor o de ambos

mera elección. Sin embargo si se ha comenzado el tratamiento con fenitoína en urgencias, y se controlan los síntomas, debe continuarse el tratamiento con este fármaco. La dosis en niños son de 4-7 mg/kg/día dividido en una o dos tomas.

#### *Fenobarbital*

Al ser un barbitúrico, produce sedación y somnolencia por lo que no es de primera elección en niños, ya que interfiere en el proceso de aprendizaje que requiere atención.

#### *Gabapentina*

Indicado en todo tipo de epilepsias parciales incluidas las secundariamente generalizadas, aunque no es de primera elección. Está indicada para niños mayores de 12 años y las dosis son similares a las de adultos; la dosis de mantenimiento oscila entre 900 y 3.600 mg/día.

#### *Lamotrigina*

Es eficaz en crisis parciales y crisis tónico-clónicas primarias o secundarias a crisis parciales, siempre en combinación con otros antiepilépticos, ya que faltan estudios de su uso en monoterapia. También está aprobado su uso en el síndrome de Lenoux-Gastaut, aunque hacen falta más estudios de su uso a largo plazo. La dosis dependen de la medicación concomitante utilizada siendo la dosis de mantenimiento de 1-15 mg/kg/día.

#### *Primidona*

Es análogo al fenobarbital, y está indicada en el tratamiento de crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas.

#### *Tiagabina*

Indicada en el tratamiento de crisis parciales, asociada a otros antiepilépticos y nunca como pri-

mera elección. Está indicado en niños mayores de 12 años. La dosis de inicio es de 2,5-5 mg/8h, con incrementos de 5-15 mg/día hasta llegar a la de mantenimiento 5-10 mg cada 8 horas hasta un máximo de 70 mg. También se ha estudiado su uso en el tratamiento del síndrome de Lenoux-Gastaut, pero aunque parece eficaz, se necesitan más estudios.

#### *Topiramato*

Con las mismas indicaciones que el anterior. Es además un fármaco útil en el tratamiento del síndrome de West, aunque faltan estudios de seguridad de uso a largo plazo. Está indicado en niños mayores de 12 años, siendo la dosis de inicio de 50 mg/día, seguida de incrementos de 50-100 mg día hasta llegar a la de mantenimiento de 100-200 mg/12 h (máximo 800 mg).

#### *Valproico ácido*

Es de primera elección en el tratamiento de las crisis generalizadas, así como en el síndrome de Lennoux-Gastaut. Tiene un amplio espectro de acción por lo que también es eficaz en crisis parciales, aunque algunos autores piensan que es algo menos eficaz que carbamazepina en este tipo de crisis. Generalmente es de elección en cuadros que combinan distintos tipos de crisis. La dosis inicial es de 15 mg/kg/día dividido en 2-3 tomas. Se incrementa 5-10 mg/kg/día, cada 7 días hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 30-60 mg/kg/día repartido en 2-3 tomas.

#### *Clobazam*

Es una benzodiazepina por lo que no es de primera elección al producir bastante sedación. Está indicado en el tratamiento coadyuvante de crisis parciales.

#### *Clonazepam*

Es de segunda elección después del fracaso del ácido valproico en el tratamiento de las crisis mioclónicas. La dosis de mantenimiento es de 0,1-0,2 mg /kg/día.

#### Consideraciones generales del tratamiento con antiepilépticos en pediatría

En el caso del tratamiento en niños un condicionante es disponer de formulaciones pediátricas. En nuestro país apenas hay medicamentos que cumplan con este requisito por lo que son frecuentes las formulaciones magistrales con antiepilépticos.

Aunque en nuestros hospitales es frecuente ver perfiles farmacoterapéuticos de niños epilépticos con tratamientos combinados de 2 o más fármacos, en general el 67-70% de los niños están asintomáticos al menos 1-2 años con monoterapia. La medición de niveles no debe ser rutinaria pero puede ayudar si se sospecha la no adherencia al tratamiento, o si el niño no es capaz de describir los efectos adversos, o si está en tratamiento con fenitoína.

La decisión de retirar el medicamento depende de muchos factores entre los que destacan la naturaleza de la epilepsia, el tiempo que el niño está asintomático y la situación social de la familia. Se ha visto que la retirada gradual (durante 2-3 meses) de la medicación en niños sin crisis durante 2 años, el 77% de estos permanecen asintomáticos durante 20 o más años.

La epilepsia en neonatos tiene consideraciones especiales, ya que tienen como etiología una enfermedad del sistema nervioso central. Los anticonvulsivantes utilizados en el tratamiento agudo son fenobarbital, fenitoína o diazepam administrados por vía intravenosa. Hay que tener cuidado con los efectos adversos de estos fármacos que pueden acarrear depresión del Sistema Nervioso Central, hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria (diazepam y fenobarbital) o arritmias cardíacas (fenitoína).

En el tratamiento de las crisis refractarias, se han utilizado clonazepam, y midazolam, aunque la eficacia de estos tratamientos aún no está totalmente demostrado ya que los estudios se han realizado con un número muy limitado de pacientes.

El tratamiento crónico con antiepilépticos en neonatos, una vez controladas la crisis agudas, es controvertido. Se ha utilizado fenobarbital 3-4 mg/kg/día sólo o en combinación con fenitoína, con monitorización de los niveles plasmáticos<sup>(29)</sup>. La decisión de interrumpir el tratamiento debe ser individualizada.

#### Dolor de cabeza

El dolor de cabeza es un problema común en niños y adolescentes, siendo las más frecuentes las migrañas y las cefaleas de tensión. La migraña es una patología heterogénea cuyos ataques varían en intensidad del dolor y duración. Los dolores de cabeza pueden tener exacerbaciones o remisiones que varían según el sexo y la edad. Debido a que con la edad varía el tipo de dolor de cabeza, es difícil hacer estudios a largo plazo del tratamiento de esta enfermedad. Vamos a analizar el tratamiento de los distintos tipos de dolor de cabeza.

## Dolores de cabeza crónicos diarios

Estudios en niños y adolescentes han demostrado una prevalencia del 0,5-0,9%. Normalmente son bifrontales y los pacientes que los refieren han tenido episodios anteriores. Generalmente cuando el paciente acude al médico es porque su dolor es severo. Además del tratamiento farmacológico se necesita educar al paciente en el control de stress y en medidas de comportamiento. Los medicamentos indicados son amitriptilina 0,25-1 mg/kg/día, tratamientos cortos con relajantes musculares y antiinflamatorios no esteroideos. En casos refractarios, se necesita iniciar el tratamiento con dihidroergotamina.

Tratamiento de la migraña: el tratamiento de cada paciente debe ser individualizado y etiológico. Para pacientes con dolor leve-moderado, parece ser efectiva la combinación de paracetamol, ibuprofeno y pseudoefedrina. En caso de adolescentes migrañosos severos, si esta combinación no es efectiva en 1 hora, es necesario el uso de agonistas 5HT (triptanes).

Prevención de las migrañas: aunque existen muchos estudios en adultos, hay pocos datos que avalen el uso de fármacos en la prevención de las migrañas en niños. Se ha visto la utilidad de anticonvulsivantes (ácido valproico, gabapentina, topiramato) y antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), pero no hay ensayos controlados que demuestren su eficacia en este grupo de edad. En niños menores de 6 años se ha visto que ciproheptadina podría ser eficaz mientras que en niños de más de 6 años, puede considerarse el uso de beta-bloqueantes, si no hay asociadas otras enfermedades como diabetes o asma. En el caso de niños con forma complejas de migraña pueden utilizarse bloqueantes de los canales de calcio como es flunaricina. Los inhibidores de la recaptación de serotonina, no han demostrado ser eficaces en la migraña primaria, pero si parecen ser eficaces en el tratamiento de la migraña asociada con ansiedad o depresión junto con pequeñas dosis de antidepresivos tricíclicos<sup>(30)</sup>.

### 3.2. Patologías más frecuentes del sistema cardiocirculatorio

La persistencia del conducto arterioso y la transposición de las grandes arterias, dos alteraciones congénitas incluidas entre las 10 más frecuentes en el paciente pediátrico, constituirán el objeto de nuestro estudio<sup>(31)</sup>.

Para comprender la fisiopatología de estas enfermedades haremos una breve mención a las diferencias entre la circulación fetal y la del recién nacido. El feto cuenta con tres estructuras cardiovasculares exclusivas que son el conducto venoso, el agujero oval, y el conducto arterioso, las cuales facilitan una circulación sanguínea en paralelo frente a la circulación en serie que existe en el adulto.

El agujero oval establece una conexión entre la aurícula derecha y la izquierda, que reciben sangre oxigenada de la placenta previo paso por el conducto venoso. La sangre de la arteria pulmonar pasa en un 10% a los pulmones, debido a que la circulación arterial pulmonar se encuentra en situación de vasoconstricción, y el resto llega a la aorta descendente por el cortocircuito formado por el conducto arterioso.

En el momento del nacimiento la eliminación de la circulación placentaria, la expansión de los pulmones y la elevación de la pO<sub>2</sub> provocan un descenso rápido de las resistencias vasculares pulmonares, a la vez que se produce un aumento de la resistencia vascular sistémica, lo que provoca el cierre fisiológico de las estructuras cardiovasculares fetales<sup>(32,33)</sup>.

#### *Persistencia del conducto arterioso*

La persistencia del conducto arterioso (PCA) es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes en el neonato, con una prevalencia inversamente proporcional a la edad gestacional y al grado de madurez del recién nacido<sup>(34)</sup>.

#### Fisiopatología

Cuando existe un fallo en el cierre del conducto arterioso, la sangre puede fluir desde la aorta (donde la resistencia vascular y presión han aumentado), hasta la arteria pulmonar, donde existe una menor presión.

La magnitud del cortocircuito depende del tamaño del conducto y de la relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas.

En casos extremos puede pasar un 70% del gasto cardiaco del ventrículo izquierdo por el conducto arterioso hasta la circulación pulmonar<sup>(33,34)</sup>.

#### Tratamiento

El tratamiento básico en pacientes prematuros consiste en la administración de un inhibidor no específico de la síntesis de prostaglandinas para eliminar el efecto vasodilatador ejercido por estos compuestos en el conducto. En nuestro país, el compuesto más

contrastado y disponible para la administración intravenosa es la indometacina. Generalmente se debe recurrir al cierre quirúrgico en recién nacidos a término y niños.

Aunque existen muchos regímenes de dosificación de indometacina, el más aceptado es el siguiente: administración de 3 dosis intravenosas a intervalos de 12 ó 24 horas. La primera dosis será 0,2 mg/kg y la segunda y tercera dosis depende de la edad postnatal (EPN), constituyendo ésta el parámetro que determina el aclaramiento de indometacina.

EPN < 48 h = 1ª dosis de 0,2 mg/kg; 2ª y 3ª dosis de 0,1 mg/kg.

EPN 2-7 días = 1ª dosis de 0,2 mg/kg; 2ª y 3ª dosis de 0,2 mg/kg.

EPN > de 7 días = 1ª dosis de 0,2 mg/kg; 2ª y 3ª dosis de 0,25 mg/kg.

El intervalo de dosificación depende de la producción de orina; si es mayor de 1 ml/kg/h se utiliza un intervalo de 12 horas mientras que si la producción es menor de 1 ml/kg/h, pero mayor de 0,6 ml/kg/h el intervalo empleado es de 24 horas. En pacientes con oliguria, la utilización de indometacina está contraindicada<sup>(31,33,35-37)</sup>.

Durante el tratamiento se debe vigilar la posible aparición de hiponatremia, hipokaliemia y trombocitopenia, así como monitorizar estrechamente los fármacos que se eliminan principalmente por vía renal como los aminoglicósidos y la digoxina.

Se está estudiando la posibilidad de utilizar otros inhibidores de prostaglandinas que se asocien con menos efectos adversos que la indometacina, como es ibuprofeno<sup>(38)</sup>.

La terapia con indometacina fracasa en el 10-40% de los pacientes, pudiendo reabrirse el conducto arterioso en el 20-30%, recurrencias que se dan principalmente en neonatos menores de 1.000 g de peso<sup>(33,39)</sup>.

Se han utilizado regímenes de indometacina más largos con objeto de disminuir las recurrencias y la necesidad de realizar una ligazón quirúrgica (indometacina 0,2 mg/kg/12 h intravenosa 3 dosis, seguidas de 5 dosis de 0,2 mg/kg/24 h) y sin aumento de la toxicidad<sup>(33,40)</sup>. Sin embargo, otros autores no han demostrado la eficacia de prolongar en el tiempo el uso de indometacina, y sí lo han asociado a una mayor presencia de efectos adversos<sup>(41)</sup>.

La utilización profiláctica de indometacina cuando existe una evidencia ecocardiográfica pero sin signos clínicos (después de 24 horas del nacimiento) presenta un porcentaje mayor de cierre definitivo del conducto arterioso y disminuye la necesidad de cierre quirúrgico<sup>(42)</sup>.

### *Transposición de las grandes arterias*

La transposición de las grandes arterias (TGA) se engloba dentro de las lesiones cianóticas asociadas a un aumento del flujo pulmonar.

### *Fisiopatología*

En esta anomalía la aorta nace en el ventrículo derecho y la arteria pulmonar en el ventrículo izquierdo, por lo que la sangre desaturada que vuelve por el lado derecho del corazón pasa directamente a la aorta y se difunde de nuevo al organismo, mientras que la sangre oxigenada que viene de los pulmones y vuelve al lado izquierdo del corazón entra de nuevo en el circuito pulmonar. La única posibilidad de supervivencia de estos neonatos es la persistencia del agujero oval y del conducto arterioso, lo que permite cierta mezcla de sangre oxigenada y desoxigenada<sup>(45)</sup>.

Cuando además de la TGA existe comunicación interventricular (CIV) grande se produce una importante mezcla de sangre, produciéndose manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva sin signos relevantes de cianosis. Si la CIV es pequeña las manifestaciones clínicas y el tratamiento es similar a cuando no existe la misma<sup>(45)</sup>.

### *Tratamiento*

En ciertas patologías congénitas cianóticas, y en concreto en la TGA, se hace necesario mantener abierto el conducto arterioso para la supervivencia del paciente hasta que se le aplique cirugía correctiva o paliativa. En cuanto se sospecha el diagnóstico debe instalarse un perfusión intravenosa de prostaglandina E<sub>1</sub> (alprostadilo) para mejorar la oxigenación<sup>(45)</sup>.

La dosis a administrar es de 0,01-0,1 mg/kg/min; se han llegado a utilizar dosis de 0,4-0,75 mg/kg/min sin efectos adversos, pero dosis > de 0,1 mg/kg/min no han probado un aumento de la eficacia (31,35-37).

Puede aparecer apnea en un 10-20% de los neonatos < de 2 kg, normalmente durante la primera hora de infusión<sup>(37)</sup>.

En todos los pacientes que se vaya a demorar la intervención suele hacerse una septostomía auricular de Rashkind, hasta que se practique la conexión arterial definitiva<sup>(43)</sup>.

### 3.3. Patologías más frecuentes del aparato respiratorio

Dentro de este apartado centraremos nuestro análisis en dos patologías: el síndrome de dificultad respiratoria, una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en el recién nacido, calculándose que un 30% de la muertes neonatales se derivan de esta enfermedad o sus complicaciones<sup>(44)</sup> y la bronquiolitis, enfermedad de la vías aéreas menores, infecciosa y muy contagiosa, que llega a causar más del 17% de hospitalizaciones en lactantes<sup>(45)</sup>. La fibrosis quística o mucoviscidosis causa principal de enfermedad pulmonar crónica grave en los niños<sup>(46)</sup> será tratada en enfermedades raras (véase 4).

#### *Síndrome de dificultad respiratoria*

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se caracteriza por fallo respiratorio, atelectasia pulmonar, hipoxemia, disminución de la distensibilidad pulmonar, daño del epitelio y edema pulmonar. Afecta principalmente a niños prematuros, incidiendo de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso en el momento del nacimiento<sup>(33,44)</sup>.

#### Fisiopatología

La principal causa del SDR es la deficiencia de surfactante o agente tensoactivo, formado principalmente por fosfolípidos y apoproteínas. Hasta la semana 34 a la 36 de gestación no se considera que se haya formado la cantidad necesaria de surfactante para una función pulmonar normal, viéndose favorecida su síntesis y secreción por el cortisol endógeno<sup>(44)</sup>.

Una inadecuada cantidad de surfactante produce atelectasia alveolar lo que conlleva un pobre intercambio gaseoso, determinante de un cuadro de hipoxemia e hipercapnia. La necrosis del epitelio puede derivar en edema pulmonar, mientras que la debris y las proteínas procedentes del epitelio dañado pueden formar una membrana hialina, que junto con el edema pulmonar dificultan en gran medida el intercambio gaseoso<sup>(33,44)</sup>.

#### Prevención

La determinación del perímetro cefálico del feto y la concentración de lecitina en el tejido amniótico nos informa del grado de maduración del feto. Si éste no está lo suficientemente desarrollado se debe de administrar a la madre agentes tocolíticos (agonistas  $\beta$ -adrenérgicos) para retrasar el parto o bien administrar glucocorticoides que aceleran la maduración pulmonar<sup>(33,44)</sup>.

Los glucocorticoides administrados pueden ser: dos dosis de betametasona de 12 mg intramuscular cada 12 ó 24 horas o bien cuatro dosis de dexametasona de 5 mg intramuscular o intravenosa cada 12 horas, administrados a embarazadas de menos de 34 semanas de gestación<sup>(33,47)</sup>. La incidencia de SDR disminuye si la administración del glucocorticoide se ha realizado al menos con 24 horas de antelación al parto y antes de una semana del mismo. La dosis de glucocorticoide se debe de repetir cada semana hasta las 34 semanas de gestación<sup>(33,48)</sup>.

#### Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración al neonato de surfactante exógeno por vía endotraqueal o intrabronquial tan pronto como sea posible, una vez realizado el diagnóstico de SDR. En ocasiones serán necesarias dosis adicionales de surfactante, debiéndose administrar una segunda dosis si persiste el fallo respiratorio. La administración de dosis posteriores no se ha relacionado con un aumento de la eficacia del tratamiento<sup>(33,49)</sup>.

La utilización profiláctica del surfactante solamente está indicada en neonatos extremadamente prematuros y cuando existe un alto riesgo de desarrollo de SDR, en estos casos se administrará lo antes posible después del nacimiento<sup>(33)</sup>.

La dosis utilizada depende del surfactante pulmonar empleado. En la Tabla 8 se recogen las diferencias más significativas entre los tres surfactantes comercializados en la actualidad en nuestro país.

Entre los efectos adversos podemos destacar aquellos relacionados con el método de administración-bradicardia y desaturación de oxígeno- que pueden obligar a interrumpir la terapia con surfactante. También se ha observado un mayor riesgo de desarrollar hemorragia pulmonar y apnea.

La administración rutinaria de diuréticos en el SDR no está recomendada, utilizándose sólo si se desarrolla edema pulmonar; en este caso se empleará furosemida

Tabla 8. Comparación de los surfactantes comercializados<sup>(33,36,50)</sup>

Variable	Curosurf®	Survanta®	Exosurf®
Origen	Surfactante pulmonar porcino	Surfactante pulmonar bovino	Sintético
Criterios: profilaxis pulmonar	Prematuros con edad gestacional < de 30 semanas	Peso al nacer < de 1.250 g evidencia de inmadurez	Peso al nacer < de 1350 g Peso > de 1350 g con
Criterios: terapia rescate	FiO <sub>2</sub> > 0,21; a/A < 0,22	FiO <sub>2</sub> > 0,3; a/A < 0,22	FiO <sub>2</sub> > 0,3; a/A < 0,22
Dosis	200 mg/kg	100 mg/kg	67,5 mg/kg
Régimen para la profilaxis	Dosis de 100-200 mg/kg en los primeros 15' de vida. Puede darse 2 dosis adicionales de 100 mg/kg 6,12 ó 24 h más tarde.	La primera dosis preferible en los primeros 15' de vida. Pueden darse 3 dosis más si se ha desarrollado SDR.	Primera dosis después del nacimiento y 2ª y 3ª dosis a las 12 ó 24 horas más tarde.
Régimen para la terapia de rescate	Administrar otra dosis de 100 mg/kg a las 12 horas de la primera.	Se pueden administrar hasta 4 dosis durante las primeras 48 horas de vida.	Administrar otra dosis a las 12 horas de la primera.

en bolus intravenoso a la dosis de 1 mg/kg<sup>(33)</sup>.

### Bronquiolitis

La bronquiolitis es un síndrome infeccioso de la vía aérea inferior, de etiología viral, caracterizado por atrapamiento aéreo pulmonar y sibilancias, que por lo general afecta a niños menores de 2 años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más importante de bronquiolitis en lactantes y niños pequeños.

### Fisiopatología

La bronquiolitis se caracteriza por la obstrucción bronquial causada por el edema, la acumulación de moco y residuos celulares, y por la invasión de las ramificaciones más pequeñas de los bronquios por los virus<sup>(45)</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento de la bronquiolitis aguda se centra en dos aspectos:

Tratamiento sintomático: broncodilatadores y glucocorticoides

Tratamiento antiviral: antivirales e inmunomoduladores.

El empleo de forma generalizada de broncodilatadores no está aceptado, habiéndose encontrado resultados contradictorios en los diferentes ensayos clínicos realizados. Algunos protocolos recomien-

dan el uso de agonistas  $\beta_2$  durante 6 a 12 horas y si pasado este tiempo la respuesta clínica no es favorable debería suspenderse el fármaco. Diversos estudios realizados recientemente objetivan una mejoría clínica en los pacientes con bronquiolitis que recibieron adrenalina frente a los que se administró salbutamol.

La utilización de glucocorticoides en la bronquiolitis tanto si se aplica por vía sistémica como por vía inhalada, es un tema controvertido. No existe evidencia de que el uso de corticoides sea eficaz para el tratamiento de la bronquiolitis en los lactantes en el primer episodio<sup>(45,51)</sup>.

Respecto a la utilización de ribavirina como fármaco antiviral existen muchos ensayos clínicos con resultados contradictorios. Así, la Sociedad Americana de Pediatría dice que "debe considerarse" el uso de la misma en pacientes con bronquiolitis que además presenten: cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica (EPC), inmunodeficiencia y otras patologías severas con o sin ventilación mecánica, dejando al facultativo la decisión de su uso en función de cada situación clínica<sup>(52)</sup>.

Hoy en día no se dispone de una vacuna para el VRS. El uso de una inmunoglobulina hiperinmune redujo la incidencia de hospitalización por VRS en prematuros y niños con displasia broncopulmonar.

Actualmente su uso se ha visto relegado desde la comercialización de un anticuerpo monoclonal humanizado, palivizumab.

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para el uso de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS son: niños prematuros de 28 semanas de gestación o menos, sin EPC, que tengan 12 meses de edad o menos en el inicio de la estación del VRS, niños menores de 2 años con EPC y niños prematuros de 29 a 32 semanas de gestación sin EPC, que tengan 6 meses de edad o menos en el inicio de la estación del VRS. El resto de situaciones será valorada individualmente según los factores de riesgo.<sup>(53)</sup>

Las recomendaciones señaladas para el manejo del lactante con bronquiolitis requieren una periódica revisión dada la aportación constante de evidencias científicas.

### 3.4. Patologías hematológicas más frecuentes

#### *Eritroblastosis fetal*

Como patología hoy ya menos frecuente, gracias a la terapia de isoimmunización tenemos la enfermedad hemolítica del RN, también denominada Eritroblastosis fetal, que es consecuencia del paso a través de la placenta de anticuerpos maternos activos contra los antígenos de los hematíes fetales.

Aunque se han identificado más de 60 antígenos eritrocitarios distintos, capaces de provocar una respuesta inmunitaria, este trastorno se relaciona principalmente con el antígeno D del grupo Rh<sup>(54)</sup>, y con la incompatibilidad debida a los factores ABO, en raras ocasiones esta patología se debe a otros antígenos eri-

trocitarios.

#### Patogenia

La enfermedad hemolítica se produce por el contacto de la sangre de una mujer Rh- con cantidades de sangre superiores a un 1 ml de un feto Rh+ con antígeno D del padre Rh+.

Manifestación Clínica: la hidropesía fetal hematológica puede llevar al paciente a un colapso circulatorio y a la muerte intrauterina o poco después del nacimiento. La gravedad del cuadro tiene relación con el grado de anemia, la disminución de la albúmina sérica, y con la inmadurez hepática<sup>(54,55)</sup>. La ictericia que se produce el primer día de vida, puede llegar a niveles que induciría encefalopatía bilirrubinémica.

Diagnóstico: demostrar la incompatibilidad sanguínea y la existencia del anticuerpo unido a los hematíes del niño.

Diagnóstico antenatal: si existe sospecha clara, recurrir al laboratorio para determinación de IgG Anti-D, a las 12-16-28-32 y 36 semanas de gestación.

La ecografía, la amniocentesis y las muestras percutáneas de sangre umbilical son importantes tanto para el diagnóstico como para un conocimiento claro del grado de afectación.

Diagnóstico Postnatal: determinación de grupo ABO, Rh, hematocrito, hemoglobina y coombs directo.

#### Tratamiento

##### Objetivos:

- 1º Prevención de muerte intrauterina y extrauterina.
- 2º Evitar la neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia.

Tabla 9. Protocolo de exanguinotransfusión.

Edad (horas)	Total bilirrubina mg/dl			
	27-48	<15	17-<20	20-<25
49-72	<18	18-<24	20-<25	>=30
>72	<20	20-<24	25-<30	>=30
Tratamiento recomendado	Alta y atención domiciliaria	Fototerapia	Fototerapia intensiva	Foto y exanguino transfusión
Disposición	Alta	Alta/ingreso	Ingreso	Ingreso



Tratamiento Fetal: las transfusiones en cavidad peritoneal (intravascular directa con concentrados de hemáties por vena umbilical) son los tratamientos más empleados<sup>(55)</sup>.

Tratamiento en el RN vivo: administración de sangre fresca O, Rh- corregir acidosis con bicarbonato sódico de 1 a 2 mEq/kg, y transfusión de concentrados, expansores plasmáticos y ventilación asistida si existe evidencia de hidropesía.

Exanguinotransfusión: deberá realizarse parcial o totalmente cuando existe un alto riesgo de anemia o hiperbilirrubinemia; una hemoglobina de 10 g/dl o una bilirrubina de 5 mg/dl en sangre de cordón aconsejan esta terapia<sup>(54,55,56)</sup>. Uno de los protocolos más actualizados es el que se muestra en la Tabla 9.

#### Prevención de la sensibilización

La terapia de prevención en las madres Rh- ha disminuido, con mucho, las tasas de incidencia hasta valores de menos del 1%. La administración de 300 mg de Gammaglobulina humana anti-D, entre las 28 y 30 semanas y de 10 a 72 horas después del parto, junto con los avances en la detección bioquímica de la sensibilización han producido una reducción muy importante de la eritroblastosis fetal.

Por lo que se refiere a la enfermedad hemolítica del RN por incompatibilidad A y B, la mayoría de los casos son leves, siendo la ictericia la principal manifestación clínica, por tanto, se adoptarán las mismas estrategias terapéuticas que se aconsejan en la eritroblastosis fetal.

Entre los factores clínicos que nos pueden hacer sospechar riesgo de hiperbilirrubinemia intensa figuran los siguientes: ictericia las primeras 24 h, ictericia visible antes del alta, antecedentes de hermanos con ictericia, gestación de 25-38 semanas, lactancia materna exclusiva, etnia, edad materna  $\square$  25 años y sexo masculino<sup>(57)</sup>.

#### Hemofilia

Otro de los trastornos hemotológicos en el niño que si bien no tiene una alta incidencia<sup>(58)</sup> sí supone un alto coste su tratamiento, es la hemofilia.

La hemofilia es un trastorno congénito de la coagulación de carácter hereditario causada por deficiencias de factores de coagulación. Déficit de Factor VIII, hemofilia A, y déficit de Factor IX hemofilia B.

Diagnóstico: por el laboratorio de hematología determinando la actividad del Factor VIII y IX.

Manifestaciones clínicas: el debut más común es la

presentación de equimosis y hematomas frecuentes<sup>(58,59)</sup>. Las manifestaciones más importantes son las hemorragias musculoesqueléticas y la hemartrosis –muy frecuente<sup>(60)</sup>– que cursa con tumefacción articular, dolor y limitación funcional.

Otras hemorragias de importancia clínica son las intracraneales –posteriores normalmente a un traumatismo–, aunque la presentación espontánea debe también valorarse. Otros procesos hemorrágicos a tener en cuenta son los de la cavidad oral, epistaxis, hematuria y la hemorragia gastrointestinal<sup>(60)</sup>.

#### Tratamiento

El tratamiento en ambas alteraciones es de tipo sustitutivo con la administración de los distintos preparados de Factor VIII y IX<sup>(61)</sup>. Se trata pues de situar al paciente en niveles de factor que mantengan una situación de hemostasia exenta de riesgo. Dosis de 50 U/kg de Factor VIII y 100 U/kg de Factor IX son habituales en el manejo de estas enfermedades.

##### Preparado de factor VIII:

- Crioprecipitados: en desuso por su bajo contenido en Factor VIII y la dificultad tanto para la administración como para su conservación.
- Concentrados de Factor VIII, se distinguen tres tipos:
  - a) C. de origen plasmático, de pureza intermedia.
  - b) C. de origen plasmático de alta pureza.
  - c) C. de origen recombinante.

En la actualidad se recomienda el uso de los recombinantes por minimizar riesgos de transmisión de enfermedades, sobre todo en pacientes que no se han tratado con anterioridad, como son los pacientes pediátricos. No obstante, en su preparación los cultivos celulares son enriquecidos con suero bovino, lo que podría ser fuente de contaminación<sup>(62,63)</sup>.

Otros fármacos que se emplean, y que son coadyuvantes del tratamiento sustitutivo son el DDAVP<sup>(59,64)</sup> y los antifibrinolíticos, estos últimos se han mostrado efectivos en epistaxis, extracciones dentales y lesiones de la cavidad oral.

Los antifibrinolíticos empleados son el ácido epsilonaminocaproico 100 mg/kg/6 h dosis máxima 5 g y el ácido tranexámico 25 mg/kg/8 h máximo 1,5 g por dosis.

Como en la hemofilia A, el tratamiento de la hemofilia B es sustitutivo, aunque dadas las distintas características farmacocinéticas del Factor IX, las dosis son mayores y los intervalos de dosificación también.

Los preparados son:

- a) Concentrados de complejo protrombínicos. Los concentrados de complejo protrombínicos están implicados en complicaciones tromboembólicas debidas al estado de hipercoagulabilidad producida por la contaminación con factores activados<sup>(65)</sup> y fosfolípidos activados de plaquetas, estos efectos pueden tratar de evitarse con la administración de heparina Na 100 U por cada 500 de concentrado de Factor o incluso con ATIII.
- b) Concentrados de Factor IX. Los riesgos de estos preparados son, en cuanto a trombogénesis, mucho menores que los complejos protrombínicos. Su uso se recomienda como en el caso del Factor VIII en pacientes no tratados anteriormente y al contrario de lo que ocurre con el Factor VIII la aparición de inhibidores parece no incrementarse<sup>(66)</sup>.

### 3.5. Patologías más frecuentes del aparato digestivo

En los pacientes pediátricos la patología digestiva es una de las más habituales, pudiéndose presentar situaciones que resuelven por sí solas o que pueden agravarse y llegar a comprometer la vida del paciente. Entre las patologías más frecuentes nos encontramos el reflujo gastroesofágico, enterocolitis necrosante, el dolor abdominal recidivante y la gastroenteritis, las cuales se tratan a continuación.

### Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico es el paso involuntario del contenido gástrico hacia el esófago. Las causas que lo pueden desencadenar son muy variadas y pueden ir desde la sobrealimentación, lloros del bebe, compresión abdominal, inmadurez del esfínter esofágico inferior, a la exposición a nicotina o cafeína. Los principales signos, síntomas y complicaciones se resumen en la Tabla 10.

El diagnóstico de elección es monitorizar el pH esofágico durante 12-24h, de esta forma se puede conocer el tiempo total en el que el pH permanece por debajo de 4, la frecuencia y duración de cada episodio de reflujo y se pueden relacionar los episodios con causas desencadenantes y con signos o síntomas. La endoscopia permite la visualización directa del esófago y permite la toma de biopsias.

El tratamiento puede ser no farmacológico, farmacológico y quirúrgico. La mayoría de los casos se resuelven con el tratamiento no farmacológico antes de los 18 meses de edad. Éste consiste principalmente en un control de la ingesta, una correcta posición del bebé tras su alimentación y evitar factores desencadenantes como la exposición al tabaco o el empleo de ropas ajustadas. Se aconsejan comidas poco abundantes pero muy frecuentes, siendo a veces conveniente espesar los alimentos y mantener la cabeza elevada tras la ingesta. El tratamiento farmacológico se resume en la Tabla 11. En un 10% de los niños es necesario el tratamiento quirúrgico, está indicado en aquellos casos que no respon-

Tabla 10. Signos, síntomas y complicaciones principales del reflujo gastroesofágico<sup>(67-71)</sup>

Nutricionales	Vómitos	Retraso en el crecimiento
	Anorexia o aversión a la comida	Sialorrea
Respiratorias	Neumonía recurrente	Cianosis
	Asma	Distres respiratorio
	Bronquitis	Tos recurrente
	Apnea	
Gastrointestinales	Esofagitis	Hematemesis
	Hernia hiato	Anemia
	Disfagia	Esófago de Barrett
	Estenosis esofágica	Úlceras esofágicas
	Odinofagia	Dolor abdominal
Otros	Hipo	Sinusitis
	Otitis media recurrente	Alteraciones dentales
	Síndrome de Sandifer: tortícolis	Irritabilidad

Tabla 11. Tratamiento farmacológico del reflujo gastroesofágico<sup>(67,72)</sup>

Fármacos	Características	Dosis	Efectos adversos
<b>Procinéticos</b>			
Metoclopramida	Antagonista dopaminérgico	0,1-0,2 mg/kg/dosis Dmax=0,8 mg/kg/día	Efectos extrapiramidales, irritabilidad, diarrea
Cisaprida	Estimula liberación acetilcolina Metabolismo CYP3A4	0,1-0,25 mg/kg/dosis Dmax=1 mg/kg/día	Prolongación QT, riesgo de interacciones.
Eritromicina	Estructura similar a la motilina	20 mg/kg/día (vo) 3 mg/kg/dosis (iv)	Prolongación QT, alteraciones GI
<b>Antihistamínicos</b>			
Cimetidina		10-20 mg/kg/día	Diarrea, ginecomastia, aumento transaminasas
Ranitidina	Bloquean la producción de ácido y pepsina gástrica	4-5 mg/kg/día (vo) 2-4 mg/kg/día (iv)	Trombocitopenia
Famotidina		1 mg/kg/día Dmax=40 mg	Trombocitopenia
<b>Inh bomba H+</b>			
Omeprazol	Aumentan el pH gástrico al inhibir la producción de ácido	0,7-3,3 mg/kg/día Dmax=20 mg	Aumento transaminasas, diarrea, náuseas

den al tratamiento farmacológico, con neumonías recurrentes, episodios apnéicos que comprometen la vida y esofagitis grave<sup>(67,70-71)</sup>.

### *Enterocolitis necrosante*

La enterocolitis necrosante (EN) es un proceso gastrointestinal grave, que afecta preferentemente a los prematuros (75%) y más frecuentemente a aquellos de peso inferior a 1.500 g al nacer (5-30%) y edad gestacional inferior a 34 semanas (90%). La mortalidad en niños afectados en general es del 26-30%, aumentando en aquellos neonatos que requieren intervención quirúrgica, de menor peso y edad gestacional. Se caracteriza por necrosis de la mucosa o de capas más profundas del intestino, sobre todo del íleon terminal y con menos frecuencia del colon y del intestino delgado proximal<sup>(73,74)</sup>.

Las complicaciones son frecuentes y graves, neuromperitoneo, complicaciones postoperatorias, entre las que destaca la infección, estenosis y síndrome de intestino corto por resecciones extensas. Las fístulas enterocólicas son complicaciones más tardías.

La EN no se debe a una sola causa sino a una serie de factores que tienen como manifestación final una afectación intestinal grave. Como factores etiológicos se han citado la lesión isquémica de la mucosa intestinal.

En algunos casos se han descrito brotes en UCI neonatales, que se han asociado a microorganismos específicos, como *Klebsiella* sp, *Escherichia coli* o estafilococos coagulasa-positivos<sup>(73,74)</sup>. El propio episodio isquémico lesiona el revestimiento intestinal, lo que interrumpe la producción de moco, haciendo que el intestino se haga más sensible a la invasión bacteriana. La alimentación enteral también favorece la proliferación de las bacterias existentes en la luz y su penetración en la pared intestinal, donde producen hidrógeno, que se acumula y provoca el característico aspecto de neumatosis intestinal y el paso al sistema venoso portal. La progresión de la enfermedad puede causar la necrosis de la totalidad del grosor de la pared intestinal, con perforación, peritonitis, sepsis y muerte del paciente.

Podemos encontrarnos con dos grupos de pacientes con características bien definidas dependiendo de si han tenido alimentación previa o no (Tabla 12).

La enfermedad se inicia con un íleo paralítico, que se manifiesta con distensión abdominal con palpación dolorosa, retención gástrica, con restos en ocasiones biliosos, y que puede progresar a vómitos de bilis o presencia de sangre macroscópica o microscópica en las heces. La sepsis puede ponerse de manifiesto con letargia, inestabilidad térmica, aumento de las crisis de apnea y acidosis metabólica. Las radiografías iniciales pue-

Tabla 12. Características de los dos grupos afectados de EN<sup>(73)</sup>

Sin alimentación previa	Alimentación previa
Prematuros o a término de cualquier peso al nacer	Prematuros < 34 semanas gestación y peso al nacer < 1.500 g.
Antecedentes de asfisia perinatal	Escasos antecedentes de asfisia perinatal
Sin colonización bacteriana	Colonización bacteriana intestinal
Inicio precoz (< 7 días)	Inicio tardío (6 días a 3 meses)
Lesión en intestino delgado localizada	Localización en íleo-colon o generalizada
Localización en íleo-colon o generalizada	Manifestación intestinal y posteriormente generalizada
Afectación multiorgánica asociada	

den ser inespecíficas o mostrar sólo íleo paralítico, sin embargo un asa intestinal fija y dilatada que no cambia en las radiografías posteriores indica EN. Las radiografías diagnósticas son las que muestran neumatosis intestinal y gas en el territorio de la vena porta. El neumoperitoneo es un signo de perforación intestinal e indica la necesidad urgente de una intervención quirúrgica.

El pronóstico ha mejorado gracias al tratamiento de sostén y a la mejor elección del momento de la intervención quirúrgica, que actualmente se ha reducido al 30% de los casos. El tratamiento quirúrgico está indicado en la perforación intestinal (neumoperitoneo), con

signos de peritonitis (ausencia de ruidos intestinales y defensa difusa y dolor a la palpación o eritema y edema en la pared abdominal) o la aspiración de material purulento de la cavidad abdominal por paracentesis. También debe considerarse en aquellos lactantes cuya situación clínica y analítica empeora a pesar del tratamiento médico. En la Tabla 13 se resumen las principales vías de tratamiento y medidas de soporte<sup>(73)</sup>.

#### *Dolor abdominal recidivante*

Se define como dolor abdominal recidivante (DAR) la presencia de tres o más episodios de dolor abdominal durante un periodo  $\square$  3 meses. En la población pediátrica

Tabla 13. Tratamiento de la enterocolitis necrosante<sup>(73)</sup>

<p><b>Alimentación</b></p> <p>Interrumpir la alimentación enteral</p> <p>Reducir la distensión gástrica con una sonda nasogástrica de doble luz conectada a un sistema de aspiración.</p> <p>Nutrición parenteral, de 90-110 Kcal/kg/día</p> <p>Estricto control del balance de líquidos</p>
<p><b>Tratamiento antibiótico</b></p> <p>Inicio precoz: ampicilina más gentamicina</p> <p>Inicio tardío: ceftazidima o cefotaxima más vancomicina.</p> <p>Perforación intestinal o sospecha de anaerobios: añadir clindamicina o metronidazol</p>
<p><b>Control hematológico</b></p> <p>Anemia: transfusiones de concentrados de hemáties</p> <p>Alteraciones de la coagulación: plasma, vitamina K y plaquetas</p>
<p><b>Control hemodinámico</b></p> <p>Acidosis metabólica: bicarbonato sódico</p> <p>Favorecer la perfusión mesentérica y renal con dopamina 3-5 mcg/kg/min</p>
<p><b>Drenaje peritoneal</b></p> <p>Indicado en todo recién nacido con cuadro clínico y radiológico de enterocolitis, sea cual sea su peso al nacer.</p>

general, la incidencia es ligeramente superior al 10%, siendo más frecuente entre los 8-10 años y en las primeras fases de la adolescencia.<sup>(75)</sup>

Se puede clasificar en tres tipos, psicógeno, orgánico y funcional que se diferencian por las causas que lo provocan. Las causas principales del DAR psicógeno son estrés, ansiedad o depresión. Se caracteriza por ser variable, pudiendo aparecer a diario o permanecer silente durante semanas o meses. El tipo de dolor es vago y mal definido, con una localización periumbilical. Los síntomas más frecuentes son cefalea, mareos, palidez cutánea y diaforesis. El paciente presenta unas características psicosociales típicas como la inmadurez, dependencia de los padres, ansiedad, depresión o tendencia al perfeccionismo. Los padres suelen ser sobreprotectores, autoritarios o ansiosos. El tratamiento debe ir dirigido a evitar todas aquellas consecuencias negativas del dolor en el niño, como el absentismo escolar y favorecer todas aquellas actividades que estimulen su autoconfianza e independencia. Además se deben disminuir todas aquellas situaciones estresantes, enseñando al niño a afrontarlas.

El DAR orgánico está causado por diferentes situaciones fisiopatológicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis, colitis ulcerosa o diversas in-

fecciones o infestaciones. Es un dolor constante o cíclico, bien localizado. Se puede asociar a fiebre, ictericia, vómitos, hematemesis, distensión abdominal, síntomas articulares, variaciones del apetito y pérdida de peso. Se debe tratar la causa que lo provoca.

La causa del DAR funcional es la alteración de la función de un órgano sano como resultado de la interacción de factores constitucionales o ambientales, como por ejemplo la intolerancia a la lactosa o la ovulación. Los signos y síntomas dependen de la causa que lo produce. En la deficiencia de lactasa se observa cólicos y flatulencia, con la ovulación el dolor es cólico. El tratamiento va dirigido a evitar o combatir el hábito que provocan la alteración funcional, como cambios en la dieta en pacientes intolerantes a la lactosa o la administración de analgésicos durante la ovulación, educando al paciente y a la familia.

### *Gastroenteritis*

La gastroenteritis es un síndrome de vómitos y diarrea causado por microorganismos patógenos que puede provocar deshidratación y desequilibrio electrolítico. Se entiende como diarrea el mayor número de deposiciones, que varía según la edad y tipo de lactancia. Se calcula que en el mundo se producen anualmente alre-

Tabla 14. Signos y tratamiento de la deshidratación

Grado de deshidratación	Signos	Rehidratación ( $\leq 4$ h)	Mantenimiento	Reposición de pérdidas fecales
Leve (5-6%)	Mucosa oral ligeramente seca  Sed	Solución oral 50 ml/kg en 4 h	Leche materna Leche o fórmula con/sin lactosa diluida o entera. Zumos Cereales Alimentos básicos	Solución oral 10 ml/kg o 100-250 ml después de cada deposición
Moderada (7-9%)	Ojos hundidos < turgencia cutánea Mucosa oral seca	Solución oral 100 ml/kg en 4 h	Igual que la anterior	Igual que la anterior
Grave (>9%)	Pulso rápido filiforme Cianosis Letargia Coma	Líquidos iv: Lactato ringer 20 ml/kg/h hasta normalizar la conciencia Luego solución oral 50-100 ml/kg		

dedor de 1.000 millones de episodios de gastroenteritis aguda, la mayoría en países en desarrollo y en niños < de 5 años, con 5 millones de muertes por deshidratación. En países en vía de desarrollo, los niños menores de 2 años que sufren 6-10 episodios anuales de diarrea y vómitos no tratados tienen muchas probabilidades de desarrollar una malnutrición grave<sup>(67, 76)</sup>.

Podríamos clasificar las causas en dos tipos, aquellas que provocan una diarrea por malabsorción, como la ingesta de sustancias con sorbitol, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto o algunos laxantes o aquellas que producen una diarrea secretora, como la enfermedad de Crohn, intolerancia a los alimentos o el neuroblastoma. Las principales agentes patógenos causantes de gastroenteritis son el rotavirus, *Giardia lamblia* o *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* sp, *Shigella* sp o *Vibrio cholerae*.

Los principales síntomas de deshidratación y el tratamiento encaminado a reponer las pérdidas se resumen en la Tabla 14. En algunos niños puede aparecer fiebre y en los lactantes la succión puede ser débil o ausente. Los coprocultivos ayudan a diferenciar las gastroenteritis bacterianas de las víricas<sup>(76-79)</sup>.

La solución de rehidratación de la OMS (Tabla 15) resulta eficaz en todos los pacientes con diarrea aguda sea cual sea su edad, causa y tipo de desequilibrio electrolítico. De esta fórmula se han hecho varias modificaciones, unas para reducir el aporte de sodio que había sido calculado para reponer sus pérdidas en la diarrea colérica, o para mejorar el sabor. Los niños que no estén deshidratados pueden recibir una dieta adecuada a su edad y en aquellos deshidratados deben comenzar con una dieta tan pronto como hayan sido rehidratados. Los lactantes deben continuar con la leche materna o fórmula habitual, en aquellos casos con signos o síntomas de malabsorción, deberán recibir una fórmula sin lactosa.

Sólo se deben utilizar antibióticos en aquellos casos en los que está indicado, por ejemplo, sólo se debe tratar con ampicilina, ceftriaxona, cefotaxima o cloranfenicol en la gastroenteritis por *Salmonella* cuando esta invade el torrente sanguíneo o se localiza fuera del intestino.

### 3.6. Patologías más frecuentes del sistema endocrino

La tasa de secreción hormonal inadecuada, ya sea por exceso o por defecto, es la causa más frecuente de patología endocrinológica. Sin embargo otras situaciones como la síntesis de hormonas anómalas, resistencia del órgano diana, anomalías en el transporte hormonal, síndromes de alteración hormonal múltiple y anomalías de las glándulas endocrinas han de considerarse también como fuentes de patología endocrinológica. A continuación se han considerado las patologías de mayor trascendencia en pediatría: el hipocrecimiento, diabetes mellitus y las patologías de la glándula tiroidea.

#### *Hipocrecimiento*

Los factores implicados en el proceso del crecimiento son múltiples y por consiguiente las causas que pueden determinar su alteración también lo son. Debemos distinguir los niños normales con talla baja (talla baja familiar, retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad) y los niños con talla baja secundaria a una patología, que suponen un 20% de los hipocrecimientos. Las principales anomalías endocrinológicas susceptibles de condicionar un fracaso del crecimiento son: el déficit o la insensibilidad a la acción de hormona de crecimiento (GH), el hipotiroidismo, el exceso de glucocorticoides, el exceso de esteroides sexuales y el pseudohipoparatiroidismo<sup>(81)</sup>. La GH forma junto con las somatomedinas o factores de crecimiento similares a la

Tabla 15. Solución rehidratación oral OMS e hiposódica<sup>(80)</sup>

Solución rehidratación oral OMS		Solución rehidratación hiposódica	
Componentes	Composición (mmol/l)	Componentes	Composición (mmol/l)
1 litro agua	Sodio 90	1 litro agua	Sodio 50
3,5 g cloruro sodio	Potasio 20	1,2 g cloruro sodio	Potasio 20
2,5 g bicarbonato sódico	Cloro 80	2,5 g bicarbonato sódico	Cloro 40
1,5 g cloruro potásico	Bicarbonato 30	1,5 g cloruro potásico	Bicarbonato 30
20 g glucosa	Glucosa 110	20 g glucosa	Glucosa 110

insulina (IGF-I e IGF-II) y sus proteínas transportadoras, un sistema complejo capaz de adoptar en cada momento la velocidad de crecimiento a la situación metabólica y a las condiciones ambientales. La complejidad del eje GH determina que sean muchos los mecanismos potenciales que pueden ocasionar una secreción o acción insuficiente de la GH.

A partir de la primavera de 1985 comenzó a emplearse la hormona de crecimiento biosintética obtenida mediante ingeniería genética. Las indicaciones pediátricas aceptadas de tratamiento con hormona de crecimiento incluyen: déficit "clásico" de GH, déficit "parcial" de GH, "disfunción neurosecretora" de GH, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica y la posible GH "biológicamente inactiva", de difícil demostración<sup>(82)</sup>. La administración de hormona de crecimiento biosintética debe efectuarse diariamente, de forma subcutánea y a razón de 0,5-0,7 UI/kg de peso/semana (0,166-0,233 mg/kg/semana), pudiendo incrementarse hasta 1UI/kg de peso/semana (0,33 mg/kg/semana) en determinadas situaciones. Estas normas han sido aceptadas internacionalmente.

### *Diabetes mellitus*

Dentro del grupo de la diabetes nos vamos a centrar en la diabetes mellitus tipo 1, por empezar típicamente en el niño o en el adolescente. Supone una de las primeras causas de enfermedad crónica en la infancia y la juventud. Esta patología se debe a la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas, lo que conduce a un déficit progresivo de insulina; según su etiología se distinguen dos subtipos: 1a, en el que el mecanismo causal es la destrucción autoinmune, y el 1b, en el que el mecanismo causal es desconocido. La carencia de insulina conduce a un estado catabólico en el cual el organismo no puede utilizar los sustratos energéticos. La enfermedad, tras meses o años silente se manifiesta inicialmente como poliuria, polidipsia y pérdida de peso. En el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan intensa glucosuria y cetonuria, es decir, se encuentran ya en situación cetoacidótica. Entre el 10 y 30% de los pacientes en el momento del diagnóstico se encuentran en coma cetoacidótico más o menos profundo. Al hacerse el diagnóstico las necesidades de insulina suelen ser elevadas pero, una vez iniciado el tratamiento y conseguida la desaparición de la cetosis y la reducción de la hiperglucemia,

las necesidades de insulina disminuyen o incluso desaparecen, es el periodo "luna de miel" debido a una recuperación de la secreción de insulina del páncreas. Esta situación dura entre semanas o meses y, generalmente es inferior a 2 años. Invariablemente la enfermedad reaparece, poco a poco, aunque a veces bruscamente aumentan las necesidades de insulina. Casi inevitablemente en el curso de la enfermedad surgen diversos incidentes relacionados con el tratamiento insulínico (hipoglucemia, coma cetoacidótico, lesiones locales de lipoatrofia y de lipohipertrofia y reacciones alérgicas locales o generales a la insulina); el crecimiento pondoestatural y el desarrollo puberal puede afectarse, y diversas complicaciones (infecciones, alteraciones articulares y cutáneas, principalmente) pueden aparecer en los primeros años de la enfermedad<sup>(83)</sup>. Los tres aspectos primarios en el tratamiento de la diabetes tipo 1 son la administración de insulina, una nutrición adecuada y el ejercicio físico. Este tratamiento debe adaptarse a los resultados de las glucemias capilares realizadas por el paciente o familia después de una adecuada educación impartida por un equipo diabético. El objetivo es conseguir un control metabólico óptimo; es decir, obtener unas glucemias próximas a la normalidad evitando las hipoglucemias. Además hay que garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados. Los requerimientos glucémicos deben ser individualizados para cada paciente; sin embargo, y en términos generales, se aconseja mantener una glucemia en ayunas y antes de las comidas entre 80 y 140 mcg/dl; entre 100 y 180 mg/dl 2 horas postingesta, y superior a 80 mg/dl a las 3 de la madrugada.

La diabetes en el niño menor de 5 años es difícil de controlar, es muy inestable, presentando grandes oscilaciones glucémicas e hipoglucemias frecuentes; éstas tienen mayor repercusión debido a la inmadurez del sistema nervioso central. Son más sensibles a la insulina, su patrón alimentario es más errático y tienen frecuentes enfermedades intercurrentes, lo que dificulta aún más su control. Al plantearnos el tratamiento insulínico de un niño diabético en los primeros años de vida la preferencia se dirigirá al uso de múltiples dosis de insulina de acción rápida (regular o análogo) con o sin NPH en cada dosis, según horarios. En el niño muy pequeño hay que valorar la administración postprandial del análogo de insulina rápida si se estima necesario.

Al llegar la pubertad el control metabólico suele empeorar. Los pacientes aumentan la dosis de insulina y, a pesar de ello, suelen presentar valores de hemoglobina glicada mayores a los que presentaban cuando eran prepúberes. Distintos factores colaboran en este deficiente control metabólico. Por una parte las necesidades de insulina están aumentadas por el crecimiento y la aparición de resistencia periférica a la insulina, por otra parte el tratamiento no se hace correctamente, pues los adolescentes aceptan peor las restricciones dietéticas, abandonan los controles de glucemia y no siguen las instrucciones sobre la insulinoterapia<sup>(83)</sup>.

### **Patología tiroidea**

Las hormonas tiroideas, sobre todo la T3, desempeñan un papel fundamental en la maduración del sistema nervioso central y sobre la síntesis y liberación de GH. En endocrinología pediátrica la patología del tiroides es muy frecuente y variada. El hipo e hipertiroidismo tienen en la infancia peculiaridades fisiopatológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas. El hipotiroidismo puede definirse como la situación resultante de la actividad reducida de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por disminución de los niveles de hormonas tiroideas en sangre o bien por resistencia periférica a estas hormonas<sup>(84)</sup>. Desde un punto de vista clínico se distinguen dos tipos: el hipotiroidismo neonatal y el hipotiroidismo adquirido. El primero aparece en el recién nacido, se debe con frecuencia a disgenesia tiroidea y ocasiona deterioro mental permanente, actualmente se diagnostica por métodos de detección (*screening*) neonatal, por lo que es precozmente tratado y, de esta forma, se evita el retraso mental; este hipotiroidismo es habitualmente irreversible y el tratamiento dura toda la vida. En contraposición el hipotiroidismo adquirido aparece a edades más tardías de la vida, tiene una etiología variada y no ocasiona deterioro mental permanente. El tratamiento se hace con L-tiroxina sódica sintética. Se administra vía oral, se absorbe en intestino delgado y tiene una vida media larga, lo que permite administrarla en dosis única diaria con variabilidad de los valores de tiroxemia escasa y no significativa a lo largo de la vida. Para ajustar la dosis se utilizan datos clínicos y analíticos. Los síntomas clínicos de hipotiroidismo o de hipertiroidismo señalan hipo o hiperdosificación pero son inespecíficos o tardíos, más

sensibles son los datos analíticos: interesa que los valores de T4 libre y de TSH sean normales.

En contraposición, la tirotoxicosis es un trastorno infrecuente en la infancia en comparación con la edad adulta. Se caracteriza por un metabolismo acelerado de los tejidos corporales debido a valores excesivos de hormonas tiroideas libres circulantes. El término hipertiroidismo es utilizado para aquellas situaciones en las cuales la tirotoxicosis resulta de la síntesis y secreción excesiva y mantenida de hormonas tiroideas por la propia glándula tiroidea, siendo la enfermedad de Graves (EG) la entidad causal más común. La EG, trastorno multisistémico caracterizado por bocio difuso, hipertiroidismo, oftalmopatía infiltrativa, y a veces, dermatopatía, tiene una base autoinmune, ocurre en personas genéticamente predispuestas. El exceso de producción de hormonas tiroideas ocurre como estimulación del receptor TSH de la membrana tiroidea por un anticuerpo o una inmunoglobulina estimuladora de tiroides. El tratamiento de elección en el niño es farmacológico con anti-tiroideos hasta la remisión de la enfermedad. Requieren habitualmente tratamientos prolongados hasta lograr la remisión, siendo problemático el buen cumplimiento a largo plazo. Dentro del grupo de los fármacos anti-tiroideos son las tionamidas los más efectivos. Los tres utilizados en la actualidad son: metimazol, carbimazol y propiltiouracilo, este último utilizado fundamentalmente en EE.UU. Si la remisión no ocurre o aparecen recidivas la segunda alternativa es la cirugía o el tratamiento con radioyodo. El uso de radioyodo en niños ha sido poco frecuente por sus posibles efectos secundarios: carcinoma de tiroides, leucemia y alteraciones genéticas<sup>(84,85)</sup>.

### **3.7. Patologías más frecuentes del aparato locomotor**

#### **Patologías musculares**

Las miopatías congénitas<sup>(86)</sup> son los trastornos musculares más frecuentes en la infancia. Aunque normalmente la sensibilidad está conservada y no están afectados ni la médula espinal ni los nervios periféricos, se manifiestan con debilidad muscular que en su grado extremo pueden producir parálisis. Dentro de este término se incluyen las distrofias musculares, los síndromes miotónicos, las miopatías endocrinometabólicas, inflamatorias y tóxicas.



Tabla 16. Principales miopatías (adaptada de Dubowitz)<sup>(86)</sup>

Atrofia espinal hereditaria: Enf. de Werding-Hoffman / Enf. de Kugelberg-Welander
Síndrome de Guillain-Barré
Miastenia congénita neonatal
Botulismo infantil
Distrofia muscular hereditaria: Enfermedad de Duchenne/ Enf. de Becker
Distrofia miotónica congénita (enfermedad de Steiner)
Miopatías estructurales congénitas: miopatía central core, centronuclear, etc
Miopatías metabólicas: Enfermedad de Pompe; Enfermedad de Forbes, mitocondriopatías

### *Distrofia muscular de Duchenne*

Es la distrofia muscular más frecuente y grave en la infancia (14/100.000 recién nacidos)<sup>(87)</sup> con un patrón hereditario recesivo ligado al cromosoma X, que cursa como síntomas más frecuentes con debilidad muscular, marcha de pato, dificultades para correr, saltar, y gran número de caídas. El defecto genético hace que no se sintetice distrofina, proteína necesaria para el transporte de calcio en la célula muscular. Generalmente esta distrofia se hace patente al nacimiento, se hace más evidente entre los 3-5 años, con un desarrollo culminante hacia la segunda década de la vida. Puede aparecer una pseudohipertrofia muscular.

#### Tratamiento

El único fármaco que ha demostrado eficacia es la prednisona, a la dosis de 0,75 mg/kg/día. Los efectos beneficiosos pueden durar incluso 18 meses<sup>(88)</sup>.

Otros tratamientos farmacológicos utilizados (aunque algunos de ellos todavía en fase de ensayo clínico) son: administración de creatina vía oral asociada o no a glutamina, utilización de gentamicina para restaurar los niveles de distrofina, utilización de esteroides anabolizantes<sup>(89)</sup>.

### *Patología ósea*

Se incluyen en este grupo aquellas enfermedades constitucionales que cursan con alteraciones del crecimiento y desarrollo tanto del hueso como del cartílago. Cuando se afecta de modo general el desarrollo tanto del hueso como del cartílago se habla de osteocondrodisplasias, mientras que cuando se circunscriben a un determinado hueso o parte del esqueleto se denominan disostosis. Entre las primeras hay algunas que son incompatibles con la vida como la displasia tanatofórica o la acondrogénesis y otras que sí lo son como las acondroplasias). Algunas de ellas cursan además con un desarrollo anárquico del cartílago o tejido fibroso (displasia epifisaria, displasia fibrosa), y otras van acompañadas de una alteración en la remodelación ósea (osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteoporosis juvenil idiopática, etc).

#### Tratamiento

El tratamiento de las displasias esqueléticas suele ser multidisciplinar, debido al gran número de complicaciones que pueden presentarse en estos pacientes. En cualquier caso, una gran parte de estas patologías van a requerir un tratamiento quirúrgico.

Tabla 17. Principales enfermedades óseas que cursan con disostosis

Craneales y faciales: craneosinóstosis, Enfermedad de Crouzon, acrocefalosindactilia de Apert, mandibulofaciales, etc.
Con afectación axial: síndrome de Kippel-Feil, síndrome de Wildervank, escápula alata congénita, osteoncodisostosis, etc.
Con afectación de extremidades: sindactilia, polidactilia, síndrome campomélico, acroosteolisis, etc.

Algunas osteocondrodisplasias que cursan con alteración de la remodelación ósea sí que se han visto beneficiadas por tratamientos farmacológicos, aunque con resultados muy variables. Así por ejemplo, la osteopetrosis puede tratarse con 1,25-dihidroxi vitamina D en un intento de provocar resorción ósea por parte del osteoclasto; en la osteogénesis imperfecta se han utilizado el pamidronato y otros bifosfonatos, aunque con resultados variables.

### *Escoliosis*

La escoliosis se define como una incurvación lateral de la columna vertebral. Clínicamente se clasifican según sean de etiología conocida (displasias óseas, malformaciones vertebrales, producidas por tumores óseos, por alteraciones alimentarias, traumáticas) y otras de etiología desconocida, como la escoliosis idiopática, producidas por alteraciones del colágeno o del cartilago

neurocentral). El diagnóstico suele realizarlo el pediatra por simple observación del niño colocándose detrás de él. La inspección termina con la observación frontal, exploración con flexión del tronco y observación de la marcha. El tratamiento de la escoliosis va a depender del grado de la misma y de la zona anatómica de la columna vertebral afectada, y puede ser desde un tratamiento conservador hasta el tratamiento quirúrgico<sup>(9)</sup>.

### *Artritis crónica juvenil*

La artritis crónica juvenil, que también se conoce como artritis reumatoide juvenil (ARJ) o enfermedad de Still, es la patología reumática más frecuente de la edad pediátrica, que cursa con una sinovitis crónica que puede ir acompañada o no de procesos inflamatorios extraarticulares<sup>(9)</sup>. Difiere de la del adulto tanto en sus manifestaciones articulares como en las ex-

Tabla 18. Tratamiento farmacológico de la ARJ (Tomado de 93 modificado).

<b>Fármacos de primera elección</b>
Ácido acetilsalicílico: 75-100 mg/kg/día, repartido en 4 tomas diarias (hasta 2,5-3,5 g/día). con precaución de monitorizar la función hepática.
Tolmetín: 15-40 mg/kg/día, en 3-4 tomas.
Naproxeno: 10-20 mg/kg/día, en 2 tomas (hasta 500-700 mg/día en niños mayores).
Ibuprofeno: 30-40 mg/kg/día.
Indometacina: 1,5-3 mg/kg/día.
Piroxicam: 0,2-0,3 mg/kg.
Glucocorticoides/ metotrexato: para formas sistémicas no controladas con AAS o con serositis importante. Prednisona o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día.
Hexacetonido o acetónido de triamcinolona intraarticular.
<b>Fármacos de segunda elección</b>
Aurotiomato sódico: 0,5-1 mg/kg (máx. 50 mg) intramuscular/oral.
Sulfasalazina: 40-60 mg/kg.
Hidroxicloroquina : 5-8 mg/kg.
<b>Inmunosupresores</b>
Metotrexato: considerado de primera elección en los casos antes comentados. 5-12,5 mg/m <sup>2</sup> /semana por vía oral.
Ciclosporina A; 5 mg/kg/día en dos tomas diarias.
Gammaglobulinas inespecíficas: 500 mg/kg/día ( durante 2 días) mensual durante aprox. 6 meses.
Infliximab: no hay experiencia en pacientes con edad inferior a 17 años. La dosis de adultos es de 3 mg/kg/dosis, en pauta de 0-2-6 semanas, y posteriormente cada 8 semanas.
Etanercept: sólo autorizado para niños entre 4 y 17 años de edad. La dosis de adulto es de 25 mg dos veces por semana.
<b>Analgésicos</b>
Paracetamol: 10-15 mg/kg/dosis, cada 4 h.

traarticulares. La incidencia es de 12/100.000/año y la prevalencia de 56/1000,000 niños<sup>(92)</sup>. Para su diagnóstico debe objetivarse artritis de al menos una articulación, durante más de 6 semanas de duración (criterio de la Asociación Americana de Reumatología) o 3 meses (según la Liga Europea contra el Reumatismo) y con un inicio anterior a los 16 años.

Aunque su patogenia es todavía desconocida, se cree que esta enfermedad es un proceso autoinmune, y que en ella están implicados factores infecciosos, inmunológicos y genéticos.

El tratamiento suele ser generalmente farmacológico, aunque no hay que olvidar la fisioterapia e incluso la cirugía ortopédica.

#### Espondilitis anquilosante juvenil

La espondilitis anquilosante juvenil se define como aquella espondilitis que aparece antes de los 16 años de edad. Normalmente se manifiesta en niños mayores de 8 años, y es 6-7 veces más frecuentes en niños que en niñas<sup>(94)</sup>.

Al igual que en el caso anterior, la etiología es desconocida, mediada también por una respuesta inmunitaria en individuos predispuestos genéticamente. En esta artropatía, que es en su inicio oligoarticular y asimétrica, se suelen afectar las sacroilíacas y de la columna dorsolumbar. Finalmente en la mayoría de los casos se convierte en poliarticular y simétrica.

#### Tratamiento

Como en el caso anterior, el tratamiento es el farmacológico aunque puede ir acompañado de fisioterapia o tratamiento quirúrgico. Entre los fármacos que se han utilizado se encuentran: AAS y otros AINE (tolmetín, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, etc), sulfasalazinas, hexacetónido o acetónido de triamcinolona por vía intraarticular cuando hay artritis peri-

férica localizada y persistente. Ocasionalmente se han utilizado corticoides o fármacos citotóxicos, sobre todo si hay patología periférica grave.

## 4 ENFERMEDADES RARAS

### Definición

Las enfermedades poco frecuentes, también denominadas enfermedades raras, huérfanas o de poca prevalencia, son definidas por la OMS como “toda condición patológica que afecta entre 650-1.000 personas por millón de habitantes”. Dependiendo de los países este concepto puede variar, así según la legislación de EE.UU., una enfermedad es rara cuando afecta a menos de 200.000 personas, y se estima que hay hasta 25 millones de norteamericanos afectados por alguna enfermedad rara (ER). Otros países han adoptado opciones más limitativas, en Europa 5 por cada 10.000 personas, y en Japón 4 por cada 10.000. Se estima que en la Unión Europea hay entre 25-30 millones de personas que padecen una ER<sup>(95)</sup>.

El número de ER es demasiado extenso para abarcarlas en este capítulo, por lo que nos centraremos en la fibrosis quística y en las enfermedades metabólicas, que con las actuales técnicas diagnósticas se han descrito más de 350 diferentes, y muchas de ellas representan desde su inicio una urgencia médica.

### Enfermedades metabólicas:

#### errores congénitos del metabolismo

La mayoría de las enfermedades metabólicas se heredan con carácter autosómico recesivo, produciendo mutaciones en genes que codifican proteínas concretas, alterando la estructura de la proteína o la cantidad sintetizada. Estas proteínas alteradas pueden ser una enzima, un receptor, sistema de

Tabla 19. Características de las enfermedades raras<sup>(96)</sup>.

Son graves, crónicas, evolutivas, y suponen un riesgo vital o invalidez crónica
> 5.000 ER identificadas, supone 10% de las enfermedades humanas
Afectan al 6-8% de la población. El 80 % son de origen genético
50% se manifiesta en la infancia. El 50% afectan al sistema nervioso
Insuficientes datos de frecuencia real. No existen sistemas de notificación de casos
Difícil diagnóstico Después del comienzo de los síntomas, se tarda entre 1-5 años en diagnosticar correctamente al 33% de los pacientes, y más de 6 años al 15%.
Suponen un alto coste social y económico

transporte, membrana o elemento estructural. La capacidad funcional se afecta de forma moderada o grave. Estas alteraciones pueden afectar a múltiples pasos en el metabolismo de aminoácidos (incluyendo defectos en el ciclo de la urea), lípidos, hidratos de carbono, déficit de enzimas lisosómicas (mucopolisacaridosis), déficit en el metabolismo de purinas y pirimidinas, porfirias (déficit parcial o completa de las enzimas de biosíntesis del grupo hem).

La mayoría de los errores congénitos del metabolismo (ECM) se detectan en el período neonatal, o incluso en la fase intrauterina, ocasionando situaciones patológicas de leves a mortales. Los síntomas son variables, pudiendo presentarse en general uno varios de los siguientes: acidosis metabólica, vómitos persistentes, retraso en el desarrollo, aumento en sangre u orina de un determinado metabolito (un aminoácido, amoníaco, etc.), un olor peculiar, signos físicos como hepatomegalia<sup>(97)</sup>.

### Periodo neonatal

Cuando aparecen manifestaciones clínicas en este período, suelen ser graves y a menudo mortales si no se inicia tratamiento específico. Los neonatos suelen ser normales al nacer, pero unas horas después presentan letargia, rechazo al alimento y convulsiones. Los síntomas suelen estar relacionados con el SNC. Para diferenciar las principales causas de trastornos metabólicos, es necesaria la determinación de niveles de amoníaco, bicarbonato y pH.

Una de las herramientas diagnósticas más útiles para la detección de este tipo de enfermedades es la selección neonatal. Actualmente se realiza la detección sistemática del hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria, aunque muchos hospitales amplían el número de enfermedades a detectar. En la Tabla 2 se recogen estas enfermedades, prevalencia y las características más relevantes en relación a su detección precoz<sup>(98)</sup>.

Tabla 20. Detección neonatal

Enfermedad	Prevalencia	Tratamiento/ objetivo del mismo
Galactosemia	1 x 60.000 a 80.000	- Tratamiento dietético con supresión de galactosa. - Prevención de retraso en el crecimiento y alteraciones renales y hepáticas.
Fenilcetonuria	1 x 250.000	- Tratamiento dietético con dieta pobre en fenil-alanina. - Prevenir lesión cerebral irreversible
Homocistinuria	1 x 50.000 a 150.000	- Tratamiento dietético. Dieta pobre en metionina y suplementos de cistina, Vitamina B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , ac.fólico y betaina. - Prevención de retraso mental, retraso en el crecimiento, tromboembolismo.
Déficit de biotinidasa	1 x 72.000 a 126.000	- Tratamiento con biotina. - Prevención de sordera y atrofia óptica irreversible.
Fibrosis Quística	1 x 2.000	- Suplemento enzimático y dietético. - Prevención de malnutrición y deterioro respiratorio. Consejo genético
Tirosinemia	1 x 50.000	- Tratamiento dietético con limitación de ingesta de fenil-alanina/tirosina. - Detección precoz de hepatocarcinoma con necesidad de trasplante hepático.
Enfermedad del jarabe de arce	1 x 250.000	- Tratamiento dietético, evitando leucina, isoleucina y valina. - Prevención de muerte precoz, retraso mental, psicomotor.
Otros: ciclo de la urea, acidemias orgánicas	Variable	- Posibilidades de tratamiento precoz - Prevención de muerte precoz, retraso neurológico, etc.

## Niños que han sobrepasado el periodo neonatal

Las primeras manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, y la evolución clínica puede ser intermitente, alternándose episodios de manifestaciones agudas con periodos de aparente normalidad. Los episodios agudos pueden desencadenarse por estrés o por una infección, pudiendo fallecer el niño en una de estas crisis agudas. Se debe de sospechar de un error congénito del metabolismo en un niño que presente una o más de las siguientes características:

- Retraso mental, retraso del desarrollo, déficit motor o convulsiones inexplicables.
- Olor peculiar, especialmente durante la enfermedad aguda.
- Episodios intermitentes de vómitos sin causa aparente, acidosis, deterioro mental o coma.
- Hepatomegalia o litiasis renal.

### Tratamiento.

Para algunos ECM, el único tratamiento es de soporte, y deberá iniciarse lo antes posible con el fin de evitar las posibles secuelas neurológicas. En general, el objetivo es minimizar el catabolismo y la eliminación de los metabolitos tóxicos. La estrategia terapéutica a seguir se basa en los siguientes aspectos<sup>(99)</sup>:

1) Tratamiento dietético, mediante la eliminación en lo posible del nutriente que ha desencadenado la enfermedad. En ocasiones es necesario disminuir el catabolismo, especialmente en los episodios agudos, realizando para ello aportes altamente energéticos (por ejemplo glucosa al 10%).

Uno de los ejemplos más conocidos es la administración de aceite de Lorenzo en la adrenoleucodistrofia. Parece que este aceite actúa reduciendo la velocidad de síntesis endógena de ácidos grasos saturados de cadena muy larga causantes de las alteraciones en la corteza suprarrenal y en la sustancia blanca del sistema nervioso. Aunque se confiaba en sus beneficios clínicos, en estudios recientes se concluyó que no se modificaba la velocidad de progresión neurológica en las formas cerebrales infantiles. En la galactosemia congénita, en la que la acumulación de galactosa-1-fosfato produce lesiones renales, cirrosis hepática y lesiones cerebrales irreversibles, el tratamiento dietético se basa en la eliminación de la galactosa de la dieta. En la fenilcetonuria se admi-

nistrará una dieta pobre en fenilalanina. En la tirosinemia, el tratamiento consiste en restringir la ingesta de fenilalanina y tirosina. En las enfermedades relacionadas con el ciclo de la urea, se administrará una dieta pobre en proteínas, y en muchos casos suplementada con arginina.

2) Eliminación de metabolitos tóxicos. Con frecuencia la dieta es insuficiente, y el deterioro neurológico se relaciona con la concentración y la duración de la exposición a metabolitos tóxicos (como amonio, o leucina). Se utilizarán para ello sustancias que se combinen con el sustrato acumulado, favoreciendo su eliminación. En el caso de hiperamonemia severa (complicación grave de muchos ECM), niveles  $> 500 \text{ m mol/l}$  provocan lesiones neurológicas irreversibles. La administración de benzoato sódico y fenilbutirato sódico constituyen una vía alternativa para la excreción de nitrógeno. En ocasiones se requiere hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración para la eliminación del amonio o la leucina (como en el caso de la enfermedad del jarabe de arce).

3) Tratamiento específico. Siempre que sea posible, se proporcionará tratamiento específico. Las concentraciones de carnitina en acidemias orgánicas son generalmente bajas. Los suplementos con carnitina incrementan la excreción de sus ésteres. Por ello se utiliza en acidemias orgánicas a pesar de que no existe evidencia de que este tratamiento mejore los resultados.

La tirosinemia tipo I, cursa en ocasiones con fallo hepático agudo en el periodo neonatal, y la administración de Nitisinona (NTBC), puede salvar la vida del paciente.

En la enfermedad de Gaucher tipo I, se utiliza como terapia de sustitución a largo plazo la enzima deficitaria: beta-glucocerebrosidasa.

4) Administración de vitaminas. Muchas enzimas necesitan coenzimas derivadas de las vitaminas, por ello es frecuente su administración con el fin de activar el paso metabólico alterado. Se utilizan dosis altas de piridoxina en convulsiones piridoxin-dependientes; hidroxycobalamina en acidemia metilmalónica; biotina en déficit de biotinidasa; tiamina, biotina y riboflavina en acidosis láctica; vitamina C en tirosinemia, etc. En otros casos en que no se conoce el diagnóstico de la enfermedad, se han administrado complejos vitamínicos sin conocer su mecanismo de acción, en base al amplio margen

terapéutico y a su posible beneficio. La valoración de su eficacia en estos casos es difícil de establecer.

- 5) Trasplante de órganos. Se ha realizado trasplante de médula ósea en pacientes con enfermedades lisosomales, como la mucopolisacaridosis I. Se ha conseguido con ello una mejoría clínica importante, e incremento en la supervivencia. Esta opción presenta como limitaciones la necesidad de un diagnóstico precoz, el pronóstico del paciente, la disponibilidad de donante, y por último su eficacia limitada.

Los pacientes con déficit parcial o total de adenosina desaminasa (ADA), presentan una inmunodeficiencia combinada grave y pérdida de función de células B y T. Se ha realizado trasplante de médula ósea para corregir el déficit de ADA, presentando como limitación la falta de donante compatible. Se han realizado con éxito trasplantes hepáticos en pacientes con alteraciones en el ciclo de la urea, consiguiendo una supervivencia media a los 5 años del 81,5%<sup>(100)</sup>.

### Medicamentos huérfanos

El primer país que estableció una legislación para los medicamentos huérfanos (MH) fue Estados Unidos. En 1996, la Comisión Europea propuso que un MH es un producto destinado a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecta a menos de 5/10.000 habitantes en la Unión Europea, y para la que no existe un método diagnóstico, preventivo o tratamiento alternativo, o si existe, el producto es más seguro, más efectivo o de algún modo, clínicamente superior. Entre los incentivos para promover el desarrollo de los MF destaca un período de exclusividad de 10 años, y ayudas económicas para su desarrollo. En España están disponibles a través del Ministerio de Sanidad diversos MH para el tratamiento de ECM: NTBC para la tirosinemia tipo I; betaína para la homocistinuria; fenilbutirato sodico para el mantenimiento crónico de pacientes con enfermedades del ciclo de la urea; pegademasa bovina para el déficit de adenosina desaminasa; ácido N-carbamil-L-glutámico para enfermedades del ciclo de la urea<sup>(101,102)</sup>.

### Fibrosis quística

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente como causa de muerte en la raza blanca, que se hereda con carácter autosómico recesivo, y afecta a 1:3.000 nacidos a término. Los prime-

ros síntomas aparecen de forma típica en la infancia, aunque cerca del 7% de los pacientes se diagnostican en la edad adulta. Debido a los avances en el tratamiento, la esperanza de vida actualmente es aproximadamente de 32 años para los varones y 29 para las mujeres. La mutación esta causada por un defecto en el regulador transmembrana de la FQ ( CFTR = cystic fibrosis transmembrane regulator), que actúa como canal de iones Cloro. Debido a esto, se producen secreciones glandulares anormales, lo que afecta a diversos órganos:

A nivel pulmonar el contenido en sal y agua del moco está disminuido, lo que hace difícil su aclaramiento mediante los cilios u otros mecanismos dependientes del flujo aéreo (tos). Esto ocasiona predisposición a infecciones, siendo H.influenzae y S. aureus los primeros microorganismos aislados, y posteriormente es frecuente la colonización crónica por P. aeruginosa. Más del 95% de los pacientes fallece por complicaciones resultantes de la infección pulmonar.

A nivel digestivo se produce insuficiencia pancreática exocrina, dando lugar a malabsorción de proteínas, grasas y vitaminas liposolubles. La función de las células beta disminuye con la edad, lo que da lugar a hiperglucemia.

A nivel genitourinario, es frecuente el retraso en la pubertad. Más del 95% de los varones presentan azoospermia, y el 20% de las mujeres son estériles.

### Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento son favorecer la eliminación de las secreciones, controlar la infección pulmonar y proporcionar una nutrición adecuada evitando la obstrucción intestinal<sup>(103)</sup>. En la Tabla 21 se recoge en líneas generales la base del tratamiento de la FQ.

El único tratamiento eficaz de la insuficiencia respiratoria en la FQ es el trasplante pulmonar. La supervivencia a los 2 años supera el 60%, siendo la principal causa de muerte el rechazo junto a la bronquiolitis obliterante. Los pulmones trasplantados no presentan un fenotipo específico de FQ.

Cada vez es más frecuente la administración de antibióticos intravenosos domiciliarios cuando se producen exacerbaciones infecciosas graves asociadas a bacterias resistentes al tratamiento oral. Este hecho ha contribuido a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Tabla 21. Esquema general de tratamiento en pacientes con FQ

<b>Enfermedad pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fisioterapia respiratoria</li> <li>– Mucolíticos: N-acetilcisteína, ADNasa humana recombinante</li> <li>– Agonistas <math>\beta</math>-adrenérgicos</li> <li>– Ab or: penicilinas, cefalosporinas, ciprofloxacino</li> <li>– Ab IV: aminoglucósidos, cefalosporinas, carbapenem</li> <li>– Ab inhalado: colistina, aminoglucósidos</li> <li>– AINE en altas dosis: ibuprofeno</li> <li>– Corticosteroides orales e inhalados</li> </ul>
<b>Enfermedad gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mantenimiento de nutrición adecuada: suplemento nutricional.</li> <li>– Tratamiento sustitutivo de enzimas pancreáticas</li> <li>– Vitaminas liposolubles: A, E, D, K.</li> <li>– En caso de hiperglucemia: insulina</li> </ul>

Ab: antibióticos

Tabla 22. Ejemplos de enfermedades candidatas a terapia génica

<b>Defecto monogénico</b>	<b>Gen afectado</b>	<b>Tejido diana</b>
Inmunodeficiencia combinada grave	Adenosina desaminasa	Tejido linfoide
Déficit de alfa-1-antitripsina	Alfa-1-antitripsina	Pulmón, hígado
Fibrosis quística	Regulador transmembrana	Pulmón, páncreas
Enfermedad Gaucher	$\beta$ -glucosidasa	Macrófagos, hígado, bazo...
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Hígado
Hemofilia A y B	Factores VIII y IX	Coagulación sanguínea
$\beta$ -hemoglobinopatías	Globina $\beta$	Células sanguíneas

## Terapia génica

La terapia génica es la transferencia de ADN recombinante, ya sea de forma transitoria o permanente a las células humanas con el fin de corregir una enfermedad. Inicialmente se desarrolló con el fin de corregir ECM, pero en la actualidad también se dirige al tratamiento del cáncer, enfermedades infecciosas y otros trastornos adquiridos. Las enfermedades genéticas que son mortales, y en las que no están disponibles otros tratamientos eficaces, constituyen los objetivos adecuados de la terapia génica. En la Tabla 21 se recogen algunas de estas enfermedades<sup>(104,105)</sup>.

Desde el primer ensayo clínico realizado para tratar la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA), se han promovido más de 200 ensayos, que incluyen a más de 1.500 pacientes en todo el mundo. Se han publicado datos preliminares de ensayos clínicos realizados en pacientes con déficit de ADA, hipercolesterolemia familiar, y fibrosis quística. La utilidad de la terapia génica a largo plazo está todavía por determinar, siendo uno de los factores limitantes el diseño de

un vector de transferencia adecuado que limiten la toxicidad y aumenten la eficacia de la transferencia de genes.

## 5 INMUNIZACIÓN ACTIVA: ESTADO ACTUAL

### Introducción

La inmunización activa es la responsable de la inducción y producción de una respuesta inmunitaria (humoral y/o celular) en un individuo. Se puede obtener de forma natural padeciendo la enfermedad o artificialmente mediante la administración de vacunas cuyo fin es provocar una respuesta similar a la de la infección natural, pero sin causar la enfermedad<sup>(106,107)</sup>. La vacunación se basa en dos elementos clave del sistema inmunitario: la capacidad del organismo para reconocer cualquier elemento que le sea extraño, reaccionar rápida y específicamente ante él y desarrollar a continuación una memoria inmunológica protectora<sup>(108)</sup>.

Las vacunas forman un grupo farmacológico principalmente pediátrico, pero no necesariamente hospitalario, ya que su administración se realiza, sobre todo, en el ámbito de la Atención Primaria.

A partir de los años 80 este campo se ha ido ampliando de forma progresiva. En la actualidad, hay más de 25 vacunas disponibles para la prevención de diversas enfermedades bacterianas o víricas<sup>(109,111)</sup>. Se está investigando en vacunas frente a otros microorganismos, incluyendo parásitos y hongos<sup>(110-112)</sup>.

#### La respuesta inmunitaria

El organismo infectado debe actuar frente a una gran variedad de situaciones (infección intra o extracelular, crónica o aguda, etc.) y, por ello la respuesta inmunitaria debe ser diferente según cada caso. Además, la intensidad y el tipo de respuesta inmunitaria dependen de la naturaleza antigénica del germen<sup>(107,111)</sup>. Algunos microorganismos son capaces de inducir una respuesta específica duradera, en cambio, en otras infecciones la inmunidad desaparece con el tiempo o no se genera ningún tipo de inmunidad<sup>(113,114)</sup>. Las respuestas inmunitarias se pueden dividir, de forma esquemática, en timodependientes y timoindependientes<sup>(107,108)</sup>. Las respuestas timodependientes están mediadas por los linfocitos T(CD4+), que, en función del tipo de antígeno, inducen una respuesta TH1 (citotóxica), mediada por linfocitos T(CD8+) o una respuesta TH2 (humoral) con la producción de anticuerpos IgG altamente específicos por parte de los linfocitos B. Estos dos tipos de respuestas (TH1 y TH2) están relacionados entre sí y se regulan de forma recíproca<sup>(110)</sup>.

El reconocimiento del antígeno por parte del linfocito T(CD4+) no sólo desencadena la respuesta inmune activa, sino que posteriormente da lugar a la memoria inmunológica. En el caso de una segunda exposición, se produce una respuesta secundaria más rápida y con niveles de anticuerpos IgG mucho más elevados que en la ocasión anterior, debido a la existencia de linfocitos de memoria T(CD4+) y B<sup>(107,111)</sup>. Ya que la respuesta inmunológica abarca un amplio grupo de reacciones, un título de anticuerpos bajo no siempre se puede relacionar con una protección deficiente<sup>(109)</sup>.

Por otro lado, una respuesta timoindependiente es inducida por antígenos de naturaleza polisacáridica presentes en las cápsulas de diversas bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo

b, *Neisseria meningitidis*, etc.) y que estimulan directamente la célula B sin la intervención de los linfocitos T. Este tipo de respuesta empieza a ser plenamente funcional a partir de los 2 años de edad. Se caracteriza por la producción restringida de inmunoglobulinas (mayoritariamente IgM) y la falta de desarrollo de memoria inmunológica. La magnitud de la respuesta en un segundo contacto no se diferenciará de la primera respuesta<sup>(108,111)</sup>.

En los últimos años se han ido desarrollando vacunas que conjugan un antígeno polisacáridico con diversas proteínas transportadoras: toxoides tetánico o diftérico, un mutante atóxico diftérico CRM197 o la proteína externa de la membrana del meningococo<sup>(111)</sup>. Esta técnica tiene por objeto mejorar la respuesta inmunitaria frente a antígenos polisacáridicos transformando la respuesta inmune de tipo humoral (timoindependiente) producida por los polisacáridos en una respuesta mediada tanto por la inmunidad humoral como por la celular (timodependiente). Como consecuencia, se desarrolla una respuesta inmunitaria antes de los dos años de vida y hay memoria inmunológica. En ninguno de estos casos se confiere inmunidad la proteína transportadora<sup>(115,116)</sup>.

#### La respuesta inmunitaria en el recién nacido

Los niños nacidos de 24 o más semanas de gestación son capaces de responder eficazmente frente a numerosos antígenos proteicos a partir de los dos meses de vida. Cabe destacar que hasta los 18-24 meses de vida, la respuesta inmunitaria está mediada principalmente por linfocitos T, los cuales responden bien a antígenos proteínicos, pero poco a polisacáridos. Además, en el neonato hay un desequilibrio fisiológico de las respuestas timodependientes con un predominio relativo de TH2 que se va corrigiendo durante los primeros meses de vida<sup>(113)</sup>.

#### Vacunación sistemática

La inmunización activa sistemática es una intervención sanitaria que se realiza mediante los llamados calendarios vacunales, es decir, aplicando una secuencia cronológica establecida para la administración de vacunas de forma sistemática en un área geográfica determinada<sup>(109)</sup>. No se trata de una pauta estática, sino que, en función de la disponibilidad de nuevas vacunas y de la evolución epidemiológica del área, esta pauta se va adecuando periódicamente<sup>(110)</sup>. En España coexisten actualmente 17 calendarios au-



tonómicos vacunales distintos, cuyas principales diferencias son la cronología de administración, el número de dosis que se administra, la vacunación generalizada o no frente a la hepatitis B en el recién nacido y la inclusión o no de las vacunas BCG y antimeningococo C. Para la Asociación Española de Pediatría la existencia de dicha variedad no tiene una justificación sanitaria, epidemiológica, social ni económica. Por ello, y a través de su Comité Asesor de Vacunaciones, propone desde 1995 un calendario vacunal unificado para todo el territorio español<sup>(110,116)</sup>.

### **Vacunación no sistemática y vacunación en grupos especiales**

Los programas vacunales en la infancia tienen por objetivo bloquear la transmisión de determinadas infecciones y la aparición de sus secuelas en una población. En cambio, las vacunas administradas a adultos o puntualmente a determinados grupos de riesgo, están orientadas hacia la protección individual (gripe, determinadas zoonosis, etc.)<sup>(114,117)</sup>. Existen diversas situaciones personales o ambientales en las que habrá que modificar el calendario vacunal sistemático, bien eliminando alguna vacuna, bien añadiendo otra vacuna más a la pauta que ya siga el niño<sup>(110,113)</sup>:

#### *Prematuros y recién nacidos de bajo peso*

Aunque los prematuros y recién nacidos de bajo peso puedan tener una respuesta inmune disminuida, se recomienda inmunizarlos según su edad cronológica. En ningún caso se debe modificar las dosis en función del peso u otros factores. La vacunación frente a la hepatitis B en un hijo de madre HBsAg-negativa es la única que podría retrasarse hasta que el recién nacido pesara 2.000 g o hasta los dos meses de vida, con el fin de asegurar la eficacia. Pero, en el caso de una madre portadora o de situación inmunológica desconocida, debe iniciarse la inmunoprofilaxis precoz con gammaglobulina y vacuna, ya que el riesgo de retrasar la vacunación es superior al riesgo de una respuesta inmunitaria reducida<sup>(110,113)</sup>.

#### *Niños enfermos*

Dentro de la gran variedad que constituyen las situaciones clínicas aquí englobables, se puede afirmar que todos estos pacientes presentan una mayor morbilidad y mortalidad que los niños sanos. Como pauta general está indicado vacunar anualmente contra la gripe y plantear la administración de la vacuna anti-

neumocócica. En el caso de riesgo de secuelas graves por varicela, se recomienda valorar la administración de la vacuna correspondiente. Asimismo, en niños con afectación hepática grave, están indicadas las vacunas antihepatitis A y B. Todos los receptores de hemoderivados deben ser vacunados frente a la hepatitis B. El tratamiento crónico con salicilatos justifica la administración de la vacuna antigripal. Si el paciente está ingresado, se debe utilizar siempre la vacuna antipolio inactivada, o posponer la administración de la vacuna oral hasta el momento del alta, con la finalidad de evitar la posible transmisión del virus vacunal al resto de niños hospitalizados<sup>(109,116)</sup>.

#### *Alergias*

Los niños con antecedentes personales o familiares de alergia inespecífica deben seguir el calendario sistemático establecido. Solamente están contraindicadas las vacunas parenterales que contienen componentes ante los cuales el niño presenta una hipersensibilidad inmediata o anafiláctica. Como medida preventiva adicional se puede separar el momento de administración de la vacuna de la época de mayor incidencia de crisis estacionales<sup>(109)</sup>.

#### *Trastornos hemorrágicos*

La presencia de alteraciones de la coagulación representa un riesgo elevado de sangrado cuando se utiliza la vía intramuscular. Para vacunar a pacientes hemofílicos, se recomienda aprovechar el momento de menor riesgo de sangrado como puede ser inmediatamente después de la administración de factor. Si esto no es posible, se puede reemplazar la vía intramuscular por la subcutánea o intradérmica, siempre que la vacuna lo permita. En caso de administración intramuscular obligada se recomienda utilizar agujas de un calibre pequeño, presionar el punto de inyección durante 2 a 10 minutos, no realizar ningún tipo de masaje y minimizar la movilidad de la extremidad durante las 24 horas después de la vacunación<sup>(109,116)</sup>.

#### *Inmunodeficientes*

La seguridad y la eficacia de una vacuna determinada pueden diferir de un paciente a otro, dependiendo del grado de inmunodeficiencia y la duración de ésta. Por ello, algunas vacunas pueden estar contraindicadas, ser menos eficaces o ser claramente beneficiosas y los siguientes criterios generales pueden variar según la situación clínica de cada paciente<sup>(110,116)</sup>:

- La utilización de vacunas inactivadas y toxoides no plantea problemas de seguridad. La única consideración es la posibilidad de una respuesta inmunológica menor, siendo a veces necesario un aumento de dosis o de administraciones de recuerdo adicionales.
- Las vacunas vivas presentan, teóricamente, algunos problemas: riesgo de persistir viables en el paciente durante varios años (BCG, varicela), riesgo de producir una infección diseminada y riesgo de diseminación a los contactos domiciliarios inmunodeficientes. Generalmente se contraindican o se recomienda esperar 3 meses después de suprimir un tratamiento inmunosupresor (corticosteroides o citostáticos), aunque es difícil formular una recomendación definitiva en cuanto al intervalo más adecuado.
- Los niños inmunodeficientes y sus contactos deben recibir siempre la vacuna antipoliomielítica inactivada en lugar de la oral.
- Cualquier vacuna debe ser administrada dos o más semanas antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor o se debe posponer hasta la recuperación de la respuesta inmunitaria.

#### *Niños VIH positivos*

La capacidad para responder a antígenos proteicos está relativamente bien conservada durante el primer año de vida, posteriormente la respuesta puede llegar a ser baja o incluso nula. Por ello, se debe evitar retrasar innecesariamente la administración de cualquier vacuna sistemática: se recomienda adelantar las dos dosis de la triple vírica a los 12 y a los 13 meses de edad para aumentar la probabilidad de una respuesta inmune apropiada<sup>(109)</sup>.

#### *Trasplante de médula ósea (TMO)*

Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos comportan la sustitución del sistema inmunitario del receptor por el del donante. Las células inmunes del donante son transferidas con el injerto y en el receptor aparece un estado inmunitario similar al del donante. Pero, esta inmunidad de adopción es de corta duración y, por tanto, el receptor debe ser reinmunizado una vez recuperada su capacidad de respuesta inmune. Se indica vacunar a partir del año post-trasplante contra aquellas infecciones que no suponen un riesgo inmediato para el paciente (tétanos, difteria y poliomielitis). En cambio, y a pesar de que la normalidad inmunológica (humoral y celular) no es completa hasta transcu-

ridos 12-24 meses del trasplante, diversas vacunas se administran a los 6-7 meses, debido al riesgo que supone padecer determinadas infecciones, como las causadas por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*<sup>(109, 118)</sup>.

#### *Asplenia*

El bazo tiene un papel primordial en la defensa del organismo, ya que filtra y retiene bacterias poco opsonizadas del torrente sanguíneo. Además, produce mediadores que favorecen la fagocitosis. Por ello, los pacientes asplénicos presentan un mayor riesgo para padecer infecciones causadas por bacterias encapsuladas. Con la administración de vacunas adicionales a las del calendario sistemático (antineumocócica, etc.) se puede compensar la disfunción o ausencia del bazo<sup>(116, 119)</sup>.

#### *Hemodiálisis*

La respuesta inmunológica es generalmente menor o más corta en pacientes con insuficiencia renal o con otras causas de inmunodepresión que en individuos sanos, ya que la función Thelper suele estar reducida y la capacidad de memoria inmunológica no es fiable. En el caso de la hepatitis B se recomienda realizar controles serológicos anuales y administrar dosis de recuerdo si el nivel de anticuerpos fuera inferior a los 10mUI/ml<sup>(109, 116)</sup>.

#### *Niños viajeros*

Sería ideal que el niño que vaya a emprender un viaje o traslado a otro país, haya completado al menos las dosis de primovacunación del calendario vacunal de su comunidad, a fin de poder asegurar una respuesta inmunitaria correcta en caso de exposición. Por ello, a menudo, ante el desplazamiento inminente a zonas en las que existan epidémica o hiperendémica enfermedades evitables con las vacunas sistemáticas, debe plantearse una pauta de administración acelerada. Además, hay diversas vacunas no incluidas en el calendario vacunal sistemático, cuya administración deberá plantearse en cada caso (según la edad y salud del niño, lugar de destino, nivel y duración de la exposición): encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, hepatitis A, meningitis meningocócica por serogrupos A y C, varicela, BCG y rabia<sup>(109)</sup>.

Niños inmigrantes o procedentes de adopciones internacionales

La experiencia actual atribuye una mayor fiabilidad a los certificados de vacunación de niños procedentes de determinados países respecto de otros. En caso de no disponer de los datos serológicos o de un certificado fiable de vacunación, se recomienda considerar al niño como no vacunado<sup>(110, 120)</sup>.

#### *Adolescentes*

Esta franja de edad puede utilizarse para recuperar algún paciente que no haya sido vacunado de forma correcta durante su infancia. Según cada caso, se recomienda reparar la inmunización frente a hepatitis B, sarampión, rubéola o varicela<sup>(109)</sup>. En la última década tanto la proporción como el número absoluto de casos de tos ferina ha aumentado de forma significativa en adolescentes y adultos, a pesar de que estos hayan sido vacunados en su infancia. Por ello y por que los adolescentes suponen una fuente de infección importante para niños más pequeños, recientemente se está estudiando la conveniencia de una vacuna antipertussis acelular asociada a la Td (tétanos-difteria) en este grupo de edad<sup>(121)</sup>.

### Aspectos farmacéuticos de las vacunas

#### *Tipos de vacunas*

Una vacuna puede contener un único inmunógeno (vacuna monovalente) o múltiples inmunógenos (vacunas trivalentes, heptavalentes, polivalentes, etc.) con el fin de proporcionar inmunidad frente a una misma entidad patológica, pero que puede ser causada por diferentes serotipos. Por otro lado, las vacunas combinadas contienen diversos inmunógenos para proteger frente a diversas patologías<sup>(106, 112)</sup>.

#### *Composición:*

Las vacunas están constituidas por microorganismos patógenos (bacterias o virus) vivos atenuados o inactivados, fracciones antigénicas u otras sustancias producidas por éstos, cuyas propiedades antigénicas, pero no las patogénicas, se han conservado. Algunas se obtienen mediante tecnología del DNA recombinante, o conjugando el antígeno polisacárido con una proteína transportadora<sup>(114)</sup>.

### 5.4. Antígenos inmunizantes

Vacunas de microorganismos vivos atenuados

En general, la inmunidad que se obtiene con las vacunas de microorganismos vivos atenuados, es de larga duración, intensa y parecida a la enfermedad natural (inmunidad humoral y celular). Exceptuando las de vía de administración oral, una única dosis suele ser suficiente para la primovacuna. Con una dosis pequeña de recuerdo se consigue una marcada respuesta secundaria. Cabe recordar que en algunos casos la infección vacunal puede ser contagiosa para el entorno<sup>(106)</sup>.

#### *Vacunas de microorganismos muertos o inactivados, o de fracciones de microorganismos*

La respuesta inmunitaria a ellas es generalmente menos intensa y duradera y suele ser de tipo humoral. Habitualmente se precisan varias dosis para la primovacuna y para mantener niveles adecuados de anticuerpos. En su composición hay casi siempre adyuvantes inmunógenos. Físicamente son más estables y no pueden transmitir la infección al entorno<sup>(109)</sup>.

#### *Toxoides*

Un toxoide se obtiene a partir de la exotoxina secretada por bacterias cultivadas. La toxina se precipita, purifica y detoxifica, obteniéndose una sustancia inmunógena, pero atóxica. La respuesta inmunitaria obtenida es similar a la que producen las vacunas de microorganismos muertos o inactivados<sup>(106)</sup>.

#### *Adyuvantes*

Algunas vacunas se adsorben a un adyuvante inmunógeno: el antígeno se fija a una sustancia determinada con la finalidad de aumentar de forma inespecífica el poder inmunógeno acelerando, prolongando y potenciando la respuesta frente a dicho antígeno<sup>(107, 110)</sup>. A pesar de existir numerosos adyuvantes teóricos y ser éste un campo de amplia investigación, de momento sólo se utilizan el hidróxido y el fosfato de aluminio. El ion aluminio estimula respuestas del tipo TH2 (respuesta humoral). Ejemplos: DTP, DTPa, DT, Td, antihepatitis A, antihepatitis B y neumocócica heptavalente conjugada<sup>(122)</sup>.

#### *Vehículos*

En los que se suspende el antígeno de la vacuna: generalmente agua para inyección o suero salino fisiológico. Algunas vacunas contienen un tampón de sales de fosfato<sup>(109, 115)</sup>.

Tabla 23. Ejemplos de enfermedades candidatas a terapia génica

VACUNAS BACTERIANAS	
<b>Vivas atenuadas</b>	
Células enteras:	Tuberculosis (BCG), antitifoidea oral
<b>Inactivadas</b>	
Células enteras:	Antipertussis
Toxoides bacterianos adsorbidos:	Antitetánica, antidiftérica
Polisacáridos capsulares:	Antimeningocócica AC, antineumocócica 23 valente, antitifoidea parenteral
Polisacáridos capsulares conjugados:	Antimeningocócica C, antineumocócica hepta valente, antiHaemophil. influenzae b
Proteínas purificadas:	Antipertussis acelular
VACUNAS VÍRICAS	
<b>Vivas atenuadas</b>	
Virus enteros: vírica, antivariólica, antipolio oral (Sabin)	Antisarampión, antirrubéola, antiparotiditis, triple
<b>Inactivadas</b>	
Virus enteros:	Antigripal, antipolio parenteral (Salk), antirrábica, antihepatitis A
Virus fraccionados, subunidades o por tecnología DNA recombinante:	Antigripal, antihepatitis B

### Componentes adicionales

Glicina, dextrosa y otros carbohidratos, antibióticos, conservantes, estabilizantes, albúmina, aminoácidos y productos procedentes del proceso de elaboración como proteínas o trazas del medio de cultivo celular en algunas vacunas víricas<sup>(115,122)</sup>.

### Conservación

Debido a la termolabilidad de estos productos, es crucial asegurar su correcta conservación (siempre entre 2 y 8 °C, sin romper la cadena del frío) durante el transporte y almacenamiento de las mismas, a fin de poder asegurar la máxima eficacia<sup>(116)</sup>. En el caso de interrupción accidental de la cadena del frío se debe valorar cada vacuna por separado, en función de la temperatura alcanzada y el tiempo de exposición<sup>(110)</sup>. Otros factores decisivos para la conservación son el grado de humedad (liofilizados) y la exposición a la luz (vacunas vivas)<sup>(117)</sup>.

### Administración

El lugar y la vía de administración son importantes para asegurar la eficacia de la vacuna:

Las vías de administración habituales son la intramuscular, subcutánea, intradérmica y la oral. En un niño pequeño la zona más adecuada para la administración de una vacuna es la cara anteroexterna de la parte superior del muslo. La zona de elección en niños más mayores (a partir de los 18 meses) y en adultos es el deltoides. Se recomienda evitar siempre la zona glútea debido al riesgo de lesionar el nervio ciático, de una mayor reactogenicidad y de una menor inmunogenicidad al ser una zona rica en tejido graso<sup>(116)</sup>.

La inyección subcutánea de vacunas intramusculares puede reducir su eficacia (antihepatitis B, antirrábica y antigripal) y aumentar el riesgo de reacciones locales. Las vacunas que contienen sales de aluminio se deben administrar solo por vía intramuscular, ya que pueden aparecer reacciones locales si se utiliza otra vía menos profunda<sup>(109)</sup>.

Debido al riesgo de inactivación mutua o precipitación de algún componente, las diferentes vacunas no se deben mezclar nunca en una misma jeringa, a no ser que la presentación comercial esté especifi-

camente autorizada para ello. En ningún caso se debe modificar la dosis del preparado<sup>(109)</sup>.

Intervalos de administración: la práctica inadecuada de las inmunizaciones activas se debe fundamentalmente a retrasos o adelantos del momento de administración recomendado<sup>(110)</sup>. En el caso de vacunas, cuya serie primaria consta de varias dosis, la interrupción de la pauta generalmente no requiere reiniciarla desde el principio, sino que se recomienda proseguir a partir de la última dosis administrada, aunque el intervalo sea mucho más largo de lo previsto en el calendario de vacunación<sup>(109)</sup>. Por otro lado, la administración a intervalos menores del mínimo recomendado puede disminuir la respuesta y aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Dosis adicionales de vacunas de microorganismos vivos no se asocian a un mayor número de reacciones adversas e incluso refuerzan la inmunidad. En cambio, dosis adicionales de vacunas inactivadas se relacionan con una mayor reactogenicidad local<sup>(109)</sup>.

Siempre que se varíe el lugar anatómico, se puede administrar distintas vacunas de forma simultánea o con cualquier intervalo entre ellas. La única excepción es el caso de 2 vacunas atenuadas: éstas se pueden administrar simultáneamente o se deben separar como mínimo un mes<sup>(110)</sup>.

También es importante mantener los intervalos recomendados entre la administración de vacunas vivas atenuadas e inmunoglobulinas. Finalmente, cabe recordar que la transfusión de plasma y productos sanguíneos aporta al receptor anticuerpos del donante que también pueden interaccionar con las vacunas vivas atenuadas<sup>(116)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hernández M. El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Ed. J. Argente Oliver, A. Carrascosa Lezcano, R. Gracia Bouthelier, F. Rodríguez Hierro. EDIMSA, Madrid, 2000; pág. 69.
- Vicens Calvet E. L'Avaluació del desenvolupament somàtic. En: Introducció als trastorns del creixement. Una guia pràctica. Ed. E. Vicens Calvet. DOYMA. Barcelona, 1994; págs. 1-26.
- Buford L. Nichols. Nutrition and Nutritional Disorders. En: Essentials of Pediatrics Ed. Richard E. Behrman, Robert Kliegman. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1990; págs: 57-90.
- David S. Jacobs, Wayne R, DeMott, et al. Laboratory Text Handbook. LexiComp. Ohio. 2002; págs. 235-237.
- Mangues MA, Ginovart G, Demestre X, et al. Farmacocinética de la gentamicina y vancomicina en el recién nacido. En: Tópicos en neonatología. Raspall F, Demestre X. EASO. Barcelona, 1999; 93-110.
- Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. Part I and II. Clinical Pharmacokinetics 1988; 14:189-216 y 261-286.
- Gutiérrez K. Pediatric Pharmacotherapeutic. En: Pharmacotherapeutics: clinical decision-making in nursing. USA, Saunders Co, 1999; 93-104.
- Milsap RP, Hill MR, Szeffler SJ. Special Pharmacokinetic considerations in Children. En: Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring. Evans WE, Schentag JJ y Jusko WJ. 3ª ed. Vancouver USA. Applied Therapeutics; 1992; 10/1-10/32.
- López-Samblas AM, Díaz PR, Binion KH. Drug dosing in the neonate. En: Clinical Pharmacokinetics. Murphy JE. 2ª ed. USA, ASHP, 2001; 419-438.
- Pai VB, Nahata MC. Drug dosing in pediatric patients. En: Clinical Pharmacokinetics. Murphy JE. 2ª ed. USA, ASHP, 2001; 439-65
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 6ª ed. Hudson, USA. Lexi-Comp INC AphA 1999-2000; 421-424 y 719-721.
- Murphy JE. Aminoglycosides. En: Clinical Pharmacokinetics. Murphy JE. 2ª ed. ASHP, USA, 2001; 23-59.
- Mangues MA, Farré R, Raspall F, et al. "Pharmacokinetic Behaviour of Gentamicin in Neonates". Journal de Pharmacie Clinique 1987, 6, 1:135-41.
- Thomson AH, Way S, Bryson SM, et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. Dev Pharmacol Ther 1988; 11:173-179.
- Izquierdo M, Lanao JM, Cervero L, et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. Ther Drug Monit 1992; 14 (3):177-183.
- Ginovart G, Mangues MA, Demestre X, et al. Comportamiento farmacocinético de la vancomicina en neonatos de edad postconcepcional < 0 = a 32 semanas. Propuesta de una pauta de dosificación. Ann Esp Pediatr 1996; 45:167-71.
- Barroso C, Fábrega C, Farré R. Pediatría y neona-

- tología. En: Bonal J, Domínguez-Gil A. Farmacia Hospitalaria. 2ª ed. Editorial Médica Internacional S.A. Madrid 1992; 759-60.
18. Bosso J.A. Cystic Fibrosis. En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 3ª ed. USA, Appleton Lange, 1997; 649-62.
  19. Pedler SJ. Respiratory infections. En: Walker R, Edwards C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Edimburgo, UK, Churchill Livingstone, 1994; 485-6.
  20. Barker CE, Nunn AJ, Turner SC. Pediatrics. En: Walker R, Edwards C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Edimburgo, UK, Churchill Livingstone, 1994: 95.
  21. Nahata MC. Pediatrics. En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 3ª ed. USA, Appleton Lange, 1997; 77-85.
  22. Zaska DE, Sawchuk RJ, Gerding DN, et al. Increased dosage requirements of gentamicin in burn patients. J Traumatology 1976; 16:824-828.
  23. Farré R, Moreno E, Badell I, et al. Dosificación de amikacina y vancomicina en el niño oncológico. Archivos de Pediatría. 2000; 51(4):213-19.
  24. Tomás R, Soy D, García-Peláez M, et al. High dose requirements of vancomycin in multiple trauma adult patients in intensive care units 22nd European Symposium of Clinical Pharmacy, Alemania, 1993.
  25. Managing childhood epilepsy. DTB. 2001; 39:12-15.
  26. Pellock JM. Treatment of epilepsy in the new millennium. Pharmacotherapy 2000; 20:129S-138S.
  27. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2001.
  28. American Academy of Pediatrics. Practice parameter Long-term treatment of the child with simple febrile seizures. Pediatrics 1999; 103:1037-1039.
  29. Mizrati EM. Neonatal Seizures and neonatal epileptic syndromes. Neurol Clin: 2001; 19:320-29.
  30. Linder SL. Pediatric headache. Med Clin North America 2001; 85:1037-53.
  31. Walsh E. Cardiac disorders. En: Graef JW, eds. Manual of pediatrics therapeutics. 6ª ed. PA: Lippincott-Raven; Philadelphia 1997; 316-36.
  32. Circulación Fetal y neonatal. En: Nelson W, eds. Tratado de pediatría. 3ª ed. McGraw-Hill; Madrid, 1997: 1608-11.
  33. Kraus D, Hatzopoulos F. Neonatal Therapy. En: Young and Koda-Kimble's, eds. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 6ª ed. Vancouver 1995; 1-34.
  34. Conducto arterioso persistente. En: Nelson W, eds. Tratado de pediatría. 3ª ed. McGraw-Hill; Madrid, 1997; 1623-25.
  35. Taketomo CK, Hodding JH and Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook. 4ª ed. OH: Lexi-Comp; Hudson 1997-98.
  36. Young TE, Magnum B. Neofax®. A Manual of Drugs Used in Neonatal Care. 14ª ed. Raleigh, North Carolina: Acorn Publishing, USA; 2001.
  37. Phelps S, Hak E. Guidelines for administration of intravenous medications to pediatric patients. 5ª ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1996.
  38. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000; 343:674-81.
  39. Gersony WM. Mayor advances in pediatric cardiology in the 20th century: II. Therapeutics. J Pediatr 2001; 139:328-33.
  40. Hammerman C, Aramburo MJ. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus. J Pediatr 1990; 117:771-6.
  41. Tammela O, Ojala R, Iivainen T, et al. Sort versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. J Pediatr 1999; 134:552-7.
  42. Narayanan M, Cooper B, Hali W, et al. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. J Pediatr 2000; 136:330-7.
  43. D-Transposición de las grandes arterias. En: Nelson W, eds. Tratado de pediatría. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; Madrid, 1997; 1654-56.
  44. Enfermedad de la membrana hialina. En: Nelson W, eds. Tratado de pediatría. 3ª ed. McGraw-Hill; Madrid, 1997; 599-607.
  45. Pérez-Yarza EG, De Frutos C, Mintegui J. Bronquiolitis. En: Prandi F. Programa de formación continuada en pediatría práctica. Prous science. 1999; 37-60.
  46. Boat T: Fibrosis quística. En: Nelson W, eds. Tratado de pediatría. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill. Madrid, 1997; 1554-68.
  47. Amorim MM. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1283-8.
  48. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, et al. Effect of single

- versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1243-9.
49. Kattwinkel J, Blom B, Delmore P, et al. High- versus Low-Threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000; 106: 282-8.
50. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 110 expires 12/2001.
51. Leon MC, Dorao P, García F, et al. Prevención y terapéutica de la bronquiolitis: estado actual. *An Esp Pediatr* 1998; 49:451-5.
52. American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases. Reassessment of indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996; 97:137-40.
53. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. [http://www.sefh.es/gefp1/recomendaciones\\_para\\_VRS.htm](http://www.sefh.es/gefp1/recomendaciones_para_VRS.htm). (Acceso abril de 2002).
54. American Academy of Pediatrics, provisional committee for quality improvement and subcommittee on hyperbilirubinemia practice parameter, management of hyperbilirubinemia in the healthy term new-born. *Pediatrics* 1994; 94:558-562.
55. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in denmark. *Acta pediatrica* 2000; 89:1-5.
56. Stevenson Dk, Fanaroff, Maisels Mj, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near term and term infant. *Paediatrics* 2001; 108:31-39.
57. American Academy of Pediatrics, subcommittee on bilirubinemia, ictericia neonatal e ictericia nuclear. *Pediatrics* (ed. Spain) 2001; 52:141-143.
58. B. Archer, Stracist Hs. Hemophilia in the first year of life. *N Engl J Med*. 1996; 275:524-528.
59. Conway JH, Hypercartener MW. Initial presentation of paediatric haemophilacs. *Arch Pediatric Adolesc Med* 1994; 148:589-594.
60. Ratnof DD, Jones PK. Diagnosis of the carrier state in haemophilia. *Am J. Hematol*. 1988; 28-132.
61. Furie B, Limentani SA, Rosenfield CG. A practical guide to the evaluation and treatment of hemophilia. *Blood* 1994; 84:3-9.
62. Alonso C, Arrieta JA, Magallom, et al. Recomendaciones sobre la elección de concentrados plasmáticos de f VIII en la hemofilia A. Dirección general de aseguramiento y planificación sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo 1996.
63. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII: safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A the recombinant study group. *Blood* 1994; 83 (a):2428-35.
64. Berntorp E. The treatment of haemophilia, including prophylaxis constan infusion and ddavp. *Baillieres Clin haematol*. 1996; 9(2):259-71.
65. Philippou H, Adami A, Lane DA, et al. High purity factor IX and prothrombin complex concentrate (PCC): pharmacokinetics and evidence that factor IXa is the thrombogenic trigger in PCC. *Thromb Haemost* 1996; 76(1):23-8.
66. Arrieta, Aznar JA, Magallón M, et al. Recomendaciones sobre la elección de concentrados plasmáticos de factor IX en hemofilia. Dirección general de aseguramiento y planificación sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Sangre* 1994; 39:315-22.
67. Chessman KC and Doyle M. Pediatric gastroenterology. *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*, 3ª ed. 137-173.
68. Reflujo gastroesofágico en la infancia. En: *El Manual Merck*. 10ª ed. Ed. Beers M H & Berkow R. Harcourt. Madrid 1999; 2381.
69. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: *El Manual Merck*. 10ª ed. Ed. Beers M H & Berkow R. Harcourt. Madrid 1999; 232.
70. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997; 336:924-932.
71. Faubion WA, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(2): 166-173.
72. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook*. 6ª ed. Hudson, USA. Lexi-Comp INC AphA 1999-2000.
73. Demestre X, Ginovart G, Sagrera X, et al. Enterocolitis necrosante. En: *Tópicos en neonatología*. Raspall F, Demestre X. Ed. EASO. Barcelona, 1999; 313-326.
74. Enterocolitis necrosante. En: *El Manual Merck*. 10ª ed. Ed. Beers M H & Berkow R. Harcourt. Madrid, 1999; 2201-2202
75. Dolor abdominal recidivante. En: *El Manual Merck*. 10ª ed. Ed. Beers M H & Berkow R. Harcourt. Madrid, 1999; 2377-2380.
76. Diarrea. En: *El Manual Merck*. 10ª ed. Ed. Beers M H & Berkow R. Harcourt. Madrid, 1999; 2318-2321.
77. . Diarrea. En: *El Manual Merck*. 10ª ed. Ed. Beers M H & Berkow R. Harcourt. Madrid, 1999; 2114-

- 2115.
78. Acra SA, Ghishan FK. Electrolyte fluxes in the gut and oral rehydration solutions. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:433-450.
79. Murphy MS. Guidelines for managing acute gastroenteritis based on a systemic review of published research. *Arch Dis Child* 1998; 79 (3):279-284.
80. Barroso C, Fábrega C, Farré R. Pediatría y neonatología. En: Bonal J, Domínguez-Gil A. *Farmacía Hospitalaria*. 2ª ed. Editorial Médica Internacional S.A. Madrid, 1992; 744-746.
81. Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento: concepto, clasificación y metodología diagnóstica. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª ed. Ediciones Doyma. Barcelona, 2000; págs. 203-204.
82. Pozo J, Argente J, Hernández M. Indicaciones y forma de administración de la hormona de crecimiento. *Farmacoterapia* 1994; 11:9-20.
83. Rodríguez Hierro F, Torres ML, Barrio R, et al. Diabetes mellitus (I). Estudio general y tratamiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª ed. Ediciones Doyma. Barcelona, 2000; págs. 1222-1249.
84. Valle Traiz AJ, Gros Subías L, Soria Aznar J. Enfermedades de la glándula tiroidea. En: Crespo M. Ed. *Manual del Residente de Pediatría y sus Áreas Específicas*. Asociación Española de Pediatría. Madrid, 1997; págs. 889-878.
85. Endocrine and metabolic agents. En: Riley MR, Kastrup EK. Ed. *Drug, Facts and Comparisons*. 54th edition. St Louis. Facts and Comparisons, Wolter Kluwer Co. Publisher. 2000; págs. 334-346.
86. Yglesias A, Riol M. Hipotonía Infantil. En: Pediatría Prieto Ed. *Medicina 2000* Editorial Luzán. Madrid, 1995.
87. Igea MM, Torres ML, Padilla MC, et al. Trastornos congénitos y adquiridos del músculo en la Infancia. En: Brines J, Crespo M, Cruz M, et al. Eds. *Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas*. Vol II. Asociación Española de Pediatría. Ediciones Norma. Madrid, 1997.
88. Roland EH. Muscular dystrophy. *Pediatric Review*. 2000; 21:233-7.
89. MDA Diseases, Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), <http://www.mdausa.org/disease/dmd.html>. (Acceso noviembre 2001).
90. Jimeno E, Ginebreda I. Les escoliosis i dismetries en el període de creixença. Consideracions generals i possibilitats de tractament. En: Vicens-Calvet Ed. *Introducció als trastorns del creixement. Una guia pràctica*. Monografies Mèdiques de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Edicions Doyma. 1994.
91. Ansell BM. Prognosis in juvenile arthritis. - *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1999; 455:27-33.
92. Martín MJ. Artitis crónica juvenil. En: Pediatría. Prieto Ed. *Medicina 2000*. Editorial Luzán. Madrid, 1995.
93. Schanberg LE, Sandstrom MJ. Pain management in the rheumatic diseases. Causes of pain in children with arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 1999; 25:31-53.
94. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Current Opinion in Rheumatology*. 2000; 12:410-4.
95. Dal-Re R, Avendaño C. La Unión Europea inicia su camino hacia los medicamentos huérfanos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:576-8.
96. Campos-Castelló J. Medicamentos huérfanos y enfermedades huérfanas. *Rev Neurol* 2001; 33(3):216-220.
97. Berhrman RE, Klieyman RM, Jenson HB. En: Nelson eds. *Tratado de pediatría 16ª ed*. Philadelphia. Saunders 2000.
98. Sanjurjo P. Sreening neonatal: ¿debe ampliarse el número de enfermedades a detectar? *An Esp Pediatr* 1999; 50(6):539-541.
99. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356:583-7.
100. Lee B, Goss J. Long-term correction of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S62-S71.
101. European Commission. Proposal for an European Parliament and Council regulation on orphan medicinal products. DOCE nº C276/05, de 04.09.7998
102. Campos-Castelló J, Ponsot G, Feillet F, et al. Orphan drugs and orphan diseases. *Eur J Pediatr Neurol* 2000; 4:141-9.
103. Marshall BC, Samuelson WM. Basic Therapies in cystic fibrosis. Does therapy work? *Chest Med* 1998; 18(3):487-504.
104. Knoell DL, Yiu IM. Human gene therapy for hereditary diseases: a review of trials. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(9):899-904.



105. Flotte TR, Laube BL. Gene therapy in cystic fibrosis *Chest* 2001; 120(3):S124-S130.
106. Gennaro AR. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Easton, Pennsylvania, Mack Publishing Company, 1990;1389-1400.
107. Delves PJ, Roitt IM: The Immune system (First of two parts), *NEJM* 2000;343(1):37-49. Delves PJ, Roitt IM: The Immune system (Second of two parts), *NEJM* 2000; 343(2):108-117.
108. Delves PJ, Roitt IM. The immune system (second of two parts), *NEJM* 2000; 343(2):108-117.
109. American Academy of Pediatrics: Red book Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th edition, Elk Grove Village, Illinois, 2000; 5-153 y 289-302.
110. Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones, Centro de Estudios Ciencias de la Salud, Madrid, 2000; 29-65, 243-251 y 273-325.
111. Ada G: Vaccines and Vaccination, *N Engl J Med* 2001; 345(14):1042-53.
112. Eskola J: Childhood Immunisation today, *Drugs* 1998; 55(6):759-66.
113. Campins M, Moraga Llop FA. Vacunas 2000, Ed. Prous Science S.A. Barcelona, 2000; 23-28, 73-75, 119-130 y 259-270.
114. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna, 14ª ed. Harcourt Ed. Madrid, 2000; 2544-2549.
115. Moraga Llop FA. Estado actual de las vacunaciones en el niño. Gráficas Campás. Barcelona, 1994; 9-48.
116. Comité Asesor de Vacunas: Manual de Vacunas en Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Madrid, 1996; 15-44, 237-274.
117. Campins M, Moraga Llop F. Vacunas 1998. Ed. Prous Science, S.A. Barcelona, 1998; 157-168, 181-186.
118. De la Cámara R, Bischofberger C, Campins M. Inmunización postransplante de progenitores hemopoyéticos: revisión y recomendaciones, *Med Clin (Barc)* 1998; 110:146-55.
119. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Policy Statement Recommendations for the Prevention of Pneumococcal Infections, Including the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine (Pneumovax), Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and Antibiotic Prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106(2):362-66.
120. Saiman L, Aronson J, Zhou J, et al. Prevalence of Infectious Diseases Among Internationally Adopted Children. *Pediatrics* 2001; 108(3):608-12.
121. Halperin SA: Should all adolescents and adults be vaccinated against pertussis? *Infect Med* 2001; (10): 473-5.
122. Prospectos y monografías de las distintas especialidades.