

Temas Neonatales

Juan Pablo Hayes Dorado

Easycol BABY

Enzima lactasa

Una solución simple e innovadora para los cólicos infantiles



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

En memoria de mi padre y mi mejor maestro …
Juan Hayes Villarroel, médico pediatra.

Temas Neonatales. Dr. Juan Pablo Hayes Dorado
USO EXCLUSIVO PARA MÉDICOS PEDIATRAS
Nº de Depósito Legal: 8-1-2791-19
ISBN: 978-9917-0-0048-8

Laboratorios IFA S.A.
Carretera al Norte Km 8 ½
1ra. edición.
500 ejemplares.
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.
2020.

DOLOGRIP®
INFANTIL

CLORFENAMINA 2 MG + PSEUDOEFEDRINA 15 MG +
PARACETAMOL 125 MG + DEXTROMETORFANO 10 MG

Único antigripal que acaba con el motivo de consulta



Línea PEDIATRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Índice

Prefacio	**7**
Prólogo	**9**
Hijo de madre diabética	**10**
Hiperglucemia del prematuro	**20**
Diabetes neonatal	**23**
Hipoglucemia neonatal	**27**
Hipotiroidismo congénito	**33**
Hijo de madre hipotiroidea	**40**
Hijo de madre hipertiroidea	**45**
Fenilcetonuria	**52**
Diferenciación sexual normal	**56**
Hiperplasia adrenal congénita	**60**
Hipocalcemia neonatal	**68**
Vitamina D y sepsis neonatal	**74**

BRONCOFLU®

SALBUTAMOL 1 MG + AMBROXOL 15 MG/5 ML

Broncodilata y Fluidifica con la mejor SEGURIDAD



Línea PEDIÁTRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Prefacio

Vivimos tiempos difíciles ... Días de pandemia y cuarentena.
Un virus hizo que el mundo cambie y reflexione.
El personal de salud enfrentando un reto grande e inesperado.
Luchando por el bienestar, todos con Fe y valentía.
En un entorno desafiante, con mayor razón el aprendizaje debe continuar.
La actividad académica no debe detenerse.
El conocimiento científico nos permite trabajar de mejor manera.
Por tal razón me siento orgullosa de escribir el prefacio de este libro.
"Temas Neonatales" será muy provechoso para nosotros, médicos de niños.
La obra, actualizada y didáctica, aborda diversas patologías de recién nacidos.
Es muy grato leer este libro, escrito por un colega y gran amigo de mucho tiempo.
Como neonatóloga les aseguro que encontrarán el libro interesante y útil.
Felicito a Juan Pablo, por el tiempo y esfuerzo que dedicó a elaborar esta obra.
Es un orgullo trabajar con él, académico y partidario del trabajo en equipo.
Finalmente felicito a todos ustedes por leer "Temas Neonatales".

Que Dios nos bendiga a todos.

Dra. Martha Eid Lit
ADMINISTRADORA DEPARTAMENTAL
CAJA PETROLERA DE SALUD - SANTA CRUZ

REDUTEM®

METAMIZOL SÓDICO 500 MG/ML

Rapidez y potencia contra el dolor y la fiebre



Línea PEDIÁTRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Prólogo

Apreciados colegas y amigos, les agradezco mucho que lean estas páginas.
Espero que las revisiones de "Temas Neonatales" sean útiles para su aplicación en la atención diaria de recién nacidos.
Los diferentes capítulos están redactados de manera sencilla y concreta.
No pretenden de ninguna manera abordar las diferentes patologías, con la profundidad propia de un neonatólogo; sin embargo, como médico pediatra que soy, pienso que serán revisiones provechosas, por ser didácticas y actualizadas.
El libro está publicado gracias a la inmensurable colaboración de Laboratorios IFA, que siempre apoya nuestra labor asistencial y académica.

Vivimos épocas difíciles; la pandemia de COVIT-19 paralizó prácticamente al mundo. Un virus nos hizo rememorar los valores esenciales para la vida en familia y comunidad.
Como médicos recordamos nuevamente la importancia de trabajar en equipo, con ética, compromiso, responsabilidad y conocimientos actualizados.
Espero que este libro aporte un grano de arena a los conocimientos que adquirieron a lo largo de los años de estudio y trabajo, apreciados colegas y amigos.

Bendiciones.

Juan Pablo Hayes Dorado

HIJO DE MADRE DIABÉTICA

Introducción:

Se estima que aproximadamente el 16% de los recién nacidos puede exponerse a algún tipo de hiperglucemia durante la gestación.

Entre los expuestos a un ambiente hiperglucémico en el embarazo, el 85% es por diabetes gestacional, el 7.5% por otros tipos de diabetes diagnosticadas durante el embarazo y el 7.5% restante por otros tipos de diabetes diagnosticados antes de la gestación (se denomina diabetes mellitus pre gestacional).

Se han descrito diversas complicaciones de la diabetes en la gestación, entre las cuales se incluyen algunas maternas (preeclampsia, polihidramnios, mortinatos, parto por cesárea), fetales (anomalías congénitas, macrosomía), neonatales (hipoglucemia, policitemia, hiperbilirrubinemia, lesiones de nacimiento) y un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, tanto en la madre como en el hijo.

La severidad de las complicaciones es proporcional al nivel de hiperglucemia materna.
Por eso es importante el meticuloso control glucémico durante los períodos antenatal y periconcepcional, para disminuir el riesgo de la mayoría de las complicaciones.

Diabetes gestacional:

Está definida como la diabetes que ocurre durante la gestación, sin ser claramente diabetes manifiesta. La patogénesis es similar a la observada en la diabetes tipo 2 (menor sensibilidad a la insulina con el avance de la gestación). Es más frecuente en madres con sobrepeso u obesidad. En general es transitoria y mejora poco después del nacimiento. Sin embargo puede ser precursora de diabetes tipo 2, por lo que requiere seguimiento posterior.

Diabetes pregestacional (diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2):

Las mujeres que presentan diabetes antes del embarazo se considera que tienen diabetes pregestacional. Es una entidad distinta por la existencia de complicaciones asociadas a la diabetes en la madre, incluyendo nefropatía, neuropatía y retinopatía, siendo necesario continuar el tratamiento después del nacimiento.

Por otro lado, la diabetes pregestacional causa malformaciones congénitas, afectando 6 a 12% de los fetos de mujeres con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

Prediabetes:

La prediabetes comprende la glucemia basal alterada (100-125 mg/dL), la tolerancia anormal a la glucosa en el test de tolerancia oral a la glucosa y la elevación intermedia de la HbA1c (5.7-6.4%). No reúnen los criterios diagnósticos de diabetes, pero las mujeres que presentan prediabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes.

Homeostasis de la glucosa en la madre:

Es importante el mantenimiento de la normoglucemia en la madre, para que el aporte de glucosa sea adecuado al feto; está regulado por una compleja interacción de varias hormonas maternas: Insulina, glucagón, factores de crecimiento similares a la insulina y catecolaminas.

Incluso durante los episodios de ayuno de la madre, el feto continúa utilizando la glucosa plasmática materna, por lo que existe la tendencia a la hipoglucemia interprandial en la madre.

En los primeros meses de gestación, el aumento del volumen plasmático y la relativa mayor sensibilidad a la insulina, causan valores menores de glucemia en la gesgante.
Con la progresión del embarazo y la mayor demanda metabólica del feto, incrementan los requerimientos de glucosa, por lo que la madre aumenta un 30% la producción hepática de glucosa, en el tercer trimestre de gestación.
Las mujeres delgadas tienen una mayor sensibilidad a la insulina respecto a las obesas.

Por otro lado, desde el segundo trimestre de embarazo, incrementa la producción de esteroides y hormonas peptídicas placentarias, incluyendo estrógenos, progesterona y lactógeno placentario humano, que aumentan la resistencia a la insulina, la cual provocará hiperglucemia que puede complicarse con diabetes.

Diagnóstico de diabetes gestacional:

* Test de tolerancia oral a la glucosa, 100 g (Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología):
- Glucemia basal > 95 mg/dL.
- Glucemia 1ª hora > 180 mg/dL.
- Glucemia 2ª hora > 155 mg/dL.
- Glucemia 3ª hora > 140 mg/dL.
Diagnóstico de diabetes gestacional: Presencia de dos o más valores anormales.

* Test de tolerancia oral a la glucosa, 75 g (Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo - IADPSG -):
- Glucemia basal > 92 mg/dL.
- Glucemia 1ª hora > 180 mg/dL.
- Glucemia 2ª hora > 153 mg/dL.
Diagnóstico de diabetes gestacional: Presencia de uno o más valores anormales.

Implicaciones fetales:

La hiperglucemia materna estimula la hiperinsulinemia fetal que causa hiperglucemia fetal.
El crecimiento anormal en la gestación diabética incluye el depósito excesivo de tejido adiposo, la hipertrofia orgánica visceral y el aumento de la masa corporal, lo que se asocia a múltiples complicaciones incluyendo lesiones de nacimiento y la indicación de cesárea.

La presencia de complicaciones fetales y neonatales depende de varios factores incluyendo el tipo de diabetes, su duración y severidad, el control glucémico materno y la presencia de condiciones comórbidas.

Pérdida fetal:

La frecuencia de pérdidas fetales es mayor en las gestaciones complicadas por diabetes.
La tasa de aborto espontáneo es más alta en las mujeres con diabetes avanzada.
El riesgo de pérdida fetal es menor cuando el control glucémico es excelente.

La hiperglucemia episódica fetal conduce al catabolismo por el uso de energía, resultando en la depleción de depósitos de oxígeno. El flujo sanguíneo materno uterino es incapaz de compensar el consumo elevado de

oxígeno, lo que causa un estado de hipoxia crónica.
La hiperglucemia episódica intensa durante el embarazo causa hipoxia aguda severa que podría ser la causa de muerte fetal súbita.

Malformaciones congénitas en el hijo de madre diabética:

La diabetes pregestacional constituye un riesgo significativo para las anomalías congénitas, por la hiperglucemia materna durante la concepción y las fases iniciales del embarazo.
El riesgo de malformaciones mayores es de 5-6%, con mayor prevalencia (10-12%) en las mujeres que requieren terapia con insulina.

La diabetes en el embarazo representa una condición teratogénica que puede causar un amplio espectro de defectos de nacimiento, denominados en conjunto "embriopatía diabética". Se ha sugerido la metilación aberrante del DNA en la patogénesis de esta embriopatía, significando un diagnóstico potencial el estudio de la metilación del DNA.

En comparación a las madres no diabéticas, el riesgo de anomalías congénitas es mayor en las madres con diabetes pregestacional y en aquellas con diabetes gestacional.
Dos terceras partes de las anomalías en los hijos de madres diabéticas comprometen el aparato cardiovascular y el sistema nervioso central.

Se ha reportado que la prevalencia de cardiopatías congénitas es mayor en las etnias minoritarias (negra e hispana) y en los estratos socioeconómicos más bajos.

Anomalías congénitas en el hijo de madre diabética:

* Aparato cardiovascular: Defecto del tabique ventricular, defecto del tabique auricular, persistencia del ducto arterioso, transposición de los grandes vasos, coartación de la aorta y arteria umbilical única.

* Sistema nervioso central: Síndrome de regresión caudal, anencefalia, defectos del tubo neural y microcefalia.

* Aparato gastrointestinal: Atresia duodenal, ano imperforado, atresia anorrectal, síndrome de colon izquierdo pequeño, situs inversus.

* Aparato genitourinario: Duplicación ureteral, agenesia renal, hidronefrosis.

* Sistema esquelético: Hemivértebras, contracturas en flexión.

El control glucémico durante la embriogénesis es un factor crítico en la génesis de los defectos de nacimiento asociados a la diabetes.
Se ha relacionado el valor de HbA1c de la gestante con el riesgo de malformaciones:

Valor de HbA1c	**Riesgo de malformaciones**
< 7.1%	1 - 2% (como el de la población general)
7.2 - 9.1%	14%
9.2 - 11.1%	23%
> 11.2%	25%

Alteraciones del crecimiento:

*** Macrosomía:**

La macrosomía está definida por un peso de nacimiento superior al percentil 90 para la edad gestacional o un peso de nacimiento > 4.000 g.
Los hijos de madres diabéticas presentan macrosomía 2.5 veces más frecuentemente que los hijos de madres no diabéticas.
La velocidad de crecimiento fetal es mayor después de la 24ª semana de gestación, especialmente a nivel abdominal.
El crecimiento fetal excesivo puede provocar lesiones intraparto en forma de distocia de hombros, lesión del plexo braquial, asfixia perinatal y operación cesárea.

La insulina fetal, con acción anabólica, se considera el principal factor de crecimiento intrauterino; sus niveles altos se relacionan con la macrosomía.

*** Restricción del crecimiento intrauterino:**

Una proporción significativa de los hijos de madres diabéticas presentan menor crecimiento respecto al normal. Los factores de riesgo de la restricción del crecimiento intrauterino incluyen vasculopatía materna (retinal, renal), presencia de anomalías estructurales e hipertensión concomitante.

Se ha sugerido como causante del menor crecimiento, la vasculopatía uteroplacentaria; contribuyendo también a esta restricción del crecimiento, las frecuentes hipoglucemias o cetoacidosis de la madre.

Implicaciones perinatales:

1) Lesiones de nacimiento:
La macrosomía puede provocar lesiones de nacimiento, especialmente distocia de hombros con lesión de plexo braquial, fractura de clavícula o húmero y asfixia perinatal. También pueden observarse parálisis facial, cefalohematoma y hemorragia subdural.

2) Asfixia perinatal:
Los hijos de madres diabéticas presentan un riesgo mayor de asfixia intraparto y perinatal, ya que la macrosomía provoca distocia de hombros que dificulta el parto.
La presencia de cardiomiopatía, hipoxia crónica intrauterina y distrés respiratorio pueden afectar la transición normal e incrementar la necesidad de resucitación en el nacimiento.

3) Parto pretérmino:
El parto pretérmino ocurre más frecuentemente en las madres diabéticas que en las no diabéticas, pudiendo ser espontáneo o médicamente indicado.

Deben considerarse la macrosomía, distocia de hombros y riesgo de mortinato con el avance de la gestación versus el distrés respiratorio y la prematurez.

El tiempo óptimo de nacimiento en las gestaciones diabéticas bien controladas es la 39º semana; sin embargo, muchos niños nacen antes por diversos factores como la hipertensión arterial, control subóptimo de la glucemia y resultados anormales de la monitorización fetal.

Implicaciones postnatales de la hiperglucemia materna:

1) Distrés respiratorio:

El síndrome de distrés respiratorio es una complicación frecuente en los hijos de madres diabéticas, principalmente por el retraso en la síntesis de surfactante, debido a la hiperinsulinemia y a la prematurez. El pico retrasado del fosfatidilglicerol por un lado y el pico precoz y elevado de fosfatidilinositol se han descrito en madres diabéticas.

La taquipnea transitoria neonatal representa otra causa frecuente de distrés respiratorio en los hijos de madres diabéticas, habiéndose descrito como factores contribuyentes la menor depuración pulmonar de líquidos y la mayor frecuencia de cesáreas.

La cardiomiopatía hipertrófica también se presenta con distrés respiratorio y frecuentemente se confunde con el síndrome de distrés respiratorio. Es una condición transitoria con una prevalencia mayor al 30% al momento del nacimiento, resolviéndose alrededor del año de edad. La causa es la hiperinsulinemia que aumenta la síntesis y depósito de grasa y glucógeno en las células miocárdicas, procesos asociados al pobre control glucémico durante la gestación.

La cardiomiopatía congestiva sin hipertrofia también se ha descrito en los hijos de madres diabéticas; para su tratamiento, es necesaria la confirmación diagnóstica por ecocardiografía; la cardiomiopatía es reversible con la corrección de la hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia, respondiendo a la terapia con digoxina y diuréticos, a diferencia del tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, en la cual, el uso de esos fármacos empeoraría el cuadro.

2) Complicaciones metabólicas:

En el período neonatal inmediato, los hijos de madres diabéticas presentan un mayor riesgo de hipoglucemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

*** Hipoglucemia.-** Alrededor del 15 a 25% de los hijos de madres diabéticas desarrollan hipoglucemia neonatal, provocada por la hiperinsulinemia fetal causada por la hiperglucemia materna durante el tercer trimestre de la gestación, pudiendo agravarse por la hiperglucemia materna durante el nacimiento, gluconeogénesis disminuida, asfixia perinatal y policitemia.

La hiperglucemia materna crónica provoca hiperplasia fetal de las células beta, incrementando la respuesta insulínica. La hipoglucemia neonatal típicamente ocurre en las primeras horas de vida, por lo cual es importante la monitorización de la misma.

Por otro lado, se han reportado niveles alterados de adipocinas en los hijos de madres diabéticas; el incremento del índice leptina/adiponectina, resistencia a la insulina y aumento del índice ponderal en los recién nacidos.

*** Hipocalcemia.-** Definida por una calcemia menor a 7 mg/dL (prematuros), 8 mg/dL (recién nacidos a término). El mecanismo desencadenante de la hipocalcemia está relacionado al metabolismo alterado del calcio y del fósforo, con factores de riesgo adicionales como la asfixia perinatal, prematurez e hipomagnesemia. Generalmente es asintomática, pero puede asociarse a temblores, letargo, apnea, taquipnea o convulsiones.

*** Hipomagnesemia.-** Definida por una magnesemia menor a 1.6 mg/dL. Puede ser secundaria a la deficiencia

materna de magnesio, por la pérdida urinaria de magnesio debida al pobre control glucémico.
La deficiencia de magnesio causa una menor secreción de paratohormona, por lo que la hipocalcemia asociada a hipomagnesemia no responde al tratamiento hasta que corrige la hipomagnesemia.

3) Policitemia y síndrome de hiperviscosidad:

La policitemia está definida por un hematocrito mayor a 65%; se presenta en 5 a 10% de los hijos de madres diabéticas. Está causada por las concentraciones elevadas de eritropoyetina, secundarias a la hipoxemia fetal crónica, hiperglucemia y estrés oxidativo.

La policitemia puede provocar síndrome de hiperviscosidad, factor contribuyente al mayor riesgo de trombosis de vena renal.

El hematocrito presenta un pico a las 6-12 horas después del nacimiento, disminuyendo en las próximas 12 horas, alcanzado el nivel del cordón umbilical, a las 24 horas de vida. Por eso debe controlarse el hematocrito a las 12 y 24 horas después del nacimiento.

4) Hiperbilirrubinemia:

Los hijos de madres diabéticas presentan un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, por el incremento de la masa de eritrocitos (policitemia), siendo los factores contribuyentes, la prematurez, la macrosomía y el pobre control glucémico.

5) Síndrome del colon izquierdo pequeño:

No es frecuente pero puede evidenciarse el trastorno funcional transitorio del colon izquierdo, que se presenta con distensión abdominal. El enema baritado muestra un colon izquierdo pequeño con una zona abrupta de transición a nivel del ángulo esplénico.
El pasaje de meconio después del enema resuelve los síntomas.

Consecuencias a largo plazo:

1) Obesidad y diabetes tipo 2:

Se ha observado en niños mayores de 10 años, que la prevalencia de tolerancia anormal a la glucosa es mucho mayor en los hijos de madres diabéticas en comparación a los controles.
Asimismo el índice de masa corporal es más elevado en los hijos de madres diabéticas.

La producción inadecuada de insulina y la resistencia tisular a la misma son los mecanismos que contribuyen al desarrollo a largo plazo de obesidad y diabetes tipo 2.
El hiperinsulinismo causa una programación temprana, posiblemente por mecanismos epigenéticos, causando a largo plazo tolerancia anormal a la glucosa.

Por otro lado se evidenció que el grupo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, hijos de madres diabéticas, a largo plazo no presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes en comparación a los pequeños para la edad gestacional, hijos de madres no diabéticas.

2) Hipertensión y enfermedad cardivascular:

Los hijos de madres diabéticas pueden presentar niveles más altos de presión arterial en comparación a los controles.
Por otro lado la excreción de albúmina urinaria es mayor en los hijos de madres diabéticas.
Se ha reportado que el riesgo de desarrollar síndrome metabólico es cuatro veces mayor en los hijos de madres diabéticas en comparación a la población general.

3) Neurodesarrollo:

Algunos trabajos han sugerido que a los 3-5 años de edad, los hijos de madres diabéticas son más vulnerables a ciertas deficiencias intelectuales, especialmente si nacieron pequeños para la edad gestacional.
Se ha reportado que la diabetes durante el embarazo influye adversamente en la atención y funciones motoras de los niños.
Por otro lado, la hipoglucemia sintomática puede afectar negativamente el neurodesarrollo.

4) Audición:

Los hijos de madres diabéticas presentan factores de riesgo para desarrollar pérdida de la audición, especialmente de tipo bilateral y neurosensorial.
Se ha recomendado la evaluación audiológica en estos niños, especialmente si presentan antecedentes patológicos, como asfixia perinatal, hiperbilirrubinemia o cardiopatía congénita.

Manejo neonatal:

1) Manejo en la sala de parto:

El neonatólogo debe estar preparado para la reanimación, por el riesgo incrementado de asfixia perinatal. Le evaluación del riesgo se basa en la edad gestacional, peso de nacimiento, presencia de anomalías congénitas y probabilidad de complicaciones durante el nacimiento.
Si el recién nacido no requiere reanimación, debe iniciarse la lactancia materna precoz.

2) Manejo del distrés respiratorio:

El distrés respiratorio resulta de múltiples causas; la evaluación cuidadosa de la historia y patrón del distrés respiratorio es esencial para un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Se deben realizar en todos los hijos de madres diabéticas con síntomas respiratorios, una radiografía de tórax y un ecocardiograma.

El síndrome de distrés respiratorio debe tratarse con un soporte respiratorio óptimo; en caso de neumonía se indican antibióticos.

Los neonatos con cardiomiopatía hipertrófica se manejan con betabloqueantes; el propanolol se indica a 0.25 mg/kg/dosis, cada 6 horas, pudiendo incrementarse la dosis hasta 3.5 mg/kg/dosis, vía oral; también puede administrarse por vía endovenosa, desde 0.01 hasta 0.15 mg/kg/dosis, en infusión lenta, controlando los niveles de presión arterial.

3) Pesquisa y manejo de la hipoglucemia:

Los controles de los niveles de glucosa se realizan con glucómetro; los valores bajos se confirmarán con los niveles plasmáticos de glucosa. La definición de hipoglucemia es controversial, siendo la más utilizada < 45 mg/dL (plasmática) o < 40 mg/dL (capilar).

El control se lo realiza a los 60 minutos del nacimiento o antes si hay síntomas de hipoglucemia. La vigilancia debe realizarse las primeras 24 horas de vida o extenderse más tiempo si el neonato presenta hipoglucemia, hasta que se normalice la glucemia.
Se vigilarán los signos de hipoglucemia: Letargo, pobre alimentación, temblores, convulsiones, apnea, taquipnea, cianosis, llanto débil, coma.

Se ha recomendado controlar frecuentemente los niveles de glucemia, en hijos de madres diabéticas, asintomáticos, a los 60-120 minutos, 3, 6, 9 y 12 horas, en el primer día de vida.

El control continuo de la glucosa es factible y seguro para pesquisar hipoglucemia neonatal, en los hijos de madres diabéticas. De esta manera se mantiene la glucemia dentro de un rango normal, seguro para el neurodesarrollo.

A todos los recién nacidos con hipoglucemia sintomática se indicará glucosa al 10%, 2 mL/kg, en bolo, vía endovenosa, continuando con una infusión de glucosa de 6 mg/kg/min, para disminuirla después, según los valores de glucemia obtenidos en los controles.

Los neonatos asintomáticos con niveles de glucemia entre 25 y 45 mg/dL deben iniciar la lactancia materna.
En los asintomáticos con niveles de glucemia < 25 mg/dL se indicará glucosa al 10%, vía endovenosa, con una velocidad de infusión de 6 mg/kg/min, para disminuirla después, según los controles de glucemia.

4) Pesquisa y manejo de la policitemia:

No existe evidencia definitiva respecto al beneficio a corto o a largo plazo de la exanguinotransfusión parcial como tratamiento de la policitemia neonatal.
Sin embargo debe controlarse la aparición de síntomas de policitemia y síndrome de hiperviscosidad, para indicar la exanguinotransfusión parcial.

5) Pesquisa y manejo de la hipocalcemia e hipomagnesemia:

Después del nacimiento, el calcio tiende a disminuir, alcanzando su nadir a las 12 a 24 horas de vida, tiempo en el que debe realizarse la pesquisa de hipocalcemia.
Cuando es sintomática la hipocalcemia debe tratarse con gluconato de calcio endovenoso.

En caso de hipocalcemia persistente, debe descartarse hipomagnesemia, que si está presente puede tratarse con sulfato de magnesio al 50%, intramuscular, 0.1 mL/kg.

Referencias bibliográficas:

1) Kallem V, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother. J Matern Fetal Neonatal Med 2020; 33 (3): 482-492.
2) Shareef M, Saleh L, van den Meiracker A, Visser W. The impact of implementing the WHO-2013 criteria for gestational diabetes mellitus on its prevalence and pregnancy outcomes: A comparison of the WHO-1999 and

WHO-2013 diagnostic thresholds. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020; 246: 14-18.
3) Kautzky A, Harreiter J, Winhofer Y, Bancher D, Berger A, Repa A et al. Gestational diabetes mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 1): 91-102.
4) Schulze K, Bhatt A, Azamian M, Sundgren N, Zapata G. Aberrant DNA methylation as a diagnostic biomarker of diabetic embryopathy. Genet Med 2019; 21 (11): 2453-2461.
5) Shorer D, Wainstock T, Sheiner E, Landau D, Pariente G. Long-term endocrine outcome of small for gestational age infants born to mothers with and without gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol 2019; 35 (11): 1003-1009.
6) Manoharan B, Bobby Z, Dorairajan G, Vinayagam V, Packirisamy R. Adipokine levels and their association with insulin resistance and fetal outcomes among the newborns of Indian gestational diabetic mothers. Saudi Med J 2019; 40 (4): 353-359.
7) Lee J, Mehta C, Nguyen S, Meyer T. Hearing outcomes in children of diabetic pregnancies. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2020; 132: 109925.
8) Khandare J, Ds M, Ananthan A, Nanavati R. Is Routine Monitoring for Hypoglycemia Required in Intramural Asymptomatic Infant of Diabetic Mother? J Trop Pediatr 2019: 24.
9) Chou F, Chakradhar R. Socioeconomic and racial disparities in the prevalence of congenital heart disease in infants of diabetic mothers. J Matern Fetal Neonatal Med 2019: 1-4.
10) Tabery K, erný M, Urbaniec K, Vaniš M, Zoban P. Continuous glucose monitoring as a screening tool for neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers. J Matern Fetal Neonatal Med 2020; 33 (11): 1889-1894.

ZITROMIN®

AZITROMICINA 200 y 500 MG

El paso más corto en el tratamiento de las infecciones pediátricas



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

HIPERGLUCEMIA DEL PREMATURO

Introducción:

Se ha evidenciado que el tratamiento de la hiperglucemia prolongada en prematuros, disminuye la mortalidad. Por otro lado, deben considerarse los beneficios y riesgos que implica la infusión de insulina.
Se recomienda reconocer y prevenir las causas de hiperglucemia en el prematuro.

Definición:

Hiperglucemia: Glucemia > 125 mg/dL.

Causas de hiperglucemia en prematuros:

Se han descrito varias causas de hiperglucemia en prematuros, inmediatamente después del nacimiento y posteriormente durante la internación en las unidades de cuidados intensivos.

1) La limitada capacidad de secreción de insulina provoca una menor utilización de la glucosa y el aumento de su producción hepática (glucogenolisis), procesos que causan hiperglucemia.
2) Muchos prematuros presentan restricción del crecimiento y tienen el antecedente de hipoxia intermitente o persistente, que incrementa la secreción de catecolaminas, principalmente norepinefrina, la cual suprime la secreción de insulina.
3) El estrés, además de la hipoxia intermitente, aumenta la secreción de cortisol, glucagón y hormona de crecimiento, que incrementan la producción hepática de glucosa (glucogenolisis).
4) La administración de catecolaminas y corticosteroides en los neonatos también contribuye a la hiperglucemia.
5) El retraso en el inicio o la velocidad muy lenta de avance en la alimentación enteral, limita la producción de incretinas intestinales y su estímulo a la secreción de insulina.
6) Dosis altas de lípidos endovenosos limitan competitivamente la oxidación de glucosa, proveen glicerol para la gluconeogénesis y provocan la beta oxidación de ácidos grasos a nivel hepático, que activan los pasos enzimáticos en la vía gluconeogénica. Todos esos procesos, a largo plazo determinan acumulación grasa e intolerancia a la glucosa, causantes de hiperglucemia persistente.
7) La nutrición parenteral total determina resistencia a la insulina, asociada también con la inflamación hepática y sistémica.

Consecuencias de la hiperglucemia del prematuro:

1) Incremento de la mortalidad.
2) Empeoramiento de la retinopatía de la prematuridad.
3) Lesión de la sustancia blanca cerebral.
4) Reducción de la densidad neuronal y formación de sinapsis.
5) Mayor incidencia de sepsis.
6) Alteración de la función de barrera intestinal - Diseminación de infecciones enterales.
7) Probable factor etiopatogénico de enterocolitis necrotizante.

Prevención de la hiperglucemia:

1) Varios estudios han reportado que la normoglucemia se alcanza con una infusión de glucosa de 4 mg/kg/minuto. Debe intentarse disminuir la velocidad de infusión que generalmente se indica, de 8-10 mg/kg/minuto.
2) Infusiones elevadas de aminoácidos producen anabolismo, utilizando glucosa para la energía requerida para la síntesis proteica, reducción de la proteólisis y promoción de la acreción de proteínas.
3) Por otro lado, la infusión elevada de aminoácidos aumenta la secreción de insulina, disminuyendo los niveles de glucemia.
4) La alimentación enteral precoz y una velocidad de avance más rápido, ayuda a la normalización de la producción y concentración de glucosa; promueve la secreción de incretinas intestinales, las cuales aumentan la secreción de insulina.
5) La reducción de la infusión de lípidos endovenosos limita la gluconeogénesis.
6) Las infusiones de catecolaminas y corticosteroides deben ser suspendidas tan pronto como se observe una mejor circulación en el neonato.
7) Los cuidados neonatales adecuados que reduzcan la hipoxia, isquemia y acidosis, disminuirán el estrés, reduciendo la probabilidad de hiperglucemia.

Tratamiento con insulina:

El tratamiento con insulina disminuye la glucemia en el neonato, pero hay riesgo de efectos adversos, los cuales deben ser considerados antes de indicar la terapia insulínica.

Al comparar la eficacia del tratamiento con insulina versus la disminución de la infusión de dextrosa, se han reportado resultados similares en ambos grupos, evaluando la frecuencia de sepsis, retinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrotizante, hemorragia intracraneal, enfermedad pulmonar crónica, crecimiento, días de internación y óbito.

Se recomienda como primera medida terapéutica, en recién nacidos con hiperglucemia, disminuir la infusión de glucosa, especialmente cuando ésta es elevada (> 8 mg/kg/min).

Respecto a la terapia con insulina, si ésta no es cuidadosamente administrada y controlada, puede producir hipoglucemia y causar niveles muy variables de glucemia, asociados a efectos adversos en el neurodesarrollo.

La variabilidad de la concentración de glucosa durante la infusión de insulina puede disminuirse al utilizar dispositivos más precisos (como los monitores continuos de glucosa) para la medición de glucemia.

Faltan estudios a gran escala, aleatorizados y controlados que evalúen los riesgos y beneficios del tratamiento con insulina en prematuros con hiperglucemia. Se han descrito los beneficios obtenidos con la reducción de la glucemia, por lo que se aconseja prevenir la hiperglucemia, antes que administrar insulina, la cual implica riesgos para el prematuro.

Referencias bibliográficas:

1) Ramel S, Rao R. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants. Neoreviews 2020; 21: 89-97.
2) Zamir I, Tornevi A, Abrahamsson T, Ahlsson F, Engström E, Hallberg B et al. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants-Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. J Pediatr 2018; 200: 104-110.
3) Hay W, Rozance P. Neonatal Hyperglycemia - Causes, Treatments, and Cautions. J Pediatr. 2018; 200: 6-8.
4) Perri A, Giordano L, Corsello M, Priolo F, Vento G, Zecca E et al. Continuous glucose monitoring (CGM) in very

low birth weight newborns needing parenteral nutrition: validation and glycemic percentiles. Ital J Pediatr 2018; 44 (1): 99.
5) Thomson L, Elleri D, Bond S, Howlett J, Dunger D, Beardsall K. Targeting glucose control in preterm infants: pilot studies of continuous glucose monitoring. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019; 104 (4): 353-359.

DIABETES NEONATAL

Introducción:

La diabetes mellitus neonatal (DMN) está definida por la hiperglucemia persistente dentro de los primeros seis meses de vida.
Es causada frecuentemente por una mutación genética que afecta el desarrollo y función de las células beta pancreáticas, provocando una secreción disminuida de insulina.

La mayoría de los pacientes con DMN presenta el cuadro clínico en los primeros seis meses, sin embargo, algunos pueden presentarlo hasta los 12 meses de edad.
Por otro lado, la diabetes tipo 1 es muy infrecuente antes de los seis meses de vida.

Epidemiología:

La incidencia de la DMN varía entre 1:90.000 a 1:160.000 nacidos vivos.
La hiperglucemia en el recién nacido (RN) no es un hallazgo raro; sin embargo, el diagnóstico de DMN no es sencillo.
La hiperglucemia neonatal inicia en los primeros cinco días de vida y se resuelve en dos a tres días, desde el inicio.
La dificultad en el diagnóstico se presenta principalmente en los prematuros y en los RN de bajo peso; la hiperglucemia en los prematuros tiene una prevalencia del 25 al 75%.

El diagnóstico de DMN debe considerarse en los casos de hiperglucemia dependiente de insulina, sin un factor alternativo que la cause, tanto en recién nacidos pretérmino como en los de término.

Patogénesis:

Una mutación genética se encuentra en aproximadamente el 80% de los niños con DMN.
El número de genes relacionados con DMN continúa aumentando; ya se identificaron más de 20 causas genéticas. Los genes involucrados tienen un patrón específico de herencia, fenotipo y hallazgos clínicos.

Los genes asociados con la DMN juegan un rol importante en el desarrollo de las células beta y secreción de la insulina. Mutaciones en los genes de los canales de K (KCNJ11 y ABCC8) representan la causa más común de DMN, seguidas por mutaciones en los genes INS que codifican la insulina.

Categorías de diabetes neonatal:

1) Alteración en la función de las células beta, afectando la síntesis o secreción de insulina:
KCNJ11, ABCC8, GCK, INS, RFX6, SLC2A2, SLC19A2.

2) Hipoplasia o aplasia pancreática:
PDX1 (IPF1), PTF1A, HNF1B, MNX1, RFX6, GATA4, GATA6, GLIS3, NKX2-2, NEUROG3, PAX6.

3) Daño de las células beta pancreáticas:
INS, EIF2AK3, IER3IPI, FOXP3, WFS1.

Clínica:

La presentación clínica varía desde la que es asintomática en la que la hiperglucemia se detecta casualmente hasta la que debuta como cetoacidosis diabética con deshidratación.

Los hallazgos clínicos más frecuentes incluyen el bajo peso de nacimiento (por restricción del crecimiento intrauterino, relacionada con la deficiencia de insulina), el menor crecimiento postnatal, irritabilidad y poliuria. Los RN con cetoacidosis diabética puede presentar taquipnea, letargo, irritabilidad, fontanelas y ojos hundidos; alteraciones electrolíticas y deshidratación.

Hallazgos extrapancreáticos asociados con una mutación genética específica:
* Enfermedad renal poliquística.
* Alteraciones neurológicas y del neurodesarrollo.
* Desregulación inmune.
* Hipotiroidismo.
* Sordera.
* Anormalidades esqueléticas.
* Disfunción hepática.
* Anormalidades ópticas.
* Anormalidades cardíacas.

Fenotipos clínicos:

1) Diabetes neonatal transitoria:
Usualmente la hiperglucemia remite en 13 a 18 semanas; puede recurrir en la adolescencia o en la adultez. La causa más común es la sobreexpresión de genes en el locus 6q24.

2) Diabetes neonatal permanente:
No remite. La hiperglucemia es una manifestación aislada.
Generalmente causada por mutaciones heterocigotas activadoras en KCNJ11 o ABCC8.

3) Diabetes neonatal sindrómica:
Varios síndromes se asocian con diabetes neonatal.
Los mecanismos que provocan la hiperglucemia son diversos: Destrucción de las células beta, hipoplasia o aplasia pancreática, alteración de la función de las células beta y resistencia severa a la insulina.

El síndrome más común es el de Wolcott-Rallison, trastorno autosómico recesivo, que produce también disfunción hepática y displasia esquelética.

Otros síndromes más raros que se presentan con DMN: Síndrome IPEX, de Fanconi Bickel, de Rogers, de Wolfram y síndrome de Rabson-Mendenhall.

Diagnóstico diferencial:

Se debe diferenciar de la diabetes tipo 1, la cual se presenta generalmente en mayores de 12 meses de edad y es de tipo autoinmune, con positividad de los anticuerpos asociados a diabetes.

Diagnóstico:

* Laboratorio.- Hiperglucemia.

* Ecografía abdominal.- Puede evidenciarse hipoplasia o agenesia pancreática.

* Exámenes genéticos.- Están fuertemente indicados para los neonatos con hiperglucemia persistente, ya que las diversas formas monogénicas tienen diferentes tratamientos y pronósticos. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con mutaciones en KCNJ11 y ABCC8 responden a la terapia con sulfoniureas, no requiriéndose el tratamiento con insulina.

Tratamiento:

1) Reducción de la infusión de glucosa a requerimientos fisiológicos, 6-12 mg/kg/minuto.

2) Líquidos y electrolitos para corregir la deshidratación y las alteraciones electrolíticas.

3) Infusión endovenosa de insulina a 0.02 U/kg/hora.
En los RN de muy bajo peso puede indicarse insulina a 0.05 U/kg/hora.
Idealmente los controles de los niveles de glucosa deben ser cada hora.
Si la glucemia es menor a 100 mg/dL o mayor a 200 mg/dL, debe modificarse la infusión endovenosa de glucosa en pequeñas cantidades, sólo en 0.01 U/kg/hora.

Cuando se indica insulina por vía subcutánea, se aplican varias inyecciones al día, pudiendo administrarse análogos de acción rápida como la insulina aspart, insulina lispro o insulina glulisina, entre tres a cuatro veces al día, antes de las alimentaciones.
La dosis inicial recomendada es de 0.1 a 0.15 U/kg/dosis, si la glucemia preprandial es superior a 200-250 mg/dL.

También se pueden indicar análogos de insulina de acción prolongada, como la glargina, a 0.2-0.4 U/kg/día, en una o dos aplicaciones diarias.

Debe evitarse el uso de las insulinas regular y NPH, por el riesgo incrementado de hipoglucemia y controles erráticos de la glucemia, en comparación al uso de análogos.

Por otro lado, la bomba de infusión continua subcutánea de insulina ofrece la ventaja de liberar pequeñas dosis de insulina en relación a los análogos administrados por vía subcutánea, siendo la dosis inicial de 0.1 a 0.3 U/kg/día.

Terapia con sulfonilureas:

La terapia con sulfoniurea es efectiva en el tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes con DMN que tienen una mutación en los genes KCNJ11 y ABCC8. Los afectados pueden suspender la terapia con insulina y continuar con una sulfonilurea que actúa en los canales de K sensibles a ATP para promover su cierre, estimulando la liberación de insulina desde las células beta.

Se utiliza generalmente la glibenclamida (gliburida); el riesgo de hipoglucemia es inferior al existente con la terapia con insulina. La dosis inicial recomendada es de 0.1 mg/kg/dosis, dos veces al día, antes de las

alimentaciones. Si la glucemia preprandial se mantiene > 126 mg/dL se aumenta gradualmente la dosis de glibenclamida.
La insulina que recibía el paciente se discontinúa al segundo día de iniciada la sulfonilurea.

Referencias bibliográficas:

1) Dahl A, Kumar S. Recent Advances in Neonatal Diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13: 355-364.
2) Habeb A, Deeb A, Elbarbary N, Beshyah S. Diagnosis and management of neonatal diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2020; 159: 7975.
3) Letourneau L, Greeley S. Precision Medicine: Long-Term Treatment with Sulfonylureas in Patients with Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutations. Curr Diab Rep 2019; 19 (8): 52.
4) Misra S, Owen K. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. Curr Diab Rep 2018; 18 (12): 141.
5) Sousa M, Bruges J. Monogenic Diabetes: Genetics and Relevance on Diabetes Mellitus Personalized Medicine. Curr Diabetes Rev 2019: 29.
6) Hattersley A, Greeley S, Polak M, Rubio O, Njølstad P, Mlynarski W et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018; 19 Suppl 27: 47-63.
7) Harris A, Naylor R. Pediatric Monogenic Diabetes: A Unique Challenge and Opportunity. Pediatr Ann 2019; 48 (8): 319-325.

HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Importancia:

La hipoglucemia puede provocar secuelas neurológicas a largo plazo; sin embargo, no existe consenso referente al valor que debe fijarse como límite; continúa siendo uno de los temas más controversiales en el manejo del recién nacido.

Fisiología:

En las gestaciones saludables, la glucosa materna es la fuente de glucosa para el feto.
Al nacer, la glucemia del neonato es aproximadamente 70% de la glucemia materna.
En las primeras horas, la glucemia desciende gradualmente en los recién nacidos sanos.
Niveles altos de insulina después del nacimiento representan un riesgo para el neonato.

Teorías propuestas para explicar la hiperinsulinemia persistente después del nacimiento:
* Insulina materna transferida a través de la placenta.
* Estrés como respuesta al nacimiento.
* Hipersensibilidad de las células beta pancreáticas.
Asociados a los niveles altos de insulina, se encuentran los valores bajos de cetonas séricas.

Los niveles bajos de glucemia y cetonas resultan en menos energía disponible como combustible para la función celular.

Sin embargo, la mayoría de los recién nacidos permanecen asintomáticos durante este período “fisiológico” de valores bajos de hipoglucemia.

Epidemiología:

La hipoglucemia neonatal constituye uno de los diagnósticos más frecuentes que requiere la admisión en los servicios de neonatología.

La verdadera incidencia de hipoglucemia neonatal varía según el nivel de glucemia considerado para definir hipoglucemia.
Se ha descrito una incidencia de 51% en neonatos con factores de riesgo para hipoglucemia, cuando se considera hipoglucemia un nivel de glucemica < 47 mg/dL; siendo sólo de 19% la incidencia, si se define hipoglucemia al valor de glucemia < 36 mg/dL.

La glucosa es la fuente primaria de energía; el nivel de glucemia depende de la demanda y del suministro; cualquier interferencia con el suministro de glucosa o incremento del consumo de la misma, puede resultar en hipoglucemia.

Factores de riesgo para la hipoglucemia neonatal:

1) Disminución del suministro de glucosa:

* Prematurez.
* Restricción del crecimiento intrauterino.
* Trastornos del metabolismo del glucógeno.
* Trastornos de la gluconeogénesis.
* Trastornos del metabolismo de los aminoácidos.
* Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.
* Disfunción hepática.
* Deficiencia de hormona de crecimiento.
* Deficiencia de cortisol.

Se ha descrito que el uso de sulfato de magnesio antenatal y el trabajo de parto al momento del nacimiento, disminuyen el riesgo de hipoglucemia neonatal en los prematuros.

2) Incremento del consumo de glucosa:

* Hijo de madre diabética.
* Grande para la edad gestacional.
* Uso materno de beta bloqueantes.
* Sepsis.
* Policitemia.
* Asfixia perinatal.
* Hiperinsulinemia congénita.
* Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
* Galactosemia.

Se ha reportado que los factores de riesgo más frecuentemente observados para la hipoglucemia neonatal son los problemas de alimentación de los recién nacidos y el que sean hijos de madres diabéticas.

Respecto a la relación entre policitemia e hipoglucemia neonatal, se ha publicado que esta última no es más frecuente en los recién nacidos con policitemia en comparación a los que no presentan policitemia. Se piensa que la asociación entre hipoglucemia neonatal y policitemia se explica por factores de riesgo comunes a ambas entidades.

Por otro lado, en 30-60% de los recién nacidos con síndrome de Beckwith-Wiedemann, se evidencia hipoglucemia por hiperinsulinemia; generalmente es transitoria y se resuelve en pocos días; sin embargo, a veces los neonatos desarrollan hiperinsulinismo persistente, por lo que se ha recomendado en los recién nacidos con sospecha de este síndrome la pesquisa de hipoglucemia antes del alta. Si la presentan, el tratamiento se lo realiza administrando diazóxido o análogos de somatostatina, como la octreotida y la lanreotida; incluso en algunos casos es necesaria la pancreatectomia subtotal, cuando no se consigue corregir la hipoglucemia con el tratamiento médico.

Hipoglucemia persistente:

Niveles bajos de glucemia, después de las 48 horas de vida.

Clínica de hipoglucemia neonatal:

1) Síntomas:

* Llanto anormal.
* Irritabilidad.
* Temblores.
* Dificultades para alimentarse.
* Convulsiones.

2) Signos:

* Letargia.
* Hipotermia.
* Taquicardia.
* Taquipnea.

Diagnóstico:

La determinación de la glucemia no es necesaria en neonatos sanos sin factores de riesgo.
Cuando se determina la glucemia se considerará que el nivel de glucosa en sangre total (glucemia capilar empleando el glucómetro) es 15% menor al valor de glucosa en plasma (glucemia determinada en laboratorio central).

También se pueden utilizar los medidores continuos de glucosa, que son dispositivos que miden la glucosa (del líquido intersticial) de manera continua, siendo estos medidores útiles y seguros.

Mediciones de la glucemia:

1) Recién nacido sintomático:

Determinación de la glucemia en cualquier momento.

2) Recién nacido asintomático, pero que presenta factor de riesgo de hipoglucemia:

La pesquisa de hipoglucemia iniciará después de la primera alimentación y continuará a intervalos regulares antes de cada alimentación, las primeras 24 horas de vida.

Sin embargo, se ha reportado que el pesquisar la hipoglucemia en neonatos asintomáticos con un factor de riesgo, puede afectar negativamente la lactancia materna exclusiva.

3) Recién nacido con hipoglucemia:

Se determina la glucemia, antes de cada alimentación, hasta que la los niveles de glucemia se mantengan > 60 mg/dL por 24 horas.

Manejo de la hipoglucemia:

Objetivo.- Prevenir y tratar la hipoglucemia sintomática aguda, evitando el daño cerebral.
Es importante identificar y tratar la causa de la hipoglucemia.
Debe ofrecerse la leche materna o de fórmula de ser factible.

Puede aplicarse un gel de dextrosa directamente en la mucosa bucal, fuente concentrada y de rápida absorción de glucosa.
Se ha publicado que el uso del gel de dextrosa en los recién nacidos con hipoglucemia neonatal no tiene ningún efecto sobre la lactancia materna; tampoco sobre la tasa de admisión en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Si la hipoglucemia persiste o el neonato no tolera la vía oral, se indica dextrosa endovenosa.
No hay consenso respecto al nivel de glucemia que indique la necesidad de iniciar la terapia endovenosa con dextrosa.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda que todo neonato "sintomático con glucemia < 40 mg/dL" requiere la administración de dextrosa por vía endovenosa.

Por otro lado, se aconseja indicar dextrosa por vía endovenosa, cuando los niveles de glucemia se encuentran por debajo de los siguientes límites, según la edad del neonato:

	0-4 Hours	4-24 Hours	24-48 Hours	>48 Hours
AAP	<25-40 mg/dl*	<35-45 mg/dl*	<45 mg/dl	<60 mg/dl
PES	<50 mg/dl			<60 mg/dl+

Any symptomatic infant with glucose level <40 mg/dl (AAP) will require IV dextrose.

AAP: Academia Americana de Pediatría.
PES: Sociedad de Endocrinología Pediátrica.

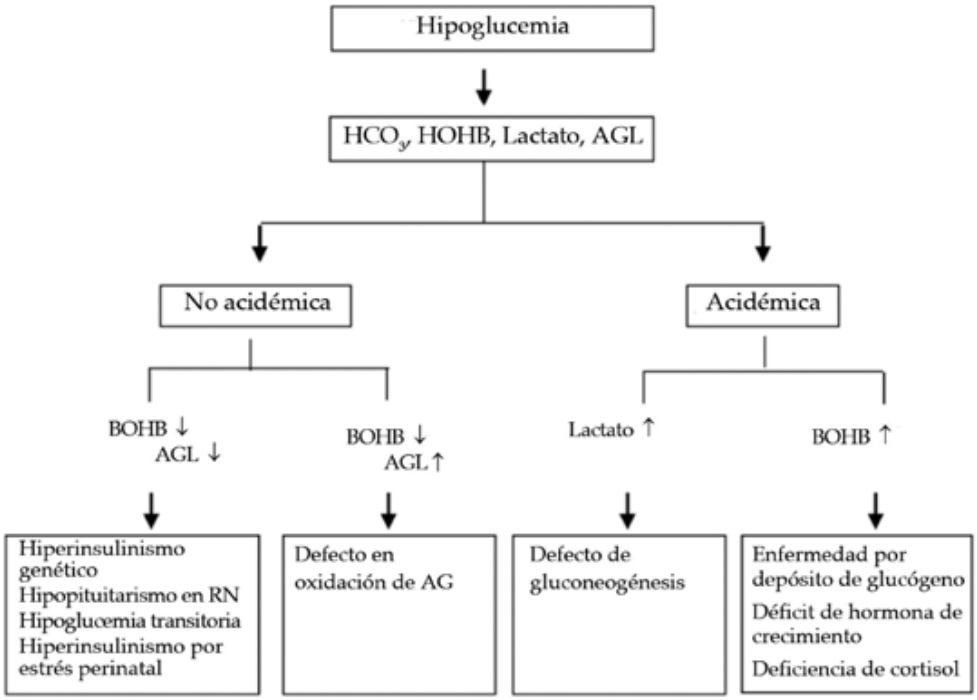
La dextrosa por vía endovenosa debe iniciarse a una velocidad de infusión de glucosa de 4-6 mg/kg/min en los neonatos a término y de 6-8 mg/kg/min en los prematuros.
Pueden considerarse bolos de 2mL/kg, de dextrosa al 10%.
Se utilizará un acceso venoso central si se requiere una concentración de dextrosa > 12.5%, para mantener la euglucemia, sin el riesgo de lesionar los vasos sanguíneos.

Llegado a un flujo máximo de 12 mg/kg/min y ante la persistencia de hipoglucemia, el paso siguiente es la administración de glucagón, a 10-20 µg/kg/h, como infusión continua.

Se ha descrito un desarrollo psicomotor similar en lactantes de 18 meses de edad, con antecedentes de hipoglucemia neonatal asintomática, tanto en el grupo que recibió tratamiento cuando el nivel de glucemia era < 36 mg/dL, como en el grupo tratado cuando el valor de glucemia era < 47 mg/dL.

Si los recién nacidos continúan presentando hipoglucemia, requiriendo después de las 48 horas de vida, una velocidad de infusión de glucosa > 10 mg/kg/min, deben considerarse etiologías diferentes a la hiperinsulinemia transitoria, como el hiperinsulinismo congénito persistente, los defectos de oxidación de los ácidos grasos, enfermedades de depósito del glucógeno o alteraciones hormonales como la deficiencia de hormona de crecimiento o de cortisol.

Diagnóstico etiológico de la hipoglucemia neonatal persistente:



Muestra obtenida en hipoglucemia (< 50 mg/dl).
HCO_3: bicarbonato; BOHB: beta-hidroxibutirato; AGL: ácidos grasos libres; RN: recién nacido; AG: ácidos grasos.

Antes del alta el recién nacido debe mantener una glucemia > 60 mg/dL antes de cada alimentación o > 70 mg/dL si se sospecha de hipoglucemia persistente.
El neonato debe mantener niveles de glucemia superiores a esos límites, alimentándose por vía oral, cada 3 a 4 hora, sin dextrosa endovenosa por más de 24 horas

Referencias bibliográficas:

1) Alsaleem M, Saadeh L, Kamat D. Neonatal Hypoglycemia: A Review. Clin Pediatr (Phila) 2019; 58 (13): 1381-1386.
2) Mukhopadhyay S, Wade K, Dhudasia M, Skerritt L, Chou J, Dukhovny D et al. Clinical impact of neonatal hypoglycemia screening in the well-baby care. J Perinatol 2020: 1038.
3) Zhao T, Liu Q, Zhou M, Dai W, Xu Y, Kuang L et al. Identifying risk effectors involved in neonatal hypoglycemia occurrence. Biosci Rep 2020; 40 (3): 1042.
4) Comité de Estudios Feto-Neonatales. Neonatal Hypoglycemia: Review of usual practices. Arch Argent Pediatr 2019; 117 Supl 5: 195-204.
5) Mitchell N, Grimbly C, Rosolowsky E, O'Reilly M, Yaskina M, Cheung P et al. Incidence and Risk Factors for Hypoglycemia During Fetal-to-Neonatal Transition in Premature Infants.
Front Pediatr 2020; 8: 34.
6) Hopfeld A, Kasirer Y, Mimouni F, Hammerman C, Bin A. Neonatal Polycythemia and Hypoglycemia in Newborns: Are They Related? Am J Perinatol 2020: 40.
7) Wang K, Kupa J, Duffy K, Kalish J. Diagnosis and Management of Beckwith-Wiedemann Syndrome. Front Pediatr 2020; 7: 562.
8) van Kempen A, Eskes P, Nuytemans D, van der Lee J, Dijksman L, van Veenendaal N et al. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. N Engl J Med 2020; 382 (6): 534-544.

9) Narvey M, Marks S. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. Paediatr Child Health 2019; 24 (8): 536-554.
10) Stanzo K, Desai S, Chiruvolu A. Effects of Dextrose Gel in Newborns at Risk for Neonatal Hypoglycemia. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2020; 49 (1): 55-64.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Definición:

Hipotiroidismo congénito (HC).- Grupo de trastornos que resultan en la disminución de la hormona tiroidea circulante, biológicamente activa.

Importancia:

Los síntomas iniciales del HC no son específicos, por los efectos ejercidos por las hormonas tiroideas maternas sobre el cerebro fetal.
A mayor número de días de vida del recién nacido sin tratamiento, el grado del HC empeora, incrementando el riesgo de daño cerebral significativo e irreversible.
Sin el tratamiento precoz, los recién nacidos con HC presentan además de déficits neurológicos irreversibles, diversas complicaciones metabólicas a largo plazo.

Por eso se ha implementado la pesquisa neonatal de HC; su finalidad es el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.
La terapia precoz con levotiroxina mejora el crecimiento y el neurodesarrollo del niño.

Incidencia:

Aproximadamente de 1/3.000 a 1/4.000 nacidos vivos, a nivel mundial.
La incidencia del HC ha aumentado (programa de pesquisa en USA):
De 1/4.097 nacidos vivos en 1.987 a 1/2.372 nacidos vivos en 2.002.

La incidencia es mayor en:
- Prematuros.
- Hispanos y asiáticos.
- Gemelos.
- Madres añosas.

Fisiología:

Las hormonas tiroideas tienen un rol importante en el metabolismo energético, control de la temperatura corporal, crecimiento, formación ósea y desarrollo del sistema nervioso central; actúan en la diferenciación neuronal, desarrollo de las sinapsis y en la mielinización durante los períodos prenatal y neonatal, regulando el neurodesarrollo.

En el primer trimestre de gestación la actividad hormonal tiroidea en el feto proviene de la madre (la hormona tiroidea atraviesa la placenta).
En la 18ª semana de gestación el eje hipotálamo hipofisario tiroideo del feto está activo, elevándose los niveles de tiroxina (T4).
En la 30ª semana de gestación se elevan los niveles de triyodotironina (T3).

Después del nacimiento se elevan la TRH (hormona liberadora de TSH) y la tirotropina (TSH), por la exposición al frío.
En las primeras 24 a 36 horas después del nacimiento, se elevan la T4 y la T3.

Etiología:

1) HC primario:

Niveles bajos de T3, T4, T4 libre y elevados de TSH.
* 85% de los casos: Disgenesia tiroidea.
- 2/3 de la disgenesia tiroidea: Ectopia tiroidea; 90% de ectopia tiroidea: Tiroides lingual.
- 1/3 de la disgenesia tiroidea: Agenesia / Hipoplasia tiroidea.
* 15% de los casos: Dishormonogénesis tiroidea: Producción alterada de hormona tiroidea.

Hipertirotropinemia neonatal:

Niveles normales de T4 y T4 libre con TSH elevada. No requiere tratamiento.

2) HC central:

TSH normal o baja con niveles bajos de T4 y T4 libre.
- Glándula tiroides normal. Trastornos del hipotálamo o de la hipófisis.
- Puede ser aislado el déficit de TSH o una de las varias deficiencias de hormonas pituitarias.
- Incidencia: 1/25.000 a 1/50.000 nacidos vivos.
- Puede ser causado por injuria cerebral o tratamiento excesivo del hipertiroidismo materno.
- Laboratorio: TSH normal o baja con niveles bajos de T4 y T4 libre.

Síndrome del enfermo eutiroideo:

Denominado también síndrome de enfermedad no tiroidea.
Hallazgos similares al HC central.- En prematuros; neonatos gravemente enfermos / críticos:
Por inmadurez del eje hipotálamo hipofisario tiroideo.

Elevación tardía de la TSH:

Son neonatos con TSH normal en el tamizaje neonatal y elevación tardía de la TSH, a las 2 a 4 semanas de vida:
- Prematuros.
- Bajo peso al nacer.
- Neonatos gravemente enfermos.
- Secreción suprimida de TSH por dopamina, corticosteroides.
Generalmente la elevación de la TSH es transitoria, pero puede asociarse a hipotiroidismo manifiesto, por lo que es importante el seguimiento del paciente.

HC transitorio:

Son varias las causas probables:
- Anticuerpos maternos anti-receptores de TSH bloqueadores.
- Exposición a fármacos antitiroideos que recibe la madre.
- Deficiencia de yodo.
- Exceso de yodo.
- Hemangiomas hepáticos congénitos (con deiodinasa tipo 3).
- Deficiencias de selenio y hierro: Interfieren con la respuesta tiroidea al yodo.

En los neonatos con exposición a yodo (cirugía, procedimientos), la sobrecarga de yodo puede provocar hipotiroidismo transitorio.

Síndrome de Down:

En los recién nacidos con síndrome de Down, se evidencian concentraciones ligeramemente elevadas de TSH y disminuidas de T4.
El síndrome se asocia frecuentemente con hipertirotropinemia - hipotiroidismo subclínico.

Factores de riesgo de HC:

Se han reportado como factores de riesgo del HC:
- Bajo peso de nacimiento.
- Recién nacido post-término.

Clínica:

La mayoría de los casos de HC son “ASINTOMÁTICOS”.
Se han descrito como síntomas: Letargia, constipación y dificultad alimentaria.
Los signos observados: Facies típica, macroglosia, fontanela posterior amplia, hernia umbilical, piel seca, hipotonía, reflejos disminuidos.
Bocio, en los casos de dishormonogénesis.

Signos / Síntomas	Puntuación
Sexo femenino	0.3
Gestación > 40 semanas	0.3
Ictericia prolongada	0.3
Peso > 3500 g	0.5
Hernia umbilical	1
Problemas de succión	1
Hipotonía	1
Estreñimiento	1
Macroglosia	1
Inactividad	1
Piel marmorata	1
Piel seca, áspera	1.5
Fontanela posterior > 0.5 cm2	1.5
Facies típica	3

Índice de hipotiroidismo neonatal (de Letarte).- Diagnóstico clínico si es > 4.



HC: Facies típica.

Hallazgo de laboratorio:

Ictericia neonatal prolongada.- Hiperbilirrubinemia conjugada.

Radiología:

La maduración ósea está retrasada.- Ausencia de la epífisis femoral distal.

Pesquisa neonatal:

La pesquisa neonatal inició en Quebec, Canadá y Pittsburg, Pensilvania, en 1974.
En Santa Cruz inició el Programa de Tamizaje Neonatal el 11 de marzo de 2009.
El Programa Departamental de Tamizaje Neonatal implementado por el Programa de Enfermedades no Transmisibles, se denominó en primera instancia Programa Departamental de Detección de Hipotiroidismo Congénito (PRODHICO), bajo el lema “prevenir antes que curar”.
Para la gestión 2015 se amplió la cobertura para hacer pruebas no solo de hipotiroidismo congénito, sino también de enfermedades como la hiperplasia adrenal congénita, fibrosis quística y fenilcetonuria.

El costo de la pesquisa neonatal es inferior al costo de un diagnóstico tardío de HC.
El objetivo de la pesquisa es el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

La pesquisa se realiza al 2º a 4º día de vida, después de la elevación fisiológica de la TSH.

Datos importantes para la determinación de los valores de T4 y TSH en el RN:
Después del nacimiento, la exposición al frío provoca el aumento de la TRH y la TSH, con la elevación de los niveles de T4 y T3, entre el 1º y 2º día de vida.

En todos los RN debe realizarse la pesquisa de hipotiroidismo congénito como parte del tamizaje neonatal,

antes del alta hospitalaria, entre los 2 y 4 días de vida.

El problema de la pesquisa en el 1º día de vida es la frecuencia elevada de falsos positivos.

Los falsos negativos se presentan en neonatos enfermos (con elevación tardía de la TSH) y en la pesquisa posterior a una transfusión sanguínea.

La segunda pesquisa es necesaria en ciertos grupos:
- RNPT / Bajo peso de nacimiento.
- Neonatos gravemente enfermos.
- Gemelos del mismo sexo.
- Cuando la primera pesquisa se realizó en las primeras 24 horas de vida.

Cuando se analiza la TSH en sangre total (papel filtro, prueba del talón), debe evaluarse nuevamente al neonato si el valor de la TSH es > 10 mIU/L.
La equivalencia es: TSH 10 mIU/L en sangre total = TSH 22 mIU/L en suero.

Con la determinación única de TSH no se puede diagnosticar HC central, por lo que en algunos países la pesquisa se realiza analizando el nivel de T4, el cual se considera anormal cuando es inferior al percentil 10, que requiere confirmarse con el nivel de TSH.

La confirmación diagnóstica de HC debe realizarse en las dos primeras semanas de vida, determinando los niveles séricos de TSH y T4 o T4 libre.
Si el resultado es anormal (TSH > 10 mIU/L, con nivel bajo de T4), el neonato requiere evaluación por endocrinología pediátrica.

Imagenología:

Las investigaciones adicionales para identificar la causa del HC no deben retrasar el inicio del tratamiento.
* Ecografía tiroidea: Útil en el diagnóstico de tiroides lingual, por ejemplo.
* Centellografía tiroidea: Diagnóstico de aplasia, hipoplasia y ectopia tiroidea.
* En el neonato con HC central, se deben pesquisar otras deficiencias hormonales pituitarias y solicitar una resonancia magnética cerebral.

Tratamiento:

Se indica levotiroxina, a dosis de 10 a 15 ug/kg/día, administrada por vía oral, 30 minutos antes de la leche; la tableta se tritura y mezcla con 1-2 mL de leche.
Interfieren su absorción la soya, el hierro, calcio y aluminio.

El tratamiento debe iniciarse dentro de las dos primeras semanas de vida.
En los casos de HC central se descartará la insuficiencia adrenal antes de iniciar la terapia con levotiroxina.
No se han evidenciado diferencias en el crecimiento, desarrollo neurológico y conducta de los pacientes, cuando inician el tratamiento con dosis diferentes de levotiroxina (12-17 ug/kg/día vs. 10-12 ug/kg/día).
Actualmente se recomienda iniciar la terapia con 10 ug/kg/día.

A las 3 a 4 semanas de tratamiento se evaluarán los niveles de T4L y TSH.
La dosis de levotiroxina es mayor en los pacientes con HC permanente.

En los casos leves a moderados de HC, la dosis puede ser menor.

En los lactantes con hipotiroidismo subclínico (nivel ligeramente elevado de TSH y T4 libre normal), la Academia Americana de Pediatría recomienda:
- Tratamiento con levotiroxina, si el nivel de TSH > 10 mIU/L, después del mes de vida.
- Tratamiento controversial, si el valor de TSH 6-10 mIU/L, después del mes de vida.

También se denomina hipertirotropinemia al hipotiroidismo subclínico:
Nivel elevado de TSH (entre 6 y 20 mIU/L), con valor normal de T4L.
El paciente debe ser controlado en forma periódica, evaluando las concentraciones de TSH y T4L, para decidir el inicio de la terapia de ser necesaria.

Seguimiento:

La Academia Americana de Pediatría recomienda los controles de tratamiento del HC a las 2 y 4 semanas de iniciada la terapia; después cada mes, hasta los 6 meses de vida.

El objetivo es la normalización de los niveles de T4 libre (en los primeros 15 días de tratamiento) y de TSH (en el primer mes de terapia).

Por otro lado, deben descartarse otras anomalías congénitas, por ser éstas más frecuentes.
Se pesquisarán alteraciones visuales, auditivas y del habla en los pacientes.

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral normal, in útero y en los dos primeros años de vida, por lo que a los tres años de vida recién se suspenderá la levotiroxina:
Después de 30 días de permanecer sin terapia, se evaluarán los niveles de TSH y T4 libre:
- Si los valores son normales (de TSH y T4 libre):
El niño se considera eutiroideo y no requiere continuar el tratamiento.
- Si los valores de TSH y T4 libre están alterados:
Se reinicia la terapia con levotiroxina, con el diagnóstico de HC permanente.

Referencias bibliográficas:

1) Weiner A, Oberfield S, Vuguin P. The Laboratory Features of Congenital Hypothyroidism and Approach to Therapy. Neoreviews 2020; 21 (1): 37-44.
2) Cherella C, Wassner A. Update on congenital hypothyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2020; 27 (1): 63-69.
3) Chen J, Lin S, Zeng G, Wang W, Lin Z, Xu C et al. Epidemiologic characteristics and risk factors for congenital hypothyroidism from 2009 to 2018. Endocr Pract 2020: 22.
4) Kaplowitz P. Neonatal Thyroid Disease: Testing and Management. Pediatr Clin North Am 2019; 66 (2): 343-352.
5) Chapman A, Farmer Z, Mastrandrea L, Matlock K. Neonatal Thyroid Function and Disorders. Clin Obstet Gynecol 2019; 62 (2): 373-387.
6) Zung A, Radi A, Almashanu S. The natural history of congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in neonatal intensive care newborns. Clin Endocrinol 2020: 14173.
7) Sudhanshu S. Normative Data for Thyroid Stimulating Hormone for Screening of Congenital Hypothyroidism. Indian J Pediatr 2019; 86 (12): 1169-1170.
8) Asena M, Demiral M, Ünal E, Öcal M, Demirbilek H, Özbek M. Validity of 6th month L-Thyroxine Dose for

Differentiation of Transient-Permanent Congenital Hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2020: 28.
9) Kaluarachchi D, Allen D, Eickhoff J, Dawe S, Baker M. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges for Preterm Infants. Pediatrics 2019; 144 (2): 290.
10) Kopel J. A global perspective on newborn congenital hypothyroidism screening. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2019; 33 (1): 137-139.

RECIÉN NACIDO HIJO DE MADRE HIPOTIROIDEA

Hipotiroidismo en la gestante:

El hipotiroidismo o deficiencia de hormonas tiroideas afecta al 4.6% de la población, siendo más prevalente en las mujeres.
En embarazadas, el diagnóstico de hipotiroidismo puede ser dificultoso, ya que también son condiciones normales de la gestación, el agrandamiento de la tiroides, el aumento de los niveles de hormonas tiroideas, la fatiga y otros síntomas asociados con hipotiroidismo.

La disfunción tiroidea más frecuente en el embarazo es el hipotiroidismo; se ha estimado su prevalencia en 1.5 a 2.4% de las gestantes.
El hipotiroidismo en la gestación está definido por la presencia de niveles elevados de TSH durante el embarazo.

*** Hipotiroidismo manifiesto.-** Se diagnostica cuando los valores de T4 libre se encuentran disminuidos (además de las concentraciones elevadas de TSH).
*** Hipotiroidismo subclínico.-** Cuando los niveles de T4 son normales (con concentraciones incrementadas de TSH).

Las alteraciones tiroideas constituyen la segunda endocrinopatía más frecuente detectada durante la gestación, siendo la tiroiditis de Hashimoto la causa más frecuente de hipotiroidismo materno durante este periodo, seguida por el déficit de yodo.
La tiroiditis puede ser pregestacional o desarrollarse durante la gestación.

Es esencial que se encuentren normales las concentraciones de hormonas tiroideas, para el mantenimiento de la gestación y el desarrollo fetal óptimo.
Durante la primera mitad del embarazo, el feto es completamente dependiente de las hormonas tiroideas maternas.

Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo, crecimiento y desarrollo de la mayoría de los tejidos corporales, incluyendo los procesos relacionados al desarrollo y función de la placenta, el crecimiento fetal y la expresión de neuropéptidos participantes en el inicio del trabajo de parto.

La glándula tiroidea y sus funciones se alteran durante la gestación; el estrés que representa el embarazo para la tiroides, puede provocar una disfunción tiroidea, significando ésta una complicación frecuente durante la gestación.

Causas de hipotiroidismo materno durante el embarazo:

1) Hipotiroidismo de origen autoinmune.- Tiroiditis de Hashimoto (causa más frecuente).
2) Hipotiroidismo por déficit de yodo.
3) Hipotiroidismo secundario a ablación con radioyodo o tiroidectomía.
4) Tratamiento inadecuado de una mujer con historia previa de hipotiroidismo.
5) Sobretratamiento de una mujer hipertiroidea con drogas antitiroideas.

La tiroiditis de Hashimoto también conocida como tiroiditis linfocitaria crónica, tiroiditis crónica autoinmune o

enfermedad de Hashimoto, es una enfermedad de carácter autoinmune de la tiroides en la que tiene lugar una infiltración por células mononucleares.

Respecto al yodo, esencial para la síntesis de hormonas tiroideas, se recomienda que su ingesta sea de 250 ug/día durante la gestación. La deficiencia de yodo durante el embarazo está asociada con bocio materno y menores concentraciones séricas de hormonas tiroideas.
La deficiencia de yodo en las madres gestantes (causa de hipotiroidismo) puede provocar alteraciones en el desarrollo neurointelectual de los hijos.

Complicaciones asociadas al hipotiroidismo durante el embarazo:

El hipotiroidismo durante la gestación puede incrementar el riesgo de desarrollar complicaciones, tanto para la madre como para el feto.

I) Para la madre, secundarias a alteración vascular placentaria:

a.- Hipertensión gravídica.
b.- Preeclampsia.
a.- Abruptio de placenta.
b.- Hemorragia postparto.
c.- Disfunción cardiaca.
d.- Anemia.
e.- Tiroiditis postparto.

Se ha reportado que incluso el hipotiroidismo subclínico de causa autoinmune en la gestante, se asocia a un mayor riesgo de aborto espontáneo, mortinato y preeclampsia.

II) Para el feto:

a.- Distrés respiratorio.
b.- Bajo peso de nacimiento / prematuridad.
c.- Malformaciones congénitas.
d.- Mayor riesgo de muerte fetal / perinatal.

Los hijos de madres con autoinmunidad tiroidea presentan un mayor riesgo de internarse en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Se ha reportado que tanto el hipotiroidismo materno como el hipertiroidismo de la gestante constituyen factores de riesgo para el parto pretérmino.

También el hipotiroidismo subclínico, la hipotiroxinemia aislada y la positividad de anticuerpos anti-TPO se han asociado con un riesgo elevado de parto pretérmino.

Los autoanticuerpos antitiroglobulina (anti-TG) y antiperoxidasa (anti-TPO) de tiposa IgG, pueden atravesar la barrera placentaria, lo que explica que más del 95% de los recién nacidos hijos de madre con tiroiditis de Hashimoto presenten autoanticuerpos circulantes.

La presencia de los anticuerpos anti-TPO durante el embarazo parece explicar el desarrollo de las

complicaciones materno-fetales, si bien la función tiroidea del feto y del recién nacido no se comprometen permanentemente en presencia de tales anticuerpos.

Se considera, por tanto, que si se produjera una hipofunción tiroidea en el recién nacido, ésta sería de caracter transitorio; tal situación parece correlacionarse con la presencia en la madre de anti-TPO que pueden mantenerse por seis meses.

Clínicamente, la mayoría de los RN mostrará una disfunción tiroidea leve (patrón de hipotiroidismo subclínico) con cifras elevadas de TSH junto con valores normales de T4 libre. Se ha descrito que más de un 75% al tercer día de vida presenta cifras de leve hipertirotropinemia (TSH < 15uUl/mL) que desaparece en pocos días o semanas (> 70% lo normaliza poco antes del mes de vida); rara vez se mantiene más allá del primer mes de vida; en cualquiera de los casos, la mayoría de estos pacientes evolucionan hacia una normalización espontánea de dicha función.

Por otro lado, la normalidad de las cifras de TSH a las 48-72 horas de vida no excluye la posibilidad que el RN desarrolle posteriormente un hipotiroidismo; este retraso en la elevación de la TSH se ha observado en RN prematuros y en gestantes con hipotiroidismo autoinmune, que estuvieran recibiendo tratamiento con hormona tiroidea.

Recomendaciones para la madre con hipotiroidismo, desde antes de la gestación:

a) Estudiar la función tiroidea si la madre desea un embarazo.

b) Controlar la función tiroidea al confirmarse el embarazo.

c) Controlar los niveles de TSH, T4 y anti-TPO: A la 6ª semana, entre la 16ª y 20ª semana y entre la 28ª y 32ª semana de gestación. El 95% de las embarazadas tiene un valor de TSH menor de 2.5 mU/L; aquellas gestantes cuya TSH se encuentra por encima de este valor, aunque esté dentro del rango normal (0.45-4.5 mU/L), tienen mayor riesgo de progresar a hipotiroidismo. Por ello, el objetivo durante el embarazo es mantener la TSH < 2.5 mU/L durante el primer trimestre y < 3 mU/L durante el segundo y tercer trimestres.

Tanto la Asociación Americana de Tiroides como la Sociedad de Endocrinología recomiendan que el nivel de TSH esté entre 0.1 y 2.5 mIU/L, en el primer trimestre de la gestación; si es mayor al límite superior, recomiendan iniciar la terapia con levotiroxina.

Se ha recomendado también, después del primer control de TSH en el primer trimestre de embarazo, evaluar sus niveles cada 4 a 6 semanas, manteniendolo inferior a 2.5 mU/L en el primer trimestre y menor a 3 mU/L posteriormente, mientras el valor de T4 libre permanezca en la mitad superior de los rangos de referencia.

d) Se debe incrementar aproximadamente un 30% la dosis de levotiroxina a las gestantes con hipotiroidismo conocido, pues los requerimientos de hormona tiroidea aumentan aproximadamente 30% durante la gestación.

e) Al finalizar el embarazo se debe reducir la dosis de levotiroxina a la que se usaba antes de la concepción y hacer control de la función tiroidea en seis semanas.

Recomendaciones para la madre con hipotiroidismo no reconocido o no tratado:

Es la situación más grave, ya que pueden aparecer complicaciones fetales y maternas.

El manejo es el siguiente:

a) Tratar con levotiroxina a la gestante hasta conseguir normalizar los niveles de TSH.
b) Determinar el nivel y tipo de anticuerpos en suero materno.
c) Controlar la función tiroidea cada 4 semanas.

Pesquisa neonatal:

La TSH en el recién nacido alcanza sus valores máximos a los 30 minutos del nacimiento (hasta 80-100 mU/mL), para descender en los días siguientes, llegando a valores inferiores a los 20 mUI/mL a las 48 horas de vida. Por este motivo, la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito mediante la determinación de la TSH se realiza a las 48-72 horas de vida.

Al nacimiento, varios cambios ocurren estimulando la producción hormonal tiroidea; el cambiar de un ambiente intratuterino caliente a otro extrauterino frío, promueve la secreción hipotalámica de tiroliberina que estimula la secreción hipofisaria de TSH, la cual alcanza su pico (aproximadamente 80 mUI/mL) a los 30 minutos después del nacimiento, disminuyendo sus niveles entre el tercer y quinto día de vida.

La TSH estimula la producción tiroidea de T4 por el neonato, la cual alcanza su pico a las 48 horas de vida (T4 de 16 ug/dL y T4 libre de 7 ng/dL), disminuyendo sus niveles después de varios días a semanas.

Teniendo en cuenta que la pesquisa neonatal se realiza al 2º a 3º día de vida y que se han observado elevaciones tardías de TSH en los hijos de madres con tiroiditis de Hashimoto, el momento óptimo de hacer un control es a la segunda semana de vida.

Si el hipotiroidismo transitorio neonatal apareció también en gestaciones anteriores o se trata de un RN pretérmino, se adelantará la determinación de TSH y T4L séricas (con anticuerpos antitiroideos) entre el 3º y 5º día de vida.

TSH ≥ 10 mUI/mL en la pesquisa:

Si en la pesquisa el RN presenta valores de TSH ≥ 10 mUI/mL, se debe confirmar el nivel sérico de TSH, junto con los valores de T4L y anticuerpos antitiroideos:

* Si la TSH sérica es ≥ 6 mUI/mL (o según el valor de laboratorio ajustado a la edad):

I) Si es cercana a este límite superior, se repetirá el control de TSH y T4L al 3º-5º día para nuevamente decidir.

II) Si la TSH es ≥ 10 mUI/mL, se valorará el inicio de tratamiento mediante la administración de levotiroxina por vía oral, a una dosis inicial de 5-7.5 µg/kg/día (o de 10 µg/kg/día si la TSH se encuentra por encima de 20 mUI/mL), siendo recomendable efectuar un control de la función tiroidea entre la 1ª y 2ª semana de vida, para ajustar el tratamiento según el nivel de la T4L y posteriormente (en 4 semanas) según los valores de T4L, TSH y anticuerpos antitiroideos.

* Si la TSH sérica es < 6 mUI/mL (o según el valor de laboratorio ajustado a la edad):

I) Si los anticuerpos antitiroideos son negativos, el RN puede darse de alta.

II) Si son positivos, se controlarán la TSH, T4L y anticuerpos antitiroideos en 2 a 4 semanas.

TSH normal en la pesquisa:

La normalidad de las cifras de TSH a las 48-72 horas de vida no excluye la posibilidad que el RN hijo de madre con tiroiditis de Hashimoto desarrolle posteriormente hipotiroidismo.

Es recomendable realizar un control a las 2-4 semanas de TSH, T4 y anti-TPO, especialmente en RN prematuros y en gestantes con tiroiditis de Hahimoto que estuvieran recibiendo hormona tiroidea:

* Si los valores son normales (TSH < 6 mUI/mL y anticuerpos antitiroideos en claro descenso) y no se requirió de tratamiento, el seguimiento puede ser interrumpido.

* En el caso en que el paciente estuviera recibiendo tratamiento se debe valorar la interrupción del seguimiento cuando las concentraciones de anticuerpos (preferiblemente anti-TPO) se normalicen o estén en claro descenso y cerca de la normalidad.
Mientras tanto, se debe controlar la función tiroidea del niño cada 4-6 semanas hasta que éstos desaparezcan o estén cerca de la normalidad (generalmente antes de los 6 meses).

Los neonatos pretérmino, particularmente los nacidos antes de las 34 semanas de gestación, presentan niveles bajos de T4, en comparación a los neonatos a término, consecuencia de la suspensión abrupta de la transferencia de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta, además de la inmadurez del eje hipotalámico hipofisario tiroideo en los prematuros, determinando un incremento ligero o ausente de la T4, en respuesta al pico de la TSH después del nacimiento, condición denominada “hipotiroxinemia de la prematurez”, la cual es transitoria y benigna, resolviéndose gradualmente, en varias semanas, con la maduración del eje hipotalámico hipofisario tiroideo del neonato.

Referencias bibliográficas:

1) Sitoris G, Veltri F, Kleynen P, Cogan A, Belhomme J, Rozenberg S et al. The Impact of Thyroid Disorders on Clinical Pregnancy Outcomes in a Real-World Study Setting. Thyroid 2020; 30 (1): 106-115.
2) Karcaaltincaba D, Ozek M, Ocal N, Calis P, Inan M, Bayram M. Prevalences of subclinical and overt hypothyroidism with universal screening in early pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2020; 301 (3): 681-686.
3) Lage M, Vora J, Hepp Z, Espaillat R. Levothyroxine Treatment of Pregnant Women with Hypothyroidism. Adv Ther 2020; 37: 933-945.
4) Sullivan S. Hypothyroidism in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2019; 62 (2): 308-319.
5) Shrestha A, Tripathi P, Dongol A. Pregnancy Outcomes in Patients with Hypothyroidism. Kathmandu Univ Med J 2019; 17 (65): 57-60.
6) Korevaar T, Derakhshan A, Taylor P, Meima M, Chen L, Bliddal S et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2019; 322 (7): 632-641.
7) Taylor P, Lazarus J. Hypothyroidism in Pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am 2019; 48: 547-556.
8) Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. Neoreviews 2020; 21 (1): e30-e36.

RECIÉN NACIDO HIJO DE MADRE HIPERTIROIDEA

La tirotoxicosis durante la gestación debe ser adecuadamente manejada y controlada para prevenir las complicaciones maternas y fetales. La evaluación de la función tiroidea en la gestante representa un desafío por las adaptaciones fisiológicas asociadas con el embarazo y más aún por el tratamiento con drogas antitiroideas.

La tirotoxicosis en la gestante generalmente tiene origen autoinmune (enfermedad de Graves-Basedow), siendo importante su diagnóstico, para conservar el bienestar de la embarazada, del feto y neonato.

Enfermedad de Graves-Basedow en la gestante:

La enfermedad de Graves-Basedow (EG) constituye la causa más frecuente de hipertiroidismo durante la gestación y su incidencia se sitúa en el 0.1 a 0.4% de todos los embarazos. En ausencia de tratamiento, puede provocar hipertiroidismo fetal en un alto porcentaje de los casos, siendo responsable de aborto, parto prematuro y en el recién nacido, de bajo peso al nacer, fallo cardiaco precoz, etc.

Todo feto y neonato de madre con EG tratada, incluso de forma óptima, tiene riesgos de disfunción tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo), haciéndose imprescindible un manejo multidisplicinario que incluya un obstetra entrenado en ecografía fetal, un endocrinólogo, un neonatólogo y un pediatra endocrinólogo.

Respecto al momento en que conviene iniciar el estudio de la gestante, se tomará en cuenta que la glándula tiroidea fetal comienza secretando hormonas a la 12ª semana, aunque su respuesta a la TSH empieza recién a la 20ª semana.

Es importante considerar las moléculas maternas que atraviesan la placenta y pueden incidir sobre el feto:

Moléculas	Traspaso placentario
TRH	++++
TSH	-
T4L	+
T3L	-
Fármacos antitiroideos	+++
Anticuerpos antitiroideos (IgG) y anti-receptor de TSH (TSI y TBI)	+++

Los fármacos antitiroideos ejercen su efecto sobre la tiroides fetal induciendo, dosis dependiente, la inhibición de la síntesis de hormonas (hipotiroidismo) durante unos pocos días (menos de una semana).
También se ha descrito una mayor probabilidad de malformaciones en el feto con el metimazol (aplasia cutis, fístula traqueoesofágica, sordera, hipotelia, atelia, atresia de coanas, retraso de desarrollo); es por ello que el fármaco más empleado durante la gestación es el propiltiouracilo (PTU).

Por otro lado, la influencia de las hormonas maternas (TSH, T4 y T3 libres) sobre la tiroides fetal es escasa, pero sí es importante el efecto de los anticuerpos anti-receptor de TSH (TSI -estimulantes - y en menor grado, TBI - inhibidores -), causando hipertiroidismo fetal independientemente del estado tiroideo materno.

Disfunción tiroidea en el feto de madre hipertiroidea por EG:

1) Eutiroidismo.- Transitorio o no, por falta del traspaso de los anticuerpos y del fármaco antitiroideo materno, o efecto compensatorio de ambos.

2) Hipotiroidismo.- Con o sin bocio, secundario al tratamiento materno con antitiroideo. También puede ser provocado por el predominio de los anticuerpos anti-receptor de TSH bloqueantes (TBI), causantes de un estado de hipotiroidismo neonatal en ausencia de bocio. En el primer caso el hipotiroidismo cesa en pocos días y aparece el hipertiroidismo en 4 a 10 días; en el segundo caso puede haber situación de eutiroidismo o hipotiroidismo con posterior hipertiroidismo en 4 a 6 semanas.

3) Hipertiroidismo.- Con o sin bocio, debido al predominio de anticuerpos anti-receptor de TSH estimulantes (TSI), fundamentalmente durante el tercer trimestre de gestación. Puede aparecer en una segunda fase, después de hipotiroidismo, a los 4 a 10 días (si predominó el fármaco antitiroideo materno) o a las 4 a 6 semanas (si predominaron los anticuerpos bloqueantes - TBI -). Su duración varía de 3 a 12 semanas (máximo de 20 semanas); a las 48 semanas todos los pacientes deben ser eutiroideos.

Después del nacimiento, los niveles del antitiroideo materno se aclaran en pocos días, mucho antes que los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, por lo que es importante la vigilancia clínica y analítica del neonato ya que, en situación de eutiroidismo fetal, éste puede acabar desarrollando hipertiroidismo en los días siguientes.

Existen otras dos causas de hipertiroidismo neonatal, poco frecuentes:

* El hipertiroidismo hereditario por mutaciones activadoras de la subunidad alfa de la proteina G en el síndrome de McCune-Albright.

* El hipertiroidismo por mutaciones activadoras del receptor de la TSH.
En ambos casos suelen existir antecedentes de madre hipertiroidea, pero en ausencia de anticuerpos estimulantes (TSI).

Recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves:

Historia obstétrica:

1) Buscar signos fetales de hiperfunción tiroidea en las ecografías realizadas durante los últimos meses de la gestación:
- Aumento de vascularización tiroidea (primer signo).
- Bocio.
- Taquicardia fetal > 160/minuto.
- Restricción del crecimiento intrauterino.
- Amenaza de parto prematuro.
- Hidrops fetal o edemas generalizados (forma grave).

2) Preguntar por la toma de antitiroideos y dosis. La disfunción tiroidea es dosis dependiente (riesgo mayor de hipotiroidismo si la dosis de propiltiouracilo es superior a 150 mg/día).
Si la madre tomó metimazol o carbimazol, existe riesgo de malformación fetal.

Manifestaciones del hipertiroidismo neonatal:

Los signos clínicos de hipertiroidismo pueden aparecer algunos días después de nacer, cuando ya ha desaparecido de la circulación la droga antitiroidea recibida por la madre, si es que ésta fue tratada.
Es una patología infrecuente, cuya incidencia se estima en 1:25.000 a 1:50.000.

Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas e inicialmente podrían atribuirse a infecciones virales congénitas o sepsis si no existe el antecedente de EG en la madre.

Manifestaciones clínicas:
- Bocio (puede llegar a provocar compresión traqueal y esofágica).
- Taquicardia.
- Hipertensión arterial.
- Insuficiencia cardiaca.
- Prematuridad.
- Retardo del crecimiento intrauterino.
- Vómitos, diarrea.
- Escasa ganancia ponderal, pérdida de peso.
- Hipertermia.
- Rubor.
- Ictericia.
- Hepatomegalia y esplenomegalia.
- Irritabilidad, hiperexcitabilidad, temblor.
- Mirada fija, retracción palpebral, proptosis.
- Trombocitopenia.

El exceso de hormonas tiroideas durante el periodo neonatal puede interferir con el crecimiento y maduración cerebral, con secuelas neuro-anatómicas y en el neurodesarrollo. Además las hormonas tiroideas pueden aumentar la osteogénesis y de esta manera producir craneosinostosis.

Manifestaciones del hipotiroidismo neonatal:

- Bocio (infrecuente).
- Bradicardia.
- Somnolencia.
- Pérdida de peso.
- Estreñimiento / Retraso en la evacuación del meconio.
- Ictericia.
- Hipotonía.
- Baja implantación del cabello.
- Dificultades para la alimentación.
- Llanto ronco.
- Piel seca.

Exploración física:

1) Peso y longitud al nacer y evolución.
2) Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura y estado de la piel.

3) Cabeza / Cuello:
- Fontanelas y suturas: Craneosinostosis en casos graves de hipertiroidismo de comienzo fetal (madres no tratadas).
- Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo pueden causar bocio.
En los casos graves se compromete la respiración y puede ser necesaria la intubación.
- Llanto ronco en el hipotiroidismo severo.
4) Caderas: En casos de hipertiroidismo materno precoz y prolongado, hay riesgo de displasia de caderas.

Exámenes complementarios iniciales:

1) Laboratorio:
Determinación venosa de TSH, T4 libre, T3 y anticuerpos anti-receptor de TSH estimulantes (TSI), entre el 3º - 5º día de vida, o al nacimiento si está sintomático, en los hijos de madres con antecedentes de EG pasada o presente y anticuerpos anti-TSH positivos en el tercer trimestre, o si se desconoce los valores de los mismos durante la gestación.

2) Ecografía-doppler tiroidea:
Si el neonato presenta bocio.

Se ha reportado que el 36% de los recién nacidos hijos de madres con EG puede presentar alguna alteración hormonal, en los primeros siete días de vida; sin embargo, se diagnostica hipertiroidismo neonatal en pocos casos, siendo ocasional el diagnóstico de hipertirotropinemia transitoria.

Conducta - Eutiroidismo inicial:

a) Eutiroidismo permanente por no haber efecto del tratamiento antitiroideo materno ni traspaso suficiente de anticuerpos anti-receptor de TSH estimulantes.

b) Eutiroidismo transitorio por una combinación compensatoria del tratamiento antitiroideo materno y/o anticuerpos bloqueantes y los anticuerpos anti-receptor de TSH estimulantes; por tanto, esta situación requiere seguimiento por una posible evolución a hipertiroidismo.

Conducta - Hipotiroidismo inicial:

En general no precisa tratamiento dado que es transitorio.
En casos de bocio o hipotiroidismo prolongado (predominio probable de anticuerpos anti-receptor de TSH bloqueantes) puede valorarse el tratamiento sustitutivo con levotiroxina a 5-7.5 ug/kg/día, una vez al día.

Conducta - Hipertiroidismo inicial:

Causado por el predominio del efecto de los anticuerpos anti-receptor de TSH estimulantes (TSI) sobre los bloqueantes y el tratamiento antitiroideo maternos.
Su duración varía entre 3 y 12 semanas (hasta 20 semanas) y termina en fase de eutiroidismo permanente.
Una duración mayor en ausencia de anticuerpos TSI debe hacer sospechar mutaciones activadoras de la subunidad alfa de la proteina G en el síndrome de McCune-Albright o mutaciones activadoras del receptor de la TSH.

La presencia de anticuerpos anti-receptor de TSH estimulantes (TSI) en sangre de cordón se correlaciona estrechamente con el riesgo de desarrollar hipertiroidismo neonatal en las siguientes dos semanas.

Los niveles de TSH y T4L en sangre de cordón no tienen valor predictivo sobre el riesgo de hipertiroidismo neonatal, ya que simplemente reflejan la situación tiroidea fetal.

*** Neonato de bajo riesgo:**
Habitualmente no necesitan seguimiento después de las dos semanas de vida (una vez comprobado que están sanos y la función tiroidea es normal).

*** Neonato de alto riesgo:**
En los niños cuyas madres no tomaban antitiroideos el diagnóstico se suele hacer entre el 1º y 3º día de vida, mientras que entre los hijos de las que sí tomaban, el hipertiroidismo aparece entre el 5º y el 15º día (la duración del metimazol es de 3 días, mientras que la del PTU es de 24 h).

El 95% de los niños que desarrollan hipertiroidismo neonatal lo hacen durante el primer mes de vida (sobre todo en las dos primeras semanas).

El tratamiento del hipertiroidismo se debe instaurar tan pronto como la enfermedad se haga evidente. Se iniciará si existen niveles de T4L elevados o si existe clínica.

La lactancia materna no está contraindicada porque el paso de anticuerpos a la leche materna es muy pequeño.

* Criterios de ingreso hospitalario:
- Constatación previa de tirotoxicosis fetal.
- Madres con tratamiento antitiroideo en el momento del parto.
- Madres con títulos elevados de anticuerpos TSI.

* Tratamiento: Sintomático + Antitiroideo (metimazol).

- Tratamiento sintomático de las manifestaciones adrenérgicas (taquicardia, temblor): Propranolol 1-2 mg/kg/día, cada 8 horas durante los primeros 7 a 14 días.
En casos de insuficiencia cardiaca, éste debe ser sustituido por digoxina.

- Antitiroideo: Inhibe la síntesis de hormonas tiroideas, pero no impide la liberación de la T3 y T4 acumuladas en el coloide, por lo que es efectivo después de 1 a 2 semanas de tratamiento.
Antitiroideo de elección: Metimazol a 0.5-1 mg/kg/día, cada 8 horas.
Alternativa: Propiltiouracilo a 5-10 mg/kg/día, cada 8 horas.

Alternativas:
- Solución de lugol.- Bloquea la liberación de hormonas del coloide e inhibe la organificación del yodo: 1 gota (8 mg) cada 8 horas, en combinación con los otros fármacos.

- En casos severos, donde se requiere una eficacia inmediata debido a que el efecto de los antitiroideos se demora 24 a 36 horas, puede utilizarse prednisona a 2 mg/kg/día (inhibe la secreción de hormonas tiroideas en la EG e inhibe la desyodasa tipo 1, responsable de la conversión periférica de T4 a T3).

Los efectos secundarios del metimazol se observan en el 28% de los niños; la mayoría son leves, como discreta elevación de las enzimas hepáticas, leucopenia transitoria, síntomas
gastrointestinales, erupción cutánea, artralgias o mialgias.
En el 0.5% pueden aparecer problemas graves, como agranulocitosis, síndrome de Stevens Johnson, daño hepático o vasculitis.

* Control clínico: La eficacia de los antitiroideos tarda 24 a 36 horas. Si entonces persisten los signos y síntomas, se aumenta un 50% la dosis del antitiroideo y del yodo.

* Control analítico: T4L, T3, TSH y TSI (anticuerpos estimulantes) cada 2 semanas.

* Duración del tratamiento: Dos a tres meses o antes si los TSI son negativos.

Recomendaciones:

* Los hijos de madres con EG, presente o pasada, tienen riesgo de desarrollar hipertiroidismo fetal o neonatal, con serias consecuencias para su salud.
* Pueden presentar hipotiroidismo transitorio o malformaciones congénitas secundarias a la medicación materna.
* Tanto las gestantes como sus hijos en los primeros meses de vida necesitan un seguimiento cuidadoso.
* La determinación de anticuerpos anti-receptor de TSH estimulantes (TSI) en la gestación o en sangre de cordón es muy útil para discriminar los recién nacidos de alto o bajo riesgo de desarrollar hipertiroidismo.
* Está indicado el seguimiento de los hijos de madre con EG, pasada o activa, con o sin tratamiento, especialmente si tiene anticuerpos persistentes.
* Se debe iniciar y apoyar la lactancia materna en todos los recién nacidos de madre con EG, incluso si la madre está tomando una droga antitiroidea.

Referencias bibliográficas:

1) Andersen S, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020: 414.
2) Marín S, Infante M, Samaniego C, Montejo M, Escribano C, Izquierdo R et al. Follow-up of infants born to mothers with autoinmune thyroid disease. What should not be screened? Endocrinol Diabetes Nutr 2020; 67 (3): 172-178.
3) Kobaly K, Mandel S. Hyperthyroidism and Pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 2019; 48 (3): 533-545.
4) Goecke C, Grob F. Newborn of mothers with Graves' disease. Rev Chil Pediatr 2018; 89 (6): 753-760.
5) Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C. Graves' disease and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris) 2018; 79 (6): 636-646.
6) Ares S, Temboury C, Chueca M, Grau G, Alija M, Caimari M et al. Recommendations for the diagnosis and follow up of the foetus and newborn child born to mothers with autoimmune thyroid disease. Ann Pediatr 2018; 89 (4): 254.

DIPROFEN® FLU

FUERTE

IBUPROFENO 200 MG - PSEUDOEFEDRINA 30 MG



Controla la FIEBRE y la inflamación... pero sobre todo elimina la CONGESTIÓN

Línea PEDIÁTRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

FENILCETONURIA (PKU)

Definición:

La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo, de herencia autosómica recesiva, que resulta de la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual normalmente convierte la fenilalanina en tirosina.

Importancia:

Cuando no es tratada, la PKU provoca retraso mental severo, microcefalia y convulsiones.
Si el tratamiento es oportuno, los niños con PKU presentan un desarrollo normal, por lo que es muy importante su detección temprana mediante el programa de pesquisa neonatal.

Epidemiología:

A nivel mundial, en los últimos 50 años, la PKU ha sido la condición metabólica más pesquisada en recién nacidos.
La prevalencia de PKU en USA es de aproximadamente 1/11.400 a 1/15.000 nacidos vivos.

Fisiopatología:

Es variable la disminución de la actividad de fenilalanina hidroxilasa, enzima hepática que convierte la fenilalanina en tirosina.
La acumulación de fenilalanina o hiperfenilalaninemia, si no es tratada provoca daño cerebral irreversible.
Los cambios neuropatológicos que se han reportado por la acumulación de fenilalanina son:
* Hipomielinización y gliosis en los sistemas que normalmente mielinizan.
* Degeneración progresiva de la sustancia blanca cerebral.
* Retraso en el desarrollo de la corteza cerebral.

Clínica:

Los niveles elevados de fenilalanina son neurotóxicos, causando deficiencias en las funciones ejecutivas y síntomas neuropsiquiátricos.

Cuando los afectados de PKU no son tratados presentan retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, convulsiones, alteraciones en la habilidad de recordar, planear y organizar; además de diversos síntomas psiquiátricos, incluyendo conducta aberrante, depresión, ansiedad y calidad de vida disminuida que crea cambios sociales significativos.

Comorbilidades:

En los pacientes con PKU que no son tratados se ha descrito en el transcurso de los años, una mayor frecuencia de diversas comorbilidades: Eccema, cefalea, asma, enfermedades mentales, ansiedad, problemas neurológicos, hiperactividad y letargo. Por otro lado, una menor prevalencia de obesidad e hipertensión arterial.

Fenilcetonuria transitoria:
Los trastornos del metabolismo de la fenilalanina, en la mayoría de los casos, se deben a condiciones genéticas; sin embargo, en algunos casos (infrecuentes) son trastornos transitorios de hiperfenilalaninemia, secundarios a una maduración tardía del sistema enzimático de hidroxilación, especialmente en los RN pretérmino.
No deja secuelas, pero por los valores altos de la fenilalanina en sangre, se recomienda restringir este aminoácido en la dieta.

Fenotipos, según el nivel de fenilalanina sanguínea en el RN:

* Hiperfenilalaninemia leve: Fenilalanina < 6 mg/dL (< 360 umol/L).
* PKU leve: Fenilalanina 6-10 mg/dL (360-600 umol/L).
* PKU moderada: Fenilalanina 10-20 mg/dL (600-1.200 umol/L).
* PKU clásica: Fenilalanina > 20 mg/dL (> 1.200 umol/L).

Es importante conocer los niveles sanguíneos de fenilalanina, ya que son orientativos para iniciar el tratamiento nutricional.
En los lactantes con valores de fenilalanina > 10 mg/dL (> 600 umol/L), debe indicarse la terapia nutricional tan pronto como sea posible.
En aquellos que presenten niveles de fenilalanina entre 6 y 10 mg/dL (360-600 umol/L), es conveniente indicar el tratamiento, por sus potenciales beneficios.

Tratamiento:

El tratamiento tiene como objetivo disminuir los niveles sanguíneos de fenilalanina, mediante una dieta baja en fenilalanina, restringida en proteínas naturales y complementada con suplementos de aminoácidos libres de fenilalanina.

Cuando se diagnostica, las concentraciones de fenilalanina se encuentran elevadas en los recién nacidos, por lo que debe temporalmente suspenderse su ingesta (proteínas presentes en la leche), para asegurar una rápida disminución de los niveles de fenilalanina; posteriormente las proteínas naturales se reintroducen en forma gradual.

Una nutrición adecuada, precoz e intensiva es crucial entre los cuidados médicos de los neonatos con PKU, para permitir un crecimiento y neurodesarrollo normales.

Los recién nacidos pretérmino que requieren la administración de nutrición parenteral, por los pequeños volúmenes que reciben por vía oral, requieren una mezcla de aminoácidos sin fenilalanina.

En los primeros días de vida se ofrece leche materna o una leche de fórmula infantil, preferentemente de aminoácidos, libre de fenilalanina, hasta el inicio de la alimentación complementaria.

Los lactantes con PKU son tratados con una dieta baja en fenilalanina, suplementada con aminoácidos libres sin ese aminoácido.

La alimentación complementaria debe iniciarse entre los 4 meses (recomendación de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición) y 6 meses de edad (recomendación de la OMS).

En pacientes mayores se puede indicar la tetrahidrobiopterina, aprovechando que entre el 20 y el 50% de los pacientes con PKU se benefician de la acción de este cofactor sobre la fenilalanina hidroxilasa, aumentando su actividad enzimática, consecuentemente disminuyendo las concentraciones de fenilalanina y de esa forma, mejorando el funcionamiento neurocognitivo.

Referencias bibliográficas:

1) Weiss K, Lotz A, Dokoupil K, Maier E. Management of three preterm infants with phenylketonuria. Nutrition 2020; 71: 110619.
2) Vardy E, MacDonald A, Ford D, Hofman D. Phenylketonuria, Co-morbidity and Ageing: a review. J Inherit Metab Dis 2020; 43 (2): 167-178.
3) Evers R, van Vliet D, van Spronsen F. Tetrahydrobiopterin treatment in phenylketonuria. J Inherit Metab Dis 2020; 43 (2): 189-199.
4) Beazer J, Breck J, Eggerding C, Gordon P, Hacker S. Strategies to engage lost to follow-up patients with phenylketonuria in the United States. Mol Genet Metab Rep 2020; 23: 100571.
5) Pinto A, Adams S, Ahring K, Allen H, Almeida M, Garcia D et al. Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe. Mol Genet Metab Rep 2018; 18: 39-44.
6) Yuskiv N, Potter B, Stockler S, Ueda K, Giezen A, Cheng B et al. Nutritional management of phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency in pediatric patients. Orphanet J Rare Dis 2019; 14 (1): 7.
7) Salamanca B, López M, Martín C. Transient phenylketonuria in premature infants. Nutrition 2019; 59: 180-181.

MUCOLITIC®

HEDERA HELIX 36,5 MG

Elimina la tos naturalmente



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

Los procesos que determinan el dimorfismo sexual comprenden dos etapas:
* Indiferenciada: Las primeras 6 semanas post-concepción.
* Diferenciada: La cual sigue dos pasos consecutivos:
- Diferenciación gonadal: Define si el tejido gonadal primitivo será testículo u ovario.
- Diferenciación genital: Desarrollo de genitales internos y externos en uno u otro sentido.

En todo este proceso pueden distinguirse diversos tipos de sexo:
* Sexo genético: Genes de diferenciación sexual en cromosomas sexuales y autosómicos.
* Sexo gonadal: Testículos u ovarios.
* Sexo genital: Genitalidad interna y externa.
* Sexo de crianza: Por la educación recibida durante la infancia.
* Sexo social: Por el comportamiento sexual.

Embriología y fisiología:

I) Primeras 6 semanas post-fecundación:

El embrión es aún indiferenciado y tiene capacidad para desarrollar estructuras sexuales tanto femeninas como masculinas, ya que posee:

a.- Gónada indiferenciada, configurada por:

* Ribete o pliegue gonadal: Con potencial para ser tanto testículo como ovario.
* Células germinativas primordiales: Que penetran en el ribete y dan lugar, posteriormente, a espermatocitos u ovocitos.

b.- Genitales internos indiferenciados, de dos tipos y en pares a cada lado:

* Conductos de Wolff: Futuros epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores.
* Conductos de Müller: Futuras trompas de Falopio, útero y 2/3 internos de vagina.

c.- Genitales externos indiferenciados:

* Tubérculo urogenital: Futuro pene o clítoris.
* Pliegues genitales o labioescrotales: Futuro escroto o labios mayores.
* Seno o membrana urogenital.

II) A partir de la 7ª semana:

Comienza la diferenciación sexual, proceso que requiere:
1) El desarrollo gonadal (diferenciación gonadal), seguido de:
2) El desarrollo genital, una vez que tiene lugar la secreción de hormonas por parte de la gónada diferenciada: Diferenciación genital o diferenciación sexual propiamente dicha.

1.- Diferenciación gonadal:

Se requiere de la expresión de genes de diferenciación gonadal para que la gónada indiferenciada se desarrolle como testículo u ovario.

*** Genes de diferenciación testicular:**

Gen	Locus	Clase de proteína	Herencia
ARX	Xp22.13	Factor Transcripción	X
ATRX	Xq13.3	Proteina remodeladora cromatina	X
CBX2	17q25	Proteína polycomb	AR
DHH	12q13.1	Molécula señalización	AD/AR
DMRT1	9p24.3	F.Transcripción	Delección monosómica
GATA4	8p23.1-p22	F.Transcripción	AD
MAMLD1	Xq28	Co-activador transcripcional	X
MAP3K1	5q11.2	Kinasa	AD
NR0B1	Xp21.3	F.Transcripción	Duplicación Xp21.3
NR5A	9q33	F.Transcripción	AD/AR
SOX9	17q24-q25	F.Transcripción	AD
SRY	Yp11.3z 1p35	F.Transcripción	Y Duplicación 1p35
WNT4	1p35 11p13	M.Señalización	Duplicación 1p35
WT1	11p13	F.Transcripción	AD
WWOX	16q23.3-q24.1	oxidoreductasa	AD

* Descenso testicular:

El descenso testicular tendrá lugar en 2 etapas:

a) Etapa transabdominal: Desde el polo inferior renal al anillo inguinal interno.
Estímulo hormonal: Hormona similar a la insulina tipo 3 - INSL-3 -, y su receptor - RXFP2.
El anillo inguinal interno es alcanzado en la 15ª a 16ª semana.

b) Etapa transinguinal: Desciende a través del canal inguinal al escroto.
Estímulo hormonal: Un neurotransmisor que provocaría contracciones rítmicas del gubernaculum testis. Están involucrados factores mecánicos (presión abdominal) y hormonales (testosterona por acción de la LH y también INSL-3).

El proceso de descenso a partir de la 28ª semana, finaliza a la 35ª semana.

*** Genes de diferenciación ovárica:**

Gen	Locus	Clase de proteína	Herencia
MAMLD1	Xq28	Coactivador transcripcional	XR
NR5A1	9q33	F.Transcripción	AD/AR
RSPO1	1p34.3	M.Señalización	AR
SOX3	Xq27.1	F.Transcripción	Duplicación
SOX9	17q24-q25	F.Transcripción	Duplicación
SRY	Yp11.3	F.Transcripción	Traslocación
WNT4	1p35	M.Señalización	AD/AR

2.- Diferenciación genital:

La gónada diferenciada determinará la síntesis hormonal, necesaria para que tenga lugar la diferenciación genital:
- Las hormonas de procedencia testicular tendrán un papel activo en el desarrollo genital masculino.
- Las de procedencia ovárica no tendrán ningún papel, siendo pasivo el desarrollo genital femenino.

Sexo genital masculino:

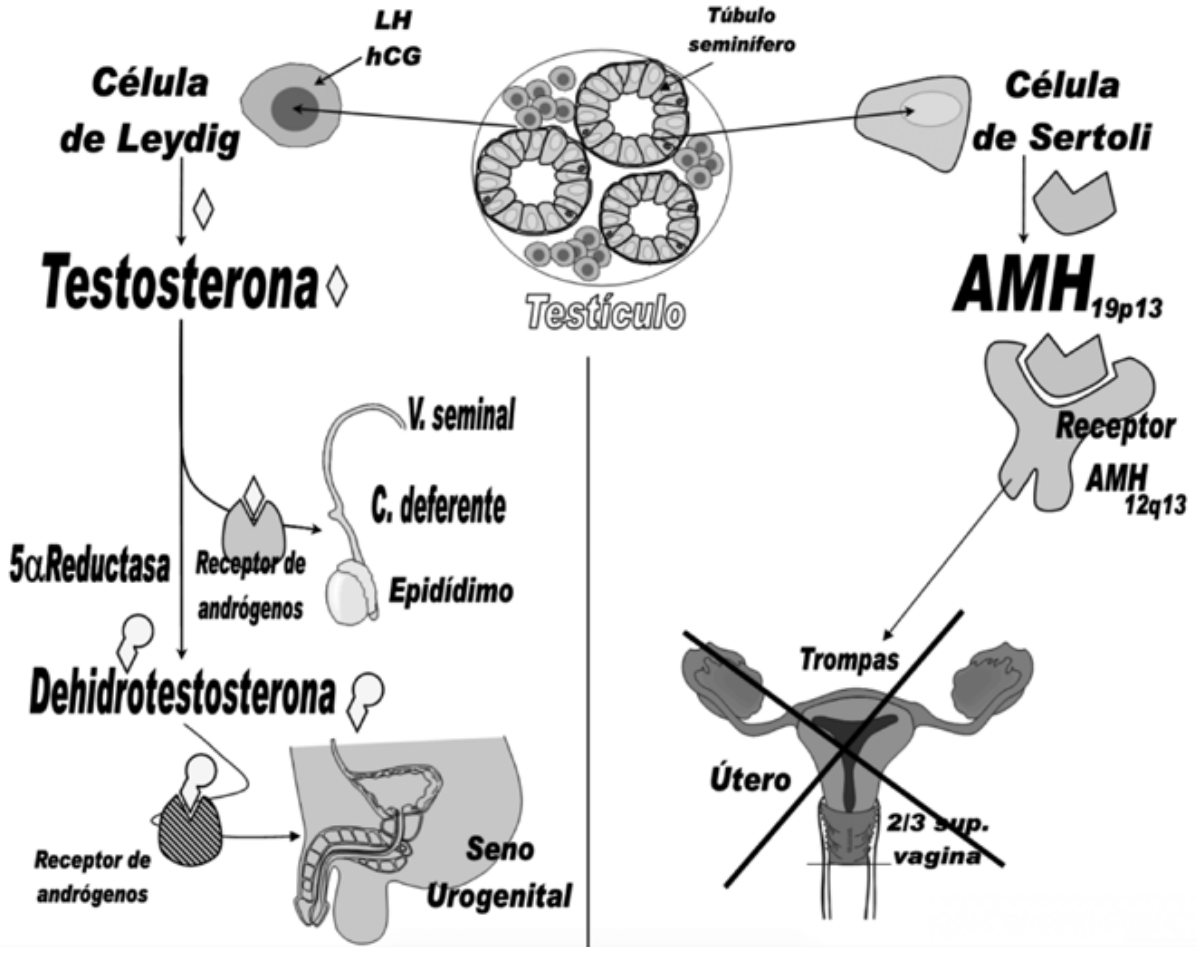
El sexo genital masculino comienza cuando tiene lugar el desarrollo testicular y se inicia con la producción de tres hormonas:

*** Hormona antimülleriana:** Secretada por las células de Sertoli. Produce la regresión de los conductos de Müller (efecto inhibitorio).

*** Testosterona:** Secretada por las células de Leydig. Su síntesis tiene lugar a través de la vía de la esteroidogénesis, bajo el estímulo inicial de la -hCG placentaria y luego la LH hipofisaria fetal. Estimula la diferenciación de los conductos de Wolff hacia epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores.

*** Dihidrotestosterona:** Formada por la 5-alfa reducción de la testosterona. Regula el desarrollo de la próstata y los genitales externos (pene y escroto).

Diferenciación genital masculina:



La biosíntesis de andrógenos en el feto humano procede de los esteroides sexuales adrenales, del precursor dehidroepiandrosterona, el cual es convertido en testosterona a nivel gonadal, la cual posteriormente es transformada a dihidrotestosterona, a nivel genital, hormona que facilita la diferenciación de los genitales externos masculinos.

Por otro lado, en el desarrollo genital participa una vía alternativa o "puerta trasera"; la androsterona, esteroide encontrado a nivel placentario, hepático y adrenal, se convierte en dihidrotestosterona, a nivel del tubérculo genital.

Sexo genital femenino:

El sexo genital femenino parece desarrollarse pasivamente, merced a la ausencia de hormonas de procedencia testicular (testosterona, su derivado dihidrotestosterona y el factor antimülleriano).
Sin embargo, existen otras hormonas circulantes durante este período (placentarias, maternas, adrenales fetales, etc.) que podrían tener cierto papel en el desarrollo genital femenino.
A la 8ª semana los conductos genitales femeninos forman el conducto uterovaginal por la fusión distal y el desarrollo de los dos conductos de Müller, en ausencia de hormona antimülleriana.

De este modo, el aparato reproductor interno femenino deriva de:
* Los conductos de Müller: Formarán las trompas de Falopio y vagina (2/3 superiores).
* El tubérculo urogenital: Formará el clítoris.
* Los pliegues labioescrotales: Formarán los labios mayores.
* El seno urogenital: Expuesto en la superficie (apertura con orificios vaginal y uretral).

Referencias bibliográficas:

1) Reisch N, Taylor A, Nogueira E, Asby D, Dhir V, Berry A et al. Alternative pathway androgen biosynthesis and human fetal female virilization. Proc Natl Acad Sci U S A 2019; 116 (44): 22294-22299.
2) Miller W, Auchus R. The "backdoor pathway" of androgen synthesis in human male sexual development. PLoS Biol 2019; 17 (4): e3000198.
3) O'Shaughnessy P, Antignac J, Le Bizec B, Morvan M, Svechnikov K, Söder O et al. Alternative (backdoor) androgen production and masculinization in the human fetus. PLoS Biol 2019; 17 (2): e3000002.
4) Zirkin B, Papadopoulos V. Leydig cells: formation, function, and regulation. Biol Reprod 2018; 99 (1): 101-111.
5) Mäkelä J, Koskenniemi J, Virtanen H, Toppari J. Testis Development. Endocr Rev 2019; 40 (4): 857-905.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA POR DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA

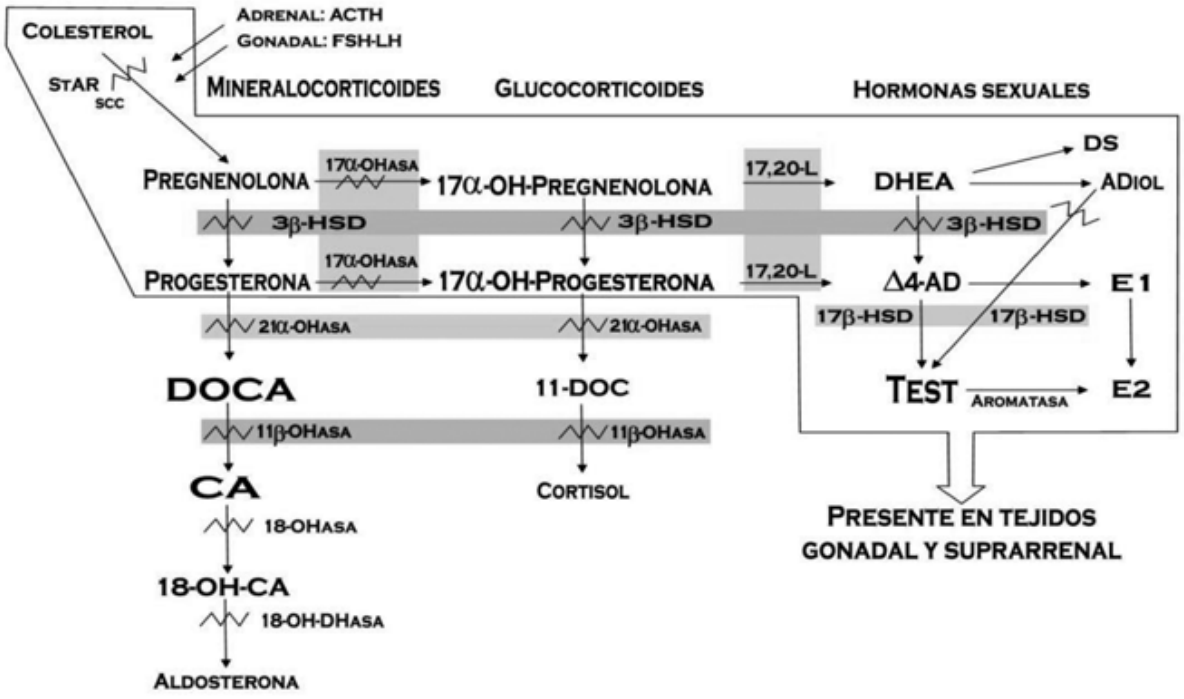
Definición:

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un grupo de trastornos genéticos autosómicos recesivos que afectan la esteroidogénesis en la corteza adrenal.

En el 95% de los casos, la HAC se debe a la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa.

La enzima 21 hidroxilasa es responsable de la conversión de 17 hidroxiprogesterona a 11 desoxicortisol y de progesterona a dexosicorticosterona.

Biosíntesis de hormonas esteroides:



Epidemiología:

La incidencia de HAC a nivel mundial es de aproximadamente 1/15.000 nacimientos, variando en los diferentes grupos poblacionales.

El defecto más frecuente en la HAC es la deficiencia de la 21 hidroxilasa, causada por una mutación en el gen CYP21A2, siendo responsable del 95% de todas las formas de HAC.

La incidencia de la “HAC clásica” varía entre 1/10.000 a 1/20.000 nacimientos.

Desde que se han identificado “formas leves, no clásicas de HAC”, la enfermedad es reconocida como una de las enfermedades genéticas más frecuentes en los humanos.

Tipos de HAC:

* Más del 95% de los casos de HAC son causados por deficiencia de 21 hidroxilasa.
* Aproximadamente el 5% de los casos se debe a la deficiencia de 11 beta hidroxilasa.
* Existen otras formas esporádicas de HAC, como la deficiencia de 3 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, deficiencia de 17 alfa hidroxilasa e hiperplasia adrenal congénita lipoidea, entre otras.

Fisiopatología:

La insuficiencia adrenal por la síntesis alterada de cortisol provoca el aumento de CRH (factor liberador de corticotropina) hipotalámico, consecuentemente la elevación de ACTH (adrenocorticotropina) hipofisaria, causando hiperplasia de las glándulas adrenales y acumulación de los precursores esteroides proximales al bloqueo enzimático. Estos precursores acumulados derivan hacia vías biosintéticas alternativas.

El desequilibrio hormonal se caracteriza por la elevación de la 17 OHP y los andrógenos, con la disminución de las concentraciones de glucocorticoides y en algunos casos de mineralocorticoides.

La HAC está generalmente asociada con la secreción elevada de andrógenos, resultando a veces con síndromes virilizantes, incluyendo ambigüedad genital, pubertad precoz en ambos sexos o síndromes leves de exceso de andrógenos como la pubarca precoz o la aparición de hirsutismo y oligomenorrea en las mujeres.

Hallazgos clínicos:

Los hallazgos clínicos y la severidad de la HAC por deficiencia de 21 hidroxilasa dependen de la naturaleza y severidad del defecto enzimático.

Diversas presentaciones clínicas acompañan el grado de severidad, descritas como diferentes formas de HAC, las cuales son resultado de los desequilibrios hormonales.

La alteración en la producción de cortisol y aldosterona está directamente relacionada a la forma clínica de la enfermedad, que varía desde una “forma clásica o severa” hasta otra “forma no clásica o leve de inicio tardío” de la enfermedad.

La HAC puede incluir una serie de síntomas y signos como pobre alimentación, apatía, falla de medro, vómitos, virilización, exceso de andrógenos, deshidratación, hiperkalemia, hiponatremia, acidosis metabólica, posible crisis perdedora de sal y asignación errónea de género.

El exceso de andrógenos en las niñas con HAC puede causar virilización de los genitales externos, resultando en un cuerpo, conducta y sexualidad alterados, mientras que el exceso de andrógenos en los niños, con genitales externos normales, puede provocar hiperpigmentación, para posteriormente causar pubertad precoz.

Formas de HAC por deficiencia de 21 hidroxilasa:

I) Forma clásica perdedora de sal:

Cursa con pérdida salina que se manifiesta clínicamente como un cuadro de vómitos y deshidratación que conduce a hipotensión, shock y muerte en ausencia de tratamiento.
Se suele presentar entre los 7 y los 14 días de vida.

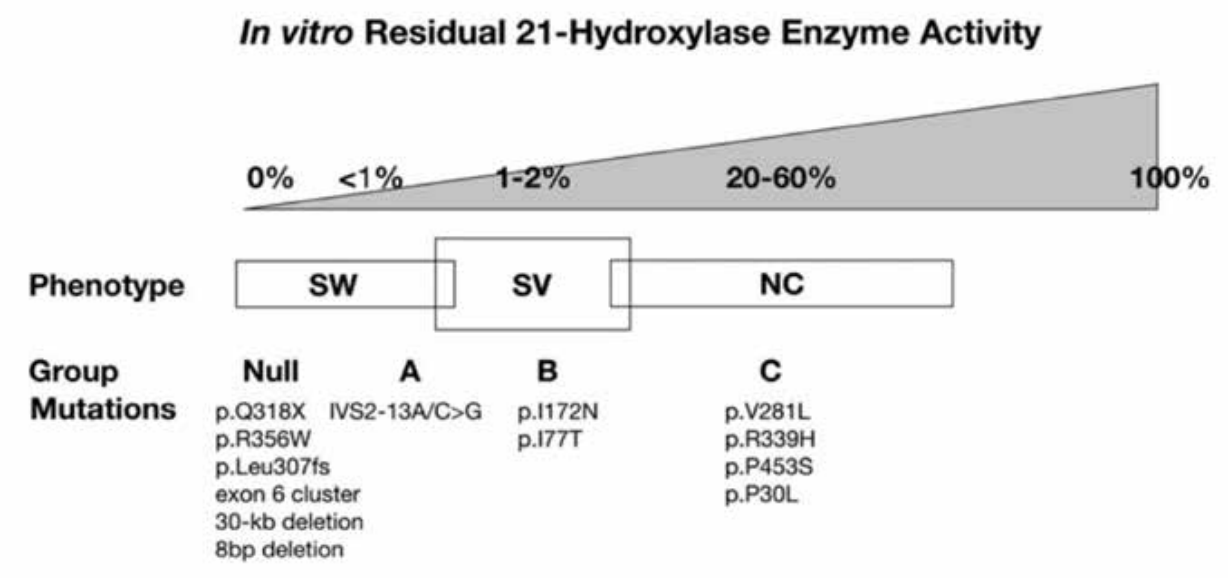
II) Forma clásica virilizante simple:

Puede sospecharse en el recién nacido ante la presencia de genitales ambiguos, criptorquidia bilateral con testes no palpables o macrogenitosomía en el varón.

III) Forma no clásica o de inicio tardío:

El déficit enzimático es parcial; las manifestaciones aparecen en la adolescencia o en la etapa adulta; incluso pueden pasar desapercibidas (forma críptica).
Debe sospecharse en los casos de pubarca precoz, pubertad precoz, clitoromegalia, hirsutismo, oligoamenorrea o hipertensión arterial.

Relación entre las mutaciones del gen CYP21A2 y la actividad de la 21 hidroxilasa:



Laboratorio:

El diagnóstico de HAC se basa en la cuantificación de la 17 OHP, siendo necesaria una segunda determinación cuando su nivel sale elevado en la pesquisa neonatal.

Ecografía:

La ecografía abdominal para determinar el tamaño y morfología de las glándulas adrenales puede ser una prueba complementaria de alto valor diagnóstico en recién nacidos con genitales ambiguos y/o pérdida salina en los que los exámenes de laboratorio resulten equívocos. Permite además observar la existencia de restos müllerianos en el estudio de la ambigüedad genital en pacientes con HAC.

Genética:

Por la excepcionalmente alta homología entre el gen y el pseudogen, más del 90% de las variantes patogénicas resultan de la recombinación intergénica.
Alrededor del 75% de los casos se explican por variantes deletéreas transferidas desde el pseudogen, por conversión génica, durante la mitosis.
Cerca del 20% se debe a entrecruzamientos desiguales durante la meiosis provocando duplicaciones o delecciones en el gen CYP21A2.

Diagnóstico molecular:

El análisis genético molecular de las variantes del CYP21A2 es de gran importancia para confirmar el diagnóstico clínico, predecir el pronóstico y el asesoramiento genético apropiado.

Pesquisa neonatal:

Introducida en la década de 1970, la determinación de 17 OHP se realiza como determinación inicial. Al ser bajas la sensibilidad y la especificidad, es necesario un segundo análisis de la 17 OHP y otras determinaciones de laboratorio, para diagnosticar HAC.

Evaluando el impacto clínico de la pesquisa neonatal de HAC y el costo que significa, se ha evidenciado que los neonatos que se someten al tamizaje requieren menos días de hospitalización y un costo menor que aquellos pacientes en los que no se realizó la pesquisa neonatal. Se ha confirmado que el tamizaje neonatal de HAC es costo - efectivo.

La HAC representa la forma más frecuente de insuficiencia adrenal primaria en lactantes, constituyendo una condición potencialmente mortal que requiere un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno, razones por las cuales se ha recomendado la pesquisa neonatal de HAC, para detectar la forma perdedora de sal y consecuentemente reducir la mortalidad.

Por otro lado, los niños con una forma virilizante simple de HAC por deficiencia de 21 hidroxilasa pueden pasar desapercibidos en el periodo neonatal, de forma que entre los 18 y los 24 meses se iniciará la pubarca. Con la pesquisa neonatal esta posibilidad es muy improbable.

Los niveles de corte de 17 OHP varían según la edad gestacional (EG) y el peso de nacimiento del recién nacido:

* En los neonatos a término y con peso > 2.500 g, la 17 OHP normal es < 10 ng/mL.
* En los RN de 32 a 36 semanas de EG y de 1.500 a 2.500 g, la 17 OHP normal es < 15 ng/mL.

Si el valor de 17 OHP es superior al nivel de corte, se sospecha HAC y se solicitan las concentraciones de cortisol, androstenediona, además otro análisis de 17 OHP.

De forma orientativa se consideran:

* Valores basales > 10 ng/mL o post estímulo (ACTH a dosis altas) de 17 OHP > 100 ng/mL son indicativos de HAC clásica.

* Valores basales de 17 OHP de 2-10 ng/mL o post estímulo de 10-100 ng/mL son sugestivos de HAC no clásica.

* Valores basales < 2 ng/mL o post estímulo < 10 ng/mL son indicativos de paciente no afectado o portador heterocigoto.

Tratamiento de las formas clásicas de HAC:

El reemplazo con un corticosteroide constituye la piedra angular del tratamiento de la HAC.
La hidrocortisona por vía oral es el medicamento de elección en las formas clásicas de HAC.

Es necesario triturar y mezclar la tableta de hidrocortisona con leche, para administrarla.
No se recomienda utilizar prednisolona o dexametasona en pacientes pediátricos, por la asociación con talla baja, pudiendo ser indicadas después de la pubertad.

La hidrocortisona presenta una biodisponibilidad alta; aproximadamente del 94%.
La tasa fisiológica de producción de cortisol endógeno es de 5.7 a 7.4 mg/m2/día, por lo que la dosis recomendada de hidrocortisona es de 10 a 15 mg/m2/día, considerando su biodisponibilidad y metabolismo de primer paso.
La dosis fisiológica debe asegurar un crecimiento normal sin mayores efectos adversos.
Con la hidrocortisona administrada tres veces al día se consiguen valores normales de cortisol sérico en el 60% de los pacientes.

En situaciones de estrés (por ejemplo, infecciones respiratorias o gastrointestinales), se indicarán dosis mayores de hidrocortisona, tres a cinco veces más de la dosis diaria, entre 50-75 mg/m2/día, por vía endovenosa a los enfermos más graves o por vía oral a los que presenten cuadros leves a moderados.
El diagnóstico de crisis adrenal está basado en la clínica que no es específica, incluyendo debilidad, letargo, náuseas, vómitos, shock y ocasionalmente convulsiones.
El tratamiento protocolizado de la crisis adrenal es una emergencia médica.

La fludrocortisona debe administrarse a todos los pacientes con HAC, sin considerar el genotipo / fenotipo. Además, deben administrarse suplementos de sal, 1-3 g al día.

Todos los niños con HAC clásica deben recibir fludrocortisona; a menor dosis en los casos de HAC clásica, forma virilizante pura y dosis más altas en las formas clásicas perdedoras de sal.
El uso de fludrocortisona disminuye el requerimiento diario de corticosteroide y mejora la talla final del niño. La dosis es de 0.05 a 0.2 mg mg/día, no dependiendo del peso del paciente. Su administración se inicia a dosis bajas (tableta triturada), vía oral, una vez al día.

El suplemento de sal, de 1 a 3 g/día es recomendado en las formas clásicas perdedoras de sal, para tratar la hiponatremia, por lo menos durante el primer año de vida, cuando los requerimientos de fludrocortisona son elevados.

El objetivo principal de la terapia es conseguir un reemplazo fisiológico de la deficiencia de cortisol, mientras se suprime la producción excesiva de andrógenos adrenales.

Diferentes regímenes de reemplazo con corticosteroides se han utilizado, siendo la hidrocortisona el recomendado en pediatría, ya que los otros suprimen el crecimiento, al indicarse por tiempo prolongado.

No existe suficiente evidencia que respalde las ventajas de un esquema terapéutico sobre otro; aún se requieren estudios que determinen cuál es la mejor terapia de reemplazo con corticosteroides.

Se han comparado diferentes esquemas de reemplazo con corticosteroides:
* Hidrocortisona, 13.5 mg/m2/día, dividido en tres tomas: 1/3 de la dosis en cada toma.
* Hidrocortisona 15.5 mg/m2/día, dividido en tres tomas: 1/3 de la dosis en cada toma.
* Hidrocortisona 15.5 mg/m2/día, dividido en tres tomas: 1/2 de la dosis por la mañana.
* Hidrocortisona 15.5 mg/m2/día, dividido en tres tomas: 1/2 de la dosis por la noche.

Alternativas:
* Prednisolona 2.4 mg/m2/día, una vez al día.
* Prednisolona, 3 mg/m2/día, dividido en dos tomas.
* Prednisolona, 3.5 mg/m2/día, una vez al día.
* Dexametasona, 0.3 mg/m2/día, una vez al día.

A cualquiera de los anteriores esquemas se agrega fludrocortisona 0.1 mg/día.
Con la finalidad de imitar el ritmo circadiano del cortisol, la terapia con hidrocortisona ha ido optimizándose, modificando sus esquemas a través del tiempo.
Recientemente se ha descrito que la administración de hidrocortisona semeja mejor el ritmo circadiano de cortisol, cuando la dosis diaria se divide en cuatro tomas diarias, no sólo administrándola tres veces al día.
Se ha sugerido el siguiente régimen: Aproximadamente el 38% de la dosis diaria total se debe administrar a las 6 horas; el 22% a las 12 horas; el 17% a las 18 horas y el 22% restante a las 24 horas.
Con la administración del corticosteroide, cuatro veces al día, se evitan las concentraciones subterapéuticas del cortisol, imitando de mejor manera el ritmo circadiano del cortisol.

Manejo de la crisis adrenal:

*** Clínica:**

- Letargo, pobre alimentación, vómitos, shock.
- Diagnóstico basado en la sospecha clínica.
- Antecedente de enfermedad predecesora.

*** Manejo:**

- Mantener la vía aérea, respiración y circulación.
- Restaurar la hidratación endovenosa: Solución salina, 20 mL/kg.
- Continuar con reemplazo de líquidos: 1.5 a 2 veces el volumen de mantenimiento:
Solución salina al medio (al 0.45%) en dextrosa al 5%.
- Corregir la hipoglucemia: Dextrosa al 10%, 5 mL/kg, si se evidencia hipoglucemia.
- Administrar hidrocortisona endovenosa, 50-100 mg/m2 en bolo, continuando con 50-100 mg/m2/día, dividido en 4 dosis (cada 6 horas).
La dosis habitual en neonatos es de 25 mg en bolo, seguido por 5 mg cada 6 horas.

Cirugía genital:

La cirugía genital durante los primeros meses de vida es recomendada para las pacientes de sexo femenino severamente virilizadas (estadios 3 a 5 de Prader).

Objetivos de la cirugía:
* Mejorar la apariencia de los genitales externos (para semejar los genitales femeninos).
* Conservar las funciones sexuales y reproductivas.
* Conseguir un chorro urinario adecuado, sin incontinencia.

La decisión referente a la cirugía correctiva no debe realizarse durante el período neonatal, ya que se ha descrito la regresión parcial en casos de clitoromegalia leve después del inicio de la terapia con hidrocortisona, evitando la necesidad de una corrección quirúrgica extensa.

Asignación de género:

La asignación del género debe hacerla un grupo de expertos (genetista, endocrinólogo, cirujano, psicólogo y trabajador social) en este trastorno endocrino y después de la discusión con los padres del paciente.
A la mayoría de los pacientes con HAC y cariotipo 46XX se asigna el género femenino.

Resumen:

La HAC por deficiencia de 21 hidroxilasa es un trastorno endocrinológico que puede amenazar la vida si no es diagnosticado y tratado oportunamente.

El trastorno tiene expresiones fenotípicas variables, desde una forma sintomática manifiesta con signos de insuficiencia adrenal y virilización en los neonatos de sexo femenino hasta otra forma asintomática.

Con la pesquisa neonatal se puede diagnosticar y tratar oportunamente a los RN afectados, administrando corticosteroides y consecuentemente disminuyendo la mortalidad.

Como el tratamiento de la HAC clásica es continuo, los afectados pueden desarrollar complicaciones como parte de la enfermedad o presentar efectos adversos por la terapia esteroidea prolongada.

Referencias bibliográficas:

1) Torok D. Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Igaz P, Patocs A. Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes. Springer. 2019: 245-260.
2) Carvalho B, Marques C, Santos R, Fontoura M, Carvalho D, Carvalho et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: An Update on Genetic Analysis of CYP21A2 Gene. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2020.
3) Pignatelli D, Pereira S, Pasquali R. Androgens in Congenital Adrenal Hyperplasia. Front Horm Res 2019; 53: 65-76.
4) Fox D, Ronsley R, Khowaja A, Haim A, Vallance H, Sinclair G et al. Clinical Impact and Cost Efficacy of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr 2020: 3476 (19): 31736.
5) Melin J, Parra Z, Michelet R, Truong T, Huisinga W, Hartung N et al. Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Evaluation of Hydrocortisone Therapy in Pediatric Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105 (3): 71.
6) Bereket A. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2019; 11 (1): 1-3.
7) Güran T, Tezel B, Gürbüz F, Selver B, Hatipo Iu N, Kara C et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. Res Pediatr Endocrinol 2019; 11 (1): 13-23.
8) Vats P, Dabas A, Jain V, Seth A, Yadav S, Kabra M et al. Newborn Screening and Diagnosis of Infants with Congenital Adrenal Hyperplasia. Indian Pediatr 2020; 57 (1): 49-55.
9) Cicalini I, Tumini S, Guidone P, Pieragostino D, Zucchelli M, Franchi S et al. Serum Steroid Profiling by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for the Rapid Confirmation and Early Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. Metabolites 2019; 9 (12): 21.
10) Dabas A, Vats P, Sharma R, Singh P, Seth A, Jain V et al. Management of Infants with Congenital Adrenal Hyperplasia. Indian Pediatr 2020; 57 (2): 159-164.
11) Ng S, Stepien K, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020; 3: CD012517.

BROXILIN® DUO
FUERTE
AMOXICILINA 800 MG - ACIDO CLAVULÁNICO 57 MG



El dúo dinámico en las infecciones pediátricas

Línea PEDIÁTRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

HIPOCALCEMIA NEONATAL

Introducción:

El calcio es el ion más abundante en el neonato, jugando un rol importante en la formación ósea, coagulación sanguínea, contractilidad muscular y conducción nerviosa.

Los niveles de calcio están regulados, vía retroalimentación negativa, por la paratohormona, calcitonina y vitamina D.

Los niveles de calcio en el neonato deben ser estrechamente vigilados para evitar complicaciones que afecten el sistema nervioso central así como la función cardíaca y el sistema musculoesquelético.

Hipocalcemia:

Concentración plasmática de Ca total < 8.5 mg/dL o Ca iónico < 4.4 mg/dL (< 1.1 mmo/L).

Pseudohipocalcemia:

- Hipoalbuminemia:

Situación en la que el Ca total se encuentra disminuido cuando los niveles de albúmina se encuentran reducidos (hipoalbuminemia).
Se requiere el cálculo del "calcio corregido":
"Ca corregido = Ca total (mg/dL) + ([4.5-albúmina (g/dL)]x 0.8)".

- Alcalosis respiratoria:

La alcalosis respiratoria aumenta la unión del Ca a la albúmina, disminuyendo su fracción libre: Por 0.1 que incrementa el pH, disminuye el Ca iónico en 0.16 mg/dL o 0.8 mmol/L.

Hipocalcemia neonatal:

La hipocalcemia neonatal suele ser transitoria y debida a factores perinatales como la prematuridad, la asfixia o la diabetes materna.
La etapa neonatal constituye un periodo especial ya que hipocalcemia es un evento frecuente y de etiología diferente según el momento en que acontezca.
En su aparición influyen factores fetales, maternos y nutricionales.

Resulta útil clasificarla según un criterio cronológico:
* Hipocalcemia precoz si se presenta en las primeras 72 horas de vida.
* Hipocalcemia tardía si lo hace después de las 72 horas.

Algunos autores consideran el periodo entre el 2º y el 6º día de vida como "una zona gris", en la que pueden originar hipocalcemia tanto causas precoces como tardías.

Las manifestaciones clínicas habitualmente son inespecíficas en el periodo neonatal.

En general, la hipocalcemia leve y/o de comienzo precoz suele cursar de manera asintomática, mientras que la de inicio tardío suelen ser sintomática.

Los síntomas atribuidos a la hipocalcemia son inespecíficos:
Letargo, vómitos, distensión abdominal, hipotonía, pobre alimentación e irritabilidad.

I) Hipocalcemia neonatal precoz (menos de 72 horas de edad):

Representa una exageración del declinar normal de las concentraciones de calcio que se produce después del nacimiento, en la que intervienen diferentes mecanismos:
Disminución del paso transplacentario de calcio, secreción inadecuada y/o respuesta de la paratohormona, hipomagnesemia, hipercalcitoninemia, resistencia al calcitriol y también deficiencia grave de vitamina D materna.

Entre los factores contribuyentes más frecuentes se encuentran:

a) Prematuridad y bajo peso:

Hasta en un tercio de los prematuros y en la mayoría de los niños de muy bajo peso:

* En los prematuros, la gravedad es inversamente proporcional a la edad gestacional y relacionada con un declinar más rápido de lo habitual de las concentraciones de calcio.

* En los RN de bajo peso y sobre todo de muy bajo peso, se atribuye la hipocalcemia fundamentalmente a resistencia al calcitriol.

b) Asfixia perinatal:

Aproximadamente un tercio de estos niños presentan hipocalcemia en las primeras horas, atribuida ésta al aumento del fosfato secundario al daño celular, la reducción de la ingesta de calcio y la hipercalcitoninemia como factores desencadenantes fundamentales.

c) Diabetes materna:

Hasta un 50% de los hijos de madres con diabetes mellitus desarrolla hipocalcemia neonatal temprana. La incidencia reduce al 10% con un control glucémico más estrecho de las gestantes diabéticas.
Los mecanismos que se han propuesto incluyen: Disminución del paso transplacentario debido a incrementos de las pérdidas maternas de Ca y Mg a nivel urinario, secreción neonatal de paratohormona insuficiente, hipomagnesemia (se produce hasta en un 40% de hijos de madres diabéticas) y la menor disponibilidad de calcio (por disminución de las entradas o insuficiencia en la absorción).

d) Hipercalcemia materna:

La hipercalcemia materna durante la gestación, generalmente secundaria a hiperparatiroidismo primario materno (adenoma paratiroideo), genera hipercalcemia fetal con supresión de la secreción paratiroidea, que puede prolongarse hasta incluso meses después del parto. En el momento del nacimiento, al suprimirse el aporte materno de calcio, se produce una situación de hipoparatiroidismo. Las manifestaciones clínicas suelen presentarse a partir del 4º día de vida, aunque pueden aparecer más tarde; con frecuencia desaparecen en

semanas o meses, con una recuperación posterior total.

e) Fármacos antiepilépticos en la madre:

Fenobarbital, difenilhidantoína (fenitoina).

f) Otras causas de hipocalcemia neonatal precoz:

- Secundaria a exanguinotransfusión (debido al citrato utilizado para la conservación de la sangre que forma complejos con el calcio).
- Infecciones por rotavirus.
- Aminoglucosidos (ej. gentamicina): Incrementan la excreción urinaria de Ca y Mg.
- Administración de citratos, fosfatos y ácidos grasos (usados como suplementos calóricos): Forman complejos con el calcio.
- Fitatos de la leche de soja: Se unen al Ca y P interfiriendo en su absorción.
- Osteopetrosis tipo II maligna: Puede producir hipocalcemia precoz o tardía.

II) Hipocalcemia neonatal tardía (más de 72 horas de edad):

Aparece con más frecuencia al final de la primera semana de vida, entre el 5º a 10º día.
En general es menos frecuente que la hipocalcemia precoz.

Las causas más frecuentes son el hipoparatiroidismo y la deficiencia de vitamina D materna:

a) Hipoparatiroidismo:

Se trata de la etiología más frecuente. Generalmente es transitoria; relacionada con el retraso en el desarrollo y maduración de las paratiroides, que se resuelve generalmente en las primeras semanas de vida.
Si se prolonga, debería considerarse el diagnóstico de hipoparatiroidismo permanente por error en la embriogénesis glandular, en la síntesis o en la secreción hormonal.

b) Deficiencia de vitamina D materna:

Causa de hipocalcemia neonatal tardía debida, fundamentalmente, a una disminución de la luz solar (determinadas latitudes, protectores solares, vestimentas o determinadas estaciones), embarazos con inadecuada ingesta de vitamina D por motivos socio-económicos (se recomiendan 600 UI/día de vitamina D durante la gestación y la lactancia), etc.

c) Hipomagnesemia:

Otra causa frecuente de hipocalcemias neonatales tardías. La hipomagnesemia provoca una resistencia y disminución de la secreción de paratohormona. Generalmente transitoria, aunque puede ser permanente debida a alteraciones congénitas de la absorción intestinal o de la reabsorción tubular renal de Mg.

d) Hiperfosfatemia:

Relacionada con la ingesta de fórmulas artificiales con alto contenido en fósforo o con la ingesta directa de leche de vaca (que contiene alto contenido del mismo); también debida a fallo renal. Se debe a que los elevados

aportes de fosfato antagonizan la acción de la paratohormona.
Los hallazgos de hipocalcemia e hiperfosfatemia pueden sugerir hipoparatiroidismo, pero los niveles de paratohormona son normales o altos en respuesta a la hipocalcemia.

e) Hipercalcemia materna.

Valores de normalidad del calcio:

Los valores de normalidad de calcemia total en la infancia difieren levemente de los encontrados en la edad adulta.

En el periodo neonatal, los valores de calcemia pueden fluctuar desde los 12 mg/dL en sangre de cordón a valores de 7.5 - 8.5 mg/dL en las primeras 24 - 48 horas de vida con posterior estabilización a lo largo de la 2ª semana de vida.
Posteriormente estos niveles sufren un descenso progresivo hasta el adulto joven.

La calcemia iónica se sitúa entre 1- 1.5 mmol/L en el neonato.

Datos de laboratorio:

a) Sangre:

* Equivalencia de Ca iónico: 1mmol/L = 4 mg/dL.

* PTH intacta o nativa: Valores normales de 10 a 65 pg/ml.

* 25-OH vitamina D: a) Insuficiencia de vit. D: 25-OH de 12 a 20 ng/mL (30-62.5 nmol/L).
  b) Deficiencia de vitamina D: 25-OH inferior a 12 ng/mL (menor a 30 nmol/L).

* Fósforo (P): Valores normales de 5 a 8.5 mg/dL.

* Magnesio (Mg): Niveles normales de 1.6 a 2.4 mg/dL (0.7-1.0 mmol/L).

* Fosfatasa alcalina (FA): Valor normal de 150 a 600 UI/L.

b) Orina:

* Calcio y creatinina en orina de micción: Índice calcio/creatinina normal < 0.80.

* Calciuria de 24 horas normal < 4 mg/kg/día

Tratamiento de la hipocalcemia aguda:

I) Hipocalcemia grave:

a) Convulsiones, PR alargado - bloqueo auriculoventricular de 1º grado -, arritmias, laringoespasmo, paro cardiorrespiratorio; también, síntomas menores: Temblores, calambres, tetania:
* Bolo endovenoso de gluconato cálcico al 10%, 1-2 mL/kg (100-200 mg de sal/kg) diluido al 1/2 (1 parte de

calcio + 1 de solución glucosada al 5% o solución salina fisiológica). Pasar en 15 a 20 minutos. Repetir cada 10 minutos hasta el cese de los síntomas.

b) En caso de paro cardiorrespiratorio / insuficiencia hepática / situación crítica:
* Bolo endovenoso de cloruro cálcico al 10%, 0.2 mL/kg (20 mg de sal/kg) diluido, al menos al 1/2 (1 parte de calcio + 1 de solución glucosada al 5% o solución salina fisiológica). Pasar en 15 a 20 minutos. Repetir cada 10 minutos hasta el cese de síntomas.

El objetivo del tratamiento no es restaurar la eucalcemia, sino anular los síntomas que pueden llevar a un desenlace fatal.

La administración endovenosa de calcio debe hacerse diluida, al menos al medio, de manera lenta y con monitorización cardiaca por la posibilidad de desencadenar vasodilatación, hipotensión, arritmias e incluso, paro cardiaco.
Además, ninguna de estas sales debería administrarse en la misma solución o por la misma vía que bicarbonato o fosfato, ya que formarían sales insolubles de calcio que podrían precipitar.

Se puede repetir cada 10 minutos hasta que cesen los síntomas, pero, en tales casos (hipocalcemia resistente a tratamiento), debe descartarse la hipomagnesemia y tratarla previamente o de manera simultánea:
Sulfato de magnesio en dosis de 25-50 mg/kg EV, en 20 a 30 minutos, pudiéndose repetir cada 4 a 6 horas en función de la respuesta.

La extravasación puede producir necrosis cutánea por lo que se recomienda administrar cualquiera de estas sales, preferentemente, por vía venosa central (nunca vía venosa periférica de pequeño tamaño ni epicraneales).

Por este motivo, el gluconato cálcico al 10% suele ser preferible (sal de elección en condiciones habituales) al tener menos probabilidad de causar esta complicación por extravasación.

La ventaja del cloruro cálcico al 10% tiene que ver con su rapidez de acción por lo que, algunos autores, lo consideran obligatorio en situación crítica, paro cardiorrespiratorio o insuficiencia hepática.

En caso de extravasación de calcio, la administración local precoz de hialuronidasa puede reducir la lesión tisular.

II) Asintomática o sintomática leve:

Se administra en perfusión EV (de mantenimiento).
El objetivo del tratamiento es alcanzar niveles casi normales para después continuar el tratamiento con aportes orales de calcio, siempre que haya adecuada tolerancia:

a) Tratamiento de elección:
Perfusión de gluconato cálcico al 10%, 0.05-0.5 mL/Kg/hora, diluido al medio: Una parte de solución salina fisiológica o solución glucosada al 5% + Una de gluconato cálcico (dilución 1+1). Mantener hasta que el nivel del calcio sea casi normal.

b) En caso de insuficiencia hepática:
Perfusión de cloruro cálcico al 10% 0.02-0.15 mL/Kg/hora, diluido al medio: Una parte de solución salina fisiológica o solución glucosada al 5% + Una de cloruro cálcico (dilución 1+1).

En los casos de hipocalcemia asociada a hipomagnesemia hay que monitorizar los niveles de magnesio por si se precisa continuar con su reposición:
Sulfato de magnesio en dosis de 25-50 mg/kg EV en 20 a 30 minutos, pudiéndose repetir cada 4-6 horas en función de la respuesta.

Referencias bibliográficas:

1) Elsary A, Elgameel A, Mohammed W, Zaki O, Taha S. Neonatal hypocalcemia and its relation to vitamin D and calcium supplementation. S Med J 2018; 39 (3): 247-253.
2) Yılmaz B, Aygün C, Çetino Iu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31 (14): 1889-1893.
3) Perino J. Calcium Levels in the Neonate. Neonatal Netw 2020; 39 (1): 35-39.
4) Rayannavar A, Calabria A. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med 2020; 25 (1): 101086.
5) Sethi A, Priyadarshi M, Agarwal R. Mineral and bone physiology in the foetus, preterm and full-term neonates. Semin Fetal Neonatal Med 2020; 25 (1): 101076.

VITAMINA D Y SEPSIS NEONATAL

La vitamina D es una prohormona liposoluble producida en la piel expuesta a la radiación ultravioleta, que tiene un rol importante en la homeostasis del calcio y del fósforo.

La deficiencia de vitamina D está generalmente asociada a trastornos de la mineralización ósea.

Por otro lado, hay evidencia que sugiere que la vitamina D tiene un rol en la inmunidad.

Los receptores de vitamina D están ampliamente expresados en los tejidos epiteliales y células del tejido inmune.

La 1,25 dihidroxivitamina D, forma activa de la vitamina D, actúa como un modulador inmune que estimula el sistema inmune innato.

La vitamina D participa en la defensa contra bacterias y virus, produciendo péptidos antimicrobianos; además tiene un rol inmunomodulador al suprimir citosinas inflamatorias como la interleucina 6.

También incrementa las propiedades antimicrobianas de los monocitos y macrófagos, incrementando la quimiotaxis y la fagocitosis.

En adultos, diversos trabajos han asociado niveles bajos de vitamina D con la predisposición a sepsis.

En niños, algunos estudios han relacionado la deficiencia de vitamina D con infecciones del tracto respiratorio y sepsis.

En recién nacidos son limitados los datos referentes al rol de la vitamina D en la sepsis.

La deficiencia de vitamina D puede constituir un factor patogénico de sepsis y de la coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis.

En varios estudios en neonatos se ha descrito que la vitamina D tiene propiedades protectoras contra enfermedades infecciosas, al regular el sistema inmune innato y adaptativo, gracias a sus efectos antiinflamatorios, al incremento en la respuesta de los monocitos, además de mejorar la función de barrera de la mucosa y aumentar la función endotelial.

Se han encontrado receptores de vitamina D en células T CD4 y T CD8, células B, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, que participan en las respuestas inmunes innata y adaptativa.

La vitamina D participa en el sistema inmune innato, activando los receptores tipo Toll, los cuales inducen la producción de péptidos como la catelicidina y la beta defensina, con efectos antimicrobianos sobre bacterias, virus y hongos.

También se ha observado que la vitamina D tiene efectos inhibitorios sobre el Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli.
Por otro lado, diversos trabajos han reportado que la vitamina D tiene un rol en la autoinmunidad, por su efecto

supresor en la proliferación y producción de anticuerpos por las células B y células dendríticas.

La sepsis neonatal constituye una causa importante de morbimortalidad en los recién nacidos, que son vulnerables a las infecciones por constar con un sistema inmune aún sin desarrollarse completamente; razón por la cual los neonatos se consideran relativamente inmunocomprometidos.

La deficiencia de vitamina D en los recién nacidos provoca varios efectos adversos en la salud del neonato, incluyendo la sepsis.

La deficiencia de vitamina D representa un factor de riesgo de infección y sepsis en adultos, provocando un incremento de la mortalidad en pacientes internados, especialmente en unidades de cuidados intensivos.

En niños, algunos estudios han asociado la deficiencia de vitamina D con una mayor severidad de la sepsis; otros trabajos no han encontrado esta relación.

También se ha reportado que niveles bajos de vitamina D están asociados a sepsis neonatal de inicio precoz; sin embargo, algunos estudios no encontraron esta relación, aunque sí evidenciaron la asociación entre niveles bajos de vitamina D y los marcadores de sepsis.

Se han observado niveles bajos de vitamina D en neonatos con sepsis de inicio precoz, en comparación a los recién nacidos sin sepsis. También se ha relacionado la deficiencia de esta vitamina con una mayor severidad de la sepsis y el incremento de la mortalidad.

Los neonatos con deficiencia de vitamina D y aquellos con insuficiencia de vitamina D tienen un mayor riesgo de desarrollar sepsis, en comparación a los recién nacidos con niveles suficientes (normales) de vitamina D.

La deficiencia de vitamina D se asoció con la reducción de subpoblaciones linfocitarias (CD3+, CD4+, CD8+ y linfocitos vírgenes) y la activación alterada de los linfocitos T, procesos considerados como factores de riesgo para la infección neonatal.

Los niveles de 25(OH) vitamina D en los recién nacidos con sepsis de inicio precoz son más bajos que los evidenciados en lo neonatos con valores normales de 25(OH) vitamina D.

Al compararlos con los recién nacidos con niveles normales de vitamina D, los recién nacidos con deficiencia de vitamina D presentan un mayor riesgo de desarrollar sepsis neonatal de inicio tardío, que se presenta después de las 72 horas de vida.

La relación entre los niveles bajos de vitamina D y sepsis neonatal de inicio tardío se ha descrito tanto en los recién nacidos a término como en los prematuros (< 37 semanas).

Finalmente, se ha observado que el suplemento de vitamina D mejora la puntuación de sepsis y disminuye los valores elevados de proteína C reactiva en los recién nacidos con sepsis de inicio precoz, lo que refleja el rol de la vitamina D en el tratamiento de la sepsis neonatal.

Referencias bibliográficas:

1) Singh P, Chaudhari V. Association of Early-Onset Sepsis and Vitamin D Deficiency in Term Neonates. Indian Pediatr 2020; 57 (3): 232-234.

2) Behera C, Sahoo J, Patra S, Jena P. Is Lower Vitamin D Level Associated with Increased Risk of Neonatal Sepsis? A Prospective Cohort Study. Indian J Pediatr 2020: 12098
3) Dogan P, Ozkan H, Koksal N, Celebi S, Bagci O, Topcu M et al. The Role of Low 25-Hydroxyvitamin D Levels in Preterm Infants with Late-Onset Sepsis. Fetal Pediatr Pathol 2020: 1-10.
4) Ozdemir A, Cag Y. Neonatal Vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. Pak J Med Sci 2019; 35 (2): 420-425.
5) Saboute M, Yavar R, Kashaki M, Khaledi F, Khalesi N, Rohani F. Investigation of association between maternal 25-OH vitamin D serum levels and neonatal early onset sepsis in newborns by evaluating key factors. Lipids Health Dis 2019; 18 (1): 153.
6) Dhandai R, Jajoo M, Singh A, Mandal A, Jain R. Association of vitamin D deficiency with an increased risk of late-onset neonatal sepsis. Paediatr Int Child Health 2018; 38 (3): 193-197.
7) Hagag A, El Frargy M, Houdeeb H. Therapeutic value of Vitamin D as an adjuvant therapy in neonates with sepsis. Infect Disord Drug Targets 2019: 2174.
8) Youssef M, Zahran A, Hussien A, Elsayh K, Askar E, Farghaly H. In neonates with vitamin D deficiency, low lymphocyte activation markers are risk factors for infection. Paediatr Int Child Health 2019; 39 (2): 111-118.

CEFABIOTIC®

CEFIXIMA 100 MG

Potencia Bactericida contra la resistencia





Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa



FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

Preservamos la vida fabricando productos de excelente calidad

30 años al Servicio de tu Salud.

ifa

CERTIFICACIÓN GMP BPM