



“La Formación Pediátrica Hospitalaria es, quizás, una de las áreas con más necesidad de esta especialización y, por tanto, el desarrollo de materiales que contribuyen a adquirir nuevas competencias profesionales o a mantenerlas actualizadas es una excelente oportunidad para el farmacéutico de hospital en su desarrollo hacia la obtención de un diploma que acredite su Capacitación Específica en el Área Pediátrica”

“El libro de formación en Farmacia Pediátrica Hospitalaria supone, en este sentido, la consolidación en un cuerpo doctrinal en el abordaje del paciente pediátrico y demuestra una vez más el papel que la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) puede desarrollar a través de sus grupos de trabajo.”

José Luis Poveda Andrés
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

“Además de cubrir los aspectos básicos de la farmacia pediátrica, la obra pretende ofrecer una completa actualización de los procedimientos farmacoterapéuticos de las principales enfermedades pediátricas, abordados desde la perspectiva de la práctica de la Farmacia Clínica.”

M.ª Teresa Pozas del Río
PRESIDENTA DEL GRUPO ESPAÑOL DE FARMACIA PEDIÁTRICA



ESDCFAR0002 (Julio 2011)

Esteban Valverde Molina

FARMACIA PEDIÁTRICA HOSPITALARIA

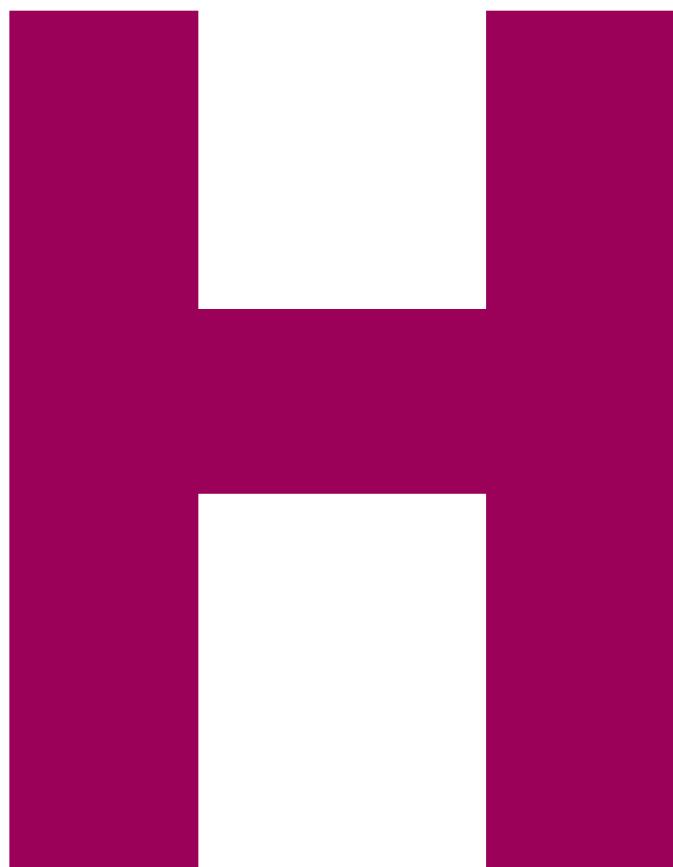


FARMACIA PEDIÁTRICA HOSPITALARIA

Esteban Valverde Molina

Patrocinado por:





FARMACIA
PEDIÁTRICA
HOSPITALARIA

Esteban Valverde Molina



© 2011 Elsevier España, S.L.

C/ José Abascal, 45. Planta 3.ª - 28003 Madrid, España.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material.

Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación ha sido patrocinada por Laboratorios AstraZeneca.

Aunque se espera que el material publicitario se atenga a las normas éticas, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni aval algunos de calidad o de valor de los productos ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante sobre él.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca.

Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con la correspondiente Ficha Técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes, cualquier producto mencionado deberá ser estrictamente prescrito y utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

ISBN: 978-84-7592-740-4

Depósito legal: M-39391-2011

Impreso en España

Prólogo

La ley de Ordenación de Profesiones Sanitarias determina que se podrán establecer áreas de capacitación específica dentro de una o varias especialidades en ciencias de la salud y se obtendrán los correspondientes diplomas que podrán ser valorados como mérito para acceder a puestos de trabajo de alta especialización en hospitales.

En este marco, la Formación Pediátrica Hospitalaria es, quizás, una de las áreas con más necesidad de esta especialización y, por tanto, el desarrollo de materiales que contribuyen a adquirir nuevas competencias profesionales o a mantenerlas actualizadas es una excelente oportunidad para el farmacéutico de hospital en su desarrollo hacia la obtención de un diploma que acredite su Capacitación Específica en el Área Pediátrica.

El camino para mejorar la competencia del farmacéutico de hospital en el área de pediatría exige estar en disposición de saber, saber hacer, saber ser y saber estar, para resolver con eficacia, efectividad y eficiencia las diversas situaciones que plantea la farmacoterapia del paciente pediátrico.

El libro de formación en Farmacia Pediátrica Hospitalaria supone, en este sentido, la consolidación en un cuerpo doctrinal en el abordaje del paciente pediátrico y demuestra una vez más el papel que la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) puede desarrollar a través de sus grupos de trabajo.

Enhorabuena a los autores y coordinadores por la obra realizada, y un especial agradecimiento por la ilusión generada en el colectivo de farmacéuticos de hospital en la mejora de nuestra práctica profesional en el área de pediatría.

José Luis Poveda Andrés

PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presentación

Han pasado ya 13 años de la constitución del Grupo Español de Farmacia Pediátrica (GEFP) en el seno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Desde sus comienzos, el GEFP ha trabajado en la especialización del profesional farmacéutico, en llevar a cabo una labor docente y de formación continuada. Esta línea de trabajo se concreta ahora en la primera edición de un libro muy singular, que tiene como objetivo servir de ayuda a los farmacéuticos de hospital que desarrollan su actividad profesional, o parte de ésta, en el ámbito de la pediatría.

Además de cubrir los aspectos básicos de la farmacia pediátrica, la obra pretende ofrecer una completa actualización de los procedimientos farmacoterapéuticos de las principales enfermedades pediátricas, abordados desde la perspectiva de la práctica de la Farmacia Clínica.

El lector dispone así de información para adentrarse en la atención farmacéutica en los distintos ámbitos de la pediatría y abordar una enorme diversidad de problemas de salud que han de afrontar los niños y jóvenes.

Nuestro agradecimiento a la editorial Elsevier y a AstraZeneca por su colaboración para que este proyecto se consolide como una realidad.

Esperamos que esta obra, nacida del esfuerzo de tantos como en ella han colaborado, sirva para proporcionar una mejor atención a los niños.

M.^a Teresa Pozas del Río

PRESIDENTA DEL GRUPO ESPAÑOL DE FARMACIA PEDIÁTRICA

Índice de coordinadores

M.ª José Cabañas Poy

*Servicio de Farmacia. Área Maternoinfantil
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona*

Josefa Carcelén Andrés

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario "Miguel Servet"
Zaragoza*

Begoña Feal Cortizas

*Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario
A Coruña*

Vicente Javier Gallego Lago

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Yolanda Hernández Gago

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Materno Infantil
Las Palmas de Gran Canaria*

Cecilia Martínez Fernandez-Llamazares

*Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid*

M.ª Teresa Pozas del Río

*Presidenta de Grupo Español Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española Farmacia Hospitalaria*

Esteban Valverde Molina

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Miquel Villaronga Flaqué

*Servicio de Farmacia
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Índice de autores

Covadonga de Agapito Vicente

*Servicio de Farmacia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

M.ª José Aguilera Vizcaíno

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

M.ª José Agustín Ferrández

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario "Miguel Servet"
Zaragoza*

José Ángel Alda Díez

*Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Natalia de Amuriza Chicharro

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Begoña Arce Abaitua

*Servicio de Farmacia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

Belén Arranz Martí

*Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Rocío Asensi Díez

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario
"Carlos Haya"
Málaga*

Ana Benito Reyes

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Materno Infantil
Las Palmas de Gran Canaria*

M.ª José Cabañas Poy

*Servicio de Farmacia
Área Maternoinfantil
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona*

Manuela Cáceres García

*Servicio de Farmacia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

Betsabé Cáliz Hernández

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario
"Carlos Haya"
Málaga*

Irene Cañamares Orbis

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Carmen Cañete Ramírez

*Servicio de Farmacia.
Área Maternoinfantil
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona*

Josefa Carcelén Andrés

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario "Miguel Servet"
Zaragoza*

Ricardo Jesús Chico Chamorro

*Servicio de Dermatología
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Susana Clemente Bautista

*Servicio de Farmacia.
Área Maternoinfantil
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona*

Miguel Ángel Conesa Muñoz

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario
"Carlos Haya"
Málaga*

Ana M.ª Cordero Cruz

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Margarita Cuervas-Mons Vendrell

*Servicio de Farmacia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

Índice de autores

Montserrat Dolz Abadía

*Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Lara Echarri-Martínez

*División de Farmacología y Evaluación Clínica
Subdirección General de Medicamentos
de Uso Humano
Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios
Madrid*

Vicente Escudero Vilaplana

*Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid*

Marta Espadas Tejerina

*Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Carmen Fábrega Bosacomá

*Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica
de la Fundación Sant Joan de Deu
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Begoña Feal Cortizas

*Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario
A Coruña*

Álvaro Fernández Ferreiro

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Aurora Fernández Polo

*Servicio de Farmacia. Área Maternoinfantil
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona*

Carmen Gallego Fernández

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Vicente Javier Gallego Lago

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Isabel García López

*Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid*

Carmen García Muñoz

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Cristina Gastalver Martín

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Virginia Henares López

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Yolanda Hernández Gago

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Materno Infantil
Las Palmas de Gran Canaria*

Elsa Izquierdo García

*Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Martina Lema Oreiro

*Servizo de Xestión da Prestación Farmacéutica
Servizo Galego de Saúde
A Coruña*

Aránzazu Linares Alarcón

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Laura López Marín

*Servicio Neurología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

Elena López Montero

*Servicio de Farmacia. Área Maternoinfantil
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona*

Ana Luna Higuera

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Índice de autores

Álvaro Madrid Aris

*Servicio de Nefrología Pediátrica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona*

Silvia Manrique Rodríguez

*Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid*

Silvia Martín Prado

*Servicio de Farmacia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

*Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid*

Anna Mas Comas

*Servicio de Farmacia
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Elena Montañés Delmas

*Servicio de Cardiología Pediátrica
Hospital 12 de Octubre
Madrid*

Beatriz Mora Rodríguez

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Isabel Muñoz Castillo

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Daniel Muñoz Samons

*Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

M.ª Luisa Navarro Gómez

*Servicio Pediatría. Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid*

Casilda Ortega de la Cruz

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Materno Infantil
Las Palmas de Gran Canaria*

Marta Pardo Gallego

*Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Consuelo Pedrón Giner

*Servicio Digestivo Pediatría
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

Miguel Ángel Pérez Cruz

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Materno Infantil
Las Palmas de Gran Canaria*

M.ª Dolores Picouto Fernández

*Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

M.ª Teresa Pozas del Río

*Presidenta del Grupo Español de Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española Farmacia Hospitalaria
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

Rosa M.ª Romero Jiménez

*Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid*

M.ª de los Ángeles Rosado Souviron

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Rosalía Ruano Camps

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Luis San Molina

*Servicio de Farmacia
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Bernardo Sánchez Fernández

*Servicio de Psiquiatría y Psicología
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Beatriz Sánchez Lerma

*Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Materno Infantil
Las Palmas de Gran Canaria*

Índice de autores

Óscar Segarra Cantón

*Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición
Pediátrica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona*

Miriam Toca Muñoz

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Esteban Valverde Molina

*Unidad Gestión Clínica Farmacia
Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"
Málaga*

Pilar Vicente Sánchez

*Servicio de Farmacia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid*

Miquel Villaronga Flaqué

*Servicio de Farmacia
Hospital San Juan de Dios
Esplugues de Llobregat (Barcelona)*

Índice

1. Terapéutica farmacológica en pediatría: aspectos generales	1
Coordinadora: M.ª José Cabañas Poy	
<i>Autoras: Carmen Cañete Ramírez y M.ª José Cabañas Poy</i>	
2. Alimentación en la edad pediátrica	15
Coordinadora: M.ª Teresa Pozas del Río	
<i>Autoras: Margarita Cuervas-Mons Vendrell y Consuelo Pedrón Giner</i>	
3. Nutrición artificial. Nutrición enteral y parenteral	27
Coordinadora: Begoña Feal Cortizas	
<i>Autoras: Begoña Feal Cortizas y Martina Lema Oreiro</i>	
4. Farmacocinética clínica en pediatría	47
Coordinadora: Yolanda Hernández Gago	
<i>Autores: Casilda Ortega de la Cruz y Ana Benito Reyes</i>	
5. Administración de medicamentos en pediatría	63
Coordinadora: M.ª Teresa Pozas del Río	
<i>Autoras: Covadonga de Agapito Vicente y M.ª Teresa Pozas del Río</i>	
6. Errores de medicación en pediatría	83
Coordinadora: Cecilia Martínez Fernández-Llamazares	
<i>Autoras: Lara Echarri-Martínez, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares y Silvia Manrique Rodríguez</i>	
7. Prescripción electrónica y distribución de medicamentos en pediatría	102
Coordinadora: M.ª Teresa Pozas del Río	
<i>Autoras: Begoña Arce Abaitua, Manuela Cáceres García y Pilar Vicente Sánchez</i>	
8. Medicamentos en embarazo y lactancia	121
Coordinadora: Begoña Feal Cortizas	
<i>Autoras: Begoña Feal Cortizas y Martina Lema Oreiro</i>	
9. Medicamentos y alimentos	141
Coordinadora: Cecilia Martínez Fernández-Llamazares	
<i>Autores: Vicente Escudero Vilaplana, Rosa M.ª Romero Jiménez y Cecilia Martínez Fernández-Llamazares</i>	
10. Formulación magistral en pediatría	161
Coordinador: Miquel Villaronga Flaqué	
<i>Autores: Miquel Villaronga Flaqué y Anna Mas Comas</i>	
11. Urgencias en pediatría. Intoxicaciones	180
Coordinador: Esteban Valverde Molina	
<i>Autores: Esteban Valverde Molina, Betsabé Cáliz Hernández y Miguel Ángel Conesa Muñoz</i>	

Índice

12. Antiinfecciosos en pediatría	212
Coordinador: Esteban Valverde Molina <i>Autoras: Carmen Gallego Fernández, Rocío Asensi Díez y Aránzazu Linares Alarcón</i>	
13. Vacunación infantil	245
Coordinadora: Cecilia Martínez Fernández-Llamazares <i>Autoras: Silvia Manrique Rodríguez, María Luisa Navarro Gómez y Lara Echarri Martínez</i>	
14. Farmacoterapia oncohematológica pediátrica	270
Coordinadora: Josefa Carcelén Andrés <i>Autoras: M.º José Agustín Ferrández y Josefa Carcelén Andrés</i>	
15. Trastornos o alteraciones metabólicas en el niño	295
Coordinadora: Cecilia Martínez Fernández-Llamazares <i>Autores: Isabel García López, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares y Vicente Escudero Vilaplana</i>	
16. Farmacoterapia digestiva	322
Coordinadora: M.ª José Cabañas Poy <i>Autores: Susana Clemente Bautista, Óscar Segarra Cantón y M.º José Cabañas Poy</i>	
17. Farmacoterapia cardiovascular	338
Coordinador: Vicente Gallego Lago <i>Autores: Álvaro Fernández Ferreiro, M.º José Aguilera Vizcaíno y Elena Montañés Delmas</i>	
18. Farmacoterapia respiratoria	360
Coordinador: Esteban Valverde Molina <i>Autoras: Beatriz Mora Rodríguez, Rosalía Ruano Camps y Rocío Asensi Díez</i>	
19. Farmacoterapia neurológica	379
Coordinadora: M.ª Teresa Pozas del Río <i>Autores: Silvia Martín Prado y Laura López Marín</i>	
20. Farmacoterapia en dermatología	403
Coordinador: Vicente Gallego Lago <i>Autores: Elsa Izquierdo García, Irene Cañamares Orbis y Ricardo Jesús Chico Chamorro</i>	
21. Farmacoterapia endocrinológica	422
Coordinadora: Yolanda Hernández Gago <i>Autoras: Beatriz Sánchez Lerma, Ana Benito Reyes y Casilda Ortega de la Cruz</i>	
22. Psicofarmacología en la infancia y adolescencia	443
Coordinador: Miguel Villaronga Flaqué <i>Autores: Luis San Molina, Bernardo Sánchez Fernández, M.º Dolores Picouto Fernández, José Ángel Alda Díez, Daniel Muñoz Samons, Montserrat Dolz Abadía, Marta Pardo Gallego, Marta Espadas Tejerina y Belén Arranz Martí</i>	

Índice

23. Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C en pediatría	471
Coordinador: Esteban Valverde Molina <i>Autoras: Aránzazu Linares Alarcón, Míriam Toca Muñoz y Ana Luna Higuera</i>	
24. Fibrosis quística	493
Coordinador: Esteban Valverde Molina <i>Autoras: Isabel Muñoz Castillo, Virginia Henares López y M.º de los Ángeles Rosado Souviron</i>	
25. Farmacoterapia en hematología	512
Coordinadora: Begoña Feal Cortizas <i>Autoras: Martina Lema Oreiro y Begoña Feal Cortizas</i>	
26. Farmacoterapia de las enfermedades reumáticas	531
Coordinadora: Yolanda Hernández Gago <i>Autores: Yolanda Hernández Gago, Beatriz Sánchez Lerma y Miguel Ángel Pérez Cruz</i>	
27. Farmacoterapia renal	551
Coordinadora: M.º José Cabañas Poy <i>Autores: Aurora Fernández Polo, Elena López Montero y Álvaro Madrid Aris</i>	
28. Farmacoterapia en trasplantes	578
Coordinador: Vicente Javier Gallego Lago <i>Autores: Álvaro Fernández Ferreiro, Ana M.º Cordero Cruz, Natalia de Amuriza Chicharro y Vicente Javier Gallego Lago</i>	
29. Farmacoterapia en enfermedades raras	597
Coordinador: Vicente Javier Gallego Lago <i>Autores: Elsa Izquierdo García, Cristina Gastalver Martín, Carmen García Muñoz y Vicente Javier Gallego Lago</i>	
30. Aspectos legales del uso de fármacos en niños	621
Coordinadora: Cecilia Martínez Fernández-Llamazares <i>Autora: Cecilia Martínez Fernández-Llamazares</i>	
31. Ensayos clínicos en pediatría	637
Coordinador: Miguel Villaronga Flaqué <i>Autora: Carmen Fábrega Bosacoma</i>	
Índice de palabras clave	647

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN PEDIATRÍA: ASPECTOS GENERALES

Carmen Cañete Ramírez y M.º José Cabañas Poy

Introducción: un niño no es un adulto pequeño	1	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	6
Terminología de los diferentes grupos de edad en pediatría	1	Déficit de formas galénicas adecuadas para pediatría	6
Factores que afectan a la biodisponibilidad de fármacos	1	Empleo de especialidades farmacéuticas no aprobadas en pediatría	7
Farmacocinéticos	2	Aspectos prácticos para la validación farmacéutica de prescripciones médicas	11
Farmacodinámicos	5	Información al paciente pediátrico	11
		Bibliografía	14

INTRODUCCIÓN: UN NIÑO NO ES UN ADULTO PEQUEÑO

La farmacología clínica es la disciplina que evalúa la respuesta de un organismo a la administración de un fármaco y se centra en la relación entre la eficacia terapéutica y su toxicidad.

En el adulto está bien estudiada y va avanzando en la mayoría de las especialidades médicas, pero no ocurre lo mismo en el niño: en pediatría no se trata de prescribir ajustando proporcionalmente las dosis del adulto según el peso o la superficie corporal del niño. Se requiere el conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia en un organismo en constante desarrollo y maduración para una terapéutica efectiva, segura y racional.

TERMINOLOGÍA DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD EN PEDIATRÍA

La edad pediátrica se divide en subpoblaciones; así, se diferencia entre:

- Neonato: es el recién nacido hasta el mes de vida.
- Lactante: comprende desde el mes de vida hasta que cumple 1 año.

- Niño: va de los 2 a los 12 años. La franja de edad entre el año y los 2 años no tiene un término específico. Generalmente se hace referencia al niño con este tiempo como "niño pequeño".
- Adolescente: de los 13 a los 18 años. A partir de los 18 años la persona se considera adulta.

El neonato requiere una atención farmacéutica especial, ya que muchos de sus procesos de maduración están incompletos al nacimiento. Se utiliza una terminología especial según su peso al nacimiento, la edad gestacional y el estado de crecimiento intrauterino (tabla 1). Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y las recomendaciones de dosis son específicos de acuerdo con estos términos.

FACTORES QUE AFECTAN A LA BIODISPONIBILIDAD DE FÁRMACOS

La selección de una dosis de fármaco a un neonato, lactante, niño o adolescente no sólo requiere conocimientos de farmacocinética y farmacodinamia básicos, sino también sobre cómo afecta el desarrollo sobre cada uno de los aspectos de la disposición de fármacos.

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Edad gestacional	Se utiliza para determinar el grado de maduración del recién nacido; se indica como el número de semanas que ha permanecido intraútero
Edad posnatal	Se refiere a la edad cronológica o a los días de vida
Edad posgestacional	Es la edad desde la concepción y se obtiene sumando la edad gestacional y la posnatal
Prematuro	Neonato nacido antes de las 37 semanas de gestación
A término	Neonato nacido entre las 38 y las 42 semanas de gestación
Posttérmino	Neonato nacido después de las 42 semanas de gestación
De extremadamente bajo peso	Neonato cuyo peso al nacimiento es < 1 kg
De muy bajo peso	Neonato cuyo peso al nacimiento es < 1,5 kg
De bajo peso	Neonato cuyo peso al nacimiento es < 2,5 kg
Pequeño para la edad gestacional	El peso al nacimiento está por debajo del percentil 10 para su edad gestacional
Apropiado para la edad gestacional	El peso al nacimiento está entre el percentil 10 y el 90 para su edad gestacional
Grande para la edad gestacional	El peso al nacimiento está por encima del percentil 90 para su edad gestacional

Tabla 1. *Terminología relacionada con el recién nacido*

Farmacocinéticos

ABSORCIÓN

ABSORCIÓN ORAL

La vía oral es la más empleada en pediatría. La gran mayoría de los fármacos se absorbe en el intestino delgado, pues presenta unas células destinadas a ello y una gran superficie de mucosa, pero existen unos factores que se comentan a continuación que pueden afectar a la absorción de los fármacos tras su administración oral (1-4):

- pH gástrico: el pH del estómago es neutro al nacimiento, descendiendo en las primeras horas de vida, vuelve a neutralizarse y se mantiene durante unos 10 días y posteriormente va disminuyendo. En el prematuro el pH se mantiene neutro durante las 2 primeras semanas de vida. A los 2 años de edad se alcanza el valor del adulto.

Estas diferencias en el pH influyen en la biodisponibilidad de los fármacos: los básicos se

absorben en mayor magnitud a pH más elevados.

- Vaciado gástrico: tanto los prematuros como los neonatos a término presentan un vaciado gástrico enlentecido respecto a los adultos. Entre los 6 y los 8 meses de edad alcanza el valor del adulto.

El retraso del vaciado gástrico afecta a la biodisponibilidad del fármaco; se puede retrasar la velocidad de absorción y el tiempo de concentración máxima y, por otra parte, el fármaco permanece más tiempo en contacto con la mucosa, aumentando su absorción.

- Tránsito intestinal: los neonatos tienen una motilidad y un peristaltismo intestinales disminuidos y por tanto su tránsito intestinal está reducido. En niños mayores el tránsito se incrementa por el aumento de la motilidad.

- Inmadurez de la mucosa intestinal: favorece la permeabilidad y la absorción.
- Inmadurez de la función biliar: los fármacos liposolubles necesitan los ácidos biliares para su absorción. Esta absorción puede estar disminuida como consecuencia de la inmadurez de la función biliar, que afecta tanto al transporte como a la capacidad de conjugación, haciendo que la concentración intraduodenal del fármaco sea baja a pesar de tener un flujo sanguíneo superior al de los adultos.
- Metabolismo de primer paso: en general tiene menos importancia en el niño que en el adulto, pero puede afectar a la biodisponibilidad, aumentándola.
- Colonización microbiológica intestinal variable: en el nacimiento el intestino de los neonatos es estéril y se va colonizando con microorganismos (distintos según se alimente al pecho o con leche de fórmula), que pueden modificar la biodisponibilidad de los fármacos. Por ejemplo, algunas de estas bacterias son responsables de la producción de vitamina K. Los neonatos no tienen esta flora productora de vitamina K, sus reservas son escasas y, además, si son alimentados al pecho, la leche de mujer no tiene una gran concentración de vitamina K. Ésta es la razón por la cual se administra a los recién nacidos 1 mg de vitamina K por vía intramuscular como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.
- Interacción con los alimentos: los prematuros y los neonatos necesitan ser alimentados frecuentemente y es prácticamente imposible evitar la interacción entre el fármaco y el alimento.

ABSORCIÓN INTRAMUSCULAR

La administración intramuscular no se suele utilizar en neonatos, lactantes o niños inmóviles, quienes, como los encamados prolongadamente, carecen de contracciones musculares, que son las responsables de la velocidad de ab-

sorción y dispersión del fármaco. Además, la vía intramuscular presenta como desventajas el dolor asociado a la administración y el riesgo de complicaciones. El volumen de líquido para la administración por esta vía debe ser limitado ya que los niños no tienen una gran masa muscular. Sin embargo, la mayor perfusión tisular en los neonatos y lactantes puede contrarrestar la falta de contracciones, mejorando la biodisponibilidad. Evidentemente existen situaciones patológicas que afectan a la absorción del fármaco tras la administración intramuscular: hipoperfusión tisular en caso de shock o situaciones de hipoperfusión periférica.

ABSORCIÓN RECTAL

A diferencia del adulto, que tiene el pH rectal prácticamente neutro, el niño presenta un pH básico. Esta diferencia de pH puede afectar a la disponibilidad del fármaco. El fármaco administrado por vía rectal tiene un metabolismo de primer paso o no en función de la altura del intestino que alcanza. La absorción rectal también se puede ver afectada por el paso frecuente de heces; en las primeras semanas de vida el número de deposiciones puede ser el mismo que el de tomas de alimento, especialmente en los niños alimentados al pecho (1-4).

La administración rectal no se emplea habitualmente en pediatría ya que es una vía incómoda para el niño y con una biodisponibilidad errática respecto a la vía oral, pero se debe pensar en ella, pues constituye una alternativa en situaciones en las que no se puede usar la vía oral, como en presencia de náuseas y vómitos o convulsiones.

ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

En prematuros, neonatos y lactantes puede ser muy rápida y completa (2, 3). Los factores que la afectan son:

- Permeabilidad y grosor del estrato córneo: el neonato, y particularmente el prematuro, prácticamente carece de queratinización de la piel, lo cual favorece la absorción de fármacos. En los niños mayores y en los adolescen-

tes la permeabilidad cutánea disminuye y se asemeja a la del adulto.

- Grado de hidratación de la piel: el recién nacido y el prematuro cuentan con un alto grado de hidratación de la piel, lo que favorece la absorción del fármaco e incrementa a la vez el riesgo de intoxicación.
- Superficie corporal: la relación superficie cutánea/peso resulta mayor en niños que en adultos. Tras la aplicación tópica de un fármaco en un área similar de piel, el niño absorbe mayor proporción que el adulto. La relación entre superficie corporal y peso puede ser hasta tres veces superior en un neonato que en un adulto.

DISTRIBUCIÓN

La del fármaco en el organismo puede verse afectada por:

- Composición corporal: en los niños pequeños el porcentaje de agua corporal total es muy elevado, llegando a constituir el 90% del peso; en cambio, el de grasa resulta muy bajo (del 10 al 15%). Conforme el niño va creciendo el porcentaje de agua va disminuyendo hasta llegar al valor del adulto (60%) y se va incrementando a la vez el porcentaje de tejido adiposo. Para los fármacos hidrófilos, como los aminoglucósidos, el volumen de distribución es mayor en neonatos y niños pequeños, que precisan dosis mayores por kilogramo de peso que los adultos para conseguir concentraciones terapéuticas. Existen situaciones que pueden modificar el volumen de distribución, como presencia de ascitis, derrames, obesidad o deshidratación (2).
- Grado de unión de las proteínas plasmáticas: en neonatos la capacidad de unión de las proteínas plasmáticas está disminuida en parte debido a que la concentración proteica es baja y a que la afinidad resulta inferior a la del adulto. Esto se traduce en un mayor porcentaje de fármaco libre, capaz de actuar sobre los receptores, incrementando la eficacia te-

rapéutica o la toxicidad; por otra parte, también puede influir en el volumen de distribución, incrementándolo. En los primeros días de vida la bilirrubina libre, presente en elevadas concentraciones, puede desplazar los fármacos que están fijados a la albúmina, aumentando la fracción de fármaco libre. Asimismo, los ácidos grasos libres pueden competir por los sitios de unión del fármaco, desplazándolo.

- Volumen de líquido cefalorraquídeo: se considera relativamente constante y a partir de los 4 años de edad se alcanza el volumen del adulto.
- Permeabilidad de la barrera hematoencefálica: resulta determinante en la distribución de los fármacos al sistema nervioso central. La barrera se considera más permeable en neonatos que en niños mayores.

METABOLISMO

El hígado es el principal órgano responsable del metabolismo de los fármacos. Durante las primeras semanas de vida se producen cambios importantes en la circulación hepática que afectan a su función:

- Reacciones de biotransformación: al nacimiento las enzimas de las reacciones de fases I y II son inmaduras, pero se van desarrollando con el tiempo, aunque la evolución puede ser diferente para cada neonato. En los prematuros esta evolución resulta más lenta. La maduración de las enzimas influye directamente en la capacidad metabólica y hasta los 2 meses de edad se recomienda administrar dosis bajas de fármaco porque la semivida de eliminación generalmente está prolongada. A partir de ese momento dicha semivida para muchos sustratos se puede acercar al valor del adulto.

El hígado del recién nacido responde más rápidamente a la acción de los inductores enzimáticos que el del adulto, existiendo gran variabilidad interindividual (1-4).

ABSORCIÓN	DISTRIBUCIÓN	METABOLISMO	EXCRECIÓN
Oral: - pH gástrico - Vaciado gástrico - Tránsito intestinal - Madurez de la mucosa intestinal - Madurez de la función biliar - Metabolismo de primer paso - Colonización intestinal - Interacción con alimentos Intramuscular: - Contracciones musculares - Masa muscular - Flujo sanguíneo local Rectal: - pH rectal - Número de deposiciones Percutánea: - Permeabilidad y grosor del estrato córneo - Grado de hidratación - Superficie corporal	- Composición corporal - Grado de unión a las proteínas plasmáticas - Volumen de líquido cefalorraquídeo - Permeabilidad de la barrera hematoencefálica	- Reacciones de biotransformación de fases I y II - Función biliar	- Flujo renal - Filtración glomerular - Secreción tubular - Reabsorción tubular

Tabla 2. Factores que pueden afectar a la farmacocinética

EXCRECIÓN

La principal vía de eliminación de fármacos es la renal. La capacidad funcional del riñón depende de los siguientes factores:

- **Filtración glomerular:** su tasa es aproximadamente de 2-4 ml/min/1,73 m² en neonatos a término, pero en prematuros puede ser de 0,6-0,8 ml/min/1,73 m². La función renal en los prematuros está disminuida porque la nefrogénesis continúa tras el nacimiento. La tasa de filtración aumenta en las primeras semanas de vida debido al incremento del flujo sanguíneo renal. A los 2 años de edad prácticamente se consiguen tasas de filtración equivalentes a las del adulto.
- **Secreción tubular:** está muy reducida al nacimiento y necesita al menos 1 año para madurar.

- **Reabsorción:** el proceso de maduración de la reabsorción renal es gradual; comienza tras el nacimiento y se prolonga hasta la adolescencia.

En la tabla 2 se resumen todos los factores que afectan a la farmacocinética en pediatría.

Farmacodinámicos

La farmacodinamia es el estudio de la acción de los medicamentos en un organismo. Cada medicamento tiene un mecanismo de acción y, o reacciona con moléculas específicas (enzimas y receptores) o de forma inespecífica.

Para muchos fármacos existe una relación proporcional entre concentración plasmática y respuesta farmacológica, pero en los niños las enzimas y los receptores no están siempre pre-

sententes ni tampoco son siempre funcionales, sino que varían continuamente en cada etapa del desarrollo, por lo que la respuesta puede ser diferente de la esperada. El polimorfismo enzimático puede tener un gran impacto en niños y adolescentes, aunque no tanto en neonatos y lactantes porque el aclaramiento plasmático de los fármacos está disminuido.

Los cambios que se producen en los niños durante su crecimiento afectan a la respuesta del órgano frente a la enfermedad y al fármaco. Los procesos farmacocinéticos dependientes de la edad se han estudiado ampliamente, a diferencia de los farmacodinámicos, mucho menos desarrollados y tan necesarios como los primeros para conseguir una terapia farmacológica óptima (5, 6).

Dentro de este apartado también se debe tener presente el efecto que producen los fármacos sobre el crecimiento y el desarrollo. Alguno de los ejemplos más llamativos es el que ejercen los corticoides sobre el crecimiento o el cierre prematuro del ductus arterioso cuando se administran antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a la madre en las últimas semanas del embarazo antes del parto.

En este punto también hay que plantear el efecto que producirán los fármacos administrados en edades muy precoces sobre el desarrollo intelectual y la personalidad de los individuos: cada vez hay más prematuros que logran sobrevivir a los que se les han administrado numerosos fármacos desde el mismo momento del nacimiento. Quizás los estudios de farmacovigilancia puedan dar una respuesta en el futuro.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Déficit de formas galénicas adecuadas para pediatría

La mayoría de los medicamentos comercializados está autorizada para su uso en adultos, pero en muchos casos también se utilizan en niños. Uno de los problemas de la terapéutica en

pediatría es el déficit de medicamentos disponibles en una forma farmacéutica y/o concentración adecuada.

En el caso de medicamentos empleados en patologías comunes, como las infecciones, se suele disponer de especialidades farmacéuticas adecuadas para su administración en niños; pero en determinadas patologías, como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y el cáncer, entre otras muchas, existen muy pocos medicamentos disponibles en una forma farmacéutica adecuada para su uso.

Además hay que tener en cuenta que los diferentes grupos de edad que abarca la población pediátrica requieren dosis muy distintas del mismo principio activo debido no sólo a la variación de peso o superficie corporal del paciente, sino también a las diferencias en la farmacocinética o farmacodinamia. Por lo tanto, cuando un medicamento se va a utilizar en todos los grupos de edad pediátrica, se necesita contar con diferentes formas farmacéuticas que proporcionen distintas dosis y concentraciones del medicamento para asegurar una dosificación fácil, exacta y segura (7, 8).

En pediatría es importante saber qué forma farmacéutica es la más apropiada según la edad del paciente. Hay muy pocos estudios en los que se haya realizado una encuesta sobre la utilización de diferentes formulaciones en niños. El sabor, el olor y la textura son factores muy importantes que hay que tener en cuenta en la administración de medicamentos. Los niños suelen rechazar la administración repetida de un medicamento desagradable, doloroso o estresante. Se estima que un niño es capaz de tragar cápsulas y comprimidos de manera segura a partir de los 6 años de edad, aunque resulta muy variable ya que depende del desarrollo físico, la habilidad de coordinar, el desarrollo psicológico y la capacidad de comprensión.

Se puede considerar que las formulaciones orales más adecuadas para cada grupo de edad son:

- Neonatos y lactantes: las soluciones y los preparados efervescentes. Cabe recordar que no se deben administrar las formulaciones efervescentes hasta que finalice completamente toda la efervescencia para evitar la ingestión de bicarbonato y que en algunos pacientes pueden ser inadecuadas debido al contenido en sodio y/o potasio.
- Niños < 5 años: también se incluyen las suspensiones.
- Niños > 5 años: los comprimidos masticables y orodispersables.
- Adolescentes: asimismo se incluyen sobres, cápsulas y comprimidos.

Los supositorios se suelen emplear en niños menores de 5 años, mientras que los inhaladores son relativamente constantes a lo largo de toda la infancia (9).

La falta de presentaciones adaptadas a las necesidades de los pacientes pediátricos conlleva la elaboración de fórmulas magistrales o la manipulación de las formas farmacéuticas disponibles para adultos. El farmacéutico debe formular preferiblemente a partir de la materia prima pero a veces es inevitable hacerlo a partir de especialidades comercializadas.

FORMULACIONES ORALES LÍQUIDAS

En la farmacia hospitalaria es práctica habitual pulverizar comprimidos, abrir cápsulas o utilizar inyectables para elaborar una solución o suspensión a partir del contenido de estos medicamentos.

Las formulaciones orales líquidas tienen la gran ventaja de permitir una dosificación flexible y no requerir mucho tiempo para su elaboración, pero presentan el inconveniente de que su formulación resulta compleja, ya que se debe asegurar una estabilidad física, química y microbiológica, de manera que no todos los principios activos se pueden formular como preparaciones orales líquidas. Además, cuentan

con la desventaja de que en la mayoría de los casos se desconoce la biodisponibilidad.

FORMULACIONES ORALES SÓLIDAS

Se incluyen cápsulas y papelillos, que se elaboran diluyendo la materia prima o el contenido de comprimidos y cápsulas en lactosa u otros excipientes adecuados para obtener preparados a dosis inferiores.

Las formulaciones orales sólidas suelen tener una estabilidad superior a las formulaciones líquidas pero requieren más tiempo para su elaboración y además son formas de dosificación fijas, de manera que es necesario elaborar diferentes dosis para cubrir las necesidades de todos los grupos de edad.

Los farmacéuticos tienen que trabajar conjuntamente con los pediatras para aconsejar sobre las preparaciones disponibles más adecuadas para los niños, incluyendo las alternativas farmacológicas y los medicamentos extranjeros. Las preparaciones extemporáneas se deben usar en caso de no disponer de otra alternativa eficaz y segura.

Una encuesta realizada a varios hospitales europeos mostró que para el 75% de las fórmulas magistrales dispensadas como líquidos o cápsulas existe una alternativa adecuada y autorizada disponible en otro país europeo, Estados Unidos o Australia, pero no en el país en cuestión (10). Si se facilitara la importación de medicamentos entre países se podría disponer de mayor número de medicamentos adecuados para pediatría.

Empleo de especialidades farmacéuticas no aprobadas en pediatría

Como ya se ha mencionado anteriormente, muchos medicamentos comercializados están autorizados para su uso en adultos. En los casos donde también pueden beneficiar a los niños es necesario manipularlos para obtener una formulación adecuada a los pacientes pediátricos. En farmacia pediátrica esta práctica se ha establecido de manera habitual.

TÉCNICAS/ESTRATEGIAS EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Hay unos puntos básicos que se deben tener en cuenta a la hora de manipular las presentaciones para adultos:

- En pacientes externos sólo se deben considerar las manipulaciones más simples (p.e., fraccionar y/o pulverizar comprimidos o abrir cápsulas). Es preciso asegurarse de que el cuidador entiende la correcta administración del medicamento.
- Hay que tener en cuenta la presencia de excipientes contraindicados en pacientes pediátricos, especialmente en neonatos.
- Se recomienda evitar, si es posible, la utilización de excipientes adicionales a los que ya contiene la presentación que se va a manipular. Además, hay que tener en cuenta las compatibilidades de los nuevos excipientes utilizados con el principio activo y excipientes ya incluidos en el medicamento.

En la tabla 3 se muestran algunas manipulaciones de las diferentes formas farmacéuticas que se realizan con más frecuencia.

RIESGO ASOCIADO A LA MANIPULACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARA ADULTOS

A continuación se detallan algunos riesgos asociados a las manipulaciones de los medicamentos (11):

- Segmentar comprimidos: desde un punto de vista práctico parece una operación sencilla en los comprimidos que están ranurados. Se debe asumir que el principio activo se encuentra repartido de manera uniforme en todo el volumen del comprimido, pero en el caso de comprimidos pequeños que contienen dosis bajas existe un riesgo de error que aumenta si el comprimido no está ranurado. Los instrumentos disponibles para segmentar comprimidos son de gran utilidad y se deben utilizar tanto en pacientes ingresados como en externos. Algunos comprimidos no se pueden manipular de esta manera, como los comprimidos con cubierta entérica y los de liberación retardada. En el caso de las grágeas resulta difícil su segmentación exacta.
- Pulverizar comprimidos: la finalidad de esta práctica es obtener un polvo fino donde el principio activo se halle uniformemente dis-

Comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> - Segmentar - Pulverizar y mezclar con agua o alimento - Pulverizar y encapsular en dosis menores - Dispensar en un volumen determinado y coger la parte proporcional
Cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> - Abrir y mezclar con agua o alimento - Abrir y encapsular en dosis menores - Abrir y dividir una parte del contenido visualmente - Dispensar en un volumen determinado y coger la parte proporcional
Formulaciones líquidas	<ul style="list-style-type: none"> - Diluir para medir dosis menores - Utilizar inyectables para administrar vía oral
Parches transdérmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Cortar o tapar (la mitad o una cuarta parte)
Supositorios	<ul style="list-style-type: none"> - Cortar
Inyectables	<ul style="list-style-type: none"> - Diluir para medir dosis menores

Tabla 3. *Manipulaciones de formas farmacéuticas*

tribuido y se pueda mezclar con alimentos o agua para facilitar la ingestión o reformular a dosis menores. En pacientes externos no se recomienda pulverizar los comprimidos y administrar la parte proporcional debido al alto riesgo de error de dosificación; en tal caso se tiene que elaborar y dispensar al paciente cápsulas de gelatina dura con la dosis correspondiente. Siempre hay que tener en cuenta la compatibilidad del principio activo con el excipiente empleado como diluyente. Por ejemplo, en los principios activos que son aminas primarias (p.e., el amlodipino) se recomienda evitar la lactosa debido a su interacción e inestabilidad en presencia de azúcares reductores. Los comprimidos con cubierta entérica y los de liberación retardada obviamente tampoco se pueden pulverizar.

- Abrir cápsulas: en este caso se obtiene directamente el polvo que contiene el principio activo y se han de tener en cuenta las mismas consideraciones que en el punto anterior. Las cápsulas que contienen *pellets* normalmente se pueden abrir y vaciar su contenido en un alimento semisólido para facilitar la ingestión.
- Dispersar comprimidos/cápsulas y administrar una proporción: constituye otra práctica habitual; se dispersa el comprimido o el contenido de una cápsula en un líquido adecuado y se mide volumétricamente la dosis correspondiente. Existe un riesgo de error de dosificación debido a la sedimentación de la dispersión pero se puede reducir con un vehículo de suspensión de viscosidad elevada. También hay que tener en cuenta las posibles pérdidas por reacciones de hidrólisis en medio acuoso.
- Cortar/tapar parches transdérmicos: en teoría parece factible dividir la dosis de un parche cortando con unas tijeras el área correspondiente, ya que la dosis liberada a través de la piel es proporcional al área superficial en contacto del parche; sin embargo, existen varios riesgos asociados a esta manipulación. El problema más importante reside en la diferente estructura de la piel en los neonatos. El estra-

to córneo de la piel es un factor que controla la tasa de liberación del fármaco; así, la cinética de absorción de un parche transdérmico para adultos no se puede aplicar a este grupo de pacientes. También se debe considerar que la matriz del parche se encuentra herméticamente sellada, por lo que al cortarlo se exponen los bordes cortados a la atmósfera y se pueden producir una erosión mecánica y procesos de degradación oxidativa. Cabe recordar que está contraindicado cortar parches con gel. Otro aspecto que hay que considerar es que puede resultar difícil cortar de manera exacta el parche, lo que induce a error.

- Cortar supositorios: se asume que el contenido del supositorio se encuentra repartido de manera uniforme. Hay que cortar en un plano de simetría vertical, aunque la forma que se obtiene no es la más óptima para administrar vía rectal.
- Administración de inyectables por vía oral: en general se trata de una manipulación con error de dosificación potencialmente bajo debido a que los inyectables son soluciones acuosas, no viscosas, y se puede obtener una dosis menor mediante dilución con un vehículo adecuado. No obstante, hay diversos riesgos asociados a esta práctica, como el pH, la osmolaridad inadecuada y el contenido excesivo en algunos excipientes. Además, uno de los problemas para la administración oral estriba en que puede tener un sabor desagradable.

Cuando se usan medicamentos destinados a adultos es muy importante tener en cuenta los excipientes porque, a pesar de ser sustancias farmacológicamente inactivas, pueden provocar efectos adversos importantes. La fisiología de niños y neonatos difiere considerablemente de la de los adultos y pueden no metabolizar o eliminar un determinado excipiente de la misma manera que un adulto (12-14).

En la tabla 4 se recogen los excipientes más relevantes por los efectos adversos que pueden producir en pediatría.

EXCIPIENTES	EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIONES
Alcohol bencílico, ácido benzoico y benzoatos (conservantes en inyectables y soluciones)	- Acidosis metabólica y depresión respiratoria y del sistema nervioso central	- Contraindicado en neonatos (metabolismo inmaduro) - Evitar en niños < 3 años
Aspartamo (edulcorante artificial)	- En pacientes con fenilcetonuria: daño cerebral	- Contraindicado en la fenilcetonuria
Etanol (solvente)	- Depresión respiratoria y del sistema nervioso central y toxicidad cardiovascular	- Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas - Recomendación de la FDA para medicación OTC: ≤ 0,5% v/v en niños < 6 años; ≤ 5% v/v en niños 6-12 años; ≤ 10% v/v en niños > 12 años
Lactosa (diluyente)	- Síntomas de intolerancia a la lactosa: distensión y dolor abdominal, diarrea, deshidratación y acidosis metabólica - En pacientes con galactosemia: fallo hepático, cataratas y retraso mental	- Vigilar en pacientes con intolerancia a la lactosa* - Contraindicado en la galactosemia
Propilenglicol (solvente en preparados orales, tópicos e inyectables)	- Depresión del sistema nervioso central - Efecto laxante debido a la elevada osmolaridad tras la administración oral	- No recomendado en pacientes < 4 años (vía metabólica limitada)
Sorbitol (diluyente y edulcorante)	- Diarrea osmótica	- Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa)
Sulfitos (antioxidantes)	- Broncoespasmo	- Evitar en pacientes asmáticos
Tartrazina, quinoleína y xantina (colorantes)	- Reacciones de hipersensibilidad	- Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas

* La cantidad de lactosa que puede desencadenar síntomas de intolerancia es muy variable; se han descrito casos en los que se ha producido al ingerir 3 g o menos de lactosa. Una cápsula del n.º 2 puede contener aproximadamente 300 mg de lactosa.

Tabla 4. *Excipientes relevantes en pediatría*

Aspectos prácticos para la validación farmacéutica de prescripciones médicas

La atención farmacéutica abarca no sólo la terapéutica farmacológica, sino también selección de presentaciones farmacéuticas adecuadas a los pacientes pediátricos, dosis, administración de medicamentos, seguimiento farmacológico y entrega de información relacionada con los medicamentos.

A continuación se exponen algunos de los factores que deben tenerse en cuenta a la hora de validar prescripciones médicas en pediatría. Evidentemente, dependen si la prescripción es manuscrita o si se dispone de un sistema informático con ayuda a la prescripción:

- Revisar la edad (en neonatos también la edad gestacional) y el peso, lo cual indica si el paciente está muy alejado o no de los parámetros poblacionales habituales.
- Revisar la historia médica del paciente para conocer los diagnósticos que pueden afectar a la selección o administración de medicamentos (síndrome de intestino corto o intolerancia a la lactosa).
- Comprobar que el fármaco prescrito está indicado y/o se prescribe según los protocolos del hospital.
- Verificar que las dosis por kilogramo de peso o por superficie corporal no superan las máximas por administración y por día para la indicación para la cual están prescritos. En los prematuros las dosis por kilogramo de peso son inferiores a las de los neonatos y los intervalos de dosificación resultan mayores. En los adolescentes hay que comprobar no superar la dosis máxima del adulto y verificar estas dosis y frecuencias en libros de referencia. Hay que valorar redondear la dosis prescrita, si es posible, para reducir errores de medicación. Si alguno de los fármacos necesita monitorización farmacocinética, se han de hacer el seguimiento y las recomendaciones cuando sea necesario.
- Comprobar las interacciones.
- Verificar las duplicidades terapéuticas.
- Adecuar el medicamento prescrito a la presentación farmacéutica más apropiada según la edad y las características del paciente: cuando la medicación oral no se ajuste a una presentación comercial hay que proponer una fórmula magistral o normalizada.
- Si se formula la medicación oral en cápsulas y el paciente es muy pequeño y no puede tragarlas, se recomendará abrir la cápsula, vaciar el polvo en una cucharilla o en una jeringa oral, disolverlo o suspenderlo en un líquido compatible y administrarlo: si el polvo es compatible con leche, se puede mezclar con una alícuota de leche y administrar antes de la toma para asegurar que la dosis administrada es completa.
- Si la medicación oral se da en forma líquida, comprobar que no es un volumen excesivamente grande para el paciente: se recomienda administrar un volumen ≤ 5 ml para niños menores de 5 años y ≤ 10 ml a partir de esta edad. No conviene dar grandes volúmenes de líquidos a los pacientes con restricción hídrica, como los cardiopatas, ni tampoco sobrecargar al paciente con los excipientes de las fórmulas magistrales.
- Reducir la osmolaridad elevada que las medicaciones líquidas orales tienen en muchas ocasiones: en los neonatos y lactantes conviene diluir con agua tanto como sea posible para acercarse a la osmolaridad fisiológica. Se recomienda no superar los 350-400 mOsm/kg de H_2O para neonatos.
- Para la medicación que se administre por vía parenteral, comprobar que el volumen de fluido total no supera un máximo: a modo de orientación se propone una velocidad de infusión de 125 ml/m²/hora.

Información al paciente pediátrico

Desde el servicio de farmacia se dispensa medicación tanto a pacientes que se van de alta hos-



Prospecto para el paciente

PAUTA DE MUCOSITIS

FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión bucal

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Uso bucofaringeo. Este medicamento debe administrarse a modo de enjuague en la boca aunque si es necesario, se puede tragar.

Servicio de Farmacia.
Área Maternoinfantil.
Unidad de Dispensación Ambulatoria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, n.º: 1 19-129.
Tel.: 93.489.31.18 (9:00-15:00 h)

COMPOSICIÓN

Consta de tres componentes: suspensión de nistatina, suspensión de sucralfato y solución de difenhidramina.

Nistatina		4.175.000 U
Excipientes:	csp	125 ml
Carboximetilcelulosa		

Sucralfato		16,5 g
Excipientes:	csp	250 ml
Sorbitol 70%		
Agua destilada estéril		

Difenhidramina, clorhidrato		0,2085 g
Excipientes:	csp	125 ml
Carboximetilcelulosa		
Agua destilada estéril		

ACTIVIDAD-INDICACIONES

Se utiliza en enjuagues para el tratamiento de úlceras e inflamaciones de la boca; tragado sirve para tratar las mismas afecciones en la faringe y el esófago. El sucralfato se utiliza como protector, la difenhidramina para aliviar el dolor y la nistatina como antifúngico.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en caso de alergia a algún componente de la fórmula.

INTERACCIONES

Hasta la fecha no se han descrito interacciones que puedan resultar peligrosas.

ADVERTENCIAS

Este medicamento contiene una sustancia susceptible de producir resultado positivo en un control de dopaje.

No deje los medicamentos al alcance de los niños.

POSOLOGIA

El médico adecuará la posología a las necesidades del paciente.

Para alteraciones de la boca: enjuagar la boca con la cantidad suficiente de las diferentes suspensiones.

Para alteraciones de la faringe y el esófago: enjuagar la boca con cantidad suficiente de las diferentes suspensiones y, a continuación, tragarla.

Volumen por toma:

- Sucralfato: 15 ml
- Nistatina: 6 ml
- Difenhidramina: 6 ml

Frecuencia de administración: Cuatro veces al día.

Duración del tratamiento: Es variable según la gravedad de la afección. Normalmente, 5 días en casos leves, 8 días en moderados y 15 días en casos graves.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Debe agitar bien cada uno de los frascos antes de tomar el medicamento.

La **nistatina** se aconseja administrar unos 15 minutos antes del sucralfato. Se deben hacer enjuagues de una duración de 3 minutos.

El **sucralfato** se aconseja tomarlo 1-2 horas antes o después de las comidas. Se deben hacer enjuagues de una duración de 3 minutos. Si tuviera vómitos dentro de 60 minutos posterior a su administración, la administración deberá repetirse.

La **difenhidramina** sólo se administrará si HAY DOLOR. Se deben hacer enjuagues de 3 minutos, justo antes de las comidas.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe acudir inmediatamente a un centro médico o llamar al Servicio de Información Toxicológica, tfn: 915620420.

REACCIONES ADVERSAS

En la zona de aplicación puede aparecer sensación de quemazón.

CONSERVACIÓN

Mantener los envases perfectamente cerrados y conservar en nevera (2-8°C).

Una vez abiertos los frascos conservar en nevera (2-8°C) durante 15 días.

CADUCIDAD

No utilizar después del plazo de validez o la fecha de caducidad indicada en el frasco.

Farm_HME\DAMBU\Informaciopacient\DAMBU-ME-IP-004.doc
Revisión 01 Fecha: 28/10/2005

Figura 1. *Prospecto para el paciente*



RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ANAKINRA (KINERET®)

Nombre:

Servicio de Farmacia.
Área Maternoinfantil
Unidad de Dispensación Ambulatoria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, nº119-129
Tel: 93.489.31.18 (9:00-15:00 h)

MATERIAL NECESARIO:

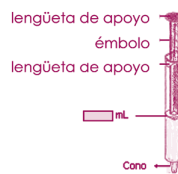
- Jeringa precargada de Kineret® 100 mg/0,67 mL
- Algodón y alcohol.
- Recipiente para tirar el material utilizado.
- Jeringa de 1 mL.
- Agujas.

ANTES DE PONERSE KINERET®:

- Sacar de la nevera la jeringa de Kineret® 30 minutos antes de la administración.
- Lavarse las manos.
- Buscar un lugar cómodo y bien iluminado donde pueda colocar todo el material.

PREPARACIÓN DE LA DOSIS NECESARIA:

1. Tirar del émbolo de la jeringa de 1 mL hasta llegar a mL (que corresponde al volumen de la dosis a administrar.)



2. Quitar el capuchón de la aguja de la jeringa de Kineret®.



2. Cargar mL de Kineret® dentro de la jeringa de 1 mL teniendo en cuenta que el cono de la jeringa quede también lleno de líquido.



3. Colocar la aguja. Quitar el aire y vigilar que la solución sea transparente y sin partículas.

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN:

- Parte superior del muslo.
 - Abdomen, excepto la zona muy cercana al ombligo.
- Cambiar de lugar en cada administración.

ADMINISTRACIÓN:

1. Desinfectar la piel y pellizcar la piel entre el pulgar y el dedo índice pero sin apretar.
2. Insertar la aguja en un ángulo de unos 45 grados.



3. Insertar el líquido lenta y regularmente.
4. Retirar la aguja y soltar la piel.
5. Tirar el material utilizado.

NORMAS GENERALES:

- Busque un lugar cómodo y bien iluminado, preferentemente una superficie plana y limpia de trabajo.
- Sobre esta superficie coloque todo lo que precise para la preparación del fármaco.
- Lávese muy bien las manos con agua y jabón.
- Utilice material estéril y de un solo uso, es decir, para cada administración utilice una jeringa y aguja nuevas.
- No vuelva a tapar las agujas usadas, tirelas en el recipiente contenedor de agujas, nunca en el cubo de basura habitual.

Debe administrarse el medicamento como el médico le ha informado, si olvida alguna dosis consulte con su médico o farmacéutico. Nunca doble la dosis.

CONSERVACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS:

- Deben mantenerse fuera del alcance de los niños.
- Deben protegerse de la luz directa y del calor.
- Si no los necesita, devuélvalos al Servicio de Farmacia del Hospital.
- Cuando se ha manipulado el vial del medicamento debe utilizarse inmediatamente.
- No deben congelarse.
- Deben utilizarse antes de su fecha de caducidad.

Farm_HMI\DAMBU\Informaciopacient\DAMBU-MI-IP-005.doc
Revisión 01 Fecha: 05/05/2005

Figura 2. Recomendaciones para la administración

pitalaria como a los que acuden a consultas externas. Entre la medicación que se dispensa destacan los medicamentos de uso hospitalario, medicamentos para pacientes con fibrosis quística, medicación extranjera, fórmulas magistrales que no se pueden obtener en la oficina de farmacia y medicamentos de ensayo clínico.

Es importante facilitar información oral y escrita al cuidador y/o paciente sobre los medicamentos que tiene que tomar, sobre todo en el caso de fórmulas magistrales, medicamentos extranjeros y en todos los medicamentos donde la preparación y la administración puedan resultar complejas.

La información básica sobre el tratamiento debe incluir:

- Nombre del fármaco y presentación farmacéutica.
- Motivo de prescripción, acción esperada y objetivos del tratamiento.
- Cómo tomar la medicación: si la forma farmacéutica se tiene que manipular o se necesitan dispositivos especiales de administración (hay que revisar la habilidad del cuidador), vía de administración, dosis, frecuencia, esquema horario, restricciones alimentarias, etc.
- Reacciones adversas más importantes.
- Condiciones de conservación.
- Datos de contacto donde el paciente pueda dirigirse en caso de duda.

Además, los pacientes que al alta hospitalaria deben continuar tratamiento con una fórmula magistral que se puede elaborar en una oficina de farmacia han de recibir información escrita sobre la preparación de dicha fórmula.

Se muestran dos ejemplos de dípticos informativos sobre medicación al alta y sobre recomendaciones para la administración del Área Mater-

noinfantil del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron (figs. 1 y 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Peiré García MA.** *Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. An Pediatr (Barc).* 2010; 72: 99-102.
2. **Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE.** *Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med.* 2003; 349: 1157-67.
3. **Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A.** *Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. Rev Chil Pediatr.* 2008; 79: 249-58.
4. **Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFA, van der Anker JN.** *Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and Pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet.* 2006; 45: 1077-97.
5. **Mulla H.** *Understanding developmental pharmacodynamics. Importance for drug development and clinical practice. Pediatr Drugs.* 2010; 12: 223-33.
6. **Sumpter A, Anderson BJ.** *Pediatric Pharmacology in the first year of life. Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22: 469-75.
7. **Nahata MC.** *Lack of pediatric drug formulations. Pediatrics.* 1999; 104: 607-9.
8. **Nunn AJ.** *Making medicines that children can take. Arch Dis Child.* 2003; 88: 369-71.
9. **Schirm E, Tobi H, De Vries TW, Choonara I, De Jong-Van den Berg LTW.** *Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. Acta Paediatr.* 2003; 92: 1486-9.
10. **Brion F, Nunn AJ, Rieutord A.** *Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. Acta Paediatr.* 2003; 92: 486-90.
11. **European Medicines Agency.** *EMA reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf. Acceso el 29 de marzo de 2011.*
12. **American Academy of Pediatrics, Committee on drugs.** *"Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). Pediatrics.* 1997; 99: 268-78.
13. **Nahata MC.** *Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94: F392-3.
14. **Pawar S, Kumar A.** *Issues in the formulation of drugs for oral use in children. Pediatr Drugs.* 2002; 4: 371-9.

ALIMENTACIÓN EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Margarita Cuervas-Mons Vendrell y Consuelo Pedrón Giner

Introducción	15	Alimentación complementaria	20
Lactancia materna	16	Recomendaciones para el desarrollo de la conducta y de los hábitos alimentarios en el niño	23
Lactancia artificial	17	Recomendaciones para una alimentación saludable de acuerdo con la edad	23
Recomendaciones sobre la preparación del biberón	20	Bibliografía	25

INTRODUCCIÓN

Durante los primeros años de vida los niños son especialmente vulnerables a los problemas nutricionales. Las dietas insuficientes en determinados nutrientes pueden originar enfermedades carenciales específicas, mientras que la sobrealimentación en la edad infantil está relacionada con la obesidad en la etapa adulta.

Por tanto, la alimentación infantil tiene como objetivo no sólo aportar al organismo la energía y los nutrientes necesarios para conseguir un crecimiento y un desarrollo adecuados, sino también establecer unos hábitos alimentarios correctos que se mantendrán en la vida adulta.

Las elevadas demandas nutricionales de los niños en relación con el adulto, los depósitos nutricionales escasos, la inmadurez fisiológica y la falta de autonomía hacen necesario que la alimentación infantil deba adaptarse y ajustarse en cada momento desde el nacimiento hasta la adolescencia.

El crecimiento y desarrollo del niño es diferente según la edad. Existen dos períodos de mayor crecimiento: de 0 a 3 años y en la adolescencia (este último comienza antes en las niñas que en los niños).

Para realizar el cálculo de las necesidades energéticas del niño hay que tener en cuenta

unos factores, como: el metabolismo basal y el generado por los alimentos, el crecimiento y el ejercicio físico desarrollado.

Como "metabolismo basal" se entiende la energía necesaria para llevar a cabo funciones vitales como el mantenimiento de la temperatura corporal o la actividad de los músculos respiratorios. Además de este componente energético hay que tener en cuenta que toda alimentación suministrada precisa un aporte de energía para llevar a cabo su digestión, absorción, transporte y almacenamiento, que se denomina "efecto térmico de la alimentación". A diferencia de los adultos, hay que realizar un aporte extra de energía y nutrientes para permitir el crecimiento de los niños. Los 3 primeros meses de edad son los que más energía requieren para el crecimiento, aproximadamente un 35% del gasto energético total, siendo éste del 5% a los 12 meses, del 3% a los 2 años de edad y del 1-2% hasta la adolescencia.

Otro componente energético que hay que tener en cuenta es el necesario para desarrollar el ejercicio físico propio de la edad, que puede ser obligatorio (en el que se incluyen actividades como subir una escalera, caminar hacia el colegio, etc.) o ejercicio que se realiza a modo de ocio (que depende del estilo de vida del niño).

LACTANCIA MATERNA

La leche materna se considera el alimento idóneo para el recién nacido y el lactante pequeño (6 meses) no sólo por su superioridad nutricional sino también por favorecer un desarrollo psicofísico más adecuado y la mejor protección frente a problemas de salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los niños sean alimentados exclusivamente al pecho durante los primeros 6 meses de vida y reciban complementos nutricionales adecuados mientras el amamantamiento continúe hasta los 2 años de edad o más (1).

La leche humana es el patrón de referencia para la alimentación del recién nacido y del lactante y produce beneficios tanto para la madre como para el niño. A corto plazo la lactancia materna mejora la adaptación gastrointestinal del recién nacido y disminuye la incidencia de procesos infecciosos y del síndrome de muerte súbita. A medio y largo plazo reduce el riesgo de enfermedades crónicas y la incidencia de factores de riesgo cardiovascular y favorece el desarrollo cognitivo.

En algunas situaciones la lactancia materna está contraindicada, como en el caso de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), drogodependientes o en tratamiento con fármacos contraindicados durante la lactancia o si el recién nacido está diagnosticado de galactosemia. En otras situaciones clínicas de la madre, como herpes simple, brucelosis, varicela, sarampión, cáncer de mama o prolactinoma, o enfermedades del lactante, como fenilcetonuria y algunos errores del metabolismo de aminoácidos, la valoración sobre la conveniencia o no de la lactancia materna se hace de forma individualizada.

La lactancia materna debe iniciarse lo más pronto posible, preferentemente en las primeras horas de vida, y ha de ser a demanda, ofreciendo el pecho al recién nacido entre 8 y

Valor energético	700 Kcal/l
Hidratos de carbono:	
Total	7 g/dl
Lactosa	90%
Proteínas:	
Total	0,9-1,1 g/dl
Seroproteína/caseína	60/40 o 50/50
Inmunoglobulinas	15%
Cisteína/metionina	1
Lípidos:	
Total	4-4,5 g/dl
Minerales:	
Calcio	340 mg/l
Fósforo	140 mg/l
Hierro	0,5 mg/l
Vitaminas:	
Vitamina D	22 U/l

Tabla 1. *Composición de la leche materna (2)*

12 veces al día. En cada toma hay que vaciar el primer pecho antes de ofrecer el segundo y alternar en cada toma el pecho con el que se comienza. Todo ello favorece el estímulo de la secreción láctea. Estas indicaciones deben seguirse hasta el primer mes de vida del recién nacido; en este período no se han de permitir pausas nocturnas mayores de 5-6 horas para que no se produzcan períodos de hipoglucemia. A partir del primer mes de vida el niño ya es capaz de regular sus tomas y ajustarlas al tiempo de vaciado gástrico, que suele ser cada 2-3 horas.

La composición de la leche materna (tabla 1) sufre cambios tanto a lo largo de cada toma como durante los meses que dura la lactancia. Cronológicamente se distinguen tres tipos de leche:

- Calostro: se produce en los primeros 4-6 días de vida. Posee menor contenido energético que la leche madura y mayor contenido de proteínas y de IgA secretora y lactoferrina, oligosacáridos y factor de crecimiento intestinal. Cuenta con menor cantidad de

grasa y una alta proporción de colesterol. Tiene gran valor antiinfeccioso y su principal función es favorecer el crecimiento intestinal.

- Leche de transición: se produce después del calostro. Contiene menor cantidad de inmunoglobulinas y mayor proporción de lactosa, grasas y vitaminas hidrosolubles.
- Leche madura: se instaura a partir de las 2 semanas de vida. Posee un contenido elevado de lactosa y oligosacáridos, fundamentales para la síntesis de gangliósidos y esfingolípidos cerebrales. Comparada con la leche de vaca su contenido proteico resulta menor, con una relación invertida entre las seroproteínas y la caseína que al inicio es de 90/10 y disminuye hasta 50/50. Es importante destacar la ausencia de β -lactoglobulina, proteína principal de la leche de vaca y responsable de los problemas alérgicos en lactantes alimentados con fórmula artificial. Las grasas suponen el principal aporte energético.

La biodisponibilidad de ciertos componentes de la leche humana es mayor que la de la leche de vaca, por lo que las cantidades de ellos (p.e., el hierro) son suficientes para cubrir los requerimientos del niño durante los 6 primeros meses de vida.

Durante el período de lactancia se debe evaluar el crecimiento óptimo del lactante siguiendo los estándares de la OMS 2006 (3).

LACTANCIA ARTIFICIAL

En las situaciones en las que no es posible la lactancia materna porque está contraindicada o es insuficiente para asegurar un crecimiento correcto del lactante, se debe utilizar la lactancia artificial con fórmula (tabla 2).

Estos preparados infantiles los elabora la industria siguiendo el patrón nutricional de la leche materna e intentando conseguir la misma funcionalidad.

Existen numerosas reglamentaciones en relación con este tipo de productos para asegurar

	LECHE HUMANA (POR 100 ML)	FÓRMULA DE INICIO (POR 100 ML)	FÓRMULA DE CONTINUACIÓN (POR 100 ML)	LECHE DE VACA (POR 100 ML)
Energía (Kcal)	62-70	60-75	60-80	68
Proteínas (g)	0,9-1	1,2-2,04	1,62-3,24	3,5
Caseína/seroproteína	40/60	40/60	80/20	82/18
Grasas (g)	3,8	2,72-4,42	2,37-4,68	3,7
Ácido linoleico (g)	0,38	0,2-0,82	> 0,21	0,06
Hidratos carbono (g)	7,1	4,8-9,5	5-10	6,1
Lactosa (g)	6,5	> 2,38	> 1,26	5
Sodio (mg)	16	13,6-41	16,1-57,5	95
Potasio (mg)	53	41-98,6	54,6-132	89
Calcio (mg)	29-34	> 34	> 63	120
Fósforo (mg)	14	17-61,2	> 40	92
Hierro (mg)	0,05-0,1	Suplementadas 0,34-1	0,72-1,44	0,05

Tabla 2. *Composición de la leche materna y de las fórmulas artificiales (13)*

tanto su composición como la seguridad de uso en el niño.

El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) estableció en 1977 unas recomendaciones (4) en cuanto a la composición de estas fórmulas. En Europa el Comité Científico para la Alimentación Humana de la Unión Europea ha publicado una normativa (5) de composición, etiquetado y publicidad de los preparados infantiles y en España se legisla con el Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación (6).

La norma europea clasifica los preparados en:

- Fórmulas infantiles o para lactantes: destinadas a la alimentación de los lactantes hasta los 4-6 meses de edad, pueden utilizarse hasta el año de edad junto con la alimentación complementaria.
- Fórmulas de continuación: indicadas a partir de los 4-6 meses de edad junto con una alimentación complementaria.
- Leches de crecimiento: pueden administrarse en niños entre 12 y 36 meses de edad como paso previo al uso de leche de vaca. El empleo o no de este tipo de fórmulas se hace teniendo en cuenta el riesgo del niño de sufrir anemia ferropénica.

Según sus características nutricionales existen diferencias entre los distintos tipos de fórmulas:

1. Leche para lactante o fórmula de inicio (7): el aporte calórico debe ser similar al de la leche materna (650 Kcal/l) (8), con una distribución proteica aproximada de 1,8-3 g/100 Kcal. El análisis del perfil de aminoácidos de la leche materna hace que actualmente las recomendaciones en cuanto a composición de las leches de inicio se haga teniendo en cuenta el contenido de aminoácidos esenciales y semiesencia-

les por gramo de proteína total. Se recomienda que la relación fenilalanina/tirosina y metionina/cisteína sea lo más parecida a la de la leche materna.

Se debe tener en cuenta también el factor de conversión proteínas/nitrógeno. A este respecto la ESPGAN y la Comunidad Europea recomiendan que los gramos de proteínas totales coincidan con los de nitrógeno multiplicados por 6,25, mientras que en la normativa española este factor es de 6,38. La proteína que se encuentra en mayor proporción en estas fórmulas es la β -lactoglobulina, a diferencia de la leche de mujer, en la que es la α -lactoalbúmina la más abundante.

Entre el 40 y el 55% del aporte calórico total ha de provenir de la grasa, que puede tener origen vegetal, animal o mezcla, siempre que se asegure una absorción del 85% de la grasa aportada. Con el fin de asegurar una absorción correcta tanto de grasa como de calcio y teniendo en cuenta que la absorción de la grasa aumenta cuanto menos saturado está el ácido graso, se recomienda que el contenido máximo de ácidos esteárico y palmítico sea del 10-20% del total de triglicéridos. La relación ácido linoleico/linolénico debe ser la correcta para asegurar una óptima síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

Los carbohidratos tienen que aportar aproximadamente un 55% de las calorías totales. En cuanto a su composición, actualmente la ESPGAN aconseja que la lactosa sea el carbohidrato mayoritario por sus efectos beneficiosos sobre la fisiología, la flora intestinal y la absorción de agua, sodio y calcio y que no se incluyan glucosa, sacarosa ni fructosa por la posibilidad de favorecer el desarrollo de caries dental y obesidad y desencadenar síntomas de fructosemia en pacientes con esta patología.

Actualmente las fórmulas de inicio contienen una cantidad de minerales y vitaminas suficiente para cubrir los requerimientos diarios de ambos y no producir efectos secundarios indeseados.

2. Leche de continuación (9, 10): está indicada a partir de los 6 meses de edad. Las recomendaciones en la composición son menos restrictivas que las de las fórmulas de inicio por el grado de madurez que alcanzan algunos órganos a partir de esa edad.

Los requerimientos nutricionales en esta edad son mayores y ya no pueden cubrirse exclusivamente con leche, por lo que debe introducirse la alimentación complementaria. Por lo tanto, las fórmulas de continuación nunca pueden utilizarse como fuente exclusiva de nutrientes y han de suponer un complemento de la alimentación, administrando como mínimo un volumen de 550-600 ml/día.

Estas fórmulas se caracterizan por tener una elevada densidad energética al incorporar hidratos de carbono. Además de lactosa se permite añadir fructosa y sacarosa en pequeñas cantidades.

La cantidad de proteínas resulta mayor que en las fórmulas de inicio y no es necesario modificar la relación caseína/seroproteína, pudiendo ser igual a la de la leche de vaca (80/20), puesto que el metabolismo de aminoácidos se encuentra totalmente desarrollado. El aporte de grasa es similar al de las fórmulas de inicio; como mínimo ha de aportar el 35% del aporte calórico total de la fórmula, pudiendo llegar al 40-55%. Su composición puede ser similar a la de la leche de vaca y no hay que suplementar con ácidos grasos esenciales si la alimentación complementaria resulta adecuada.

El contenido en hierro es mayor que en las fórmulas de inicio y además la ESPGAN recomienda la adición de ácido ascórbico para mejorar su absorción.

3. Leche de crecimiento (11): puede administrarse en niños de 12 a 36 meses como paso previo a la introducción de la leche de vaca y parte de una dieta diversificada.

Así como en el caso de las fórmulas de inicio y continuación existe una normativa que regula

su composición, en las leches de crecimiento no se ha publicado directiva al respecto. Las fórmulas de continuación se diseñaron como la parte líquida de una dieta de destete y por tanto se clasificaron en el grupo de alimentos que se usan desde los 6 meses hasta los 3 años, sin que esto obligue a la utilización de estos productos hasta esa edad.

Los laboratorios fabricantes se han adaptado a lo reglamentado para las leches de continuación, por lo que tanto el contenido proteico como el lipídico, carbohidratos y densidad calórica son similares a las fórmulas de continuación. Se suele aditar sacarosa y/o miel y todas van suplementadas con hierro, calcio y vitamina D.

Las fórmulas de crecimiento presentan muy pocos cambios respecto a la composición de la leche de vaca, que puede incorporarse a la dieta a partir de los 12 meses de edad.

4. Fórmulas modificadas: actualmente algunas fórmulas van incorporando elementos como selenio, colina, taurina y nucleótidos intentando que su composición se parezca lo más posible a la leche materna. Actualmente no existen evidencias científicas para generalizar su uso.

Como novedad en la formulación de estos preparados se están adicionando probióticos y prebióticos con objeto de promover el desarrollo de una flora intestinal rica en bifidobacterias, como la de los niños con lactancia materna, para conseguir protección frente a patógenos intestinales y mejorar el tránsito intestinal. A este respecto la ESPGAN (12) no recomienda el uso rutinario de fórmulas infantiles suplementadas con probióticos y/o prebióticos. Este Comité considera que la utilización de probióticos y/o prebióticos es un importante campo para realizar estudios bien diseñados, con criterios de inclusión y exclusión bien definidos y tamaños muestrales adecuados. Con estos estudios deberían quedar bien definidas las dosis óptimas y la duración adecuada, así como la seguridad del empleo de estos probióticos y prebióticos.

Existen comercializadas fórmulas modificadas para lactantes para tratar ciertos problemas digestivos comunes, como los cólicos del lactante, las regurgitaciones y el estreñimiento:

- **Fórmulas anticólico:** se utilizan en el cólico del lactante. En su composición se incluyen fructooligosacáridos con efecto prebiótico, se disminuye la cantidad de lactosa, las proteínas se encuentran parcialmente hidrolizadas y parte de la grasa está en forma de MCT. No existe evidencia científica de que su uso mejore realmente la clínica de esta patología.
- **Fórmulas antiestreñimiento:** la leche materna contiene el 70% de los ácidos grasos en posición β , lo que permite una adecuada hidrólisis del triglicérido por la lipasa, una menor formación de "jabones cálcicos" y, por lo tanto, unas heces más blandas. En las fórmulas antiestreñimiento se han realizado modificaciones en los ácidos grasos, que mayoritariamente están en posición α en las fórmulas artificiales, para conseguir un perfil similar al de la leche materna.
- **Fórmulas antirregurgitación:** incorporan en su composición un espesante, que puede ser harina de algarrobo o almidón de maíz o de arroz, con el fin de aumentar la viscosidad de la fórmula. La caseína se encuentra en mayor concentración para tamponar la acidez gástrica y contienen menor proporción de lípidos para favorecer el vaciado gástrico. El uso de estas fórmulas disminuye el número y la cantidad de regurgitaciones visibles pero no mejora los episodios de reflujo gastroesofágico. La prescripción tiene que realizarse bajo supervisión médica, asociando un tratamiento farmacológico para el reflujo y en pacientes cuyo crecimiento esté comprometido por la situación clínica (14).

Recomendaciones sobre la preparación del biberón

La reconstitución adecuada de las fórmulas en polvo es fundamental para evitar errores tanto

por exceso como por defecto de producto. Para la elaboración de la disolución se ha de utilizar exclusivamente el medidor que tiene incorporado el preparado y seguir las instrucciones dadas por el médico. La concentración final debe ser de un 13% en las fórmulas de inicio y de un 14-15% en las de continuación (11).

Otro factor que hay que tener en cuenta es la composición del agua que se usa para su preparación. Dada la diversidad de composición del agua según la procedencia geográfica, se tiene que reconstituir el biberón con agua mineral o agua del grifo. Durante los primeros meses de vida del lactante (6-9 meses) es recomendable utilizar agua mineral hipomineralizada o agua del grifo hervida para la reconstitución de la fórmula para evitar la infección por gérmenes que no se eliminan con la cloración, como *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium* (15).

Antes de la preparación del biberón hay que lavarse las manos, reconstituir la fórmula justo antes de cada toma y desechar el sobrante. No existe consenso en cuanto a la necesidad de esterilizar los componentes del biberón antes de cada uso. Como norma general puede recomendarse esta práctica en lactantes menores de 4 meses.

ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

La alimentación con lactancia materna exclusiva o con fórmula artificial es insuficiente a partir de los 6 meses de edad en cuanto a necesidades de energía y de algunos nutrientes. A partir de los 4 meses de edad las funciones renal y gastrointestinal están suficientemente maduras para comenzar a metabolizar alimentos distintos de la leche.

A partir de los 4 meses de edad y no más tarde de los 6 meses se pueden introducir en la dieta del lactante nuevos alimentos de manera progresiva hasta alcanzar la dieta del adulto. Este tipo de alimentación se conoce con el nombre de "alimentación complementaria" o *beikost* (término europeo).

En cuanto a la cronología de la introducción de los alimentos, no existe evidencia científica sobre cuál es el orden correcto de introducción. Se hace en pequeñas cantidades, de forma lenta, progresiva e individualizada, intentando dejar pasar unos 3 días entre la introducción de alimentos nuevos.

El orden en la introducción de los alimentos es cultural y social; en España los primeros alimentos que se inician junto a la leche son los cereales, que se pueden añadir a partir del cuarto mes siempre que no contengan gluten, como arroz, maíz y tapioca. A partir del sexto mes se pueden utilizar cereales con gluten: trigo, avena, cebada y centeno. Se añaden a la leche, tanto de fórmula como materna. Hay que introducirlos en muy pequeña cantidad (incluso menos que un cacillo al día) e ir poco a poco aumentando el número de cucharaditas que se añaden hasta llegar a administrar una papilla espesa hacia los 8-9 meses de edad. Se recomienda, si es posible, introducir esa pequeña cantidad de gluten estando con lactancia materna.

Desde un punto de vista nutricional los cereales contienen una cantidad moderada de proteínas y aportan gran cantidad de energía por el alto contenido en hidratos de carbono. Proporcionan también sales minerales, tiamina y ácidos grasos esenciales. La recomendación de la ESPGAN sobre el contenido de hierro de los cereales es que haya 0,5 mg de hierro por cada gramo de producto seco.

En cuanto a las frutas, a partir de los 5-6 meses se comienzan a introducir en la dieta del lactante. Se administran al principio en forma de papillas, comenzando con la pera, la manzana, el plátano y la naranja. La introducción tardía de frutas consideradas más alergénicas, como la fresa, el melocotón o el kiwi, no ha demostrado menor incidencia de reacciones alérgicas (16). Constituyen un aporte fundamental de vitaminas, azúcares, fibras vegetales y antioxidantes.

Las verduras se introducen a partir del sexto mes, evitando los primeros meses el uso de

remolacha, espinacas y col porque pueden producir metahemoglobinemia por su contenido en nitratos. Éstos pueden aumentar cuando los purés se mantienen preparados más de 24 horas antes de su consumo, por lo que se recomienda administrarlos tras su preparación y no almacenarlos durante más de 1 día. Sí pueden congelarse tras la preparación (17). Al principio se dan en forma de purés, cocinando las verduras al vapor o hervidas con una mínima cantidad de agua o durante poco tiempo para conservar todas las vitaminas.

La carne se añade al puré a partir de los 6 meses de edad. Suele ofrecerse en primer lugar el pollo por ser de más fácil digestión; posteriormente se introducen el cordero y la ternera. Aportan proteínas de alto valor biológico, lípidos, sales minerales, hierro, cinc y vitaminas. Los nutrientes se encuentran más concentrados en la carne magra que en la grasa. El consumo de vísceras no aporta más nutrientes y sí supone mayor riesgo de transmisión de parásitos y tóxicos, por lo que su uso no se recomienda.

Respecto al huevo, se administra en primer lugar la yema cocida añadiéndola al puré y luego la clara. La introducción tardía, a partir del año, no ha demostrado que disminuya las reacciones alérgicas. El huevo siempre se da cocinado para evitar el riesgo de transmisión de salmonela y porque con el calor se consigue romper la unión avidina (proteína del huevo)/biotina y por lo tanto se mejora su absorción. Aporta 6 g de proteínas, ácidos grasos esenciales, vitaminas y hierro (tiene un alto contenido en hierro pero se encuentra ligado a fosfoproteína y albúmina, por lo que su biodisponibilidad resulta menor). Se pueden dar entre dos y tres huevos a la semana.

Las legumbres se inician a partir de los 9-12 meses en forma de purés y suponen un aporte de aminoácidos, vitaminas y oligoelementos muy importante. Se recomienda administrarlas dos o tres veces a la semana.

Hasta los 6 meses	Lactancia materna exclusiva
5-6 meses	Cereales sin gluten. Frutas (pera, manzana, plátano y naranja)
6 meses	Verdura, carne y cereales con gluten
6-12 meses	Yogur, pescado, huevo, verdura de hoja, legumbres y otras frutas
12 meses	Leche de vaca entera

Tabla 3. *Cronología en la alimentación complementaria*

El pescado es fuente de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y omega 6. Se añade al puré; en nuestro medio se añade a los 9-10 meses, aunque no está demostrado que su introducción más precoz aumente el riesgo de enfermedades. Se recomienda comenzar por el pescado blanco puesto que es más digestible por tener menor contenido en grasa.

La leche de vaca entera no debe incorporarse a la dieta hasta los 12 meses de edad por el riesgo de producir ferropenia y/o pérdida de sangre por las heces y una carga renal de solutos importante. Una vez introducida, ha de ser entera; no se puede dar leche desnatada a menores de 2 años por no contener ácidos grasos esenciales y tener menor cantidad de vitaminas liposolubles y por el menor aporte de energía. Los productos que proceden de la fermentación de la leche de vaca se pueden ofrecer al niño a partir de los 8 meses de edad. Suponen un aporte de calcio, proteína y energía.

En cuanto al agua, mientras el niño recibe lactancia materna a demanda sus necesidades hídricas se encuentran cubiertas. En el momento en el que se inicia la alimentación complementaria y con lactancia artificial puede necesitar completar sus requerimientos de líquidos con agua (más en verano).

No es recomendable añadir sal a los alimentos durante el primer año de vida puesto que una ingesta excesiva de sodio puede estar relacionada con la hipertensión del adulto.

Se pueden añadir unas cucharadas de aceite al preparar el puré. Es preferible utilizar el de oliva.

No se recomienda añadir azúcar a las comidas con el fin de evitar la aparición de caries y disminuir el riesgo de desarrollar obesidad.

En general el orden que se suele emplear en la introducción de la alimentación complementaria queda resumido en la tabla 3 (18).

Ningún alimento contiene todos los nutrientes necesarios para el niño, por lo que es obligatoria la combinación de distintos alimentos para conseguir los objetivos nutricionales marcados. Resulta importante que esta combinación se haga de forma razonable para lograr una dieta saludable y equilibrada.

Alimentos ricos en proteínas:

- De origen animal: leche y derivados, carnes (como pollo, cerdo, vacuno y cordero), salchichas, embutidos, huevos y pescados azul y blanco.
- De origen vegetal: legumbres, frutos secos, cereales, patata, zanahoria, judías verdes, guisantes, tomate y pimiento.

Hay que tener en cuenta que el consumo conjunto de legumbres, arroz y verduras consigue que las proteínas que se consumen sean de alto valor biológico.

En cuanto a los alimentos ricos en hidratos de carbono, contienen hidratos de carbono complejos el pan, las pastas, las patatas y las legumbres. El azúcar, la mermelada, la miel, las frutas y los dulces en general contienen hidratos de carbono simples.

Alimentos que aportan fibra son los cereales integrales, las legumbres, las verduras, las ensaladas, las frutas y los frutos secos; son útiles para prevenir el estreñimiento, disminuir el colesterol total y mejorar el control glucémico de los diabéticos.

Alimentos ricos en grasa vegetal son el aceite de oliva y de girasol, los frutos secos y el aguacate. La mantequilla, el tocino, la panceta y la manteca de cerdo son ricos en grasa de origen animal.

Alimentos que contienen vitaminas son:

- Vitaminas A y C: zanahoria, pimientos rojo y verde, tomate, coliflor, repollo, naranja, kiwi, fresa, fresón, albaricoque, melocotón, pera, manzana y melón.
- Vitaminas del complejo B: carnes y pescados, huevos y productos lácteos.

Alimentos ricos en calcio son los productos lácteos y pescados con espinas (boquerón, sardinillas, etc.).

Los alimentos ricos en hierro son: hígado, carne de vacuno, yema de huevo, mejillón, legumbres, frutos secos, pasas, ciruelas secas y cereales de desayuno.

La pirámide nutricional es un modelo muy útil para el diseño de dietas saludables, en las que la base de la alimentación la constituyen cereales, pan, arroz y patatas; el consumo de legumbres debe ser elevado, al igual que el de frutas, verduras y pescado, y menor el de carne.

Una dieta equilibrada debe aportar a diario 4-6 raciones de alimentos del grupo 1 (cereales y tubérculos), 5-6 raciones de alimentos del grupo 2 (verduras y frutas), 2-3 raciones de lácteos y carne, pescado, legumbres y frutos secos y 40-60 g de grasa.

Recomendaciones para el desarrollo de la conducta y de los hábitos alimentarios en el niño

La conducta alimentaria se va adquiriendo des-

de la infancia coincidiendo con el inicio de la alimentación complementaria. El papel de los padres durante este período es fundamental para ayudar a adquirir unos hábitos correctos. La educación nutricional exige paciencia, dedicación y no hacer concesiones inaceptables pero respetando siempre el apetito del niño si su crecimiento resulta correcto. Algunas premisas que hay que tener en cuenta son:

- El niño debe realizar la comida sentado en su silla sin entretenerse con juguetes o televisión y se ha de crear un clima agradable durante la comida.
- No se debe forzar al niño con la cantidad de comida que tome, pero sí hay que enseñarle a comer de todo. En general hay que ofrecer varios días un alimento nuevo antes de que el niño lo acepte.
- Hay que respetar los horarios de las comidas y evitar el "picoteo" entre horas.
- Para establecer unos hábitos alimentarios correctos es recomendable que el niño se siente a comer con sus padres o cuidadores y, en la medida de lo posible, favorecer que coma solo.
- Se han de introducir comidas sanas y evitar el consumo de bollería industrial, zumos artificiales y bebidas carbonatadas.

Recomendaciones para una alimentación saludable de acuerdo con la edad (19) (tablas 4 y 5)

De 1 a 3 años el crecimiento se ralentiza, lo que supone una disminución de las necesidades de nutrientes y del apetito comparado con etapas previas. Debe ofrecerse alimentos de todos los grupos, teniendo en cuenta las dificultades de masticación y que es posible que al principio el niño se niegue a probar alimentos nuevos, por lo que habrá que ofrecerlos de manera continuada.

En general una dieta equilibrada debe contener un 55-60% de energía como hidratos de carbono, un 30-35% como grasas y un 10-12% como proteínas. La ingesta de grasas no ha de ser me-

ALIMENTOS	1-3 AÑOS	4-6 AÑOS	7-9 AÑOS	10-12 AÑOS	N.º DE RACIONES AL DÍA O A LA SEMANA
Leche	1/8 l	1/4 l	1/4 l	1/4 l	2-4 veces/día
Carne, pollo y vísceras	60 g	70 g	100 g	150 g	3 veces/semana
Pescados	100 g	120 g	150 g	200 g	4 veces/semana
Huevos (60-70 g)	1 unidad	1 unidad	1 unidad	1 unidad	3-4 veces/semana
Patatas	60 g	80 g	100 g	150 g	Todos los días. La cantidad depende de la preparación: si es plato base o guarnición
Legumbres: garbanzos y judías	30 g	50 g	60 g	70 g	2-3 veces/semana
Hortalizas: ensaladas y verduras	70 g	80 g	90 g	100 g	2-4 cuatro veces/día crudas o cocidas
Frutas cítricas	100 g	100 g	150 g	150 g	1-2/día
Otras frutas	100 g	100 g	150 g	150 g	1-2/día
Pan	200 g	250 g	350 g	400 g	3 veces/día
Azúcar y dulces	30 g	40 g	60 g	60 g	1 vez/día
Arroz	40 g	50 g	60 g	70 g	2 veces/semana
Pasta	40 g	50 g	60 g	70 g	2 veces/semana

Tabla 4. *Cantidades de alimentos que constituyen una ración para niños (incluye las partes no comestibles del alimento) (18)*

nor de un 25% para que no se vea afectado el crecimiento del niño. Los cereales, el pan, la pasta, las patatas, las frutas, las verduras y las hortalizas deben constituir una parte fundamental de la dieta diaria y han de tomarse 3-5 raciones diarias de fruta y verduras. En los 2 primeros años de vida se desarrollan los hábitos alimentarios.

De 4 a 6 años es una etapa esencial en la formación de hábitos. El niño debe aprender a comer de todo evitando el abuso de dulces, chucherías y refrescos. Es importante seguir una dieta equilibrada basándose en la pirámide nutricional.

Puede mantenerse el desinterés por los alimentos debido a que el crecimiento en este período permanece estable.

De 7 a 12 años se produce un incremento en la ingesta alimentaria debido a un aumento del gasto calórico. Es un período importante en el establecimiento de hábitos alimentarios correctos; se van asentando las preferencias del niño y debe acostumbrarse a comer de todo y no sólo lo que le gusta. A diario se ha de tomar pan, frutas, verduras, ensaladas y lácteos. Hay que alternar el consumo de carnes, pescado y huevos combinándolos con legumbres, arroz y pasta y moderar el consumo de dulces, bollos, refrescos, quesos grasos y alimentos muy salados.

De 13 a 16 años se produce un aumento de las necesidades calóricas y proteicas debido al desarrollo puberal que se produce en este pe-

ALIMENTOS	CHICAS		CHICOS		N.º DE RACIONES AL DÍA O A LA SEMANA
	13-15 años	16-19 años	13-15 años	16-19 años	
Leche	1/4 l	1/4 l	1/4 l	1/4 l	3-4 veces/día
Carne, pollo y vísceras	125 g	125 g	150 g	150 g	3 veces/semana
Pescados	175 g	175 g	200 g	200 g	4 veces/semana
Huevos (60-70 g)	1 unidad	1 unidad	1 unidad	1 unidad	3-4 veces/semana
Patatas	200 g	200 g	250 g	250 g	Todos los días. La cantidad depende de si es plato base o guarnición
Legumbres: garbanzos y judías	70 g	70 g	80 g	80 g	2-3 veces/semana
Hortalizas: ensaladas y verduras	100 g	100 g	125 g	125 g	2-4 veces/día crudas o cocidas
Frutas cítricas	150 g	150 g	150 g	150 g	1-2/día
Otras frutas	150 g	150 g	150 g	150 g	1-2/día
Pan	400 g	300 g	400 g	400 g	3 veces/día
Azúcar y dulces	60 g	60 g	60 g	60 g	1 vez/día
Arroz	70 g	70 g	80 g	80 g	2 veces/semana
Pasta	70 g	70 g	80 g	80 g	2 veces/semana

Tabla 5. *Cantidades de alimentos que constituyen una ración para adolescentes (incluye las partes no comestibles del alimento)*

río (el denominado "estirón"), así como de las de hierro, para prevenir la ferropenia por la menarquia en las adolescentes.

Debe informarse al adolescente sobre la importancia de una correcta nutrición tanto para la salud como para la estética y el bienestar y supervisar la dieta que realiza para evitar déficit de algunos nutrientes o inapetencias peligrosas. Hay que fomentar una vida activa con la práctica de algún deporte.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization.** *Global strategy for infant and young child feeding.* Ginebra. 2003. Disponible en: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/es/>.
- Infante Pina D.** *Guía de nutrición pediátrica hospitalaria. 1ª ed. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Ed. Ergón: Madrid; 2010.*
- Organización Mundial de la Salud.** *Patrones de crecimiento infantil de la OMS 2006. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>*
- ESPGAN Committee on Nutrition.** *Guidelines on infant nutrition. I. Recommendations for the composition of an adapted formula. Acta Paediatr Scand Suppl. 1977; 1-20.*
- Comisión Europea.** *Directiva 2006/141/CE de la Comisión de 22 de diciembre de 2006 relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación.*
- Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación.** BOE n.º 131 de 30 de mayo de 2008. 25121-37.

- 7. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Fagundes Neto U, Gopalan S, Hernell O, et al.** *Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated International expert Group.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 584-99.
- 8. ESPGHAN Committee on Nutrition.** *Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 99-110.
- 9. ESPGHAN Committee on nutrition.** *Comment on the composition of cow's milk based follow-up formulas.* *Acta Paediatr Scand.* 1990; 79: 250-4.
- 10. ESPGHAN Committee on nutrition.** *Guidelines on infant nutrition II. Recommendations for the composition of follow-up formula and beikost.* *Acta Paediatr Scand.* 1981; supl 287.
- 11. Ferrer Lorente B, Dalmau J.** *Fórmulas de continuación y fórmulas de crecimiento.* *Acta Paediatr Esp.* 2005; 63: 471-5.
- 12. ESPGHAN Committee on Nutrition.** *Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 238-50.
- 13. Moreno JM.** *Fórmulas para lactantes sanos.* *An Esp Paediatr.* 2001; 54: 147-50.
- 14. Aggett PJ, Agostini C, Goulett O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, et al.** *Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 496-8.
- 15. Vitoria Miñana I.** *Agua de bebida en el lactante.* *An Esp Paediatr.* 2004; 60: 161-9.
- 16. Greer F, Cicherer SH, Burks AW; the Committee on nutrition and section on allergy and immunology.** *Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas.* *Pediatrics.* 2008; 121: 182-91.
- 17. Greer FR, Shannon M; the Committee on Nutrition and the Committee on Environmental Health.** *Infant methemoglobinemia: the role of dietary nitrate in food and water.* *Pediatrics.* 2005; 116: 784-6.
- 18. Pedrón Giner C.** *Alimentación y nutrición en pediatría. Aspectos básicos.* Ed. UAM: Madrid; 2009.
- 19. Agencia Española de Seguridad Alimentaria.** *La alimentación de tus niños.* Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid; 2005.

3

NUTRICIÓN ARTIFICIAL. NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL

Begoña Feal Cortizas y Martina Lema Oreiro

Introducción	27	Nutrición parenteral en el neonato	39
Valoración nutricional	28	Indicaciones de la nutrición enteral	40
Datos antropométricos	28	Tipo de acceso de la nutrición enteral	41
Parámetros bioquímicos	29	Acceso gástrico	41
Otras técnicas para determinar la composición corporal	30	Acceso en el intestino delgado	41
Interpretación de los datos	30	Complicaciones de la vía enteral	42
Requerimientos nutricionales	31	Elección de la dieta enteral	43
Fluidos y electrolitos	31	Dietas poliméricas	43
Energía	32	Dietas hidrolizadas u oligoméricas	43
Proteínas	33	Dietas elementales	43
Hidratos de carbono	34	Módulos nutricionales	43
Lípidos	34	Monitorización del paciente con soporte nutricional	43
Recomendaciones de vitaminas y oligoelementos	35	Monitorización en pacientes con nutrición enteral	44
Elección del soporte nutricional: ¿nutrición parenteral o enteral?	38	Monitorización en pacientes con nutrición parenteral	44
Indicaciones de la nutrición parenteral	38	Atención farmacéutica. Presentación de un caso clínico	44
Vías de acceso de la nutrición parenteral	38	Presentación del caso	44
Periférica	38	Cuestión planteada	45
Central	38	Discusión	45
Complicaciones de la vía parenteral	39	Bibliografía	46
Técnicas o mecánicas	39		
Infecciosas	39		
Metabólicas	39		

INTRODUCCIÓN

La administración de nutrición artificial en pacientes pediátricos tanto por vía parenteral como a través de fórmulas líquidas enterales puede ser necesaria en neonatos, niños y adolescentes que no pueden cubrir sus necesidades energéticas a través de una dieta regular adecuada para su edad. La malnutrición continúa siendo un problema entre los pacientes pediátricos hospitalizados, con una prevalencia que ronda el 25-30%. El objetivo general del soporte nutricional es el mantenimiento de las funciones vitales y la producción de energía. En el niño adquiere una dimensión mayor, ya que se trata de un factor determinante del crecimiento e influye de forma crítica en el desarrollo y la

maduración funcional de órganos y tejidos. La diferencia entre el soporte nutricional del niño y del adulto radica en que el primero es un organismo en desarrollo, que tiene en general unos requerimientos mayores de agua, energía y nutrientes, que además son variables según la etapa de crecimiento en la que se encuentre.

La población pediátrica presenta unas características únicas; las más relevantes son:

- Población heterogénea: sus necesidades nutricionales dependen del período de desarrollo; existen requerimientos específicos para recién nacidos prematuros, neonatos a término, lactantes, niños y adolescentes.

- Composición corporal: el agua constituye el 85% en el recién nacido prematuro, el 78% en el neonato a término y el 60% en el adulto.
- Menos reservas energéticas.
- Desarrollo de los órganos según la edad cronológica: los lactantes tienen una capacidad limitada para absorber nutrientes; a nivel renal los lactantes necesitan más agua para excretar la misma cantidad de solutos.
- Existencia de patologías específicas infantiles con requerimientos especiales: fibrosis quística, cardiopatías congénitas, alergia e intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, etc.

Si se produce un desequilibrio nutricional (ayuno, aumento del gasto energético o ingesta inadecuada), el médico debe conocerlo para establecer un diagnóstico, tanto de desnutrición como de sobrenutrición.

Las manifestaciones iniciales de la desnutrición son cambios funcionales cuya finalidad es el ahorro energético: bradicardia, hipotermia y disminución de la actividad física. Posteriormente se movilizan las reservas con el consumo de la masa grasa, se altera la composición corporal y se producen el deterioro nutricional y alteraciones en el crecimiento. Factores como la edad del paciente son clave para determinar la gravedad; los prematuros son los más susceptibles. Otros períodos críticos del crecimiento y desarrollo son la lactancia y la adolescencia. Los objetivos de la nutrición artificial en pediatría son:

- Cubrir las necesidades de nutrientes para asegurar el crecimiento.
- Asegurar el desarrollo del sistema nervioso, el aparato digestivo y la adaptación metabólica y endocrina.
- Reponer los depósitos de nutrientes que puedan estar disminuidos.

- Evitar que se produzcan efectos negativos a medio y largo plazo.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

Un requisito previo antes del inicio del soporte nutricional es la determinación del estado nutricional del paciente y la identificación de la patología de base que produce el desequilibrio nutricional con el fin de detectar a pacientes malnutridos o con riesgo de malnutrición. Asimismo, se debe realizar el seguimiento nutricional a lo largo del curso de la enfermedad. Este proceso ha de ser rápido y eficiente mediante la monitorización de unos parámetros que en la práctica clínica rutinaria tienen que ser fáciles de obtener, costeefectivos, adecuados para la edad del paciente y clínicamente relevantes. Entre estos parámetros se encuentran:

Datos antropométricos

PESO

Es un indicador global de la masa corporal pero debe interpretarse adecuadamente en el contexto de la enfermedad teniendo en cuenta la diuresis, sobrecarga de fluidos, etc. Se ha de pesar al niño a la misma hora, desnudo, considerando, si procede, el volumen de nutrición administrado, tubos endotraqueales, bolsas de ostomía, etc. Hay que considerar que en niños recién nacidos se produce una redistribución de fluidos, con una pérdida de peso del 6 al 10% durante la primera semana, que se normaliza a los 10 días.

TALLA

Valora el seguimiento en longitud. Se altera junto con el peso en la malnutrición crónica. Se puede calcular el incremento de talla por unidad de tiempo (crecimiento en cm/año). Este parámetro es muy sensible para detectar fallos de crecimiento en niños de riesgo.

PERÍMETRO CRANEAL

En niños hasta 2-3 años valora de forma indirecta el desarrollo del sistema nervioso. Se altera en la malnutrición intrauterina y ante anomalías fenotípicas. Un percentil inferior a 5 indica la existencia de microcefalia o desnutrición crónica.

PERÍMETRO BRAQUIAL

Se mide en el brazo izquierdo o no dominante (punto medio). Estima el compartimento muscular del organismo e informa sobre el estado nutricional actual.

PLIEGUE TRICIPITAL

Se mide en el brazo izquierdo, punto medio, en la cara posterior. Valora la composición corporal (grasa) e informa sobre el estado nutricional actual.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Es la relación entre peso (kg) y talla (m²). Como varía con la edad, en niños su valoración se realiza mediante una curva percentilada.

RELACIÓN PESO/TALLA

Es independiente de la edad y de la raza. Se utiliza para determinar el estado nutricional en el momento de la exploración y es de gran ayuda para detectar precozmente la malnutrición aguda. El percentil 90 indica obesidad y el 10 desnutrición.

Parámetros bioquímicos**ALBÚMINA SÉRICA**

Debido a que presenta una vida media larga, entre 14 y 20 días, no es un buen indicador del estado nutricional actual, pero refleja bien el estado de síntesis proteica. Los valores normales se sitúan entre 3,5 y 5 mg/dl en pacientes adultos y 2,3 y 4,5 mg/dl en pediátricos; en neonatos pueden ser normales valores alrededor de 2 mg/dl. Sus valores se ven afectados por diferentes situaciones, como deshidratación, sepsis, traumatismo, enfermedad hepática, administración de albúmina, etc.

PREALBÚMINA

Es un indicador más fiable de malnutrición aguda debido a que presenta una vida media más corta, entre 24 y 48 horas. Los valores normales se sitúan en 15-30 mg/dl.

La medida de las proteínas viscerales, como albúmina y prealbúmina, no refleja con exactitud el estado nutricional ni la respuesta a la nutri-

ción, especialmente en pacientes críticos, ya que disminuyen durante la fase de inflamación. Como contrapunto, las proteínas de fase aguda (proteína C reactiva) se encuentran incrementadas, siendo este aumento proporcional a la gravedad de la lesión.

TRANSFERRINA

Tiene una vida media de 8 a 10 días, por lo que refleja mejor que la albúmina el estado nutricional.

PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE RETINOL

Tiene una vida media de 10 horas. Valores de 2-2,6 mg/dl indican desnutrición leve; de 1,5 a 2 mg/dl moderada e inferiores a 1,5 mg/dl grave.

HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ÍNDICES ERITROCITARIOS Y OTROS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

Permiten identificar a pacientes con déficit nutricionales de hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂ o anemia asociada a alguna enfermedad crónica. La malnutrición se asocia con inmunosupresión, por lo que el recuento linfocitario se ha utilizado para detectarla.

OTROS PARÁMETROS

Son oligoelementos (cinc, cobre y selenio), electrolitos (sodio, potasio, calcio, magnesio y fósforo), vitaminas (A, D, E, B₁₂, ácido fólico, tiamina y piridoxina), metabolismo del hierro y colesterol.

ÍNDICE CREATININA-TALLA (ICT)

Se calcula a partir de la determinación de la excreción de creatinina en la orina de 24 horas:

$$\text{ICT} = \frac{\text{Excreción de creatinina en la orina de 24 horas} \times 100}{\text{Excreción ideal de creatinina en 24 horas para la talla}}$$

La excreción renal de la creatinina (producto de degradación de la creatina) es proporcional al contenido de creatina muscular y la masa

$BN = (g \text{ de proteína ingerida/día}/6,25) - (NU + 2)$	Pacientes de 0-4 años
$BN = (g \text{ de proteína ingerida/día}/6,25) - (NU + 3)$	Pacientes de 4-10 años
$BN = (g \text{ de proteína ingerida/día}/6,25) - (NU + 4)$	Pacientes a partir de 10 años
$NU = (\text{Nitrógeno ureico, g/día}) = \text{urea (g/l)} \times 0,46 \times \text{volumen de orina de 24 horas (l)}$	

Tabla 1. *Cálculo del balance nitrogenado*

muscular total. Los valores obtenidos en la orina de 24 horas se comparan con los de referencia, ya que la excreción de creatinina resulta relativamente estable. Si el índice es superior al 80% se considera normal, si está entre el 60 y el 80% indica déficit moderado de masa muscular y si es inferior al 60% sugiere déficit grave.

BALANCE NITROGENADO (BN)

En pacientes adultos se considera el *gold standard*. Tanto el BN como el ICT presentan el inconveniente de que se necesita la recogida de orina de 24 horas, lo que en pediatría es difícil debido a la posible contaminación con heces, y necesidad de colaboración con el paciente o cuidador. Se utiliza para valorar el efecto del soporte nutricional sobre el metabolismo proteico. El cálculo es el resultado de la diferencia entre la proteína ingerida y la eliminada, para lo que se requiere determinar la urea en la orina de 24 horas. En el equilibrio el BN es de 0. Para la repleción se precisa un resultado de 2 a 4 g. El balance positivo indica que el nitrógeno ingerido excede las pérdidas. El resultado negativo señala pérdida proteica (tabla 1).

Otras técnicas para determinar la composición corporal

Son métodos más sofisticados utilizados en centros especializados para determinar la composición corporal, entre los que se encuentran:

DENSITOMETRÍA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA)

Permite cuantificar el contenido mineral óseo, de interés en niños con carencias dietéticas o enfermedades crónicas: trastornos de la con-

ducta alimentaria, fibrosis quística y enfermedad inflamatoria intestinal.

CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA CORPORAL TOTAL (TOBEC)

Su aplicabilidad es limitada debido al coste.

IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA

Mide la composición corporal basándose en el principio de que el tejido magro conduce mejor la corriente eléctrica que el graso.

CALORIMETRÍA DIRECTA

Es la técnica más fiable y costosa para la determinación del metabolismo basal: determina el gasto energético en reposo a partir del calor producido por un individuo midiendo el oxígeno consumido (VO_2) y el CO_2 producido (VCO_2) (1).

$$GER = (3,9 VO_2 + 1,1 VCO_2) \times 1,4$$

INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

En la práctica clínica habitual se suele utilizar los datos antropométricos, con los gráficos de crecimiento, parámetros bioquímicos y la impedancia bioeléctrica. La evaluación de estos parámetros permite identificar a pacientes con riesgo nutricional, sobre los que hay que realizar una intervención adecuada para corregir esta situación (tabla 2). En España existen distintos estándares de crecimiento para comparar los datos obtenidos. Están disponibles para prematuros, neonatos, niños y adolescentes para niños y para niñas. En España se han difundido los de Hernández et al. (1998), los del CDC (Center for Disease Control, 2000), muy completos en cuanto a edad, pues abarcan a niños de 0 a 2 años. La OMS en 2006 elaboró nuevos patrones de crecimiento y en 2008 Ca-

NEONATOS	<p>Muy bajo peso al nacimiento < 1.500 g</p> <p>Bajo peso al nacimiento < 2.500 g</p> <p>Peso al nacimiento < 2 DE</p> <p>Pérdida aguda de peso > 10%</p> <p>Recién nacidos enfermos: enterocolitis necrotizante, patología gastrointestinal (intestino corto, pseudo-obstrucción intestinal, etc.), errores congénitos del metabolismo, displasia broncopulmonar y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)</p>
NIÑOS	<p>Índice peso/altura < percentil 10</p> <p>Índice peso/altura > percentil 90-95</p> <p>Índice de masa corporal > 30 kg/m²</p> <p>Requerimientos metabólicos incrementados: fibrosis quística y cardiopatías</p> <p>Incapacidad para ingerir o tolerar dieta oral: parálisis cerebral infantil</p> <p>Inadecuada provisión o tolerancia a nutrientes: alergia alimentaria, metabolopatías, diarrea intratable, síndrome de intestino corto y enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Inadecuada ganancia de peso y desórdenes alimentarios</p> <p>Pacientes ingresados en la UCI, postoperados, traumatismos, quemados, trasplantados y cáncer</p>

Tabla 2. *Identificación de pacientes con riesgo nutricional. Ejemplos*

rrascosa et al. llevaron a cabo el *Estudio transversal español de crecimiento* (2, 3). Las alteraciones significativas en el peso pueden alertar sobre la existencia de riesgo nutricional. Se consideran alteraciones significativas si se pierde más del 2% en 1 semana, más del 5% en 1 mes, más del 7,5% en 3 meses y más del 10% en 6 meses.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Fluidos y electrolitos

El agua es el mayor componente del organismo a cualquier edad. Las necesidades de agua y electrolitos son mayores después del nacimiento y van disminuyendo con la edad hasta la etapa adulta. Los requerimientos de líquidos se calculan en función de edad, peso, estado de hidratación, factores ambientales y enfermedad de base.

Después del nacimiento se produce un proceso de adaptación que afecta al metabolismo del agua y los electrolitos que se puede dividir en tres fases:

- Fase I (desde el nacimiento hasta los 6 días): se caracteriza por oliguria, seguida de poliuria. Se pierde aproximadamente el 10% del

peso corporal en forma de agua (pérdidas evaporativas a través de la piel y natriuresis continua).

- Fase II (5-15 días después del nacimiento): disminuyen las pérdidas cutáneas debido a la formación de la capa córnea de la epidermis, la excreción de sodio y el volumen de orina.
- Fase III: el crecimiento es estable y se produce ganancia de peso con balance positivo para agua y sodio (4).

Para el cálculo de los requerimientos de fluidos en niños de peso superior a 2-3 kg se suele utilizar la fórmula de Holliday-Segar (tabla 3).

Es necesario realizar ajustes en función de la situación clínica del paciente. En caso de fiebre, por cada grado de temperatura por encima de 38 °C se produce una pérdida adicional de agua de 5 ml/kg en 24 horas. Otros factores que incrementan la pérdida de fluidos son: prematuridad (pérdida de agua evaporativa a través de la piel, función renal inmadura y superficie corporal incrementada), fototerapia, diarrea, vómitos, llanto, taquipnea, quemaduras, heridas, tubos de drenaje, etc.

PESO CORPORAL	RECOMENDACIÓN DE FLUIDOS
< 1.500 g	130-150 ml/kg
1.500-2.000 g	110-130 ml/kg
2-10 kg	100 ml/kg
10-20 kg	1.000 ml por los primeros 10 kg más 50 ml/kg por los segundos 10 kg (máximo de 1.500 ml)
> 20 kg	1.500 ml por los primeros 20 kg más 20 ml/kg por los kilos que superen 20 kg (máximo de 2.000-2.500 ml/día)

Tabla 3. *Requerimientos de fluidos según el peso (5, 6)*

Los requerimientos de fluidos enterales o parenterales son esencialmente los mismos. Si no hay diarrea, la pérdida de agua en las heces es baja. En pacientes con diarrea la pérdida de fluidos por esta vía puede ser importante y debe corregirse incrementando proporcionalmente los aportes. Lo mismo ocurre si la pérdida se produce a través de una ostomía.

En relación con los requerimientos de electrolitos, en la tabla 4 se recogen las recomendaciones generales para pacientes con funciones orgánicas normales. Los requerimientos de calcio y fósforo en el neonato y el lactante son diferentes de los de los niños mayores y muy distintos de los del adulto. En niños que pesan más de 50 kg se utilizan los requerimientos de electrolitos de adultos.

En la nutrición parenteral las recomendaciones de calcio y fósforo están limitadas por su solu-

bilidad, aunque se evita utilizando fuentes orgánicas de fosfato. Para conseguir una mejor retención se recomienda una relación calcio: fósforo molar de 1,1-1,3/1 o una relación por peso de 1,3-1,7/1.

Se precisa la monitorización del agua y los electrolitos mediante el seguimiento de peso, constantes hemodinámicas, diuresis y parámetros analíticos. Hay que considerar que en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca es necesaria la restricción hídrica. El aporte de exceso de fluidos en recién nacidos de bajo peso puede asociarse a la persistencia de ductus arterioso.

Energía

Los requerimientos energéticos deben ser suficientes para cubrir las necesidades nutricionales del paciente: metabolismo basal, actividad física, crecimiento y corrección de la

ELECTROLITO	NEONATO PRETÉRMINO	LACTANTES Y NIÑOS	ADOLESCENTES Y NIÑOS < 50 kg
Sodio	2-5 mEq/kg/día	2-5 mEq/kg/día	1-2 mEq/kg/día
Potasio	2-4 mEq/kg/día	2-4 mEq/kg/día	1-2 mEq/kg/día
Calcio	2-4 mEq/kg/día	0,5-4 mEq/kg/día	10-20 mEq
Fósforo	1-2 mmol/kg/día	0,5-2 mmol/kg/día	10-40 mmol
Magnesio	0,3-0,5 mEq/kg/día	0,3-0,5 mEq/kg/día	10-30 mEq
Acetato	Lo necesario para mantener el equilibrio ácido-base		
Cloruro	Lo necesario para mantener el equilibrio ácido-base		

Tabla 4. *Requerimientos de sodio y potasio parenteral en función de la edad (5)*

EDAD	REQUERIMIENTOS DIARIOS (Kcal/kg/día)
Neonato pretérmino	90-120
< 6 meses	85-105
6-12 meses	80-100
1-7 años	75-90
7-12 años	50-75
> 12-18 años	30-50
> 18	25-30

Tabla 5. *Requerimientos energéticos (5, 7, 8)*

malnutrición existente. El aporte de energía en exceso puede producir hiperglucemia, incremento de la masa grasa y depósitos de grasa en el hígado, entre otros efectos adversos. El aporte insuficiente puede provocar malnutrición, respuesta inmunológica inadecuada y alteraciones en el crecimiento.

El aporte energético varía con la edad, situación clínica o enfermedad de base del paciente. Tradicionalmente se ha hecho gran énfasis en el estrés como un factor que hay que tener en cuenta para el cálculo del balance energético. No obstante, diferentes estudios en niños sometidos a cirugía o ingresados en unidades críticas demuestran que el aumento del gasto se produce sólo en las primeras 24 horas y se ve compensado en parte por la inactividad propia del paciente encamado. Los pacientes con fiebre necesitan un 12% más de aportes por cada grado centígrado por encima de 37°C (tabla 5).

Existen otras ecuaciones más específicas para el cálculo de las necesidades energéticas; las más conocidas son: Schofield, OMS, Harris-Benedict, para distintos tramos de edad y en función del sexo. Están también disponibles ecuaciones para lactantes, pacientes críticos y adolescentes obesos (4, 9).

En general, se necesitan mayores aportes calóricos si los nutrientes se administran por vía enteral que por parenteral.

Proteínas

Son los principales componentes estructurales y funcionales de las células en el organismo. La cantidad necesaria para neonatos y niños es mayor que en adultos. Los neonatos difieren cualitativamente de los adultos en que no son capaces de sintetizar determinados aminoácidos. Para niños hasta 12 meses de edad el perfil de aminoácidos de referencia es el del que contiene la leche materna. Además de los aminoácidos esenciales, la cisteína, tirosina, histidina, taurina, glutamina y arginina se consideran "condicionalmente esenciales" en niños y especialmente en prematuros debido a que diversas vías metabólicas están inmaduras, por lo que son incapaces de sintetizarlos. La taurina puede mejorar la colestasis neonatal y prevenir las alteraciones retinianas y la histidina es un aminoácido condicionalmente esencial en neonatos hasta 6 meses y su carencia produce ausencia o retraso en el crecimiento. El perfil de aminoácidos pediátricos contiene menos glicina, metionina y fenilalanina que los aminoácidos de adultos. Los recién nacidos de muy bajo peso tienen requerimientos proteicos elevados (2-4 g/kg/día) para mantener un crecimiento similar al que tenían en el útero (tabla 6).

En los pacientes críticos los requerimientos están incrementados y deben ser suficientes para

EDAD	REQUERIMIENTOS PROTEICOS g/kg/día
Neonatos de bajo peso	3-4
Neonatos a término	2-3
Niños de 1-10 años	1-1,2
Adolescentes	0,8-0,9
Pacientes críticos de 0-2 años	2-3
Pacientes críticos de 2-13 años	1,5-2
Pacientes críticos (niños y adolescentes)	1,5

Tabla 6. *Requerimientos proteicos (4, 7, 10)*

la síntesis proteica, facilitar la curación de heridas y la respuesta inflamatoria y preservar la masa muscular.

La administración de cantidades superiores a las recomendadas, entre 4 y 6 g/kg/día, da lugar a efectos adversos como azoemia, acidosis metabólica y alteraciones en el desarrollo neurológico.

En relación con el aporte de glutamina, a diferencia de los pacientes adultos, en los niños actualmente no existen evidencias para recomendar la suplementación, ya que no ha demostrado descenso en la mortalidad, sepsis, incidencia de enterocolitis necrotizante o el aumento de la tolerancia a la nutrición enteral.

Los requerimientos de proteínas por vía parenteral son menores que por la enteral debido a que no pasan por el tracto gastrointestinal.

Hidratos de carbono

Constituyen el principal componente tanto de la nutrición enteral como parenteral. Deben suponer el 40-50% del aporte calórico total. La glucosa es la principal fuente de energía para cerebro, eritrocitos y médula renal y resulta imprescindible para reparar el tejido dañado. Se pueden aportar en forma de:

- Monosacáridos: glucosa y fructosa.
- Disacáridos: lactosa, sacarosa y maltosa.
- Carbohidratos complejos: almidones.

NUTRICIÓN ENTERAL

La composición de carbohidratos debe ser lactosa y polímeros de glucosa. La primera parece disminuir el pH intestinal, facilitando la absorción de algunos minerales, como el calcio, y el desarrollo de la flora intestinal. No obstante, los recién nacidos pretérmino pueden ser incapaces de digerir la lactosa debido a un déficit de actividad de la lactasa intestinal.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Se aporta como D-glucosa y es el componente que más contribuye a la osmolaridad de la nutrición parenteral.

En neonatos y recién nacidos pretérmino los aportes de glucosa han de ser progresivos y dependientes de la edad para evitar la hiperglucemia y la diuresis osmótica.

La velocidad de oxidación de la glucosa es inversamente proporcional a la edad, siendo mucho mayor en niños que en adultos (16 frente a 4-6 mg/kg/minuto). Los neonatos pretérmino tienen una tolerancia a la glucosa impredecible: requieren en algunos casos cantidades elevadas de glucosa para mantener la euglucemia y en otros pueden ser intolerantes cuando se realizan incrementos conservadores de dosis.

En pacientes estables se recomienda que el 40-45% del total de calorías aportadas sea en forma de carbohidratos. En neonatos pretérmino la administración parenteral de glucosa debe iniciarse con una dosis de 6-12 mg/kg/día para mantener unos niveles adecuados de glucosa. Se puede incrementar los aportes en 1,5-3 mg/kg/día hasta alcanzar 20 g/kg/día. Menores cantidades pueden producir hipoglucemias debido a la inmadurez hepática de producción de glucosa. En neonatos a término puede ser adecuada la dosis de 14 a 20 g/kg/día, ya que tiene mayor tolerancia (tabla 7).

El aporte excesivo de glucosa puede producir hiperglucemia, especialmente en pacientes críticos, donde se ha asociado con incremento de la estancia hospitalaria, mortalidad, lipogénesis y, como consecuencia, aumento de la masa grasa, esteatosis hepática y alteraciones en la función hepática.

Lípidos

Se recomienda que su aporte sea del 40-55% del aporte calórico total. Las necesidades son mayores en recién nacidos y lactantes que en el adulto

EDAD	DOSIS DE GLUCOSA
Neonatos pretérmino	Dosis de inicio: 6-12 g/kg/día Incrementos: 1,5-3 g/kg/día Máximo: 16-18 g/kg/día
Neonatos a término y niños hasta 2 años	Dosis de inicio: 5-10 g/kg/día Incrementos: 5 g/kg/día Máximo: 16-18 g/kg/día
Niños > 2 años	Dosis de inicio: 4-7 g/kg/día Máximo: 12-14 g/kg/día

Tabla 7. *Requerimientos de glucosa en la nutrición parenteral (adaptada de referencias 9, 11)*

EDAD	DOSIS DE INICIO (g/kg/día)	INCREMENTOS (g/kg/día)	DOSIS MÁXIMA (g/kg/día)
Neonatos pretérmino	0,25-0,5	0,25-0,5	3
Neonatos a término	0,5-1	0,5-1	4
Lactantes	1	0,5-1	4
Niños	1	1	2-3

Tabla 8. *Requerimientos de lípidos en la nutrición parenteral (9, 11)*

(en la leche materna y las fórmulas infantiles los lípidos constituyen el 40-50% del total de calorías). Los lípidos deben administrarse desde el primer día ya que los prematuros no tienen reservas de ácidos grasos esenciales y pueden desarrollar deficiencia de ellos muy rápidamente, especialmente los prematuros de muy bajo peso, en los que aparecen síntomas clínicos a los 7-10 días.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Se recomienda iniciar con 0,25-0,5 g/kg/día e incrementar progresivamente para controlar la hipertrigliceridemia. Se consideran aceptables valores inferiores a 200 mg/dl en prematuros e inferiores a 400 mg/dl en niños. En pacientes en los que es necesario disminuir los aportes de lípidos se debe garantizar el aporte de ácidos grasos esenciales administrando como mínimo 0,5-1 g/kg/día.

La administración de lípidos en la nutrición parenteral tiene un efecto vasoprotector (tabla 8).

NUTRICIÓN ENTERAL

En general, los requerimientos de lípidos son de 5-7 g/kg/día o de 4,5-6 g/100 Kcal.

Los prematuros, especialmente los menores de 34 semanas de gestación, absorben y utilizan mejor los triglicéridos de cadena media (MCT) que los de cadena larga (LCT) debido a que la cantidad de sales biliares es baja. Las fórmulas infantiles incluyen distintas concentraciones de LCT y MCT. Hay que considerar que MCT no aporta ácidos grasos esenciales y no facilita la absorción de minerales, por lo que en dietas con un contenido en MCT superior al 80% han de suplementarse con vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales.

Recomendaciones de vitaminas y oligoelementos

Los oligoelementos son micronutrientes esenciales ya que son cofactores de diversos sistemas enzimáticos. En nutrición parenteral los oligoelementos hay que administrarlos de forma conjunta, ya que en España no están dispo-

	0-6 meses	7-12 meses	1-3 años	4-8 años	9-13 años	14-18 años
OLIGOELEMENTOS	Sodio (g)	0,12	0,37	1	1,2	1,5
	Potasio (g)	0,4	0,7	3	3,8	4,5
	Cloro (g)	0,18	0,57	1,5	1,9	2,3
	Calcio (mg)	210	270	500	800	1.300
	Fósforo (mg)	100	275	460	500	1.250
	Magnesio (mg)	30	75	80	130	240
	Hierro (mg)	0,27	11	7	10	8
	Cobre (µg)	200	220	340	440	700
	Cinc (mg)	2	3	3	5	8
	Selenio (µg)	15	20	20	30	40
	Manganeso (mg)	0,003	0,6	1,2	1,5	1,9
	Molibdeno (µg)	2	3	17	22	34
	Flúor (mg)	0,01	0,5	0,7	1	2
	Yodo (µg)	110	130	90	90	120
	Cromo (µg)	0,2	5,5	11	15	25
	0-6 meses	7-12 meses	1-3 años	4-8 años	9-13 años	14-18 años
VITAMINAS	Vitamina D (µg)	5	5	5	5	5
	Vitamina E (mg)	4	5	6	7	11
	Vitamina C (mg)	40	50	15	25	45
	Tiamina (mg)	0,2	0,3	0,5	0,6	0,9
	Riboflavina (mg)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,9
	Niacina (mg)	2	4	6	8	12
	Vitamina B6 (mg)	0,1	0,3	0,5	0,6	1
	Folato (µg)	65	80	150	200	300
	Vitamina B12 (µg)	0,4	0,5	0,9	1,2	1,8
	A. pant (mg)	1,7	1,8	2	3	4
	Biotina (µg)	5	6	8	12	20
	Colina (mg)	125	150	200	250	375
	Vitamina K (µg)	2	2,5	30	55	60

Tabla 9. *Ingesta dietética diaria de referencia para minerales y oligoelementos*

nibles por separado, excepto el cinc. En caso de colestasis se debe tener precaución con el cobre y el manganeso porque se eliminan por vía hepatobiliar y existe riesgo de acumulación. El manganeso a dosis elevadas es un tóxico para el hígado y el SNC. En caso de enfermedad renal se debe tener precaución con el selenio, molibdeno y cromo.

Los requerimientos de cinc están incrementados en pacientes con estrés metabólico (quemados y traumatizados) o en los que presentan elevadas pérdidas gastrointestinales por fístulas, diarrea, ostomía, etc.

En relación con las vitaminas son también componentes esenciales necesarios para el metabolismo y mantenimiento de la función celular. Hay que administrar liposolubles e hidrosolubles, tanto en nutrición parenteral como enteral. En pacientes anticoagulados o con alteraciones en la coagulación se ha de tener presente que los preparados multivitamínicos contienen vitamina K.

Las recomendaciones de ingesta diaria de minerales, oligoelementos y vitaminas se muestran en la tabla 9 (12).

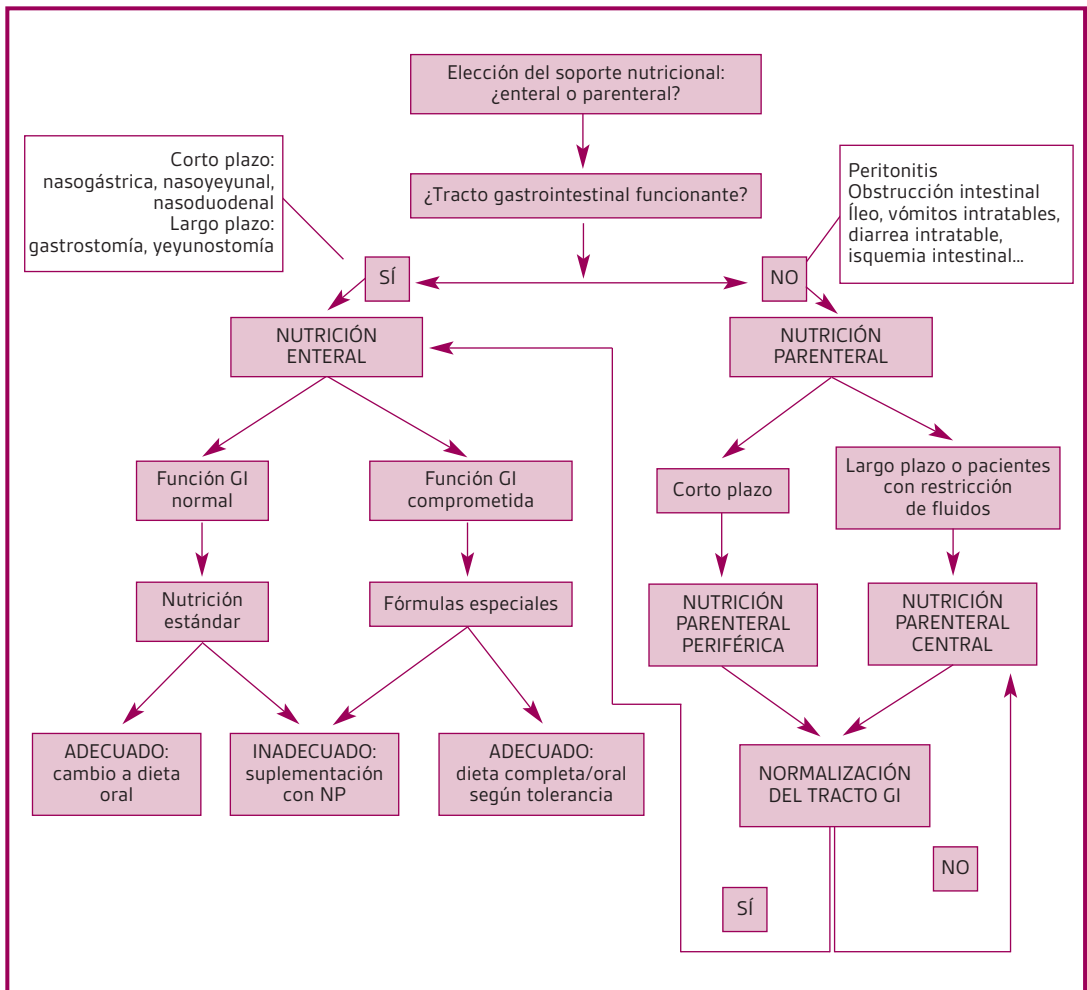


Figura 1. Elección de la vía de administración de soporte nutricional (12)

ELECCIÓN DEL SOPORTE NUTRICIONAL: ¿NUTRICIÓN PARENTERAL O ENTERAL?

La elección de la ruta de administración del soporte nutricional (oral, enteral y parenteral) debe hacerse de manera individualizada en función de la situación clínica y siguiendo el principio básico de "lo menos invasiva posible". Por ello la nutrición enteral debe ser de preferencia frente a la parenteral. El soporte nutricional parenteral ha de utilizarse cuando el tracto gastrointestinal no es funcional o accesible o si las necesidades del paciente son mayores de lo que es posible administrar a través del tracto gastrointestinal.

En la figura 1 se esquematiza el árbol de decisión para la elección de la ruta de administración de la nutrición artificial.

La principal indicación para la nutrición parenteral es el fracaso intestinal, de manera que el tracto gastrointestinal no puede asimilar los nutrientes necesarios. Esto ocurre por ejemplo en el íleo en pacientes con poca superficie de absorción (síndrome de intestino corto) o con alteraciones en la motilidad. Los niños prematuros presentan un tracto gastrointestinal intacto pero inmaduro, lo que es una barrera para una adecuada nutrición oral (13-16).

INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

La nutrición parenteral está indicada en pacientes que no pueden cubrir adecuadamente sus necesidades por vía oral o enteral. Esto puede ocurrir en niños con malnutrición crónica, en casos agudos debido a una enfermedad y en postoperados. Las situaciones clínicas más frecuentes son:

- Prematuros debido a la inmadurez del tracto gastrointestinal.
- Lactantes y niños en los que se prevé una situación de ayuno absoluto en períodos superiores a 5 días cuando es imposible la vía enteral por la patología del paciente o la ingesta resulta inferior al 50% de lo reco-

mendado durante 7 días o antes si existe desnutrición. Estas situaciones clínicas pueden presentarse en pacientes con enterocolitis necrotizante, pancreatitis grave, enfermedad injerto frente al huésped, etc.

- Absorción inadecuada de nutrientes, como en el síndrome de intestino corto, la pseudo-obstrucción intestinal, la diarrea grave prolongada, etc.

VÍAS DE ACCESO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Periférica

Está indicada en la nutrición de corta duración, cuando la duración prevista es limitada en el tiempo o si los requerimientos son bajos (p.e., cuando se utiliza como complemento de la nutrición enteral). Hay que considerar siempre que se usa esta vía la osmolaridad de la mezcla, ya que osmolaridades superiores a 600-800 mOsm/l están contraindicadas por el riesgo elevado de flebitis y extravasación. En general, es válida para la administración de 0,6-0,8 Kcal/ml.

Por ello la vía de acceso periférico no está indicada en las siguientes situaciones clínicas: cuando se necesita una nutrición parenteral completa de duración prolongada (desnutrición grave), en pacientes con restricción de fluidos (insuficiencia renal o cardíaca debido a la necesidad de concentrar la mezcla) o cuando las necesidades de electrolitos son elevadas.

Central

Permite la administración de nutrición parenteral con elevada densidad calórica (1-1,2 Kcal/ml) y elevada osmolaridad sin riesgo de flebitis. En esta situación se encuentran pacientes con enfermedad cardíaca, fallo renal o hepático y síndrome de insuficiencia respiratoria en los que es necesaria la restricción de volumen. Los tipos de acceso venoso central son:

- Catéter umbilical: es una vía única en niños que se coloca en las primeras horas de vida.

Habitualmente se retira antes del día 14 debido al riesgo de trombosis e infección.

- Catéter epicutáneo (PICC): se trata de un catéter central de colocación percutánea tanto a través de venas centrales como periféricas. Está indicado cuando la duración de la nutrición parenteral se sitúa entre 3 y 4 semanas.
- Catéter central tunelizado de larga duración: precisa inserción quirúrgica. Está indicado en la nutrición parenteral superior a 4 semanas o en nutrición parenteral domiciliaria.
- Reservorio subcutáneo: *port-a-cath*, con una membrana de silicona, es válido para 2.000 punciones. No resulta muy adecuado para la nutrición parenteral, por lo que se aprovecha sólo si el paciente ya lo tenía implantado previamente (9).

COMPLICACIONES DE LA VÍA PARENTERAL

Las principales son:

Técnicas o mecánicas

Incluyen problemas relacionados con la inserción del catéter, como neumotórax, hemotórax, taponamiento cardíaco o mal funcionamiento del equipo. La trombosis del catéter es un problema importante que puede ocurrir hasta en el 50% de los catéteres centrales.

Infecciosas

Son las complicaciones más frecuentes; pueden producirse hasta en el 60% de los catéteres de nutrición parenteral de larga duración. Los síntomas incluyen fiebre, eritema e intolerancia inesperada a la glucosa. Los patógenos más frecuentes forman parte de la flora endógena de la piel: estafilococo (50-60%), bacterias Gram negativas (30-40%) y hongos (5-10%). El tratamiento es empírico y se basa en la sensibilidad de los microorganismos prevalentes en la unidad de hospitalización, ajustando posteriormente el tratamiento según los cultivos obtenidos. No obstante, el mejor tra-

tamiento es el preventivo, realizando el lavado de manos antes de la manipulación del catéter, desinfectando la piel con clorhexidina al 2% y entrenando adecuadamente al personal en lo referente a inserción, uso y cuidados.

Metabólicas

Las más frecuentes son las alteraciones hepáticas, que ocurren en más del 50% de los pacientes con nutrición parenteral con duración superior a 2 semanas. Puede producirse una alteración de las enzimas hepáticas, esteatosis (esta complicación es más frecuente en pacientes adultos), colestasis (debido al aporte de un exceso de calorías, pacientes con síndrome de intestino corto, reposo intestinal prolongado, etc.) e hipertrigliceridemia.

Otra complicación en pacientes con nutrición parenteral de larga duración es la enfermedad metabólica ósea, cuyas causas son: resistencia a la vitamina D, aporte insuficiente de calcio y fósforo, exceso en el aporte de proteínas o acumulación de aluminio (contaminante de los productos utilizados para la elaboración de la nutrición parenteral).

Recientemente se han descrito las complicaciones de la sobrenutrición en pacientes críticos pediátricos; entre ellas, el incremento del trabajo ventilatorio, con aumento de la producción de dióxido de carbono, lo que puede ocasionar un incremento de días con ventilación mecánica. Se ha asociado también con alteraciones en la función hepática (esteatosis y colestasis) e incremento del riesgo de infección secundario a la hiperglucemia (10).

NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL NEONATO

Los pacientes neonatos presentan dos particularidades que los diferencian del resto de la población: escasas reservas de nutrientes e inmadurez de órganos y sistemas. En la primera semana presentan los siguientes hallazgos clínicos:

- Filtración glomerular disminuida.

FASE DE DESARROLLO	DURACIÓN	TIPO DE NUTRICIÓN	OBJETIVO
Período neonatal inmediato	Días-semanas	Nutrición parenteral Nutrición enteral	Minimizar el catabolismo Mantener el equilibrio bioquímico y el crecimiento
Período neonatal tardío y durante la hospitalización	Semanas-meses	Nutrición enteral	Crecimiento Alcanzar el percentil normal para la edad gestacional y la edad posnatal
Alta hospitalaria	Meses-años	Nutrición enteral	Crecimiento

Tabla 10. *Fases del soporte nutricional en el paciente neonato crítico (11)*

- Proteinuria.
- Glucosuria a concentraciones normales de glucosa.
- Hipoglucemia.
- Los niños de madres con diabetes gestacional pueden presentar hiperinsulinemia e hipoglucemia.

Los neonatos pretérmino tienen mayor riesgo nutricional debido a la escasez de sus reservas calóricas. Durante el tercer trimestre de embarazo tiene lugar el aumento significativo de sustrato (hueso, grasa y elementos traza). Se ha documentado que niños con peso inferior a 1.000 g tienen unas reservas calóricas de 90-110 Kcal/kg y la supervivencia en ayuno absoluto es de 4 días. Por ello es muy importante instaurar el soporte nutricional desde el primer día de vida. En la tabla 10 se describen las fases del soporte nutricional en un paciente neonato (17).

La administración de nutrición parenteral no impide el uso concomitante de la enteral. Los pacientes críticos necesitan un período de nutrición parenteral durante la transición a la enteral. Es recomendable conservar una mínima ingesta oral para conservar el trofismo intestinal y disminuir complicaciones metabólicas e infecciosas secundarias a la nutrición parenteral.

INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

La nutrición enteral consiste en la liberación de nutrientes, incluida la leche materna, en el tracto gastrointestinal mediante una vía de acceso adecuada. La administración de nutrición enteral está indicada principalmente en pacientes con incapacidad para ingerir suficiente cantidad de nutrientes por vía oral (total o parcialmente) pero que tienen un tracto gastrointestinal funcional (con capacidad absorptiva adecuada y longitud suficiente para la absorción). Las situaciones clínicas que pueden dar lugar a que un paciente sea candidato a recibir soporte nutricional por vía enteral son:

- Ingesta oral insuficiente, como en el caso de pacientes con anorexia, malabsorción o incremento de los requerimientos.
- Tratamiento primario de enfermedades metabólicas, enfermedad de Crohn o intolerancia al ayuno.
- Alteración de la función motora oral, como en prematuros, o pacientes con daño neuromuscular.
- Anomalía estructural o funcional del aparato digestivo.
- Pacientes críticos, traumatizados, quemados, etc.

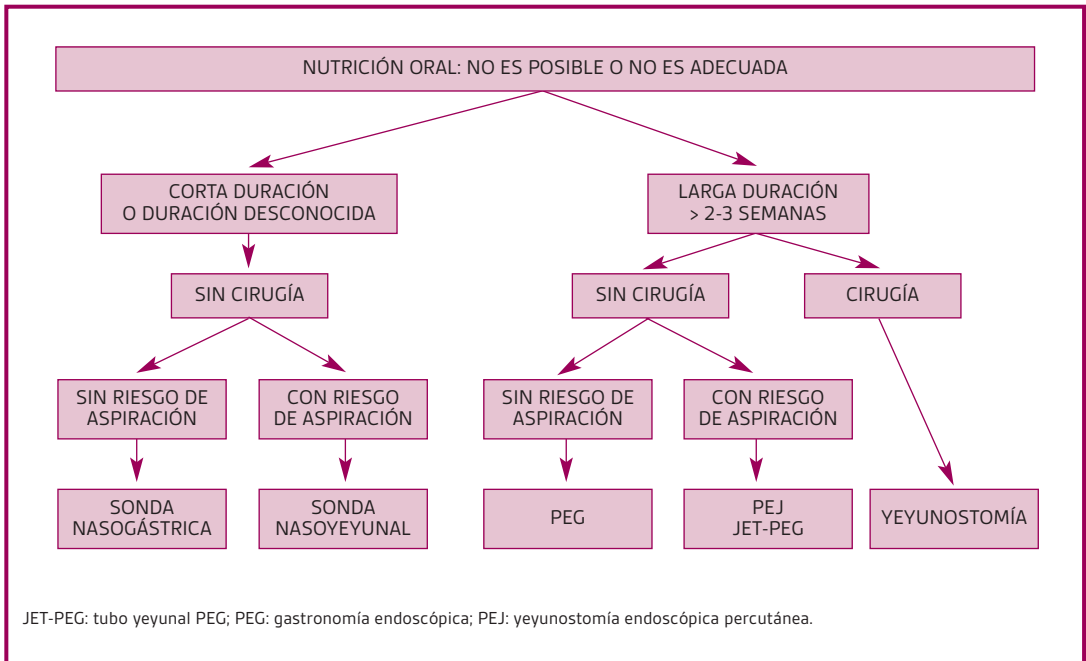


Figura 2. Selección de la ruta de nutrición enteral (18)

TIPO DE ACCESO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Su elección es determinante para el éxito de la nutrición enteral. Se debe seleccionar el lugar óptimo de liberación del nutriente: estómago o intestino delgado, dependiendo de la enfermedad del paciente, la motilidad y la función gástrica e intestinal, la duración de la nutrición y la anatomía del tracto gastrointestinal (cirugía actual o previa). En la figura 2 se esquematiza la ruta de administración enteral (18).

Acceso gástrico

Es adecuado para pacientes con estómago funcionando y sin retrasos en el vaciado gástrico, obstrucción o fístula. Puede ser mediante:

- Sonda orogástrica o nasogástrica si la duración es inferior a 3 semanas.
- Gastrostomía si la duración prevista es superior a 3 semanas, hasta años.

Acceso en el intestino delgado

Resulta apropiado en pacientes con gastroparesis, pancreatitis y reflujo con riesgo de aspiración. Puede practicarse mediante:

- Sonda nasoyeyunal o sonda gastroyeyunal, en caso de duración corta. Presenta como inconveniente el riesgo de migración de la sonda.
- Yeyunostomía, adecuada en pacientes con riesgo de aspiración y en los que se prevé una larga duración de la nutrición artificial.

En relación con el tiempo de inicio de la nutrición, tradicionalmente se recomendaba que en pacientes postoperados se esperara a que la motilidad intestinal retornara a la normalidad, pero actualmente se aconseja que en pacientes postoperados la nutrición enteral se inicie a las 24-48 horas. Si se trata de la colocación de PEG (gastrostomía endoscópica percutánea), en lactantes y niños la nutrición puede iniciarse a las 6 horas (13).

EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA DIETA	
Dietas completas	Dietas poliméricas pediátricas: <ul style="list-style-type: none"> • Normoproteicas isocalóricas • Normoproteicas hipercalóricas • Hiperproteicas isocalóricas • Especiales: insuficiencias renal, hepática, respiratoria, etc. Dietas oligoméricas: proteínas hidrolizadas, con/sin MCT y sin lactosa Dietas elementales: proteínas como aminoácidos aislados
Dietas modulares	Principios inmediatos aislados como hidratos de carbono, lípidos o aminoácidos
Suplementos	No cubren las cantidades diarias de nutrientes recomendadas. No válidos como única fuente nutricional
EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL PACIENTE	
Lactantes	Leche materna Fórmulas de inicio y continuación (niños sanos) Hidrolizados proteína sérica/caseína Fórmulas de soja Fórmulas sin lactosa Módulos especiales Dietas elementales Fórmulas para pacientes con metabopatías
Niños de 1-6 años	Dietas anteriores, de continuación Poliméricas normoproteicas normocalóricas con/sin fibra Poliméricas normoproteicas hipercalóricas con/sin fibra
Niños > 6 años	Dietas anteriores Dietas de adulto valorando: osmolaridad, composición y micronutrientes

Tabla 11. *Tipos de dietas enterales pediátricas*

En relación con el método, la administración mediante bolus (administración rápida de un determinado volumen en 10-15 minutos) o mediante gravedad puede iniciarse con el 25% del volumen total, incrementando el 25% cada día hasta alcanzar el volumen total deseado. Este sistema presenta la ventaja de la libertad para la deambulación, pero no es adecuado para el intestino delgado.

La administración mediante bomba es adecuada en pacientes con sonda yeyunal. La velocidad de administración inicial debe ser de 1-2 ml/kg/hora, con incrementos de 0,5-1 ml/kg/hora c/6-24 horas hasta alcanzar el volumen deseado. En pacientes pretérmino o niños malnutridos que han estado en ayuno

prolongado puede ser conveniente utilizar inicialmente volúmenes inferiores, de 0,5-1 ml/kg/hora.

En ocasiones se puede utilizar la nutrición cíclica, que consiste en la administración de la nutrición enteral durante 10 a 12 horas, que permite al paciente mayor libertad durante el día.

COMPLICACIONES DE LA VÍA ENTERAL

Son: defectos en la conexión de la vía, mala colocación o desplazamiento o complicaciones mecánicas (obstrucción de la sonda), alteraciones metabólicas, aspiración broncopulmonar, intolerancia gastrointestinal, contaminación de la fórmula e interacciones medicamento-alimento.

ELECCIÓN DE LA DIETA ENTERAL

Diversos factores afectan a la elección de la nutrición enteral más adecuada, entre ellos la edad y el estado nutricional del paciente, la patología de base y los requerimientos específicos, el estado funcional del aparato digestivo, la presencia de intolerancias específicas, trastornos metabólicos, la palatabilidad de la fórmula (en caso de administración oral) y el coste. En el mercado existen diversos tipos de dietas adaptadas a las necesidades específicas de los pacientes pediátricos (tabla 11).

Dietas poliméricas

Están destinadas a pacientes con función intestinal normal. Se caracterizan por la presencia de macronutrientes sin hidrolizar, son isotónicas, sin lactosa (contenido < al 1%) ni gluten y aptas para niños de 1 a 6 años hasta 10 años. Los lípidos están en forma de triglicéridos con mayor o menor contenido en MCT, dependiendo de la dieta. Los hidratos de carbono están formados por almidón y dextrinomaltsa de baja osmolaridad y fácil digestión y/o absorción.

Dietas hidrolizadas u oligoméricas

Las proteínas se obtienen por hidrólisis a partir de la caseína de la leche de vaca, de las proteínas del suero o de ambas. Los péptidos presentan un peso molecular inferior a 5.000 daltons. Están indicadas en pacientes con alergia o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, mala absorción de grasas (insuficiencia pancreática y colestasis crónica), enfermedad de Crohn, alteraciones graves de la absorción intestinal (fístulas digestivas, resección del intestino delgado y diarrea grave del lactante), peritonitis, etc. Presentan el inconveniente del mal sabor (debido a los aminoácidos azufrados, que aumentan según el grado de hidrólisis), la osmolaridad alta, que puede ocasionar diarrea osmótica, la elevada carga renal de solutos y el elevado coste.

Dietas elementales

Son dietas sintéticas, químicamente puras, en las que las proteínas se presentan como aminoácidos libres, los hidratos de carbono como políme-

ros de glucosa y las grasas como MCT en distinta proporción pero con contenido de LCT adecuado para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales.

Están indicadas en pacientes con función gastrointestinal muy comprometida (casos rebelde de alergia/intolerancia a proteínas de leche de vaca, síndrome de intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, paso de nutrición parenteral a oral en alteraciones intestinales graves, etc.), enterocolitis o enteropatía que no responden a hidrolizados. Presentan la ventaja de que la absorción tiene lugar con una mínima digestión, ya que no se requiere esfuerzo a nivel gástrico, biliar, pancreático e intestinal. Permiten reposo intestinal y disminución del volumen fecal y tienen un potencial antigénico prácticamente nulo.

Como inconvenientes destacan el mal sabor, el elevado coste, la alta osmolaridad y la elevada carga renal de solutos.

Módulos nutricionales

Los módulos de proteínas se pueden utilizar para incrementar la densidad proteica; los módulos de polímeros de glucosa, grasas y MCT son adecuados cuando se necesita aumentar el contenido calórico de una fórmula infantil. Su utilización puede producir una ingesta desequilibrada en varios nutrientes; por ejemplo, el incremento en la densidad proteica puede ocasionar un aminograma con un perfil alterado y el incremento en la densidad calórica exceso de tejido adiposo en varios órganos.

MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON SOPORTE NUTRICIONAL

Las complicaciones asociadas con la nutrición enteral y parenteral deben prevenirse con la monitorización y el ajuste de los aportes según la tolerancia y evolución del paciente.

Como ya se mencionó al principio del capítulo, inicialmente se debe evaluar peso, altura y circunferencia de la cabeza y reflejarlo en las curvas de crecimiento correspondientes. Una vez determinados los parámetros basales, la fre-

cuencia posterior de seguimiento es variable en función de la situación clínica del paciente (p.e., al principio diariamente y luego 2-3 veces/semana o cada semana).

Los neonatos pretérmino, pacientes críticos, con desnutrición grave con riesgo de síndrome de realimentación o durante el período de transición entre parenteral a enteral y/o dieta oral pueden necesitar monitorización más frecuente.

En general, en lactantes la ganancia de peso que se espera alcanzar es la siguiente:

- Niños con peso inferior a 2,5 kg, objetivo deseado: 15 g/kg/día.
- Niños de 2,5-3,5 kg, objetivo deseado: 10 g/kg/día.
- Niños de peso superior a 3,5 kg, objetivo deseado: 7 g/kg/día.

Se debe observar especial precaución cuando en un paciente muy desnutrido el inicio de nutrientes se realiza de forma rápida, ya que puede producirse el síndrome de realimentación, que consiste en un desequilibrio de fluidos y electrolitos, intolerancia a la glucosa y déficit de vitaminas. Estos cambios metabólicos pueden ser tan graves que comprometen la vida del paciente. Los cambios electrolíticos incluyen: hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. Para evitar el riesgo de aparición, en la fase inicial de la realimentación se debe reducir el aporte de líquidos y sodio, hacer una corrección lenta de la hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, efectuar un aporte inicial de proteínas limitado, administrar infusión continua de glucosa a un ritmo similar a la tasa de producción endógena, aportar vitaminas y oligoelementos y hacer un seguimiento clínico y analítico (19).

Monitorización en pacientes con nutrición enteral

Incluye:

- Evaluación del crecimiento y adecuación de la nutrición: datos antropométricos y valoración de los aportes al inicio, luego diaria-

mente y posteriormente c/semana/mes, según se precise.

- Tolerancia a la fórmula enteral: residuo gástrico, volumen, consistencia y aspecto de las heces.
- Parámetros de laboratorio: electrolitos, glucosa, BUN, creatinina, calcio, fósforo, magnesio, albúmina, prealbúmina, recuento sanguíneo, hierro y equilibrio ácido-base.

Monitorización en pacientes con nutrición parenteral

Incluye:

- Evaluación de incidentes relacionados con la infusión: complicaciones relacionadas con el catéter y la velocidad de infusión.
- Tolerancia al volumen administrado: medida de ingesta y diuresis, signos vitales y datos de laboratorio.
- Tolerancia a macronutrientes: la tolerancia a aminoácidos se evalúa determinando el BUN: si está elevado y no puede explicarse por cambios en la función renal, administración de medicamentos, sangrado o deshidratación, es necesario reevaluar el ratio de calorías no proteicas:calorías proteicas. El ratio ideal establecido debe encontrarse entre 150 y 200:1. Hay que evaluar el nivel de amonio y el de consciencia en pacientes con enfermedad hepática o en aquellos con trastornos congénitos del metabolismo. El aporte de glucosa se ha de ajustar en función de los niveles obtenidos tras su determinación. Si los niveles son superiores a 150 mg/dl, hay que disminuir los aportes o valorar la administración de insulina. Los triglicéridos deben mantenerse en niveles inferiores a 200 mg/dl para evitar la colestasis neonatal (4, 9).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Presentación del caso

Paciente de 2 meses que a las 2 semanas del nacimiento desarrolla enterocolitis necrotizan-

te. Se precisó realizar una intervención quirúrgica, con resección intestinal, en la cual perdió el 50% de yeyuno terminal e íleo proximal. En la intervención le implantaron una sonda de gastrostomía y fue clampada hace 1 mes sin presentar problemas. Está recibiendo nutrición parenteral total continua, siendo su crecimiento y desarrollo normal, pero se detecta que presenta ictericia, por lo que se solicita analítica, en la que destaca que la cifra de bilirrubina total es de 8 mg/dl.

Cuestión planteada

El incremento en la bilirrubina total, ¿está relacionado con la administración de nutrición parenteral? ¿Cuál sería la mejor actuación para corregir la aparente colestasis?

Discusión

La colestasis hepática es una de las complicaciones más insidiosas que pueden aparecer en el transcurso del tratamiento con nutrición parenteral. La etiología es multifactorial: déficit de ácidos grasos esenciales, hiperamonemia, administración de fármacos, cirugía abdominal, aporte inadecuado de aminoácidos, inmadurez, hipoxia, sepsis, etc. Sin embargo, los factores más influyentes son la ausencia de alimentación enteral, la alimentación parenteral exclusiva y la cirugía intestinal.

Los signos clínicos suelen aparecer en pacientes que reciben nutrición parenteral exclusiva durante más de 30 días. Se caracteriza por hepatomegalia, ictericia, con valores de bilirrubina directa superiores a 2 mg/dl e incrementos en las concentraciones de transaminasas hepáticas. En este paciente la causa parece estar directamente relacionada con la duración de la nutrición parenteral y la cirugía abdominal previa.

La mayoría de los pacientes con colestasis evoluciona lentamente y recupera la función hepática tras el inicio de la alimentación enteral y la

supresión de la nutrición parenteral. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta un 10% de los pacientes puede evolucionar hacia enfermedad hepática crónica con cirrosis e hipertensión portal (16, 17).

En el caso de este paciente la mejor actuación es iniciar nutrición enteral continua por la sonda de gastrostomía implantada. Se debería iniciar con bajos volúmenes, sin suspender la nutrición parenteral hasta asegurar la tolerancia a la nutrición enteral.

Aunque el paciente no tolere nutrición enteral a dosis totales, es importante la estimulación del tracto gastrointestinal, ya que en ocasiones la colestasis se puede resolver sin otras medidas terapéuticas.

Debe evitarse la ingesta excesiva de nutrientes y el aporte de aminoácidos ha de ser el mínimo posible que permite el crecimiento y desarrollo adecuados y un buen estado nutricional.

Hay que evitar o reducir el aporte de cobre y manganeso por el riesgo de acumulación en pacientes con alteraciones hepáticas, ya que puede producir hepatotoxicidad. Es necesario revisar los aportes de oligoelementos administrados.

Una opción sería la administración de ácido ursodeoxicólico (dosis de 10 a 30 mg/kg/día) o fenobarbital porque estimulan el flujo biliar y como consecuencia disminuyen el nivel de bilirrubina.

La dieta de elección debería ser una fórmula hidrolizada, en la que se facilita la absorción de nutrientes y se disminuye el trabajo intestinal. Entre las indicaciones de las fórmulas hidrolizadas están la malabsorción grave por síndrome de intestino corto, generalmente secundario a enterocolitis necrotizante, diarrea intratable, enfermedad hepatobiliar y desnutrición proteico-energética grave (14).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Comité de Nutrición de la AEP.** *Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla La Mancha. Manual práctico de nutrición en pediatría.* Ergón: Madrid; 2007.
2. **Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al; Grupo Colaborador Español.** *Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e IMC desde el nacimiento a la talla adulta.* *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 552-69.
3. **WHO Multicentre Growth Reference Study Group.** *WHO child growth standard based on length/height, weight and age.* *Acta Pediatr.* 2006; Supl 405: 76-85.
4. **Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR).** 1. *Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR).* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41 Suppl 2: S1-87.
5. **Mirallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition.** *Safe practices for parenteral nutrition.* *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004; 28: S39-70.
6. **Holliday MA, Segar WE.** *The maintenance need for water in parenteral fluid therapy.* *Pediatrics.* 1957; 19: 823-32.
7. **ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force.** *Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients.* *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26 (1 Suppl): 1SA-138. Erratum en: *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26: 144.
8. **Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M, et al; Working Group for Developing the Guidelines for Parenteral Nutrition of the German Society for Nutritional Medicine.** *Neonatology/paediatrics-guidelines on parenteral nutrition, chapter 13.* *Ger Med Sci.* 2009; 7: Doc 15.
9. **Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, et al; Grupo de estandarización SENPE.** *Documento de Consenso. Nutrición parenteral pediátrica.* *Nutr Hosp.* 2007; 22: 710-9.
10. **American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors.** *Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, 2009.* *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33: 255-309.
11. **Food and Nutrition Board: Recommended daily dietary allowances, 10.^a ed.** *Report of the subcommittee on the tenth edition of the RDA.* *National Academy Press, National Research Council: Washington DC;* 1998.
12. **American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.** *The ASPEN. Nutrition support practice manual. 2.^a ed.* *ASPEN;* 2005.
13. **Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al; ASPEN Board of Directors.** *Enteral nutrition practice recommendations.* *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33: 122-67.
14. **Puntis JW.** *Nutritional support in neonatology.* En: *Sobotka L (ed.). Basics in clinical nutrition.* *ESPEN.* 3.^a ed. *Galen;* 2004. p. 425-39.
15. **Goulet O, Koletzko B.** *Nutritional support in children and adolescents.* En: *Sobotka L (ed.). Basics in clinical nutrition.* *ESPEN.* 3.^a ed. *Galen;* 2004. p. 439-62.
16. **Wessel J, Balint J, Crill C, Klotz K; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; Task Force on Standards for Specialized Nutrition Support for Hospitalized Pediatric patients.** *Standards for specialized nutrition support: hospitalized pediatric patients.* *Nutr Clin Pract.* 2005; 20: 103-16.
17. **Peguero Monforte G.** *Alimentación parenteral en neonatología.* *Mosby/Doyma Libros: Barcelona;* 1995.
18. **Löser C, Aschl G, Hébuterne X, Mathus-Vliegen EM, Muscaritoli M, Niv Y, et al.** *ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition—percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG).* *Clin Nutr.* 2005; 24: 848-61.
19. **Dickerson R.** *Refeeding syndrome in the intensive care unit.* *Hosp Pharm.* 2002; 37: 770-5.

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA EN PEDIATRÍA

Casilda Ortega de la Cruz y Ana Benito Reyes

Introducción	47	Monitorización de fármacos en pediatría	52
Cambios fisiológicos en las distintas etapas pediátricas y consecuencias farmacocinéticas	47	Atención farmacéutica	54
Absorción	47	Aminoglucósidos	55
Distribución	49	Vancomicina	56
Metabolismo	50	Antiepilépticos	57
Excreción	51	Digoxina	59
Patologías que afectan al comportamiento farmacocinético de los fármacos	51	Bibliografía	60
Fibrosis quística	52		
Ductus arterioso persistente	52		
Hipoxia neonatal	52		
Paciente oncohematológico	52		

INTRODUCCIÓN

Los cambios fisiológicos que se producen en la población pediátrica como consecuencia del desarrollo, el crecimiento o la maduración biológica dan lugar a alteraciones en la farmacocinética y en la farmacodinamia de la mayoría de los fármacos. Dichas alteraciones hacen que las necesidades de dosificación difieran de las de la población adulta y entre los niños de distinta edad. Además, diversas patologías pueden afectar al comportamiento farmacocinético, exigiendo muchas veces modificaciones posológicas adecuadas para evitar intoxicaciones o fracasos terapéuticos.

Considerando la heterogeneidad de la población pediátrica, la clasificación más habitual en los estudios farmacocinéticos es la siguiente: prematuros (edad gestacional < 38 semanas), recién nacidos a término (edad gestacional 38-42 semanas), neonatos (0-28 días), lactantes (29 días-1 año), niños (1-12 años) y adolescentes (13-18 años) (1, 2).

La monitorización de las concentraciones plasmáticas constituye el mejor método para esti-

mar las necesidades individuales de dosificación en pediatría ya que no sólo considera las alteraciones farmacocinéticas atribuibles a la edad, sino también las diferencias interindividuales y la influencia de otros factores, como incumplimiento, interacciones, infra- o sobredosificación, reacciones adversas y errores de medicación.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LAS DISTINTAS ETAPAS PEDIÁTRICAS Y CONSECUENCIAS FARMACOCINÉTICAS

Para entender el impacto que pueden tener los cambios fisiológicos del niño en los procesos farmacocinéticos básicos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (proceso ADME), a continuación se recogen sus principales diferencias en las distintas edades pediátricas y respecto a la población adulta (tabla 1).

Absorción

ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL

La mayoría de los fármacos administrados por vía oral se absorben por difusión pasiva. Entre los principales factores fisiológicos que regulan dicha absorción se encuentran (3):

ABSORCIÓN	DISTRIBUCIÓN	METABOLISMO	ELIMINACIÓN RENAL
<p>Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • pH gástrico • Tiempo de vaciamiento gástrico • Tránsito intestinal • Tipo de alimentación • Superficie de absorción • Actividad enzimática • Flora bacteriana <p>Intramuscular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo local • Masa muscular y contracciones musculares <p>Percutánea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estructura de la capa córnea • Hidratación cutánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo de órganos y tejidos • Volumen y composición de los compartimentos hídricos • Unión a proteínas plasmáticas • Afinidad tisular 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de enzimas hepáticas • Alteraciones en el flujo sanguíneo hepático <p>Ambos aspectos modifican el efecto de primer paso hepático</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo renal • Filtración glomerular • Secreción tubular • Reabsorción tubular • pH urinario

Tabla 1. Factores relacionados con la edad que afectan a la farmacocinética

a) pH gástrico: oscila entre 6 y 8 al nacimiento y disminuye a 1,5-3 en las primeras 24 horas de vida. Esta reducción no ocurre en el prematuro debido a una inmadurez en el mecanismo de secreción (aclorhidria relativa). Entre las 24 y las 48 horas el pH aumenta de nuevo y no vuelve a producirse secreción ácida hasta los 10-15 días. Este período de aclorhidria se resuelve gradualmente y los valores de acidez del adulto se alcanzan después de los 2 años (4). La alcalinidad gástrica aumenta la biodisponibilidad de los fármacos que se inactivan en medio ácido, como penicilina G, y disminuye la absorción de los fármacos ácidos, como fenobarbital y fenitoína (5).

b) Motilidad gastrointestinal: el vaciamiento gástrico durante el período neonatal es irregular e impredecible; alcanza los valores del adulto a los 6-8 meses. Por ello, y dado que la mayoría de los medicamentos se absorben en el intestino delgado, la velocidad de absorción puede reducirse; sin embargo, la biodisponibilidad puede incrementarse debido al enlentecimiento del tránsito intestinal (4).

c) Función biliar y actividad de las enzimas pancreáticas: la secreción biliar está disminuida, lo que dificulta la absorción de medicamentos liposolubles tales como las vitaminas D y E; se alcanzan valores similares a los del adulto a lo largo del primer año de vida (6). Hasta los 4-6 meses de vida existe una deficiencia de α -amilasa intestinal, lo que provoca una absorción irregular e incompleta en medicamentos que se administran como profármacos y que necesitan esta enzima para hidrolizarse a su forma activa, como el palmitato de cloranfenicol.

d) Inmadurez de la membrana intestinal: puede producir la absorción de fármacos que normalmente no se absorben por esta vía, como los aminoglucósidos.

e) Colonización bacteriana intestinal: la velocidad de colonización del intestino por parte de la flora bacteriana es progresiva y variable a partir de las 4-8 horas de vida y alcanza los valores del adulto a los 4 años de edad (3, 4). Una repercusión inmediata de esto es la persisten-

	% DE PESO CORPORAL TOTAL				
	Prematuros	Recién nacidos a término	3 meses	1 año	Adultos
Agua corporal total	87	77	73	59	55
Agua extracelular	65	45	33	28	20

Tabla 2. *Contenido en agua corporal y extracelular*

cia de déficit de vitamina K en recién nacidos que no reciben dieta oral en los primeros días de vida. En neonatos y lactantes la menor colonización por bacterias anaerobias implica mayor biodisponibilidad para digoxina respecto a la población adulta, ya que dichas bacterias la inactivan (7).

ABSORCIÓN INTRAMUSCULAR

La inestabilidad vasomotora periférica y la variación en el flujo regional a distintos músculos pueden alterar la absorción por esta vía en neonatos. Debe evitarse en lo posible ya que, además de ser dolorosa, presenta una absorción imprevisible (3, 4).

ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

Suele estar aumentada en neonatos debido principalmente al escaso desarrollo de la barrera epidérmica y al aumento en la hidratación dérmica. Se han descrito efectos secundarios por corticoides, antihistamínicos y antisépticos (3). La asociación de lidocaína y prilocaína presenta riesgo de metahemoglobinemia por el incremento de la absorción percutánea de prilocaína y la menor actividad de la metahemoglobina reductasa en menores de 3 meses, por lo que ha de utilizarse con precaución en esta población (8).

ABSORCIÓN RECTAL

No hay estudios que manifiesten diferencias importantes en la absorción por esta vía en los niños respecto al adulto. Se trata de una vía de administración que hay que considerar de manera especial en pediatría, siempre que el fármaco lo permita, para solucionar problemas de administración sin tener que recurrir a la vía

parenteral (diazepam, corticosteroides e hidrato de cloral).

Distribución

Para muchos fármacos el valor del volumen aparente de distribución (Vd) difiere significativamente entre población pediátrica y adulta. Estas diferencias se deben a las modificaciones que se producen con la edad en la composición corporal, distribución del agua corporal en los distintos espacios, concentración de proteínas plasmáticas, presencia de sustratos endógenos y factores hemodinámicos, como gasto cardíaco, flujo sanguíneo regional y permeabilidad de las membranas.

CONTENIDO EN AGUA CORPORAL

Desde el inicio del desarrollo fetal hasta los 2 primeros años de vida el porcentaje relativo de agua corporal va disminuyendo; también se encuentran diferencias en su distribución entre los distintos compartimentos corporales (tabla 2) (9). Por tanto, el Vd de fármacos hidrosolubles que se distribuyen en baja proporción a tejidos resulta más elevado en neonatos y lactantes respecto a niños pequeños y adultos. La traducción de este concepto a la práctica clínica diaria implica la administración de dosis de carga más altas de fármacos tales como gentamicina (10), linezolid (11), fenobarbital (12) y propofol (13). Otros compuestos hidrofílicos extensamente unidos a tejidos, como la vancomicina, presentan Vd similares en niños y adultos (14).

CONTENIDO EN GRASA CORPORAL

A medida que disminuye el agua corporal aumenta el porcentaje de grasa. En prematuros el

contenido en grasa es mínimo, aproximadamente un 3% del peso corporal, pero aumenta a un 12-16% en recién nacidos a término y a un 20-25% al año de vida (4). El contenido en grasa afectará al Vd de fármacos liposolubles. Así, el Vd del diazepam es de 1,3-2,6 l/kg en neonatos y lactantes frente a 1,6-3,2 l/kg en adultos (15).

UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

La unión de medicamentos a proteínas plasmáticas depende de múltiples factores: cantidad total de proteínas, número de lugares de unión y afinidad, alteraciones fisiopatológicas y presencia de componentes endógenos como la bilirrubina o los ácidos grasos libres.

La albúmina sérica, la α -1-glucoproteína ácida y las proteínas totales están muy disminuidas durante los primeros meses de vida y alcanzan valores próximos a los del adulto a los 12 meses (14). Esta menor concentración, junto con la menor afinidad que presentan algunos fármacos por su unión a las proteínas plasmáticas, conlleva mayor proporción de fármaco libre, lo que explica que en ocasiones se observen en niños respuestas terapéuticas a concentraciones séricas totales inferiores a las necesarias en adultos (16). Así, la fenitoína presenta un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del 80% en neonatos, del 85% en lactantes y del 90-95% en adultos. La mayor fracción de fármaco libre implica el establecimiento de un menor margen terapéutico en neonatos y lactantes (8-15 mg/l) respecto a niños mayores y adultos (10-20 mg/l) (1, 2).

Las sustancias maternas transferidas a través de la placenta o propias del recién nacido, como los ácidos grasos libres y la bilirrubina, pueden actuar como competidores de los fármacos de carácter ácido en los lugares de unión a las proteínas (ampicilina, fenobarbital y fenitoína), incrementándose así su Vd.

También puede suceder lo contrario: que el fármaco desplace la bilirrubina de su lugar de unión con la albúmina, aumentando así la con-

centración de bilirrubina libre y el riesgo de ictericia nuclear. Esto puede suceder con fármacos de carácter ácido y gran afinidad por la albúmina, con una unión de un 80-90% a la misma, como salicilatos, indometacina y sulfonamidas (9).

PERMEABILIDAD DE LAS MEMBRANAS

Al igual que otras estructuras, la barrera hemoencefálica, que determina la distribución del fármaco en el cerebro, se considera más permeable en recién nacidos que en niños mayores. Esto puede incrementar el efecto de ansiolíticos y opioides, anestésicos generales, barbitúricos y salicilatos. Algunas situaciones patológicas, como la inflamación meníngea, favorecen la penetración de fármacos como penicilinas, cefalosporinas, rifampicina y vancomicina (3).

Metabolismo

El metabolismo hepático depende de la unión a proteínas plasmáticas, de la capacidad de extracción hepática, del flujo sanguíneo hepático y de la actividad enzimática; este último factor depende de la edad.

Los niños recién nacidos presentan cualitativamente los mismos sistemas enzimáticos que el adulto pero su actividad se encuentra reducida (entre el 20 y el 70% de los valores del adulto); la maduración enzimática se produce progresivamente a partir del nacimiento (17).

Los procesos enzimáticos incluyen reacciones de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) y reacciones de fase II (conjugación con ácido glucurónico, cisteína, sulfato y glutatión). En neonatos la disminución de la velocidad metabólica de las reacciones de oxidación da lugar a una menor eliminación de fármacos como fenitoína y diazepam (4). En niños y adolescentes la mayor velocidad de los procesos oxidativos implica mayor aclaramiento plasmático (Cl) de teofilina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico y carbamazepina en comparación con adultos (18). Las modificaciones en los procesos metabólicos hacen que las dosis necesari-

rias para obtener niveles terapéuticos varíen en función de la edad. Así, la dosis de teofilina en niños de 1 a 8 años es de 21 mg/kg/día, de 9 a 12 años de 18 mg/kg/día, de 13 a 16 años de 13 mg/kg/día y en mayores de 16 años de 11 mg/kg/día (19). Las reacciones de fase II, como la sulfatación, se encuentran bien desarrolladas en el recién nacido; sin embargo, las de conjugación con glucurónico, cisteína y glutatión tardan varios años en madurar (20). Así, en el recién nacido la administración de cloranfenicol a dosis altas, al no poder eliminarse por glucuronidación, se acumularía dando lugar al conocido como "síndrome del niño gris" (14).

Excreción

El aclaramiento renal de los fármacos se encuentra reducido en el recién nacido debido a la inmadurez de los procesos que contribuyen a su eliminación renal.

La velocidad de filtración glomerular es aproximadamente de 2 a 4 ml/min/1,73 m² en recién nacidos a término y llega a presentar valores muy bajos, de 0,6-0,8 ml/min/1,73 m² en recién nacidos prematuros; se incrementa rápidamente en las 2 primeras semanas de vida y alcanza los valores del adulto hacia los 8-12 meses de edad debido fundamentalmente al incremento del flujo sanguíneo renal (5). Esto explica que la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de fármacos que se eliminan por vía renal, como los aminoglucósidos, sea más elevada en los neonatos, sobre todo prematuros, y por ello requieran intervalos de dosificación más amplios.

La función tubular está menos desarrollada que la glomerular, lo que afecta principalmente a los procesos de reabsorción, de tal forma que entre los 2 y los 24 meses de vida algunos fármacos, como la digoxina, pueden presentar un aclaramiento más elevado que a partir de los 2 años (18). La secreción tubular, sin embargo, supone un proceso de desarrollo más rápido: aproximadamente a los 7-8 meses alcanza valores similares a los del adulto. Por tanto, neonatos y lactantes presentan un incremento de

la semivida de los fármacos que se excretan por secreción tubular, como en el caso de las penicilinas (4).

La evaluación de la función renal, al igual que en el adulto, se realiza a través de la determinación de la creatinina sérica. Una de las fórmulas más usadas para la estimación del aclaramiento de creatinina en lactantes, niños y adolescentes es la de Schwartz (1):

$$Cl_{Cr} = K \times L/S_{Cr}$$

Cl_{Cr} = aclaramiento de creatinina en ml/min/1,73 m²

K = constante variable en función de edad y sexo

L = longitud corporal en cm

S_{Cr} = concentración de creatinina sérica en mg/dl

EDAD	K
Recién nacidos de bajo peso y ≤ 1 año	0,33
Recién nacidos a término ≤ 1 año	0,45
Niños 2-12 años	0,55
Mujeres 13-21 años	0,55
Hombres 13-21 años	0,70

PATOLOGÍAS QUE AFECTAN AL COMPORTAMIENTO FARMACOCINÉTICO DE LOS FÁRMACOS

Además de los cambios fisiológicos descritos existen patologías que también pueden modificar el comportamiento farmacocinético de los medicamentos. Pacientes con fibrosis quística, grandes quemados, politraumatizados y pacientes neutropénicos oncohematológicos requieren generalmente un aumento de dosis debido a un mayor Vd y/o a un incremento en el aclaramiento plasmático (Cl). En cambio, la insuficiencia renal o hepática y la hipoxia perinatal, requieren una disminución de dosis y/o ampliación del intervalo posológico.

Fibrosis quística

La absorción de medicamentos en pacientes con fibrosis quística puede disminuir debido a alteraciones a nivel gastrointestinal: hipersecreción gástrica, insuficiencia pancreática y obstrucción del flujo biliar. Así, por ejemplo, las vitaminas liposolubles presentan un fenómeno de mala absorción debido a la esteatorrea que acompaña a la insuficiencia pancreática, siendo necesario, en la mayoría de los casos, un aporte exógeno de las mismas (21).

Otra alteración que presentan este tipo de pacientes es la elevación del aclaramiento de algunos fármacos como aminoglucósidos, penicilinas, cotrimoxazol, fluorquinolonas y cloxacilina, por tanto será necesaria la administración de dosis mayores para obtener niveles plasmáticos terapéuticos que aseguren su eficacia (22).

Ductus arterioso persistente

El Vd de algunos fármacos se ve afectado en función de si el ductus permanece abierto o cerrado. Así, cuando el ductus está abierto, el Vd de gentamicina, vancomicina e indometacina aumenta significativamente. La utilización de indometacina e ibuprofeno para el cierre del ductus, debido a sus efectos nefrotóxicos, puede afectar al aclaramiento renal de algunos fármacos. Así, por ejemplo, la indometacina disminuye el aclaramiento de aminoglucósidos, digoxina y vancomicina (23), y el ibuprofeno disminuye un 22% el aclaramiento renal de la amikacina (24).

Hipoxia neonatal

La eliminación de aminoglucósidos, fenobarbital y teofilina está reducida en neonatos que han sufrido asfixia al nacer, debido a la disminución de la perfusión hepática y renal. Neonatos con test de Apgar inferior a 3 a los 1-5 minutos pueden requerir disminuciones de hasta un 50% de la dosis de medicamentos de estrecho margen terapéutico, como fenobarbital o finetoína. En el caso de aminoglucósidos y vancomicina se valorará la diuresis para ajustar el intervalo posológico, ya que ésta es un indica-

dor temprano de la disminución del aclaramiento renal debido a la hipoxia (23).

Paciente oncohematológico

Las principales modificaciones farmacocinéticas observadas en pacientes pediátricos oncohematológicos son el aumento del Vd y del Cl, por lo que suelen necesitarse dosis mayores a las empleadas en otros pacientes no oncológicos de la misma edad. Por tanto, en el caso de la amikacina y la vancomicina, antibióticos ampliamente usados en el tratamiento de la neutropenia febril, es aconsejable individualizar la dosis mediante la determinación de niveles plasmáticos (25, 26).

Además de las patologías anteriormente comentadas existen procedimientos que también afectan al comportamiento farmacocinético, como la exanguinotransfusión y la oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC). La OMEC incrementa el Vd y la $t_{1/2}$ de la gentamicina. Ocurren modificaciones similares para otros aminoglucósidos, como la tobramicina y la amikacina (23, 27).

MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN PEDIATRÍA

La monitorización de fármacos es una técnica de control terapéutico que utiliza datos de concentraciones séricas o plasmáticas junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos con el fin de optimizar el tratamiento farmacológico en pacientes concretos. El objetivo final es conseguir tratamientos eficaces y seguros seleccionando el régimen posológico más adecuado para cada paciente.

La monitorización de concentraciones de fármacos se basa en la premisa básica de que existe una relación cuantitativa y previsible entre la concentración de fármaco en sangre y la respuesta terapéutica o tóxica y dicha relación permite usar los datos de concentraciones como referencia para individualizar la posología, para valorar si determinados síntomas son indicativos o no de toxicidad o ineficacia y como guía en la optimización del tratamiento.

Los criterios que justifican la monitorización son (28, 29):

- Analíticos:
 - Disponibilidad de una técnica adecuada: validada, específica, precisa, exacta, rápida y de bajo coste.
- Farmacocinéticos:
 - Acusada variabilidad interindividual en el perfil cinético.
 - Conocimiento de los factores que alteran el comportamiento cinético.
 - Disponibilidad de suficientes datos farmacocinéticos.
- Farmacológicos:
 - Concentraciones como variables subrogadas de la respuesta: relación farmacocinética-farmacodinámica.
 - Efectos farmacológicos difíciles de cuantificar.
 - Rango estrecho entre dosis eficaces y tóxicas.
 - Fármacos utilizados profilácticamente (fenobarbital para la prevención de convulsiones febriles).
 - Efectos adversos similares a la enfermedad (arritmias con digoxina y convulsiones con fenitoína).
 - Escasa relación dosis-concentración.
- Clínicos:
 - Margen terapéutico definido.
 - Conocimiento de los factores que alteran la interpretación de las concentraciones.
 - Estudios que demuestren la utilidad clínica de la monitorización.

Además, la monitorización de fármacos en pediatría está justificada por la alta variabilidad farmacocinética intraindividual y por la ausencia de criterios de dosificación para un gran número de fármacos en este grupo poblacional (14).

La monitorización de las concentraciones séricas de fármacos en pediatría se inicia en la década de los 80 cuando se comienza a trabajar

con antibióticos aminoglucósidos, vancomicina y teofilina. La mayoría de las veces no se seguían criterios específicos para la población pediátrica sino que se realizaba una mera adaptación de los criterios de la monitorización de fármacos en pacientes adultos.

La metodología de la monitorización implica tres etapas fundamentales: la obtención de la muestra, la determinación analítica de las concentraciones del fármaco y su interpretación en relación con la situación clínica del paciente concreto (14).

Una de las principales limitaciones para la monitorización en pediatría es la toma de muestras, dado que la frecuencia del muestreo y el volumen de sangre obtenido suelen ser dos factores críticos.

Para disminuir los problemas relacionados con la toma de muestras de sangre en la población pediátrica se recurre a métodos estadísticos de optimización del número de muestras. A su vez, la utilización de técnicas de optimización de los tiempos de muestreo permite incrementar la exactitud y precisión de los parámetros estimados a partir de un número reducido de muestras.

El fluido biológico generalmente usado en monitorización es plasma o suero obtenido de sangre venosa. Dado que la mayoría de los fármacos no se unen de forma significativa a las proteínas implicadas en la coagulación sanguínea, los términos "concentración plasmática" y "concentración sérica" se consideran equivalentes. No ocurre lo mismo con los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus), motivo por el cual se determina su concentración en la sangre total.

Para fármacos con pKa altos, como la fenitoína, primidona o carbamacepina, puede realizarse la determinación de concentraciones en saliva, ya que su valor se aproxima a la concentración de fármaco libre en sangre (14), aunque no se trata de una determinación habitual en la práctica clínica.

Las concentraciones de medicamentos se miden una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario o *steady-state* (SS). A efectos prácticos se considera alcanzado cuando han transcurrido 3-5 semividas de eliminación.

Si es necesario asegurar una eficacia con rapidez, como ocurre a menudo en pacientes hospitalizados, las concentraciones plasmáticas pueden obtenerse antes de alcanzar el SS, debiéndose tener en cuenta al interpretar el resultado (18, 29).

Otro aspecto que se ha de considerar es el tiempo de extracción en relación con el momento de administración de la dosis. Para la mayoría de los fármacos, especialmente si se administran por vía oral, la extracción se realiza inmediatamente antes de administrar la dosis (concentración mínima o valle). La excepción corresponde a los antibióticos aminoglucósidos, para los cuales las concentraciones mínima y máxima (concentración pico) son relevantes desde el punto de vista clínico (18).

Para la determinación de concentraciones de fármacos se recurre a las mismas técnicas analíticas que en la población adulta. En el ámbito hospitalario los inmunoensayos (polarización de fluorescencia e inmunoenzimáticos) son los más empleados por su rapidez, sencillez, especificidad y sensibilidad. Estas técnicas cuantifican la concentración total de fármaco, es decir, el fármaco libre y el unido a proteínas plasmáticas. En ocasiones resulta necesaria la determinación de concentraciones libres de algunos fármacos que se unen extensamente a proteínas, pero la imposibilidad de obtener en niños los volúmenes necesarios hace que no se pueda disponer de este dato de forma rutinaria. Las técnicas de cromatografía líquida de alta resolución ofrecen gran versatilidad al permitir usar pequeños volúmenes de muestra y una mayor especificidad frente a los inmunoensayos, por lo que se consideran una buena alternativa, aunque requieren personal cualificado y son de elevado coste (30), por lo que no se utilizan mucho en la práctica diaria.

Para individualizar la posología en la población pediátrica puede recurrirse a métodos de dosificación a priori (nomogramas y algoritmos predictivos), métodos farmacocinéticos clásicos (regresión lineal y no lineal y modelos cinéticos mono- y bicompartimentales) y métodos de estimación bayesiana. Estos últimos se diferencian del resto en que incorporan información farmacocinética poblacional que, al combinarse con la información individual del paciente (niveles plasmáticos, edad, peso, aclaramiento de creatinina, etc.), permiten una predicción más exacta y precisa del régimen de dosificación (18). En pediatría se han desarrollado modelos poblacionales para aminoglucósidos, vancomicina, antiepilépticos y teofilina, siendo la subpoblación más estudiada la de pacientes neonatos (14).

Los programas informáticos más usados en nuestro país para la interpretación de resultados son el Abbottbase PKSystem (PKS) y el Simkin Pharmacokinetic System, CAPCIL.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Los requisitos mínimos para que la monitorización de fármacos pueda contribuir de manera efectiva a la optimización terapéutica en la población pediátrica incluyen: indicación apropiada, condiciones óptimas de muestreo, análisis correcto de las muestras, interpretación farmacocinética-farmacodinámica del resultado e intervención apropiada en respuesta al resultado.

En el momento de interpretar los datos de concentraciones séricas de un fármaco en un paciente concreto es imprescindible considerar una serie de variables debido a que pueden influir y modificar considerablemente su significado clínico. Dichas variables dependen de las características del paciente, de su enfermedad y del tratamiento recibido, así como de las condiciones de muestreo y del motivo de la monitorización (29) (tabla 3).

La interpretación de resultados en función de las características fisiopatológicas y clínicas del paciente es el requisito fundamental para

Paciente Datos demográficos Datos bioquímicos Otros datos	Edad, peso, altura y sexo Funciones hepática y renal, proteínas plasmáticas y electrolitos Hábitos y nutrición
Enfermedad	Enfermedad de base Motivo por el que se administra el fármaco Situación clínica del paciente Respuesta al tratamiento
Tratamiento farmacológico	Fármaco/s que hay que monitorizar, vía de administración y preparado comercial Pauta posológica actual y previa: fechas, dosis e intervalos Medicación concomitante
Muestreo	Tipo de muestra Tiempos de muestreo: fecha y hora Lugar y modo de obtención
Motivo de la monitorización	Individualización posológica Control periódico Sospecha de toxicidad Sospecha de incumplimiento Fracaso terapéutico

Tabla 3. *Variables que considerar para la interpretación de concentraciones séricas de un fármaco*

la elaboración del informe con las recomendaciones posológicas oportunas que permitan obtener el máximo beneficio de la monitorización (29).

A continuación se recogen los parámetros farmacocinéticos y los tiempos de muestreo de los fármacos más frecuentemente monitorizados en la práctica clínica en pediatría:

Aminoglucósidos

INDICACIONES (1)

- Insuficiencia renal o hemodiálisis.
- Tratamientos intravenosos de más de 5 días de duración.
- Tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos (ciclosporina, anfotericina B, aminoglucósidos, furosemida, indometacina, etc.).
- Pacientes oncohematológicos.
- Quemados.
- Fibrosis quística.
- Meningitis, bacteriemia, endocarditis, pielonefritis e infección intraabdominal.
- Sospecha de infradosificación o toxicidad.

TIEMPO DE MUESTREO

Depende del régimen de administración prescrito:

- En la administración en régimen de dosis convencional o dosis múltiple diaria (DMD) deben extraerse dos muestras. La muestra para la determinación de la concentración valle se extrae en los 30 minutos previos a la siguiente dosis, recomendándose inmediatamente antes de la nueva administración. La obtención de la muestra para la determinación de la concentración pico se efectúa a los 30 minutos tras finalizar la perfusión.
- En la administración en régimen de ampliación de intervalo (DAI) las concentraciones pico presentan valores elevados y las concentraciones valle pueden ser indetectables, por lo que hay autores que consideran innecesaria su determinación. Se recomienda obtener una muestra a las 8-12 horas después de finalizada la infusión (30). Sin embargo,

en pacientes obesos, pacientes con alteraciones del nivel de hidratación o presencia de ascitis existen recomendaciones de determinar la concentración pico y valle debido a las posibles alteraciones del Vd (30).

AMIKACINA

	Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
DMD (1, 31)	Pico	20-30 mg/l
	Valle	4-8 mg/l
DAI (30, 32)	Pico	35-40 mg/l 45-60 mg/l*
	12 horas	< 8 mg/l
	Valle	< 1 mg/l

* Pacientes críticos.

GENTAMICINA Y TOBRAMICINA

	Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
DMD (1, 31)	Pico	4-12 mg/l
	Valle	< 2 mg/l
DAI (30, 32)	Pico	15-20 mg/l
	12 horas	< 3 mg/l
	Valle	< 1 mg/l

PRIMERA DETERMINACIÓN

- DMD: en la tercera dosis.
- DAI: puede realizarse desde la primera dosis.

SEGUIMIENTO

Se recomienda una nueva extracción a los 3-4 días, a menos que la evolución clínica justifique una determinación en intervalos más cortos.

Se repite una nueva determinación siempre que se modifiquen las dosis, en las 24-48 horas posteriores a la modificación posológica (30).

Los principales parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos se recogen en la tabla 4.

Vancomicina

INDICACIONES

Su monitorización en pediatría está indicada en tratamientos intravenosos de más de 3-5 días de duración y en las siguientes situaciones:

- Pacientes oncohematológicos.
- Insuficiencia renal o hemodiálisis.
- Tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos (ciclosporina, anfotericina B, aminoglucósidos, furosemida, indometacina, etc.).
- Quemados.
- Sospecha de infradosificación o toxicidad.
- Meningitis, endocarditis, osteomielitis y neumonía.
- Bacteriemia.

TIEMPO DE MUESTREO

Concentración pico: no está recomendada generalmente para monitorizar, excepto en pacientes críticos con alteraciones de peso o en caso de infecciones localizadas en tejidos poco vascularizados. Se debe obtener 1,5-2,5 horas tras finalizar la infusión de 1 hora.

Concentración valle: 5-30 minutos antes de la siguiente dosis (33).

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (h)
Neonatos	0,45 ± 0,1	0,05 ± 0,01	6 ± 2	20-40
Lactantes	0,40 ± 0,1	0,10 ± 0,05	4 ± 1	15-25
Niños	0,35 ± 0,15	0,13 ± 0,03	1,5 ± 1	3-12
Adolescentes	0,30 ± 0,1	0,11 ± 0,03	1,5 ± 1	3-12

Tabla 4. Principales parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos (31)

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (h)
Neonatos prematuros				
27-30 semanas EPC	0,55 ± 0,02	0,06 ± 0,004	6,6 ± 0,4	31-35
31-36 semanas EPC	0,56 ± 0,02	0,07 ± 0,004	5,6 ± 0,4	26-30
> 37 semanas EPC	0,57 ± 0,02	0,079 ± 0,004	4,9 ± 0,4	23-27
Neonatos a término	0,69-0,79	0,067 ± 0,021	6,7	34
Lactantes	0,69 ± 0,17	0,067 ± 0,021	4,1	21
Niños (2,5-11 años)	0,63 ± 0,16	0,11 ± 0,02	5,6 ± 2,1	18-39
Adolescentes (≥ 16 años)	0,62 ± 0,15	0,073 ± 0,025	7,0 ± 1,5	28-43

EPC: edad postconcepcional.

Tabla 5. Principales parámetros farmacocinéticos de la vancomicina (33)

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico (33, 34)
Pico	No recomendado
Valle	10-15 mg/l 15-20 mg/l*

* Infecciones complicadas (bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus*) y pacientes dializados.

PRIMERA DETERMINACIÓN

Debe realizarse antes de la cuarta dosis.

SEGUIMIENTO

Se recomienda una nueva extracción a los 7 días, a menos que la evolución clínica justifique una determinación en intervalos más cortos.

Se repite una nueva determinación siempre que se modifiquen las dosis, en las 24-48 horas posteriores a la modificación de la posología (30).

Los principales parámetros farmacocinéticos de la vancomicina se recogen en la tabla 5.

Antiepilépticos

INDICACIONES

- Inicio de tratamiento o cambio en el régimen de dosificación.

- Adición de fármacos con posibilidad de interacción.
- Sospecha de falta de adherencia.
- Tras cambios inesperados en la respuesta.
- Síntomas de infradosificación o toxicidad.

ÁCIDO VALPROICO

TIEMPO DE MUESTREO

Previo a la administración de la dosis matinal (35).

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
Valle (1)	50-100 mg/l

PRIMERA DETERMINACIÓN

Debe realizarse a los 2-4 días del inicio del tratamiento oral.

Los principales parámetros farmacocinéticos del ácido valproico se recogen en la tabla 6.

Por su elevada unión a proteínas plasmáticas (80-90%) y su cinética no lineal (dosis-dependiente), el ácido valproico es un fármaco candidato a la monitorización de su fracción libre en situaciones clínicas como hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e insuficiencias renal y hepática (35).

ÁCIDO VALPROICO	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (h)
Neonatos	No disponible	0,011-0,018	17,2	86
Lactantes	0,32	0,019 ± 0,008	12,5 ± 2,8	49-77
Niños (3-16 años)	0,22 ± 0,05	0,018 ± 0,006	11 ± 4	35-75

Tabla 6. Principales parámetros farmacocinéticos del ácido valproico (35)

FENITOÍNA

Una de las razones que justifican su monitorización es su cinética no lineal dosis-dependiente.

TIEMPO DE MUESTREO

Tras la dosis de carga, a las 2 horas de finaliza-
da la infusión intravenosa.

En dosis de mantenimiento, vía oral o intrave-
nosa, se extrae la muestra antes de la siguiente
dosis (concentración valle) (36).

Tiempo de muestreo	Población	Rango terapéutico
Valle (1)	Neonatos	8-15 mg/l*
	Niños	10-20 mg/l

* Para la determinación de fenitoína libre: 1-2 mg/l (37).

En la tabla 7 se proporcionan valores orientati-
vos de Vmáx. (máxima velocidad de elimina-
ción) y Km (constante de Michaelis-Menten).

Al igual que el ácido valproico, la fenitoína pre-
senta una elevada unión a proteínas plasmáti-
cas (80-85%), por lo que es un fármaco candi-
dato a la monitorización de su fracción libre en
neonatos, lactantes y pacientes con hipoalbu-
minemia, hiperbilirrubinemia e insuficiencia re-
nal (1).

FENOBARBITAL

TIEMPO DE MUESTREO

A las 2-4 semanas después del inicio o de un
cambio en el régimen posológico. El momento
de muestreo no es crítico debido a la poca
fluctuación entre concentraciones pico y valle
una vez alcanzado el estado de equilibrio esta-
cionario; no obstante, se recomiendan las con-
centraciones valle (5-30 minutos antes de la
dosis) (38).

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
Valle (1)	15-40 mg/l

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Km (mg/l) (media ± DE)	Vmáx. (mg/kg/día) (media ± DE)
Neonatos y lactantes	1 ± 0,3	No disponible	No disponible
Niños			
6 meses-<4 años	0,65 ± 0,2*	6,6 ± 4,2	14 ± 4,2
4-<7 años		6,8 ± 3,5	10,9 ± 3
7-<10 años		6,5 ± 3	10,1 ± 2,6
Adolescentes (10-16 años)	0,65 ± 0,2	5,7 ± 2,7	8,3 ± 2,8

* Niños ≥ 1 año.

Tabla 7. Principales parámetros farmacocinéticos de la fenitoína (36)

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (días)
Neonatos (< 2 semanas)	0,96 ± 0,02	0,0047 ± 0,0002	111 ± 34	16-30
Lactantes (2 semanas-1 año)	0,63 ± 0,09	0,0047 ± 0,0002	63 ± 5	12-14
Niños (1-<19 años)	0,63 ± 0,09	0,0082 ± 0,0031	69 ± 3	14-15

Tabla 8. Principales parámetros farmacocinéticos del fenobarbital (38)

Los principales parámetros farmacocinéticos del fenobarbital se recogen en la tabla 8.

CARBAMAZEPINA

Una de las razones que justifican su monitorización es su autoinducción tiempo-dependiente (induce su propio metabolismo durante las 3-5 semanas que siguen al inicio del tratamiento) y dosis-dependiente (39).

TIEMPO DE MUESTREO

Se recomienda la extracción de concentraciones valle una vez finalizado el período de autoinducción (39).

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
Valle (1)	4-12 mg/l

Los principales parámetros farmacocinéticos de la carbamazepina se recogen en la tabla 9.

CARBAMAZEPINA	Vd (l/kg)	t _{1/2} (h)
Neonatos	1,5	No disponible
Niños	1,9	8-14*

* En dosis múltiple.

Tabla 9. Principales parámetros farmacocinéticos de la carbamazepina (1, 39)

Digoxina

TIEMPO DE MUESTREO

La digoxina tiene en las primeras 6 horas una fase de distribución muy lenta, por lo que se alcanzan concentraciones sanguíneas muy altas.

A partir de las 6 horas puede realizarse el muestreo; se recomienda la obtención de concentraciones valle (40).

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
Valle (1)	0,8-2 mcg/l

En recién nacidos es habitual la determinación de digoxina libre, a pesar de ser un fármaco que no se une extensamente a proteínas (20-40%), debido a la presencia de sustancias inmunorreactivas (DLIF: *Digoxin-Like Immunoreactive Factors*) que pueden dar lugar a valores elevados falsos en algunas técnicas analíticas (14). Las principales modificaciones farmacocinéticas de la digoxina en función de la edad se recogen en la tabla 10.

En niños existe mayor aclaramiento y Vd.

Por último, cabe indicar que la incorporación de la monitorización farmacocinética de inmunosupresores ha supuesto una mejora en la atención farmacéutica a pacientes pediátricos trasplantados, ya que permite prevenir episodios de rechazo agudo y crónico, minimizar la incidencia de toxicidad iatrogénica y realizar el seguimiento de las interacciones y la adherencia al tratamiento (41). A su vez, la reciente introducción en la práctica clínica de la monitorización de dosis de las familias de antirretrovirales, los análogos no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa, se asocia a una mejor respuesta virológica y está siendo una herramienta útil para conocer la adherencia al tratamiento (42).

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (h)
Neonatos				
Prematuros			61 ± 16	225-385
A término	10 ± 1	1,8	44 ± 13	157-283
Lactantes	16,3 ± 2,1	11,2	18 ± 9	45-135
Niños				
> 1 - < 1,5 años			No disponible	No disponible
1,5-2,5 años	16,1 ± 0,8	8	36 ± 11	124-232
2,5 - < 7 años			37 ± 16	104-267
7-12 años			No disponible	No disponible

Tabla 10. Principales parámetros farmacocinéticos de la digoxina (40)

En pacientes oncohematológicos en tratamiento con metotrexato a dosis altas (leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin y osteosarcoma) la monitorización de concentraciones plasmáticas resulta fundamental para evitar la aparición de reacciones adversas como mielosupresión, mucositis oral y gastrointestinal e insuficiencias hepática o renal agudas, ya que permite programar de forma adecuada la dosis de rescate con ácido fólico (43).

Como mejora continua en la atención farmacéutica en este grupo de pacientes, cabe señalar que sería conveniente diseñar e impulsar estudios multicéntricos de farmacocinética poblacional en pacientes pediátricos; como paso previo es necesario homogeneizar el proceso de monitorización de fármacos entre hospitales pediátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** *Pediatric dosage handbook. Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations.* 16.ª ed. Estados Unidos; 2009.
2. **Barroso C, Ferré R, Gallego V, Hernández Y, Wood MA, Moreno E, et al.** *Pediatría.* En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E (eds.). *Farmacia hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Madrid; 2002. p. 1291-331.

3. **Herrera J.** *Características de la terapéutica farmacológica en pediatría.* En: Herrera J, Montero JC (eds.). *Atención farmacéutica en pediatría.* Elsevier: Madrid; 2007. p. 29-48.

4. **Pai VB, Nahata MC.** *Drug dosing in pediatric patients.* En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 371-89.

5. **Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE.** *Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children.* *N Engl J Med.* 2003; 349: 1157-67.

6. **Kearns GL, Reed MD.** *Clinical pharmacokinetics in infants and children: a reappraisal.* *Clin Pharmacokinet.* 1989; 17 (Suppl. 1): 29-67.

7. **Linday L, Dobkin JF, Wang TC.** *Digoxin inactivation by the gut flora in infancy and childhood.* *Pediatrics.* 1987; 79: 544-8.

8. **Nilsson A, Engberg G, Henneberg S.** *Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methemoglobin reductase and prilocaine-induced methemoglobinemia during infancy.* *Br J Anaesth.* 1990; 64: 72-6.

9. **Valsecia-Malgor.** *Farmacocinética y farmacodinamia en pediatría.* Disponible en: http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap4_pediatic.pdf.

10. **Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Thummala MR, Hantsch MJ, Schatz BM, et al.** *Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates.* *J Pediatr.* 1997; 131 (1 Pt 1): 76-80.

11. **Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM.** *Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants.* *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74: 413-22.

12. **Jalling B.** Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of phenobarbital in infants given single doses. *Dev Med Child Neurol.* 1974; 16: 781-93.
13. **Krishna R, Krishnaswami S, Kittner B, Sankoh AJ, Jensen BK.** The utility of mixed-effects covariate analysis in rapid selection of doses in pediatric subjects: a case study with fexofenadine hydrochloride. *Biopharm Drug Dispos.* 2004; 25: 373-87.
14. **Martín A, Martínez J.** Farmacocinética y monitorización en pediatría. En: Herrera J, Montero JC (eds.). *Atención farmacéutica en pediatría.* Elsevier: Madrid; 2007. p. 145-58.
15. **Milsap RL, Hill MR, Szeffler SJ.** Special pharmacokinetic considerations in children. En: Evans WE, Schentg JJ, Jusko WJ (eds.). *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring.* 3.ª ed. Vancouver; 1992. p. 10/1-10/32.
16. **Strolin Benedetti M, Baltes EL.** Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacology.* 2003; 17: 281-99.
17. **Martínez J.** Conceptos en farmacocinética clínica. En: Herrera J. *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica.* Elsevier: Madrid; 2003. p. 143-74.
18. **Mangues MA, Moreira da Silva R, Farré R.** Farmacocinética clínica. En: Plá R (coord.). *Curso de formación continuada en farmacoterapia de la SEFH;* 2007. p. 13-48.
19. **Mangues MA, Bonal J, Farré R, Massó JF.** Algorithms for dosage and therapeutic monitoring of theophylline. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988; 22: 893-4.
20. **Best Under JB, Reed MD, Blumer JL.** Principles of drug biodisposition in the neonato. Part I and II. *Clinical pharmacokinetics.* 1988; 14: 189-216; 261-86.
21. **Dobrito A, García A, Hernández Y, Sánchez Lerma B.** Pediatría. En: Plá R (coord.). *Curso de formación continua en farmacoterapia de la SEFH.* Arán: Madrid; 2007. p. 13-73.
22. **Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al.** Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 1-25.
23. **Pai VB, Nahata MC.** Drug dosing in pediatric patients. En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 371-89.
24. **Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ.** Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48: 71-88.
25. **Cabañas MJ, Farré R, Juárez JC.** Atención farmacéutica en pediatría. Disponible en: <http://www.proescuela.com/ARCHIVOS%20SISTEMA/AF%20ARCHIVOS/CURSO%20DE%20AF%20SFH/AF%20PEDIATRIA%202.pdf>.
26. **Barroso C, Ferré R, Gallego V, Hernández Y, Wood MA, Moreno E, et al.** Pediatría. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E (eds.). *Farmacia Hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Madrid; 2002. p. 1291-331.
27. **Buck ML.** Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 403-17.
28. **Domínguez A, Fernández de Gatta MM.** Introducción a la monitorización de concentraciones de fármacos y nuevas perspectivas. En: XXVIII Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica. Universidad de Salamanca; 2011.
29. **Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM.** En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E (eds.). *Farmacia Hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Madrid; 2002. p. 625-65.
30. **Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC).** Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Farm Hosp.* 2008; 32: 113-23.
31. **Murphy JE. Aminoglycosides (AHFS 8:12.02).** En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 27-60.
32. **Palomino J, Pachón J.** Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 105-15.
33. **Capitano B, Frye RF, Matzke GR.** Vancomycin (AHFS 8:12.28). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 329-44.
34. **Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al.** Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66: 82-98.
35. **Gidal BE.** Valproic Acid (AHFS 28:12.92). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 315-27.

- 36. Winter ME.** Phenytoin and Fosphenytoin (AHFS 28:12.12). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 247-64.
- 37. López-Samblas AM, Behbahani K, Chivite J.** Drug dosing in the neonate. En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 3.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2005. p. 397-412.
- 38. Anderson DM, Tallian KB.** Phenobarbital (AHFS 28:12.04 and 28:24.04). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 235-46.
- 39. Garnett WR, Bainbridge JL, Johnson SL.** Carbamazepine (AHFS 28:12.92). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 121-38.
- 40. Job ML, Page RL.** Digoxin (AHFS 24:04). En: Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 139-52.
- 41. Marqués MR, Gil MI, Fernández MJ.** Farmacocinética de los inmunopresores. En: Poveda JL, Font I, Monte E (eds.). *Bases para la atención farmacéutica al paciente trasplantado*. 2.ª ed. Madrid; 2009. p. 93-104.
- 42. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/ SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).** Junio de 2009. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/recoSeguimientoPediatricoVIHJunio09.pdf>.
- 43. Aumente D.** Monitorización de metotrexato. En: *XXVIII Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica*. Universidad de Salamanca, 2011.

5

ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA

Covadonga de Agapito Vicente y M.ª Teresa Pozas del Río

Introducción	63	Vías de administración	64
Factores que influyen en la administración de medicamentos	63	Oral	64
Destreza	63	Sonda nasointestinal	68
Influencia de la enfermedad	64	Bucal y sublingual	68
Comodidad para los padres y cuidadores	64	Nasal	69
Cuidado de los niños y la escuela	64	Rectal	70
Adolescencia	64	Oftálmica	71
Discapacidad	64	Ótica	72
Diferencias culturales	64	Tópica y formas transdérmicas	72
		Parenteral	73
		Pulmonar	75
		Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	77
		Bibliografía	80

INTRODUCCIÓN

La administración de medicamentos en pediatría requiere unos conocimientos específicos tanto de las formas farmacéuticas disponibles más adaptadas a los pacientes pediátricos como de su manera de administración. Se ha utilizado como guía del capítulo la información del documento de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population* (1), en el que se describen las necesidades actuales de investigación solicitadas por la Agencia a la industria farmacéutica para adaptar los medicamentos a las necesidades reales de los niños.

Ya que un tercio de los errores que conllevan efectos adversos en pediatría se producen en la administración de fármacos (2) y gran parte de la medicación para la población infantil se administra en el entorno familiar, hemos creído conveniente incluir al final de cada vía de administración unas indicaciones básicas, orientadas a padres y cuidadores, para la administración de medicamentos a sus hijos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Destreza

La capacidad para usar las diferentes formas de dosificación varía enormemente según la edad, el desarrollo físico, la capacidad para coordinar, la comprensión y el desarrollo psicológico.

Un punto importante es a qué edad pueden los niños tragar con seguridad las formas de dosificación orales sólidas, como comprimidos o cápsulas. Esto suele depender fundamentalmente de la edad y del estado de salud, pero hay diferencias interindividuales importantes hasta alcanzar los 6 años de edad (3).

El sabor, el aroma y la textura son factores importantes en la administración de cualquier medicamento por vía oral (4). Además, resulta poco probable que los niños toleren una administración repetida de medicamentos incómoda, estresante o dolorosa.

Influencia de la enfermedad

PACIENTES AGUDOS

Los pacientes pediátricos gravemente enfermos pueden estar asustados y cooperar menos de lo normal, sobre todo si tienen fiebre o dolor. Los medicamentos líquidos pueden ser preferibles en este escenario ya que un niño inquieto puede atragantarse con una forma de dosificación sólida. Los vómitos suelen ser frecuentes también en estos enfermos y pueden hacer necesaria la administración por una vía alternativa, como la parenteral o la rectal.

PACIENTES CRÓNICOS

A los pacientes pediátricos con enfermedades crónicas que requieren una administración continua de medicamentos se les puede instruir y convencer para tomar formas de dosificación sólidas a una edad relativamente precoz: 3-5 años. Esto es especialmente importante si el sabor plantea un problema con las formas de dosificación líquidas alternativas.

Es conveniente ofrecer una gama amplia de formas de dosificación para que los pacientes pediátricos y los cuidadores puedan escoger para que el cumplimiento se vea favorecido.

Comodidad para los padres y cuidadores

Los padres o tutores son responsables de administrar medicamentos a muchos niños. Si bien la preferencia del niño por una forma particular de dosis es importante, se debe dar también importancia a la facilidad de administración para el padre o el proveedor de atención médica. Por ejemplo, la administración rectal de medicamentos puede no ser popular y resultar difícil en algunas situaciones de emergencia.

Cuidado de los niños y la escuela

Muchos niños en edad preescolar asisten a guarderías donde están a cargo de cuidadores que no son sus padres. Los niños en edad escolar están generalmente bajo el cuidado de un profesor, aunque es común que haya una enfermera en la escuela. Las formas farmacéuticas de acción prolongada pueden evitar la administración durante el horario escolar. Sin

embargo, cada vez está más aceptada la necesidad de administrar medicamentos a los niños durante la jornada escolar, especialmente si los preparados de acción prolongada no se adecúan a la situación del paciente. La administración de medicamentos en un entorno escolar puede facilitarse mediante la elección de la forma farmacéutica más apropiada y pertinente.

Adolescencia

La información sobre el manejo de medicamentos durante la pubertad es escasa.

Los adolescentes pueden ser rebeldes y rechazar medicamentos que previamente habían aceptado. Por otro lado, están desarrollando la independencia de los adultos y por lo general se hacen responsables de la administración de sus propios medicamentos. Las formas discretas de dosificación y fácilmente transportables cada vez son más importantes en este contexto.

Discapacidad

Algunos pacientes pediátricos con discapacidad física o mental grave son incapaces de administrar sus propios medicamentos. Pueden necesitar sondas de alimentación enteral, por lo que son de elección las formas farmacéuticas líquidas o los preparados que puedan ser manipulados para pasar a través de tubos de pequeño calibre. En este caso las interacciones de los medicamentos con la alimentación enteral y los equipos de administración resultan importantes.

Diferencias culturales

Puede haber diferencias en la aceptabilidad de las distintas vías de administración entre los diferentes países, así como por las diferentes religiones. Por ejemplo, la vía de administración rectal no es aceptada en general en países como el Reino Unido.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Oral

Es la más empleada para administrar medicamentos a pacientes pediátricos y, por consiguiente, muchos medicamentos deberían estar

disponibles tanto en formas farmacéuticas orales líquidas como sólidas. La variedad de formas de dosificación orales disponibles, como soluciones, jarabes, suspensiones, polvos, gránulos, comprimidos efervescentes, comprimidos orodispersables, comprimidos masticables, chicles, minicomprimidos y comprimidos y cápsulas de liberación convencional y de liberación modificada, hace de la vía oral una forma sumamente útil para la administración de medicamentos a los pacientes pediátricos en edades muy variadas.

Para cualquier forma de dosificación oral, un sabor aceptable resulta fundamental para aumentar el cumplimiento.

Las ventajas de la administración por vía oral son:

- Es la vía de administración más fisiológica.
- Existen numerosas formas de administración adecuadas a esta vía.
- Es la vía de administración que resulta más fácil y cómoda para los pacientes.
- No se requiere personal de enfermería para esta administración.
- Es la vía más segura.

Los inconvenientes de la administración por vía oral son los siguientes:

- El comienzo de acción no es rápido, por lo que esta vía de administración no resulta útil en caso de emergencia.
- Su administración se hace difícil para personas que no pueden cooperar, como bebés y niños pequeños o personas inconscientes.
- La absorción del medicamento en el tracto gastrointestinal no está asegurada en pacientes con algún tipo de problema gastrointestinal.

- Esta vía de administración puede producir problemas gastrointestinales, como acidez, pérdida de apetito, etc.
- El medicamento puede ser inactivado por las enzimas del tracto gastrointestinal o por el pH del estómago (5).

FORMULACIONES LÍQUIDAS (tabla 1)

Incluyen soluciones, jarabes, suspensiones y emulsiones y son las más apropiadas para los pacientes pediátricos más jóvenes, que son incapaces de tragar cápsulas o comprimidos (p.e., desde el nacimiento hasta los 6 años).

El volumen de dosis que hay que administrar es un factor fundamental para la aceptabilidad de una formulación líquida. El rango habitual de los volúmenes de dosis para formulaciones pediátricas líquidas es < 5 ml para niños menores de 5 años y < 10 ml para los de 5 años o más. Sin embargo, cuanto mejor sea la palatabilidad de la formulación, mayor volumen se tolerará. Los grandes volúmenes pueden ser un inconveniente para paciente y cuidador.

Las suspensiones que contienen partículas recubiertas o resinas de intercambio iónico pueden resultar útiles para modificar la liberación del fármaco. Sin embargo, si las características de sabor y de liberación del fármaco son adecuadas, las soluciones son preferibles a las suspensiones debido a su mejor aceptación.

FORMAS ORALES EFERVESCENTES

Incluyen comprimidos, gránulos y polvos que han de ser disueltos en el agua antes de su administración. Son alternativas a las formas de dosificación líquidas para sustancias de estabilidad insuficiente en medios acuosos y más fáciles de transportar que las formulaciones líquidas convencionales.

Se deben considerar los siguientes puntos al usar formas de dosificación efervescentes:

- Deben ser disueltas totalmente antes de su administración, lo que puede requerir volú-

- Lave sus manos antes de usar el medicamento.
- Si se recomienda en la etiqueta, agite el envase antes de cargar la dosis.
- En la medida de lo posible, mida la dosis con cuidado en una jeringuilla para uso oral o cuentagotas. Esto es especialmente importante para bebés o niños menores de 4 años. No emplee una cucharita o cuchara de cocina debido a que pueden ser de tamaños diferentes y no dar la dosis correcta.
- Para llenar una jeringuilla para uso oral, coloque una pequeña cantidad de medicamento en una taza pequeña. Coloque la punta de la jeringuilla dentro de la medicación y tire lentamente del émbolo de la jeringuilla. Puede devolver al envase lo que haya sobrado del medicamento que esté en la taza.
- También se puede comprar un adaptador para la jeringuilla. Este aparato se coloca en la punta de la jeringuilla y encaja dentro de la apertura del envase. Esto le permitirá girar la botella hacia abajo y llenar la jeringuilla directamente desde el envase.
- Si usa una jeringuilla para uso oral o un cuentagotas, eche un chorrito de la medicación en el fondo de la boca, a lo largo de la parte interior de la mejilla; no la rocíe en la parte posterior de la garganta de su hijo ya que podría producirle náuseas.
- Enjuague con agua caliente la jeringuilla o cuentagotas después de cada uso y deje secar.
- Lave nuevamente sus manos y almacene adecuadamente el medicamento.
- En caso de que a su hijo no le guste el sabor del medicamento y usted tenga dificultades para darle la dosis, pregunte a su médico, enfermera o farmacéutico si se puede mezclar con comida u otra bebida además de agua con el fin de que tenga mejor sabor.

Tabla 1. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de formas farmacéuticas líquidas por vía oral (6)*

menes grandes de agua, cuestión que puede ser problemática para los niños. Por lo tanto, es interesante que se indique en la información del medicamento el volumen mínimo en el que un producto efervescente puede ser disuelto/dispersado.

- Para reducir al mínimo la posibilidad de ingerir el bicarbonato, se ha de advertir a los

niños de que no beban la solución hasta que la efervescencia haya finalizado.

- Como los comprimidos efervescentes contienen normalmente concentraciones altas de sodio y/o potasio, hay que tener en cuenta que pueden no ser convenientes para algunos pacientes, como aquellos con insuficiencia renal.

POLVOS ORALES Y SISTEMAS MULTIPARTÍCULAS

Las sustancias que no son estables o aquellas a las que no se puede enmascarar el sabor en preparados líquidos pueden formularse en este tipo de formas farmacéuticas. Pueden administrarse directamente en la boca del paciente pediátrico o mezclando la dosis prescrita con una pequeña cantidad de alimento suave o con una bebida antes de la administración.

Se debe consultar la información del producto para saber con qué alimentos puede mezclarse la preparación y cuáles deben evitarse por problemas de estabilidad, compatibilidad o sabor.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN BUCODISPERSABLES

Entre ellas se encuentran los comprimidos bucodispersables y las obleas liofilizadas, que se colocan en la boca, donde se dispersan o funden en la lengua. Estas formas de dosificación son muy interesantes para la población infantil ya que resultan fáciles de administrar, no necesitan agua adicional y, siempre que la dispersión sea rápida, son difíciles de escupir.

COMPRIMIDOS MASTICABLES

Constituyen una forma valiosa de dosificación pediátrica para niños de 2 o más años. Se consideran seguros en niños de menor edad si se supervisa la administración para asegurar una buena masticación. Los comprimidos masticables deben tener una desintegración suave y rápida. Idealmente, la formulación ha de contener edulcorantes que no produzcan caries. Entre los tipos de productos en forma de comprimidos masticables se encuentran antiácidos,

- Explíquelo a su hijo que aprender a tragar un comprimido o cápsula requiere tiempo y práctica, como aprender a atarse los zapatos o a montar en bicicleta. La mayoría de los niños no están listos para aprender hasta que cumplen 5 o 6 años. Estos consejos le pueden ayudar a enseñar a su hijo a tragar comprimidos y cápsulas:
 - Haga que su hijo vea cómo usted se toma una vitamina o su medicamento habitual. Explíquelo cada paso.
 - Haga que su hijo coloque el comprimido o cápsula en su boca y que tome un gran sorbo de agua hasta que su boca esté llena. Pídale a su hijo que trague el agua en la menor cantidad de “tragos” como le sea posible. Esto debería permitir que el medicamento baje por la garganta con mayor facilidad. Puede ser más fácil aprender a tomar comprimidos con líquidos espesos, como batido, leche o yogur líquido, siempre que la medicación sea compatible con estos alimentos.
 - Tenga paciencia; probablemente su hijo necesitará varios días o semanas para dominar la técnica de tragar un comprimido o una cápsula.
- Siempre haga que su hijo tome un vaso lleno con agua junto a cada dosis. En caso de que su hijo prefiera leche o zumo, pregúntele a su farmacéutico si el medicamento se puede dar con estas bebidas.
- La mejor posición para tragar un medicamento es estando de pie. También se puede estar sentado pero no se debería estar recostado.
- No corte, triture o permita que su hijo mastique el comprimido o cápsula a menos que así lo haya indicado el médico o farmacéutico. Algunos comprimidos están cubiertos con una capa protectora y otros comprimidos y cápsulas se hallan especialmente diseñados para liberar la medicación lentamente con el tiempo. Al cortar o triturar estos medicamentos puede cambiar la forma de surtir efecto.
- Si se le ha indicado que triture el comprimido o abra la cápsula, puede mezclarlo después con pequeñas cantidades de líquido o comidas blandas, como compota de manzana o yogur, teniendo en cuenta lo siguiente:
 - Mezcle la dosis con una pequeña cantidad de líquido o comida, por ejemplo, como para dar uno o dos sorbos o mordiscos, de manera que usted sepa que el niño se tomó toda la dosis completa.
 - No mezcle más de una dosis a la vez. Es posible que la medicación no tenga efecto después de haberse mezclado con una bebida o alimento pasado un período corto de tiempo.

Tabla 2. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de comprimidos y cápsulas (6)*

antibióticos, anticonvulsivantes, analgésicos, antiasmáticos, vitaminas y antialérgicos.

CHICLES

Los chicles con medicamentos se han utilizado para relativamente pocas formulaciones pediátricas, como dimenhidrinato y flúor. Sin embargo, pueden ser una forma de dosificación adecuada para los niños de 6 años o más que estén familiarizados con el chicle. Masticar chicle es fácil, no requiere agua y se puede tomar en cualquier lugar. Se pueden usar edulcorantes y saborizantes para enmascarar el sabor desagradable de las sustancias activas.

COMPRIMIDOS Y CÁPSULAS (tabla 2)

Las formas sólidas de dosificación oral, como los comprimidos y las cápsulas, pueden ofre-

cer ventajas respecto a las formas líquidas al tener mayor estabilidad, precisión de la administración y facilidad para su transporte. El mal sabor rara vez supone un problema al poder ser recubiertos para mejorar la palatabilidad. La principal limitación para su uso en pediatría es que las formas farmacéuticas orales sólidas pueden presentar problemas significativos para niños con dificultad para tragar. La edad a la que los niños pueden tragar los comprimidos o cápsulas intactas resulta muy variable y depende del individuo, de la formación y del apoyo que recibe de los profesionales de la salud y de los cuidadores. La evidencia sugiere que, con apoyo y formación, los niños menores de 6 años pueden aprender a tomar las formas de dosificación sólidas, en particular en pacientes crónicos y como alternativa a

formulaciones líquidas con mal sabor. El tamaño de comprimidos y cápsulas debe ser lo más pequeño posible.

Sonda nasointestinal

La administración oral de medicamentos en pacientes portadores de sonda entérica se ve claramente afectada por la manipulación a la que ha de someterse la forma farmacéutica antes de administrarse. Una correcta selección de la forma farmacéutica junto a su adecuada forma de administración pueden evitar obstrucciones en la sonda, asegurar la efectividad del medicamento y disminuir los efectos adversos.

Para la administración de fármacos por sonda es preferible, siempre que sea posible, usar formas farmacéuticas líquidas, pero a veces no se dispone de ellas y hay que recurrir a la trituración de las formas sólidas.

En el caso de la sonda transpilórica se valoran además otros aspectos, como el lugar de absorción, el pH, la osmolaridad y el contenido en sorbitol del preparado:

- Osmolaridad: la de las secreciones gastrointestinales oscila entre 100 y 400 mOsm/l. Todas las formas farmacéuticas cuya osmolaridad es superior a 1.000 mOsm/l y se administran por sonda transpilórica o yeyunostomía pueden producir alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarrea y trastornos de la motilidad). En este caso se optará por la administración de otra forma farmacéutica y, si no fuera posible, se diluirá el preparado en mayor volumen de agua.
- pH: se debe tener en cuenta que en el yeyuno es entre neutro y alcalino, por lo que la administración de formas farmacéuticas de $\text{pH} < 3,5$ o > 10 está contraindicada por riesgo de precipitación por la diferencia de pH.
- Contenido en sorbitol: este excipiente en cantidades elevadas puede producir alteraciones gastrointestinales.

Bucal y sublingual

FORMAS DE DOSIFICACIÓN TRANSMUCOSA

Su utilidad en el tratamiento del paciente pediátrico debe evaluarse por cuestiones de seguridad y cumplimiento, que, en general, dependen de la edad del niño.

COMPRIMIDOS BUCALES Y SUBLINGUALES

Los comprimidos bucales están diseñados para dispersarse lentamente, mientras que los de uso sublingual se disuelven rápidamente y proporcionan una rápida respuesta farmacodinámica. Como limitaciones fundamentales se incluyen las relativas al tamaño de la cavidad bucal y la zona sublingual de los niños y la preocupación por la palatabilidad de la formulación y la irritación local. Por razones de seguridad, este tipo de productos no es apto para niños pequeños.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN MUCOADHESIVOS

Están destinados a ser retenidos en la cavidad oral por la adhesión al epitelio de la mucosa.

COMPRIMIDOS PARA CHUPAR

Se disuelven o desintegran en la cavidad oral. Generalmente están diseñados para administrar sustancias activas a nivel local en la boca y la faringe, pero también pueden contener sustancias para la absorción sistémica. Pueden ser adecuados para niños mayores.

FORMAS LÍQUIDAS

Son soluciones, emulsiones o suspensiones y pretenden un efecto local o sistémico. Se aplican mediante instilación, pulverización en la cavidad oral o en una parte específica de ésta. La aplicación debe evaluarse caso por caso.

La vía oral transmucosa ofrece algunas ventajas sobre la oral. El sabor es uno de los principales determinantes del tiempo de contacto del medicamento con la mucosa y de gran importancia para los productos diseñados especialmente para los niños. Las limitaciones fundamentales asociadas a este modo de administración son la falta de cooperación de

los niños, sus dificultades en la coordinación y el riesgo de asfixia y aspiración. Estas formas de dosificación pueden suponer un problema ya que pueden ser tragadas o escupidas antes de haber tenido lugar la absorción completa.

Nasal

Muchos medicamentos administrados por vía nasal están destinados a producir efectos locales en la mucosa y en los tejidos subyacentes, como los descongestionantes nasales o antiinflamatorios usados para tratar la rinitis o procesos alérgicos. No obstante, la vía nasal proporciona acceso directo a la circulación sistémica y puede ser una alternativa atractiva a vías de administración más invasivas (parenteral) o a la vía oral cuando hay vómitos o la ingesta oral está restringida.

La vía nasal tiene como inconveniente que pueden aparecer efectos sistémicos no deseados, se puede irritar la mucosa nasal, puede causar dolor o ser ineficaz al existir secreciones abundantes.

La administración intranasal ofrece ventajas únicas que pueden permitir un manejo más rápido del paciente y una mayor satisfacción para él y para el profesional de la salud. La mucosa nasal, que está muy vascularizada, y el tejido olfatorio, que se halla en contacto directo con el sistema nervioso central, permiten que la medicación administrada se transporte rápidamente al cerebro y al torrente circulatorio, con comienzos de acción similares a los de la terapia intravenosa. También se evita el efecto de primer paso hepático, lo que resulta en una mayor biodisponibilidad de la medicación. La administración intranasal resulta relativamente poco dolorosa, no es cara y es fácil de aprender. Al administrar la mitad de la medicación en cada fosa nasal se maximiza la superficie absorbente de la mucosa, mejorando la biodisponibilidad de la medicación. Finalmente, el método de administración debe maximizar el recubrimiento de la superficie de absorción con una fina capa de medicación, lo que puede

lograrse con un spray mejor que con gotas nasales, ya que se pierde menos medicación en la orofaringe y tiene más aceptabilidad para el paciente y una eficacia clínica mejor. Es importante mirar las anomalías de las fosas nasales. Una gran cantidad de moco o sangre impediría la absorción de la medicación. Un vistazo rápido de la fosa nasal sirve para comprobar el estado y limpiar la zona o cambiar de vía de administración (7).

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Las preparaciones para administración nasal pueden ser líquidas, semisólidas o sólidas:

- Gotas nasales: se formulan para su instilación en la cavidad nasal y suelen presentarse en envases multidosis con un sistema de dosificación apropiado. Desde un punto de vista anatómico pueden ser útiles para niños pequeños ya que sus fosas nasales son tan pequeñas que una o dos gotas bastan para cubrir la mucosa entera.
- Sprays nasales: se aplican en las fosas nasales para tener un efecto local o sistémico. Pueden encontrarse como aerosoles nasales o botellas para apretar (8). Estas últimas se usan fundamentalmente para descongestionantes nasales y, a diferencia de los aerosoles, tienen el problema de que la dosis no resulta fácilmente reproducible.
- Polvos nasales: los sistemas de administración de polvos nasales se usan fundamentalmente para medicamentos más estables en un medio sólido y seco.

Se está evaluando una variedad de sustancias para su administración sistémica por vía transnasal. El sufentanilo, el midazolam o la ketamina nasales se están empleando para la inducción de la anestesia en pacientes pediátricos. También se están usando cada vez más para el control de los dolores postoperatorio y posttraumático y para la administración de péptidos, como la desmopresina, vacunas o antiepilépticos (9, 10) (tablas 3 y 4).

- Haga que su hijo se suene suavemente la nariz para destaparla. Para un bebé se puede utilizar un sacamocos para destapar la nariz.
- Lave sus manos antes de usar la medicación.
- Incline la cabeza de su hijo hacia atrás:
 - Una posición fácil para los niños es, si están sentados o acostados, con la cabeza recostada en el borde de la cama.
 - A los bebés puede ser más fácil recostarlos en una cama o mantenerlos recostados entre sus brazos. Puede resultarles más fácil si coloca una almohada debajo de los hombros para mantenerle la cabeza inclinada hacia atrás.
- Mantenga el envase cerca de la cara de su hijo.
- Coloque el número indicado de gotas en cada orificio nasal. A niños mayores pídale que respiren por la boca mientras se administra la medicación en la nariz.
- Mantenga a su hijo recostado de 2 a 3 minutos. En caso de que su hijo tosa, siéntelo y observe cualquier dificultad para respirar.
- Limpie cualquier exceso de medicación que se haya derramado en la piel.
- Limpie la punta del envase con un pañuelo desechable limpio.
- Tape nuevamente el envase de la medicación y lave sus manos.

Tabla 3. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de gotas nasales (6)*

- Haga que su hijo se suene suavemente la nariz para destaparla. Para un bebé se puede utilizar un sacamocos para destapar la nariz.
- Lave sus manos antes de usar la medicación.
- Si a usted se le ha indicado, agite el envase y aplique un chorrito de la dosis al aire.
- Coloque la punta del envase en el orificio nasal de su hijo y eche un chorrito o rocíe la medicación el número de veces indicado:
 - Repita lo mismo en el otro orificio nasal, si se lo han indicado.
 - A niños mayores, pídale al niño que inhale mientras usted le aplica la medicación.
- Limpie la punta del envase con un pañuelo desechable limpio.
- Tape nuevamente el envase y lave sus manos.

Tabla 4. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de aerosoles y atomizadores nasales (6)*

Rectal

Esta vía puede usarse para la administración de medicamentos con acción local (laxantes y antiinflamatorios) o sistémica (p.e., antipiréticos, analgésicos, anticonvulsivantes y sedantes). En el campo de la pediatría esta vía puede estar indicada por varias razones:

- El paciente no puede tomar medicación por vía oral o ésta se encuentra contraindicada.
- Se pretende obtener un efecto sistémico inmediato, como controlar crisis epilépticas repetitivas.
- Se intenta obtener un efecto local, como un efecto laxante o antiinflamatorio.
- La vía oral es rechazada por el sabor.

Cuando se administran formas farmacéuticas rectales cabe la posibilidad de que sean expulsadas precozmente. Además, el cumplimiento puede ser menor que con las preparaciones orales, ya que esta vía no es aceptada fácilmente por los pacientes y sus cuidadores en determinados países y culturas.

El principal inconveniente de la vía rectal reside en que la absorción del medicamento es errática, menos fiable y a veces nula.

- Pregúntele a su hijo si tiene ganas de ir al baño.
- Lave sus manos antes de usar el medicamento. Si lo desea, puede utilizar guantes desechables.
- Mientras la envoltura de aluminio o papel esté aún colocada, revise el supositorio para asegurarse de que se halla lo suficientemente blando para utilizarlo, pero no demasiado. Si le parece que está muy blando, enfríelo brevemente colocándolo bajo agua fría o en el refrigerador hasta que se endurezca. Si le parece que está muy duro, ablándelo sosteniéndolo bajo agua tibia o entre sus manos unos pocos minutos.
- Retire la envoltura. Si se le ha indicado dar la mitad de un supositorio, córtelo a lo largo con un cuchillo limpio y afilado.
- Recueste a su hijo de lado, colocando las rodillas contra el pecho.
- Introduzca el supositorio en el recto (primero el extremo en punta) de 1 a 2,5 cm hasta que no haya resistencia o presión para que retroceda. Sosténgale juntos los glúteos durante unos minutos.
- Mantenga a su hijo recostado durante unos 5 minutos hasta que el supositorio se haya disuelto.
- Lave nuevamente sus manos y almacene adecuadamente la medicación.

Tabla 5. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de supositorios rectales (6)*

Los supositorios (tabla 5) son la forma farmacéutica de administración rectal más común. También se administran medicamentos en forma de cremas, geles, espumas, cápsulas de gelatina y enemas.

Oftálmica

Las formas farmacéuticas oftálmicas son productos preparados mediante métodos que aseguran su esterilidad, lo cual evita tanto la introducción de contaminantes como el crecimiento de microorganismos en el interior del envase antes de la apertura. Por ello es conveniente respetar de forma muy estricta las normas de conservación y caducidad establecidas por el fabricante.

Existen tres tipos de formas farmacéuticas oftálmicas:

- Lave sus manos antes de usar la medicación.
- Siente o recueste a su hijo e incline su cabeza hacia atrás. Utilice una toallita, bolita de algodón o gasa limpia para retirar suavemente cualquier medicación seca de los ojos de su hijo.
- Mantenga el envase del colirio o el tubo de pomada cerca de la cara de su hijo. No permita que la punta del colirio o del tubo de pomada le toque los ojos o la piel.
- Haga que su hijo mire hacia el techo. Utilizando su dedo índice, baje el párpado inferior con el fin de formar una bolsita:
 - Para la administración del colirio: coloque las gotas en la bolsita que forma el párpado inferior.
 - Para la administración de la pomada: apriete el tubo para obtener una tira de pomada, que colocará a lo largo de la bolsita que forma el párpado inferior, comenzando desde el lado más cercano a la nariz. La tira de pomada debe ser aproximadamente de 1 cm de largo.
- Haga que su hijo cierre los ojos de 2 a 3 minutos. A un bebé, manténgale suavemente los ojos cerrados. Asimismo, se le pudo haber indicado que coloque su dedo en la esquina del ojo más cercana a la nariz para evitar que la medicación se dirija al conducto del ojo.
- Seque cualquier resto adicional que se haya derramado en la piel.
- En caso de que la punta del envase o del tubo haya tocado la piel, límpiela con un pañuelo desechable limpio.
- Tape nuevamente el colirio o el tubo de la medicación y lave sus manos.
- Dígale a su hijo que podrá ver las cosas borrosas un rato, mientras se absorbe la pomada.

Tabla 6. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de colirios y pomadas oftálmicas (6)*

- Pomadas oftálmicas (tabla 6): son preparaciones semisólidas destinadas a su aplicación sobre la conjuntiva.
- Colirios: son soluciones o suspensiones acuosas u oleosas destinadas a la instilación ocular.

- Lave sus manos antes de usar el medicamento.
- Caliente las gotas colocando el envase entre sus manos durante unos minutos. Si se administra la medicación en los oídos estando fría, puede que a su hijo se le revuelva el estómago o se maree.
- Recueste a su hijo sobre un lado de la cabeza exponiendo hacia arriba el oído que va a tratar.
- Mantenga el envase o el cuentagotas cerca de la cabeza de su hijo. No permita que la punta del envase o gotero le toque la piel.
- Si su hijo tiene menos de 3 años, con su otra mano tire suavemente del lóbulo de la oreja hacia atrás y hacia abajo. Para niños mayores de 3 años, tire suavemente de la parte superior del lóbulo de la oreja hacia atrás y hacia arriba para ayudar a alinear el conducto auditivo externo.
- Mientras tira del lóbulo de la oreja, instile en el meato el número de gotas prescrito, de tal manera que caigan sobre la pared lateral del conducto auditivo externo. No aplique las gotas dentro del conducto ya que, según cuál sea el proceso de base, se puede producir dolor.
- Su hijo debe permanecer recostado durante 3 a 5 minutos. Presione suavemente en el trago para facilitar que el medicamento avance por el conducto auditivo externo.
- Seque cualquier resto adicional que se haya derramado en la piel.
- En caso de que la punta del envase o del cuentagotas haya tocado la piel, limpie la punta con un pañuelo desechable limpio.
- Coloque nuevamente la tapa o el cuentagotas en el envase del medicamento y lave sus manos.

Tabla 7. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de gotas óticas (6)*

- Baños oculares: se trata de soluciones acuosas destinadas a ser instiladas o aplicadas en el ojo, habitualmente para el lavado ocular.

Respecto a los colirios es conveniente señalar que:

- Su período de caducidad una vez abiertos es generalmente de 1 mes.
- Cada gota de colirio posee un volumen de 25-50 microlitros, mientras que, dependiendo del parpadeo, el volumen que puede retener el ojo es de 10 microlitros. Por lo tanto, la instilación de dosis de más de 1 gota en cada ojo es de dudosa eficacia. De hecho, cuando se prescribe más de 1 gota es para asegurar una correcta administración.
- Cuando el tratamiento es múltiple, con diferentes colirios, la administración de cada uno debe realizarse al menos con un intervalo de 5 minutos (11).

Ótica

Las gotas óticas (tabla 7) son preparados líquidos destinados a ser aplicados en el conducto auditivo externo para ejercer una acción local. El fácil acceso al oído hace que muchos procesos otológicos sean susceptibles de tratarse tópicamente.

Antes de aplicar las gotas óticas es imprescindible conocer el estado de la membrana timpánica, pues si está perforada la medicación pasaría al oído medio y se podría estimular el sistema cocleovestibular o reagudizar un proceso otítico previo (12).

Tópica y formas transdérmicas

La eficacia y la seguridad local y sistémica son los parámetros que se buscan en el desarrollo de las formas farmacéuticas tópicas y transdérmicas. El grado de penetración del principio activo, que marca la diferencia entre el efecto tópico y el sistémico, depende de factores fisiológicos de la piel y de las características de los excipientes. La piel sufre cambios morfoló-

gicos importantes en la infancia: en el nacimiento el grosor de la dermis es el 60% de la del adulto y la epidermis está perfundida e hidratada en mayor grado. Por otro lado, la superficie corporal en relación con el peso supone el doble en el niño respecto al adulto. Todos estos factores favorecen la absorción y varían enormemente en los primeros años de vida.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Existe una gran variación en la biodisponibilidad para productos dermatológicos. En menores de 2 años el área de aplicación debe ser pequeña por el elevado riesgo de absorción. Por ejemplo, en el caso de la administración de corticoides tópicos se ha demostrado una exposición sistémica 2-10 veces superior al adulto.

Los materiales impermeables, como el pañal, así como los vehículos lipófilos, la fiebre o el calor externo (radiador y calor del baño), pueden incrementar la absorción sistémica.

PARCHES TRANSDÉRMICOS

Permiten la administración continua durante horas o días sin dolor, con un alto cumplimiento de la terapia por parte del paciente. Por ello cuentan con algunos de los requisitos para ser una formulación de elección en pediatría. Pero pocos parches transdérmicos están comercializados para niños en Europa y los disponibles para adultos pocas veces son apropiados en cuanto a tamaño y dosis. Es improbable que una única formulación sea adecuada para los distintos estados evolutivos de la piel.

En cuanto a la manipulación de la forma farmacéutica, los parches tipo membrana no se deben cortar nunca. La destrucción de la membrana llevaría a una distribución del principio activo de modo descontrolado. Sin embargo, las matrices monolíticas pueden ser partidas en trozos ajustando la dosis al paciente, siempre que el parche cuente con líneas que permitan seleccionar la dosis apropiada.

Las desventajas del parche incluyen la posibilidad de que el niño se lo quite, por lo que se ha

de aplicar en un lugar donde el niño no pueda acceder. El tamaño del parche debe ser distinto según la edad del paciente y hay que usar adhesivos con bajo potencial alergizante.

Parenteral

Muchos de los medicamentos para administración parenteral se presentan como liofilizados que deben ser reconstituidos. En algunos casos el volumen conseguido tras la reconstitución es diferente al del diluyente. Dado que la mayoría de los pacientes requieren la administración de una fracción del vial, es importante considerar el volumen final real de la especialidad reconstituida. Por otro lado, si sólo está disponible la presentación comercial dirigida a pacientes adultos, el riesgo potencial de errores en la dosificación aumenta considerablemente (administración de 10 y 100 veces la dosis del paciente).

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

El acceso venoso puede realizarse a través de vías periféricas que se sitúan en venas subcutáneas o de catéteres centrales o de accesos semipermanentes con reservorio subcutáneo. Las venas periféricas tienen menor flujo sanguíneo. Las soluciones con una osmolaridad igual o superior a 600-800 mOsm, con pH extremos y determinados principios activos y excipientes, son irritantes para el epitelio vascular y pueden causar flebitis y extravasaciones en el acceso periférico (13).

Los catéteres centrales son vías que se insertan percutáneamente en la vena yugular interna, subclavia, yugular externa, femoral, safena, ilíaca o umbilical y la punta del catéter se localiza en la vena cava superior, cava inferior o próxima a la entrada de la aurícula. En los niños con escasos accesos venosos se pueden usar otras localizaciones alternativas, como las vías transhepáticas, translumbares, intercostales o fístulas arteriovenosas. Las vías centrales permiten administrar grandes volúmenes de líquidos y soluciones con mayor osmolaridad sin riesgo de flebitis. Esto último es de gran interés en el paciente con restricción de líquidos. Los efectos adversos relacionados con la velocidad de infu-

sión son similares en la administración central y periférica. La infusión de soluciones hipoosmolares puede dar lugar a hemólisis.

El volumen de dilución de los medicamentos se calcula teniendo en cuenta los requerimientos de agua y electrolitos del niño, especialmente en el caso del paciente grave, en el que el número de fármacos que hay que administrar por vía intravenosa puede ser elevado. Las necesidades de fluidos del niño dependen de la edad y del peso. Un neonato necesita 150 ml/kg incluyendo la nutrición y la administración de medicación. En el resto de las edades se realiza el cálculo de Holiday-Segar. De forma aproximada, se han de administrar: de 1-2 años: 80-90 ml/kg/día; de 3-5 años: 80-100 ml/kg/día; de 6-12 años: 60-80 ml/kg/día; y de 13-18 años: 50-70 ml/kg/día (14).

La vía intravenosa origina el mayor número de errores de medicación y reacciones adversas en pediatría (15). La necesidad de calcular la dosis en función del peso del paciente y la ausencia de presentaciones comerciales adaptadas a los niños, hecho que obliga a manipular presentaciones de adultos, incrementan la posibilidad de cometer errores de sobredosificación.

Merece especial atención la administración de fármacos en infusión continua, habitual en el cuidado del paciente crítico en Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricos y en Quirófano. Se trata de un proceso complejo en el que hay que considerar los siguientes aspectos: cálculo de dosis en función del peso, ajustes frecuentes de dosis según la evaluación del paciente, evaluación de compatibilidad entre fármaco y diluyente y administración simultánea de distintos fármacos. Además, muchos de los fármacos que se administran en perfusión se consideran "medicamentos de alto riesgo", es decir: presentan una gran probabilidad de causar daños graves o incluso mortales cuando se utilizan incorrectamente (16).

Históricamente las perfusiones se han dosificado buscando una equivalencia entre la veloci-

dad de infusión y la dosis/kg/minuto. Esto origina múltiples concentraciones, una por cada peso. La Joint Commission promulga el empleo de concentraciones estandarizadas para limitar los cálculos y no sobrepasar la concentración máxima recomendada (17). La elección de las concentraciones ha de hacerse teniendo en cuenta que la velocidad de infusión y el aporte de fluidos tienen que ser acordes a la edad y el peso de cada paciente. Es conveniente que esta sistemática de trabajo se contemple en el sistema de prescripción electrónica y se complete con el empleo de bombas inteligentes con librerías de fármacos que contienen las concentraciones estandarizadas (18).

En cuanto a la utilización en niños de analgesia intravenosa controlada por el paciente (PCA) o por personal de enfermería (NCA), la complejidad se asocia con la necesidad de disponer de protocolos analgésicos, herramientas de valoración del dolor y seguimiento de la eficacia del tratamiento, protocolos de tratamiento de efectos secundarios, etc., acordes con la amplia variedad de pacientes que hay que tratar y con las características fisiológicas y psicológicas propias de cada etapa del desarrollo. En general, se emplea la NCA en menores de 5 años o mayores de esta edad en los que el médico estime que el niño no resulta lo suficientemente maduro. Su utilización conlleva una implicación importante del personal de enfermería, que valorará la situación general y de dolor del niño y la necesidad de administrarle el bolo prefijado en la bomba de analgesia. El personal de enfermería debe estar familiarizado con las herramientas disponibles para medir el dolor en niños pequeños.

ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR

Es generalmente dolorosa por lo que, en caso de necesitar administraciones repetidas, se preferirá la vía intravenosa. Se considerará la posibilidad de utilizar en la inyección un anestésico tópico, como la lidocaína.

La biodisponibilidad de esta vía depende de la masa muscular y la vascularización, factores

que cambian con el desarrollo del niño. El tamaño de la aguja y la técnica de inyección deben ser apropiados para la edad del paciente para evitar complicaciones como contracturas musculares y daño del nervio (19). El volumen que se ha de administrar no debe sobrepasar 1 ml por lugar de inyección.

ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

En la utilización de esta vía se han de tener en cuenta el punto de inyección y el volumen que hay que administrar, que no debe exceder 1 ml en niños mayores. Para disminuir el dolor se empleará un pH fisiológico siempre que el principio activo sea estable.

En Cuidados Paliativos Pediátricos es habitual su uso mediante bombas de infusión. Aunque en este ámbito la vía subcutánea se emplea en el final de la vida, también se puede usar durante períodos cortos de tiempo para el control de síntomas o mientras no es posible utilizar la vía oral. Las situaciones en las que se considera la vía subcutánea son: dificultad para tragar, vómitos persistentes, falta de absorción por vía oral, obstrucción intestinal, disminución del nivel de consciencia y mala respuesta al tratamiento oral. En estos casos no se considera la administración repetida de medicación intramuscular por la dificultad que acompaña al uso de esta vía en niños, especialmente en el paciente caquéctico (20). Entre las ventajas está la posibilidad de administrar medicaciones complejas en el ámbito domiciliario.

La ficha técnica de muchos de los fármacos que se emplean habitualmente por esta vía no contempla su utilización, por lo que resulta importante revisar las evidencias de los fármacos que hay que manejar. Además, frecuentemente se administran varios fármacos de manera simultánea y en ocasiones se prepara el infusor para varios días. El farmacéutico debe proporcionar la información disponible sobre la estabilidad de estas mezclas. De modo general, se recomienda no mezclar más de tres fármacos por el riesgo aumentado de precipitación de la solución resultante. Otros factores que se han

de controlar son: evitar la exposición del infusor a la luz solar directa y proteger del calor, por ejemplo evitando que el infusor se sitúe bajo la manta del paciente (21).

ADMINISTRACIÓN INTRADÉRMICA

La vía intradérmica está restringida a escasos fármacos, como la prueba de tuberculina y algunas vacunas. La técnica resulta especialmente difícil en menores de 2 años.

ADMINISTRACIÓN CEREBROESPINAL

Al igual que en el adulto, el motivo de utilización de esta vía es hacer llegar al sistema nervioso central fármacos que atraviesan mal la barrera hematoencefálica o conseguir concentraciones elevadas de fármaco en una zona determinada. Generalmente se considera la sedación del paciente para llevar a cabo esta técnica. Las soluciones que se emplean deben ser isoosmóticas con el líquido cefalorraquídeo (LCR) (292-297 mOsm/l) y de pH próximo al del LCR (7,32). Gil et al revisaron en 2005 las dosis y vías más adecuadas para la administración cerebroespinal (intratecal, intraventricular y epidural) de los fármacos más usados tanto en adultos como en niños (22).

Merece especial mención la analgesia epidural continua y la controlada por el paciente, que se emplea en niños mayores. Se trata de una práctica utilizada cada día con más frecuencia, especialmente en el dolor agudo postoperatorio, aunque en niños pequeños la presencia de un catéter en la espalda limita la manipulación por parte de los padres y puede originar problemas técnicos, oclusiones, desconexiones o pérdida de catéter (23).

Pulmonar

La inhalación se emplea habitualmente buscando un efecto local en el tratamiento del asma y en la fibrosis quística. Se está investigando para que esta vía sirva para la administración de fármacos con efecto sistémico, pues tiene como ventaja que evita el efecto de primer paso hepático y puede ser una alternativa a la vía parenteral (24).

Los dispositivos disponibles para esta administración son tres: nebulizadores, inhaladores presurizados e inhaladores de polvo seco. A la hora de seleccionar un determinado método en niños es necesario tener en cuenta ciertos factores: edad y capacidad de aprendizaje, volumen corriente, capacidad de respirar por nariz y boca y estrés que produce su uso (25). Si la terapia falla se debe valorar si la técnica de administración es adecuada antes de considerar un cambio de medicación. Hay que revisar aspectos como el sellado de la máscara, el método de lavado de la cámara espaciadora y el tiempo en empezar la inhalación desde la pulsación.

INHALADORES PRESURIZADOS

En su empleo se necesita capacidad para coordinar la pulsación con la inhalación. El dispositivo libera una dosis fija en cada activación o *puff*. En niños menores de 6 años no cabe esperar su uso adecuado. La utilización de cámaras espaciadoras simplifica la técnica de inhalación al permitir que el niño inspire la medicación en varias respiraciones. Es necesario usar estas cámaras hasta en niños mayores de 8 años. En los niños menores de 4 años se emplea la cámara en combinación con una mascarilla facial, ya que respiran por boca y nariz. En niños mayores de 4 años se utiliza la cámara espaciadora más una boquilla. A menor edad se da un menor rendimiento de la técnica. El lactante y el niño pequeño respiran a volumen corriente, mientras que el niño mayor puede colaborar con una técnica más eficiente. Si el niño llora, la dosis que llega al pulmón es mínima.

Existen distintos tipos de cámaras espaciadoras según su volumen y material. Las cámaras de plástico tienden a producir la precipitación de las partículas del aerosol por un efecto electrostático. El uso y el lavado con agua jabonosa disminuyen este efecto. Las cámaras metálicas no tienen carga electrostática.

El uso de inhaladores presurizados activados por la respiración (Autohaler) puede reducir el tiempo de aprendizaje, eliminar las dificultades

- Lave sus manos antes de usar la medicación.
- Agite bien el inhalador y retire la tapa.
- Si se le ha entregado un aparato espaciador, conecte el inhalador al espaciador.
- Incline la cabeza de su hijo hacia atrás y haga que exhale lentamente.
- Coloque el extremo del inhalador en la boca de su hijo. Si está utilizando un espaciador con boquilla, colóquela en la boca y haga que su hijo la apriete con sus labios. Si está usando un espaciador con mascarilla, colóquela de manera firme sobre la boca y nariz de su hijo.
- Para dar la bocanada, presione el envase del inhalador mientras su hijo aspira. Haga que su hijo contenga el aliento 10 segundos.
- A niños que utilizan un espaciador permita que aspiren lentamente varias veces con el espaciador aún colocado.
- Si así se lo ha indicado el médico o farmacéutico de su hijo, repita la dosis, esperando aproximadamente 1 minuto entre cada dosis.
- Enjuague la boca de su hijo con agua para retirar cualquier exceso de medicación.
- Lave sus manos y limpie la boquilla del inhalador con un paño húmedo y limpio y déjelo secar. Al menos una vez a la semana lave la cámara espaciadora sumergiéndola en una solución suave de detergente líquido para vajilla y agua tibia durante 15 minutos. No se debe enjuagar la cámara para evitar la formación de electricidad estática. Se dejará en posición vertical para permitir el secado. No se ha de frotar para secar.

Tabla 8. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de inhaladores (6)*

de coordinación y, por tanto, mejorar las dosis en las vías intrapulmonares en pacientes con este problema.

INHALADORES DE POLVO SECO (tabla 8)

Pueden administrar una dosis de fármaco a partir de cápsulas monodosis o ser inhaladores multidosis que precisan cargarse para cada dosis (todas están en el dispositivo). Los inhaladores multidosis requieren un flujo inspiratorio ideal de 30-60 l/min, por lo que no se hallan indicados en niños pequeños. Dado que no

- Lave sus manos antes de usar la medicación.
- Reconstituya el medicamento, si es necesario, con el disolvente indicado.
- Mida la dosis y colóquela en la cazoleta.
- Encienda el nebulizador y revise para ver si sale una vaporización fina de la boquilla.
- Coloque el extremo de la boquilla en la boca de su hijo y haga que respire normalmente. Para bebés y niños menores puede ser más fácil si los sienta en sus piernas mientras usted sostiene la máscara.
- Su hijo ha terminado una vez que no haya más medicación en el recipiente. Apague el nebulizador.
- Enjuague la boca de su hijo con agua con el fin de retirar cualquier exceso de medicación.
- Lave sus manos y limpie la boquilla del nebulizador y la cazoleta con agua y déjelos secar.
- Una vez a la semana remoje en agua con jabón la boquilla y la cazoleta, enjuáguelas y déjelas secar.

Tabla 9. *Información para padres y cuidadores sobre la administración de nebulizados (6)*

contienen aditivos, el paciente no percibe que esté recibiendo medicación.

NEBULIZADORES (tabla 9)

Son aparatos que se emplean para administrar fármacos en forma de una fina niebla para que puedan ser inhalados fácilmente a través de una mascarilla facial o de una boquilla.

La administración de corticoides y broncodilatadores puede darse de una forma más rápida y segura con inhaladores presurizados o de polvo seco. Si el niño pequeño está muy estresado puede ser recomendable usar un nebulizador.

El empleo del nebulizador está restringido a fármacos que sólo se presentan como líquidos o que no pueden administrarse mediante otros dispositivos. Algunos ejemplos son la dornasa alfa (Pulmozyme®), la tobramicina y el colistimetato para inhalación. Algunos requieren un nebulizador determinado. El uso de un modelo alternativo tendría efectos en la dosis de fármaco que llega al pulmón.

Merece especial mención la administración de antiinfecciosos mediante este método; se utilizan para prevenir y tratar infecciones del aparato respiratorio en pacientes con fibrosis quística, en pacientes con bronquiectasias no secundarias a una fibrosis quística y en inmunodeprimidos y en el tratamiento de traqueo-bronquitis y de neumonías en pacientes con ventilación mecánica (26).

Cuando no existe una presentación comercial para administrar por esta vía, es habitual el empleo de la especialidad comercial para vía intravenosa reconstituida. Se ha de elegir el diluyente para conseguir una osmolaridad y un pH lo más parecidos posible a los valores fisiológicos (300-400 mOsm/kg y $7 \pm 0,5$, respectivamente). Determinados pacientes presentan tos o broncoconstricción debido a osmolaridades y/o pH extremos o a los excipientes de la especialidad. La utilización previa de un broncodilatador podría reducir la frecuencia de la irritación y la broncoconstricción. No se debe superar un volumen de la solución que se ha de nebulizar de 5 ml ya que aumenta el tiempo de nebulización y disminuye el cumplimiento.

El trabajo de Clemente et al (26) recoge la dosis de los antiinfecciosos inhalados descritos en la bibliografía en adultos y niños. Proponen la forma óptima de preparación para conseguir una osmolaridad y un pH adecuados.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Un tercio de los errores que conllevan efectos adversos en pediatría se produce en la administración de fármacos (2). Los niños tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos por diversos motivos: fármacos no diseñados para pediatría que obligan a manipular presentaciones de adulto, utilización de infusiones parenterales y necesidad de dosis individualizadas según el peso del paciente.

Uno de los aspectos que el farmacéutico debe dominar a la hora de proveer de atención far-

	Forma farmacéutica	Neonatos pretérmino	Neonatos a término (0-28 días)	Lactantes y niños pequeños (1 mes-2 años)	Niños preescolares (2-5 años)	Niños escolares (6-11 años)	Adolescentes (12-18 años)
Vía oral	Solución/gotas/formulaciones efervescentes	1	3	4	4	3	3
	Comprimidos	NO	NO	NO	2	3	4
	Cápsulas	NO	NO	NO	1	3	4
Nasal	Solución	2	3	3	3	3	3
Rectal	Supositorios	3	4	4	3	2	1
	Enemas	4	3	3	2	2	1
Tópica	Crema, gel, soluciones y emulsiones	3	3	3	4	4	4
	Parches transdérmicos	NO	1	1	3	3	4
Parenteral	Intravenosa	4	3	3	3	3	2
	Intramuscular	2	2	2	3	3	2
	Subcutánea	3	3	3	3	3	2
Pulmonar	Nebulizaciones	1	2	3	4	3	2
	Inhalaciones (sistemas presurizados)	NO	2	3	4	3	3
	Inhalaciones de polvo seco	NO	NO	2	3	4	4
Ocular	Gotas oftálmicas/colirios	2	3	3	3	4	4

NO: no aplicable; 1: aplicable con problemas; 2: aplicable, pero no de elección; 3: buena aplicabilidad; 4: de elección.

Fuente: Modificada de (1).

Tabla 10. *Forma farmacéutica según grupo de edad*

macéutica al paciente pediátrico se centra en cuál es la técnica de administración idónea según la situación clínica y la edad del paciente. En este apartado, además de revisar la elección de la forma farmacéutica en función de la edad del paciente, se exponen las peculiaridades de la atención farmacéutica respecto a la administración por vía oral y el empleo de medicamentos en el colegio.

Se comienza eligiendo la forma farmacéutica más adecuada para la edad y destreza del pa-

ciente. La Agencia Europea del Medicamento, en su documento "Reflexion paper: formulations of choice for the paediatric population" (1), recoge en una tabla las vías y formas de administración según los distintos grupos de edad y refleja unos aspectos generales en cuanto a su aceptación. Este cuadro se elaboró a través de un cuestionario que cumplimentaron 40 personas de distintos países europeos. El grupo incluyó a pediatras hospitalarios, científicos, farmacéuticos y padres (tabla 10).

En general, los pacientes menores de 6 años no son capaces de tragar comprimidos y cápsulas, aunque niños más pequeños, normalmente pacientes con tratamientos crónicos, pueden aprender. Dentro de una misma forma farmacéutica existe distinta aceptación por parte del paciente según otros factores, como el tamaño/volumen, el sabor y la textura. El niño no acepta la administración repetida de fármacos que le causan desagradado.

Muchos medicamentos están comercializados exclusivamente en presentaciones para adultos, por lo que manipular dichas especialidades es habitual: fraccionar comprimidos en medios y cuartos, triturar comprimidos y diluirlos en un pequeño volumen de líquido o abrir la cápsula y disolver o suspender su contenido en agua y administrarlo después con una cuchara o un vaso. Existe escasa información sobre la biodisponibilidad de los medicamentos después de estas manipulaciones. No obstante, en la medida en la que no haya presentaciones adaptadas a los niños, los profesionales sanitarios y cuidadores tienen que seguir actuando del mismo modo. El farmacéutico debe aportar las recomendaciones oportunas para que esta práctica se lleve a cabo de la manera más segura posible. Es necesario tener en cuenta las siguientes puntualizaciones:

- Sólo se pueden recomendar manipulaciones sencillas en el domicilio del paciente: fraccionar un comprimido ranurado, triturar comprimidos o abrir una cápsula.
- Se ha de revisar la ficha técnica para comprobar que los excipientes son adecuados en el ámbito pediátrico y conocer las recomendaciones del fabricante de cara a la manipulación de la especialidad. En todo momento se deben tener en cuenta las recomendaciones para la seguridad del manipulador.
- El fraccionamiento de un comprimido puede facilitar la deglución o permitir administrar una dosis menor. Es necesario confirmar que el comprimido puede ser fraccionado y, si se va a administrar una fracción, que la distribución del principio activo resulta uniforme. No se puede asumir que todos los comprimidos ranurados pueden fraccionarse en dosis homogéneas (27). Se recomienda usar partidores de pastillas para fraccionar comprimidos, método más exacto que utilizar un cuchillo o partir "a mano" (28). Esta práctica se ha de evitar en el caso de comprimidos de pequeño tamaño y en principios activos cuya dosis es menor de 1 mg.
- Si hay que triturar un comprimido o abrir una cápsula, además de la ficha técnica de la especialidad, se pueden consultar las guías de administración de medicamentos por sonda disponibles, ya que pueden proporcionar información de interés para esta manipulación. En caso de que se requiera administrar una fracción de una cápsula o determinada fracción de un comprimido, esta manipulación se debe realizar mediante método gravimétrico en Oficina o Servicio de Farmacia. Respecto a la dispersión en agua de un comprimido triturado o del contenido de una cápsula para administrar una alícuota, es preciso tener en cuenta que puede existir un error por sedimentación, especialmente si el principio activo no resulta soluble en agua, o por hidrólisis. En ningún caso se pueden triturar formas farmacéuticas de liberación retardada, formas con cubierta entérica, comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes y cápsulas con microgránulos.
- En cuanto al fraccionamiento de un supositorio, hay que comprobar que la distribución del principio activo es uniforme. La fracción en dosis iguales resulta prácticamente imposible. En todo caso, se debe hacer siguiendo su plano de simetría.
- El empleo de formas inyectables por vía oral también conlleva ciertos riesgos: el sabor puede ser desagradable, puede tener un coste más elevado y el pH, la osmolaridad y los excipientes (bencil alcohol y propilenglicol) pueden no resultar adecuados, especialmen-

te para los neonatos. Por otro lado, su manipulación implica menor riesgo en cuanto a errores de dosificación en la medida en la que muchos de los inyectables son formas líquidas y acuosas y se pueden medir dosis pequeñas con la ayuda de una jeringa.

- Si hay que efectuar una manipulación compleja, se ha de considerar la posibilidad de la elaboración de una fórmula magistral.

Por otro lado, aunque se dispone de formas farmacéuticas adecuadas, la mitad de los padres cometen errores al administrar líquidos orales (29). El farmacéutico debe asesorar sobre el instrumento de medida que se ha de emplear. En general se recomienda el uso de jeringas graduadas. El tamaño de la jeringa se debe elegir en función del volumen que se va a administrar. Se recomienda que estas jeringas sean de uso exclusivo oral para evitar que se administre un líquido oral por vía parenteral. Se ha de evitar asimismo el empleo de cucharas y copas. El farmacéutico se tiene que asegurar de que los cuidadores conocen el volumen que hay que administrar con el dispositivo elegido.

En cuanto al empleo de cuentagotas, se debe tener en cuenta que la dosificación de las gotas depende del ángulo con el que se maneje el cuentagotas, así como de la viscosidad y densidad del preparado. Se ha de emplear siempre el dispositivo que aporte el fabricante y seguir sus instrucciones.

En cuanto a la administración de fármacos en el colegio, los avances en la terapéutica han permitido que se incorporen a la actividad escolar niños con necesidades farmacológicas diversas. Aunque sólo se debe administrar medicación en el colegio si resulta estrictamente necesario, muchos niños necesitan recibir su tratamiento en horario escolar. En primer lugar hay que recomendar a los padres que se informen acerca de las normas del colegio respecto a la administración de medicamentos y hablen con la persona que la realizará. Se han de aportar instrucciones por escrito acerca del medica-

mento, las dosis y el horario de administración. Algunos centros solicitan copia de la prescripción médica y autorización por escrito de los padres. Es importante establecer canales de comunicación con el colegio para asegurar una correcta conservación y que se administre el medicamento según las instrucciones médicas. Puede ser necesario disponer de un stock extra de medicación. En el caso de medicación de uso en emergencias hay que asegurar que su ubicación garantiza la disponibilidad, incluso en las actividades extraescolares (30).

El retraso en la administración de fármacos puede producir complicaciones, como en el caso de los agonistas β_2 para el asma o un autoinyector de adrenalina en caso de anafilaxia. Es recomendable que los niños capaces de autoadministrarse la medicación dispongan de ella. En este caso los padres deben informar al colegio de esta circunstancia. Si los niños no son capaces de autoadministrarse la medicación o el centro no lo permite, se han de dar instrucciones al personal del colegio sobre cuándo y cómo administrar la medicación (31).

La falta de formas farmacéuticas adecuadas a la infancia, la ausencia de información sobre la utilización de determinados fármacos en pediatría y el escaso conocimiento sobre aceptación de las distintas formas farmacéuticas marcan los retos que se han de abordar para proveer de una atención farmacéutica altamente especializada al paciente pediátrico. En este capítulo se han intentado recopilar los principales aspectos que hay que considerar en la administración de medicamentos a lactantes, niños y adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Committee for Medicinal Products for Human Use.** *Reflection paper: formulations of Choice for the paediatric population.* EMEA, 2006. [Acceso el 15 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.

- 2. Bertsche T, Bertsche A, Krieg EM, Kunz N, Bergmann K, Hanke G, et al.** Prospective pilot intervention study to prevent medication errors in drugs administered to children by mouth or gastric tube: a programme for nurses, physicians and parents. *Qual Saf Health Care*. 2010; 19: 26-30.
- 3. Nunn T, Williams J.** Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59: 674-6.
- 4. Mennella JA, Beauchamp GK.** Optimizing oral medications for children. *Clin Ther*. 2008; 30: 2120-32.
- 5. Lluch Colomer A, García García MD, Montero Balosa MC, González Alonso JM.** Conocimientos básicos del medicamento y su utilización. [Acceso el 28 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/auxiliares/area7.pdf>.
- 6. Buck ML, Hendrick AE.** Pediatric medication education text. 5.ª ed. Medical Kimma Sheldon: Lenexa; 2009.
- 7. Wolfe TR, Braude DA.** Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics*. 2010; 126: 532-7.
- 8. Taylor P.** Administración de fármacos por vía nasal. En: Aulton ME. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2.ª ed. Elsevier: Madrid; 2004.
- 9. Lane RD, Schunk JE.** Atomized intranasal midazolam use for minor procedures in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2008; 24: 300-3.
- 10. Holsti M, Dudley N, Schunk J, Adelgais K, Greenberg R, Olsen C, et al.** Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164: 747-53.
- 11. Botella Dorta C.** Administración de medicamentos por vía oftálmica. [Acceso 29 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/material/tecnicas/viaOft/viaOft.asp>.
- 12. Botella Dorta C.** Administración de medicamentos por vía ótica. [Acceso 29 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/material/tecnicas/ViaOtica/viaOtica.asp>.
- 13. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, et al.** Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2007; 22: 710-9.
- 14. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41 Suppl 2: S1-87.
- 15. Kaushal R, Bates D, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al.** Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001; 285: 2114-20.
- 16. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos [sede Web].** Salamanca: ISMP; 2008. [Acceso el 3 de febrero de 2011]. Lista de medicamentos de alto riesgo. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/>.
- 17. Rich D.** Ask the Joint Commission: more on the requirements of the medication related National Patient Safety Goals for 2003-2004. *Hosp Pharm*. 2003; 38: 977-80, 989.
- 18. Hilmas E, Sowan A, Gaffoor M, Vaidya V.** Implementation and evaluation of a comprehensive system to deliver pediatric continuous infusion medications with standardized concentrations. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010; 67: 58-69.
- 19. Bergeson PS, Singer SA, Kaplan Am.** Intramuscular injection in children. *Pediatrics*. 1982; 10: 944-8.
- 20. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics & Child Health, Neonatal and Paediatric Pharmacists Group.** BNF for children. Pharmaceutical Press: Londres; 2005.
- 21. Dickman A, Scheneider J, Varga J.** The syringe driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care. 2.ª ed. Oxford University Press, 2005.
- 22. Gil Luján G, Clemente Bautista S, Oliveras Arenas M, Cabañas Poy MJ, Hidalgo Albert E.** Dosificación de fármacos en administración cerebroespinal. *Farm Hosp*. 2005; 29: 185-190.
- 23. Rubio Pascual P, De la Cruz Bertolo J.** Unidad para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio pediátrico: una experiencia de seis años. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2006; 53: 346-53.
- 24. Rueda Esteban S, Valverde Molina J, López-Seyller M.** Taller. Dispositivos para el suministro de la terapia inhalada. En: VII Curso de Educadores en Asma. Praena Crespo M (ed.). CD-ROM. 1.ª ed. Wanceulen: Sevilla; 2010. [Acceso el 15 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://personal.us.es/mpraena/7curso/index.html>.
- 25. Janssens HM, Tiddens H.** Aerosol therapy: the special needs of young children. *Pediatr Respir Rev*. 2006; 7S: S83-5.

- 26. Clemente Bautista S, Fernández A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E.** *Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria.* *Farm Hosp.* 2007; 31: 112-9.
- 27. Arnet I, Hersberger KE.** *Misleading score-lines on tablets: facilitated intake or fractional dosing?* *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: 105-10.
- 28. Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB.** *Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications.* *J Manag Care Pharm.* 2009; 15: 253-61.
- 29. Yin HS, Mendelsohn AL, Wolf MS, Parker RM, Fierman A, Van Schaick L, et al.** *Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy.* *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 164: 181-6.
- 30. Council on School Health.** *Policy statement-guidance for the administration of medication in school.* *Pediatrics.* 2009; 124: 1244-51.
- 31. Hendeles L, Altenburger KM, Benton T.** *Self-administration at school of prescribed medications for asthma and anaphylaxis.* *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2003; 8: 250-1.

6

ERRORES DE MEDICACIÓN EN PEDIATRÍA

Lara Echarri-Martínez, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares y Silvia Manrique-Rodríguez

Introducción: conceptos generales sobre errores de medicación	83	Metodología de identificación y cuantificación de errores	90
Terminología básica de errores de medicación	84	Comunicación voluntaria de errores de medicación	90
Circuito de utilización de medicamentos en los hospitales pediátricos	85	Cuantificación de intervenciones farmacéuticas	91
Factores de riesgo especiales en la población pediátrica	85	Revisión de historias clínicas con señales alertantes	91
Prevalencia de errores de medicación en niños	87	Estudios observacionales	91
Tipos de errores	87	Atención farmacéutica en la prevención de errores de medicación en pediatría	92
Gravedad de los errores	87	Aspectos prácticos para la identificación de errores en pediatría	92
Causas de los errores	88	Estrategias para evitar errores de medicación en la población pediátrica	94
Medicamentos de alto riesgo	90	Bibliografía	97

INTRODUCCIÓN: CONCEPTOS GENERALES SOBRE ERRORES DE MEDICACIÓN

Los errores de medicación constituyen uno de los incidentes médicos más comunes y suponen un alto porcentaje de los errores que se producen en el sistema sanitario (1). Se estima que en EE. UU. causan unas 7.000 muertes anuales y sus consecuencias se valoran en un coste anual de unos 2.000 millones de dólares (2), como se indicó en el informe del Institute of Medicine de Estados Unidos denominado "To err is human: building a safer health system", lo que marcó un punto de inflexión en la percepción de la importancia que se tenía de ellos. Estos datos impulsaron a otros países europeos a la realización de estudios similares que cuantificaron porcentajes de aparición de errores de medicación parecidos, describiendo las tasas de eventos adversos prevenibles entre el 0,4 y el 7,3% de todas las hospitalizaciones (3). En nuestro país el estudio ENEAS estimó que el 4% de los pacientes ingresados sufría algún evento adverso relacionado con los medicamentos y que de todos estos eventos un 35% eran prevenibles (4). Los errores de medicación

también se relacionaron con estancias hospitalarias más prolongadas y con un incremento en los costes sanitarios (5). Por todos estos motivos, los errores de medicación han pasado a considerarse un problema de salud pública reconocido por las diferentes organizaciones sanitarias (2, 6).

El elevado porcentaje de errores prevenibles ha impulsado a las instituciones a desarrollar la implantación de prácticas de seguridad que contribuyan a disminuir su incidencia (7), incorporando distintas barreras de control en las diferentes fases del circuito de utilización de medicamentos y concienciando a todos los partícipes que integran la cadena asistencial del beneficio obtenido en la seguridad del paciente. Todo esto ha dejado atrás la falsa creencia de que los errores los provocan únicamente fallos humanos y han ganado protagonismo las tesis que colocan los fallos en los sistemas y los procedimientos como los verdaderos protagonistas de los errores. Por ello las nuevas estrategias de seguridad parten de grupos de trabajo multidisciplinares que promueven la reflexión para implantar líneas de mejora que eviten la repetición del suceso (8).

The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) define los errores de medicación como "cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas e incluyen los fallos en prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos" (9). La integración de todos estos procesos hace que en numerosas ocasiones el error se produzca por un fallo en distintos puntos de la cadena, por lo que los pacientes que requieren un proceso más complejo de prescripción-dispensación-administración de medicamentos están expuestos a más oportunidades de error. Los pacientes críticos son particularmente vulnerables a sufrir errores de medicación; dentro de éstos destacan las poblaciones pediátricas y neonatales, con tasas de error hasta tres veces superiores que las de los adultos (10, 11), aunque estos datos varían según la metodología de los estudios y la definición de error de medicación considerada. Varios son los autores que describen que el uso seguro de medicamentos en la población pediátrica supone un reto y demuestran que los niños poseen unas características diferenciales que dan lugar a un perfil epidemiológico distinto al de los adultos en cuanto a la aparición de errores de medicación (10, 12-14). Se ha estudiado que cuando estos pacientes se encuentran ingresados pueden darse acontecimientos adversos por medicamentos hasta en un 11%, de los cuales un 22% eran prevenibles (15).

En este escenario el farmacéutico pediátrico debe ser clave para liderar el desarrollo de diferentes estrategias que permitan reducir estas tasas de error y garantizar el uso seguro de medicamentos en esta población especialmente vulnerable.

Terminología básica de errores de medicación

El concepto de error de medicación anteriormente descrito por el NCCMERP hace hincapié en su carácter prevenible. Sin embargo, otros términos relacionados con la seguridad de medicamentos se categorizan como no prevenibles y acontecen a pesar de su empleo correcto. La complejidad del proceso de utilización de los medicamentos provoca que los errores puedan estar relacionados con fallos en una o varias etapas del circuito, como la prescripción, la administración, la dispensación de medicamentos, la educación, el seguimiento y su uso (16). Este nivel de complejidad y la variabilidad de las medidas han favorecido la heterogeneidad de los resultados de diferentes estudios de errores de medicación. Por ello, a través de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, se planteó la necesidad de homogeneizar definiciones y sistematizar las distintas clasificaciones de tipo de causa y gravedad de los errores de medicación. El grupo Ruiz-Jarabo en el año 2000 adaptó la clasificación de errores de medicación norteamericana de NCCMERP y la actualizó en 2008 (16, 17).

Además, es importante recordar la relación entre los conceptos de errores de medicación, acontecimientos adversos a medicamentos y reacciones adversas a medicamentos, como se muestra en la figura 1.

En la población pediátrica la cuantificación de los errores de medicación se ha visto especialmente dificultada por este problema de falta de homogeneidad en la terminología utilizada. El estudio de Ghaleb et al (19) utilizando una metodología Delphi de doble ronda consigue establecer un consenso para determinar 38 escenarios relacionados con la prescripción para categorizarlos o no como errores de medicación. Sin embargo, en España no existen estudios de errores de medicación multicéntricos en la población pediátrica que aporten datos concluyentes sobre el perfil de los errores en nuestro país.

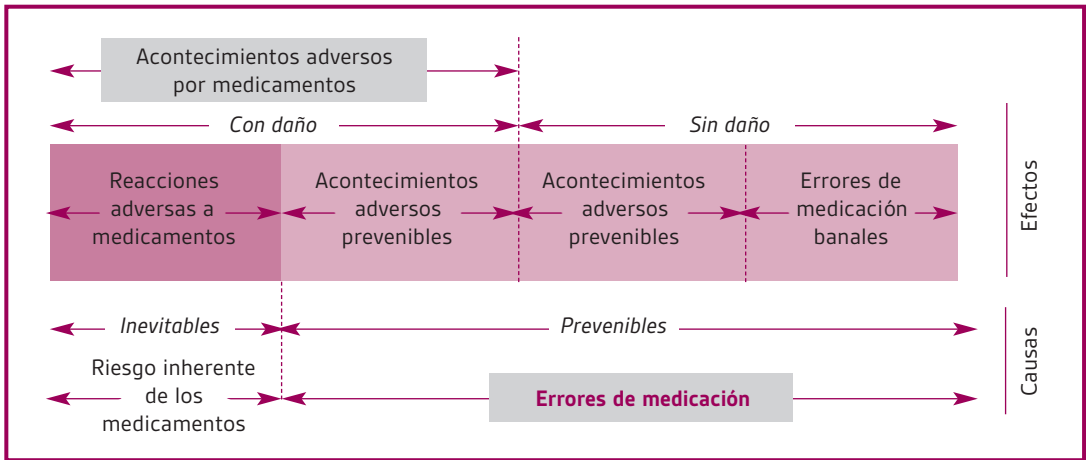


Figura 1. *Relación entre acontecimientos adversos a medicamentos y errores de medicación (18)*

Circuito de utilización de medicamentos en los hospitales pediátricos

El sistema de utilización de medicamentos en los hospitales lo definió en 1989 el panel de expertos de la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCHCO) como el conjunto de procesos interrelacionados cuyo objetivo común es la utilización de los medicamentos de forma segura, efectiva, apropiada y eficiente para alcanzar las denominadas "5 erres" (*R = right*): dosis correcta del medicamento correcto, administrada al paciente correcto, a través de la vía correcta y en el momento correcto (20). Un gran número de estudios apuntan a que la fase de prescripción engloba la mayor parte de los errores tanto en la población adulta como en la pediátrica (10, 21, 22). Sin embargo, otros estudios recientes posicionan en primer lugar los errores de administración (53%), seguidos de los de prescripción (16,5%), transcripción (11%) y preparación (13,5%) (23). Otros estudios indican que la fase de administración de medicamentos incluye el 38% de los errores de medicación (24) y que la medicación intravenosa se asocia a un mayor número de errores y a consecuencias más graves en los pacientes. Muchos de estos errores de administración no son detectados o lo son cuando se identifica un resultado negativo en la salud del paciente. Por ello

en las unidades donde la utilización de medicación intravenosa es elevada, como las de cuidados intensivos, estas tasas resultan incluso más llamativas (25).

En la tabla 1 se puede observar un esquema que recoge los procesos principales que integran este sistema, con alusiones específicas a los puntos críticos que se deben tener en cuenta en la población pediátrica. Entre todas las etapas, es en las de dispensación y validación de la prescripción donde tiene mayor protagonismo el farmacéutico de hospital y en las que más se ha trabajado en nuestro país para disminuir los errores de medicación.

Factores de riesgo especiales en la población pediátrica

La población pediátrica supone un reto a la hora de garantizar el uso seguro de los medicamentos puesto que se trata de un colectivo con alto riesgo de sufrir errores de medicación (10, 11, 26, 27). Los pacientes pediátricos presentan diferencias tanto en los aspectos clínicos básicos como en los relacionados con la provisión de farmacoterapia, que deben analizarse de forma detallada:

- Clínicamente los niños respecto a los adultos presentan diferencias significativas tanto

Proceso		Puntos críticos en el campo pediátrico
VALIDACIÓN	Selección de medicamentos	Utilización de una guía farmacoterapéutica pediátrica, diferente a la de adultos Establecimiento de protocolos de utilización de los medicamentos
	Prescripción médica	Dosis individualizada según peso, etapa de crecimiento, necesidades clínicas o superficie corporal Utilización de módulos especiales en las aplicaciones de prescripción (electrónica), como la posibilidad de establecer dosis/kg/toma, dosis/kg/día
SEGUIMIENTO	Dispensación	Necesidad de elaboración de fórmulas magistrales para individualizar dosis
	Administración	Preparación para administración (manipulación de las formas farmacéutica, diluciones, etc., individualizadas para cada paciente según su edad/situación clínica, de forma previa a la administración)

Tabla 1. *Procesos del circuito de utilización de medicamentos en el ámbito pediátrico*

en la composición corporal, con enorme influencia en los parámetros farmacocinéticos, como en todos los sistemas fisiológicos, que pueden determinar la mayor o menor efectividad de los tratamientos indicados para este grupo de edad. La gravedad clínica en caso de producirse un error de medicación resulta más significativa y tanto más cuanto más jóvenes y críticos son los pacientes (28). Además, subpoblaciones especiales como los neonatos tienen todavía menor capacidad de amortiguar las consecuencias que puede tener un error de medicación (29, 30).

- Farmacológicamente hay que tener en cuenta que los niños no son adultos pequeños, sino que la población infantil, por las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, presenta diferencias en cuanto a la respuesta a las dosis recibidas.
- La dosificación en pediatría está regida en la mayor parte de los casos por la regla de dosis/peso del paciente, extrapolada de dosis de pacientes adultos. Se debe considerar siempre que la dosis se calcule en función del peso real del paciente, así como no superar en ningún caso las dosis recomendadas para adultos, sin disponer de evidencia científica que avale este hecho (26). Además, la

heterogeneidad de los pacientes provoca que los profesionales sanitarios tengan que calcular la dosis de manera individualizada y para cada indicación descrita, multiplicándose las oportunidades de error.

- La administración de los fármacos en los niños, debido a la ausencia de especialidades farmacéuticas con formas de dosificación adecuadas para cada grupo de edad, provoca que en muchas ocasiones el personal de enfermería deba administrar el medicamento tras su manipulación (fraccionamiento, trituración, apertura o dilución) para alcanzar concentraciones, volúmenes, texturas o sabores necesarios para facilitar la administración en función de las dosis prescritas para cada paciente.
- Los medicamentos se utilizan en condiciones diferentes de las autorizadas en un alto porcentaje de los casos (31-33), alcanzando hasta un 90% en neonatología y cuidados intensivos pediátricos (32, 34) debido a que no existe suficiente información en las fichas técnicas de los medicamentos. Además, a pesar de que con la práctica clínica hay bibliografía respecto al uso clínico en diferentes indicaciones, frecuentemente escasean los estudios farmacocinéticos y de dosificación propios

de los estudios pivotaes presentados en la autorización de medicamentos.

- Por último, la capacidad de comunicación de los niños es limitada, lo que elimina la posibilidad de que eviten un error porque identifiquen un cambio, como sucede en pacientes adultos, quienes se comportan en muchas ocasiones como una barrera más de seguridad.

PREVALENCIA DE ERRORES DE MEDICACIÓN EN NIÑOS

La epidemiología de los errores en niños se ha estudiado con menor profundidad que en adultos y en algunas revisiones sistemáticas se incluyen estudios con porcentajes muy variables (10). Así, Miller et al realizaron una revisión de los errores de medicación detectados en niños desde la publicación del informe "To err is human" al encontrar unas tasas de error que se sitúan entre el 4 y el 30%, siendo los errores más frecuentes los de dispensación y administración, aunque hay que tener en cuenta que se utilizaron metodologías diferentes en los trabajos seleccionados. Concretamente, en este estudio la distribución de los errores fue del 3-37% en la prescripción, del 5-58% en la dispensación y del 72-75% en la administración del medicamento (27). Otros trabajos otorgan a la fase de prescripción la mayor frecuencia, seguida de los de administración (10, 13) y cuantificando las desviaciones de la prescripción en un 1,5% de las prescripciones (35) o en un 5,3% (36). En Reino Unido la heterogeneidad en las definiciones de error empleadas y la falta de estudios sobre errores de medicación a gran escala en pacientes pediátricos llevó a Ghaleb et al a investigar la incidencia y la naturaleza de los errores de prescripción y administración producidos en distintos hospitales londinenses. Estos autores encontraron tasas de error que iban del 5 al 32,5% en el caso de la prescripción y del 9 al 31,3% en la administración (37).

A nivel nacional existe un estudio pre-postintervención educacional en una Unidad de Cui-

dados Intensivos Neonatal en la que se consiguió disminuir los errores de prescripción de un 19,7 a un 9,2% (38).

Estudios de intervenciones farmacéuticas señalan que un 11% de las recomendaciones se relaciona con la necesidad, un 32,5% con la mejora de la efectividad y un 52,5% con la seguridad (39). En este último caso se incluyen las intervenciones en las que la sobredosificación tiene un papel protagonista y que el farmacéutico clínico intercepta en su mayor parte (40).

Tipos de errores

Como se ha explicado en el apartado anterior, la aparición de errores de medicación en adultos ha sido objeto de numerosos estudios; sin embargo, no ocurre lo mismo en la población pediátrica. El grupo Ruiz-Jarabo en España adaptó la taxonomía americana incluyendo varios subtipos de errores (tabla 2).

La bibliografía muestra unos porcentajes de aparición de errores de dosificación de un 28 a un 42% (41-45), que pueden ser fatales en algunos casos (46). Hay autores que señalan la importante aparición de dosis 2, 3 y hasta 10 veces superiores a las recomendadas en niños (47-50) y que sitúan a algunos grupos terapéuticos y principios activos (como antibióticos, teofilina y digoxina) como los responsables de la mayor parte de los errores (40). Otros tipos de error reflejados en la bibliografía son los relativos a la vía de administración equivocada (que suponen un 18%) y al intervalo posológico (un 9%) (43).

Gravedad de los errores

El categorizar los errores de una manera cada vez más homogénea, como realizaron Ghaleb et al (37), ha aportado un avance a la hora de estudiar su naturaleza. Sin embargo, en la mayoría de los estudios en la población pediátrica no se profundiza en el conocimiento de la gravedad del error ni en el nivel de riesgo para futuros pacientes. Además, la falta de normalización de las escalas de gravedad no facilita las comparaciones entre los distintos estudios

1. Medicamento erróneo
2. Omisión de dosis o de medicamento
3. Dosis incorrecta: dosis mayor, menor que la correcta o extra
4. Frecuencia de la administración errónea
5. Forma farmacéutica errónea
6. Error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento
7. Técnica de administración incorrecta
8. Vía de administración errónea
9. Velocidad de administración errónea
10. Hora de administración incorrecta
11. Paciente equivocado
12. Duración del tratamiento incorrecta.
Duración mayor o menor de la correcta
13. Monitorización insuficiente del tratamiento. Falta de revisión clínica, falta de controles analíticos, interacción medicamento-medicamento, interacción medicamento-alimento
14. Medicamento deteriorado
15. Falta de cumplimiento por parte del paciente
16. Otros

Tabla 2. *Tipos de errores según el grupo Ruiz-Jarabo (17)*

(51). Por este motivo resulta difícil extraer conclusiones definitivas sobre el papel de las distintas intervenciones en la reducción de errores en el estado real del paciente.

Sin embargo, la bibliografía muestra algunos datos relativos a la gravedad de los errores. Así, para Blum et al sólo el 0,2% de los errores detectados se consideran letales (12) potencialmente, mientras que ese porcentaje asciende hasta el 0,5% para Guy et al (52) y del 0,77 al 1,28% para Koren et al. Otros autores, como Folli (40), estiman que ascienden hasta el 5,6%. En cuanto al porcentaje de errores muy importantes, varía del 0,9% de los que son clínicamente relevantes según Wilson (41) o Folli (en cuyo caso indica la aparición de un 2,32% de errores muy significativos) hasta valores más cercanos a los nuestros, como los de Strong

(53), que obtiene un 8,5% de errores muy importantes.

La clasificación de Ruiz-Jarabo puede ayudar a determinar la repercusión clínica del error gracias a la utilización de una escala de fácil comprensión que diferencia si el error ha llegado al paciente o si se ha detectado de manera previa a la administración del medicamento (17). En pacientes pediátricos la situación clínica del paciente puede marcar grandes diferencias en el nivel de gravedad clínica, por lo que se recomienda que para valorar esta variable se tenga en cuenta la opinión tanto de farmacéuticos como de facultativos médicos y personal de enfermería para evaluar los efectos potenciales/reales de cada error detectado y categorizarlo correctamente según la taxonomía utilizada (tabla 3) y que así los resultados resulten comparables y objetivos.

Causas de los errores

Identificar por qué se ha producido un error es fundamental para actuar y evitar riesgos para futuros pacientes. A pesar de que el grupo Ruiz-Jarabo desglosa ampliamente las causas de los errores (tabla 4) para identificar la razón aparente por la que ocurren (17), conocer la causa real resulta complicado, ya que en muchas ocasiones se puede atribuir la aparición de un error a más de un factor y frecuentemente los errores se producen por una sucesión de acontecimientos en los que están implicados varios profesionales de distintas escalas asistenciales (54). Tully et al realizaron una revisión sistemática en la que describieron las causas y los errores asociados a la prescripción y vieron que la falta de conocimiento sobre el medicamento o sobre el paciente era la causa más frecuente (55). Otra de las causas principales fue lapsus o despiste, que normalmente se ve favorecido en situaciones en las que se interrumpe el trabajo del facultativo médico en el momento de la prescripción. En la población pediátrica la mayoría de los errores se asocia a los cálculos de dosis, a la conversión de las unidades o a ambos (56).

CATEGORÍA DE GRAVEDAD DE ERROR (según Ruiz-Jarabo)	EJEMPLOS DE ESCENARIOS DE ERROR
Categoría A. Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error	Se administra la nutrición enteral continua por sonda transpilórica sin comprobar la velocidad a la que tiene que ser administrada. La paciente el día anterior había vomitado y se disminuyó la velocidad para probar de nuevo la tolerancia a la nutrición
Categorías B o C. Error que se produjo pero no alcanzó al paciente	Se preparan 100 ml de nutrición enteral con 2 ml de cloruro potásico 2M. Previamente dicho ClK se había suspendido por una orden verbal, por lo que antes de su administración se confirman los niveles de potasio y se desecha la nutrición
Categoría C. Error que alcanzó al paciente pero no le produjo daño	Se suspende la perfusión de dexmedetomidina por equivocación. El paciente pasa 10 minutos sin el medicamento pero la enfermera no observa agitación en el niño
Categoría D. Error que alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización y/o intervención para comprobar que no había sufrido daño	Se administra heparina y amiodarona por la misma vía. El paciente está estable pero la enfermera observa la precipitación en la vía y le obliga a cambiar el sistema
Categoría E. El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención	Se programa la bomba de infusión con una concentración que es un 50% menor que la real. Se produce un error de sobredosificación que obliga a interrumpir el tratamiento hasta la normalización de los niveles de tacrolimus
Categoría H. El error comprometió la vida del paciente y se precisó soporte vital	Se administra adrenalina inhalada por vía subcutánea

Tabla 3. *Algunos ejemplos de gravedad clínica de errores asociados a posibles escenarios en la administración de medicamentos*

POSIBLES CAUSAS	ESCENARIO DE ERROR
Lapsus, despiste	El facultativo se equivoca al teclear y en vez de prescribir 900.000 UI de colistimetato prescribe 90.000
Percepción de la poca importancia del error a nivel de repercusión clínica	Se prescribe 1/3 más de la dosis recomendada en bibliografía ya que no se tiene en cuenta la edad del paciente y sólo se tiene en cuenta el peso
Fallos en los sistemas informáticos	El sistema informático calcula mal la edad del paciente y le atribuye 2 meses más, lo que posibilita la sobredosificación en algunos medicamentos
Falta de información sobre el medicamento	Se prescribe meropenem en respuesta a un pico febril a un paciente neurológico que tiene prescrito ácido valproico. La interacción produce la disminución de los niveles de ácido valproico a valores subterapéuticos y el paciente convulsiona
Falta de información del paciente	Se prescribe amoxicilina-clavulánico a un paciente que previamente presentó alergia a este medicamento

Tabla 4. *Algunos ejemplos de gravedad clínica de errores asociados a posibles escenarios en la prescripción de medicamentos*

Medicamentos de alto riesgo

El Instituto para el Uso Seguro del Medicamento (Institute for Safe Medication Practices [ISMP]) define los medicamentos de alto riesgo como los que, si se utilizan incorrectamente, presentan gran probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes (57). Esto no significa que los errores con estos medicamentos sean más frecuentes, sino que en caso de producirse las consecuencias pueden resultar más graves para los pacientes adultos y pediátricos (58, 59). Por ello diseñar programas integrales que incluyan el desarrollo de guías de dosificación y programas educativos e implantación de mejoras en el circuito de utilización de los medicamentos fomenta su uso seguro y, por lo tanto, se plantea como una posibilidad muy útil para disminuir la mayoría de los errores potencialmente graves que pueden ocurrir en los hospitales. La Joint Commission aconseja, como medida para prevenir la aparición de errores de medicación en pediatría, que el personal sanitario revise las publicaciones sobre este tipo de medicamentos de manera regular (60). El Instituto para el Uso Seguro de Medicamentos aconseja para estos fármacos establecer dosis máximas y alertas automatizadas, estandarizar el proceso de administración y establecer prácticas de doble revisión en su preparación y administración.

Desde 1995 el ISMP ha hecho un gran esfuerzo para identificar estos medicamentos; en 2005 actualizó la lista, que incluye 33 medicamentos y grupos terapéuticos. En pediatría algunos trabajos, como uno realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, buscan consenso entre intensivistas pediátricos de varios centros e incluyen algunos medicamentos a la lista oficial, pero plantean al mismo tiempo la hipótesis de si podrían existir modificaciones de esta lista para ciertos pacientes pediátricos en estado crítico; estos trabajos concluyen que se debería ampliar la lista oficial para esta población (61).

METODOLOGÍA DE IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE ERRORES

Existen varios problemas a la hora de cuantificar y valorar los errores de medicación. Inicial-

mente debe consensarse el criterio según el cual cualquier incidente se va a considerar un error de medicación y cuál va a ser el numerador y el denominador del indicador de resultado (62). Se han empleado varias técnicas para estudiar los errores de medicación, como la observación directa, la revisión de historias clínicas, la comunicación voluntaria de errores (a veces incluso utilizando entrevistas), la comparación de los medicamentos prescritos y los administrados, el análisis de las retiradas de medicamentos por paciente desde un sistema automático de dispensación y la revisión de certificados de defunción (63).

A pesar de que pueden utilizarse de manera conjunta, hay que destacar que ninguno intercepta todos los errores. La utilización de una metodología u otra depende de los recursos humanos de los que se disponga para realizar el estudio y de las características propias de cada hospital. Las metodologías más usadas se describen a continuación.

Comunicación voluntaria de errores de medicación

Esta metodología se basa en notificar de forma voluntaria los errores de medicación que se producen en la práctica clínica habitual. Para favorecer su operatividad, además de establecer un procedimiento sencillo y que potencie la adherencia al programa, resulta útil emplear impresos de comunicación estándar con ítems predefinidos para facilitar la recogida de las circunstancias en las que se produjo el error, sus causas y su gravedad. A nivel nacional existen distintos formularios (según la Comunidad Autónoma) similares para registrar la información relativa a los incidentes comunicados para su análisis posterior de manera sistemática. En este sentido, cobra especial importancia el análisis de los errores que describen casos muy graves (centinela) de manera multidisciplinar (64).

La principal ventaja de este método estriba en que, aparentemente, es el más fácil de implantar, ya que no necesita recursos humanos adicionales para llevarse a la práctica. Sin embar-

go, es necesario que la institución tenga una arraigada cultura de seguridad con una actitud no punitiva ante los errores comunicados para que los profesionales sientan la libertad y responsabilidad de comunicar los incidentes. Ésta supone la única manera de que los errores comunicados sean representativos de los que realmente han tenido lugar. La realidad es que los estudios publicados con esta metodología muestran tasas de errores menores que en los estudios que se basan en la observación directa de los errores (65, 66), lo que representa su principal inconveniente. A pesar de ello, se han usado algunas estrategias de comunicación voluntaria y anónima de errores vía internet en unidades de cuidados intensivos neonatales con buenos resultados en cuanto a la promoción del trabajo multidisciplinar y a la identificación de distintos tipos de errores (67). Las principales limitaciones de esta metodología se basan en que el nivel de comunicación de errores depende de la motivación de los profesionales de cara a la realización de una comunicación regular y de su capacidad para identificar sucesos y de la superación de las barreras psicosociales que el profesional debe afrontar.

Cuantificación de intervenciones farmacéuticas

La actividad clínica de validación de la prescripción realizada diariamente en los Servicios de Farmacia de los hospitales se registra en muchas ocasiones en forma de intervenciones farmacoterapéuticas, que se pueden utilizar para determinar frecuencias de errores de medicación en la etapa de prescripción (68, 69). Para que los datos obtenidos resulten reproducibles es fundamental que el método de registro sea preciso y esté diseñado con escalas de valoración validadas (70, 71) que puedan interpretar con facilidad todos los fármacos encargados de la validación. En niños Sanghera et al, después de realizar una revisión de 18 estudios, concluyeron que el método demuestra utilidad en identificar errores de medicación (72).

La principal ventaja de este método estriba en que la mayoría de los errores se detectan antes de la administración del medicamento, por lo

que no llegan al paciente; de esta manera, se puede medir el impacto potencial de las recomendaciones del farmacéutico en el cuidado del paciente (73) y, por lo tanto, valorar la repercusión de las intervenciones farmacéuticas en el aumento de la seguridad en la asistencia del paciente adulto (74) y pediátrico (42). Además, este método, a pesar de plantearse como más eficaz que la notificación voluntaria, no lo es más que el de observación directa. Para vencer esta limitación hay que combinarlo con otros métodos que permitan aumentar la detección de los errores que el farmacéutico pasa por alto (66).

Revisión de historias clínicas con señales alertantes

Consiste en la revisión retrospectiva o prospectiva de historias clínicas por parte de personal entrenado. La revisión prospectiva de historias clínicas es el método que utilizó el grupo de Harvard para obtener información de AAM (75).

La principal ventaja de este método estriba en que parece más eficaz que la revisión manual de historias, ya que se identifican palabras clave relacionadas con acontecimientos adversos a medicamentos en distintos campos, como los diagnósticos al alta (76). Algunas aplicaciones se han desarrollado a nivel internacional expresamente en población pediátrica (15, 77), aunque en España no hay estudios específicos para esta población. La principal limitación consiste en que el desarrollo de estas plataformas requiere inversión económica y recursos humanos hasta que sea suficientemente validada para poder usarse en la práctica asistencial.

En España existen varios estudios sobre acontecimientos adversos a medicamentos en los que se incluyen valores de laboratorio alertantes, pero a nivel pediátrico no hay estudios nacionales tan completos.

Estudios observacionales

El método de detección de errores mediante la observación directa por profesionales entrenados diferentes al personal de enfermería que administra el medicamento sirve para detectar

errores que se producen en diferentes fases del circuito, aunque se emplea especialmente para determinar frecuencias de errores en la administración de medicamentos (78). El observador externo presencia la administración y la compara con la prescripción realizada por el médico para detectar posibles discrepancias.

La principal ventaja de la observación es que resulta más eficaz que los métodos anteriormente descritos; se han cuantificado diferencias importantes con otras metodologías, como ocurrió en el trabajo de Barker y McConnell, quienes compararon el método observacional con otro tipo de estrategias y encontraron que mediante observación se cuantificaron 1.424 eventos, mediante notificación voluntaria 36 y a través de cuestionarios 10 (78). En la población pediátrica existen estudios observacionales que identifican altas tasas de error en la preparación y administración de medicamentos (35%), especialmente en pacientes críticos (79, 80). Un estudio reciente afirma detectar más errores con esta metodología que con la notificación de errores realizada en otros estudios en pacientes críticos pediátricos, cuantificando 3,6 eventos adversos reales y 9,8 potenciales de cada 100 órdenes (81). Además, la observación directa resulta independiente de la motivación que los profesionales sanitarios necesitan para potenciar la comunicación voluntaria de errores y útil para valorar el impacto de las medidas de mejora introducidas.

La limitación fundamental es la necesidad de invertir recursos humanos en cubrir la cantidad suficiente de observaciones para extraer conclusiones representativas de lo que sucede en una unidad de hospitalización. Además, a nivel metodológico se discute la influencia del observador sobre la manera de proceder del personal de enfermería (82).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA PREVENCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN EN PEDIATRÍA

A pesar de que los farmacéuticos llevan casi 40 años realizando estudios sobre errores de

medicación, la atención farmacéutica en pediatría no sólo se debe centrar en la identificación y el registro de errores de prescripción a través de la validación de las órdenes médicas, sino que hay que poner en marcha un conjunto de estrategias que incluyen desde la participación en la selección de los medicamentos hasta la información al alta a los pacientes (83). Esto fomenta una cultura de seguridad que potencia la comunicación de los errores de medicación y la aplicación de medidas preventivas (54).

Se han descrito numerosas intervenciones para reducir los errores de medicación en pediatría, particularmente en lo que se refiere a los de cálculo que implican desviaciones en las dosificaciones recomendadas (84). Los recursos humanos de los que disponga el Servicio de Farmacia para dedicar un farmacéutico un tiempo considerable al área de pediatría afectan en gran medida a su implicación en las actividades relacionadas con la disminución de errores de medicación. Además, el acceso del farmacéutico a la información clínica del paciente gracias al soporte informático implantado en cada hospital o a su participación en las sesiones clínicas de cada unidad permite a los farmacéuticos realizar un seguimiento farmacoterapéutico básico o avanzado que se verá reflejado en el tipo de intervenciones efectuadas y en el impacto de su actividad en el cuidado del paciente (85-87).

Aspectos prácticos para la identificación de errores en pediatría

IDENTIFICACIÓN DE ERRORES DE PRESCRIPCIÓN

El proceso central de detección de errores de prescripción pasa por la validación de las órdenes médicas y del nivel de acceso a la información clínica que tenga, así como a los valores de laboratorio de bioquímica, hematología y microbiología. Cuanta más información disponga el validador, mayores serán las herramientas que le ayuden a distinguir lo realmente importante de la evolución de los pacientes en su seguimiento farmacoterapéutico.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO COMO HERRAMIENTA FUNDAMENTAL

El seguimiento farmacoterapéutico consiste en la revisión exhaustiva de la información del paciente en cuanto a evolución clínica, órdenes de tratamiento, hoja de administración de enfermería y resultados de laboratorio (18, 88, 89). Este seguimiento incluye unas actuaciones básicas y avanzadas en las que el farmacéutico se puede centrar con el fin de resolver problemas relacionados con los medicamentos en los pacientes pediátricos. Esta actividad se puede llevar a cabo antes o después de que se prescriba el medicamento, lo que depende de la posibilidad de incorporación del farmacéutico al equipo médico para que pueda prestar su colaboración en la utilización de medicamentos y aportar su criterio respecto a la adecuación de los protocolos en los pacientes ingresados en ese momento. Si la monitorización farmacoterapéutica se hace mediante la revisión a posteriori de prescripciones médicas, es fundamental una comunicación rápida y eficaz para que la fase de validación aporte un valor añadido de seguridad en las prescripciones. Cuantificar las intervenciones farmacéuticas que se comunican antes de la administración del medicamento puede ser un buen indicador para conocer el grado de adherencia del circuito de utilización de medicamentos establecido en cada unidad de hospitalización y, por lo tanto, una oportunidad para detectar puntos débiles en los procedimientos.

ACTIVIDADES COMPLEMENTARIAS AL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO: MÁS ALLÁ DE LA REVISIÓN INDIVIDUAL DE LAS PRESCRIPCIONES

Los pacientes pediátricos presentan diferencias clínicas básicas que deben analizarse de forma detallada, por lo que es tarea de todos adecuar la provisión de la farmacoterapia y los protocolos de los hospitales a este grupo de población definida hasta los 18 años pero dividida en grupos cronológicos en los que se catalogan como homogéneos (90). Esto se puede realizar desde plataformas tecnológicas que ayuden a filtrar por niveles de alerta basadas en algunos pará-

metros de laboratorio (15) hasta tener la posibilidad de asistir regularmente a las sesiones del servicio en las que se resume lo más destacable de los pacientes, lo que permite al farmacéutico aportar mejoras en la farmacoterapia in situ y de manera previa a la toma de decisiones, favoreciendo el abordaje multidisciplinar del tratamiento terapéutico (91-93). El aumento de la complejidad de la validación repercute en los errores detectados; así, un farmacéutico validando sin acceso al evolutivo del paciente es difícil que valore la eficacia de algunos medicamentos, como los diuréticos (cuya eficacia se mide por el nivel de iones) o los antibióticos (cuyos resultados se dan en muchas ocasiones por teléfono antes de estar disponibles en la red informática de los hospitales). En segundo lugar, el tiempo que el farmacéutico puede dedicar a la validación de cada prescripción supone un factor fundamental que le posibilita profundizar en ajustes de dosis, revisión de concentraciones de mezclas intravenosas y estudio de las posibles desviaciones a las políticas del hospital que pueden convertirse en incidentes con capacidad de causar error.

A mayor nivel de complejidad del paciente mayor será el tiempo que hay que invertir en la validación y requerirá una formación más avanzada. Las Unidades de Cuidados Intensivos son ideales para analizar la utilidad de los distintos modelos de complejidad en el seguimiento de los pacientes, implementando formularios de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes críticos e identificando puntos de mejora en el circuito de uso de medicamentos para realizar intervenciones farmacéuticas que ayuden a disminuir las altas tasas de errores descritas en dichas unidades (61).

IDENTIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE ADMINISTRACIÓN

Resulta más compleja que la de los errores de prescripción debido a que los distintos puntos críticos en la fase de administración se realizan en la mayoría de las ocasiones sin una validación previa del farmacéutico o una doble revisión del personal de enfermería. A pesar de las

diversas metodologías abordadas anteriormente, cabe destacar que es fundamental conocer la manera de trabajar de cada unidad y muy recomendable elaborar estudios observacionales que permitan tener una imagen fidedigna de los puntos críticos donde se producen errores de medicación. Ante un estudio observacional se ha de tener en cuenta qué se considera error y qué incidencia. A pesar de que las incidencias no se incluyen en la cuantificación de la frecuencia de errores, su descripción puede aportar información valiosa sobre la forma de trabajar en cada unidad de hospitalización, como las desviaciones en el etiquetado antes de la administración de medicamentos, la adherencia a las guías de administración y los procedimientos específicos de la planta. También la técnica en la administración puede englobar distintos tipos de errores que hay que concretar, como la del lavado de manos, la del cambio de sistemas o la técnica en la administración por las distintas sondas. A mayor complejidad de la unidad mejor hay que matizar el procedimiento para identificar y clasificar los errores, ya que puede haber mayor diversidad de escenarios y más oportunidades de error en cada administración.

Estrategias para evitar errores de medicación en la población pediátrica

El farmacéutico de hospital, por su formación y por las actividades que realiza diariamente tanto a nivel logístico (diseño de circuitos de dispensación de medicamentos) como clínico (selección de medicamentos y validación de prescripciones) y de nexo de unión (comunicación de incidentes relacionados con la medicación), constituye una figura esencial no sólo para identificar errores de medicación en la población pediátrica, sino también para liderar proyectos de implantación de estrategias para prevenirlos.

MEDIDAS EDUCACIONALES

Su implementación ha demostrado mejorar la calidad asistencial general y disminuir las tasas de aparición de errores. Algunas de las iniciativas internacionales a nivel educacional que se han

llevado a cabo incluyen el manejo de programas de dosis máximas, la comunicación de los errores de prescripción detectados a los facultativos prescriptores y la difusión de información actualizada de publicaciones, el intercambio de información entre diferentes niveles institucionales y asistenciales y el desarrollo y la promoción de sistemas de notificación de errores.

El desarrollo de medidas educacionales resulta especialmente importante en entornos donde hay altas tasas de errores pero no una cultura muy arraigada de seguridad. Para el éxito del desarrollo de estas medidas es fundamental el apoyo de la Dirección del hospital y resulta útil la organización de jornadas lideradas por el Servicio de Farmacia para fomentar la colaboración interdepartamental.

Otra de las medidas educacionales posibles para disminuir los errores debidos al desconocimiento de los medicamentos estriba en la elaboración de guías tanto de dosificación como de administración. Con las primeras se pueden homogeneizar criterios de los distintos prescriptores, pero se debe tener en cuenta que su utilidad depende de la adaptación al formulario del hospital de pediatría y de la inclusión de los protocolos de cada centro. Cobran especial interés en este sentido los medicamentos de alto riesgo, en los que la dosificación, la vía de eliminación y las recomendaciones de monitorización clínica y farmacocinética pueden ayudar a disminuir los errores de dosificación tan comunes en la población pediátrica. Con las segundas se pueden disminuir los errores en la preparación y administración de medicamentos, especialmente en unidades donde los medicamentos intravenosos suponen un elevado porcentaje de las administraciones y existen una alta heterogeneidad de pacientes en peso y edad y un amplio intervalo de concentraciones y dosis utilizadas según la indicación.

En lo referente a la administración oral, las revisiones en la administración de medicamentos por sonda nasogástrica y transpilórica y la revisión de las restricciones dietéticas de los me-

dicamentos más usados pueden erigirse en una buena herramienta para evitar errores en los pacientes críticos y en los trasplantados con tratamiento inmunosupresor.

Tras la implantación de estas medidas es recomendable estimar su impacto, prestando especial atención a los errores de preparación de medicamentos y la velocidad y la técnica de administración (tanto intravenosa como oral y por sonda), aunque es posible centrarse en otros tipos de errores en función de la información incluida en cada guía.

Además del diseño y del empleo de estos documentos, la actualización se convierte en requisito indispensable para mantener estas iniciativas vivas, cambiar comportamientos que afecten a distintos niveles asistenciales y progresar hacia una asistencia más segura para el paciente.

DESARROLLO DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Constituye en la actualidad la mejor herramienta para prevenir de manera eficaz los errores de medicación en pacientes adultos y pediátricos; habiendo sido desarrollados numerosos estudios sobre la utilización de sistemas automatizados de dispensación (SAD), la implantación de la prescripción electrónica (84) y el uso de bombas inteligentes de infusión. La implantación de nuevas tecnologías en el proceso de empleo de medicamentos puede ser una herramienta útil para lograr el objetivo de diseñar un sistema de prescripción-validación-administración y seguimiento asistido que permita mejorar los resultados en salud de los pacientes. A nivel nacional las diferencias en la automatización de los procesos en los hospitales son notables, si bien en estos últimos 10 años se ha incrementado notablemente la implantación de SAD y de programas de prescripción, aunque no de dispositivos relacionados con la administración de medicamentos.

PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

Actualmente unas de las herramientas más utilizadas para disminuir los errores han sido la introducción de sistemas de prescripción electró-

nica y el desarrollo de plataformas de ayuda a la prescripción que contribuyen a la toma de decisiones. En la población pediátrica ésta se convierte en la principal intervención descrita para reducir los errores, si bien la tasa de reducción de errores varía de unos estudios a otros. A nivel internacional la mayoría de los estudios obtienen resultados positivos en la disminución de errores, aunque con amplias diferencias; así, se puede encontrar la eliminación por completo de errores de dosificación (94), aunque la mayoría de las veces existen tasas más bajas, como las de Potts y Cordero (21, 94, 95), e incluso un trabajo en el que se cuantifica un aumento de la mortalidad después de la implantación de la prescripción electrónica (96). A pesar de las conclusiones de todos estos estudios, resulta difícil concretar los beneficios reales en los pacientes de la disminución de la tasa de error.

La prescripción electrónica incluye módulos de apoyo a la decisión clínica que son diferentes en cada centro. Hay que valorar las distintas aplicaciones disponibles en cada centro, como los accesos directos meramente informativos a las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas, las calculadoras de ajustes de dosis, los filtros de identificación de pacientes candidatos a monitorización, las herramientas de conciliación del tratamiento o los sistemas alertantes de datos de laboratorio (15).

SISTEMAS AUTOMATIZADOS DE DISPENSACIÓN

Su utilización permite una barrera más de control antes de la administración de los medicamentos al facilitar la dispensación una vez que se ha prescrito y validado la orden médica, lo que puede ayudar además a que el farmacéutico se implique activamente en la optimización del tratamiento del paciente pediátrico. Además de las ventajas clínicas asociadas al uso de estos sistemas, estos dispositivos han demostrado disminuir los costes asociados (97).

SISTEMAS INTELIGENTES DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Como se ha descrito anteriormente, un alto porcentaje de efectos adversos graves a medi-

FUNCIÓN	ACTIVIDAD ASISTENCIAL	LÍNEAS DE MEJORA ORIENTADAS A DISMINUIR ERRORES
Optimizar la dispensación de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> - Asegurar que los circuitos de dispensación establecidos por el Servicio de Farmacia se cumplen en su área - Optimizar los sistemas de dispensación de medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> - Establecer procedimientos sencillos y eficaces de comunicación de las incidencias de abastecimiento y adquisición de medicamentos - Analizar desviaciones en la dispensación de medicamentos. Identificación de las causas de estas desviaciones - Realizar reuniones periódicas con el personal de enfermería para la actualización del stock de medicamentos y la revisión del perfil de medicamentos asociados a los sistemas automáticos de distribución
Proporcionar información de medicamentos para la población pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> - Estudiar el perfil de seguridad de los medicamentos en la población pediátrica - Realizar una comunicación eficaz que apoye la toma de decisiones en la prescripción por parte del facultativo, como la inclusión en el informe de evaluación de medicamentos del riesgo de errores 	<ul style="list-style-type: none"> - Hacer sesiones de repaso de novedades terapéuticas en pediatría, lideradas por el farmacéutico - Garantizar la disponibilidad de información a través de la prescripción electrónica asistida o mejorando la accesibilidad del farmacéutico - Liderar la elaboración de guías de dosificación/administración de medicamentos, especialmente de los de alto riesgo
Validar prescripciones y analizar errores	<ul style="list-style-type: none"> - Validar diariamente las prescripciones - Cuantificar los errores 	<ul style="list-style-type: none"> - Notificar intervenciones - Integrar en el equipo asistencial, priorizando unidades de críticos - Desarrollar programas de seguimiento farmacoterapéutico específicos - Diseñar herramientas de soporte para la decisión clínica específicas para pacientes pediátricos
Optimizar la administración de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuir la variabilidad en la administración de mezclas intravenosas - Asegurar que la técnica de administración de los medicamentos es la correcta 	<ul style="list-style-type: none"> - Establecer mezclas intravenosas estándar, implantación de bombas inteligentes con bibliotecas de fármacos diseñados específicamente para cada unidad - Implantar registros electrónicos de administración para facilitar información a enfermería y potenciar el cumplimiento de los protocolos establecidos

Tabla 5. *Funciones del farmacéutico pediátrico*

camientos que comprometen la vida del paciente está relacionado con la terapia intravenosa. Además, hay que tener en cuenta que muchos de estos fármacos se incluyen en el listado de medicamentos de alto riesgo del ISMP y que la mayoría de los errores en la administración de medicamentos no se intercepta. Una de las tecnologías sanitarias más reco-

mendada para la disminución de los errores de administración es la utilización de bombas de infusión inteligentes ligadas a una biblioteca de fármacos específica para cada unidad y diseñadas por un equipo multidisciplinar que incluye a farmacéuticos, médicos y personal de enfermería; también cabe tener en cuenta la administración por código de barras, en la

que se pueden evitar muchos de los errores descritos como paciente equivocado o dosis incorrecta (98, 99).

COMISIÓN DE GESTIÓN DE RIESGOS EN LOS HOSPITALES MATERNOINFANTILES

La creación de estos grupos de trabajo permite coordinar las actividades que se llevan a cabo mediante una visión multidisciplinar de cada riesgo. A pesar de que estos comités existen en los hospitales, es extraño encontrar grupos de trabajo específicos en el área pediátrica que se centren en el uso seguro de los medicamentos, pasando por actividades de evaluación del funcionamiento del sistema, identificación de puntos críticos en los procesos, implantación de medidas como procedimientos en prescripción y administración de medicamentos, sensibilización del personal sanitario sobre la trascendencia de los EM en la población pediátrica y fomento de la comunicación voluntaria de los errores. Esto, con una buena estrategia de formación, basada en seminarios y cursos, contribuye en gran medida a que se promueva una cultura de seguridad en el centro que permite aprender de los errores y evaluar los posibles riesgos antes de la implantación de alguna nueva medida o de incluso seleccionar nuevos medicamentos para incluir en la guía farmacoterapéutica.

En este ámbito la figura del farmacéutico pediátrico, a caballo entre la asistencia y la innovación, puede desarrollar líneas de mejora que permitan una optimización escalonada del circuito de utilización de medicamentos a través de ciertas actividades (tabla 5) (98-104) que promuevan el cambio hacia una cultura de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. *The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II.* *N Engl J Med.* 1991; 324: 377-84.
2. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To err is human: building a safer health system.* National Academy Press: Washington (DC); 1999.
3. Council of Europe (eds). *Creation of a better medication safety culture in Europe: building up safe medication practices.* [Monografía en internet]. Council of Europe: Estrasburgo; 2011 [Acceso el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/.
4. **Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización.** ENEAS 2005. Ministerio de Sanidad y Consumo.
5. Rodríguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. *Assessing the economic impact of adverse drug effects.* *Pharmacoeconomics.* 2003; 21: 623-50.
6. **Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos.** [Página web de internet]. ISMP España: Salamanca; 2000-2011 [Fecha de la última actualización: enero de 2011; acceso el 3 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/>.
7. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. *Preventable adverse drug events in hospitalized patients.* *Med Clin (Barc).* 2006; 126: 81-7.
8. Reason J. *Human error: models and management.* *BMJ.* 2000; 320: 768-70.
9. **National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (eds).** *NCCMERP Medication Error Category Index.* [Monografía en internet]. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention: Rockville, MD; 2001. [Fecha del último acceso: 2 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/medErrorCatIndex.html>.
10. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients.* *JAMA.* 2001; 285: 2114-20.
11. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. *Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review.* *Arch Intern Med.* 2003; 163:1409-16.
12. Blum KV, Abel SR, Urbanski CJ, Pierce JM. *Medication error prevention by pharmacists.* *Am J Hosp Pharm.* 1988; 45:1902-3.
13. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. *Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review.* *Drug Saf.* 2004; 27: 661-70.
14. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VW, Khaki ZF, Wong IC. *Systematic review of medication errors in pediatric patients.* *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 1766-76.
15. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. *Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals.* *Pediatrics.* 2008; 121: e927-35.

16. Otero López MJ, Codina Jane C, Tames Alonso MJ, Pérez Encinas M; Grupo de Trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp.* 2003; 27: 137-49.
17. Otero López MJ, Castano Rodríguez B, Pérez Encinas M, Codina Jane C, Tames Alonso MJ, Sánchez Munoz T, et al. Updated classification for medication errors by the Ruiz-Jarabo 2000 Group. *Farm Hosp.* 2008; 32: 38-52.
18. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp.* 2000; 24: 258-66.
19. Ghaleb MA, Barber N, Dean Franklin B, Wong IC. What constitutes a prescribing error in paediatrics? *Qual Saf Health Care.* 2005; 14: 352-7.
20. Nadzam DM. A systems approach to medication use. En: Cousins CC (ed.). *Medication use: a systems approach to reducing errors.* Joint Commission: Oakbrook Terrace, IL; 1998. p. 5-17.
21. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics.* 2007; 119: e77-85.
22. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gillivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995; 274: 35-43.
23. Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krahenbuhl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007; 30: 379-407.
24. Steff ME. To err is human: building a safer health system in 1999. *Front Health Serv Manage.* 2001; 18: 1-2.
25. Wong IC, Wong LY, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child.* 2009; 94: 161-4.
26. Stucky ER, American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics.* 2003; 112: 431-6.
27. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care.* 2007; 16: 116-26.
28. The Joint Commission (eds). Preventing pediatric medication errors. [Monografía en internet]. The Joint Commission: Oakbrook Terrace, IL; 2008. [Fecha del último acceso: 20 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.jointcommission.org/sentinel_event_alert_issue_39_preventing_pediatric_medication_errors/
29. Gray JE, Goldmann DA. Medication errors in the neonatal intensive care unit: special patients, unique issues. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F472-3.
30. McIntyre J, Choonara I. Drug toxicity in the neonate. *Biol Neonate.* 2004; 86: 218-21.
31. Two thirds of children in european hospitals receive unlicensed drugs. *BMJ.* 2000; 320: B.
32. Bavdekar SB, Sadawarte PA, Gogtay NJ, Jain SS, Jadhav S. Off-label drug use in a Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr.* 2009; 76: 1113-8.
33. Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3: 81-3.
34. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007; 29: 361-7.
35. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care.* 2002; 11: 340-4.
36. Conroy S, Appleby K, Bostock D, Unsworth U, Cousins D. Medication errors in a children's hospital. *Paediatr Perinat Drug Ther.* 2007; 8: 18-25.
37. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Wong IC. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. *Arch Dis Child.* 2010; 95: 113-8.
38. Campino A, López-Herrera MC, López de Heredia I, Valls-I-Soler A. Medication errors in a neonatal intensive care unit. Influence of observation on the error rate. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 1591-4.
39. Fontana D, Solá N, Guayacán GC, Araque P. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes pediátricos hospitalizados. En: Silva MM, Calleja MA, Tuneu L, Faus MJ (eds). *Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados.* Universidad de Granada: Granada; 2009.
40. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics.* 1987; 79: 718-22.
41. Wilson DG, McArtney RG, Newcombe RG, McArtney RJ, Gracie J, Kirk CR, et al. Medication errors in paediatric practice: insights from a continuous quality improvement approach. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 769-74.
42. Krupicka MI, Bratton SL, Sonenthal K, Goldstein B. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002; 30: 919-21.
43. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Prioritizing strategies for

preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003; 111 (4 Pt 1): 722-9.

44. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: F480-2.

45. Holdsworth MT, Fichtl RE, Behta M, Raisch DW, Mendez-Rico E, Adams A, et al. Incidence and impact of adverse drug events in pediatric inpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 60-5.

46. Cousins D, Clarkson A, Conroy S. Medication errors in children: an eight year review using press reports. *Paediatr Perinat Drug Ther*. 2002; 5: 52-8.

47. Koren G, Haslam RH. Pediatric medication errors: predicting and preventing tenfold disasters. *J Clin Pharmacol*. 1994; 34: 1043-5.

48. Koren G, Barzilay Z, Greenwald M. Tenfold errors in administration of drug doses: a neglected iatrogenic disease in pediatrics. *Pediatrics*. 1986; 77: 848-9.

49. Kozar E, Scolnik D, Jarvis AD, Koren G. The effect of detection approaches on the reported incidence of tenfold errors. *Drug Saf*. 2006; 29: 169-74.

50. Rieder MJ, Goldstein D, Zinman H, Koren G. Tenfold errors in drug dosage. *CMAJ*. 1988; 139: 12-3.

51. Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf*. 2009; 32: 379-89.

52. Guy J, Persaud J, Davies E, Harvey D. Drug errors: what role do nurses and pharmacists have in minimizing the risk? *J Child Health Care*. 2003; 7: 277-90.

53. Strong DK, Tsang GW. Focus and impact of pharmacists' interventions. *Can J Hosp Pharm*. 1993; 46: 101-8.

54. Otero MJ. El papel del farmacéutico en la prevención de los errores de medicación. Formación continuada para farmacéuticos de hospital II. Fundación Promedic; Barcelona; 2004. p. 6-44.

55. Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf*. 2009; 32: 819-36.

56. Lesar TS. Tenfold medication dose prescribing errors. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1833-9.

57. ISMP España-Universidad de Salamanca, Ministerio de Sanidad y Consumo (eds). Prácticas para mejorar la seguridad de los Medicamentos de Alto Riesgo. [Monografía en internet]. ISMP España: Salamanca; 2007. [Fecha del último acceso: 20 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/39>.

58. Cohen MR, Smetzer JL, Touhy NR, Kilo CM. High-alert medications: safeguarding against errors. En:

Cohen MR (ed). American Pharmaceutical Association: Medication errors Washington (DC); 2007. p. 317-411.

59. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Bundy D, Miller MR. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2010; 30: 459-68.

60. Levine S, Cohen M, Blanchard N, Frederico F, Magelli M, Lomax C, et al. Guidelines for preventing medication errors in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2001; 6: 426-42.

61. Franke HA, Woods DM, Holl JL. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10: 85-90.

62. Ferner RE. The epidemiology of medication errors: the methodological difficulties. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67 (6): 614-20.

63. Flynn EA. A brief history of Medication Errors. [Fecha del último acceso: 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.medaccuracy.com/Papers%20and%20Publications/A%20Brief%20History%20of%20Medication%20Errors.pdf>.

64. Phillips RL, Dovey SM, Hickner JS, Graham D, Johnson M. The AAFP Patient Safety Reporting System: Development and Legal Issues Pertinent to Medical Error Tracking and Analysis. En: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI (eds). Advances in patient safety: from research to implementation (Volume 3: Implementation Issues); Rockville (MD); 2005.

65. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. *Jt Comm J Qual Improv*. 1995; 21: 541-8.

66. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59: 436-46.

67. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH, et al. Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 2004; 113: 1609-18.

68. Lesar TS. Practitioner intervention-reporting systems for measuring the quality of drug use. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59: 2320-2.

69. Schneider PJ. Measuring medication safety in hospitals. Introduction. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59: 2313-4.

70. Overhage JM, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. *Am J Health Syst Pharm*. 1999; 56: 2444-50.

71. Panel de consenso. Tercer consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos

(PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007; 48: 5-17.

72. Sanghera N, Chan PY, Khaki ZF, Planner C, Lee KK, Cranswick NE, et al. Interventions of hospital pharmacists in improving drug therapy in children: a systematic literature review. *Drug Saf.* 2006; 29: 1031-47.

73. Hatoum HT, Catizone C, Hutchinson RA, Purohit A. An eleven-year review of the pharmacy literature: documentation of the value and acceptance of clinical pharmacy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986; 20: 33-48.

74. Abdel-Qader DH, Harper L, Cantrill JA, Tully MP. Pharmacists' interventions in prescribing errors at hospital discharge: an observational study in the context of an electronic prescribing system in a UK teaching hospital. *Drug Saf.* 2010; 33: 1027-44.

75. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med.* 1995; 10: 199-205.

76. Murff HJ, Forster AJ, Peterson JF, Fiskio JM, Heiman HL, Bates DW. Electronically screening discharge summaries for adverse medical events. *J Am Med Inform Assoc.* 2003; 10: 339-50.

77. Matlow AG, Cronin CM, Flintoft V, Nijssen-Jordan C, Fleming M, Brady-Fryer B, et al. Description of the development and validation of the Canadian Paediatric Trigger Tool. *BMJ Qual Saf.* 2011.

78. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA. Observation method of detecting medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59: 2314-6.

79. Tisdale JE. Justifying a pediatric critical-care satellite pharmacy by medication-error reporting. *Am J Hosp Pharm.* 1986; 43: 368-71.

80. Bordun LA, Butt W. Drug errors in intensive care. *J Paediatr Child Health.* 1992; 28: 309-11.

81. Buckley MS, Erstad BL, Kopp BJ, Theodorou AA, Priestley G. Direct observation approach for detecting medication errors and adverse drug events in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8: 145-52.

82. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47: 555-71.

83. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm.* 1993; 50: 1720-3.

84. Conroy S, Sweis D, Planner C, Yeung V, Collier J, Haines L, et al. Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2007; 30: 1111-25.

85. Knibbe CA, Tjoeng MM. Clinical pharmacist on intensive care unit saves lives and reduces costs. *Crit Care Med.* 2008; 36: 3269-70.

86. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 955-64.

87. Izco N, Codina C, Tuset M, Manasanch L, Gotsens R, Ribas J. Evaluación de la integración del farmacéutico en equipos de atención de las unidades de hospitalización. *Farm Hosp.* 2002; 26: 18-27.

88. Kaushal R. Using chart review to screen for medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59: 2323-5.

89. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47: 533-43.

90. Barroso C, Ferré R, Gallego V, Hernández Y, Wood MA, Moreno E, et al. *Pediatría. Farmacia hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Madrid; 2002. p. 1291-331.

91. Falck KA, Darsey EH, Naughton MJ. Pharmacy interventions in a multidisciplinary paediatric intensive care unit. *J Paediatr Pharm Pract.* 1997; 2: 162-7.

92. Horn E, Jacobi J. The critical care clinical pharmacist: evolution of an essential team member. *Crit Care Med.* 2006; 34 (3 Suppl): S46-51.

93. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999; 282: 267-70.

94. Cordero L, Kuehn L, Kumar RR, Mekhjian HS. Impact of computerized physician order entry on clinical practice in a newborn intensive care unit. *J Perinatol.* 2004; 24: 88-93.

95. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics.* 2004; 113 (1 Pt 1): 59-63.

96. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RS, Watson RS, Nguyen TC, et al. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics.* 2005; 116: 1506-12.

97. Shirley KL. Effect of an automated dispensing system on medication administration time. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56: 1542-5.

98. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration-2008. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 926-46.

99. Paoletti RD, Suess TM, Lesko MG, Feroli AA, Kennel JA, Mahler JM, et al. Using bar-code technology and medication observation methodology for safer medication administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64: 536-43.

100. Kilbridge PM, Noiro LA, Reichley RM, Berchelmann KM, Schneider C, Heard KM, et al. Computerized sur-

veillance for adverse drug events in a pediatric hospital. *J Am Med Inform Assoc.* 2009; 16: 607-12.

101. Kadmon G, Bron-Harlev E, Nahum E, Schiller O, Has-ki G, Shonfeld T. Computerized order entry with limited decision support to prevent prescription errors in a PICU. *Pediatrics.* 2009; 124: 945-50.

102. Upperman JS, Staley P, Friend K, Neches W, Kazimer D, Benes J, et al. The impact of hospitalwide computerized physician order entry on medical errors in a pediatric hospital. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 57-9.

103. Conroy S, North C, Fox T, Haines L, Planner C, Erskine P, et al. Educational interventions to reduce prescribing errors. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 313-5.

104. Leonard MS, Cimino M, Shaha S, McDougal S, Pilliod J, Brodsky L. Risk reduction for adverse drug events through sequential implementation of patient safety initiatives in a children's hospital. *Pediatrics.* 2006; 118: e1124-9.

PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA

Begoña Arce Abaitua, Manuela Cáceres García y Pilar Vicente Sánchez

Introducción	102	Sistemas descentralizados de distribución automatizados	112
Sistemas informatizados de prescripción en pediatría	103	Ventajas e inconvenientes de los SAD	113
Ventajas e inconvenientes de la prescripción electrónica en pediatría	103	Uso seguro y eficiente de los SAD	114
Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	104	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica: SAD aplicados a pediatría	116
Conclusiones	109	Bibliografía	118
Sistemas de dispensación de medicamentos en dosis unitaria en pediatría	109		
Ventajas e inconvenientes de los SDMDU	110		
Aspectos prácticos: SDMDU aplicados a pediatría	110		

INTRODUCCIÓN

En la década de los 60 comienzan a publicarse los primeros trabajos que recogen la necesidad de racionalizar la dispensación de medicamentos con el fin de mejorar la seguridad del paciente y lograr una mayor integración del farmacéutico en el equipo asistencial (1-4).

Los sistemas de prescripción electrónica, los sistemas de distribución de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU) y los sistemas automatizados de dispensación (SAD) aportan, entre otras ventajas, un mayor control sobre la terapia farmacológica, un aumento de la seguridad del paciente pediátrico y una mayor colaboración entre el Servicio de Farmacia y los facultativos en el proceso de selección de medicamentos.

Controlar la utilización de un fármaco desde el principio del proceso hasta su administración final mejora la seguridad del paciente y permite controlar de forma más exhaustiva la respuesta al tratamiento.

Los niños constituyen una población vulnerable respecto al uso del medicamento en el hos-

pital porque se ven afectados por factores de riesgo distintos a los de la población adulta, como el cálculo de dosis según peso, edad, edad gestacional e indicación, que aumenta el riesgo de errores matemáticos (algunos tan graves y frecuentes como administrar 10 veces la dosis correspondiente) (5, 6).

En el ámbito hospitalario los errores de medicación (EM) en pacientes pediátricos ocurren de forma similar a los que se producen en la población adulta, pero en los niños existe un riesgo tres veces superior de producir daños (7). En pacientes pediátricos casi tres cuartas partes de todos los EM se detectan en la etapa de prescripción (8). El tipo más común es el de dosificación en la fase de prescripción (9, 10).

El objetivo de este capítulo es revisar los principales sistemas de informatización y automatización relacionados con la prescripción-dispensación de fármacos en pediatría dentro del circuito de utilización de medicamentos (11) y estudiar las principales ventajas de estos sistemas y el impacto sobre la seguridad en el uso de medicamentos.

SISTEMAS INFORMATIZADOS DE PRESCRIPCIÓN EN PEDIATRÍA

Los sistemas de prescripción electrónica son aplicaciones informáticas diseñadas para generar prescripciones médicas en papel o en formato electrónico con el fin de mejorar la seguridad y eficiencia del uso de los medicamentos. En su versión más básica los sistemas de prescripción electrónica proporcionan recetas impresas, que tienen menos probabilidad de ser malinterpretadas que las manuscritas. Los sistemas avanzados, conocidos como sistemas de prescripción electrónica asistida (PEA), disponen de unas ayudas integradas que constituyen un soporte para la toma de decisiones clínicas (12).

Ventajas e inconvenientes de la prescripción electrónica en pediatría

El objetivo fundamental de la prescripción electrónica es la mejora de la seguridad y de la eficiencia de la asistencia farmacoterapéutica. Entre sus beneficios potenciales se incluyen los siguientes (12):

- Mejorar la atención al paciente y los resultados de salud.
- Disminuir los EM, prevenir los acontecimientos adversos a medicamentos (AAM) y reducir los costes asociados a dichos errores.
- Mejorar el mantenimiento de registros y documentación.
- Facilitar la comunicación entre el personal médico, farmacéutico y de enfermería.
- Reducir los costes asociados con la prescripción.
- Mejorar la satisfacción del paciente.

La ventaja práctica más evidente de la prescripción electrónica es la transmisión inmediata de las órdenes médicas desde las distintas unidades de enfermería al Servicio de Farmacia, lo que elimina los errores de transcripción

y acelera el proceso de atención farmacoterapéutica (13).

Los sistemas de prescripción informatizada que disponen de un soporte sofisticado para la toma de decisiones clínicas pueden reducir los errores de prescripción en un 99,4%. La incorporación de ayudas para el cálculo se ha utilizado con éxito para reducir los errores en la prescripción de nutriciones parenterales, perfusiones continuas y medicamentos citostáticos en pacientes pediátricos (12, 14).

Otras ventajas prácticas asociadas a la utilización de los sistemas de prescripción electrónica son:

- Establecimiento de un canal de comunicación continuo y permanente entre el farmacéutico, los distintos facultativos y el personal de enfermería, que facilita un mayor control sobre todos los aspectos relacionados con el uso del medicamento.
- Mayor disponibilidad de tiempo del farmacéutico para validar las prescripciones médicas e intervenir en la farmacoterapia del paciente.
- Posibilidad de mantener un registro informático del perfil farmacoterapéutico de cada paciente.

Entre las barreras que pueden afectar a la implantación de la prescripción electrónica se encuentran las siguientes:

- Los programas informáticos de ayuda a la prescripción aplicados a pediatría pueden tener importantes limitaciones relacionadas con la ausencia de información y evidencia científica sobre algunos medicamentos o determinados aspectos de los mismos, como usos clínicos, dosis, ajuste posológico en la insuficiencia renal o hepática, formas farmacéuticas disponibles, recomendaciones de administración, farmacocinética, seguridad y eficacia (12).

- Aunque la PEA se ha proclamado un medio para reducir la frecuencia de EM y AAM, la evidencia en los pacientes pediátricos es más limitada que en los adultos y en algunas situaciones puede ser responsable de la aparición de nuevos tipos de errores. Estos problemas se han atribuido a deficiencias en el diseño o en la implantación del sistema (15).
- Los sistemas más complejos generalmente se asocian con mayores ventajas y gastos de implantación. Los gastos de mantenimiento son continuos y habitualmente no se compensan con una reducción de otros gastos (12).
- Es indispensable un plan de formación continuada del personal sanitario, médicos y personal de enfermería. Hay que contar con que dicho personal puede ser reticente al cambio, lo que supondrá un esfuerzo mayor para conseguir el éxito en la implantación.
- El mantenimiento del sistema requiere un apoyo informático permanente y un plan de emergencia eficiente que permita solventar los posibles fallos informáticos.

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica

OBJETIVO PRINCIPAL

La selección e implantación de un sistema informático de prescripción se debe hacer con el objetivo de minimizar el riesgo de EM. No es realista esperar la perfección absoluta o la ausencia de errores de los usuarios (7).

TIPOS DE SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

SISTEMA BÁSICO

En su forma más simple es una aplicación informática que proporciona prescripciones impresas. Este sistema, al mejorar la legibilidad y la accesibilidad de la orden médica, sólo reduce los errores de transcripción y de administración. La escritura ilegible es responsable del 30% de los EM (16).

SISTEMA AVANZADO O PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA ASISTIDA

Está diseñado para reducir los errores de prescripción y facilitar la generación eficiente de prescripciones por medio de la integración con un sistema de soporte a la decisión clínica (12).

Los sistemas de PEA comúnmente forman parte de una tecnología de información superior que mejora la eficiencia de la asistencia hospitalaria al integrar la PEA, el sistema soporte a las decisiones clínicas y otros sistemas de información tanto hospitalarios como extrahospitalarios:

- Hospitalarios: admisión, laboratorio, historia clínica, prescripción dietética, guía farmacoterapéutica, registro de administración de medicamentos, prescripción al alta en receta oficial y registros de EM, PRM e intervenciones.
- Extrahospitalarios: historia clínica de atención primaria, bases de datos de medicamentos nacionales e internacionales y sistema de farmacovigilancia (17, 18).

REQUERIMIENTOS DE LOS SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA EN PEDIATRÍA

Según las recomendaciones de los expertos, son numerosos los requisitos específicos que idealmente debería incorporar un sistema de prescripción electrónica pediátrica (7, 12, 17, 19-23):

- El sistema informático debe tener una gran flexibilidad para adaptarse a la gran variedad de terapias pediátricas. En el caso de un hospital general, en el que conviven adultos y niños, es necesario que el sistema diferencie claramente estas dos poblaciones y disponga de funcionalidades específicas para pacientes pediátricos. Resulta importante definir los criterios para diferenciar a los niños, especialmente en los centros en los que estos pacientes pueden coincidir con los adultos en determinadas salas de hospitalización.

El soporte para las decisiones clínicas debe ser específico para pediatría. Básicamente consiste en una base de datos de medicamentos con información para el proceso de prescripción en el ámbito pediátrico (usos terapéuticos, dosis recomendadas, normas de administración, contraindicaciones, efectos adversos, interacciones, opciones de formulación, etc.).

Esta funcionalidad puede elaborarla el Servicio de Farmacia o pueden suministrarla programas de *software* disponibles en el mercado. Pero todos los sistemas de prescripción informatizada disponibles en el mercado requieren modificaciones importantes para servir con eficacia a la población pediátrica. En cualquier caso, es fundamental que los datos se mantengan actualizados.

- **Peso del paciente:** es imprescindible que el sistema permita parametrizar la obligatoriedad de cumplimentar el peso del paciente y de actualizarlo en cada ingreso y periódicamente con una frecuencia dependiente de la edad del paciente. El sistema ha de comparar el peso introducido con curvas de crecimiento y avisar al clínico si se encuentra fuera de un determinado percentil.

Es aconsejable que se diferencie el peso real del corregido empleado en el cálculo de dosis para evitar errores debidos a sobrepeso, exceso de líquidos u otras condiciones. El clínico debe decidir si la prescripción se debe hacer sobre el peso real, el ideal o el corregido.

Los niños cambian de peso más a menudo que los adultos. Cada cambio introducido manualmente en el sistema es una oportunidad de error. El sistema debería alertar sobre cambios por encima de un determinado porcentaje respecto al peso anterior. Tras cada cambio de peso del paciente, el sistema ha de avisar de la necesidad de ajustar la dosis de la medicación anteriormente prescrita. Aunque en muchos hospitales es

el personal de enfermería el que registra el peso del paciente, conviene que sea el médico quien lo haga para valorar los cambios sobre la dosificación de los medicamentos.

- **Superficie corporal del paciente:** permite un cálculo más preciso de las dosis que el peso corporal, ya que determinados parámetros farmacocinéticos guardan mayor correlación con la superficie corporal. En pediatría se aplica fundamentalmente al cálculo de dosis de quimioterápicos oncológicos y de algunos antimicrobianos.

El sistema informático debe calcular automáticamente la superficie corporal en función del peso y la talla del paciente.

- **Edad del paciente:** en niños mayores debe expresarse en años completos, en los lactantes en meses y en los neonatos en días.

Según la edad del paciente el sistema debe considerar la edad gestacional o no para la selección de la pauta posológica, ya que existen diferencias significativas en la respuesta a fármacos entre los niños prematuros y los nacidos a término.

- **Función renal del paciente:** es necesario que el sistema informático clasifique a los pacientes según su función renal para evaluar si la medicación prescrita requiere ajuste de dosis.
- **Selección del fármaco:** se ha de evitar el uso de nemotécnicos para la selección de fármacos en el sistema; tampoco se emplearán abreviaturas para nombrar los fármacos. En caso de decidir usar nemotécnicos, se tendrá en cuenta lo siguiente:

- Evitar los similares para fármacos distintos.
- No usar como nemotécnico una abreviatura que pueda conducir a un error.

El sistema debe avisar cuando se prescriban medicamentos en las siguientes situaciones:

- Medicamentos no incluidos en la guía del hospital.
 - Medicamentos no recomendados en la edad del paciente.
 - Medicamentos no indicados.
 - Medicamentos contraindicados.
 - Medicamentos que constituyen una duplicidad terapéutica.
 - Prescripción incompleta.
 - Existencia de interacciones fármaco-fármaco y/o fármaco-nutriente.
 - Alergia del paciente al medicamento.
 - Necesidad de ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.
- Posología: para posibilitar que el sistema informático realice recomendaciones posológicas para cada medicamento prescrito, es necesario que integre una base de datos con una tabla de dosificación pediátrica basada en los estándares pediátricos actuales y en la opinión de expertos.

La tabla debe crearse en el marco de un grupo de trabajo multidisciplinar (farmacéuticos, médicos, informáticos, personal de enfermería y especialistas en la mejora del rendimiento) y revisarse periódicamente.

Los valores recomendados de dosis de cada medicamento deben estratificarse en función de parámetros tales como indicación, edad gestacional, edad posnatal, peso y/o superficie corporal, función renal, condiciones clínicas, ubicación del paciente o forma de dosificación.

También han de incluirse en la tabla valores de dosis máxima y mínima para permitir que el sistema genere alertas cuando se prescriban dosis fuera de rango terapéutico: valores totales/día, valores totales/dosis, valores kg/día, valores kg/dosis, valores m²/día y valores m²/dosis.

Dada la dificultad de recopilar toda la información, es recomendable elaborar una lista de medicamentos en la que se prioricen los

fármacos de mayor uso pediátrico (p.e., los 100 fármacos más prescritos en el año anterior), los fármacos de elevado riesgo (p.e., quimioterapia oncológica o sedación intravenosa de pacientes críticos) y los fármacos de empleo estacional.

- Cálculo automático de dosis: el sistema debe permitir realizar los cálculos de dosis en función del peso y de la superficie corporal de forma automática y precisa.
- Formato de la dosis: todas las expresiones con decimales con valor menor a la unidad se expresarán con un 0 a la izquierda de la coma (ejemplo: 0,1 y no .1). En el caso de cifras sin decimales, no se escribirá un 0 a la derecha de la coma (p.e., 1 mg en lugar de 1,0 mg).
- Redondeo de la dosis: el sistema informático debe realizarlo con el fin de permitir la administración de determinadas formas farmacéuticas completas (cápsulas, comprimidos, viales, supositorios, etc.). Es necesario definir los criterios de redondeo para cada fármaco en pacientes pediátricos; por ejemplo, se pueden definir los valores de dosis estándar de un fármaco y permitir un redondeo máximo del 10% de la dosis para aproximarse al valor más cercano definido. Si el cálculo de la dosis excede ese 10% no se llevará a cabo el redondeo. Determinados fármacos no permiten llevar a cabo estos ajustes o requieren que se hagan con un porcentaje menor.
- Dosis por defecto: para cada medicamento prescrito el sistema ha de proponer una pauta posológica por defecto correspondiente a la indicación más común definida en la tabla de dosificación pediátrica integrada. Para los medicamentos con indicaciones múltiples y/o recomendaciones de dosificación variable el sistema debe proporcionar a los usuarios información alternativa de dosificación, por ejemplo, en un cuadro de texto incorporado en la pantalla de prescripción.

- Normas de administración: en el caso de las formas farmacéuticas sólidas orales, el sistema ha de informar sobre la posibilidad de fraccionamiento o pulverización de comprimidos o de apertura de cápsulas para facilitar su administración a pacientes que lo requieran. En los pacientes pediátricos con frecuencia se plantea la necesidad de manipular las formas orales sólidas para salvar sus dificultades de deglución o administrar la dosis necesaria.

Respecto a las formas farmacéuticas intravenosas, es recomendable que el sistema funcione con concentraciones estándar predefinidas para las perfusiones intravenosas.

- Otros requisitos del sistema informático:
 - Alerta sobre vía de administración inadecuada.
 - Alerta sobre frecuencia de administración inadecuada.
 - Posibilidad de programación de fechas de inicio y de fin de tratamientos y alerta sobre duración inadecuada del tratamiento.

IMPLANTACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA EN PEDIATRÍA

Los Servicios de Farmacia han liderado la gestión del cambio en los hospitales promoviendo la implantación de la prescripción electrónica en el entorno de la dispensación de medicamentos individualizada al paciente en dosis unitarias.

Con la informatización de la orden médica el papel del farmacéutico ha pasado de ser el de transcriptor de la orden a ser el responsable de promover el desarrollo de bases de datos de medicamentos con dos finalidades (24):

- Proporcionar al médico de forma predeterminada información útil para la prescripción, como dosis recomendada, pauta, vía de administración, forma de administración o interacciones de cada fármaco. Paralelamente, se ha facilitado al médico el acceso a diversas bases de datos de medicamentos pa-

ra las consultas que pueda requerir durante el proceso de prescripción.

- Establecer sistemas automáticos de validación de la prescripción electrónica basados en la detección informatizada de prescripciones alertantes.

Las directrices generales de la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP) para el diseño e implantación de la prescripción informatizada en los hospitales son las siguientes (18):

- Formación de un equipo interdisciplinario responsable del diseño y de la implantación del sistema.
- Definición de visión, misión y objetivos del sistema.
- Establecimiento de indicadores esenciales para medir el éxito de la implementación del sistema.
- Estudio de los flujos de trabajo actuales y futuros con el fin de rediseñar el proceso de uso de medicamentos.
- Planificación del alcance y la profundidad del soporte a las decisiones clínicas.
- Determinación de los requisitos que garantizan la seguridad del sistema.
- Formación a los usuarios del sistema.

Para la mejora continua de la calidad de los sistemas de prescripción electrónica, después de su implantación, debe establecerse un procedimiento cooperativo a nivel hospitalario para detectar y corregir los errores que se sigan produciendo, así como los nuevos tipos de errores introducidos (19).

La efectividad de los sistemas de prescripción electrónica se ha demostrado completamente en pacientes adultos y parcialmente en pediá-

tricos. Aunque la mayoría de los estudios sobre prescripción electrónica en pediatría ha probado una reducción en los EM, no han evidenciado beneficios clínicos, como reducción de los AAM y de la mortalidad (25).

Se han identificado diversos factores que pueden afectar negativamente a la utilidad clínica de la prescripción electrónica pediátrica (25):

- La especial vulnerabilidad de los pacientes pediátricos a los efectos de los errores de prescripción de medicamentos.

Diversos estudios apuntan hacia una mayor vulnerabilidad de la población pediátrica a los efectos de los AAM. Un análisis de la mortalidad asociada a los EM (Holdsworth et al [22]) muestra que los pacientes de 0 a 9 años ocupan el segundo lugar, tras los pacientes de 70-79 años, en porcentaje de muertes y el primer lugar en años de vida perdidos.

- La alta complejidad de los tratamientos y/o de las patologías.
- Las deficiencias en la implantación del sistema de prescripción electrónica.

Los pacientes pediátricos ingresados en las unidades de cuidados intensivos representan el grado más alto de vulnerabilidad y complejidad, por lo que probablemente requieran sistemas de prescripción electrónica especialmente exigentes.

Se han encontrado tres publicaciones que estudian el impacto sobre la mortalidad de la prescripción electrónica en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Han et al exponen un incremento de mortalidad tras la implantación (26), mientras que Del Beccaro et al. consiguen una reducción de la tasa de mortalidad no significativa tras la implantación de la misma aplicación informática (15) y Keene et al (27) publican una reducción estadísticamente significativa.

La mayoría de las causas del incremento de mortalidad en el estudio de Han et al no puede atribuirse al sistema de prescripción electrónica propiamente dicho, sino que están vinculadas con el proceso de implantación y con cambios introducidos de manera simultánea con la prescripción electrónica. En general son obstáculos que impiden la instauración precoz del tratamiento adecuado, como la incapacidad de registrar a pacientes que se encuentran de camino al hospital, el incremento del tiempo necesario para realizar la prescripción, la reducción de la comunicación verbal entre los profesionales sanitarios, la eliminación del stock de la unidad y los problemas técnicos con las conexiones de red (28). Por todo ello el proceso de implantación es crítico.

- La ausencia o deficiencias en los sistemas de soporte a la prescripción.

Algunos estudios demuestran que la disminución en la incidencia de errores en pediatría está vinculada a los sistemas de ayuda a la prescripción, en concreto los que permiten la dosificación en función del peso del paciente. Por el contrario, la implantación de prescripción electrónica sin estos sistemas daría lugar a una disminución de la tasa de error no estadísticamente significativa (29).

- La insuficiente capacitación de los usuarios en el manejo del sistema de prescripción electrónica (25): falta de entrenamiento individual previo a la implantación y falta de apoyo formativo posterior a la implantación dentro de la empresa.
- La falta de estudios adecuadamente diseñados para determinar la efectividad de los sistemas de prescripción electrónica en la mejora de los resultados clínicos de los pacientes pediátricos (25).

La ausencia de evidencia sobre el efecto de la prescripción electrónica en los AAM se ha relacionado con el hecho de que estos eventos representan una clara minoría de los errores de

medicación (1%). Sin embargo, el diseño de muchos estudios no es adecuado para detectar variaciones en las tasas de AAM, bien porque se han medido variables indirectas (como los EM) en lugar de variables clínicas (como los AAM), bien porque han confiado en sistemas de notificación voluntaria de AAM, de bajo rendimiento, en lugar de basarse en sistemas de monitorización intensiva prospectiva (22).

Idealmente dichos estudios deberían cumplir los siguientes requisitos (22, 25):

- Realización a gran escala.
- Randomizado.
- Multicéntrico.
- Inclusión de las fases previa y posterior a la implantación de la prescripción electrónica.
- Medida tanto de variables indirectas (EM) como de variables clínicas (AAM, mortalidad).
- Definición estricta de EM y AAM y descripción clara de los métodos para su detección y evaluación.
- Basados en sistemas de monitorización intensiva prospectiva de AAM.

Conclusiones

Como ya se ha dicho, los EM en la población pediátrica tienen un riesgo tres veces superior de producir daños.

La prescripción electrónica ha demostrado que puede ser muy útil en la reducción de EM en pediatría pero todavía debe evidenciarse su efectividad para mejorar los resultados clínicos. Para su uso seguro y eficiente hay que implantarla de forma adecuada teniendo en cuenta la complejidad que caracteriza a la población pediátrica.

SISTEMAS DE DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS EN DOSIS UNITARIA EN PEDIATRÍA

Entre las funciones del Servicio de Farmacia, la Ley del Medicamento define la de establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos. Dicho sistema debe garantizar

que el paciente correcto recibe el medicamento correcto a la dosis correcta por la vía de administración correcta y en el momento correcto. Además, el medicamento debe llegar al paciente de forma rápida, eficaz y segura.

Respecto a los sistemas de distribución tradicionales, el SDMDU ofrece mejores resultados en cuanto a seguridad y eficiencia de uso. En el caso de la pediatría el sistema de dispensación por stock conlleva una tasa de errores de administración superior (30, 31). Según Fortescue et al (32) la unidosis en pediatría evitaría el 5% de los errores que producen daño.

En España la implantación del SDMDU permitió la monitorización de las prescripciones por parte del farmacéutico antes de la administración y su intervención en los aspectos farmacoterapéuticos relacionados con el paciente. El objetivo principal que promovió la instauración de los SDMDU fue garantizar la seguridad del paciente. Pero estos sistemas también permiten racionalizar la distribución, garantizar el cumplimiento de la prescripción médica y la correcta administración de los medicamentos y potenciar el papel del farmacéutico dentro del equipo asistencial (33).

En el SDMDU los medicamentos son dispensados en envases unitarios, listos para ser administrados al paciente. La Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospitales (ASHP) definió los principios básicos de los sistemas de dosis unitarias (34, 35):

- El personal de enfermería de planta y de farmacia debe recibir directamente la orden médica a partir de la cual preparar el plan de medicación que se va a administrar. La enfermera de la sala debe comprobar la medicación enviada por farmacia y la concordancia con la prescripción con el objetivo de detectar posibles errores de interpretación.
- Los medicamentos deben dispensarse tras la validación de la prescripción médica por parte del farmacéutico.

- Los medicamentos han de ir perfectamente identificados hasta el momento de la administración al paciente. El Servicio de Farmacia tiene la responsabilidad de reenvasar y etiquetar, bajo la supervisión del farmacéutico, todas las dosis de medicamentos que van a usarse en el hospital.
- Se recomienda dispensar la medicación para un solo uso horario. En la práctica habitual de la mayoría de los Servicios de Farmacia se dispensa medicación para 24 horas.

Ventajas e inconvenientes de los SDMDU

Las ventajas que aportan los SDMDU respecto a otros sistemas de distribución quedan recogidas en los siguientes puntos:

- Mejoran la calidad de la prescripción: el farmacéutico interpreta la orden médica, analiza todos los aspectos farmacoterapéuticos relacionados con el paciente, detecta errores en la prescripción y previene la aparición de acontecimientos adversos e interacciones relacionados con la medicación. La intervención farmacéutica contribuye a aumentar la seguridad de los tratamientos y a optimizar los recursos y, por tanto, a mejorar la calidad asistencial. Durante el proceso de validación el farmacéutico debe buscar la oportunidad de intervenir e integrarse en el equipo asistencial como especialistas del medicamento.
- Se preparan las dosis exactas de medicamento para cada paciente; así, el medicamento no es manipulado por el personal de enfermería de la sala. Se envía la dosis lista para su administración, con lo que el personal de enfermería cuenta con mayor tiempo para la dedicación a los cuidados del paciente.
- Disminuye el número de EM asociados a una preparación incorrecta o a una administración de dosis inapropiada.
- Aumentan la calidad y seguridad de la terapéutica del paciente.

- Mejoran la eficiencia del sistema.

A pesar de ser un sistema que ofrece gran número de ventajas, también presenta algunos inconvenientes. El principal radica en un mayor coste del Servicio de Farmacia, ya que se requiere un aumento de los recursos humanos, personal dedicado a la preparación de las dosis unitarias y un incremento del espacio y del material necesarios para el reenvasado y la distribución de los medicamentos.

Por otro lado, estos sistemas llevan asociadas unas tasas de error en la distribución que según los diferentes estudios (36) se estiman entre el 4 y el 2,1%. Los errores más frecuentes son la dispensación de una dosis inadecuada y la omisión de la dispensación (37). Se producen con mayor frecuencia en el llenado y en el proceso de transcripción. Las causas están directamente relacionadas con factores humanos y con problemas de interpretación de la prescripción (38).

Aspectos prácticos: SDMDU aplicados a pediatría

El SDMDU presenta unas limitaciones al aplicarse en pediatría debido a la falta de disponibilidad de medicamentos adaptados a las necesidades posológicas de esta población, lo que requiere una elaboración previa de fórmulas magistrales (papelillos, soluciones orales y jarabes) y el reenvasado de gran parte de las formas farmacéuticas orales e intravenosas.

La formulación magistral en pediatría es una actividad farmacéutica de gran importancia ya que cubre lagunas terapéuticas, facilita la administración y el cumplimiento del tratamiento y permite la individualización del tratamiento, adaptándolos a la intensidad de la patología y a las circunstancias de cada paciente (39). Permite proporcionar en cualquier momento y con independencia de las disponibilidades del mercado medicamentos con dosificación adecuada a las necesidades específicas de la población pediátrica.

Debido a la importancia de este tema en el ámbito de la farmacia pediátrica, las características y generalidades de la formulación magistral se abordan en otro capítulo.

El reenvasado de medicamentos es el procedimiento por el cual se envasa un medicamento para que pueda ser administrado al paciente a la dosis prescrita por el médico, lo que permite una fácil y completa identificación, sin necesidad de manipulaciones.

El reenvasado en dosis unitarias constituye la parte central de los SDMDU, y más aún en el ámbito de la farmacia pediátrica. Los aspectos legales que regulan la actividad de reenvasado de medicamentos no están plenamente establecidos, pero existen unas recomendaciones y sugerencias para el desarrollo de esta actividad. La ASHP publicó una guía para el reenvasado en dosis unitarias (40-42) y en 1997 la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria redactó las "recomendaciones sobre reenvasado de medicamentos sólidos y líquidos orales" (43).

La situación ideal sería aquella en la que los Servicios de Farmacia reenvasaran y acondicionaran todas las formas farmacéuticas de administración oral e intravenosa, pero la realidad es que en muchos casos no se dispone de los medios adecuados, de personal suficiente ni de datos de estabilidad una vez modificadas las condiciones de conservación del envase original. Se desconoce el grado de implantación en pediatría de la dispensación de productos orales e intravenosos que no requieren manipulación por parte del personal de enfermería. No se considera reenvasado en unidosis la dispensación de una forma farmacéutica que precise su manipulación posterior aun cuando se especifique en el etiquetado que esa dosis puede no coincidir con la del paciente.

Sólo se han encontrado datos publicados de hospitales norteamericanos. Según un estudio publicado en 1980 el 35% de los hospitales estadounidenses reenvasa líquidos orales en jeringas "unidosis". El 54% de los hospitales que

participaron eran centros pediátricos (33). En una encuesta de 2008 el 87% de los hospitales norteamericanos dispensa la mayoría de la medicación oral en forma reenvasada. No diferencia el reenvasado de líquidos orales.

Habitualmente el reenvasado de líquidos orales se realiza manualmente de forma individualizada para cada niño (44). En algunos centros se preparan de forma estandarizada las dosis más utilizadas, pudiendo emplear bombas de llenado automático. En todo caso, se deben utilizar jeringas de uso oral a las que no se pueda conectar una aguja para evitar la administración parenteral por error.

La caducidad adjudicada a los productos variaba de 24 horas a mantener la marcada por el fabricante.

La elección de una estabilidad estándar elegida con carácter arbitrario para los productos reenvasados es una práctica no exenta de riesgo, sobre todo en el caso de productos extemporáneos y fórmulas magistrales líquidas. No es fácil encontrar referencias bibliográficas sobre la estabilidad del reenvasado. Entre las fuentes que se pueden consultar se encuentra el libro *Trissel's stability of compounded formulations* (45).

Por otra parte, el Servicio de Farmacia se encarga de la elaboración de mezclas intravenosas individualizadas (preparados estériles, citostáticos y nutriciones parenterales). Según indica la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos (46), el Servicio de Farmacia debe asumir la responsabilidad técnica del sistema de "dispensación de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros para tratamientos extrahospitalarios que requieren particular vigilancia, supervisión y control".

Los Servicios de Farmacia cuentan con unidades centralizadas de mezclas intravenosas donde se lleva a cabo la preparación, el control y la dispensación de preparados de administra-

ción parenteral. En EE. UU. el grado de implantación de la dispensación de productos parenterales listos para administrar es muy elevado y ha aumentado hasta el 70% en los últimos años como resultado de una política para disminuir los errores en la distribución y administración. La dispensación de estos preparados, debido a sus características, se hace a través de circuitos especiales distintos a los SDMDU.

A pesar de las limitaciones que presenta la implantación de un SDMDU en el ámbito de la pediatría, este sistema de distribución ha demostrado ser eficaz y seguro. Además, garantiza que el paciente pediátrico recibe la dosis adecuada de medicación acondicionada y preparada para su administración directa sin manipulaciones previas que induzcan a error.

SISTEMAS DESCENTRALIZADOS DE DISTRIBUCIÓN AUTOMATIZADOS

Son sistemas de distribución de medicamentos descentralizados que contienen la medicación en cajetines con distintos niveles de control y acceso, controlados electrónicamente e integrados en la red informática del hospital que permiten el almacenamiento, la dispensación y la trazabilidad del medicamento en las propias unidades de hospitalización del centro mediante la utilización de claves personales por parte del personal sanitario (47, 48).

La bibliografía disponible de la utilización de SAD en pediatría es limitada. Según Fortescue et al los SAD en este ámbito previenen los errores potencialmente dañinos en un 5,8% (32). Otro estudio demuestra su efectividad en Cuidados Intensivos Pediátricos junto con otras medidas, como la incorporación del farmacéutico al equipo asistencial, la creación de una guía farmacoterapéutica, la implantación de la prescripción electrónica y la elaboración centralizada de mezclas intravenosas y reenvasados líquidos en el Servicio de Farmacia (49). Al igual que en adultos, faltan estudios bien diseñados que demuestren un aumento de seguridad atribuible sólo a la implantación de los SAD.

Los SAD comenzaron a implantarse en EE. UU. a finales de la década de los 80, aunque su implantación en España no comenzó hasta 1996. Según datos de una encuesta realizada en EE. UU. en 2008, el 83% de los hospitales dispone de SAD, cifra que ha aumentado considerablemente en los últimos años. El número medio de estaciones varía según el tamaño del hospital ($17,4 \pm 1,4$ en los hospitales con un número de camas de 100-199 frente a $83,3 \pm 5,7$ en los hospitales de más de 600 camas). No se dispone de datos específicos de la implantación en unidades pediátricas. En este estudio se puso de manifiesto que sólo en un 40% de los hospitales las órdenes médicas prescritas eran revisadas por un farmacéutico antes de la administración (50).

El funcionamiento de los SAD se basa en la dispensación descentralizada de medicamentos en las unidades de hospitalización de manera automatizada e informáticamente controlados y supervisados desde los Servicios de Farmacia.

Se trata de armarios automatizados donde se almacena medicación con diferentes grados de seguridad: desde baldas con varios fármacos y cajetines con varias dosis de un solo medicamento hasta cajetines de máxima seguridad que almacenan una sola dosis de un medicamento; estos últimos generalmente se utilizan para el almacenamiento de medicamentos de especial control, como los estupefacientes. El acceso a los diferentes cajetines de seguridad puede estar regulado mediante diferentes perfiles diseñados para cada usuario. Estos armarios deben estar conectados al programa informático de prescripción médica y a los programas de gestión de pacientes del centro, de manera que el personal de enfermería sólo puede acceder a los medicamentos prescritos al paciente y según los niveles establecidos a los tratamientos previamente revisados y validados por el farmacéutico. En el Servicio de Farmacia existe un ordenador central a partir del cual se obtiene la información necesaria para

la reposición de los armarios, el control de los stocks y la explotación de datos de empleo de medicamentos. La petición de reposición de los armarios puede realizarse automáticamente y de forma programada con la periodicidad que se establezca (diariamente, 3 veces/semana, en días alternos, etc.) en función de las necesidades de la unidad clínica o de forma manual por parte del personal responsable del SAD en la planta cuando el medicamento no está incluido en el armario o no hay existencias suficientes para un tratamiento inesperado.

Los SAD pueden estar ubicados en todas las unidades de hospitalización, en las salas de urgencias, en quirófanos o en consultas médicas. En un principio la mayoría de los hospitales de nuestro país optaron por implantarlos en áreas seleccionadas donde la dispensación por métodos tradicionales (sistemas de dispensación en unidosis) puede ser complicada, como en los Servicios de Urgencias, los quirófanos o los Servicios de Cuidados Intensivos. Actualmente existe una tendencia cada vez mayor a la implantación generalizada de estos dispositivos en todas las unidades clínicas. También se pueden utilizar para medicamentos seleccionados de especial control, como los estupefacientes, que requieren registro de dispensación documentado; en este caso los SAD pueden generar automáticamente e imprimir el libro de estupefacientes, mejorando el control de estos medicamentos.

Ventajas e inconvenientes de los SAD

La implantación de los SAD ofrece unas ventajas respecto a los sistemas tradicionales de dispensación (48).

- Aumenta la disponibilidad de los medicamentos en las unidades de hospitalización, favoreciendo la administración del fármaco al paciente en el momento preciso.
- Disminuyen las reclamaciones de medicación del personal de enfermería al Servicio de Farmacia y por tanto aumenta el tiempo
- de dedicación de este personal a la atención y el cuidado del paciente.
- Asegura el almacenamiento en lugares cerrados de medicaciones de especial control y su utilización con una trazabilidad registrada electrónicamente.
- Permite el acceso controlado de personal autorizado a la medicación, restringe el acceso en función de la labor asistencial del personal sanitario y disminuye el autoconsumo.
- Al registrar electrónicamente los movimientos de reposición y de dispensación de medicamentos por usuario, permite mejorar los controles de inventario, imputar medicación y formar al personal de forma individualizada ante los errores de repetición.
- Permite la revisión clínica y la validación por parte del farmacéutico de las órdenes médicas antes de la administración si los SAD están conectados con los sistemas informatizados de prescripción médica.
- Puede conectarse con otras bases de datos, como los programas de admisión del centro y los de facturación, si procede, optimizando la eficiencia de procesos de dispensación y facturación.
- Puede conectarse con tecnología de código de barras, permitiendo automatizar el proceso de reposición de los armarios y disminuir los errores de reposición. Si se dispone de sistema de código de barras en la administración, permite comprobar que la medicación dispensada corresponde con la prescrita.
- Optimiza los recursos humanos del Servicio de Farmacia necesarios para la preparación de medicación en comparación con el SDMDU.
- Se ha demostrado que la aplicación de nuevas tecnologías en el proceso de dispensación ha aumentado su seguridad y ha disminuido los errores de medicación del proceso

de dispensación (51). Los SAD han permitido reducir los errores de dispensación en comparación con el SDMDU y los errores de administración.

- Permite liberar al farmacéutico de la carga de trabajo que supone la logística de distribución, permitiéndole dedicar más tiempo a aspectos de atención farmacéutica y a la mejora de la seguridad y calidad de la distribución de medicamentos.

A pesar de todas las ventajas citadas anteriormente, los SAD no están exentos de inconvenientes:

- Requieren una importante inversión, difícilmente justificable desde el punto de vista económico por los ahorros en el consumo directo de medicamentos, pero sí por la utilidad de la información generada, por la optimización de recursos humanos y por el aumento de la seguridad.
- Su implantación puede resultar complicada ya que requieren estudio y análisis de los circuitos logísticos de distribución de medicamentos actuales del hospital y el desarrollo de un plan de reingeniería de procesos, tanto en las unidades clínicas como en el Servicio de Farmacia.
- Requieren un buen nivel técnico en los departamentos de sistemas de información del hospital y personal que garantice su correcto mantenimiento.
- Precisan formación y entrenamiento del personal involucrado en la utilización del SAD.
- Posible rechazo y desconfianza del personal del equipo de salud.
- En caso de no disponer de un plan de emergencia que incluya la atención farmacéutica continua, se puede ocasionar una situación de riesgo si se produce un fallo del sistema informático.

- A pesar de aumentar la seguridad, se deben seguir minimizando los errores tanto en la preparación del pedido de reposición en el Servicio de Farmacia como en el propio proceso de reposición del armario, ya que un error en el proceso de reposición puede provocar errores de administración en cadena.
- Existen medicamentos como nutriciones enterales, sueroterapia, medicamentos fuera del formulario del hospital y productos urgentes de existencias limitadas que debido a su gran tamaño o bajo consumo pueden encontrar dificultad en ser almacenados en los SAD. Por este motivo no se puede eliminar del todo el resto de los sistemas de distribución. Los productos termolábiles pueden almacenarse en frigoríficos conectados a los SAD y con apertura informáticamente controlada, pero no existe restricción de acceso a los medicamentos una vez abierto.

Uso seguro y eficiente de los SAD

Cuando estos sistemas no se usan adecuadamente pueden conllevar errores y comprometer la seguridad del paciente, por lo que es importante establecer procedimientos para garantizar el uso adecuado y seguro de los SAD. Varias instituciones nacionales e internacionales han publicado directrices para el empleo seguro de los SAD en las que se hace referencia al papel del farmacéutico en la implantación y utilización de estos sistemas, así como al control de acceso a ellos en función de la validación farmacéutica.

PAPEL DEL SERVICIO DE FARMACIA

Es responsabilidad del farmacéutico velar por la seguridad y la integridad del proceso de utilización del medicamento y debería ser el profesional sanitario quien liderase el desarrollo y el mantenimiento de políticas y actuaciones para el uso seguro de los SAD. El Servicio de Farmacia ha de considerar el establecimiento de una nueva área de actividad con los siguientes objetivos: (47, 52):

- Selección y evaluación de nuevas tecnologías, evaluando su aplicabilidad al circuito de utilización del medicamento y teniendo en cuenta su seguridad e impacto social y económico.
- Implantación de la utilización de nuevas tecnologías: el farmacéutico debe participar en la elaboración de protocolos y procedimientos de uso de los SAD, identificar posibles problemas, sugerir soluciones y participar en su resolución, así como establecer procedimientos de mantenimiento del sistema.
- Evaluación de resultados de la utilización de estos nuevos sistemas: hay que monitorizar indicadores tanto de calidad como de eficiencia e implementar medidas de mejora continua con el fin de valorar la eficiencia y la seguridad de los sistemas.

Para cumplir estos objetivos se deben establecer como funciones del farmacéutico:

- Realizar controles de seguridad para verificar que los SAD funcionan de acuerdo con lo establecido de tal manera que se puedan prevenir errores e interrupciones del sistema. Conviene establecer un sistema de notificación de incidentes tras la implantación para evaluar cada caso, gestionar las causas de los errores y establecer las medidas correctivas oportunas. Para ello el farmacéutico debe colaborar con la organización del hospital en la elaboración de documentos con planes para el uso seguro y efectivo de los SAD (53).
- Definir procesos de reposición seguros que deriven en que la medicación correcta es ubicada en el lugar adecuado del SAD, ya que una reposición incorrecta puede resultar en un error de administración. Para ello se recomienda que en el Servicio de Farmacia se asegure el suministro de medicamentos para realizar la reposición, se desarrollen procesos de revisión antes de la dispensación o se asigne a personal específico para realizar la reposición (54). Se debe considerar el uso de un sistema de código de barras tanto en el proceso de reposición como en el de dispensación de los SAD (50, 55).
- Debido a que existen diferentes niveles de seguridad de almacenamiento de medicamentos en un SAD, el farmacéutico es el responsable de asignar a cada medicamento un nivel de seguridad determinado, estableciendo la seguridad del paciente como criterio primordial para realizar dicha función (53).
- Prevenir o reducir en la medida de lo posible las amenazas para la seguridad tanto del paciente como de los profesionales que trabajan con los SAD y las pérdidas económicas debidas a su mal uso o a robos, para lo que colaborará en la política de establecimiento y mantenimiento de claves, tarjetas magnéticas u otros mecanismos de acceso establecido en el hospital (53).
- El Servicio de Farmacia debe colaborar en el establecimiento de programas de formación y entrenamiento del personal implicado en la utilización de SAD, así como en su evaluación posterior, para asegurar las competencias en el uso de estos dispositivos; dichas evaluaciones deben ser documentadas y archivadas (53).

Entre los conocimientos y habilidades que ha de adquirir el farmacéutico coordinador de las nuevas tecnologías para asegurar el correcto desempeño de sus funciones se encuentran los siguientes (52):

- Conocimiento de los circuitos del hospital que afectan a la farmacoterapia, de sistemas de información y de programas informáticos, para determinar si el *software* disponible funciona correctamente con el fin de explotar datos adecuadamente.
- Conocer cómo influye la utilización de los SAD en la práctica diaria para identificar áreas de mejora.

- Conocimientos de seguridad en el proceso de utilización de medicamentos y de métodos de evaluación de la calidad.
- Capacidad de organización y comunicación.

CONTROL DE ACCESO A LOS SAD Y RESTRICCIONES EN FUNCIÓN DE LA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA PREVIA

Se debe facilitar la validación farmacéutica de las órdenes médicas antes de la primera dispensación. No obstante, a veces se ha demostrado que el retraso en la administración de la primera dosis puede ser contraproducente (56) y la validación farmacéutica previa no es posible. El límite al acceso de medicación sin validación farmacéutica debe ser previamente previsto, consensuado y aprobado por el centro. La ASHP recomienda que el acceso a la medicación del SAD quede limitado a las siguientes situaciones (53):

- Cuando la orden médica ha sido previamente revisada y validada por un farmacéutico.
- Cuando el medicamento haya sido aprobado para su uso por la Comisión correspondiente y se haya llegado al acuerdo de que existe riesgo mínimo en su utilización.
- Cuando la situación clínica del paciente requiere administración urgente del medicamento y el beneficio supera los posibles riesgos.
- Cuando la medicación administrada está directamente supervisada por un médico responsable.

Es muy importante establecer un sistema de seguridad de los SAD para obtener un adecuado control de la medicación ubicada fuera del Servicio de Farmacia y desarrollar procedimientos para asegurar la retirada adecuada de medicamentos del SAD y disminuir el riesgo de daño asociado a la administración de un medicamento erróneo. Para ello se recomienda establecer un proceso claro de asignación de claves con la organización y actualizar

periódicamente las bases de datos para eliminar claves obsoletas (54).

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica: SAD aplicados a pediatría

La implantación de un SAD en una unidad pediátrica sigue la misma política que en una unidad de adultos y presenta iguales ventajas e inconvenientes, siendo todo lo que se ha expuesto anteriormente aplicable a este ámbito (7). No obstante, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Hay que limitar el número de presentaciones de un mismo principio activo: en este sentido se ha de evitar almacenar en un mismo SAD las presentaciones farmacéuticas de adultos y pediátricas con el fin de evitar errores de administración. Existen fármacos con presentaciones pediátricas que tienen diferente concentración que la destinada a adultos. Si ambas están almacenadas en el SAD, pueden confundirse y dar lugar a errores; se han descrito errores con presentaciones de diferentes concentraciones de paracetamol y digoxina en este sentido (57). En caso de almacenar diferentes concentraciones de un mismo principio activo, se recomienda la parametrización de alertas que alerten al personal de enfermería en el caso de utilización de una concentración diferente a la pediátrica. Se recomienda usar un SAD exclusivamente para pediatría y no compartirlo con unidades de adultos. En unidades como urgencias, si no es posible disponer de varios dispositivos, la medicación pediátrica se debe almacenar en cajones exclusivos.
- Se ha de limitar el número de dosis disponibles, al menos en el caso de medicamentos de alto riesgo. Se ha descrito el caso de muerte de un paciente tras la administración de 10 veces la dosis de colchicina intravenosa prescrita. La prescripción original indicaba la administración de 1,0 mg y el punto decimal no se veía con claridad. La enfermera fue capaz de retirar las 10 am-

pollas de 1 mg necesarias para cargar la dosis fatal (57).

El Servicio de Farmacia debe trabajar junto con el personal de enfermería para determinar las concentraciones más adecuadas que se han de almacenar y en qué cantidad.

- Es recomendable establecer alertas de dosis máximas que avisen a la enfermera cuando retira del SAD dosis por encima del límite establecido.
- La validación farmacéutica previa a la dispensación es, si cabe, más importante en la población pediátrica que en la adulta debido al incremento de riesgo de errores en este grupo de pacientes. Se debe estandarizar en qué situaciones se puede retirar medicación del SAD sin validación previa y establecer medidas de revisión en estas situaciones para disminuir al máximo la posibilidad de error (57). Sería deseable que el sistema alertara al farmacéutico si ya se ha retirado alguna dosis previa a su validación.
- La implantación de SAD en pediatría puede conllevar una disminución de la utilización de medicamentos en unidosis. Las dosis infantiles casi siempre son individualizadas y muy raramente se administran formas farmacéuticas completas. En ocasiones, al disponer de presentaciones comerciales en unidosis en el SAD, la enfermera necesita calcular la fracción que se va a administrar; en este caso sería recomendable la revisión por parte de un segundo profesional antes de la administración (7).
- En el caso de conservar en el SAD jeringas orales, fracciones de comprimidos, papelillos o fórmulas magistrales, hay que considerar las condiciones de conservación, las ventajas y los inconvenientes que supone su introducción en los SAD. La conexión de estos sistemas con los programas informatizados de prescripción y validación permite tener actualizados los medicamentos del SAD en función

del perfil farmacoterapéutico del paciente, si bien podría suponer un problema en unidades de alta rotación de pacientes, en las que se requiere la administración urgente de medicaciones, como Servicios de Urgencia o de Cuidados Intensivos Pediátricos. Algunos centros optan por combinar el SAD con un sistema de dispensación en dosis unitarias para determinados medicamentos con margen terapéutico estrecho (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hidrato de cloral, digoxina, etc.) (58). También se pueden estandarizar las presentaciones, etiquetándolas con mensajes de alerta; por ejemplo: Atención, la dosis del paciente puede no coincidir con la total de esta presentación, de tal manera que el personal de enfermería entienda que puede tener que desecher parte del producto antes de la administración.

- Los medicamentos de administración parenteral normalmente requieren un acondicionamiento o dilución antes de su administración para adecuar la dosis. En un estudio observacional realizado en EE. UU. se comprobó que casi el 75% de los hospitales entrevistados almacenaba tanto los medicamentos parenterales preparados directamente para la administración como aquellos que requieren una activación previa en SAD. Las razones principales que conllevaban a la decisión de incluirlos o no en estos dispositivos eran la estabilidad del preparado, la frecuencia de uso y la eficiencia (59). Las preparaciones de empleo más frecuentes y estables y con dosis más estandarizadas son candidatas a introducirse en los SAD. Los medicamentos reconstituídos con poca estabilidad pueden ser elaborados en el Servicio de Farmacia o en la unidad clínica correspondiente pero no son candidatas a introducirse en los SAD; se pueden mantener circuitos de dispensación paralelos para estos productos. Es labor del farmacéutico seleccionar qué preparaciones se incluyen en el SAD y cuáles no basándose en las características del medicamento, de los propios pacientes y de la política de utilización de medicamentos del centro.

En conclusión, aunque la bibliografía referente al uso de SAD en unidades pediátricas es muy limitada, estos sistemas pueden reducir los errores de administración y utilizados adecuadamente favorecer la seguridad del paciente y optimizar el proceso de dispensación de los medicamentos. El farmacéutico debe conocer las peculiaridades que conlleva la utilización de medicamentos en esta población y liderar la detección de posibles riesgos que puedan surgir del uso de estos sistemas, la búsqueda de estrategias para eliminarlos o disminuirlos al máximo y colaborar con el resto de los profesionales sanitarios en la implantación de estas mejoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. **McConnel WE, Barker KN, Garry LF.** Centralized unit dose dispensing: report of a study. *Am J Hosp Pharm.* 1961; 18: 531-41.
2. **Chlebek MH.** Dispensing direct to the patient. *Am J Hosp Pharm.* 1966; 23: 581.
3. **Shwartz N, Sturdavant MA.** A system of packaging and dispensing drugs in single doses.
4. **Barker KN, McConnel WE.** The problems of detecting medication errors in hospital. *Am J Hosp Pharm.* 1962; 19: 361-69.
5. **Kaushal R, Barker KN, Bates DW.** How can information technology improve patient safety and reduce medication errors in children's health care? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155: 1002-7.
6. **Koren G, Barzilay Z, Modan M.** Errors in computing drug doses. *Can Med Assoc J.* 1983;129:721-3.
7. **Levine SR, Cohen MR, Blanchard NR, Frederico F, Maggelli M, Lomax C, et al.** Guidelines for preventing medication errors in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2001; 6: 426-42.
8. **Kaushal R, Bates DW, Landrigan C.** Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001; 285: 2114-21.
9. **Crowley E, Williams R, Cousins D.** Medication errors in children: a descriptive summary of medication error reports submitted to the United States Pharmacopeia. *Curr Ther Res.* 2001; 26: 627-40.
10. **Vincer MJ, Murray JM, Yuill A, Allen AC, Evans JR, Stinson DA.** Drug errors and incidents in a neonatal intensive care unit: a quality assurance activity. *Am J Dis Child.* 1989; 143: 737-40.
11. **Bates DW.** Using information technology to reduce rates of medication error in hospital. *Br Med J.* 2000; 320: 788-91.
12. **Gerstle RS, Lehmann CU. Council on Clinical Information Technology.** Electronic prescribing systems in pediatrics: the rationale and functionality requirements. Technical Report. *Pediatrics* (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-0889. doi:10.1542/peds.2007-0889.
13. **Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR.** Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics.* 2004; 113: 59-63.
14. **Lehmann CU, Conner KG, Cox JM.** Preventing provider errors: online total parenteral nutrition calculator. *Pediatrics.* 2004; 113: 748-53.
15. **Del Beccaro MA, Jeffries, Eisenberg MA, Harry ED.** Computerized provider order entry implementation: no association with increased mortality rates in an intensive care unit. *Pediatrics.* 2006; 118: 290-5.
16. **Karadeniz G, Cakmakci A.** Nurses' perceptions of medication errors. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2002;22: 111-16.
17. **Grupo evaluación nuevas tecnologías (TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.** Prescripción electrónica asistida (PEA). Disponible en: <http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/pea.pdf>.
18. **American Society of Health-System Pharmacists.** ASHP guidelines on pharmacy planning for implementation of computerized provider order-entry systems in hospitals and health systems. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011; 68: 9-31.
19. **Council on Clinical Information Technology.** Electronic prescribing systems in pediatrics: the rationale and functionality requirements. Policy Statement. *Pediatrics.* 2007; 119: 1229-31.
20. **Rubio Fernández M, Aldaz Francés R, García Gómez C, Valladolid Walsh A.** Características de la prescripción electrónica asistida en hospitales españoles. *Farm Hosp.* 2005; 29: 236-40.
21. **Ferranti JM, Horvath MM, Jansen J, Schellenberger P, Brown T, DeRienzo CM.** Using a computerized provider order entry system to meet the unique prescribing needs of children: description of an advanced dosing model. *BMC Medical Informatics and Decision Making,* 2011. Disponible en: 11:14 doi:10.1186/1472-6947-11-14.

22. Holdsworth MT, Fichtl RE, Raisch DW, Hewryk A, Beh-ta M, Mendez-Rico E. Impact of computerized prescriber order entry on the incidence of adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2007; 120: 1058-66. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/5/1058>.
23. Vaidya V, Sowan AK, Mills ME, Soeken K, Gaffoor M, Hilmas E. Evaluating the safety and efficiency of a CPOE system for continuous medication infusions in a pediatric ICU. Washington DC: AMIA 2006 Symposium Proceedings. p. 1128.
24. Escrivá A, Cervera M, Martínez I, Crespi M, Jiménez C, Delgado O, et al. De la prescripción manual a la prescripción informada. *Farm Hosp*. 2002; 131: 42-8.
25. Van Rosse F, Maat B, Rademaker CM, Van Vught AJ, Egberts AC, Bollen CW. The effect of computerized physician order entry on medication prescription errors and clinical outcome in pediatric and intensive care: a systematic review. *Pediatrics*. 2009; 123: 1184-90.
26. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RS, Watson RS, Nguyen TC. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics*. 2005; 116: 1506-12.
27. Keene A, Ashton L, Shure D, Napoleone D, Kataly C, Bellin E. Mortality before and after initiation of a computerized physician order entry system in a critically ill pediatric population. *Pediatr Crit Care Med*. 2007; 8: 268-71.
28. Fontan JE, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. *Pharm World Sci*. 2003; 25: 112-7.
29. Kadmon G, Bron-Harlev E, Nahum E, Schiller O, Haski G, Shonfeld T. Computerized order entry with limited decision support to prevent prescription errors in a PICU. *Pediatrics*. 2009; 124: 935-40.
30. Fontan JE, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. *Pharm World Sci*. 2003; 25: 112-7.
31. Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci*. 1998; 20: 178-82.
32. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Events in pediatric inpatients prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug. *Pediatrics*. 2003; 111: 722-9.
33. Napal V, González M, Ferrándiz JR. Dispensación con intervención previa del farmacéutico. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap2611.pdf>.
34. American Society of Health System Pharmacist. ASHP statement of unit dose drug distribution. Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/DistribStUnitDose.aspx>
35. American Society of Health System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on hospital drug distribution and control. *Am J Hosp Pharm*. 1980; 37: 1097-103.
36. Beso A, Franklin BD, Barber N. The frequency and potential causes of dispensing errors in a hospital pharmacy. *Pharm World Sci*. 2005; 27: 182-90.
37. Bohand X, Simon L, Perrier E, Mullot H, Lefeuvre L, Plotton C. Frequency, types, and potential clinical significance of medication-dispensing errors. *Clinics*. 2009; 64: 11-6.
38. Abad Sazatornil MR, Carcelén Andrés J, Aibar Remón C, Arrieta Navarro R, Gómez Barrera M, Agustín Fernández MJ. Errores de medicación asociados al sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. Concordancia entre observadores. *Rev Calidad Asistencial*. 2007; 22: 310-6.
39. Bermúdez AN, Maestre MV. Formulación magistral en pediatría. En: Herrera Carraza J (ed.). *Atención farmacéutica en pediatría*. Elsevier: Madrid; 2007. p. 117-32.
40. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines for single unit and unit dose packages of drug. *Am J Hosp Pharm*. 1977; 36: 170.
41. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines for repackaging oral solids and liquids in single unit and unit dose packages. *Am J Hosp Pharm*. 1983; 40: 451-2.
42. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on single unit and unit dose packages of drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1985; 42: 378-9.
43. Recomendaciones de la SEFH sobre el reenvasado de medicamentos sólidos y líquidos orales. *Boletín Oficial de la SEFH*. Tomo XXI, 80. Abril-junio 1997.
44. Baldwin JN, Wedemeyer HF. Oral syringe use survey. *Hosp Pharm*. 1980; 15: 453-6.
45. Trissel LA. *Trissel's stability of compounded formulations*. 4.ª ed. APhA: Washington; 2009.
46. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

- 47. Sistemas automatizados de dispensación de medicamentos en unidades clínicas (dosis unitaria automatizada) [monografía de Internet].** Grupo evaluación nuevas tecnologías (TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [Consultado el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/sad.pdf>.
- 48. Follow ISMP Guidelines to safeguard the desing and the use of automated dispensing cabinets (ADCs) [monografía en internet].** Institute for Safe Medication Practices (ISMP); 2009. [Consultado el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20090212.asp>.
- 49. Amber J. Lucas.** Improving medication safety in a neonatal intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004; 61: 33-7.
- 50. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ.** ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2008. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66: 926-46.
- 51. Álvarez Díaz AM, Delgado Silveira C, Pérez Menéndez-Conde R, Pintor Recuenco R, Gómez de Salazar López de Silanes E, Serna Pérez J, et al.** Nuevas tecnologías aplicadas al proceso de dispensación de medicamentos. Análisis de errores y factores contribuyentes. *Farm Hosp.* 2010; 34: 59-67.
- 52. Bermejo Vicedo T; grupo TECNO.** Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario. *Farm Hosp.* 2010; 34: 56-8.
- 53. American Society of Health-System Pharmacists.** ASHP Guidelines on the safe use of automated medication storage and distribution devices. *Am J Health-Syst Pharm.* 1998; 55: 1403-7.
- 54. Guidance on the Interdisciplinary Safe Use of Automated Dispensing Cabinets [monografía de internet].** Institute for Safe Medication Practices (ISMP); 2008. [Consultado el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ismp.org/tools/guidelines/ADC_Guidelines_Final.pdf.
- 55. Skibinski KA, White BA, Lin LI, Dong Y, Wu W.** Effects of technological interventions on the safety of a medication-use system. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007; 64: 90-6.
- 56. Martin CA, Armitstead JA, Mynatt RP, Hoven AD.** Moving antimicrobial stewardship from restriction to facilitation. *Am J Health-Syst Pharm.*
- 57. Paparella S.** Automated Medication Dispensing Systems: Not Error Free. *Journal of Emergency Nursing* 2006; 32: 71-4.
- 58. Aparicio Cueva M.** Atención farmacéutica especializada en pacientes pediátricos. [Monografía de internet] Formación continuada para farmacéuticos de hospital; Fundación Promedic. [acceso 10 marzo 2011]. Disponible en: <http://www.fundacionpromedic.org/estudios-universitarios/farmacia/ensenanza-continuada/activitats/curso4/libro3/cap3.pdf>.
- 59. Fanikos J, Erickson A, Munz KE, Sanborn MD, Ludwig BC, Van Hassel T.** Observations on the use of ready-to-use and point-of-care activated parenteral products in automated dispensing cabinets in US hospitals. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007; 64: 2037-2043.

MEDICAMENTOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Begoña Feal Cortizas y Martina Lema Oreiro

Introducción	121	Atención farmacéutica: criterios de utilización de medicamentos en el embarazo	128
Medicamentos y embarazo	121	Valoración del riesgo teratogénico	128
Cambios fisiológicos durante el embarazo	122	Líneas de actuación	129
Absorción y distribución	122	Detección e identificación de efectos teratogénos	130
Metabolismo	122	Carencias de información sobre medicamentos y embarazo	131
Eliminación	122	Terapia fetal	131
Factores placentarios que influyen en la transferencia de fármacos	122	Medicamentos y lactancia	131
Difusión pasiva	122	Factores que determinan la excreción de medicamentos en la leche materna	132
Difusión facilitada	123	Métodos para calcular la exposición a un medicamento	133
Transporte activo	123	Atención farmacéutica: utilización de medicamentos durante la lactancia	136
Fagocitosis y pinocitosis	123	Recomendaciones para minimizar la exposición del lactante al medicamento	136
Medicamentos y riesgo de teratogenicidad	123	Medicamentos utilizados habitualmente durante la lactancia	136
Efecto de la enfermedad materna y su tratamiento en el feto	124	Bibliografía	139
Epilepsia	124		
Diabetes	125		
Hipertiroidismo e hipotiroidismo	125		
Hipertensión arterial	125		
Enfermedad tromboembólica	125		

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo el feto se expone a numerosos medicamentos y otros compuestos a través de la transferencia placentaria y el lactante a través de la leche materna. Los efectos de los medicamentos en el feto y en el lactante dependen de numerosos factores, que incluyen el medicamento administrado, la cantidad del que atraviesa la placenta y pasa a la leche materna, la distribución, el metabolismo y la excreción del medicamento, si es un tratamiento en monoterapia o politerapia, el perfil genético de la madre o el niño en relación con los medicamentos recibidos, etc.

En cualquier caso, el factor principal es el peligro potencial para el feto o el lactante, sin olvidar el efecto negativo que puede producirse si a la madre se le retira un tratamiento que puede resultar esencial para controlar su enferme-

dad, produciendo su exacerbación. De esta manera, cuando hay que tomar la decisión de tratar o no una determinada situación clínica en la madre, surge la pregunta: ¿el beneficio que se espera alcanzar supera el riesgo potencial al que se somete al embrión, feto o lactante? (1).

MEDICAMENTOS Y EMBARAZO

Se estima que un 75-86% de las embarazadas utilizan algún medicamento (2). La media de medicamentos recibidos antes del embarazo es de 2,6, pero esta cifra aumenta de forma significativa, siendo la media en el segundo trimestre de 3,3 y en el tercero de 4,1. Este elevado número y su potencial de producir efectos tóxicos hacen necesario disponer de información precisa que garantice que el beneficio obtenido con un determinado tratamiento supere los riesgos potenciales a los que se somete al feto (3).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO

Las peculiaridades fisiológicas del embarazo pueden afectar al comportamiento farmacocinético, farmacodinámico y toxicológico de los medicamentos. El primer análisis farmacocinético mostró que las mujeres embarazadas excretan mayores cantidades no metabolizadas de promazina y meperidina que los controles, no embarazadas, lo que indica que el metabolismo durante el embarazo está disminuido. Estudios posteriores notificaron que ciertas enzimas hepáticas están inducidas, por lo que algunos anticonvulsivantes presentan concentraciones plasmáticas disminuidas durante la gestación.

Los cambios fisiológicos empiezan durante el segundo trimestre y continúan durante el tercero.

Absorción y distribución

En general la absorción y el grado de distribución de los medicamentos están incrementados durante el embarazo debido al incremento del flujo sanguíneo a nivel intestinal, disminución de pH, descenso en la velocidad de vaciado gástrico y de la motilidad intestinal. Ciertas proteínas plasmáticas están disminuidas, como la albúmina, por lo que la fracción de medicamento libre aumenta. Se produce un incremento del volumen plasmático, del agua total corporal y de la grasa corporal, lo que facilita la distribución de sustancias hidrosolubles y liposolubles.

Metabolismo

La actividad del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6 está incrementada, pero la enzima responsable del metabolismo de aproximadamente la mitad de los agentes farmacológicos, CYP1A2, se halla disminuida. Las enzimas extrahepáticas como la colinesterasa están disminuidas. Se ha visto que las bases genéticas de cada individuo influyen en el metabolismo de los fármacos, ya que aproximadamente un 10-20% de la población se encuentra genéticamente predispuesta a menor actividad enzimá-

tica y el metabolismo podría estar todavía más atenuado durante el embarazo.

Eliminación

A nivel renal se encuentran incrementados el flujo sanguíneo (60-80%), el grado de filtración glomerular (50%) y la secreción y reabsorción tubular (20%), lo que conlleva que los medicamentos que se eliminan a este nivel aumentan su aclaramiento. La función pulmonar está incrementada un 50%, por lo que es una importante ruta de eliminación de medicamentos y sus metabolitos (4, 5).

Se requieren más estudios para determinar la extensión de los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren en el embarazo y que pueden alterar la biodisponibilidad de los medicamentos.

FACTORES PLACENTARIOS QUE INFLUYEN EN LA TRANSFERENCIA DE FÁRMACOS

La placenta es un sistema único que separa la sangre de dos individuos diferentes y proporciona oxígeno y nutrientes al feto. Los medicamentos administrados a la madre pueden alcanzar al feto en mayor o menor medida, excepto que se destruyan o alteren durante el trayecto o que su masa molecular o su liposolubilidad impidan o limiten el paso a través de la placenta.

Después de 16 semanas de gestación la placenta reduce su grosor debido a la desaparición de la capa citotrofoblástica, lo que hace que la permeabilidad resulte mayor en la embarazada a término comparada con la pretérmino. El paso de los medicamentos a través de la placenta puede ocurrir por varios mecanismos (6):

Difusión pasiva

Muchos medicamentos atraviesan la placenta por difusión simple. Depende del gradiente de concentración entre el flujo materno y fetal, la superficie de la membrana y el espesor de la barrera placentaria. La constante de difusión del medicamento depende de sus características físico-químicas: peso molecular, pKa, liposolubili-

dad y grados de ionización y de unión a proteínas. Las moléculas de bajo peso molecular (inferiores a 600 daltons), no ionizadas y liposolubles atraviesan fácilmente la barrera placentaria, aunque hay algunas excepciones, como la ampicilina y la metililina, que pasan fácilmente a través de la placenta a pesar de su alto grado de ionización.

Difusión facilitada

Ocurre por un gradiente de concentración. Es inhibida por análogos competitivos y saturable. La glucosa, las cefalosporinas, el ganciclovir y los corticoides atraviesan la placenta por este mecanismo.

Transporte activo

Ocurre contra un gradiente de concentración, se necesita energía y es saturable. Los aminoácidos esenciales y la excreción de xenobióticos desde el feto hasta la circulación materna utilizan este mecanismo.

Fagocitosis y pinocitosis

Son mecanismos poco frecuentes. Los medicamentos son invaginados hacia el interior de la membrana celular y transferidos a su lado opuesto.

MEDICAMENTOS Y RIESGO DE TERATOGENICIDAD

Un 2-4% de los recién nacidos presenta algún defecto en el nacimiento, cifra que puede aumentar en los meses posteriores cuando los defectos en el sistema nervioso central o las alteraciones en algún órgano salen a la luz. Tan sólo el 1-2% de estos defectos es atribuible a la exposición materna a algún medicamento; el 20-25% se atribuye a factores genéticos, el 2-5% a aberraciones cromosómicas, el 2-3% a infecciones (p.e., la rubéola), el 1-2% a factores maternos (p.e., la diabetes), el 9% al abuso de alcohol y el 65% es de origen desconocido (7). A la vista de estos datos, parece que la frecuencia de malformaciones atribuidas a los medicamentos resulta baja (0,8/1.000 nacidos vivos), pero hay que considerar que no ha disminuido a lo largo de los años, por lo que su importancia relativa va en aumento.

El momento en el que se produce la exposición es importante. La exposición in utero a un medicamento puede dividirse en tres períodos de desarrollo fetal:

- Primera fase: embriogénesis, desde la fertilización hasta la implantación. En esta fase puede ocurrir un efecto de "todo o nada", de forma que un fármaco puede afectar de tal modo a la implantación del embrión que provoque el aborto espontáneo o puede permitir la progresión del embarazo.
- Segunda fase: organogénesis, que transcurre de la segunda a la octava semana de gestación. Hasta el día 55 se produce la mayor parte de la organogénesis y la organización tisular, por lo que se trata del período de máxima susceptibilidad a efectos teratogénicos por agentes externos, como los fármacos. La exposición en este momento afecta a los órganos que se están formando, como el corazón y el tubo neural. Cerca del final de este período pueden afectarse el paladar y el oído.
- Tercera fase o período fetal: va desde la octava semana hasta el parto y en ella los efectos teratogénicos son menores.

En general la exposición en el primer trimestre se asocia con incremento en la probabilidad de malformaciones. En el segundo y tercer trimestre aumenta el riesgo de retrasos en el crecimiento o alteraciones a nivel intelectual.

Los efectos teratogénicos son, según la OMS, los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tarde. Estas alteraciones pueden ser estructurales (focomelia), retraso en el desarrollo o alteraciones funcionales que pueden detectarse de forma tardía. Los agentes teratogénicos actúan de forma irreversible alterando el crecimiento, la estructura o la función del feto o embrión en desarrollo.

<p>Medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes (warfarina), antiepilépticos (valproato y fenobarbital), ácido retinoico <p>Factores maternos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus insulino-dependiente, ingesta excesiva de alcohol, consumo de tabaco <p>Infecciones intrauterinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis, rubéola, varicela <p>Metales pesados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mercurio, plomo <p>Radiación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticanceroso (no incluye diagnóstico por rayos X) <p>Pruebas durante el embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muestra de vellosidades coriónicas, dilatación y legrado, inyección intracitoplasmática de semen <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertermia, hipotensión, inhalación excesiva de gasolina, etc.

Tabla 1. *Agentes teratógenos. Ejemplos*

Los agentes teratógenos incluyen virus (rubéola, citomegalovirus, coriomeningitis linfocitaria, etc.), factores ambientales (hipertermia, irradiación, etc.), productos químicos (mercurio, alcohol, etc.) y medicamentos (talidomida, inhibidores del sistema renina-angiotensina, isotretinoína y warfarina, entre otros) (8).

En la tabla 1 se definen las distintas categorías de agentes teratógenos con algunos ejemplos (9).

Aunque en general se recomienda evitar la exposición a cualquier tipo de medicación durante el embarazo, en determinadas situaciones clínicas se requiere tratamiento farmacológico, especialmente en enfermedades crónicas o situaciones clínicas de riesgo derivadas del propio embarazo para evitar exacerbaciones de la enfermedad en la madre o complicaciones graves para el feto: epilepsia, trastornos psicóticos, hipertensión, diabetes, infecciones, anemia, eclampsia, náuseas y vómitos, cardiopatías, hipertiroidismo, etc.

EFECTO DE LA ENFERMEDAD MATERNA Y SU TRATAMIENTO EN EL FETO

Determinadas situaciones clínicas por sí mismas pueden incrementar el riesgo fetal, como la hipertensión o el cáncer, factores causantes de crecimiento intrauterino retardado. La epilepsia o la diabetes mellitus aumentan la probabilidad de malformación fetal. Para tratar algunas de estas enfermedades es necesario utilizar medicamentos con potencial teratogénico, ya que el beneficio para la madre resulta superior al efecto teratogénico en el feto. Entre ellas merecen especial atención las siguientes patologías:

Epilepsia

Es la enfermedad neurológica más frecuente durante el embarazo y requiere tratamiento continuado, ya que aproximadamente un tercio de las pacientes sufre un incremento en las convulsiones, lo que provoca mayor riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto. El riesgo de malformaciones es 2-3 veces superior a la población general y, aunque la causa es multifactorial (la propia enfermedad, cierta predisposición genética o estados carenciales inducidos por antiepilépticos, como déficit de ácido fólico), los antiepilépticos son potencialmente responsables, especialmente si se usan en politerapia o en dosis altas. La carbamazepina y el ácido valproico presentan un riesgo del 1% de defectos del tubo neural. La información sobre los nuevos antiepilépticos no permite establecer su seguridad respecto a los primeros. En general los beneficios de los antiepilépticos son superiores a los riesgos derivados del abandono de la medicación en la embarazada. Se recomienda considerar los siguientes aspectos:

- Monitorizar los niveles plasmáticos.
- Emplear la dosis mínima eficaz.
- Considerar el descenso del nivel de albúmina en el embarazo (p.e., se incrementa la fracción de fenitoína libre).

- Comunicar a los neonatólogos si una paciente ha sido tratada con antiepilépticos, pues pueden afectar a los factores de coagulación dependientes de la vitamina K del neonato.

Diabetes

Esta enfermedad se ha reconocido desde hace muchos años como un problema importante tanto para la madre como para el feto. La prevalencia es del 3-10% y la diabetes gestacional representa el 90% de este grupo. Un embarazo complicado con diabetes tiene un riesgo significativo de complicaciones: aborto espontáneo, preeclampsia, parto prematuro, hidramnios, infecciones, etc. Este riesgo está en relación con el control de la glucemia. La supervivencia fetal resulta igual a la población general, siempre que se controle adecuadamente la glucosa. La dieta se considera el tratamiento estándar y la insulina es la terapia que se aconseja en la actualidad para tratar la diabetes durante el embarazo debido a su eficacia para mantener un control estricto, ya que no atraviesa la placenta.

Los hipoglucemiantes orales se convirtieron en foco de atención porque la diabetes gestacional se caracteriza por la resistencia a la insulina. Aunque pasan la placenta, diversos estudios retrospectivos no han mostrado incremento en malformaciones. Se realizó un estudio clínico aleatorizado y controlado con gliburida frente a insulina. Los dos grupos controlaron satisfactoriamente la glucemia y las evoluciones perinatales de los niños fueron similares. Parece que la gliburida se puede utilizar de forma segura y efectiva para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional (10).

Hipertiroidismo e hipotiroidismo

Algunas malformaciones se han relacionado con hipertiroidismo sin tratar, por lo que se debe administrar la dosis más baja posible para el control de la madre. El objetivo del tratamiento en el embarazo es mantener a la madre ligeramente hipertiroides para minimizar la exposición fetal.

El propiltiouracilo y el metimazol atraviesan la placenta y pueden producir cierto grado de bocio fetal. El metimazol se ha relacionado con aplasia cutánea, por lo que en ocasiones se prefiere el uso de propiltiouracilo, aunque no hay un acuerdo universal.

En lo que se refiere al hipotiroidismo materno, se asocia a bajo peso al nacer, preeclampsia o desprendimiento de placenta, por lo que se recomienda ajustar la dosis de tiroxina monitorizando la función tiroidea a lo largo del embarazo. La levotiroxina es compatible con todas las etapas de la gestación.

Hipertensión arterial

La metildopa y la hidralazina se emplean habitualmente en el tratamiento de la hipertensión arterial. Con los β -bloqueantes (propranolol, labetalol y metoprolol) no se han descrito efectos teratogénicos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como enalapril y captopril, están relacionados con la aparición de displasia tubular renal e hipoplasia de la bóveda craneal cuando se administran en el segundo y el tercer trimestres. Estos efectos también pueden ocurrir con los inhibidores de la angiotensina II (losartán, candesartán, eprosartán, etc.), por lo que no se recomienda su uso.

Enfermedad tromboembólica

La warfarina y los derivados cumarínicos se han relacionado con embriopatía, defectos del SNC, aborto espontáneo, muerte intrauterina, hemorragia, hipoplasia nasal, etc. El tratamiento alternativo es la heparina, que no atraviesa la placenta debido a su gran tamaño y a su carga negativa. Las heparinas de bajo peso molecular ofrecen ventajas evidentes sobre la convencional: no atraviesa la placenta, es posible administrarla una vez al día y presenta menor riesgo de complicaciones trombopénicas inducidas por heparina y de complicaciones hemorrágicas en el momento del parto (11, 12).

GRUPO TERAPÉUTICO/ SITUACIÓN CLÍNICA	PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA	CONTRAINDICADO
Analgésicos	Paracetamol	Opiáceos	AINE > 48 h
Antitiroideos	Propiltiouracilo	Metimazol	I-131
Antiacné	Tratamiento tópico Peróxido de benzoilo Clindamicina Eritromicina Metronidazol		Isotretinoína
Antiarrítmicos	Adenosina β-bloqueantes Bloqueantes canales del calcio Digoxina	Flecainida	
Antiasmáticos	B2 agonistas Corticosteroides inhalados	Corticosteroides Anticolinérgicos Metilxantinas Inhibidores Leucotrienos	
Antibióticos	Penicilinas Cefalosporinas Macrólidos	Sulfonamidas Trimetoprim Nitrofurantoína Metronidazol Gentamicina Clindamicina	Tetraciclina Doxiciclina Quinolonas
Anticoagulantes	Heparina HBPM		Warfarina Cumarínicos
Antiepilépticos	Lamotrigina Gabapentina	Ácido valproico Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	
Antidepresivos	ISRS Antidepresivos tricíclicos	Duloxetina Benzodiazepinas	
Antidiabéticos	Insulina Gliburida	Metformina	
Antidiarreicos	Loperamida		
Antieméticos	Piridoxina Doxilamina Antiácidos	Metoclopramida Prometazina Ondansetron	
Antifúngicos	Imidazoles tópicos	Nostatina Fluconazol	
Antihipertensivos	Metildopa Labetalol Nifedipina	Propranolol Atenolol Diuréticos Hidralazina	IECA
Antiinflamatorios	Corticosteroides		
Antimigrañosos	Paracetamol	Paracetamol + codeína Paracetamol + cafeína Opioides ISRS	AINE > 48 h
Antipsoriásicos	Calcipotriol tópico Ciclosporina A		Retinoides Metotrexato

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos recomendados en primera línea, segunda línea y contraindicados (adaptado de 13, 14, 17)

GRUPO TERAPÉUTICO/ SITUACIÓN CLÍNICA	PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA	CONTRAINDICADO
Antipsicóticos	Haloperidol	Olanzapina Quetiapina Risperidona	
Antivirales	Aciclovir	Valaciclovir Famciclovir	
Tuberculostáticos	Isoniazida	Rifampicina Etambutol Pirazinamida	Estreptomicina
Ansiolíticos	Zolpidem Antihistamínicos	Benzodiazepinas	
Laxantes	Semillas de plantago Metilcelulosa	Lactulosa Sorbitol Glicerina	
Reflujo gastroesofágico/ úlcera péptica	Antiácidos: hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico	Ranitidina Sucralfato Lansoprazol Pantoprazol	Misoprostol
Inmunosupresores	Glucocorticoides Azatioprina Ciclosporina Tacrolimus		Micofenolato Mofetilo Sirolimus Ciclofosfamida Leflunomida
Enfermedad inflamatoria intestinal	Ácido 5-amino salicílico	Sulfasalazina Corticosteroides Metronidazol	
Gripe/bronquitis	Paracetamol Descongestivos Codeína Dextrometorfano	Antibióticos	
Colestasis intrahepática	Antihistamínicos Ácido ursodeoxicólico Colestiramina	Fenobarbital	
Neumonía	Paracetamol Eritromicina Azitromicina Ceftriaxona		
Drogodependencia	Metadona	Benzodiazepinas Parches de nicotina Bupropion	Antabús
Infección respiratoria alta	Paracetamol Descongestivos	Ipratropio	
Sinusitis	Amoxicilina-clavulánico Cefuroxima Suero salino nasal Corticoides nasal		
Rinitis	Suero salino nasal Corticoides nasal Ipratropio		

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla 2 (cont). *Ejemplos de medicamentos recomendados en primera línea, segunda línea y contraindicados (adaptado de 13, 14, 17)*

En la tabla 2 se recogen ejemplos de los medicamentos recomendados en situaciones clínicas relativamente frecuentes que pueden presentarse a lo largo del embarazo.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA: CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO

Valoración del riesgo teratogénico

Como norma general debe evitarse el consumo de medicamentos innecesarios durante el embarazo. Si la situación clínica lo requiere hay que valorar el binomio beneficio-riesgo basándose en el diagnóstico, la necesidad del tratamiento, el beneficio que representa para la madre y el riesgo teratogénico o de otros efectos adversos en el feto. Si se instaura el tratamiento se ha de elegir el medicamento con mejor perfil beneficio-riesgo dentro del grupo terapéutico. Según el riesgo teratogénico en animales y humanos se han desarrollado diversas clasificaciones. En España la más usada es la de la FDA, que distingue cinco categorías: las A y B se consideran seguras en humanos; la C no ha mostrado definitivamente ser peligrosa en fetos humanos, pero se debe tener precaución en su prescripción; la D presenta evidencia de riesgo fetal en humanos basándose en estudios controlados, si bien los beneficios del tratamiento pueden pesar más que el riesgo; y la X encuadra medicamentos contraindicados, ya que en estudios realizados en animales o en humanos han mostrado anomalías fetales y/o existen evidencias de riesgo teratogénico basándose en la experiencia en humanos.

La clasificación de la FDA presenta incertidumbres y es objeto de críticas por su ambigüedad:

- Los estudios en animales son orientativos pero no extrapolables, ya que, por ejemplo, la talidomida no mostró efectos teratogénicos en animales; por el contrario, el ácido acetilsalicílico evidenció efectos teratogénicos y embriocidas en animales (categoría D), pero en estudios controlados en humanos no mostró teratogenia.

- Hay principios activos de uso frecuente en Europa (metamizol y deflazacort) que no se encuentran en ninguna categoría.
- Se precisan datos de alta calidad difícilmente obtenibles, por lo que la mayoría de los medicamentos se asigna a la categoría C, en la que se encuentra aproximadamente el 66% del total.
- Algunos medicamentos clasificados por la FDA en la categoría X pueden estar en otra categoría si se utiliza otra clasificación, como el clomifeno o el estradiol, que se encuentran en la clase X de la FDA y en la B en la clasificación australiana (sin riesgo fetal en estudios en animales) (15).

Existen otras clasificaciones, como la alemana, con 11 grupos, siendo el 1 el de menor riesgo para el feto. En Suecia se estableció otra clasificación donde se consideran seguros medicamentos que se emplean ampliamente sin presentar efectos teratogénicos, aunque no hay estudios controlados que lo demuestren, pero su uso en nuestro medio resulta prácticamente nulo (16).

En las 1.200 monografías de medicamentos recogidas en uno de los manuales más empleados se encontró que tan sólo el 2% se considera del grupo A de la FDA y el 18% del B. La mayor parte se encuadra dentro del grupo C, un 49%, y en el grupo D hay un 22%. En el grupo X se ha incluido el 5,5% del total (17).

El número de medicamentos para los que se ha demostrado un efecto teratogénico en humanos es relativamente pequeño. En algunos el potencial teratogénico resulta elevado, un 20-40% (retinoides y talidomida), pero en otros se observan malformaciones en el 1-2% de los fetos expuestos.

Respecto a algunos medicamentos hubo sospecha de riesgo teratogénico que posteriormente se confirmó que era infundada (benzodiazepinas, β -bloqueantes, corticoides y salicilatos),

pero existen muchos medicamentos utilizados habitualmente de cuyo potencial teratogénico en humanos no hay estudios fiables.

En algunos casos el beneficio del tratamiento puede ser superior al riesgo (antiepilépticos o litio). En la tabla 3 se muestran medicamentos considerados teratogénicos a dosis habituales.

Líneas de actuación

Hay que considerar que muchos embarazos no están planificados (alrededor del 50%) y que el

mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que la mujer embarazada acuda a la visita médica, por lo que lo primero que hay que tener en cuenta es la posibilidad de que cualquier mujer en edad fértil puede estar embarazada (un 5-10% de las mujeres en edad fértil pueden estar embarazadas). Una vez confirmado el embarazo, algunas normas básicas para la utilización de medicamentos en la mujer embarazada son:

- Prescribir tan sólo si es necesario y siempre valorando el beneficio-riesgo.

MEDICAMENTO	ALTERACIÓN EN EL FETO
AINE	Cardíacas, gastrosquisis, aborto (primer trimestre) Cierre prematuro del ductos (segundo y tercer trimestres)
Antabús	Malformaciones congénitas (primer trimestre)
Antiepilépticos: carbamazepina y ácido valproico	Defectos del tubo neural
Antitiroideos (propiltiouracilo y metimazol)	Bocio fetal y neonatal, hipotiroidismo, aplasia cutis (con metimazol)
Citotóxicos	Aborto, malformaciones (primer trimestre) Gónadas hipoplásicas, CIR (segundo y tercer trimestres)
Doxiciclina	Crecimiento óseo (segundo y tercer trimestre)
Estreptomicina	Ototoxicidad (primer trimestre)
Fenitoína	Retraso en el crecimiento, déficit del SNC
IECA	Malformación cardíaca y SNC (primer trimestre) Oligohidramnios, fallo renal, CIR (segundo y tercer trimestres)
Inmunosupresores: micofenolato, sirolimus, ciclofosfamida, leflunomida	Embriopatía (primer trimestre)
Iodo-31	Desarrollo tiroideo (primer trimestre) Desarrollo del SNC (segundo y tercer trimestres)
Litio	Anomalia de Ebstein
Metotrexato	CIR, malformaciones craneales, aborto (primer trimestre) Desarrollo del SNS (segundo y tercer trimestres)
Misoprostol	Aborto, síndrome de Möbius
Quinolonas	Tóxicas para el desarrollo del cartílago
Retinoides	SNC, cardíacas, faciales (primer trimestre) Retraso mental, muerte fetal (segundo y tercer trimestres)
Talidomida	Acortamiento de extremidades, defectos gastrointestinales, cardíacos y renales (primer trimestre)
Tetraciclinas	Manchas dentales (segundo y tercer trimestres)
Vacunas de virus atenuadas	Embriopatía (primer trimestre)
Warfarina	Esqueléticos (primer trimestre) SNC, microhemorragias (segundo y tercer trimestres)

CIR: crecimiento intrauterino retardado; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 3. *Ejemplos de medicamentos que provocan teratogenia a dosis habituales (14, 18)*

- No considerar inocuo ningún medicamento.
- Elegir los medicamentos mejor conocidos y más seguros.
- Evitar el uso de medicamentos de reciente comercialización, ya que pueden presentarse efectos adversos inesperados.
- Emplear la dosis mínima eficaz.
- Considerar los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se producen durante el embarazo y que desaparecen después del parto.
- Realizar monitorización farmacocinética de los medicamentos que presenten estrecho margen terapéutico: digoxina, antiepilépticos, aminoglucósidos, etc.
- Hacer labores educacionales encaminadas a evitar la automedicación.

En la figura 1 se recogen algunas estrategias generales para la prescripción de medicamentos en el embarazo.

Detección e identificación de efectos teratogénos

Se precisa la recogida de datos exhaustiva para establecer la relación causal entre el

medicamento administrado a la mujer embarazada y el efecto teratogénico producido en el feto:

- Historial de embarazos previos, tanto los que fueron abortos como los que llegaron a término o fueron prematuros, así como las incidencias de cada uno (malformaciones, muerte perinatal, etc.).
- Medicamentos ingeridos durante el embarazo y momento en el que se administraron en relación con el desarrollo del feto.
- Profesión y estilo de vida (tabaco, alcohol, drogas, etc.).
- Historia farmacoterapéutica detallada. Ejemplos de cuestiones que se han de formular:
 - ¿Cuándo tomó la medicación?
 - ¿Cuál fue el motivo por el que se le prescribió este medicamento?
 - ¿Durante cuánto tiempo tomó este tratamiento?
 - ¿Consumió algún otro medicamento?

- I. Evitar la politerapia si es posible y recomendar los medicamentos considerados "seguros" para tratar una patología.
- II. Determinar el mejor método para monitorizar el tratamiento (diabetes: glucómetros; hipertensión: monitores portátiles, etc.).
- III. Prestar atención a la enfermedad de base de la madre, no solamente al medicamento que recibe, ya que podrá representar un riesgo adicional para el feto (hipertensión y retraso en el crecimiento fetal, convulsiones y riesgo de convulsiones fetales, lupus sistémico y retraso en el crecimiento fetal, etc.).
- IV. Tener presente que sólo pocos medicamentos están relacionados con defectos específicos (fenitoína, warfarina, alcohol, metotrexato, dietilestilbestrol, ácido retinoico, ácido valproico, carbamazepina, etc.).
- V. La experiencia en humanos en el primer trimestre de embarazo para muchos medicamentos es muy limitada para ser considerado "seguro".
- VI. La madre más sana es la que con mayor frecuencia tiene hijos sanos.

Figura 1. *Estrategias para la prescripción de medicamentos en el embarazo (adaptado de 13).*

CARENCIAS DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS Y EMBARAZO

Algunas de las limitaciones relacionadas con los posibles efectos teratogénicos que puede presentar un medicamento y en las que se necesita realizar más estudios, algunos durante períodos de tiempo prolongados, ya que actualmente todavía se carece de información, son:

- Falta de conocimiento sobre las bases moleculares por las que se producen los efectos teratogénicos fetales, aunque existe alguna excepción:
 - La warfarina inhibe la vitamina K reduciendo la síntesis de factores de coagulación.
 - El propiltiouracilo bloquea la conversión de tiroxina a triiodotironina.
- Efectos epigenéticos: deben estudiarse los efectos potenciales de teratogénicos humanos en los mecanismos epigenéticos. Por ejemplo, se ha postulado que técnicas de reproducción humana incrementan la frecuencia de malformaciones en general y otros errores, como el síndrome de Angelman. Falta dilucidar si este defecto está relacionado con la fecundación in vitro en general, si resulta específico de la inyección intracitoplasmática de semen o si es consecuencia de la superovulación a la que son sometidas las pacientes.
- Los defectos a nivel de aprendizaje e inteligencia son tan importantes como las malformaciones, pero más difíciles de evaluar, pues su detección es en ocasiones a más largo plazo.
- Es necesario un registro de casos estandarizado y a nivel nacional.

TERAPIA FETAL

La administración de medicamentos a la mujer embarazada no solamente se utiliza para causar algún efecto en ella, sino que puede usarse para corregir determinadas patologías fetales. Algunos ejemplos son: glucocorticoides para la

maduración pulmonar y la prevención del síndrome de insuficiencia respiratoria, cianocobalamina para la aciduria metilmalónica, indometacina para el tratamiento del polihidramnios, dexametasona para el tratamiento de la hipoplasia adrenal congénita, etc.

Merece especial atención el tratamiento de las arritmias fetales empleando la vía transplacentaria. Las disritmias fetales se pueden presentar como un ritmo cardíaco irregular, anormalmente lento (< 100 bpm), rápido (> 180 bpm) o una combinación de ambos. Se diagnostican en al menos el 2% de los embarazos y la gran mayoría se refiere a extrasístoles sin relevancia clínica que no necesitan tratamiento. Un pequeño número requiere tratamiento ya que pueden comprometer la vida del feto, y la vía transplacental es de elección. Los medicamentos más utilizados son flecainida, digoxina y sotalol. En el caso de la digoxina se recomienda realizar la monitorización farmacocinética de los niveles plasmáticos para ajustar la dosis en función de ellos. En ocasiones es necesario administrar dosis de 1 comprimido de digoxina cada 12 horas o incluso cada 8 para mantener niveles terapéuticos.

El tratamiento prenatal para la bradicardia debida a bloqueo cardíaco es empírico y los medicamentos usados esteroides (dexametasona) o simpaticomiméticos; sin embargo, hay carencia de información y falta de estudios controlados (19).

MEDICAMENTOS Y LACTANCIA

La mayoría de los medicamentos se excreta en la leche materna en mayor o menor medida y el lactante es un consumidor subsidiario de los medicamentos que recibe la madre. Esto no implica necesariamente toxicidad para el lactante, ya que los niveles plasmáticos alcanzados pueden ser de escasa relevancia clínica para causar efectos adversos. Aproximadamente el 90% de las mujeres recibe algún medicamento durante la primera semana posparto, por lo que resulta importante considerar los riesgos que puede representar para el niño. No obstante, en condi-

ciones normales es poco probable que afecte de forma grave al lactante debido a que se requiere que varios factores actúen simultánea y sinérgicamente para que el medicamento que pase de la sangre materna a la leche sea capaz de ejercer su acción en el niño.

Aunque la administración de medicamentos a las madres a veces resulta motivo para la discontinuación de la lactancia, a menudo no es necesario, ya que la difusión hacia la leche supone una ruta minoritaria de excreción. Como norma general, no se debe recomendar la interrupción de la lactancia antes de asegurar que esta medida es absolutamente imprescindible.

FACTORES QUE DETERMINAN LA EXCRECIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA LECHE MATERNA

La excreción de medicamentos a través de la leche se realiza principalmente por difusión pasiva y en algunos casos a través de sustancias transportadoras.

Para que un medicamento administrado a la madre afecte al lactante debe superar un camino complejo:

1. Alcanzar la circulación sanguínea de la madre: si fue administrado por vía oral ha de absorberse a nivel gastrointestinal y alcanzar la circulación sistémica. Puede ser parcialmente inactivado en el hígado materno y excretado en la orina o distribuirse unido a proteínas plasmáticas, siendo la concentración de medicamento libre muy baja. Algunos medicamentos (p.e., los de administración tópica e inhalatoria, algunos antiácidos, laxantes, etc.) no pasan a la circulación sistémica por falta de absorción.
2. Pasar a la leche materna desde el torrente sanguíneo: para valorar la magnitud de este proceso se emplea el índice leche/plasma (L/P, ver apartado siguiente). Cuanto menor es esta relación, menos concentración alcanza el medicamento en la leche materna. Este índice depende de:
 - Unión a proteínas plasmáticas: solamente la fracción de medicamento libre en el plasma puede abandonar la circulación materna, por lo que cuanto mayor sea la fijación (especialmente por encima del 80%), mayor dificultad de paso habrá a la leche. La mujer embarazada tiene una tasa total de proteínas plasmáticas reducida respecto a la no embarazada. Durante los primeros días de la lactancia los niveles de proteínas están disminuidos, por lo que puede incrementarse la fracción libre de un medicamento, presentando mejor difusión a la leche. Tanto plasma como leche contienen proteínas plasmáticas a las que se unen los medicamentos. La concentración total de proteínas plasmáticas es aproximadamente de 75 g/l (la de albúmina es de 45 g/l), mientras que la leche contiene 8-9 g/l (la de albúmina es sólo de 0,4 g/l). Las principales proteínas de la leche son caseína, α -lactoglobulina, lactoferrina e inmunoglobulina A. La caseína resulta aparentemente la mayor responsable de la fijación de medicamentos, pero ninguna fija medicamentos de forma cualitativamente importante. El efecto neto es que los medicamentos con tendencia a fijarse permanecen en el plasma, alcanzando concentraciones en la leche materna. Algunos ejemplos de medicamentos con elevada unión a proteínas son: ibuprofeno, ketorolaco, propranolol, heparina, fenitoína, diazepam, fenobarbital y antiepilépticos.
 - Peso molecular: medicamentos con peso molecular superior a 800 daltons casi no pasan a la leche materna. Algunos ejemplos son: antibióticos macrólidos, rifamicina, heparina e interferones.
 - Liposolubilidad: como el plasma, la leche tiene grasa emulsificada, un 3-5%. La leche puede concentrar medicamentos liposolubles. Más de la mitad de medicamentos muy liposolubles, como diaze-

	pH LECHE MATERNA = 7	pH PLASMA MATERNO = 7,4
Medicamentos ácidos	No ionizado	Ionizado
Medicamentos básicos	Ionizado	No ionizado

Tabla 4. *Ionización de los medicamentos en plasma y leche materna*

pam y clorpromazina, están en la grasa. No obstante, debido a que la cantidad de grasa de la leche es baja comparada con el volumen total de leche, el efecto neto de esta partición lipídica resulta bajo. En general los medicamentos muy liposolubles es probable que pasen a la leche en mayor cuantía que los menos liposolubles.

- Grado de ionización, pH: cuanto más ionizado esté un medicamento, menor difusión presentará. La leche materna tiene un pH más ácido que el plasma; por ello (tabla 4):

- Los medicamentos básicos tienden a estar no ionizados en la sangre, por lo que difunden hacia la leche. Una vez en ella, estos medicamentos básicos, al encontrarse en un medio más ácido, tienden a ionizarse, quedando atrapados en la leche.

- Los medicamentos ácidos en la sangre materna están ionizados, por lo que no difunden a la leche. Los medicamentos base débiles no ionizados pasan mejor a la leche materna, donde se ionizan y quedan secuestrados, por lo que están más concentrados en la leche que en el plasma. Los ácidos débiles se encuentran más concentrados en el plasma materno.

3. Permanecer durante un tiempo en la leche materna:

- Tiempo para alcanzar la concentración máxima: hay que evitar el momento en el

que el medicamento alcanza la concentración máxima en la leche con la toma del lactante.

- Vida media del medicamento en la leche ($t_{1/2}$): es el tiempo que tarda el medicamento en reducir su concentración a la mitad. Cuanto menor es la vida media, más rápido se elimina y mayor seguridad hay para el niño.

4. Pasar de la leche al niño, donde estará también sujeto a los procesos de ADME en el niño: absorción, distribución, metabolismo hepático, excreción renal y unión a proteínas plasmáticas.

En la figura 2 se sintetizan los factores que intervienen desde que un medicamento es administrado a una madre lactante hasta que llega al niño.

A la vista de lo expuesto anteriormente la cantidad de medicamento excretada depende de factores dependientes de la madre, del niño y del propio medicamento (tabla 5).

Por todo ello, como norma general la proporción de medicamentos que llega al niño durante la lactancia resulta mucho menor que durante el embarazo, en donde el torrente sanguíneo está separado del feto únicamente por la placenta, que es bastante permeable a muchos medicamentos (20, 21).

MÉTODOS PARA CALCULAR LA EXPOSICIÓN A UN MEDICAMENTO

Para calcular la cantidad de medicamento que pasa al niño a través de la leche materna se pueden utilizar varios parámetros:

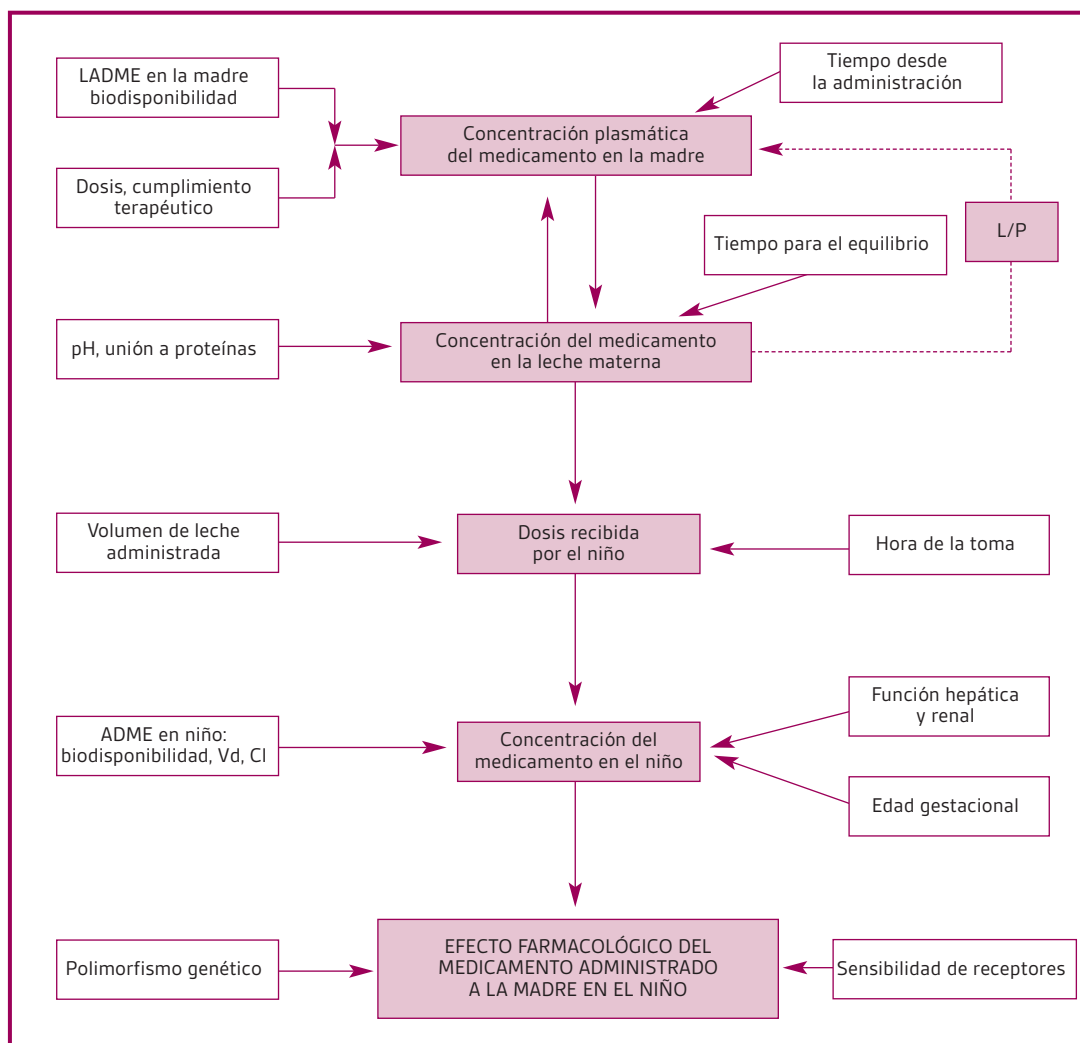


Figura 2. Factores que influyen en la transferencia de un medicamento a través de la leche materna

- Ratio leche/plasma: se calcula a partir del ratio entre la cantidad de medicamento en la leche y en el plasma materno en el estado de equilibrio. Un ratio bajo indica menos medicamento en la leche. Las concentraciones plasmáticas fluctúan a lo largo de un intervalo de administración y no son necesariamente paralelas a las de la leche, por lo que debe usarse el cociente de las AUC de las concentraciones en leche y plasma. Para un mismo cociente leche/plasma la cantidad que pasa a la leche es tanto menor cuanto mayor sea su volumen de distribución. Es el caso de la morfina, cuyo ratio es de 2,5, pero tan sólo el 0,4% de la dosis materna se excreta en la leche.
- Dosis teórica recibida por el niño: es la cantidad teórica máxima que puede recibir un lactante de la medicación que toma su madre. Se estima a partir de las concentraciones del medicamento en la leche materna que han sido publicadas en la bibliografía y el volumen de leche que ingiere el lactante.

1. FACTORES RELACIONADOS CON EL MEDICAMENTO

- 1.1. Liposolubilidad: el epitelio alveolar es una barrera lipídica muy permeable durante los primeros días de la lactancia. Los medicamentos liposolubles son los que más fácilmente pasan a la leche materna
- 1.2. Grado de ionización: depende de la constante de ionización y del pH. Los medicamentos no ionizados en el plasma (básicos) tienden a estar no ionizados en el plasma, por lo que se excretan en la leche en mayores cantidades que los ionizados (ácidos)
- 1.3. Peso molecular: a mayor peso molecular, más dificultad para pasar a la leche
- 1.4. Propiedades farmacocinéticas:
 - 1.4.1. Grado de unión a proteínas plasmáticas: determina la fracción de medicamento libre que se puede excretar con la leche y será menor cuanto mayor sea su unión a proteínas
 - 1.4.2. Metabolismo: el medicamento puede metabolizarse dando lugar a metabolitos activos que también podrán ser excretados
 - 1.4.3. Excreción: cuanto más rápidamente se elimine del torrente sanguíneo menos probabilidades tendrá de difundir a la leche. Medicamentos de vida media larga pueden resultar en acumulación en el lactante

2. FACTORES MATERNOS

- 2.1. Composición de la leche: los medicamentos más lipófilos se excretan en mayor concentración en la leche madura que en el colostro
- 2.2. Fisiología de la glándula mamaria: cantidad de leche producida
- 2.3. Farmacocinética: una insuficiencia hepática y/o renal de la madre podría determinar que aumentase la concentración plasmática, con mayor riesgo de paso a la leche
- 2.4. Vía de administración: la aplicación tópica o inhalatoria es poco probable que represente algún problema en el lactante. Los que se administran por vía intravenosa debido a su escasa biodisponibilidad oral serán absorbidos escasamente en el lactante
- 2.5. Intervalo de administración

3. FACTORES DEPENDIENTES DEL NIÑO

- 3.1. Biodisponibilidad oral: en el neonato la permeabilidad gástrica está incrementada y el tránsito intestinal disminuido, por lo que medicamentos que normalmente no son absorbidos por vía oral pueden serlo en el neonato
- 3.2. Edad gestacional: a menor edad gestacional, mayor inmadurez en el metabolismo y en la función renal. Los recién nacidos pretérmino presentan menor capacidad de tolerar medicamentos respecto a los niños nacidos a término y los lactantes
- 3.3. Capacidad de succión en el niño y frecuencia de las tomas

Tabla 5. *Factores determinantes de la excreción de medicamentos en la leche materna*

Éste resulta difícil de determinar y habitualmente se considera como media de consumo diario 150 ml/kg.

Dosis del lactante = concentración del medicamento en la leche x volumen de la leche ingerida

- Dosis relativa del lactante: es uno de los métodos más usados; muestra la relación entre la dosis del lactante recibida a través de la leche materna y la dosis materna. Se expresa como un porcentaje. La recomendación general es que la dosis relativa no resulte su-

perior al 10% de la materna. En neonatos la dosis relativa debe ser inferior al 10% debido a la menor capacidad de aclaramiento comparada con lactantes a término. Un índice del 100% indica la exposición terapéutica al medicamento (4).

Dosis relativa (%) = $\frac{\text{dosis del lactante (mg/kg/d)}}{\text{dosis materna (mg/kg/d)}} \times 100$

Por ejemplo, una madre cuyo peso es de 50 kg recibe una dosis de un medicamento A de 1 g cada 12 horas (dosis = 40 mg/kg/día).

Se conoce por datos bibliográficos que la concentración de A en la leche materna es de 0,01 mg/ml.

El niño pesa 5 kg y el volumen de leche ingerido es de 150 ml/kg/día, lo que resulta 750 ml. La dosis de medicamento que recibe es de 750 ml x 0,01 mg/ml = 7,5 mg (lo que es lo mismo: 1,5 mg/kg/día).

Se calcula la dosis relativa = $1,5/40 \times 100 = 3,75\%$.

Conclusión: como este porcentaje es inferior al 10%, el medicamento A resulta seguro en la lactancia.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA: UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE LA LACTANCIA

Recomendaciones para minimizar la exposición del lactante al medicamento

La situación ideal es no exponer al niño a ningún medicamento durante la lactancia, pero no siempre es posible. Debido a las indudables ventajas que presenta la lactancia materna, el uso de medicamentos normalmente no la contraindica; muchos pasan a la leche en pequeñas cantidades y son relativamente seguros para el niño. No obstante, la seguridad no resulta absoluta, ya que incluso a bajas concentraciones el niño puede presentar problemas inesperados, como reacciones alérgicas (p.e., con los antibióticos). Por ello la seguridad es relativa y la decisión de continuar o no con la lactancia debe individualizarse.

Hay distintas estrategias para minimizar la exposición a un medicamento a través de la leche, que se pueden aplicar:

- En la madre:
 - Valorar la necesidad real del medicamento; algunas situaciones son autolimitadas y/o relativamente leves.
 - Comprobar si existe alguna alternativa que no requiera medicación.

- Evitar el uso de medicamentos que no precisen receta.

- En el niño:
 - Considerar la edad gestacional: a menor edad, mayor inmadurez en el metabolismo y la función renal.
 - La situación clínica del niño puede contraindicar el empleo de ciertos medicamentos.
- En la selección del medicamento:
 - Seleccionar los medicamentos de los que se haya demostrado su seguridad durante la lactancia, de los que se disponga de información sobre la farmacocinética y toxicidad o que tengan indicación pediátrica.
 - Seleccionar medicamentos con baja absorción oral y liposolubilidad.
 - Elegir preferentemente medicamentos que no se excreten en la leche.
 - Seleccionar las especialidades que contengan un único principio activo.
 - Utilizar la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.
 - Usar la vía tópica como alternativa siempre que sea factible.
 - Emplear medicamentos de vida media corta y evitar las especialidades de liberación sostenida.
 - Evitar la lactancia en el período de máxima concentración del medicamento. Habitualmente la concentración máxima está entre 1 y 2 horas después de una dosis oral. En general hay que administrar el medicamento inmediatamente después de dar el pecho o antes del período más largo de sueño del niño. Esto resulta útil para medicamentos de vida media corta o cuando las tomas del niño son espaciadas (22).

Medicamentos utilizados habitualmente durante la lactancia

MEDICAMENTOS HABITUALMENTE COMPATIBLES

Pueden considerarse seguros, y por tanto compatibles con la lactancia:

- Medicamentos administrados a la madre por vía tópica.
- Medicamentos administrados a la madre por vía oral y que no se absorben, como nistatina, antiácidos, etc.
- Medicamentos que no pasan a la leche materna: heparina, insulina y cumarínicos.
- Medicamentos que pasan en cantidades mínimas a la leche: cefalosporinas, cloroquina, digoxina, hidralazina, metildopa, propranolol y verapamilo.
- Medicamentos que no se absorben por vía oral en el lactante: aminoglucósidos, adrenalina y noradrenalina.
- Medicamentos ampliamente utilizados durante el período de lactancia y que no han producido reacciones adversas en el niño, aunque alguno pueda pasar a la leche materna: antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos a corto plazo, hormonas tiroideas, antibióticos macrólidos, penicilinas, metoclopramida, paracetamol, ácido acetilsalicílico a corto plazo, anticonceptivos orales, etc.

MEDICAMENTOS QUE PRECISAN SEGUIMIENTO ESPECIAL

Debe valorarse si las ventajas de la lactancia compensan los riesgos para el niño en medicamentos donde no hay suficiente información o en los que se alcanzan concentraciones elevadas en la leche aunque no se hayan descrito efectos adversos.

Las benzodiazepinas, si se administran en dosis única o aisladas, son compatibles con la lactancia. Se excretan en la leche materna y se ha estimado que la exposición máxima neonatal es sólo del 3% de la dosis materna. Sin embargo, se debe tener especial precaución en el caso de prematuros o si la dosis materna resulta particularmente elevada o en casos de administración repetida debido al riesgo de sedación, letargia y problemas con la alimentación.

El yodo y los medicamentos que lo contiene, como la amiodarona, tienen riesgo de hipotiroidismo en el niño; sin embargo, con la amiodarona se han publicado casos en los que se ha mantenido la lactancia sin riesgo para el niño, practicando controles adecuados.

MEDICAMENTOS HABITUALMENTE CONTRAINDICADOS

Se recomienda suspender el tratamiento farmacológico o la lactancia en las siguientes situaciones:

- Medicamentos para los que se han descrito efectos secundarios en el lactante.
- Medicamentos contraindicados en neonatos y lactantes o que no se utilizan habitualmente en esta población.
- Medicamentos que inhiben la producción de leche.
- Situaciones especiales: lactantes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los que se puede provocar anemia hemolítica al administrar ciertos medicamentos.

En general, se consideran contraindicados los medicamentos citotóxicos ya que pueden producir inmunosupresión en el lactante. Los datos disponibles para muchos son escasos, pero en general sus riesgos potenciales no justifican la continuación de la lactancia natural.

El litio alcanza al lactante a concentraciones que oscilan entre un tercio y la mitad de la dosis terapéutica. Se han descrito varios casos de toxicidad con cianosis e hipotonía en niños. El aclaramiento neonatal es más lento que en el adulto. Algunos autores permiten su uso, pero monitorizando niveles tanto en la madre como en el niño.

Algunos medicamentos están contraindicados por inhibir la producción láctea al inhibir la secreción de prolactina, como la bromocriptina, derivado ergótico con efecto inhibitor de la lactancia. La ergotamina en dosis terapéuticas

MEDICAMENTO	EFFECTO EN EL NIÑO O EN LA LACTANCIA
Antineoplásicos	Posible inmunosupresión La ciclofosfamida pasa a la leche en altas concentraciones causando neutropenia neonatal
Bromocriptina	Supresión de la lactancia
Ergotamínicos	Vómitos, diarrea, convulsiones a dosis empleadas en la migraña
Inmunosupresores: - Micofenolato mofetilo - Sirolimus - Ciclosporina	Posible inmunosupresión El sirolimus puede inhibir la producción de leche
Litio	Cianosis, hipotonía
Radiofármacos	Radiactividad en la leche
Retinoides	Considerando los efectos adversos que producen en el feto, la lactancia está contraindicada

Tabla 6. *Medicamentos contraindicados durante la lactancia*

para el tratamiento de la migraña se ha relacionado con la aparición de vómitos, diarrea y convulsiones en el neonato. El tratamiento a corto plazo en la hemorragia posparto no constituye una contraindicación. Otros medicamentos que producen inhibición de la lactancia, y por tanto están contraindicados, son: estrógenos, anticolinérgicos (antiespasmódicos o antihistamínicos de primera generación), uso durante mucho tiempo de algunos diuréticos, especialmente los tiazídicos, pseudoefedrina, antiparkinsonianos precursores de la dopamina, gonadotropinas, y las prostaglandinas en la primera semana posparto.

Con el empleo de radiofármacos es necesario interrumpir la lactancia natural durante períodos de tiempo variable para minimizar el riesgo de la presencia de radiactividad en la leche materna (1, 9, 23-27).

En la tabla 6 se resumen los medicamentos contraindicados durante la lactancia.

PRODUCTOS DE HERBORISTERÍA

Su consumo creciente y la carencia de información científica en muchos casos merecen que se les dedique especial atención. Muchos contienen múltiples ingredientes y no está to-

talmente definida la concentración de cada uno, lo que hace difícil determinar el riesgo específico durante la lactancia.

En general no se recomienda su empleo debido a la falta de información, a que pueden producir alteraciones en el sabor de la leche y a su potencial alergénico.

DROGAS SOCIALES Y OTRAS SUSTANCIAS DE ABUSO

NICOTINA

Tanto la nicotina como su metabolito, la cotinina, pasan a la leche materna. A dosis altas puede inhibir la producción de prolactina disminuyendo la producción de leche. Los lactantes que crecen en ambientes de humo de tabaco padecen más infecciones respiratorias.

CAFEÍNA

A dosis habituales la ingesta es menor que la prescrita para el tratamiento de la apnea neonatal. Altas dosis (más de 300 mg/día) pueden producir insomnio e irritabilidad en el lactante. El contenido medio en cafeína de una taza de café es de 100 mg; una taza de té negro contiene unos 80 mg y 50 el té verde. Una bebida con cola de 1 l presenta entre 100 y 340 mg de cafeína.

ALCOHOL

Se recomienda no consumirlo o hacerlo de forma muy moderada y ocasional. El consumo crónico produce sedación, retraso psicomotor y desme-dro. El consumo de más de 0,5 g/kg de peso de alcohol (200 ml de vino, un tercio de cerveza o 60 ml de licor) disminuye la producción de leche y puede sedar al lactante. Además, el alcohol tiene un efecto inmediato sobre el olor de la leche, lo que puede reducir la cantidad que consume el niño. Se recomienda evitar la lactancia al menos durante 3 horas después de haber bebido.

CANNABIS, MARIHUANA

El índice leche/plasma es de 8 y se acumula en el tejido graso durante largos períodos. Su metabolito, el tetrahidrocannabinol, puede retrasar el desarrollo psicomotor del lactante. Se han demostrado alteraciones en la síntesis de ADN y ARN de proteínas esenciales y cambios estructurales en células cerebrales de recién nacidos expuestos.

COCAÍNA

Produce vómitos, diarrea, excitabilidad, taquicardia e hipertensión en lactantes de madres consumidoras.

HEROÍNA

Se concentra más del doble en la leche que en el plasma y se excreta en cantidad suficiente para producir adicción en el lactante.

METADONA

El paso a la leche es mínimo; en dosis de hasta 20 mg diarios es compatible con la lactancia. Dosis más altas pueden ocasionar síndrome de abstinencia de inicio lento (de 2 a 6 semanas) al suspender la lactancia (23-27).

BIBLIOGRAFÍA

- Buhimschi CS, Weiner CP.** Medications in pregnancy and lactation: part 2. *Teratology. Obstet Gynecol.* 2009; 113: 417-32.
- CGDUP medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study.** *Int J Gynecol Obstet.* 1992; 39: 185-96.
- Splinter M, Nightingale B, Sawgraves R, Rayburn W.** Medication use during pregnancy by women delivering at a tertiary unervisty hospital. *South Med J.* 1997; 90: 498-502.
- Bertis B.** Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. *Obstet Gynecol.* 1999; 93 (5 Pt 2): 858-68.
- Cabañas MJ, Longoni M, Corominas N, Sarobe C, Yurrebaso MJ, Aguirrezábal A.** *Farmacía hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Barcelona; 2002.
- Ostrea E, Mataring JB, Silvestres MA.** Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatr Clin N Am.* 2004; 51: 539-79.
- Webster WS, Freeman JA.** Is this drug safe in pregnancy? *Reproductive toxicology.* 2001; 619-29.
- Holmes LB.** Human teratogens: Update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91:1-7.
- Buhimschi CS, Weiner CP.** Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology. Obstet Gynecol.* 2009; 113: 166-88. Review. Erratum en: *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 1377.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O.** A Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1134-8.
- Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds.).** *Obstetricia.* Marbán Libros: Madrid; 2004.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A.** *Farmacología humana.* 5.ª ed. Elsevier: Barcelona; 2008.
- Rayburn WF, Amanze AC.** Prescribing drugs safely during pregnancy. *Med Clin N Am.* 2008; 92:1227-37.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S.** *Drugs in pregnancy.* N Engl J Med. 1998; 1228-37.
- Addis A, Magrini N, Mastroiacovo P.** Drug use during pregnancy. *The Lancet.* 2001; 357: 800.
- Pérez-Landeiro A, Allende Bandrés A, Agustín Fernández MJ, Palomo Palomo P.** *Teratogénesis: clasificaciones.* *Farm Hosp.* 2002; 26: 171-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** *Fármacos durante el embarazo y la lactancia.* 8.ª ed.: Lippincott-Williams Wilkins: Barcelona; 2009.
- Rayburn W, Amanze A.** Prescribing medications safely during pregnancy. *Med Clin N Am.* 2008; 92: 1227-37.
- Api O, Carvalho JS.** Fetal dysrhythmias. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22: 31-48.
- Escuela Andaluza de Salud Pública.** Medicamentos y lactancia. [Monografía en internet]. CADIME: Grana-

da; 2001. [Acceso el 1 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.easp.es/cadime>.

21. Anderson PO. Drug use during breast-feeding. *Clinical Pharmacy*. 1991; 10: 594-624.

22. Spencer JP, González LG, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. *American Family Physician*. 2001; 64: 119-25.

23. Nice FJ, DeEugenio D, DiMino TA, Freeny IC, Rovnack MB, Gromelski JS. Medications and breast-feeding: a guide for pharmacists, pharmacy technicians, and other healthcare professionals. Part I. *J Pharm Technol*. 2004; 20: 17-27.

24. Nice FJ, DeEugenio D, DiMino TA, Freeny IC, Rovnack MB, Gromelski JS. Medications and breast-feeding: a guide for pharmacists, pharmacy technicians, and

other healthcare professionals. Part II. *J Pharm Technol*. 2004; 20: 85-95.

25. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med*. 2000; 343: 118-26.

26. Lactancia materna, medicamentos, plantas, tóxicos y enfermedades. [Base de datos en internet]. Servicio de Pediatría. Hospital de Denia. [Actualizada el 20 de marzo de 2011; acceso el 1 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org>.

27. Gómez Papí A, Paricio Talayero J, Closa Monasteroli R. Fármacos y Lactancia Materna. [Monografía en internet]. 2.ª ed. Comité de la lactancia materna. Asociación Española de Pediatría. 2008. [Acceso el 4 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatalogia>.

MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS

Vicente Escudero Vilaplana, Rosa M.ª Romero Jiménez y

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

Introducción	141	Interacciones entre fármacos y nutrición artificial	149
Clasificación de las interacciones entre medicamentos y alimentos	142	Recomendaciones para evitar las interacciones fármacos-nutrición enteral	150
Interacciones alimento-medicamento	142	Atención farmacéutica en interacciones alimento-medicamento	151
Interacciones farmacocinéticas	142	Bibliografía	159
Interacciones farmacodinámicas	147		
Efecto de los medicamentos sobre el aprovechamiento de los nutrientes	147		

INTRODUCCIÓN

Las interacciones entre fármacos y alimentos deben tenerse en cuenta en la práctica clínica diaria, ya que pueden ser una fuente de efectos adversos y de alteraciones en la respuesta farmacológica. Si bien los clínicos son cada vez más conscientes de las interacciones fármaco-fármaco, a las interacciones entre fármacos y alimentos no se les da la importancia que pueden tener en determinadas circunstancias. Por lo tanto, se necesita una buena difusión entre todos los profesionales sanitarios para optimizar la farmacoterapia. Con este propósito en EE. UU. la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) incluye entre sus estándares de calidad y criterios de acreditación docente para las instituciones sanitarias el desarrollo de programas de detección de interacciones e información al paciente (1).

Este tipo de interacciones es bidireccional; es decir, puede existir una interacción alimento-medicamento (IAM), que se define como una alteración de la farmacocinética o la farmacodinamia de un medicamento por la acción de un alimento, o existir una interacción medicamento-alimento, que es una modificación en la utilización normal de los nutrientes debida a la administra-

ción de fármacos (2). Este segundo caso tiene mayor interés en pacientes con determinados tratamientos crónicos y en poblaciones malnutridas (3). Así, los niños con enfermedades crónicas, que reciben un elevado número de medicamentos, presentan mayor riesgo de aparición de interacciones con los alimentos. Además, al ser tratamientos prolongados, pueden afectar a su crecimiento y desarrollo (4).

Las IAM dependen de las características del medicamento, del alimento y del paciente (5). Son muchos los factores de riesgo que se asocian a la aparición de estas interacciones, como la polimedicación, el empleo de determinadas formulaciones galénicas, los hábitos alimentarios, las dietas ricas en fibras o grasas, el ayuno, la desnutrición y situaciones clínicas como insuficiencia hepática y renal (2).

Existen poblaciones más sensibles, como la pediátrica, que pueden tener los sistemas de detoxificación sin desarrollar en su totalidad (3) y presentar una farmacocinética (proceso ADME: absorción, distribución, metabolismo y eliminación) alterada. Además, las IAM pueden resultar más frecuentes en la población pediátrica, pues en las edades más precoces, por su difi-

cultad para ciertas formas farmacéuticas por vía oral, como cápsulas o comprimidos, es frecuente su modificación y su posterior administración junto con alimentos, lo que conlleva un aumento del riesgo de aparición de este tipo de interacciones (4).

Los medicamentos cuyas IAM pueden dar lugar con mayor frecuencia a manifestaciones clínicas importantes son:

- Medicamentos de estrecho margen terapéutico, como anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, depresores del SNC, glucósidos cardiotónicos, antiarrítmicos, antihipertensivos, esteroides y antineoplásicos (6).
- Medicamentos que para ser eficaces necesitan mantener unas concentraciones plasmáticas sostenidas, como los antibióticos (3).

Frecuentemente los estudios sobre nuevos medicamentos se realizan en individuos en ayunas, por lo que no se puede detectar la posible interacción con los alimentos. Por otra parte, los trabajos que existen sobre estas interacciones se enfocan desde un punto de vista farmacocinético y están basados en su mayoría en la influencia que ejercen los alimentos en la absorción de los medicamentos. Hay que tener en cuenta la complejidad de la composición de los alimentos y la gran diferencia que hay en la respuesta interindividual a los fármacos y en el estado nutricional de los pacientes. Además, los estudios de este tipo realizados en población pediátrica son muy escasos. El objetivo de este capítulo es aportar de forma general una idea acerca de este tipo de interacciones, así como la descripción de las más importantes recogidas en la bibliografía científica, centrándose en pacientes pediátricos.

CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS

Teniendo en cuenta cuál de ambos sustratos es el que ve modificada su función por la presen-

cia del otro, se puede hablar de tres términos diferentes:

- Influencia de los alimentos y la dieta sobre los fármacos.
- Influencia de los fármacos sobre el aprovechamiento de los nutrientes y el estado nutricional.
- Influencia del estado nutricional sobre la disposición de los fármacos.

Las interacciones de mayor importancia son aquellas en las que los alimentos pueden hacer variar el comportamiento de los fármacos, ya que son los que tienen mayor repercusión en los resultados farmacoterapéuticos del paciente.

INTERACCIONES ALIMENTO-MEDICAMENTO

Se dividen en dos tipos (5):

- Interacciones farmacocinéticas: alteraciones del proceso ADME del fármaco. Se trata del tipo más común, principalmente por la influencia de los alimentos en la absorción del fármaco, aumentando o disminuyendo su biodisponibilidad (7).
- Interacciones farmacodinámicas: alteraciones de la acción del fármaco, que pueden tener como resultado un sinergismo o antagonismo en su efecto.

Interacciones farmacocinéticas

La mayoría de las IAM se deben a variaciones en la biodisponibilidad del medicamento, entendiéndose como tal la fracción de fármaco administrada que llega intacta a la circulación sistémica (6). Para comprender las interacciones entre fármacos y alimentos hay que conocer las características generales de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS SOBRE LA ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La alteración de la absorción es la principal consecuencia de las IAM, a lo que contribuye

que la vía de administración oral sea la más utilizada (2, 5). El yeyuno es el lugar de absorción de la mayoría de los medicamentos por un mecanismo de difusión pasiva (8) que puede verse modificada en función de los cambios físico-químicos y fisiológicos que se producen en el tracto gastrointestinal.

Una práctica ampliamente extendida consiste en hacer coincidir la administración de fármacos por vía oral con los horarios de las comidas, lo que presenta ventajas e inconvenientes (5):

Ventajas:

- Facilita la deglución y el cumplimiento terapéutico.
- Reduce la intolerancia gastrointestinal.
- Mejora la absorción y el efecto de algunos fármacos.
- Acelera el tránsito esofágico, con lo que se evitan posibles efectos adversos de fármacos irritantes en el esófago.

Inconvenientes:

- Variabilidad en el tiempo transcurrido entre las administraciones del fármaco.
- Posibilidad de IAM.

En los niños esta recomendación general de la administración junto con las comidas debe hacerse con precaución y en todos los casos individualizando la administración según las circunstancias y la edad del paciente. Así, en las edades más precoces debe tenerse en cuenta la tolerancia del niño al gran volumen aportado por los fármacos. En este mismo sentido hay que considerar la regurgitación que muchos niños sufren tras las tomas, que en casos de ingesta de elevadas cantidades de líquido pueden llegar a producir vómitos.

INTERACCIONES DE TIPO FÍSICO-QUÍMICO

Responden a mecanismos físico-químicos y por tanto se producen sin que intervengan procesos fisiológicos del organismo (3). Su conse-

cuencia más significativa es que la cantidad de fármaco que se absorbe resulta menor de lo esperado. La recomendación suele ser administrar la medicación al menos 1 hora antes de la ingesta o 2 horas después.

Se pueden producir por varios mecanismos:

- Barrera física: los alimentos pueden actuar como tal y afectar a la absorción del fármaco. Se trata de una interacción inespecífica en la que fibras y resinas atrapan el medicamento y dificultan su absorción. Un ejemplo es la interacción fibra-digoxina. Otros ejemplos de fármacos que pueden ver disminuida su biodisponibilidad son la amoxicilina y el paracetamol (8).
- Alteración del pH: los niños presentan un pH gástrico más elevado y suele alcanzar los valores del adulto aproximadamente a los 3 años (9). La presencia de alimentos aumenta el pH gástrico, por lo que los medicamentos de carácter ácido débil, como el ácido acetilsalicílico y las sulfamidas, pueden ver disminuida su absorción, ya que aumenta la proporción de forma ionizada (no absorbible) (3). Por otro lado, los medicamentos de carácter básico débil, como el ketoconazol, itraconazol y dipiridamol, pueden ver incrementada su absorción en el estómago al ser administrados con alimentos.

La leche y algunos derivados lácteos pueden aumentar el pH gástrico y originar que los comprimidos de cubierta entérica se disuelvan antes de lo esperado, lo que puede afectar a la absorción del fármaco y producir irritación gástrica (2).

- Formación de complejos insolubles: este tipo de interacciones se debe a la formación de precipitados o complejos insolubles por interacción directa entre el medicamento y el alimento o por un cambio de pH en el medio y la consecuente reducción de la biodisponibilidad del fármaco (5). Algunos minerales de la dieta, como zinc, hierro, calcio y

magnesio, forman complejos insolubles con antiácidos, quinolonas y tetraciclinas (8, 10) (estos dos últimos grupos de antibióticos inicialmente se encuentran contraindicados en pediatría, pero en la práctica diaria se emplean en infecciones complejas). Es muy conocida la interacción de los derivados lácteos con las tetraciclinas por la formación de complejos insolubles (2, 3).

Otro ejemplo de este tipo es la interacción del haloperidol con taninos, que producen una menor absorción del fármaco. Los taninos se pueden encontrar en diversos alimentos importantes en los niños, como el cacao y algunas frutas (manzanas, peras o uvas) (3).

También pueden formar precipitados los agentes incrementadores del bolo intestinal al ponerse en contacto con el agua o la dieta y el sucralfato al unirse a las proteínas (10).

INTERACCIONES A NIVEL DEL VACIADO GÁSTRICO, LA MOTILIDAD INTESTINAL Y LAS SECRECIONES GASTROINTESTINALES

Los niños presentan un vaciado gástrico enlentecido y un peristaltismo disminuido, que suelen igualarse a los del adulto alrededor de los 6-8 meses de edad (9).

Las comidas ricas en alimentos grasos y determinados fármacos con propiedades anticolinérgicas, como los antihistamínicos, enlentecen el vaciado gástrico, con lo que el fármaco permanece más tiempo en el estómago (2). Si el fármaco es lábil en medio ácido y no tiene una cubierta gastrorresistente, se degrada en mayor proporción que si se ingiere en ayunas. Es el caso de la eritromicina o la didanosina. Otros fármacos que ven reducida su biodisponibilidad debido al retraso en el vaciado gástrico son: isoniazida, digoxina, levodopa, β -lactámicos, metronidazol, sulfamidas y furosemida (5).

Por otro lado, el retraso en el vaciado gástrico favorece la disolución de algunos fármacos en el estómago y, por tanto, al llegar al intestino

su absorción resulta mayor, como ocurre con la fenitoína, las cumarinas, el diazepam y la nitrofurantoína (3).

En general los fármacos con transportadores específicos ven favorecida su absorción, ya que un retraso en el vaciado provoca una llegada gradual del fármaco y, por tanto, una mayor absorción debido a que disminuye la saturación del transportador (como la riboflavina). En cuanto a la motilidad, una comida copiosa aumenta el peristaltismo y, si el tránsito es demasiado rápido, este tipo de fármacos puede ver disminuida su absorción (5).

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal estimula las secreciones gastrointestinales y favorece la solubilización y absorción de medicamentos como la griseofulvina, el dicumarol y la carbamazepina (3).

INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

En el proceso de distribución de los fármacos en el organismo la fracción de fármaco unida a las proteínas plasmáticas no puede llegar al órgano diana; sólo la fracción libre es farmacológicamente activa. El acceso de los fármacos al lugar de acción transcurre estando el fármaco en solución; de ahí la importancia de la composición corporal del individuo (6).

En cuanto a la unión a proteínas plasmáticas, en los prematuros existe menor cantidad de proteínas plasmáticas, por lo que los fármacos con alta afinidad por ellas aumentan la concentración de fármaco libre. Además los niños tienen un volumen aparente de distribución superior al de los adultos (9).

En la población pediátrica la composición corporal va cambiando hasta asemejarse a la del adulto. El volumen extracelular resulta mucho mayor en neonatos (50%) y va disminuyendo con la edad. Al año de vida es del 25% y del 20-25% en la edad adulta (7). Respecto al agua corporal total, las diferencias son mayores: el 85% en lactantes prematu-

ANTAGONISTAS DEL CALCIO	ANTIHIISTAMÍNICOS	ESTATINAS	INMUNOSUPRESORES	OTROS
Nifedipino	Astemizol	Atorvastatina	Ciclosporina	Cisaprida
Nimodipino	Terfenadina	Simvastatina	Tacrolimus	Carbamazepina
Nisoldipino		Lovastatina		Saquinavir
Nitrendipino				Midazolam
Felodipina				Quinidina

Tabla 1. *Fármacos que interaccionan con el zumo de pomelo (2, 8)*

ros, el 75% en lactantes a término y el 50-60% en adultos. Ocurre lo contrario con la grasa corporal, que suele representar el 3% en neonatos prematuros, el 12% en lactantes a término, el 30% al año de vida y el 18% en adultos (9).

Todo lo anterior deriva en que los niños tienen mayor volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles, como penicilinas y aminoglucósidos, y disminución de los liposolubles (7).

De todos los factores que condicionan la distribución el único que puede ser modificado por la dieta y el estado nutritivo es la unión de los fármacos a proteínas plasmáticas (6). Por ejemplo, en dietas pobres en proteínas o en la malnutrición proteica pueden potenciarse los efectos de fármacos con alta afinidad por proteínas plasmáticas, como la furosemida, la warfarina, la fenitoína, la fenilbutazona, los hipoglucemiantes orales y la teofilina (6).

INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS SOBRE EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Respecto al metabolismo de los fármacos, en los neonatos y en los lactantes pretérmino los sistemas enzimáticos del hígado están inmaduros, particularmente los que intervienen en la oxidación y la glucuronidación. Cuanto más prematuro es el niño, más reducido tiene el metabolismo hepático. En los niños mayores la función hepática resulta mayor que en adultos, lo que puede deberse a que el tamaño del hígado respecto al del cuerpo es mayor. Por este

motivo algunos fármacos, como la mayoría de los antiepilépticos y la teofilina, deben administrarse en dosis por kilogramo superiores a las de los adultos (9).

El hígado es el órgano más importante para la metabolización de los fármacos, y más en concreto el sistema enzimático microsómico hepático. El citocromo P-450 es una familia de isoenzimas que constituyen el principal catalizador de las reacciones de transformación de medicamentos (6). Ciertos componentes de la dieta pueden actuar como inductores o inhibidores de los sistemas enzimáticos hepáticos y modificar la biodisponibilidad de los medicamentos. Por ejemplo, alimentos ricos en flavonoides, como las cebollas, son potentes inhibidores de varias enzimas del grupo del citocromo P-450 (8). Además, los flavonoides presentes en el zumo de pomelo producen una inhibición a nivel intestinal de las isoenzimas del citocromo CYP3A, aumentando la biodisponibilidad de muchos fármacos (tabla 1) (2, 8).

En general las proteínas son inductores enzimáticos que potencian la acción de las enzimas dependientes de NADPH que catalizan reacciones de oxidación tipo I. Por el contrario, los hidratos de carbono inhiben la actividad de estas enzimas. En dietas hipocalóricas se aumenta el catabolismo proteico para obtener energía, por lo que disminuye la cantidad de enzimas y además hay un menor aporte de los sustratos necesarios para reacciones de con-

ALIMENTOS ACIDIFICANTES	ALIMENTOS ALCALINIZANTES
Carne	Leche
Pescado y marisco	Verduras
Huevos	Legumbres
Queso	Frutas, excepto ciruela y arándano
Frutos secos: cacahuets, nueces y avellanas	Mantequilla
Cereales	Almendras, coco y castañas
Pasteles	
Lentejas	

Tabla 2. *Modificaciones del pH urinario por los alimentos (2, 5, 6)*

jugación. Esto produce una disminución de los procesos de biotransformación que conlleva un aumento de la concentración del fármaco en la sangre, lo que puede potenciar sus efectos (2).

INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS SOBRE LA EXCRECIÓN DE LOS FÁRMACOS

Tanto el hígado como los riñones tienen inmadura su funcionalidad para eliminar los fármacos en neonatos, por lo que se produce un incremento de la vida media y las concentra-

ciones plasmáticas de los fármacos que sufren aclaramiento hepático o renal, como las penicilinas o los aminoglucósidos (9).

La principal vía de eliminación de los fármacos y sus metabolitos del organismo es la vía renal y su principal modulador el pH de la orina (6, 8). Para que los medicamentos puedan eliminarse han de encontrarse en forma ionizada (5). La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, por lo que los cambios en el pH del medio influyen en la proporción de fármaco ionizado y no ionizado. Así, para fármacos de carácter ácido débil el aumento del pH de la orina produce un desplazamiento del equilibrio fármaco ionizado-no ionizado hacia la forma ionizada, mientras que un pH bajo produce un desplazamiento del equilibrio hacia la forma no ionizada. Por lo tanto, se aumenta la eliminación de fármacos ácidos basificando la orina y, en el caso de los fármacos básicos, acidificándola, estrategia que se lleva a cabo en intoxicaciones farmacológicas.

La influencia de los alimentos depende de su capacidad para acidificar o alcalinizar la orina (tabla 2) (2, 5, 6). Además, se pueden dar mecanismos de inhibición competitiva a nivel del túbulo renal entre un fármaco y un nutriente, como ocurre con las sales de litio y el sodio de la dieta, de forma que un consumo importante de sal favorece la eliminación renal de litio (5, 8).

INTERACCIÓN	CONSECUENCIA
Cebollas y anticoagulantes	Potenciación por la actividad fibrinolítica de las cebollas, que aumenta con comidas ricas en grasas
Regaliz, que contiene glicirrina, de estructura similar a la aldosterona, puede interactuar con antihipertensivos y digitálicos	Efecto antagonista con antihipertensivos y riesgo de toxicidad con digitálicos debido a la retención de sodio e hipopotasemia
Vitaminas liposolubles (suplementos) con anticoagulantes cumarínicos	Efecto antagonista con la vitamina K y efecto agonista con las vitaminas A, D y E
Dietas ricas en potasio y diuréticos ricos en potasio	Hipopotasemia

Tabla 3. *Interacciones farmacodinámicas (8)*

Interacciones farmacodinámicas

Son menos frecuentes que las anteriores y pueden tener como resultado una disminución o un aumento de la actividad del fármaco (2, 3, 5, 6, 8). Las más frecuentes se describen en la tabla 3.

La interacción más conocida a este nivel se produce por un mecanismo de antagonismo y es la que tiene lugar con las dietas ricas en vitamina K, que pueden contrarrestar el efecto de los anticoagulantes orales (5). Se debe recomendar la limitación del consumo de alimentos con alto o muy alto contenido en vitamina K (tabla 4). No es necesario limitar los alimentos con contenido moderado, pero debe aconsejarse que su consumo resulte regular de un día a otro. Los alimentos con bajo contenido en vitamina K pueden consumirse libremente (5).

EFFECTO DE LOS MEDICAMENTOS SOBRE EL APROVECHAMIENTO DE LOS NUTRIENTES

Los fármacos pueden afectar al estado nutricional de los pacientes mediante la alteración de los procesos de absorción, metabolismo y excreción de los nutrientes. El cambio en el aprovechamiento de los nutrientes puede ser evidente si el fármaco se utiliza de forma crónica o si no se usa adecuadamente (11).

La interacción más frecuente es aquella en la que se produce una alteración de la absorción de nutrientes como consecuencia del efecto de un fármaco. Esta alteración puede producirse por varios mecanismos, entre los que destacan la disminución de la absorción de los ácidos biliares, por lo que se inhibe la posterior digestión y absorción de las grasas. También pueden formarse quelatos o precipitados insolubles que impiden la absorción del nutriente o producirse cambios en el pH, la motilidad o la flora bacteriana.

Las alteraciones de la absorción de nutrientes más frecuentes en pacientes pediátricos se muestran en la tabla 5.

MUY ALTO CONTENIDO (> 190 mg/100 g)	
Berzas crudas	Espinacas crudas
Lentejas secas	Coliflor cruda
Aceite de girasol o de soja	Judías secas
ALTO CONTENIDO (100-190 mg/100 g)	
Brécol crudo	Hígado crudo de vaca
Col cruda	Espinacas congeladas
Lechuga iceberg cruda	
CONTENIDO MEDIO (35-100 mg/100 g)	
Puntas de espárragos crudas	Avena machacada seca
Brécol congelado	Aceite de oliva
Judías crudas	Guisantes
Huevo entero	Tomate verde crudo
Lentejas crudas	Salvado de trigo crudo
Hígado crudo de pollo o cerdo	
CONTENIDO BAJO (< 35 mg/100 g)	
Manzana cruda sin pelar	Setas crudas
Plátano	Leche entera o desnatada
Judías verdes crudas	Naranja cruda
Zanahoria cruda	Melocotón en lata
Pechuga de pollo cruda	Patatas al horno con piel
Maíz dulce crudo	Fresas crudas
Pepino crudo	Boniato crudo
Clara de huevo	Trigo integral
Aceite de coco, palma, maíz y girasol	

Tabla 4. *Contenido de vitamina K en los alimentos (5)*

Hay que tener en cuenta las alteraciones bioquímicas que pueden producirse en los pacientes pediátricos (tabla 6), ya que la biodisponibilidad de muchos electrolitos disminuye por la interacción con medicamentos empleados frecuentemente en estos pacientes. Un ejemplo es la alteración en los niveles de calcio debido a la

FÁRMACO	POSIBLE NUTRIENTE ALTERADO	MECANISMO	RECOMENDACIONES
Antiácidos (con Mg)	Riboflavina	Incremento del pH	Vigilar las concentraciones en el suero
Anticomieles	Folato, B ₁₂ y calcio	Diversos	Vigilar las concentraciones en el suero
Colchicina	Grasas, carotenos, sodio, potasio y vitamina B ₁₂	Detención mitótica y daño enzimático	Vigilar la concentración de vitaminas A y B12 y electrolitos
Colestiramina	Grasas, vitaminas liposolubles, carotenos, vitamina B ₁₂ y hierro	Enlace de ácidos biliares, sales biliares y nutrientes	Vigilar la concentración de vitaminas B ₁₂ y A y hierro
Clofibrato	Vitaminas liposolubles y B ₁₂	Acción desconocida en el hígado	Vigilar los nutrientes
Eritromicina	Nitrógeno, grasas, calcio, sodio, potasio, magnesio, hierro, vitaminas A y B ₁₂ y folato	Anomalía estructural, secuestro ácidos biliares	Vigilar las concentraciones en el suero
Metildopa	Folato, vitamina B ₁₂ y hierro	Autoinmunitario	Vigilar las concentraciones en el suero
Tetraciclina	Folato	Secuestro de cationes bivalentes y trivalentes (efecto sobre el hierro clínicamente no importante)	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de la nutrición

Tabla 5. Alteraciones en la absorción de nutrientes inducidas por fármacos (10)

EFEECTO	FÁRMACOS
Hiper glucemia	Morfina, fenoitina, tiacidas, corticoides, clonidina, fenotiacinas y probenecid
Hipo glucemia	Metamizol, IMAO, sulfonamidas, fenilbutazona, propanolol y barbitúricos
Hiper potasemia	Espironolactona y penicilina G sódica
Hipo potasemia	Ampicilina, piperacilina, ticarcilina, anfotericina B, tiacidas, furosemida, laxantes, fenilbutirato y benzoato sódico
Hiper natremia	Penicilina G sódica
Hipo natremia	Laxantes, anfotericina B, furosemida, diuréticos ahorradores de potasio y probenecid
Hiper magnesemia	Antiácidos que contienen magnesio en personas con disfunción renal
Hipo magnesemia	Anfotericina B, ciclosporina, furosemida, ciprofloxacino y carbenicilina
Hipo fosfatemia	Sucralfato, corticoides, furosemida y tiacidas
Hipo calcemia	Furosemida, corticoides e indometacina
Hiper trigliceridemia	Ciclosporina, corticoides y clorpromazina

Tabla 6. Alteraciones bioquímicas inducidas por fármacos (10)

utilización de fármacos como la furosemina, que produce hipercalciuria, o los corticoides, que generan una reducción de la absorción del calcio y un incremento de su excreción renal (12).

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRICIÓN ARTIFICIAL

La nutrición artificial, sea parenteral, sea enteral, se usa frecuentemente en pacientes pediátricos que suelen recibir al mismo tiempo tratamiento farmacológico. Por lo tanto, se debe prestar atención para evitar las interacciones que pueden producirse entre el medicamento y la nutrición enteral y parenteral.

En términos generales las interacciones descritas anteriormente para alimentos convencionales son también aplicables a la nutrición enteral, por lo que las recomendaciones sobre la administración de los fármacos con alimentos han de considerarse cuando la administración se produce con preparados de nutrición enteral.

Los principales mecanismos de interacción entre fármacos y nutrición enteral son los siguientes (13):

- Incompatibilidad físico-química:
 - Fenómenos de adsorción.
 - Formación de complejos insolubles.
 - Alteración del pH.
- Incompatibilidad farmacéutica.
- Incompatibilidad fisiológica:
 - Osmolaridad > 1.000 mOsm/l.
 - Elevado contenido en sorbitol.
- Incompatibilidad farmacológica.
- Interacción farmacocinética.
- Interacción farmacodinámica.

FÁRMACO (NOMBRE COMERCIAL)	OSMOLARIDAD (mOsm/l)
Cefixima suspensión (Denvar®)	3.001
Eritromicina suspensión (Pantomicina®)	3.475
Fluconazol suspensión (Diflucan®)	3.003
Fluoxetina solución (Prozac®)	3.003
Acetilsalicilato de lisina sobres (Inyesprin®)	2.562
Ibuprofeno suspensión (Dalsy®)	2.927
Loperamida solución (Fortasec®)	2.968
Zidovudina solución (Retrovir®)	2.860
Cotrimoxazol solución (Septrin®)	5.000
Aciclovir suspensión (Zovirax®)	3.000
Codeína jarabe (Codeisan®)	2.919
Metamizol ampollas (Nolotil®)	2.300
Potasio solución (Potasion®)	3.000
Potasio ascorbato + aspártico comprimidos efervescentes (Boi K aspártico®)	1.965
Valproato sódico (Depakine®)	1.783

Tabla 7. *Fármacos con osmolaridad elevada (15)*

La mayoría de estos mecanismos se han explicado anteriormente, excepto la incompatibilidad fisiológica, que tiene gran importancia en la administración de la nutrición enteral y se produce como consecuencia de una respuesta fisiológica a la medicación y no a un efecto farmacológico de la misma. Se origina una intolerancia a la nutrición enteral, que se manifiesta con vómitos, náuseas, diarrea, distensión y dolor abdominal (14).

Este tipo de interacción con frecuencia no se diagnostica y los síntomas se suelen atribuir a una intolerancia a la nutrición enteral, lo que puede llevar a la suspensión del soporte nutricional.

Las causas más frecuentes son (13):

- **Osmolaridad elevada:** la osmolaridad es una de las características físicas que más determinan la tolerancia a una disolución. Los valores próximos a los de las secreciones intestinales (100-400 mOsm/l) son mejor tolerados. El rango de osmolaridad ideal se encuentra entre los 300 y 500 mOsm/l. Existen formas farmacéuticas que presentan una osmolaridad muy superior y que además se emplean mucho en pacientes pediátricos (tabla 7). Se ha estimado que las formas farmacéuticas cuya osmolaridad supera los 1.000 mOsm/l, al ser administradas por sonda nasointestinal o de yeyunostomía, pueden producir alteraciones gastrointestinales, como vómitos, diarrea y trastornos en la motilidad. En este caso hay que diluir el preparado en mayor volumen de agua (aproximadamente 30 ml).
- **Contenido en sorbitol:** el sorbitol se utiliza como saborizante y estabilizante en numerosas formulaciones líquidas. Se absorbe lentamente en el intestino y aumenta la presión osmótica en él atrayendo agua a la luz intestinal, por lo que actúa como laxante osmótico. Además, la fermentación bacteriana del sorbitol en el intestino grueso se asocia a un aumento de flatulencia y dolor abdominal. La tolerancia individual varía en función de la dosis y de la exposición previa (14). Cuando se administra en cantidades elevadas (> 10 g/día) puede provocar aerofagia y distensión abdominal y, si la cantidad es superior a 20 g/día, espasmos abdominales y diarrea.

Para evitar la incompatibilidad fisiológica se puede diluir la medicación con osmolaridad elevada para lograr valores en torno a 300-500 mOsm/l utilizando la fórmula siguiente (14):

$$\text{Volumen final} = \text{volumen inicial} \times \frac{\text{mOsm inicial}}{\text{mOsm deseados}}$$

Volumen diluyente que hay que añadir = volumen final – volumen inicial

Los diluyentes hipotónicos como el agua estéril son preferibles a la glucosa al 5%, el cloruro sódico al 0,9% u otros sueros isotónicos.

El tipo de preparado enteral que se administra tiene una gran influencia en la aparición de interacciones, de forma que las fórmulas hiperproteicas que contienen proteínas completas (fundamentalmente la caseína) tienden a originar más problemas de obstrucción de la sonda que las elementales. Además, hay que tener en cuenta que las sondas con menor diámetro, la administración de la dieta de forma continua y una técnica inadecuada de mantenimiento y lavado de la sonda también favorecen la obstrucción (13).

Cabe destacar la importancia de la interacción de la fenitoína con la nutrición enteral, ya que se ha observado una disminución en las concentraciones séricas de fenitoína cuando se administran conjuntamente debido a la combinación de varios factores físico-químicos, entre los que destacan la unión de la fenitoína con las proteínas de la fórmula enteral o con la sonda de alimentación (14).

Recomendaciones para evitar las interacciones fármacos-nutrición enteral (14, 16)

Son las siguientes:

- Al administrar los medicamentos por sonda nasogástrica es preferible usar formulaciones líquidas diluyéndolas en 10-20 ml de agua. Las formulaciones con osmolaridad elevada o alto contenido en sorbitol deben disolverse en una cantidad de agua mayor. Las soluciones más viscosas se han de administrar al final.
- Si no se dispone de formulación líquida hay que asegurarse de que la forma farmacéutica se puede modificar. Si se trata de comprimidos, se deben triturar hasta conseguir un polvo fino y disolverlo o suspenderlo en 10-20 ml de agua. En algunos casos las cápsulas se pueden abrir y su contenido puede disolverse en agua para su administración.
- La sonda se debe lavar antes y después de la administración de cada fármaco.

Acetilcisteína	Haloperidol
Almagato	Hidralazina
Bicarbonato sódico	Hierro sulfato
Calcio gluconato	Indinavir
Cefixima	Levomepromazina
Ciprofloxacino	Levotiroxina
Clorpromacina clorhidrato	Megestrol acetato
Cloxacilina	Metildopa
Cotrimoxazol	Metoclopramida
Didanosina	Penicilamina
Doxiciclina	Rifampicina
Eritromicina	Teofilina
Fenitoína sódica	Tetraciclina
	Zidovudina

Tabla 8. *Fármacos en los que se recomienda interrumpir la nutrición enteral 1 hora antes y 2 horas después de su administración (10, 17)*

- Los fármacos no se han de administrar de forma simultánea con la nutrición enteral ni se deben incorporar a la fórmula si no existen datos sobre la estabilidad.
- Cuando se administra la nutrición enteral intermitente en bolus hay que aprovechar los intervalos en los que el paciente no recibe la nutrición enteral (al menos 1 hora antes o 2 horas después de la infusión de la alimentación) y lavar bien la sonda antes y después de la administración para evitar posibles interacciones.
- Si la nutrición enteral se administra a débito continuo, debe pararse unos 15 minutos antes de la administración del fármaco y hay que lavar la sonda con agua después. Los fármacos con $\text{pH} < 3,5$ o > 10 precipitan con la nutrición enteral, por lo que se debe aumentar al máximo el tiempo libre entre administración de formas farmacéuticas y la alimentación.

En la tabla 8 se detallan los fármacos en los que se recomienda la interrupción de la nutrición enteral 1 hora antes y 2 horas después de su administración por existir una interacción contrastada.

En cuanto a la nutrición parenteral, se dan frecuentes situaciones en las que debido al escaso número de vías que presenta el paciente pediátrico es necesario administrar algunos fármacos junto con la nutrición parenteral, tanto incluidos en la bolsa como en "Y". En estos casos hay que asegurarse de que no se van a presentar problemas de incompatibilidad, como la precipitación del fármaco o la rotura de la emulsión de la nutrición parenteral. Para ello se deben consultar las guías que recogen información de los estudios realizados al respecto para asegurarse de la estabilidad de la nutrición parenteral con los fármacos, tanto física como química (18, 19).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN INTERACCIONES ALIMENTO-MEDICAMENTO

La prevención y la evaluación de las interacciones requieren la estrecha colaboración de todos los profesionales sanitarios que rodean al paciente pediátrico. El farmacéutico tiene un importante papel en la información que los pacientes y sus familiares deben recibir sobre las interacciones que pueden producirse y la forma de administración de los fármacos más adecuada para intentar evitarlas en la medida de lo posible.

El proceso del manejo de las interacciones se puede dividir en tres fases principales (4):

1. Identificación: la IAM es clínicamente relevante cuando se altera la actividad terapéutica del medicamento, se produce toxicidad o se compromete el estado nutricional del paciente. Por este motivo resulta importante identificar cómo, cuándo y en qué tipo de pacientes se producen estas interacciones.

La mayoría de las interacciones conocidas, aunque teóricamente son muy numerosas, tie-

ne consecuencias leves, sin significación clínica importante (7). La importancia clínica que presentan dichas interacciones depende del peligro potencial que suponen para el paciente, su frecuencia y predictibilidad, así como la cantidad y calidad de la documentación disponible para cada caso. La documentación disponible sobre la gravedad e importancia clínica de las interacciones entre fármacos y nutrientes es escasa y en su mayor parte se refiere a series reducidas de personas sanas; son pocas las efectuadas en pacientes reales (20).

La identificación de pacientes que pueden verse afectados por la aparición de estas interacciones debe basarse en tres criterios principales: su situación clínica, el aporte nutritivo y los fármacos de estrecho índice terapéutico implicados (21).

En este sentido deben conocerse todos los fármacos que el paciente está recibiendo, su forma de administración, así como los complementos de vitaminas y minerales, y los productos naturales, muy en auge en los últimos años. Se ha descrito la aparición de un número importante de interacciones en pacientes pediátricos, como la vitamina C con el paracetamol, los suplementos vitamínicos con esteroides y las vitaminas con el ibuprofeno. Los propios productos naturales también pueden interactuar entre sí: vitaminas con aloe vera, vitaminas con camomila y vitamina B₃ con equinácea (22).

También hay que tener en cuenta la edad del paciente y la dosis y duración del tratamiento. Es conveniente preguntar a los padres o cuidadores si han observado cambios de peso o apetito, alteraciones en el gusto, náuseas, diarrea o sequedad de boca.

Existen programas informáticos que permiten identificar las interacciones más frecuentes en pacientes hospitalizados (23); además es muy útil la realización de protocolos y guías con recomendaciones sobre la forma de administración de los fármacos de mayor riesgo (4).

2. Prevención: la mejor forma de prevenir las interacciones es la educación del personal sanitario, el paciente y sus familiares. Una vez que se conoce la medicación que toma el paciente y sus hábitos alimentarios, se puede elaborar la información individualizada más adecuada para prevenir la aparición de IAM.

Se debe identificar y evaluar en cada nueva prescripción si existe la posibilidad de que aparezca una interacción con alimentos. La historia clínica permite prevenir o tratar las posibles interacciones; para ello se recomienda:

- Elaborar la historia farmacoterapéutica previa del paciente, incluidos tanto medicamentos como hierbas medicinales.
- Conocer y registrar la dieta o el tratamiento dietético reciente del paciente (tipo y cantidad).
- Evaluar las interacciones potenciales entre medicamentos y nutrientes, tanto desde el punto de vista de los nutrientes (absorción, metabolismo, excreción y utilización) como de la farmacocinética, y los efectos farmacológicos de los medicamentos.
- Una vez identificadas todas las interacciones existentes, evaluar su relevancia clínica y considerar alternativas de actuación.
- Formar al personal de enfermería, ya que se ha demostrado que cuando recibe la formación y la información adecuadas se pueden reducir las interacciones (23, 24).

3. Manejo: una vez identificadas las interacciones se debe intentar evitarlas o minimizar su efecto. No es fácil establecer un procedimiento normalizado para abordar estas situaciones, ya que la significación clínica de una interacción concreta se ha de evaluar de forma individual en el paciente teniendo en cuenta la magnitud de la respuesta y el ámbito terapéutico del fármaco implicado (7).

La recomendación más frecuente consiste en modificar el horario de administración del fármaco, intentando administrarlo 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimentos (4). Otras opciones pasan por mantener el régimen posológico y realizar un seguimiento del paciente monitorizando la concentración plasmática del fármaco o sustituir el fármaco por otro del mismo grupo terapéutico con distinto perfil de interacciones (7).

Sin embargo, en el manejo de los pacientes pediátricos de menor edad deben considerarse algunos factores que se han comentado previamente:

- Obtener una información real de cómo se están administrando los fármacos en el domicilio, para lo cual hay que aprender a comunicarse de forma fluida con los familiares/cuidadores y a obtener dicha información sin transmitir sensación punitiva con las preguntas.
- En los niños más pequeños, evaluar la significación clínica de las interacciones para priorizar la calidad de vida del paciente sobre la posibilidad de la interacción en dos sentidos: por una parte, en niños pequeños en ocasiones es preferible recomendar que no se les despierte entre tomas y se aprovechen las mismas para la administración de los fármacos, por encima de la interacción potencial que puedan sufrir, pero sin relevancia clínica real en el recién nacido; por otra parte, si el número de fármacos resulta muy elevado y, por tanto, el volumen que supone su administración también, hay que priorizar la separación del alimento de aquellos cuya interacción puede ser clínicamente importante, como los inmunosupresores.

En la tabla 9 se detallan las recomendaciones generales sobre la administración de fármacos frecuentemente utilizados en pediatría y susceptibles de interaccionar con alimentos.

A continuación se describen recomendaciones para evitar las IAM que pueden afectar a la po-

blación pediátrica en algunas patologías concretas:

- Fibrosis quística: uno de los objetivos principales en los pacientes afectados por esta patología es conseguir un estado nutricional adecuado en todas las edades. El riesgo de malnutrición resulta alto debido a la afectación pancreática y a una ingesta energético-proteica deficitaria (25). La terapia nutricional ha adquirido gran importancia en este tipo de pacientes, ya que se asocia con un crecimiento adecuado y una mejora o estabilización de la función pulmonar, por lo que debe ser una parte integral del tratamiento (26).

Generalmente se requiere la suplementación con enzimas pancreáticas como parte de la terapia farmacológica (26). Los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina son capaces de tolerar una dieta alta en grasa si se tratan con enzimas pancreáticas a las dosis adecuadas. En la mayoría de los casos se puede alcanzar un porcentaje de absorción de grasa del 85 al 95% de la ingesta con las formulaciones disponibles (27).

La forma de administración de las enzimas pancreáticas tiene gran importancia, ya que presentan una cubierta entérica que se disuelve en medio básico. Al ser medicamentos que se dispensan en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, el farmacéutico tiene un importante papel en la información al paciente sobre su correcta administración. Las principales recomendaciones para su administración son las siguientes (27):

- No mezclar con alimentos con pH básico (lácteos) o fármacos antiácidos.
- No masticar o machacar.
- En lactantes o niños pequeños, abrir las cápsulas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas (zumos o pulpa de fruta) en una cucharadita.

MEDICAMENTO	TIPO DE ALIMENTO	TIPO DE INTERACCIÓN	RECOMENDACIÓN
Acenocumarol	Alimentos ricos en vitamina K	Antagonismo del efecto anticoagulante	Monitorizar los niveles de INR
	Ajo	Potenciación del efecto anticoagulante	Evitar la ingesta abundante en pacientes anticoagulados por riesgo de sangrado
Alopurinol	Dieta baja en proteínas, leche, vegetales, almendras, castañas	Alcalinización de la orina y aumento de la excreción	Ajustar la ingesta
Amoxicilina	Alimentos en general	Disminución de la absorción	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Ampicilina	Alimentos en general	Inactivación por acidez gástrica	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Anfotericina B	Dieta baja en sal	Posible aumento de la nefrotoxicidad	Vigilar el balance de sodio y evitar la administración intravenosa con dietas bajas en sodio
Azitromicina	Alimentos en general	Inactivación por acidez gástrica	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Benzodiazepinas	Alimentos en general	Retraso o disminución de los efectos hipnóticos del flunitrazepam y del loperzolam	Diferir
β-bloqueantes	Bebidas y alimentos con cafeína	Antagonismo de los efectos hipnóticos y ansiolíticos	Controlar la ingesta
	Alimentos en general	Disminución del metabolismo de primer paso	Vigilar el efecto
Captoprilo	Regaliz	Antagonismo del efecto antihipertensor por efecto mineralcorticoide	Evitar la ingesta
	Alimentos en general	Disminución de la absorción	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Carbamazepina	Alimentos en general	Aumento de la solubilidad y absorción por el incremento en la secreción biliar	Administrar con alimentos
Cefuroxima	Alimentos en general	Aumento de la absorción	Administrar con alimentos
Ciclosporina	Alimentos y leche	Aumento de la absorción	Controlar la dieta
Clindamicina	Alimentos ricos en pectina (manzana y pera)	Disminución de la absorción	Ajustar la ingesta
Digoxina	Alimentos ricos en fibra	Unión a los alimentos ricos en fibra	Administrar 1 hora antes o 4 horas después de las comidas
Diuréticos tiazídicos	Regaliz	Antagonismo del efecto antihipertensor por efecto mineralcorticoide	Evitar la ingesta
Eritromicina	Alimentos en general	Disminución de la absorción del estearato y aumento de la de los otros ésteres	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas

 Tabla 9. *Interacciones entre fármacos y alimentos (2)*

MEDICAMENTO	TIPO DE ALIMENTO	TIPO DE INTERACCIÓN	RECOMENDACIÓN
Espironolactona	Alimentos en general	Aumento de la solubilidad y absorción por el incremento en la secreción biliar	Administrar con alimentos
Fenitoína	Alimentos en general	Unión a sustancias alimentarias (especialmente caseína) y disminución de la absorción	Administrar con alimentos para disminuir la irritación gástrica y controlar la ingesta de proteínas en caso de baja efectividad
Flecainida	Leche	Disminución de la biodisponibilidad	En ayunas, salvo intolerancia gastrointestinal, vigilar el efecto
Furosemida	Alimentos en general	Disminución de la absorción	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Hidralazina	Alimentos en general	Disminución del metabolismo de primer paso	Vigilar el efecto
Hidroclorotiazida	Alimentos en general	Aumento de la solubilidad y la absorción	Vigilar el efecto
Hidróxido de aluminio	Alimentos ricos en vitamina C	Aumento de la absorción intestinal	Distanciar 2-3 horas la ingesta
Hierro	Almidón, huevo (clara y yema), fibra y leche	Disminución de la absorción	Ajustar la ingesta
Isoniazida	Alimentos en general	Absorción retardada o disminuida	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas (excepto si hay molestias gástricas)
	Alimentos ricos en tiramina	Posibilidad de reacciones adversas: escalofríos, dolor de cabeza, náuseas y taquicardia	Evitar el consumo
Itraconazol	Alimentos en general	Cápsulas: aumento de disponibilidad; solución: disminución	Cápsulas: administrar con alimentos; solución: en ayunas
Ketoconazol	Alimentos en general	Retraso del vaciamiento gástrico y aumento de la absorción	Administrar con alimentos
Labetalol	Alimentos en general	Disminución del metabolismo de primer paso	Administrar con alimentos
Litio	Alimentos en general	Retraso del vaciamiento gástrico y aumento de la absorción	Administrar con alimentos
Mercaptopurina	Dieta baja en sal	Disminución de la excreción y aumento de la toxicidad	Evitar cambios en la ingesta de sodio
Metoprolol	Alimentos y leche	Oxidación a metabolitos inactivos	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
	Alimentos en general	Disminución del metabolismo de primer paso	Administrar con alimentos
Nadolol	Alimentos en general	Disminución de la absorción	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas

Tabla 9 (cont.). *Interacciones entre fármacos y alimentos (2)*

MEDICAMENTO	TIPO DE ALIMENTO	TIPO DE INTERACCIÓN	RECOMENDACIÓN
Neomicina	Alimentos en general	Formación de precipitados no absorbibles por las sales biliares	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Nifedipino (liberación sostenida)	Alimentos en general	Aumento de la absorción por incremento de la bilis	Evitar la administración conjunta
Paracetamol	Alimentos ricos en hidratos de carbono y pectinas	Disminución de la velocidad de absorción	Administrar en ayunas para obtener un efecto rápido
Penicilamina	Alimentos o leche	Disminución de la absorción por la formación de quelatos	Evitar la administración con leche o alimentos
Penicilina G	Alimentos en general	Disminución de la absorción por inactivación gástrica	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Prednisolona	Regaliz	Inhibición del metabolismo hepático	Evitar la ingesta
Propranolol	Alimentos en general	Disminución del metabolismo de primer paso	Tomar con comidas
Quinolonas	Productos lácteos	Disminución de la absorción por formación de complejos con cationes divalentes	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Riboflavina	Alimentos en general	Aumento de la absorción y vaciamiento	Tomar con comidas
Rifampicina	Alimentos en general	Disminución de la absorción y aumento del metabolismo de primer paso	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Sucralfato	Alimentos en general	Unión a las proteínas	Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Tacrolimus	Alimentos ricos en grasa	Aumento de la solubilidad y posible incremento del efecto y la toxicidad	Evitar la administración conjunta
Teofilina	Bebidas y alimentos con cafeína	Aumento de las concentraciones plasmáticas	Vigilar los signos de toxicidad
Tetraciclinas	Alimentos ricos en calcio	Disminución de la absorción por la formación de quelatos con calcio	Evitar la administración conjunta
Valganciclovir	Alimentos en general	Aumento de la solubilidad	Tomar con comidas
Zidovudina	Alimentos ricos en grasa	Disminución de la velocidad de absorción	Tomar en ayunas; si hay molestias gastrointestinales, tomar con dieta baja en grasa

 Tabla 9 (cont.). *Interacciones entre fármacos y alimentos (2)*

- Administrar justo antes de las comidas, ya que realizan su máximo efecto hasta los 30 minutos de su ingesta. Si son muchas, hacerlo antes (2/3) y durante las mismas (1/3 restante).
- Administrar las enzimas con las comidas que contengan grasa.
- Si la absorción de grasa es inadecuada y no se detectan problemas en relación con la distribución, la administración o el almacenamiento de las enzimas o en la adherencia al tratamiento, se puede intentar mejorar disminuyendo el pH gastrointestinal mediante la administración de inhibidores de la bomba de protones o anti-H₂.

- Epilepsia (anticonvulsivantes y vitamina D): los pacientes epilépticos reciben tratamiento farmacológico a largo plazo y muchas veces desde edades precoces. Estos fármacos pueden interactuar con la absorción y el metabolismo de algunos micronutrientes, como el folato, la biotina o la vitamina D. Esta última interacción es la más importante desde el punto de vista clínico y puede originar raquitismo, osteomalacia o hipocalcemia, con el consiguiente aumento del riesgo de fracturas, especialmente durante un episodio convulsivo (28).

Los fármacos anticonvulsivantes inhiben la hidroxilación de la vitamina D a nivel hepático, por lo que no se forma el metabolito activo. En estas situaciones se deben realizar una evaluación y un seguimiento de la masa ósea, así como una monitorización del metabolismo del calcio. Como en otros procesos patológicos, los efectos sobre el hueso difieren en función del tipo de cuadro clínico, la intensidad, la duración y la existencia de otros factores asociados (29).

En general en niños con epilepsia bajo tra-

tamiento en monoterapia con ácido valproico o carbamazepina durante períodos superiores a 1 año parece que los efectos sobre el metabolismo óseo son mínimos; no se evidencian diferencias significativas en la densidad mineral ósea respecto al grupo control. Sin embargo, la existencia de discretas alteraciones bioquímicas en la calcemia y en la calciuria y en los niveles séricos de fosfatasa alcalina aconsejan la monitorización rutinaria de la evolución de la masa ósea y resulta recomendable la suplementación profiláctica con vitamina D (29).

- Inmunosupresores: los pacientes trasplantados se caracterizan por necesitar tratamiento inmunosupresor a largo plazo, con un intervalo terapéutico estrecho y frecuentes efectos adversos e interacciones (30). Estos pacientes tienen un alto riesgo de presentar IAM debido al elevado número de fármacos que toman y a que la mayoría de los inmunosupresores cuentan con un alto riesgo de presentar interacciones con los alimentos; por tanto, es muy importante la detección y el manejo de las

FÁRMACO	INTERACCIÓN	RECOMENDACIÓN
Azatioprina	No	Tomar con alimentos para disminuir la irritación gastrointestinal
Ciclosporina	Sí	Tomar con o sin alimentos pero siempre igual (vigilar las grasas) No administrar con zumo de pomelo Evitar los alimentos ricos en potasio
Corticoides	No	Tomar con zumos o alimentos semisólidos (para disminuir la irritación gástrica)
Everolimus	Sí	Tomar con o sin alimentos pero siempre igual (vigilar las grasas) No administrar con zumo de pomelo
Micofenolato de mofetilo	Sí	Tomar sin alimentos
Sirolimus	Sí	Tomar con o sin alimentos pero siempre igual (vigilar las grasas) No administrar con zumo de pomelo
Tacrolimus	Sí	Tomar 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos No administrar con zumo de pomelo Evitar los alimentos ricos en potasio

Tabla 10. *Interacciones de los inmunosupresores con los alimentos (32)*

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	RECOMENDACIÓN
Ácido acetilsalicílico	Con alimentos	Los alimentos disminuyen el riesgo de molestias gástricas
Atenolol	Con/sin alimentos	Con nutrición enteral parar la infusión al menos 30 minutos antes
Captoprilo	Ayunas (1 hora antes o 2 horas después de la última ingesta)	Pueden requerirse suplementos de Zn ya que la administración a largo plazo puede producir su deficiencia Se recomienda no variar la dieta en cuanto al consumo de alimentos ricos en potasio
Carvedilol	Con/sin alimentos	Recomendado con alimentos para reducir la velocidad de absorción y la incidencia de efectos ortostáticos
Digoxina	Con/sin alimentos	Administrar siempre de la misma forma en relación con los alimentos Los alimentos disminuyen el riesgo de molestias gástricas. Las comidas ricas en fibra pueden reducir la cantidad absorbida Separar la administración de alimentos con alto contenido en fibra Evitar el consumo de la hierba de San Juan.
Diltiazem	Ayunas (1 hora antes o 2 horas después de la última ingesta)	Evitar el consumo de zumo de pomelo
Espironolactona	Con alimentos	Se recomienda no variar la dieta en cuanto al consumo de alimentos ricos en potasio
Flecainida	Con/sin alimentos	Disminuye su aclaramiento si aumenta el pH urinario, por lo que hay que tener cuidado con dietas estrictas vegetarianas, bicarbonato y dosis altas de antiácidos Separar de la administración de lácteos Los alimentos disminuyen el riesgo de molestias gástricas
Furosemida	Ayunas (1 hora antes o 2 horas después de la última ingesta)	Se puede administrar con comidas o leche si hay molestias gastrointestinales. La administración tras la comida da lugar a una disminución y un retraso en la absorción; sin embargo, los efectos terapéuticos no presentan diferencias significativas
Propranolol	Con alimentos	Se puede mezclar la solución con agua o zumo de frutas para mejorar el sabor Se recomienda no variar los hábitos de la dieta durante el tratamiento, sobre todo de alimentos con alto contenido proteico
Sildenafil	Ayunas (1 hora antes o 2 horas después de la última ingesta)	Evitar el consumo de zumo de pomelo

Tabla 11. *Interacciones de fármacos usados en cardiología (33)*

IAM en estos pacientes para obtener los resultados esperados (31).

Resulta muy importante recomendar al paciente que tome siempre los medicamentos de la misma forma en relación con las comidas y siguiendo las recomendaciones que se le indiquen (32).

Además, hay que tener en cuenta el creciente consumo de productos naturales que el paciente suele considerar inocuos. Aunque en la mayoría de estos productos se desconoce el mecanismo de acción, pueden dar lugar a interacciones metabólicas que disminuyan la efectividad del tratamiento farmacológico o

augmenten el riesgo de aparición de efectos adversos. Es importante detectar desde las unidades de pacientes externos de los Servicios de Farmacia Hospitalaria la utilización de este tipo de productos y concienciar a la población del riesgo de ingerirlos (32).

La interacción de la ciclosporina con el zumo de pomelo es uno de los ejemplos más significativos de las IAM. Debido a la inhibición que se produce en el metabolismo del fármaco, se genera un gran aumento de las concentraciones plasmáticas. Es muy importante prevenirla para eludir la aparición de efectos adversos como la nefrotoxicidad y neurotoxicidad, por lo que se debe recomendar a los pacientes evitar su consumo (31) (tabla 10).

- **Cardiopatías:** un grupo importante de fármacos en pediatría son los utilizados en alteraciones cardíacas. La mayor parte de estos pacientes suele tener cardiopatías congénitas, por lo que es posible que se usen estos fármacos durante largos períodos de tiempo. En la tabla 11 se detallan recomendaciones respecto a las IAM en este grupo de fármacos (33).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Comprehensive accreditation manual for hospitals: the official handbook, 1997.** Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: Oakbrook Terrace, IL; 1997.
2. **Bermejo Vicedo T, Hidalgo Correas FJ, Pérez Menéndez C.** Interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Gil A. *Tratado de nutrición*. 2.ª ed. Editorial Médica Panamericana: Madrid; 2010. p. 343-66.
3. **Vidal Carou MC, Mariné Font A, Hernández Jover T.** Nutrición y tratamientos farmacológicos. En: Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A. *Tratado de nutrición*. Díaz Santos: Madrid; 1999. p. 543-56.
4. **Maka DA, Enríquez L, Mascarenhas MR.** Drug-nutrient interactions in infancy and childhood. En: Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of drug-nutrient interactions*. Humana Press: Nueva Jersey; 2004. p. 331-44.
5. **De Juana P, Criado MT.** Interacción de fármacos-nutrientes. En: Salas-Salvadó J. *Nutrición y dietética clínica*. 2.ª ed. Elsevier Masson: Barcelona; 2008. p. 571-6.
6. **Lasheras B.** Bases farmacológicas de las interacciones fármacos-nutrientes. En: Astiasarán I. *Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria*. Madrid: Díaz de Santos; 2003. p. 421-36.
7. **San Miguel MT, Martínez JA, Vargas E.** Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 77-83.
8. **Ballesteros Pomar MD, Arés Luque A, Cano Rodríguez I.** Interacción entre dieta y fármacos. En: Bellido Guerrero D, De Luis Román DA. *Manual de nutrición y metabolismo*. Madrid: Díaz de Santos; 2006. p. 500-10.
9. **NHS Education for Scotland (eds.).** An introduction to paediatric pharmaceutical care. [Monografía en internet]. Neonatal and Paediatric Pharmacists Group: Glasgow; 2010. [Citado el 1 de noviembre de 2011]. Disponible en: <http://www.nppg.scot.nhs.uk/>.
10. **Gómez López L, Pinillos Pisón S.** Guía pediátrica para la administración de fármacos por sonda de alimentación. Elsevier España: Madrid; 2008.
11. **Montoro JB, Salgado A.** Interacciones fármacos-alimentos. Rubes: Barcelona; 1999.
12. **Shapses SA, Schluskel YR, Cifuentes M.** Drug-nutrient interactions that impact mineral status. En: Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of drug-nutrient interactions*. Nueva Jersey: Humana Press; 2004. p. 301-28.
13. **Montoro Ronsano JB, Suñer Martín P, Salgado Remigio A.** Interacciones medicamentos-nutrición enteral. Novartis Consumer Health: Barcelona; 2003.
14. **Bermejo Vicedo T, De Juana Velasco P, Hidalgo Correas FJ.** Interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Gil A. *Tratado de nutrición*. 1.ª ed. Editorial Acción Médica: Madrid; 2005. p. 363-407.
15. **Cardona D.** Interacción fármacos-alimentos. *Nutr Hosp*. 1999; 14 (supl 2): 129-40.
16. **Izco N, Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J.** Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención. *Farm Hosp*. 2001;1: 13-24.
17. **Hidalgo Correas FJ, García Díaz B.** Formulaciones de medicamentos para pacientes con dificultades de deglución. *Equalmás* 5: Madrid; 2010.
18. **Del Hoyo L, Serrano O, Gomis P, Herreros A.** Compatibilidad de fármacos con nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2000; 24: 332-44.

19. Cardona D, Cervera M, Fernández M, Gomis P, Martínez MJ, Piñero G, et al; Grupo de Nutrición de SENPESEFH. Consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. *Farm Hosp.* 2009; 33 (Supl 1): 81-107.
20. Jiménez Torres NV, Merino Sanjuán M, Porta Oltra B. Interrelaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente subsidiario de soporte nutricional. En: Calvo Hernández MV, Planas Vilá M. *Interrelación entre fármacos y nutrientes en situaciones fisiopatológicas determinadas.* Glosa: Barcelona; 2008. p. 17-30.
21. Borrás Almenar C, Pérez Peiró C. Identificación de pacientes con oportunidades de mejora de la farmacoterapia. En: Jiménez Torres MV (ed.). *Calidad farmacoterapéutica.* Universitat de Valencia: Valencia; 2006.
22. Goldman DR, Rogovik AL, Lai D, Vohra S. Potential interactions of drug-natural health products and natural health products-natural health products among children. *J Pediatr.* 2008; 152: 521-6.
23. Gauthier I, Malone M, Lesar T, Aronovitch S. Comparison of programs for preventing drug-nutrient interactions in hospitalized patients. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997; 54: 405-11.
24. De Pestel DD, De Pestel JM, Walker PC. Impact of educational interventions to prevent drug interactions between oral fluoroquinolone or tetracycline antibiotics with polyvalent cation supplement. *Hosp Pharm.* 2007; 42: 841-5.
25. Federación Española contra la Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la fibrosis quística. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/imagenes/recursos/31.pdf>.
26. López-Legarrea P, Martínez A. Nutrición en el enfermo con fibrosis quística. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2010; 30:13-9.
27. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp.* 2008; 23 (Supl. 2): 71-86.
28. Bretón Lesmes I, Planas Vilá M, Burgos Peláez R. Nutrición en las enfermedades neurológicas. En: Gil A. *Tratado de nutrición.* 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 879-98.
29. Alonso Franch M, Redondo del Río MP. Nutrición y patología ósea en la infancia. En: Gil A. *Tratado de nutrición.* 1.ª ed. Editorial Acción Médica: Madrid; 2005. p. 993-1018.
30. Hernández Martín J, Montero Hernández M, Font Noguera I, Doménech Moral L, Merino Sanjuán M, Poveda Andrés JL. Evaluación de un programa de conciliación e información al paciente trasplantado cardíaco. *Farm Hosp.* 2010; 34: 1-8.
31. Chan LN. Drug-nutrient interactions in transplant recipients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2001; 25: 132-41.
32. Monte Boquet, E, López Briz E, Jordán de Luna C, Lorente Fernández L. Seguimiento farmacoterapéutico del paciente trasplantado externo. En: Poveda Andrés JL, Font Noguera I, Monte Boquet E (eds.). *Bases para la atención farmacéutica al paciente trasplantado.* Madrid; 2009. p. 315-25.
33. Barrueco N, Martínez Fernández-Llamazares C, Durán E, Martínez Marín MT, Relaño García C. Administración de medicamentos por vía oral: interacciones medicamento-alimento. *Index de Enfermería.* 2008; 17: 53-7.

10

FORMULACIÓN MAGISTRAL EN PEDIATRÍA

Miquel Villaronga Flaqué y Anna Mas Comas

Introducción	161	Fármacos que actúan como diuréticos	170
Formulación magistral en el paciente pediátrico.		Hidroclorotiazida	170
Realidad actual del problema	162	Furosemida	170
¿Por qué se ha producido esta situación?	162	Espironolactona	170
¿Qué se está haciendo para intentar resolver el problema o al menos minimizar su impacto?	164	Acetazolamida	170
Adaptar las formas farmacéuticas comercializadas a las necesidades de dosificación	164	Fármacos que actúan como antihipertensivos	171
Elaborar formulaciones magistrales	165	Vasodilatadores: hidralazina y minoxidil	172
Promover la disponibilidad de formulaciones pediátricas	165	Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina: captopril	172
Formulación magistral	165	β-bloqueantes de los canales del calcio: nifedipino	173
Características de los excipientes	167	Bloqueantes β-adrenérgicos: propranolol, labetalol, atenolol, metoprolol y carvedilol	173
¿Principio activo o especialidad farmacéutica?	167	Hipertensión pulmonar: sildenafil	173
Tratamiento y prevención de la úlcera péptica	168	Tratamiento de las arritmias	174
Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol	168	Fármacos inmunosupresores y trasplantes	175
Antagonista de receptores H ₂ de la histamina: ranitidina	169	Tratamientos oncohematológicos: antineoplásicos	175
Tratamiento para aliviar la ansiedad y el dolor	169	Tratamiento de la apnea idiopática en el neonato	177
Jarabe de midazolam	169	Tratamiento de la epilepsia	177
Lidocaína	170	¿Formulación magistral al alta hospitalaria?	178
		Conclusión	178
		Bibliografía	178

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico del paciente pediátrico a menudo supone una dificultad importante para el equipo asistencial que lo atiende, para el médico en la prescripción del medicamento y las dosis apropiadas, para el personal de enfermería en la dosificación y administración y para el farmacéutico en la disponibilidad del medicamento más adecuado para atender al niño.

Muchos medicamentos registrados por la administración sanitaria no están indicados en la población pediátrica o, si lo están, sólo abarcan un determinado grupo de edad, lo que conlleva que los laboratorios farmacéuticos no elaboren formas farmacéuticas apropiadas para usar en este tipo de paciente que puedan abarcar todas las posibilidades de dosificación individualizada en función de las características antro-

pométricas (peso y superficie corporal) de cada paciente.

Afortunadamente muchos niños están sanos y raramente requieren medicación, pero ¿qué ocurre cuando un niño debe ser ingresado en un hospital por un problema médico? ¿Cómo puede un niño recibir atención médica apropiada con estas limitaciones farmacéuticas? ¿Cómo puede un hospital pediátrico proveer cuidados médicos adecuados cuando toda la población a la que atiende es más joven de 18 años y resulta muy posible que surjan problemas relacionados con la disponibilidad del medicamento? (1).

Es frecuente que el paciente continúe el tratamiento cuando es dado de alta del hospital. ¿Qué se puede hacer para que la atención recibida inicialmente en el hospital se siga a nivel ambulatorio?

Las anteriores son algunas de las cuestiones que a menudo se plantean y que se intenta desarrollar en este capítulo.

FORMULACIÓN MAGISTRAL EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO. REALIDAD ACTUAL DEL PROBLEMA

En el paciente pediátrico se producen, del mismo modo que en la población adulta, enfermedades que requieren tratamiento farmacológico apropiado:

- Pacientes con epilepsia, sobre todo en cuadros de epilepsia refractaria al tratamiento estándar: fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, topiramato y gabapentina son algunos de los fármacos disponibles para controlar las crisis epilépticas y no se dispone de una forma farmacéutica adecuada.
- Es frecuente la necesidad de emplear fármacos diuréticos en el tratamiento de un paciente con afectación cardíaca: fármacos tan esenciales como la furosemida, espironolactona o hidroclorotiazida no tienen una presentación pediátrica.
- Muchas situaciones clínicas pueden cursar con hipertensión arterial: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril y enalapril), bloqueantes β -adrenérgicos (labetalol y metoprolol) y vasodilatadores (hidralazina, minoxidil, etc.) son sólo algunos de los fármacos sin una presentación pediátrica que hacen que el tratamiento farmacológico de la hipertensión resulte más difícil de llevar a cabo y sea más costoso. En un hospital pediátrico se puede tener ingresados a muchos pacientes que precisan alguno de estos fármacos a diario.
- Hipertensión pulmonar primaria: para ella ha mostrado ser efectivo el sildenafil, con indicación aprobada en el paciente adulto, pero no hay una presentación que permita un correcto uso en el niño con esta grave patología.

- Pacientes sometidos a trasplantes que requieren tratamiento inmunosupresor: si el niño tiene una edad por debajo de los 6-8 años es muy probable que no pueda ingerir las cápsulas de tacrolimus, por lo que al menos en los primeros años hay que elaborar una suspensión que permita administrar al niño este fármaco fundamental para evitar el rechazo del órgano trasplantado.
- Pacientes afectados de patología oncohematológica: también en esta situación existen problemas, como en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con mercaptopurina, pues se trata de comprimidos de 50 mg y la dosis necesaria para tratar a pacientes lactantes es muy difícil de dosificar, por lo que hay que preparar una suspensión. Otros ejemplos son el metotrexato, la temozolamida y la ciclofosfamida.
- Otra situación que implica a gran cantidad de pacientes pediátricos es la de neutralizar la acidez gástrica en determinadas situaciones clínicas, como el reflujo gastroesofágico: en este caso pueden requerirse fármacos como la ranitidina (antagonista H_2) o el omeprazol (inhibidor de la bomba de protones); en cualquier caso, no se dispone de medicamentos apropiados y hay que preparar fórmulas magistrales.

Se puede seguir enumerando muchas situaciones clínicas que se han ido atendiendo y resolviendo en el hospital.

Así, es incuestionable la importante necesidad de elaborar medicamentos adecuados para su dosificación en pediatría (figura 1).

¿POR QUÉ SE HA PRODUCIDO ESTA SITUACIÓN?

Como se ha visto, a pesar de que hay una gran cantidad de enfermedades que pueden afectar a neonatos, lactantes y niños, muchos fármacos continúan sin estar indicados para su empleo en esta población, situación que se prevé

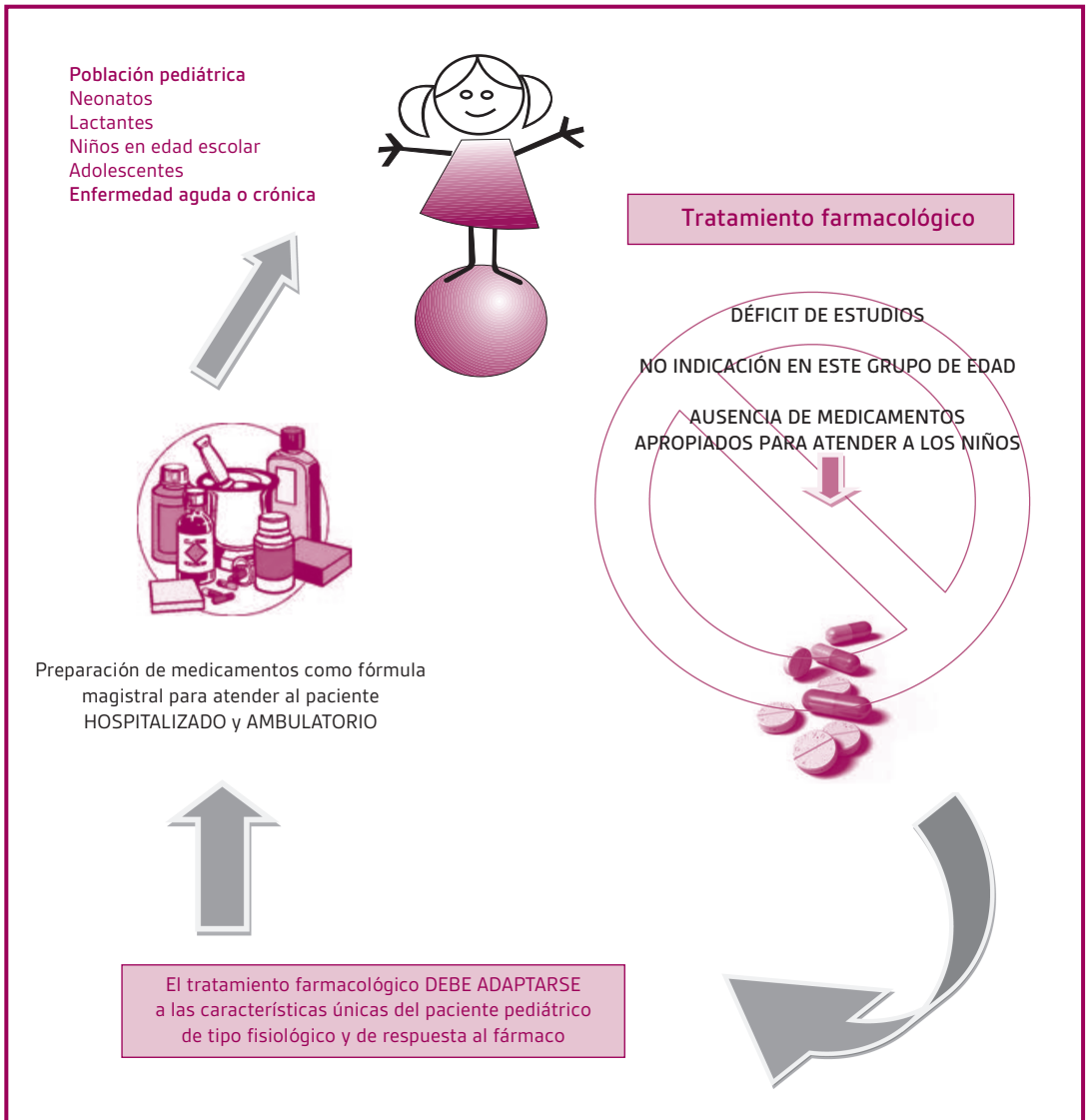


Figura 1. Necesidad de elaborar medicamentos para la adecuada dosificación en pediatría

que cambie a partir de las iniciativas de la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA). Son varios los motivos que tradicionalmente han propiciado esta situación:

- Normalmente abarca una población reducida en proporción, lo que limita la rentabilidad de la inversión realizada por el laboratorio.
- Se investiga primero en la población adulta, que es la más afectada, y queda en un segundo plano la posible investigación futura en otros grupos de población, que en ocasiones nunca llega.
- Tradicionalmente los estudios clínicos en niños han tenido un mayor requerimiento ético y legal, lo que explica su escasez (2).

¿QUÉ SE ESTÁ HACIENDO PARA INTENTAR RESOLVER EL PROBLEMA O AL MENOS MINIMIZAR SU IMPACTO?

Se han considerado tres aspectos:

- Adaptar las formas farmacéuticas comercializadas a las necesidades de dosificación.
- Elaborar formulaciones magistrales.
- Promover la disponibilidad de formulaciones pediátricas.

Adaptar las formas farmacéuticas comercializadas a las necesidades de dosificación

La primera opción para resolver el problema de la baja disponibilidad de preparados comerciales en presentaciones y concentraciones adecuadas a las características de la población pediátrica es intentar adaptar las presentaciones comercializadas disponibles para lograr la dosificación deseada.

En algunos casos son los propios familiares debidamente formados quienes pueden realizar pequeñas modificaciones de la forma farmacéutica para adecuar la dosis; en otros casos, un facultativo especializado es quien debe realizar las modificaciones necesarias y aportar su conocimiento técnico.

FORMAS FARMACÉUTICAS EFERVESCENTES

Las formas farmacéuticas efervescentes se pueden disolver en agua antes de su administración y permiten administrar la dosis necesaria.

Es necesario tener en cuenta la cantidad de líquido que se requiere para la disolución, que puede ser problemática para el niño, dependiendo de su edad y de la posible ingesta de bicarbonato, dejar que se elimine completamente el anhídrido carbónico y dosificarlo.

FORMAS FARMACÉUTICAS EN GRÁNULOS O POLVOS

Para estas formas farmacéuticas se puede disponer de medidores que ayuden a dosificar los

gránulos o polvos. Si se trata de medicamentos que proporcionan una suspensión homogénea o si el fármaco es soluble en agua, se puede ajustar la dosis a partir de una dilución conocida.

Los gránulos entéricos o de liberación sostenida deben tragarse enteros. Para facilitar la administración a niños pequeños se pueden mezclar con alimentos compatibles que tengan una consistencia que permita enmascarar el medicamento.

FORMAS FARMACÉUTICAS EN COMPRIMIDOS, GRÁGEAS O PASTILLAS

En determinadas circunstancias y sólo después de comprobar que el medicamento puede fraccionarse, se puede utilizar aparatos específicamente diseñados para conseguir una porción posible del medicamento. Hay que evitar el fraccionamiento de medicamentos no ranurados que presenten un margen terapéutico estrecho ya que se está asumiendo una distribución homogénea del fármaco.

Debe evitarse el fraccionamiento de las formas farmacéuticas de liberación sostenida, las que tengan cubierta entérica y cualquier otra presentación en la que se pueda alterar sus características de biodisponibilidad.

FORMAS FARMACÉUTICAS EN CÁPSULAS

En la mayoría de los casos las cápsulas de gelatina dura pueden abrirse y administrar su contenido mezclándolo con algún alimento o líquido compatible para facilitar su administración o enmascarar el sabor.

Si se trata de cápsulas blandas se puede intentar extraer su contenido pinchando la cápsula o disolverla con agua o leche tibia.

FORMAS FARMACÉUTICAS INYECTABLES

Pueden constituir una alternativa válida; el principio activo ya está disuelto o en suspensión estable y permite dosificar con facilidad, pero se debe considerar la naturaleza química del fármaco, los excipientes que contiene, la osmolaridad, el pH, la equivalencia con la do-

sis oral y el sabor, que puede ser muy desagradable cuando la vía de administración es la oral.

Elaborar formulaciones magistrales

Existen bases de datos y revistas especializadas, libros de referencia (ver la bibliografía) y enlaces en internet de acceso libre, tanto nacionales como extranjeros, que pueden ayudar mucho a la hora de poner a punto una nueva fórmula magistral.

Promover la disponibilidad de formulaciones pediátricas

No se puede olvidar que el objetivo a más largo plazo es disponer de un medicamento diseñado para la población pediátrica; en este sentido hay varias iniciativas que ya están empezando a dar sus frutos:

- A nivel europeo, mediante la EMEA (Reglamento CE n.º 1901/2006) se marca como objetivo prioritario la mejora de la salud de los niños potenciando los siguientes puntos:
 - Facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos para todos los grupos de edad pediátrica.
 - Asegurar que los medicamentos empleados en niños estén debidamente autorizados.
 - Mejorar la disponibilidad de información en el uso de medicamentos en niños.

Todo lo anterior, sin que suponga someter a los niños a ensayos clínicos innecesarios o retrasar la autorización de medicamentos para adultos.

- Otra propuesta es que en la información técnica del medicamento sea el propio laboratorio el que aporte estudios de estabilidad de una fórmula magistral elaborada a partir de su especialidad farmacéutica. Esto ha ocurrido con el propranolol o el losartán. Se aprovecha la estructura de investigación y desarrollo del propio laboratorio para dar validez a una fórmula magistral, evitando pos-

teriores esfuerzos por parte del farmacéutico elaborador.

- A nivel nacional se celebra anualmente en Sevilla el Symposium Rafael Álvarez Colunga: Formulación pediátrica. Unificación de criterios, en el que se debate con todos los profesionales implicados la problemática existente en la formulación magistral en pediatría. Se constituyó en el I Symposium la Comisión Permanente de Formulación Pediátrica, que promueve la inclusión de la fórmula magistral al Formulario Nacional aportando toda la documentación necesaria y realizando los estudios de estabilidad.

FORMULACIÓN MAGISTRAL

Al plantear una fórmula magistral el objetivo final es obtener un medicamento eficaz, estable, fácil de preparar, con aspecto y sabor agradables, fácil de administrar y bien tolerado.

Normalmente se basa en fórmulas descritas en la bibliografía contrastada más reciente, que permite disponer de los datos de indicación, posología, estabilidad y biodisponibilidad.

En el diseño de una fórmula magistral para un niño la edad supone un factor determinante para escoger la forma farmacéutica y la concentración más adecuada y que los excipientes empleados sean seguros en todos los grupos de edad.

Habitualmente las preferidas son las formulaciones líquidas, pues permiten un mejor ajuste de dosis, pero tienen algunas limitaciones: en general su caducidad resulta más corta, pueden requerir unas condiciones especiales de conservación y crean mayor dependencia de la farmacia que elabora. Están especialmente recomendadas para niños menores de 8 años. Se considera que los volúmenes que hay que administrar a niños menores de 5 años no deben superar los 5 ml.

En algunos casos, para tratamientos crónicos, cuando las dosis están establecidas, se pueden

plantear otras opciones. La dosificación del fármaco en cápsulas puede ser una buena alternativa ya que presentan caducidades más largas y no requieren unas condiciones especiales de conservación. Se ha de enseñar a abrir las cápsulas y mezclar su contenido en un líquido o alimento compatible en aquellos casos que el paciente tenga dificultad para la deglución.

Considerando estas premisas se van actualizando continuamente las fórmulas que componen la guía de fórmulas magistrales del hospital para mejorar alguna de sus características: estabilidad, palatabilidad o facilidad de preparación.

No obstante, a la hora de poner a punto una fórmula magistral hay una serie de consideraciones que hay que tener presentes:

- Hacer para cada fármaco una ficha que recopile información fundamental en la caracterización química y física: tamaño de partícula, solubilidad, pKa, pH, estabilidad, punto de fusión y respuesta terapéutica cuando alcanza el lugar de acción.
- Hay que establecer consideraciones de estabilidad física, química y microbiológica. Para ello seleccionaremos conservantes que cumplan los siguientes requisitos:
 - Inhibir el crecimiento de microorganismos.
 - Aportar solubilidad en agua para conseguir las concentraciones necesarias.
 - Estar en forma no disociada para penetrar al interior de los microorganismos.
 - No ser irritante o sensibilizante.
 - Ser compatible con todos los ingredientes de la fórmula. Cuando se elabore la fórmula, tomar precauciones para no alterar el pH o diluir el conservante por debajo de su concentración adecuada para prevenir el crecimiento microbiano. También hay que considerar que la presencia en la fórmula de otros componentes, como el jarabe, puede contribuir a la con-

servación y disminuir la cantidad de conservante necesario para la fórmula (3).

- Para aumentar la adherencia al tratamiento hay que tener en cuenta el sabor, el olor, la palatabilidad y el aspecto del preparado.
- Hay que usar el mínimo de excipientes posible, pues, a pesar de que se consideran farmacológicamente inactivos, ciertos pacientes pueden experimentar una variedad de efectos adversos, como reacciones alérgicas asociadas al agente colorante.
- Se debe hacer una reevaluación clínica de la respuesta terapéutica en tratamientos de continuación en fármacos de margen terapéutico estrecho, ya que las distintas formulaciones magistrales de un fármaco no son necesariamente bioequivalentes.
- Hay que hacer una consulta crítica de las fuentes de información de las fórmulas magistrales para valorar la idoneidad de las posibles modificaciones introducidas en las fórmulas magistrales (pH, contenido de azúcar, etc.).

En cualquier caso, siempre hay limitaciones importantes que es preciso tener presentes: los estudios de biodisponibilidad y farmacocinéticos/farmacodinámicos son muy escasos debido a su complejidad y falta de financiación. Se asume que estos aspectos son equivalentes a la presentación que hay para el paciente adulto y no es así, como se ha demostrado en el omeprazol o en el captopril (4). Los tratamientos que implican fórmulas magistrales deben monitorizarse en cuanto a eficacia y seguridad. Hay que hacer un seguimiento de la efectividad terapéutica y disponer de un sistema de farmacovigilancia que aporte datos importantes sobre reacciones adversas relacionadas con determinada fórmula magistral. Estos aspectos pueden asumirse más en el ámbito hospitalario haciendo el seguimiento farmacoterapéutico del paciente ingresado tratado con una fórmula magistral (4).

Características de los excipientes

CONSERVANTES

ALCOHOL BENCÍLICO, ÁCIDO BENZOICO Y SODIO BENZOATO

Se utilizan a menudo como conservantes en medicamentos inyectables. Pueden ser causa de toxicidad en neonatos, especialmente en el niño prematuro, debido a su inmadurez metabólica (5). Su uso se debe evitar o reducir al máximo en el neonato.

EDULCORANTES

ASPARTAMO

Ampliamente empleado en preparados farmacéuticos, es un dipéptido del ácido aspártico y un metil éster de la fenilalanina que ha de evitarse en los pacientes fenilcetonúricos.

SACAROSA

Es el edulcorante más común. Puede afectar a la glucemia, por lo que debe evitarse en caso de diabetes y en preparados que tengan que utilizarse durante períodos prolongados, ya que aumenta el riesgo de caries dental.

SORBITOL

Tiene propiedades solubilizantes y a la vez un sabor agradable, por lo que se usa para preparar algunas formulaciones líquidas. Se absorbe poco a nivel intestinal, por lo que se puede emplear con seguridad en el niño diabético; puede producir diarrea osmótica (5), aunque la cantidad de sorbitol que pueden contener algunas formulaciones líquidas en general se tolera bien.

OTROS

LACTOSA

Se utiliza ampliamente como diluyente de cápsulas y comprimidos. En niños intolerantes a la lactosa puede causar diarrea, deshidratación y acidosis metabólica (5). Si bien pequeñas cantidades de lactosa se pueden tolerar, existen distintos grados de sensibilidad y puede dar sintomatología.

ETANOL

Se usa como solubilizante en algunas preparaciones líquidas. Se recomienda restringir al

máximo su empleo en niños, especialmente en neonatos. En niños menores de 6 años el contenido de alcohol de la fórmula no debe superar el 0,5% y entre 6 y 12 años el 5% (6).

PROPILENGLICOL

Se utiliza también para solubilizar fármacos poco hidrosolubles en fórmulas orales, tópicas e inyectables (fenobarbital, lorazepam y diazepam). No debe usarse en niños menores de 4 años dado que su metabolización está limitada y dosis múltiples pueden conducir a su acumulo y generar depresión del SNC e hiperosmolaridad sérica (3).

¿PRINCIPIO ACTIVO O ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA?

Es una cuestión francamente polémica y difícil de abordar. La cuestión se centra en si es lícito usar una especialidad farmacéutica cuando no se dispone del principio activo para elaborar la fórmula. Si el fármaco no está disponible como materia prima y se ha de elaborar una fórmula magistral, hay que partir de la especialidad farmacéutica basándose en los conocimientos y datos de su estabilidad en la información biomédica, dejando de lado otros aspectos de orden legal. Hay comunidades autónomas que, considerando esta necesidad, han legislado este aspecto y permiten el uso de la especialidad. Todas las comunidades autónomas deberían reconocer que para la formulación pediátrica estuviera permitido el empleo de la especialidad farmacéutica como materia prima en caso de ser necesario.

Otra cuestión es el caso de que esté disponible el principio activo. En esta situación sería obligado emplearlo en la elaboración de las fórmulas magistrales basándose en el criterio de emplear el menor número posible de excipientes, pero aquí también surgen unos interrogantes que se deben tener presentes:

- ¿Qué se puede hacer cuando toda la información disponible de estabilidad, conservación, aspecto, etc., la proporciona bibliografía que emplea la especialidad farmacéutica?

OMEPRAZOL 2 mg/ml SUSPENSIÓN ORAL

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Omeprazol base Ph. Eur	2 mg
Bicarbonato sódico Ph. Eur.....	84 mg
Goma xantan Ph. Eur	5 mg
Sacarina sódica Ph. Eur.....	1 mg
Esencia de fresa	0,0026 ml
Agua bidestilada c.s.p.	1 ml

En la mitad del agua se dispersa lentamente la goma xantan con agitador magnético y se añade la esencia de fresa. En otro recipiente con el resto del agua se disuelve la sacarina sódica y se dispersa el bicarbonato sódico. No queda completamente disuelto. Se añade en agitación continua la suspensión de espesante preparada previamente. Finalmente, se adiciona el omeprazol al vehículo con valor adecuado de pH, entre 8 y 9. Se agita continuamente durante 2-3 h hasta obtener una suspensión homogénea

- Es una suspensión homogénea
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar en la nevera
- Caduca a los 56 días

Propiedades terapéuticas: es un medicamento que se utiliza para proteger el estómago (protector gástrico) en el reflujo gastroesofágico y la úlcera gastroduodenal

Posología:

Neonatos, lactantes y niños menores de 2 años: 1 mg/kg c/24 h, con aumento gradual según la respuesta a 2-3 mg/kg c/24 h (máx. 20 mg/día)

Niños con peso de 10-20 kg: 10 mg c/24 h (máx. 20 mg/día)

Niños con peso superior a 20 kg: 20 mg c/24 h (máx. 40 mg/día)

Administración: agitar bien el frasco antes de tomar el medicamento para conseguir que la suspensión sea homogénea. Administrar en ayunas por la mañana

Efectos secundarios: molestias gástricas, cefalea, vértigo y somnolencia son los más frecuentes

Precauciones especiales: limitar la dosis máxima en caso de insuficiencia hepática

- ¿La especialidad farmacéutica que se ha empleado en valorar la estabilidad de la fórmula, que en muchas ocasiones procede de estudios realizados en otros países, es la misma que se está usando en cuanto a excipientes, que pueden tener un papel importante en estos aspectos?
- El margen de riqueza del fármaco en el medicamento registrado puede oscilar entre valores que pueden afectar a la dosificación de la fórmula magistral; en cambio, cuando se emplea la materia prima se puede ajustar mucho más la dosis según la riqueza aportada en el certificado de análisis.

Resultaría esencial disponer de esta información con los principios activos, pues mejorarían mucho el conocimiento y la reproducibilidad de la fórmula magistral. De momento, en nuestro hospital estamos empleando el principio activo cuando está disponible y se hace un seguimiento clínico de la respuesta terapéutica.

De las fórmulas magistrales propiamente pediátricas (adecuación de dosis al niño) que hemos elaborado en nuestro hospital durante el último año se han escogido las que mejor pueden mostrar determinados aspectos de la patología pediátrica y que se utilizan habitualmente. Están agrupadas por su acción terapéutica.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol

Son compuestos que actúan inhibiendo la secreción de ácido gástrico por inhibición selectiva e irreversible de la H,K-ATPasa (7). Suponen los fármacos de elección en el tratamiento de: reflujo gastroesofágico, úlceras gastroduodenales y síndrome de Zollinger-Ellison. El omeprazol, que cuenta con mayor experiencia en pediatría, se encuentra comercializado en cápsulas de gelatina dura que contienen gránulos de cubierta entérica, motivo por el cual su administración en niños está limitada (8).

Figura 2. *Fórmula del omeprazol 2 mg/ml suspensión oral*

El omeprazol (figura 2) puede formularse en suspensión para permitir la dosificación en lactantes, niños y pacientes intubados. La caducidad de la fórmula más actual elaborada a partir de omeprazol base es de 56 días refrigerado. Dado que la frecuencia de prescripción de estos fármacos es muy elevada en un hospital pediátrico, se preparan en lotes para dispensación inmediata y resulta eficiente y coste-efectivo. La suspensión se prepara siempre añadiendo en su composición bicarbonato sódico 1M (8,4%) como base que sirve para dos propósitos:

- Estabilizar el fármaco activo.
- Neutralizar la acidez del estómago: cuando la dosis se administra, el fármaco permanece activo y puede ser absorbido en el intestino delgado. En la figura 1 se describen la fórmula magistral, elaboración y la información básica para su adecuada dosificación (7, 8).

Antagonista de receptores H_2 de la histamina: ranitidina

Se utiliza como terapia estándar para reducir la acidez gástrica en el reflujo gastroesofágico, en la esofagitis y en la prevención de la úlcera de estrés. En pacientes pediátricos se requieren dosis bajas y una forma de dosificación líquida debe ser conveniente y económica. Se dispone de formulación magistral líquida con una estabilidad de 1 mes (9).

TRATAMIENTO PARA ALIVIAR LA ANSIEDAD Y EL DOLOR

Las fórmulas magistrales pueden usarse para aliviar la ansiedad y el dolor asociados a ciertos procedimientos y pruebas diagnósticas a los que se ven sometidos los niños. La sedación consciente se emplea en niños que van a ser sometidos a procedimientos radiográficos o diagnósticos que requieren que se encuentren inmóviles, como la tomografía axial computarizada. La sedación consciente resulta menos invasiva que la anestesia general, permite que los reflejos estén intactos y no requiere intubación para mantener la vía aérea.

Jarabe de midazolam

Se utiliza en nuestro hospital. Es una benzodiazepina hidrosoluble que se caracteriza por tener un efecto ansiolítico e hipnótico rápido y mínimo efecto depresor cardiovascular y respiratorio a dosis terapéuticas (10).

Es un ejemplo que permite poner de manifiesto unos aspectos que a menudo se dan en los tratamientos del paciente pediátrico:

LIDOCAÍNA al 4% GEL TÓPICO

Composición y procedimiento de elaboración para 25 g:

Lidocaína HCl Ph. Eur.....	1 g
Carmelosa sódica Ph. Eur.....	1 g
Alcohol 96°.....	2,5 g
Propilenglicol Ph. Eur.....	2,5 g
Nipagin M (metil-p-hidroxibenzoato).....	0,05 g
Agua destilada.....	18 ml

En un vaso de precipitados se añaden a la mezcla de alcohol de 96° y propilenglicol la lidocaína y la carmelosa. Aparte, en el agua se disuelve en caliente el nipagin M. Una vez enfriada, el agua con conservante se añade a la mezcla anterior y, con la ayuda de una varilla de vidrio y en agitación continua, se incorpora rápidamente, formándose el gel. Se deja 24 h en la nevera

- Envasar en tubo de aluminio
- Conservar a temperatura ambiente
- Caduca a los 180 días

Propiedades terapéuticas: anestésico tópico empleado en procedimientos dolorosos: punción lumbar, extracciones de sangre o colocación de vías intravenosas

Posología y administración: se aplica una pequeña cantidad (15 mm de diámetro) sobre la piel intacta 30-60 minutos antes del procedimiento doloroso y se tapa con un apósito oclusivo

Efectos secundarios: palidez temporal de la piel, edema, picazón o erupción de la zona

Precauciones especiales: los efectos pueden durar hasta 90 minutos después de haber quitado la crema. Durante este período el niño puede no sentir dolor si se rasguña, frota o coloca objetos calientes

Figura 3. *Fórmula lidocaína al 4% gel tópico*

- Está registrado en el extranjero como jarabe de midazolam 2 mg/ml, pero no se halla disponible en nuestro país.
- El medicamento registrado en el país de origen contiene alcohol bencílico como conservante y puede ocasionar problemas de toxicidad, especialmente en neonatos, por lo que incluso en el extranjero se elaboran fórmulas magistrales de midazolam para evitar el uso del alcohol bencílico.
- No se dispone de midazolam como materia prima y se emplea el inyectable para la elaboración del jarabe.
- Se necesita su elaboración con anticipación; hay que disponer en stock del jarabe para su uso inmediato.

Lidocaína

Otra fórmula que actualmente se dispone en el hospital es el gel tópico de lidocaína al 4% (figura 3). Se trata de un gel anestésico que se aplica en la piel para facilitar los procedimientos médicos: extracciones de sangre, colocación de vías intravenosas o punción lumbar. Se aplica 30-60 minutos antes del procedimiento y se cubre con un vendaje oclusivo.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN COMO DIURÉTICOS

Los diuréticos se utilizan en varias condiciones en el paciente pediátrico, incluidos: edema pulmonar (causado por síndrome de insuficiencia respiratoria y displasia broncopulmonar), insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, ascitis causada por cirrosis hepática y síndrome nefrótico. La hipertensión en niños a menudo resulta resistente a la farmacoterapia y puede requerir el uso de varios fármacos en combinación. El mantenimiento del balance hidroelectrolítico puede ser difícil en niños con diuréticos, particularmente en neonatos, cuya función renal puede estar inmadura.

Hidroclorotiazida

Es un diurético moderadamente potente que inhibe la reabsorción de sodio al comienzo del

túbulo distal. En el tratamiento de la hipertensión arterial de leve a moderada una dosis baja produce un efecto máximo con escaso efecto sobre los parámetros bioquímicos. Está indicada en el tratamiento del edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencias renal o hepática leves o moderadas. La dosis habitual es de 1-4 mg/kg/día. Para niños menores de 6 meses es de 2-4 mg/kg/día c/12 horas (con una dosis máxima de 37,5 mg/día) y para niños mayores de 6 meses, de 2 mg/kg/día c/12 horas (con un máximo de 200 mg/día). Altas dosis pueden causar marcados cambios en: potasio plasmático (hipokaliemia), ácido úrico (hiperuricemia), glucosa y lípidos, con poco efecto sobre el control de la presión sanguínea (11).

La hidroclorotiazida no está disponible actualmente en formulación líquida. La suspensión oral líquida es muy sencilla de preparar a partir de la materia prima y se obtiene una fórmula muy estable, 70 días a temperatura ambiente, lo que facilita su disposición en stock.

Furosemida (figura 4)

Es un diurético muy empleado en la población pediátrica. Actúa inhibiendo la reabsorción de sodio, potasio y cloruro en la rama ascendente del asa de Henle del túbulo renal y tiene un importante efecto diurético. Se puede desarrollar hipokaliemia y es necesario controlar la hipotensión. Puede ocasionalmente causar ototoxicidad pero el riesgo se reduce si la dosis se fracciona en dos o más tomas. En neonatos a largo plazo puede producir nefrocalcinosis debido al incremento de la excreción de calcio urinario. En este caso se puede usar un diurético tiazídico como alternativa.

Espironolactona

Se trata del diurético ahorrador de potasio más empleado en niños. Es un antagonista de la aldosterona y aumenta la retención de potasio y la excreción de sodio y agua en el túbulo distal. Se combina con otros diuréticos para reducir la pérdida urinaria de pota-

FUROSEMIDA 2 mg/ml JARABE

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

1) Furosemida Ph. Eur.....	2 mg
2) Nipagin sódico.....	0,68 mg
3) Nipasol sódico.....	0,34 mg
4) Sodio fosfato-12 H ₂ O.....	68,40 mg
5) Ácido cítrico-1 H ₂ O.....	0,58 mg
6) Jarabe simple (con conservantes).....	0,4 ml
7) Agua destilada estéril.....	0,56 ml

(Contiene sacarosa)

Se disuelven 2, 3, 4 y 5 en aproximadamente la mitad del agua. Se tapa el recipiente con papel de aluminio y se añade 1. Se agita hasta su total disolución. Se añade 6 y se enrasa con 7. Se homogeneiza durante unos minutos y se filtra

- Es una solución homogénea transparente
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar a temperatura ambiente no superior a 25 °C
- Caduca a los 90 días

Propiedades terapéuticas: es un medicamento que se utiliza para aumentar la cantidad de orina (diurético) y para regular la presión sanguínea (antihipertensivo)

Posología:

Neonatos: 0,5-2 mg/kg c/ 12-24 h

Lactantes y niños: 0,5-2 mg/kg c/8-12 h (máx. 12 mg/kg/día o 80 mg/día)

Administración: se administra con las comidas por la mañana o al mediodía para evitar levantarse de noche a orinar. Hay que evitar las bebidas ácidas. Se recomienda tomar alimentos ricos en potasio (plátano, espinacas, melocotón, uva, melón y kiwi)

Efectos secundarios: disminuye los niveles plasmáticos de sodio, potasio y cloro; aumenta la excreción de calcio y la nefrocalcinosis (neonatos). Hipotensión, sed intensa, rampas musculares, náuseas, vómitos y estreñimiento. Fotosensibilidad

Precauciones especiales:

- Evitar levantarse de forma brusca para que no se produzcan mareos
- Evitar la luz protegiéndose con gafas de sol, gorro y crema solar

sio. Se utiliza en el tratamiento de: insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis, edema e hipertensión. Es importante tener en cuenta que la administración de espironolactona en un niño tratado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores II de la angiotensina puede causar una grave hiperkalemia.

La espironolactona no ha estado nunca disponible como medicamento registrado en forma farmacéutica líquida y debe formularse para su empleo en neonatos y niños. Se han estudiado varias formulaciones y se han obtenido suspensiones estables de 28 días a 3 meses dependiendo de la fórmula (12-14).

Acetazolamida

Se utiliza poco como diurético. Inhibe la formación de humor acuoso y se emplea sobre todo para reducir la presión ocular en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y en el periorbitario del glaucoma de ángulo cerrado. En niños la acetazolamida también se usa en el tratamiento de la epilepsia (15).

FÁRMACOS QUE ACTÚAN COMO ANTIHIPERTENSIVOS

La hipertensión en niños puede tener un marcado efecto sobre la salud a largo plazo. Son causas posibles de hipertensión las cardiopatías congénitas, la insuficiencia renal y alteraciones endocrinas. El tratamiento debe tener en cuenta otros factores que contribuyen a la hipertensión, así como los factores asociados que aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Primero se trata de promover cambios en el estilo de vida para reducir la presión arterial y el riesgo cardiovascular que incluyen: reducir peso (en niños obesos), la sal de la dieta y las grasas saturadas y aumentar el ejercicio y la ingesta de frutas y verduras.

Debe iniciarse el tratamiento farmacológico con un único fármaco y a la menor dosis reco-

Figura 4. *Fórmula furosemida 2 mg/ml jarabe*

mendada, que se irá aumentando gradualmente hasta conseguir el efecto deseado. Cuando se llega a la dosis máxima o antes si se experimentan efectos adversos, se añade un segundo fármaco. Si se emplea más de un fármaco hay

que administrarlos como productos separados ya que existe poca experiencia en formulaciones combinadas en pediatría.

Son prácticamente inexistentes en nuestro país los fármacos antihipertensivos en formas de dosificación apropiadas en pediatría, por lo que han de formularse.

Vasodilatadores: hidralazina (figura 5) y minoxidil

Son potentes fármacos antihipertensivos, especialmente cuando se usan en combinación con fármacos β -bloqueantes o diuréticos como la hidroclorotiazida.

La hidralazina produce relajación directa del músculo liso vascular y en consecuencia disminuye la resistencia vascular periférica y aumenta el rendimiento cardíaco y el flujo sanguíneo a nivel renal, coronario y cerebral. Es preferible emplearla en combinación con un β -bloqueante para incrementar su efecto antihipertensivo y reducir la taquicardia refleja (16).

Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina: captopril (figura 6)

El inicio del tratamiento debe supervisarlo un especialista para la monitorización cuidadosa del niño. Las principales indicaciones en el paciente pediátrico son:

- Insuficiencia cardíaca: tienen un papel importante en todos los grados de insuficiencia cardíaca usualmente combinados con diuréticos del asa. Suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio deben suspenderse al iniciar el tratamiento con IECA debido al riesgo de hiperkaliemia. Puede ocurrir una marcada hipotensión cuando se añaden a un paciente que ya está tomando un diurético.
- Hipertensión: pueden considerarse cuando la hidroclorotiazida o los β -bloqueantes están contraindicados, no tolerados o fallan en el control de la presión arterial. Pueden reducir la presión muy rápido en pacientes que

HIDRALAZINA 10 mg/ml SOLUCIÓN ORAL

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Hidralazina HCl Ph. Eur. 12,3 mg

Sorbitol líq. no crist. al 70% Ph. Eur. c.s.p. 0,31 ml

Aspartamo Ph. Eur. 0,5 mg

Metil-p-hidroxibenzoato (nipagin) 2 mg

Propil-p-hidroxibenzoato (nipasol) 0,2 mg

Agua destilada c.s.p. 1 ml

(Contiene aspartamo)

Se disuelven los conservantes en una parte del agua caliente (80 °C). Una vez disueltos y a temperatura ambiente, se disuelve el aspartamo, se añade el sorbitol y se disuelve la hidralazina. Se enrasa a volumen final

- Es una solución transparente ligeramente amarillenta
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar en la nevera
- Caduca a los 90 días

Propiedades terapéuticas: se utiliza para disminuir la presión arterial (antihipertensivo)

Posología:

Neonatos: 0,25-0,5 mg/kg c/8-12 h y aumentar según la respuesta (máx. de 2-3 mg/kg c/8 h)

Lactantes y niños: 0,25-0,5 mg/kg c/8-12 h y aumentar a un máximo de 7,5 mg/kg día (máx. 200 mg/día)

Administración: administrar preferiblemente con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de haber comido)

Efectos secundarios: pueden aparecer taquicardia, hipotensión, náuseas, diarreas, cefalea, palpitaciones, vértigo y retención hídrica

Precauciones especiales:

- Enfermedad cerebrovascular
- Rápida reducción de la presión sanguínea
- Reducir la dosis en las afectaciones hepática o renal

Figura 5. *Fórmula hidralazina 10 mg/ml solución oral*

CAPTOPRIL 1 mg/ml SOLUCIÓN ORAL

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Captopril Ph. Eur.	1 mg
Edetato disódico Ph. Eur.	1 mg
Agua bidestilada c.s.p.	1 ml

Disolver el edetato disódico y el captopril en el agua y enrasar a volumen final

- Es una solución homogénea transparente; el olor a azufre no indica degradación del captopril
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar a temperatura ambiente no superior a 25 °C
- Caduca a los 90 días (30 días el frasco en uso)

Propiedades terapéuticas: se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca

Posología:

Neonatos: inicial (test) 0,05-0,1 mg/kg/dosis (monitorizar la presión sanguínea 1-2 h); si se tolera, administrar c/8-12 h y aumentar si es necesario (máx. 2 mg/kg/día en dosis divididas)

Lactantes y niños: inicial (test) 0,1 mg/kg (máx. 6,25 mg). Monitorizar la presión sanguínea 1-2 h y, si se tolera, administrar 0,1-0,3 mg/kg c/8-12 h. Aumentar si es necesario (máx. 4 mg/kg/día en lactantes y 6 mg/kg/día en niños)

Administración: administrar vía oral en ayunas 1 hora antes de las comidas o a las 2 horas de haber comido. La presencia de alimentos reduce su absorción

Efectos secundarios: pueden aparecer tos seca persistente, mareo, somnolencia, dolor de cabeza, alteración de los gustos, erupciones cutáneas o picores. Fotosensibilidad

Precauciones especiales:

- Profunda hipotensión inicial si se están tomando diuréticos
- Monitorizar la función renal antes y durante el tratamiento
- Protegerse de la luz solar directa

El captopril tiene un problema significativo de oxidación, reacción catalizada por iones metálicos, y su velocidad depende del pH y de la concentración de oxígeno. Así, la oxidación es menor a un pH de 4 y marcadamente reducida si se emplean agentes quelantes y antioxidantes (16, 17).

β-bloqueantes de los canales del calcio: nifedipino

Por su mecanismo de acción reducen la contractilidad miocárdica, la formación y propagación del impulso nervioso y el tono vascular del sistema vascular coronario y sistémico. El nifedipino actúa de forma predominante relajando la musculatura lisa vascular y dilata las arterias coronarias y periféricas. Raramente precipita insuficiencia cardíaca debido a que su efecto inotrópico negativo es compensado por una reducción del trabajo ventricular. Se emplea en pacientes pediátricos con hipertensión. La dosis de 0,25-0,5 mg/kg se ha sugerido para tratar las emergencias hipertensivas. No es posible individualizar el tratamiento en lactantes y niños a partir de los comprimidos o cápsulas registradas (18).

Bloqueantes β-adrenérgicos: propranolol, labetalol, atenolol, metoprolol y carvedilol

Son efectivos para reducir la presión sanguínea por una combinación de acciones: disminuyen el gasto cardíaco, alteran la sensibilidad de los barorreceptores y producen vasodilatación a nivel de las arterias periféricas. La presión sanguínea puede controlarse con escasos efectos adversos. Debido a su acción sobre el miocardio, están contraindicados en niños con bloqueo cardíaco. Del mismo modo, por su acción a nivel del árbol bronquial también lo están en niños con historia de asma o broncoespasmo (19).

Hipertensión pulmonar: sildenafilo

La hipertensión pulmonar es una enfermedad grave asociada con un incremento de la resistencia vascular y la presión arterial pulmonar que puede causar insuficiencia cardíaca y muerte. El óxido nítrico inhalado o la infusión continua de epoprostenol se emplean para tra-

Figura 6. *Fórmula captopril 1 mg/ml solución oral*

estén tomando diuréticos; la primera dosis ha de administrarse preferentemente al acostarse.

AMIODARONA 5 mg/ml SUSPENSIÓN ORAL

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Amiodarona HCl Ph. Eur. 5,278 mg

Ora-Plus® 0,5 ml

Ora-Sweet® 0,5 ml

(Contiene sacarosa)

1) Se hace una mezcla homogénea a partes iguales de Ora-Plus®/Ora-Sweet®. Se mide el pH (aprox. de 4) y se ajusta a un pH de 6-7 con una solución de bicarbonato sódico 1M ampollas. Esta suspensión de pH adecuado es la que se empleará para preparar la suspensión final en el mortero

2) Es muy importante homogeneizar muy bien el polvo añadiendo gradualmente la base preparada. No se debe emplear el agitador magnético

- Es una suspensión homogénea
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar en la nevera
- Caduca a los 90 días

Propiedades terapéuticas: es un medicamento que regula los latidos del corazón (antiarrítmico)

Posología:

Neonatos: inicial: 5-10 mg/kg c/12 h (7-10 días) y reducir a dosis de mantenimiento de 5-10 mg/kg c/24 h

Lactantes y niños hasta 12 años: inicial: 5-10 mg/kg c/12 h (máx. 200 mg c/12 h) (7-10 días). Mantenimiento: 5-10 mg/kg c/24 h (máx. 200 mg c/24 h)

Niños mayores de 12 años: 200 mg c/8 h (1 semana), luego 200 mg c/12 h (1 semana) y mantenimiento con 200 mg c/24 h

Administración: agitar bien el frasco antes de tomar el medicamento para conseguir que la suspensión sea homogénea. Administrar con o sin alimentos pero siempre de la misma forma

Efectos adversos: pueden aparecer reacciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y alteraciones del gusto) y trastornos oculares

Precauciones especiales:

- Evitar la luz solar protegiéndose con gafas de sol, gorra y cremas
- No tomar con zumo de pomelo
- Controlar las funciones hepática y tiroidea y el potasio sérico

tar la hipertensión pero son opciones caras y de difícil uso. Se ha demostrado la efectividad del sildenafil en neonatos, lactantes y niños con hipertensión pulmonar al mejorar la función cardíaca, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (disnea y fatiga) (20). El Revatio® comp 20 mg es el medicamento de uso hospitalario registrado para esta indicación en pacientes adultos, pero ¿qué ocurre cuando hay un niño con hipertensión pulmonar que se puede beneficiar de un tratamiento con sildenafil? Una forma de presentación líquida permitiría individualizar las dosis y adecuarlas a la respuesta terapéutica. Es un medicamento de utilización hospitalaria, por lo que es necesario hacer un tratamiento fuera de indicación por grupo de edad y la dispensación se hace desde el servicio de farmacia del hospital.

TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS

Son fármacos esenciales en cardiología pediátrica la amiodarona, la flecainida y los bloqueantes β-adrenérgicos, que no están disponibles en formas de presentación pediátrica, por lo que hay que prepararlas.

La amiodarona (figura 7) resulta útil en el tratamiento de la taquicardia ventricular y supraventricular:

- Tiene una vida media muy larga y se puede administrar una vez al día, pero altas dosis pueden causar náuseas y es mejor dividir la dosis diaria.
- Muchos pacientes desarrollan microdepósitos corneales que raramente entorpecen la visión y son reversibles al suspender el tratamiento; hay que suspender el tratamiento si se produce una neuritis óptica.
- Debido a la posibilidad de reacciones fototóxicas, se debe advertir de la necesidad de proteger la piel con una crema protectora de amplio espectro frente a ultravioleta-visible.
- Contiene yodo y puede causar alteraciones en la función tiroidea, por lo que hay que ha-

Figura 7. *Fórmula amiodarona 5 mg/ml suspensión oral*

cer un control inicial antes del tratamiento y cada 6 meses.

También puede producir neumonitis, neuropatía periférica y hepatotoxicidad.

TACROLIMUS 1 mg/ml SUSPENSIÓN ORAL

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Tacrolimus.....	1 mg
Ora-Plus®	0,5 ml
Ora-Sweet®	0,5 ml

(Contiene sacarosa)

Se humedece el tacrolimus y se forma una pasta homogénea con un poco de Ora-Plus®. Se añade el resto de Ora-Plus®, se homogeneiza y se completa con el Ora-Sweet®

- Es una suspensión homogénea
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar a temperatura ambiente
- Caduca a los 120 días

Propiedades terapéuticas: es un medicamento que se utiliza como inmunosupresor en el trasplante de hígado, corazón o riñón para evitar el rechazo

Posología:

Lactantes y niños: inicial: 0,15 mg/kg c/12 h; ajustar la dosis de acuerdo a los niveles plasmáticos de tacrolimus. Es importante tomarlo cada día a la misma hora

Administración: agitar bien el frasco antes de tomar el medicamento. Administrar vía oral en ayunas, 1 hora antes de las comidas o 2 horas después de haber comido. No tomar con zumo de frutas

Efectos secundarios: pueden aparecer dolor de pecho, vértigo, dolor de cabeza y picor. Fotosensibilidad

Precauciones especiales:

- Control ecocardiográfico; se han reportado casos de cardiomiopatía
- Estado visual
- Glucosa y electrolitos en la sangre
- Parámetros neurológicos y hematológicos
- Monitorizar los niveles plasmáticos
- Proteger de la luz solar

La flecainida es útil en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares resistentes y las arritmias asociadas con vías de conducción accesorias (21, 22).

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y TRASPLANTES

Algunos de los fármacos usados después del trasplante para prevenir el rechazo no están habitualmente en forma de dosificación líquida, como el tacrolimus y la azatioprina.

El tacrolimus (figura 8) es un fármaco inmunosupresor ampliamente empleado en la prevención y el tratamiento del rechazo del órgano sólido trasplantado y en la enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea alogénico (23). La presentación registrada en cápsulas dificulta la dosificación individualizada en el paciente pediátrico. Se monitoriza constantemente a los pacientes trasplantados para valorar síntomas de rechazo o infección, recuento de células hemáticas, niveles electrolíticos, funciones hepática y renal y niveles de tacrolimus de 5-15 ng/ml. Hay que disponer de una fórmula magistral en suspensión líquida para ajustar la dosis a los niveles séricos. Dado que el trasplante se puede producir en cualquier momento, las necesidades de tacrolimus obligan a su elaboración por lotes y a disponer de stock. Para su elaboración se requiere tomar las precauciones de manejo de productos citotóxicos y preparar la suspensión en cabina de flujo laminar vertical de clase IIb. La suspensión es estable 120 días a temperatura ambiente. Los niños generalmente requieren altas dosis si se compara con los adultos: 0,15-0,4 mg/kg/día dividida cada 12 horas.

TRATAMIENTOS ONCOHEMATOLÓGICOS: ANTINEOPLÁSICOS

En el tratamiento del paciente pediátrico con patología oncohematológica hay fármacos antineoplásicos que carecen de una presentación adecuada en formulación oral líquida, como mercaptopurina, metotrexato, temozolamida y

Figura 8. *Fórmula tacrolimus 1 mg/ml suspensión oral*

MERCAPTOPURINA 50 mg/ml JARABE

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Mercaptopurina® comp	50 mg
Acido ascórbico Ph. Eur.	1 mg
Agua destilada	0,2 ml
Jarabe simple (con conservantes) c.s.p.	1 ml

(Contiene sacarosa)

En una cabina de flujo laminar vertical se ponen los comprimidos de mercaptopurina en una jeringa de volumen apropiado. Se añade la solución acuosa que contiene el ácido ascórbico disuelto. Se agita enérgicamente hasta que quede una suspensión homogénea, aprox. 5 minutos. Se añade el jarabe simple y se enrasa. Se homogeneiza y se envasa

- Es una suspensión homogénea
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar en la nevera o a temperatura ambiente
- Caduca a los 60 días

Propiedades terapéuticas: fármaco citostático que se usa en el tratamiento de la leucemia y los linfomas

Posología: según el protocolo vigente. En la leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación: 30 mg/m² c/24 h y en fase de mantenimiento, 60 mg/m² c/24 h

Administración: se administra por la noche en ayunas, 1 hora antes o 2 horas después de haber comido

Efectos secundarios: efectos gastrointestinales, hepatotoxicidad, fiebre, cristaluria con hematuria, rash cutáneo e hiperpigmentación

Precauciones especiales:

- Control de las funciones hepática y renal. Reducir la dosis en caso de insuficiencia
- Control hematológico

CAFEÍNA BASE 10 mg/ml SOLUCIÓN ORAL

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Cafeína citrato Ph. Eur.	20 mg
Agua bidestilada	0,5 ml
Jarabe simple (con conservantes) c.s.p.	1 ml

(Contiene sacarosa)

Se disuelve completamente el citrato de cafeína en agua y se añade y se enrasa con el jarabe simple

- Es una solución transparente
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar en la nevera o a temperatura ambiente no superior a 25 °C
- Caduca a los 90 días

Propiedades terapéuticas: es un estimulante del sistema nervioso central utilizado para el tratamiento de la apnea en el neonato

Posología:

Dosificación como cafeína base:

Apnea neonatal: inicial: 10 mg/kg. Dosis de mantenimiento: a las 24 h de la dosis inicial 2,5-5 mg/kg c/24 h

Administración: se puede tomar con o sin alimentos

Efectos secundarios: puede afectar al sistema nervioso produciendo agitación e irritabilidad, alteraciones digestivas como náuseas y diarrea o aumento de la frecuencia cardíaca

Figura 9. *Fórmula mercaptopurina 50 mg/ml jarabe*

ciclofosfamida. La mercaptopurina (figura 9) es uno de los principales fármacos indicados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (fase de mantenimiento), en protocolos de leucemia mieloide aguda y en el linfoma no Hodgkin. Sólo se encuentra disponible en comprimidos de 50 mg, que no son apropiados para la dosificación pediátrica. La mercaptopurina es

Figura 10. *Fórmula cafeína base 10 mg/ml solución oral*

susceptible a la oxidación a pH básico. Para mejorar la estabilidad de la fórmula magistral se añade un antioxidante (ácido ascórbico). La suspensión que se obtiene tiene una estabilidad prolongada y puede prepararse por lotes. No puede administrarse con alimento o comidas. Hay estudios que sugieren que en niños con leucemia linfoblástica aguda es preferible la administración por la tarde (24). Su manipulación debe hacerse en campana de flujo vertical de alta seguridad y con protección adecuada del personal técnico que lo elabora. El material de preparación ha de ser en lo posible de un solo uso.

CARBAMAZEPINA 50 mg/ml SUSPENSIÓN ORAL

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Carbamazepina Ph. Eur.	50 mg
Ora-Plus®	0,5 ml
Ora-Sweet SF®	0,5 ml

(Contiene sacarosa)

Se incorpora poco a poco la carbamazepina en la base Ora-Plus® con la ayuda de un agitador magnético (no en mortero), formando una suspensión homogénea. Después se añade Ora-Sweet®. Se homogeneiza y se envasa. No hay desplazamiento de volumen

- Es una suspensión homogénea
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar a temperatura ambiente no superior a 25 °C
- Caduca a los 180 días

Propiedades terapéuticas: útil para el tratamiento de crisis epilépticas tanto parciales como generalizadas

Posología:

Lactantes y niños hasta 12 años: inicial: 5 mg/kg c/24 h (por la noche) o 2,5 mg/kg c/12 h y aumentar de forma gradual a 5 mg/kg c/12 h

Niños mayores de 12 años: inicial: 100-200 mg c/12 o c/24 h y aumento gradual a 200-400 mg c/8 h-c/12 h

Administración: se debe tomar durante o después de las comidas (con el estómago lleno) y no con zumo de uva

Efectos secundarios: puede producir mareo, fatiga, dolor de cabeza, reacciones de la piel y alteraciones digestivas y de la sangre

Precauciones especiales:

- No suspender bruscamente el tratamiento
- Protegerse de la luz solar directa
- Recuento hemático y control de las funciones hepática y renal

tiene un índice terapéutico superior, puede administrarse una vez al día debido a su vida media más prolongada y es más fácil de monitorizar debido a la ausencia de metabolitos activos. Cuando se administra por vía oral se absorbe rápida y completamente sin efecto de primer paso. Se distribuye rápidamente por el SNC ejerciendo su acción sobre el centro respiratorio, aumentando la sensibilidad quimiorreceptora al CO₂, la relajación de la musculatura lisa y el rendimiento cardíaco. Hay que tomar una precaución: monitorizar los niveles plasmáticos al quinto día de tratamiento, que deben estar entre 5 y 25 µg/ml, y el ritmo cardíaco, que no debe superar los 180 lpm (25).

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en pediatría. Fármacos tan esenciales como fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, topiramato y gabapentina no están disponibles en presentaciones apropiadas para su uso en pediatría.

El fenobarbital se usa en una amplia variedad de situaciones en la población pediátrica, incluidas epilepsia, sedación, prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal. Entre las formulaciones disponibles conviene emplear las que no contienen en su composición propilenglicol o glicerol entre sus excipientes por los problemas mencionados previamente. Actualmente está disponible una fórmula en suspensión oral libre de alcohol (26).

La carbamazepina (figura 11) es antiepiléptico de elección en epilepsias parciales y convulsiones tónico-clónicas generalizadas y está también indicada en la neuralgia del trigémino y en trastornos graves de la conducta. Por su baja actividad depresora central, se halla especialmente recomendada en niños, con mejor perfil de efectos adversos que la fenitoína y el fenobarbital (19). En nuestro país únicamente está comercializada la presentación en comprimidos. Disponer de una forma líquida resulta particularmente útil para individualizar la dosis y facilitar la administración en pacientes pediá-

Figura 11. *Fórmula carbamazepina 50 mg/ml suspensión oral*

TRATAMIENTO DE LA APNEA IDIOPÁTICA EN EL NEONATO

La cafeína (figura 10) es la metilxantina preferida en el tratamiento de la apnea neonatal recurrente. Resulta más potente que la teofilina,

tricos o con dificultad de deglución. Se dispone de una fórmula magistral elaborada con Ora-Sweet SF® y Ora-Plus® con una estabilidad física, química y microbiológica de 6 meses a temperatura ambiente (27).

¿FORMULACIÓN MAGISTRAL AL ALTA HOSPITALARIA?

Muchas de las fórmulas que se preparan pueden elaborarse y dispensarse desde la oficina de farmacia. Resulta esencial que el paciente al alta hospitalaria reciba la información verbal y escrita necesaria para el seguimiento del tratamiento en la que consten la fórmula magistral, el procedimiento normalizado de trabajo y un teléfono de contacto. Se trata de facilitar en lo posible el paso a la asistencia ambulatoria.

Quedan fuera de esta consideración los medicamentos que por diversos motivos es preciso dispensar desde el hospital, como el sildenafilo.

CONCLUSIÓN

Las fórmulas magistrales descritas son sólo unos pocos ejemplos de medicamentos que deben formularse en hospitales pediátricos. Como muchos fármacos se usan como *off label* en niños, hay una gran necesidad de desarrollo de fórmulas que permitan administrar adecuadamente el fármaco a los niños. El farmacéutico del hospital pediátrico puede llegar a tener una experiencia importante en este aspecto gracias a la alta incidencia de situaciones clínicas agudas o crónicas de los pacientes ingresados, que obligan a poner a punto antiguas o nuevas opciones disponibles para su tratamiento. El farmacéutico elaborador debe disponer de fuentes de documentación, crear y desarrollar compuestos de sabor agradable y trabajar conjuntamente con el resto del personal sanitario para resolver los problemas que van surgiendo. A nivel ambulatorio es preciso aportar toda la documentación que se requiere, tanto para la familia como para los compañeros, para la continuación del tratamiento y estar a disposición de las consultas que puedan surgir para resolver cualquier duda y crear una relación en beneficio del paciente al que se está atendiendo.

BIBLIOGRAFÍA

1. McElhiney LF. *Compounding for a pediatric hospital. JPC. 2005; 9: 423-31.*
2. Giacoia GP, Taylor-Zapata P, Mattison D. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatric Formulation Initiative: selected reports from working groups. *Clin Ther. 2008; 30: 2097-101.*
3. Nahata MC, Allen LV. *Extemporaneous drug formulations. Clin Ther. 2008; 30: 2112-9.*
4. Mulla H, Hussain N, Tanna S, Lawson G, Manktelow BN, Tuleu C, et al. *Assessment of liquid captopril formulations used in children. Arch Dis Child. 2011; 96: 293-6.*
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.*
6. Khine H. *Ethanol in over-the-counter drugs. Pediatrics in Review. 1996; 17: 342-3.*
7. Burnett JE, Balkin ER. *Stability and viscosity of a flavored omeprazole oral suspension for pediatric use. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63: 2240-7.*
8. Carcelen J, Barroso C, Fábrega C, Feal B, Gallego V, Hidalgo E, et al; Grupo Español de Farmacia Pediátrica. SEFH. *Inhibidores de la bomba de protones en pediatría. Farm Hosp. 2005; 29: 43-54.*
9. Schlatter J, Saulnier JL. *Stability of ranitidine oral solutions prepared from commercial forms. EHP. 1998; 4: 23-5.*
10. Ruiz Caldes MJ, San Martín Ciges E, Ezquer Borrás J, Rodilla Calvelo F, Ferriols Lisart F. *Jarabe de midazolam: estudio de estabilidad de una solución oral para uso hospitalario. Farm Hosp. 1995; 19: 41-4.*
11. Tötterman AM, Luukkonen P, Riukka L, Järviuoma E, Rasilainen M, Kristofferson E. *Formulation of enteral hydrochlorothiazide suspension for premature infants. Eur J Pharm. 1994; 4: 65-70.*
12. Allern LV, Erickson III MA. *Stability of labetalol hydrochloride, metoprolol tartrate, verapamil hydrochloride and spironolactone with hydrochlorothiazide in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health-Syst Pharm. 1996; 53: 2304-9.*
13. Nahata M, Morosco RS, Hipple T. *Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared suspension at two temperatures. Ann of Pharm. 1993; 27: 1198-9.*

- 14. Salgado AC, Rosa ML, Duarte MA, Almeida AJ.** Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared aqueous suspension: the importance of microbiological quality of compounded paediatric formulations. *EJHP-Science*. 2005; 11: 68-73.
- 15. Allern LV, Erickson III MA.** Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm*. 1996; 53: 1944-9.
- 16. McElhiney LF.** *Compounded Medications in a Hospital Setting: Patient Counseling and Staff Education*. *IJPC*. 2005; 13: 224-9.
- 17. Escribano MJ, Torrado S, Torrado JJ.** Estudio de estabilidad de soluciones acuosas de captopril en concentración de 1 mg/ml. *Farm Hosp*. 2005; 29: 30-6.
- 18. Berger-Gryllaki M, Podilsky G, Widmer N, Gloor S, Testa B, Pannatier A.** The development of a stable oral solution of captopril for paediatric patients. *EJHP-Science*. 2007; 13: 67-72.
- 19. Nahata MC, Morosco RS, Willhite EA.** Stability of nifedipine in two oral suspensions stored at two temperatures. *J Am Pharm Assoc*. 2002; 42 (6): 865-7.
- 20. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT.** Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63: 254-7.
- 21. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF.** Stability of amiodarone in extemporaneous oral suspensions prepared from comercial available vehicles. *J Pediatr Pharm Pract*. 1999; 4: 186-9.
- 22. Allern LV, Erickson III MA.** Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dypiridamole and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm*. 1996; 53: 2179-84.
- 23. Elefante A, Muindi J, West K, Dunford L, Abel S, Papham P, et al.** Long-term stability of a patient-convenient 1 mg/ml suspension of tacrolimus for accurate maintenance of stable therapeutic levels. *BMT*. 2006; 37: 781-4.
- 24. Montazeri H, Romanick M, Desai S, Lavasanifar A.** Effect of buffer and antioxidant on stability of a mercaptopurine suspension. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008; 65: 441-7.
- 25. Erramouspe J.** Extemporaneous preparation of caffeine citrate for recurrent neonatal apnoea. *Hospital Pharmacy*. 1987; 22; 578-9.
- 26. Cober MP, Johnson CE.** Stability of an extemporaneously prepared alcohol-free Phenobarbital suspension. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64: 644-6.
- 27. Jover A, Márquez JF, González MD, Pitaluga L, Selva J.** Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina. *Farm Hosp*. 2011; 35: 28-31.

LIBROS RECOMENDADOS

- Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W.** *Extemporaneous formulations. The children's of Philadelphia*. American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda; 2003.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus D.** *Pediatric dosage handbook*. Lexi-Comp: Hudson; 2009.
- Grupo Español de Farmacia Pediátrica.** *Formulación magistral en pediatría*. Societat Española de Farmacia Hospitalaria. 1.ª ed. Edika Med: Barcelona; 2004.
- Jackson M, Lowey A.** *Handbook of extemporaneous preparation. A guide to pharmaceutical compounding*. Pharmaceutical Press. 1.ª ed. Jackson (ed.); 2010.
- Atienza M, Martínez J, Marin R.** *Formulación en farmacia pediátrica*. 3.ª ed. Litografía sevillana: Sevilla; 2005.
- Hidalgo FJ, Bermejo T, García B, de Juana P.** *Formulaciones de medicamentos para pacientes con dificultades de deglución*. 1.ª ed. Laboratorios Janssen-Cilag: Madrid; 2005.
- Trissel LA.** *Stability of compounded formulations*. 2.ª ed. American Pharmaceutical Association: Washington; 2000.
- Callabed J.** *Fórmulas magistrales en Pediatría*. Saymon: Barcelona; 2011.

URGENCIAS EN PEDIATRÍA. INTOXICACIONES

Esteban Valverde Molina, Betsabé Cáliz Hernández y Miguel Ángel Conesa Muñoz

Introducción	180	Intoxicaciones por plaguicidas	199
Respecto a las intoxicaciones	182	Insecticidas	200
Tratamiento general de las intoxicaciones	182	Herbicidas	201
Primeras medidas en caso de intoxicación	183	Otras intoxicaciones	202
Medidas en el medio hospitalario	183	Monóxido de carbono	202
Intoxicaciones medicamentosas más habituales	193	Etanol	203
Paracetamol	193	Metanol y etilenglicol	203
Salicilatos	194	Intoxicación por drogas ilegales	204
AINE	195	Intoxicaciones por plantas	208
Anticatarrales	196	Sustancias altamente tóxicas	208
Intoxicaciones más frecuentes por productos del hogar	198	Atención farmacéutica	208
Normas generales de aplicación en el domicilio en caso de intoxicación	198	Bibliografía	209
Productos que contienen sustancias químicas potencialmente tóxicas y de uso frecuente en el hogar	198		

INTRODUCCIÓN

Los servicios de urgencias hospitalarias se caracterizan por ser una de las unidades más ocupadas y complejas, con una elevada presión asistencial, necesidad de respuesta rápida, manejo de fármacos de alto riesgo, múltiples patologías, alta rotación de residentes y en muchas ocasiones información clínica-farmacológica incompleta.

Confluyen muchos factores que aumentan el riesgo de generar iatrogenia, por lo que se convierten en una unidad diana, susceptible de realizar atención farmacéutica. En adultos el potencial del fármaco en urgencias queda patente a través de múltiples publicaciones; así, se han comparado las tasas de error antes y después de la incorporación de un farmacéutico lográndose una reducción del 66,6% (1). En España destaca el grupo FASTER (Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Urgencias), creado en el año 2006 y cuyo objetivo es apoyar y animar la participación de los far-

macéuticos especialistas en el área de urgencias.

En las urgencias pediátricas se complica aún más la atención con múltiples cálculos, dosificación en función de la edad y del peso, adaptación de formas farmacéuticas a pediatría por enfermería, falta de información en ciertas indicaciones y posología pediátrica. Así, respecto al uso *off-label* de la medicación de urgencias pediátricas, Morales-Carpi et al (2) describieron su experiencia. Analizaron 667 prescripciones, de las cuales 338 eran *off-label*: 82 no contenían información sobre niños o estaban contraindicadas; en 111 el fármaco se utilizó para una indicación diferente de la autorizada; su uso no coincidía con los rangos de edad recomendados en 16; y la frecuencia o la dosis eran distintas en 129. Los principales fármacos implicados fueron: ibuprofeno, paracetamol, amoxicilina, salbutamol, dextrometorfano, domperidona y montelukast. Lifshitz et al (3) realizaron una revisión de los antidotos empleados

Problemas respiratorios	Destacan: asma, bronquitis, bronquiolitis, neumonía y laringitis. La mayoría de estos problemas se debe al agravamiento de un resfriado. Los niños con padres fumadores presentan más posibilidades de tener problemas respiratorios. Dependiendo de la enfermedad y del grado, se aplica un tratamiento diferente: agonistas β_2 -adrenérgicos, corticoides, antibióticos, mucolíticos, antitusígenos, etc.
Síndrome febril	Suele tener un inicio agudo y dura menos de 1 semana. Puede ser de origen biológico o de origen físico, infecciones, alergias, etc. El origen infeccioso es el más importante y la infección vírica la más frecuente. Existe una correlación directa entre el valor numérico de la temperatura y el riesgo de enfermedad grave
Lesiones cutáneas	La más común es la dermatitis atópica, eccema muy común en niños muy pequeños que suele resolverse al llegar a los 36 meses. Otras son la dermatitis eccematosas y la escabiosis. El tratamiento depende del grado de las lesiones: desde lociones calmantes, jabones suaves o vendajes hasta corticoides tópicos
Gastroenteritis	Es la causa más frecuente de vómitos en la población infantil. No suele durar mucho y es más molesta que peligrosa. Los vómitos y la diarrea pueden deshidratar especialmente a los lactantes. La causa más común es un virus que infecta el tubo digestivo. Se recomienda pasar 1 o 2 días tomando sólo suero oral y poco a poco ir introduciendo una dieta blanda y muchos líquidos
Traumatismos	Traumatismo craneal, lesiones torácicas y traumatismo abdominal. Lo más frecuente es la caída casual, la caída de altura y accidentes de tráfico y/o atropellos
Heridas	Magulladuras, raspones y brechas. Suelen ser heridas lineales y poco profundas
Cólicos	Dolor abdominal inofensivo que suele comenzar a las 2-4 semanas de vida y desaparece hacia los 3 meses. Aparecen a diario al atardecer y duran 3-4 horas. Desaparecen espontáneamente. Son de origen desconocido (tal vez se deban a espasmos de los intestinos, pero no hay pruebas de ello). No se administran medicamentos
Otitis	Inflamación persistente de la mucosa que recubre el oído medio y que produce una exudación líquida. Causas: infecciones frecuentes del oído, vegetaciones, obstrucción infecciosa de la trompa de Eustaquio, etc. Si hay una infección se tiene que tratar con antibiótico durante al menos 1 mes; si son vegetaciones hay que extirparlas
Intoxicaciones	Se desarrolla este apartado a lo largo de todo el capítulo

Tabla 1. *Patologías más frecuentes en urgencias pediátricas*

en pediatría de acuerdo con la lista y las recomendaciones del International Programme on Chemical Safety. De los 77 antídotos estudiados sólo 31 (40,3%) están autorizados en niños; el resto, 46 (59,7%), son *off-label*, de los que 32 son antídotos y 14 no están comercializados para niños. Algunos ejemplos de fármacos cuyo uso no es apropiado en niños son: flumazenilo, pralidoxima, atropina y protamina.

Gallinas et al (4) analizaron los diagnósticos más frecuentes en su servicio de urgencias pe-

diátricas. El primer lugar lo ocupan los síntomas digestivos (vómitos, diarrea y apendicitis) con el 30,2%; los siguen accidentes (traumatismo craneal, intoxicaciones y contusiones múltiples), con el 15,3%, problemas respiratorios (asma, bronquiolitis, laringitis y neumonía), con el 12,5%, procesos neurológicos (convulsión febril, convulsión, cefalea y migraña), con el 10%, y síndrome febril (9,8%). En la tabla 1, de acuerdo con la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, se comentan brevemente algunas de las patologías más frecuentes (5).

Respecto a las intoxicaciones

En octubre del año 2008 el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría creó el Observatorio Toxicológico, del que forman parte 33 hospitales españoles.

Al comparar los estudios multicéntricos realizados por este grupo de trabajo (6) (el primer estudio multicéntrico se hizo en el año 2001 y el más reciente desde octubre de 2008 hasta octubre de 2009) se encontraron dos grupos de edad principalmente implicados en las intoxicaciones con sus causas: < 5 años (intoxicación accidental y dosificación errónea) y > 12 años (sustancias tóxicas con fines recreacionales, alcohol, drogas ilegales y fármacos con fines autolíticos). Las sustancias tóxicas que con mayor frecuencia generan consultas siguen siendo los fármacos (56%); los antitérmicos, y en especial el paracetamol, suponen el 13% del total de las intoxicaciones. En segundo lugar están los productos del hogar, que alcanzan el 19%. En tercer lugar se encuentra el etanol, que en la actualidad presenta un ascenso destacable.

En el campo de la toxicología son importantes los detalles más simples, como los instrumentos para medir las formas farmacéuticas líquidas. En un estudio (7) se midieron las dosificaciones realizadas por los padres con distintos instrumentos y se hallaron sobredosificaciones, principalmente al emplearse vasitos con y sin marcas en comparación con goteros, cucharas y jeringas vía oral.

De acuerdo con Johansson e Ingelman-Sundberg, (8), también hay que considerar parámetros como la susceptibilidad individual a la toxicidad medioambiental, a los agentes químicos y a los fármacos, que están en cierta medida determinados por el polimorfismo del metabolismo enzimático, en particular por el citocromo P450.

TRATAMIENTO GENERAL DE LAS INTOXICACIONES

Aunque la mayoría de las intoxicaciones son involuntarias y de carácter leve, no por ello de-

jan de ser un problema universal y, aun cuando en la mayoría de los casos no revisten gravedad y no es necesaria la intervención médica, constituye un motivo frecuente de consulta y hay que realizar una valoración inicial para actuar en consonancia y prescribir un tratamiento adecuado, ya que, como en otras emergencias médicas, la rapidez en instaurar el tratamiento puede ser el motivo del éxito.

Ante una posible intoxicación la familia en principio debe pedir ayuda a su Centro de Salud, Oficina de Farmacia, teléfono de emergencia (112), Centro de Información Toxicológica del Instituto Nacional de Toxicología (91 562 04 20), etc., y seguir las recomendaciones que se le sugieran.

Si como farmacéuticos se nos realiza una consulta relacionada con una posible intoxicación, en primer lugar debemos procurar tranquilizar a los familiares y seguidamente obtener toda la información posible que nos oriente sobre el accidente, ya que, de acuerdo con ella, junto con la sintomatología que presente el niño, queda condicionada la actuación que se ha de seguir y, en caso necesario, la atención especializada. Esta información puede contribuir a la más rápida y acertada indicación del tratamiento.

Se deben formular las siguientes preguntas:

- ¿Cuándo? Es decir: estimar el tiempo transcurrido desde la exposición, ya que las medidas que se han de tomar pueden ser diferentes.
- ¿Dónde? El lugar donde se ha producido la intoxicación puede sugerir el tipo de agente.
- ¿Cómo? La vía de exposición o entrada debe ser identificada; no hay que descartar que pueda estar implicada más de una vía.
- ¿Con qué sustancia y qué cantidad ha sido la responsable de la intoxicación? Es muy importante porque las medidas que se vayan a

tomar o el tratamiento pueden ser diferentes. Así, se puede estimar que en el caso de líquidos un sorbo de un niño de 3 años es aproximadamente de 5 ml, de 10 ml para un niño de 10-12 años y para un adolescente de unos 15 ml. En la exposición a vapores o gases se puede usar como parámetro indicativo la duración de la exposición.

Resultan también importantes en la recogida de información: conocer los posibles tratamientos con medicamentos en el domicilio, la inspección y recogida de posibles envases abiertos, embalajes, medicamentos al alcance o su presencia, jeringuillas, etc.

Primeras medidas en caso de intoxicación (9)

Son las siguientes:

- Retirar al niño del lugar de la intoxicación, sobre todo en caso de exposición a gases o vapores irritantes.
- Si el contacto ha sido con piel o mucosas, realizar lo más rápido, incluso antes del traslado a centros médicos, un lavado abundante con solución salina o agua.
- En caso de ingestión vía oral, lavar la boca con agua por si quedaran restos en ella y seguidamente evacuar el contenido gástrico para disminuir la posible cantidad de tóxico que se va a absorber. Hay que tener en cuenta que si la intoxicación se ha producido por ingestión de cáusticos lo mejor es no hacer nada y trasladar lo más rápido posible al niño a un hospital.
- En caso de picaduras por animales venenosos, aplicar hielo local en el lugar de la mordedura/picadura y un torniquete cerca de la misma.
- Si el paciente está inconsciente, procurar mantener permeables las vías respiratorias, es decir, colocarle en posición ventral con la cabeza hacia un lado y cubierto para evitar la pérdida de calor; eventualmente se puede

requerir la reanimación cardiopulmonar mediante respiración boca a boca y masaje cardíaco externo.

Después de esta primera fase de atención urgente el facultativo debe hacer una evaluación clínica enfocada principalmente a verificar el estado del sistema respiratorio, las alteraciones metabólicas y el SNC y medir el estado de conciencia a través de escalas como la de Glasgow. La siguiente fase, una vez mantenidas dentro de lo posible las constantes vitales, consiste en eliminar la mayor cantidad de tóxico, para lo cual se debe prevenir la absorción e incrementar su excreción y el uso de antidotos o antagonistas si está indicado.

Medidas en el medio hospitalario

REALIZAR LOS TRATAMIENTOS DE SOPORTE Y/O REANIMACIÓN ADECUADOS
DISMINUIR LA ABSORCIÓN

Si el contacto con el tóxico se ha producido por vía oftálmica se debe realizar un lavado con solución salina fisiológica o agua estéril durante 15-20 minutos; si ha sido por vía rectal se administran enemas; y por vía parenteral se practican incisiones locales y succión. En caso de contacto con el tóxico por vía cutánea hay que quitar la ropa y realizar un lavado a fondo con agua y jabón.

Emesis

Los casos más frecuentes de intoxicaciones se producen por vía digestiva, en cuyo caso se pueden utilizar distintos métodos para disminuir la absorción, como emesis forzada, lavado gástrico y/o administración de carbón activo, aunque en la actualidad hay ciertas controversias.

La emesis forzada se puede llevar a cabo con un estímulo mecánico de la faringe, prácticamente en desuso, o con la administración de jarabe de Ipecacuana (no existen preparados comerciales; se prepara fórmula magistral), método eficaz que induce el vómito en el 80-90% de los casos. Su uso está indicado siempre que no hayan transcurrido más de 30-40 minutos tras la ingestión. Quizás su utilidad

fundamental sea su empleo como descontaminación gástrica en el domicilio del paciente.

Las dosis recomendadas son las siguientes:

- Niños de 6-12 meses: 5-10 ml seguidos de 120-240 ml de agua.
- Niños de 1-12 años: 15 ml seguidos de 120-240 ml de agua.
- Mayores de 12 años: 15-30 ml seguidos de 240 ml de agua.

La respuesta ocurre aproximadamente a los 20 minutos de la ingestión; si no se produce el vómito la dosis se puede repetir a los 20-30 minutos.

Su uso está contraindicado en los siguientes casos:

- Coma, convulsiones o alteración del nivel de conciencia.
- Ingestión de sustancias corrosivas.
- Ingestión de barnices, hidrocarburos, etc., por su potencial posibilidad de aspiración.
- Intoxicación por antihistamínicos.
- Si existe obnubilación, convulsiones o coma.

A nivel hospitalario la emesis se utiliza poco; resultan preferibles el lavado gástrico y la administración de carbón activo. Sin embargo, en el medio extrahospitalario puede ser una técnica eficaz como primera medida.

Lavado gástrico

Se hace siempre que esté indicado; es la medida preferida a nivel hospitalario. Se realiza administrando agua tibia o soluciones salinas a través de sonda.

Administración de sustancias adsorbentes, como el carbón activo

No disponible comercialmente (se puede conseguir como fórmula magistral), su utilidad radica en que produce una adsorción del agente intoxicante y por tanto reduce la absorción a nivel gastrointestinal. Su administración debe considerarse siempre que no haya transcurrido

más de 1 hora desde la intoxicación; pasado este tiempo no hay estudios clínicos controlados que apoyen o excluyan su uso. Determinadas sustancias, como litio, plomo, hierro, alcoholes, cianuros e hidrocarburos, no son adsorbidas por el carbón, por lo que en estos casos su empleo no está indicado. También está contraindicado en caso de pérdida de conciencia por parte del paciente con vía aérea no protegida.

Las dosis recomendadas son las siguientes (10):

- Adultos: dosis inicial de 50 g; a las 2 horas si es necesario se pueden administrar 12,5 g/hora.
- Niños: dosis inicial de 1 g/kg seguido de 0,5 g/kg c/2-4 horas.

Se administra suspendido en una cantidad suficiente de agua para que se forme una especie de papilla, con una concentración aproximada del 20%.

Lavado intestinal

No debe usarse de forma rutinaria en el tratamiento de pacientes intoxicados; la técnica consiste en la instilación de grandes volúmenes de líquidos (soluciones electrolíticas con polietilenglicol) que inducen la formación de unas heces líquidas y por tanto la expulsión física del contenido intestinal, reduciendo así la absorción de los agentes tóxicos. Se puede utilizar la solución evacuable de Bohm a las siguientes dosis:

- Niños de 6 meses-6 años: 500 ml/hora.
- Niños de 6-12 años: 1.000 ml/h.
- Adolescentes y adultos: 1.500-2.000 ml/hora.

La administración debe prolongarse hasta que el líquido que salga por el orificio anal sea limpio.

AUMENTO DE LA EXCRECIÓN

Para aumentar la excreción se pueden utilizar las vías renal (diuresis alcalina y diuresis forzada) o extrarrenal (hemoperfusión, hemodiálisis, hemofiltración, etc.) (11).

DEPURACIÓN RENAL

La diuresis alcalina es una de las técnicas más utilizadas, aunque su aplicación requiere expertos (nefrólogos y UVI). Sólo es aplicable a sustancias o medicamentos que se eliminen inalterados por vía renal y que se encuentren parcialmente ionizados.

Consiste en administrar soluciones de bicarbonato sódico en bolus o en perfusión para llevar el pH urinario a cifras de 7,5-8. Estos valores de pH permiten eliminar por vía renal tóxicos como salicilatos, fenobarbital, etc.

DEPURACIÓN EXTRARRENAL

Siempre la realiza personal muy especializado; como técnicas se pueden aplicar las siguientes:

- Diálisis peritoneal: superada por otros tipos de diálisis, hoy día no tiene aplicación en intoxicaciones agudas.
- Hemodiálisis: para que la técnica sea eficaz el tóxico debe tener alta hidrosolubilidad, peso molecular menor de 600, unión a proteínas plasmáticas menor del 60% y volumen de distribución menor de 1 l/kg. Está indicada en las intoxicaciones agudas por metanol o etilenglicol, que cursan con trastornos visuales, metabólicos y neurológicos. También tiene indicación en intoxicaciones por teofilina, barbituratos de acción larga y litio.
- Hemoperfusión: técnica más iatrogénica, consiste en hacer pasar la sangre por filtros que contienen sustancias adsorbentes, como el carbón activo, resinas o amberlita. Es eficaz para eliminar teofilina, barbitúricos de acción corta, quinidina, carbamacepina y metotrexato.
- Hemofiltración: técnica de uso bastante limitado, da buenos resultados en los casos de intoxicación por litio.
- Plasmaféresis: su empleo tiene un carácter excepcional; resulta útil en intoxicaciones por digital y hormonas tiroideas.

ADMINISTRACIÓN DE ANTÍDOTOS

O ANTAGONISTAS

Antídoto es una sustancia química cuya función consiste en contrarrestar los efectos de un veneno, una toxina o un químico, y es antagonista toda sustancia, natural o sintética, que se une a los receptores del organismo en cuestión bloqueándolos contra la acción de los agonistas. En ambos casos se trata de productos que a través de diversos mecanismos impiden, mejoran o revierten algunos signos y síntomas de las intoxicaciones.

El número de antídotos actualmente disponible es muy limitado en comparación con la gran cantidad de sustancias que pueden ocasionar una intoxicación; además ninguno está exento de efectos secundarios, con lo que hay que valorar el "ratio" riesgo/beneficio para el paciente, y no se puede olvidar que, si escaso es el número de antídotos, aún resulta más escasa su experiencia en la población pediátrica.

En la tabla 2 se resumen los antídotos/antagonistas más habituales con sus indicaciones, dosis y efectos secundarios.

PREVENCIÓN DE INTOXICACIONES

Es la mejor y más útil medida al alcance de pediatras y padres; para ello se recomiendan las siguientes medidas (9):

- Conservar los fármacos y/o sustancias en el envase original y también el prospecto informativo.
- Conservar el mínimo número de fármacos posible en casa y guardarlos en lugares inaccesibles, cerrados con llave (nunca en la mesilla de noche; hay que vigilar los bolsos de mano, los armarios abiertos y la nevera).
- Conocer la posibilidad de intoxicación por los fármacos y los más peligrosos.
- No guardar medicamentos una vez finalizados los tratamientos y no automedicar a los niños.

AGENTE TÓXICO (10, 12, 32, 39)	ANTÍDOTO	INDICACIÓN Y POSOLOGÍA PEDIÁTRICA	COMENTARIOS
<p>Amanita phalloides</p>	<p>SILIBININA Legalon Sil® Vial 350 mg</p> <p>PENICILINA G SÓDICA Penibiot® Vial 1,2 y 5 M UI</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación por <i>Amanita phalloides</i>. - Hepatopatías tóxicas y metabólicas - Infusión i.v.: 20 mg/kg/día, repartidos en 4 infusiones de 2 h dejando un intervalo de 4 h entre infusión. Esta pauta se seguirá durante varios días hasta desaparición completa de los síntomas - Intoxicación por <i>Amanita phalloides</i> y otras setas hepatotóxicas - Dosis i.v.: 300.000 UI/kg/día/4 h en perfusión continua: 12.500-17.500 UI/kg/hora. Se puede dar conjuntamente con silibinina 	<ul style="list-style-type: none"> - Infusión i.v. durante 2 h, previa disolución del contenido del vial en 35 ml de SF o SG5%. La solución reconstituida contiene 10 mg/ml y estabilidad de 6 h - Si necesaria hemoperfusión o hemodiálisis, realizarla en los periodos libres de infusión - Precaución en alérgicos a penicilina
<p>Antagonistas del calcio</p>	<p>GLUCONATO CÁLCICO Suplecal® Amp 10% 10 ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reversión de los efectos cardiovasculares en intoxicación por antagonistas del calcio y en betabloqueantes - Gluconato cálcico 10%: 0,6 ml/kg. Máximo 30 ml o Cloruro cálcico 10%: 0,2 ml/kg. Máximo 10 ml 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorizar la concentración de calcio sérico - Tanto gluconato como el cloruro se pueden administrar vía i.v. directa, pero muy lentamente. También se puede administrar en infusión i.v.
<p>Anticoagulantes orales: acenocumarol warfarina</p>	<p>FITOMENADIONA Konakion® Amp 2 mg parenteral Amp 10 mg parenteral Amp 10 mg oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación por anticoagulantes orales - Vía oral, i.v., i.m.: en niños de 1 a 5 mg - Si sangrado activo o INR > 20%: asociar plasma fresco congelado. El tto puede ser de 3-5 días. Los rodenticidas también pueden producir efectos anticoagulantes; en general no suele ser necesario el uso inicial de vitamina K (control INR y TP a las 24-72 h) 	<ul style="list-style-type: none"> - Si no hay problemas de tolerancia se administra vía oral, ya que la vía i.v., aunque tiene un comienzo de acción ligeramente superior, produce con mucha frecuencia reacciones anafilactoides y la vía i.m. puede producir hematomas - Las ampollas i.v. pueden emplearse por vía oral
<p>Antidepresivos tricíclicos (ATC)</p>	<p>FISOSTIGMINA Anticholinum® Amp 2 mg/5 ml Medicamento extranjero</p> <p>BICARBONATO SÓDICO - 1 M (1,4%): Amp 10 ml - 1/6 M: Frascos 250 ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación por fármacos con efectos anticolinérgicos (atropina, neurolépticos, antiparkinsonianos, belladona, ATC) - Convulsiones refractarias o arritmias que no responden a tratamientos convencionales - Dosis i.v.: 0,02 mg/kg/dosis (máx. 0,5-1 mg). Infusión en 5-10 min diluido en 10 ml de SF y bajo monitorización estrecha. Puede repetirse la dosis a los 15-30 min (máx. dosis 2 mg) - Administración de bicarbonato sódico en las intoxicaciones polimedamentosas con participación de ATC y/o neurolépticos que originen arritmias y/o convulsiones - Como alcalinizante de la orina - Dosis inicial: 1-2 mEq/kg iv, seguido de la dosis necesaria para mantener pH: 7,45-7,55. Se debe disminuir progresivamente cuando las alteraciones electrocardiográficas se normalicen, para evitar la hipernatremia, alcalosis y sobrecarga hídrica secundaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Debido a los efectos adversos potencialmente graves, el uso rutinario de fisostigmina es controvertido - La atropina se usa para revertir los efectos colinérgicos de la fisostigmina - Precauciones: asma, infarto agudo de miocardio reciente, epilepsia, hipotensión, parkinsonismo y vagotomía - La alcalinización de la orina puede ser peligrosa en pacientes con problema renal y con compromiso cardíaco y respiratorio - En acidosis metabólica severa que acompaña a las intoxicaciones por metanol, etilenglicol, como medida coadyuvante, además del antidoto (etanol o fomepizol)

<p>Antidiabéticos orales</p>	<p>GLUCOSA Vial 50% 10 ml Fórmula magistral</p> <p>OCTEÓTRIDO Sandostatín® Amp 50 mcg/ml Nevera</p>	<p>- Intoxicación por hipoglucemiantes orales, insulina - Dosis: 1 g/kg de glucosa i.v.</p> <p>- Intoxicación por sulfonilureas (uso compasivo). Paciente que persiste hipoglucémico a pesar de la alimentación oral y de la administración de glucosa iv a 1 g/kg</p> <p>- Dosis (i.v. o .s.c.): 50 µg en adultos y 1-1,25 µg/kg en niños, cada 6-12 h</p>	<p>- Actualmente no se dispone de Glucosmon R50 ni R33, por lo que se ha tenido que recurrir a fórmulas magistrales</p> <p>- La dosis y la duración del tto. Varía de un paciente a otro, dependiendo de la cantidad y vida media de la sulfonilurea</p> <p>- Efectos secundarios en terapia aguda: irritación local o dolor en el sitio de la inyección, vómitos, diarrea, esteatorrea, molestias abdominales</p>
<p>Antipsicóticos</p>	<p>BIPERIDENO Akineton® Amp 5 mg/ml y comp 2 mg</p> <p>DANTROLENO Dantrium Intravenous® Vial 20 mg nevera</p>	<p>- Revierte movimientos distónicos inducidos por las fenotiazinas</p> <p>- Via i.v. o i.m.: 0,04-0,1 mg/kg. Se puede repetir la dosis a los 30 min</p> <p>- Síndrome neuroléptico maligno (uso compasivo)</p> <p>- Hipertermia maligna</p> <p>- Los datos descritos para la crisis de hipertermia maligna en niños son de 1 mg/kg i.v., puede repetirse hasta dosis máxima 10 mg/kg</p>	<p>Efectos secundarios: sequedad de boca, visión borrosa, cansancio, vértigo; si la dosis es más elevada produce agitación, confusión, alucinaciones, delirio, cefalea e insomnio</p> <p>- Reconstituir el vial con 60 ml de API que vienen en el kit</p> <p>- Concentración obtenida: 0,3 mg/ml. Administrar esta concentración</p> <p>- Irritante si hay extravasación</p>
<p>Ácido fluorídrico</p>	<p>GLUCONATO CÁLCICO Suplecal® Amp 10%/10 ml</p>	<p>- Quemaduras dermatológicas (tratamiento tópico con gel de gluconato cálcico para exposición con HF < 20%)</p> <p>- Inyecciones subcutáneas de gluconato cálcico para exposiciones a HF > 20%</p> <p>- En caso de ingestión: (ver antagonistas del calcio)</p>	<p>- Las inyecciones de gluconato cálcico no deberían de usarse en el área de los dedos</p> <p>- Contraindicado si calcio iónico >1,5 mmol/l. Un aporte rápido de calcio puede provocar vasodilatación con hipotensión, bradicardia, arritmias e incluso paro cardíaco</p>
<p>Bloqueantes neuromusculares</p>	<p>NEOSTIGMINA Neostigmina Braun® Prostigmine® Amp 0,5 mg/ml</p>	<p>- Revierte el bloqueo neuromuscular de curarizantes no despolarizantes. No efectivo para succinilcolina (bloqueo despolarizante)</p> <p>- Niños: 0,025-0,08 mg/kg/dosis; vía i.v. lenta</p>	<p>- En administración i.v. de neostigmina, se debe prevenir una posible respuesta vagométrica excesiva, con la administración de 20 µg/kg de Atropina por vía i.v. 5 min antes</p> <p>- Precaución en asmáticos</p>
<p>Anticolinérgicos</p>	<p>FISOSTIGMINA Anticholinium® Amp 2 mg/5 ml Medicamento extranjero</p>	<p>- Intoxicación grave por anticolinérgicos</p> <p>- Tratamiento: Ver Antidepresivos tricíclicos</p>	<p>- Como enlentecen el vaciamiento gástrico, el carbón activado es eficaz hasta las 6 h tras la ingesta</p>

Tabla 2. *Uso de antidotos/antagonistas en las intoxicaciones más frecuentes*

AGENTE TÓXICO (10, 12, 32, 39)	ANTÍDOTO	INDICACIÓN Y POSOLOGÍA PEDIÁTRICA	COMENTARIOS
<p>Arsénico</p>	<p>DIMERCAPROL: BAL® Amp 100 mg/2 ml Medicamento extranjero</p>	<p>Intoxicación por arsénico con concentración > 7 mg/dL en plasma, 100 mcg/dl en orina, o síntomas severos gastrointestinales y/o pacientes inestables. - Dosis: 3 mg/kg cada 4 h, 2 días y después se continúa cada 12 h, durante 7 días</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorizar por si aparece hipertensión, taquicardia, hipertermia o urticaria - El tto previo con antihistamínicos puede disminuir los efectos secundarios (frecuentes 50% casos) Otros: fiebre, vómitos, hipertensión, taquicardia, convulsiones, dolor - Contraindicado en: déficit de glucosa- 6-fosfato DH, alérgicos a los cacahuetes, por estar preparado en una solución de aceite de cacahuetes
<p>Benzodiacepinas</p>	<p>FLUMAZENILO Anexate® Flumazenilo® Amp 0,5 mg/5 ml y Amp 1 mg/10 ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Revierte los efectos sedantes de las benzodiacepinas < 1 año: experiencia insuficiente > 1 año: dosis inicial: 0,01 mg/kg (hasta 0,2 mg) i.v. durante 15 s. Si no reacciona tras 4 s. repetir dosis inicial a intervalos de 60 s (hasta máx. 4 veces) y hasta dosis máx. total de 0,05 mg/kg o 1 mg 	<ul style="list-style-type: none"> - La acción del flumazenilo es más corta que la de las benzodiacepinas; repetir dosis de flumazenilo en caso necesario - Contraindicado en pacientes con convulsiones y pacientes con sobredosis de antidepresivos cíclicos
<p>Betabloqueantes</p>	<p>ISOPRENALINA Aleurina® Amp 0,2 mg/ml Nevera</p> <p>GLUCAGÓN Glucagen Hypokit® Vial 1 mg + jeringa 1 ml Nevera</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inversión de bradicardia e hipotensión - Infusión i.v. 0,05-2 mcg/kg/min - Inversión de bradicardia insensible a isoproterenol - Dosis i.v.: en niños 0,05-0,1 mg/kg en bolo de 1 min (2 a 5 mg) - Si no hay respuesta se podría administrar 10 mg. Tiene una vida media corta por lo que quizá sea necesario administrarlo en perfusión continua iv una vez que se consigue el efecto deseado a 0,04 mg/kg/h (máx. 10 mg/h). Puede ser necesario durante 48 h 	<ul style="list-style-type: none"> - No usar por vía i.v. directa - El glucagón activa el sistema adenilato-ciclasa en un lugar distinto que el isoproterenol - Administrar glucosa i.v. para tratar la hipoglucemia
<p>Cianuro</p>	<p>HIROXICOBALAMINA: Cyanokit® Vial 2,5 g Medicamento extranjero</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Empezar tratamiento con los primeros síntomas de toxicidad si se conoce exposición - Dosis inicial: 70 mg/kg en 15 min vía i.v. (Sin exceder los 5 g). - Repetir si es necesario la misma dosis en 15 min para pacientes sumamente inestables hasta en 2 h según el estado del paciente. - Dosis máx.: 14,0 mg/kg sin exceder los 10 g 	<ul style="list-style-type: none"> - Reconstituir el vial de 2,5 g con 100 ml de SF. No agitar. Utilizar siempre el filtro del kit - Estabilidad: 6 h entre 2° C-40 °C una vez reconstituido
<p>Cobre</p>	<p>PENICILAMINA Cupripen® Cápsulas 50 mg y 250 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación sintomática por cobre - Dosis v.o.: 100 mg/kg/día a 30 mg/kg/día - Dosis máxima en niños 1 g/día - No sobrepasar 40 mg/kg/día en tratamientos a largo plazo - También en intoxicación por Pb, Zn, Cu, As, Hg y Au 	<ul style="list-style-type: none"> - Su capacidad quelante es inferior a los demás, aunque complementa la acción de los otros quelantes y además posee efectos secundarios potencialmente graves. Por todo ello, se considera un antidoto de 2.ª línea. Poca experiencia con la terapia de quelación en la ingestión aguda

<p>Etilenglicol</p> <p>Alcohol absoluto Amp 7.8 g/10 ml Fórmula magistral</p>	<p>- Niveles séricos etilenglicol > 20 mg/dL o fuerte sospecha de ingesta</p> <p>- Dosis inicial 10 ml/kg de etanol 10% en SG5% iv a pasar en 1 h</p> <p>- Dosis de mantenimiento: 1 ml/kg/h de etanol 10% hasta nivel de etanol sanguíneo de 100 mg/dl</p>	<p>- El fomepizol en comparación con el etanol no induce depresión del SNC y no necesita monitorización de su concentración pero posee un valor elevado de compra, es un medicamento extranjero y se posee menos experiencia clínica</p>
<p>FOMEPIZOL</p> <p>Formepizol OPI Vial 20 ml 5 mg/ml Medicamento extranjero</p>	<p>- Dosis inicial: 15 mg/kg seguido de 4 dosis de 10 mg/kg cada 12 h.</p> <p>- Posteriormente 15 mg/kg cada 12 h hasta que las concentraciones de etilenglicol o metanol sean inferiores a 20 mg/100 ml</p> <p>- Administración en perfusión iv durante 30 min</p>	<p>- mg de Ac. Antidigotóxina = 80 x TBL</p> <p>- TBL= C (ng/ml) x 5,6 x peso(kg) / 1000 en caso de intoxicación crónica en los que se conoce la digioxinemia (C)</p> <p>- TBL = mg de digoxina ingeridos x 0,8 (bioidisponibilidad) en caso de intoxicación aguda por vía oral</p> <p>- TBL = mg de digoxina administrados x 1 en caso de intoxicación por vía parenteral</p>
<p>Glucósidos digitálicos</p> <p>ANTI-DIGOXINA</p> <p>Digitab® Vial 40 mg Nevera Medicamento extranjero</p>	<p>- Tratamiento de intoxicación por digoxina o digitoxina (nivel sérico de digoxina > 10 ng/mL o ingestión de > 4 mg en niños)</p> <p>- Arritmia ventricular secundaria debido a digoxina o digitoxina</p> <p>- Hiperkalemia (K+ > 5 mEq/L en el marco de la toxicidad por digitales)</p> <p>- Arritmias cardíacas, bradicardia progresiva</p>	<p>- El efecto puede ser inmediato y durar 2 h</p> <p>- Monitorizar TP y tensión sanguínea</p> <p>- La dosis máxima a administrar por vez es de 50 mg en 5-10 min. Se puede diluir en 100 ml de SG5% o SF y administrar en 10 min</p> <p>- No administrar más de 100 mg de protamina durante 2 h</p>
<p>Heparina</p> <p>Protamina Hospira® Vial 50 mg/5 ml Nevera</p>	<p>- Sobre dosis de heparina, hemorragia severa. Resulta menos eficaz con las heparinas de bajo peso molecular</p> <p>- Vía iv lenta: 1 mg de protamina por cada 100 UI de heparina si el tiempo desde la intoxicación es menos de 15 min</p> <p>- Si han pasado 30 min desde la intoxicación, 0,5 mg de protamina por cada 100 UI de heparina</p>	<p>No administrar en caso de insuficiencia renal, obstrucción o perforación intestinal, vómitos, shock, trastornos electrolíticos o con ingesta de cáusticos</p> <p>Compuesta por montmorilonita (silicato de aluminio puro hidratado) que puede contener polvo muy fino de calcita (carbonato cálcico)</p>
<p>Herbicidas bipyridílicos: paraquat y diquat</p> <p>TIERRA DE FÜLLER</p> <p>Fuller's Earth® Frascos de 60 g Medicamento extranjero</p>	<p>Dosis: 1-2 g/kg. Añadir un volumen de 400 ml para obtener una suspensión al 15%. Administrar tras lavado gástrico. Con la primera dosis puede administrarse sulfato de magnesio o manitol para provocar diarrea y vaciado intestinal. Se puede repetir la dosis hasta que aparezca en las heces</p> <p>Contraindicaciones: la administración de oxígeno produce radicales libres, se comporta como un sustrato del tóxico</p>	<p>Isoniazida es una hidrazida</p>
<p>Hidrazida</p> <p>PIRIDOXINA Benadon® Amp 300 mg/2 ml</p>	<p>- Antídoto en convulsiones y coma</p> <p>- 25 mg/kg: 1/3 dosis vía i.m. y el resto en infusión i.v. durante 3 h</p>	

Tabla 2 (cont.). *Uso de antídotos/antagonistas en las intoxicaciones más frecuentes*

AGENTE TÓXICO (10, 12, 32, 39)	ANTÍDOTO	INDICACIÓN Y POSOLOGÍA PEDIÁTRICA	COMENTARIOS
<p>Hierro</p>	<p>DESFEROXAMINA Desferin® Vial 500 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si niveles séricos de hierro > 350 µg/mL - Dosis: Vía i.m.: 50 mg/kg/6 h. Máximo 6 g/24 h Vía i.v.: 15 mg/kg/h. Máximo 6 g/24 h - Útil como complemento de las medidas empleadas habitualmente para combatir la intoxicación aguda por hierro (lavado gástrico, inducción al vómito, tto del shock y corrección de la acidosis) 	<ul style="list-style-type: none"> - Orina color vino-rosa indica que hay hierro libre - Monitorizar tensión durante tratamiento
<p>Insecticidas de carbamato</p>	<p>ATROPINA Atropina Braun® Amp 1 mg/ml y Amp 0,5 mg/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bradicardia sintomática por insecticidas de carbamatos - Convulsiones mioclónicas, alucinaciones, debilidad, arritmia, salivación excesiva, orina y defecación involuntarias - Dosis i.v./i.m.: 0,05-0,1 mg/kg/dosis (mínimo 0,1 mg, máximo 5 mg), seguida de dosis repetidas cada 2-10 min o en infusión continua (0,025 mg/kg/h), hasta que aparezcan los signos de atropinización: desaparición de la broncorrea y del broncoespasmo, taquicardia, piel seca y rubicunda 	<ul style="list-style-type: none"> - La midriasis no es un signo confiable de atropinización, ya que su aparición no es constante - Precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, enfermedad cardiovascular o embarazo - Si se administra vía iv, puede provocar arritmias en el paciente hipóxico, por lo que se aconseja corregir la hipoxia previamente o si no es posible, administrarla vía i.m.
<p>Insecticidas organofosforados</p>	<p>ATROPINA Atropina Braun® Amp 1 mg/ml y Amp 0,5 mg/ml</p> <p>PRALIDOXIMA Conrathion® vial 200 mg Medicamento extranjero</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bradicardia sintomática por insecticidas organofosforados - Convulsiones mioclónicas, alucinaciones, debilidad, arritmia, salivación excesiva, micción y defecación involuntarias - 1.º) Dosis de atropina: Ver Insecticidas de carbamato - 2.º) Dosis pralidoxima: 25-50 mg/kg/dosis (máximo 2 g) a pasar en 30 min. En situaciones amenazantes para la vida se puede administrar en 2 min. Se puede repetir la dosis a las 2 h y cada 6-12 h. Siempre está indicada después de la atropina, nunca sola 	<ul style="list-style-type: none"> - La solución de pralidoxima debe ser preparada extemporáneamente mediante introducción en el frasco de polvo de 10 ml de solvente La pralidoxima debe administrarse preferiblemente antes de las 6 h de la intoxicación. Es poco eficaz si se administra después de las 36 h - Si toma de leche o de cuerpos grasos debe evitarse después de una intoxicación por insecticidas organofosforados colinesterásicos
<p>Metanol</p>	<p>Etanol o fomepizol (Ver etilenglicol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Acidosis metabólica asociada al consumo de metanol - Niveles de metanol en sangre >20 mg/dL (6,2 mmoles/L) - Cualquier paciente sintomático con historia de ingesta de metanol 	<ul style="list-style-type: none"> - Como primera medida, si no han transcurrido más de 1-2 h desde la ingestión, lavado gástrico y a continuación iniciar el tratamiento con etanol - Objetivo: Niveles de etanol en sangre de 100-130 mg/dL - Continuar terapia hasta que el nivel de metanol < 10 mg/dL - El tratamiento con fomepizol se considera experimental
<p>Metahemoglobinizantes (tintes de anilina, nitrobenzeno...)</p>	<p>AZUL DE METILENO Amp 1% 10 ml Fórmula magistral</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Metahemoglobinemia, según criterios clínicos o analíticos Dosis i.v.: 1-2 mg/kg (0,1-0,2 ml/kg de solución al 1%). Se administra lentamente en 5 min, ejerciendo el efecto a los 30 min de su administración. Se puede repetir una 2.ª dosis (1 mg/kg) a los 30-60 min, si no hay mejoría o en casos de intoxicación por ciertos agentes, debido a su vida media prolongada (dapsona) - La dosis total no debe sobrepasar los 7 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Precauciones: ajuste en insuficiencia renal, proteger de la luz Si falla la terapia hay que descartar: déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, déficit de NADH metahemoglobina reductasa, exceso de azul de metileno con formación paradójica de metahemoglobina, existencia de sulfohemoglobinemia

<p>Monóxido de carbono (CO)</p>	<p>Oxígeno (O)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier sospecha de intoxicación con CO - La administración de oxígeno con una concentración del 100% y una presión de 1 atm, reduce la vida media de la COHb de 4-6 h a 40-80 min. El tratamiento debe mantenerse hasta que el paciente esté asintomático y los niveles de COHb sean < 5% - En relación con el equilibrio ácido-base, se tratarán con bicarbonato sólo los cuadros graves con un pH < 7,1 - Si acidosis metabólica persistente (considerar intoxicación concomitante con cianuro) 	<p>Se ha postulado la utilización de oxígeno hiperbárico. Disminuye aún más la vida media del CO. Tras una intoxicación aguda por CO pueden aparecer secuelas neurológicas tardías. Actualmente no existen directrices firmes para asegurar que es mejor que la P normobárica en cuanto a la disminución de secuelas neurológicas. Pero sí se ha establecido una correlación entre la aparición de dichas secuelas y las siguientes variables: exposición al CO > 6 h, escala de Glasgow < 9, convulsiones, P sistólica < 90 mmHg, elevación de creatinfosfoquinasa y leucocitosis y no se ha encontrado correlación con la concentración de COHb</p>
<p>Mordedura de serpiente</p>	<p>ANTIVENENO VIPERA ASPIS Viperfav® Vial 4 ml Medicamento extranjero Nevera</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diluir los 4 ml del vial en 100 ml de SF - Infusión iv lenta (15 gotas/min o 50 ml/h) al comienzo - Tiempo total de perfusión: 1 h - Si fuera necesario administrar otra dosis, se haría 5 h después de la 1.ª dosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Compuestos de inmunoglobulina Equina contra la víbora europea - Si reacción alérgica al tratamiento, debe suspenderse inmediatamente
<p>Opiáceos</p>	<p>NALOXONA CIH: Naloxone Kern Pharma® Amp 0,4 mg/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Revierte síntomas asociados a toxicidad severa por narcóticos naturales o sintéticos. Coma de etiología no filiada, con fines diagnósticos y terapéuticos. Reversión de la depresión respiratoria del recién nacido causada por la administración de opioides a la madre en el parto - Si peso < 20 kg o < 5 años: 0,1 mg/kg. Repetir cada 2-3 min si es necesario - Si peso > 20 kg o > 5 años: 2 mg/dosis. Repetir cada 2-3 min si es necesario 	<ul style="list-style-type: none"> - Usar infusión continua si intoxicación por opiáceos de larga duración (metadona). Compatible con SF y SG5% - Niño neonato: dosis inicial 0,01 mg/kg (s.c., i.m.) y repetir cada 2-3 min si no hay respuesta satisfactoria - En adolescentes adictos y embarazadas, el uso de naloxona será más cauteloso por riesgo de síndrome de abstinencia grave y pérdida fetal (inicio a 0,4 mg/dosis e ir incrementando de 0,1 en 0,1 mg/dosis)
<p>Paracetamol</p>	<p>N-ACETILCISTEINA Flumil Antídoto® Amp 2 g/10 ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación aguda por paracetamol - Oral: 140 mg/kg, continuar 70 mg/kg/dosis/4 h, 17 dosis (Contraindicada si náuseas y vómitos persistentes e interacción con carbón activo). Si el paciente vomita antes de 1 h tras administrar acetilcisteína, volver a repetir la dosis - Iv.: 150 mg/kg, en 3 ml/kg SG 5% en 15 min, seguido de 50 mg/kg, en 7 ml/kg SG 5% en 4 h, seguido de 100 mg/kg, en 14 ml/kg dextrosa 5% en 16 h - Continuar 150 mg/kg/24 h hasta la recuperación - En general se acepta la conveniencia de iniciar el tto antes de las 10 h a ser posible, y se descarta su efectividad pasadas las 24 h, si bien en este extremo existe contradicción 	<ul style="list-style-type: none"> - El volumen de SG5% debe ser ajustado en base a la edad y peso para evitar congestión vascular pulmonar - La dosis de choque iv conlleva riesgo de urticaria y eritemas transitorios o reacciones de tipo anafiláctico (hipotensión, broncoespasmo). Dichas reacciones parecen relacionadas con una rápida velocidad de infusión y con la descarga de histamina, y generalmente con la 1.ª dosis de carga - En caso de que se presente una reacción severa, se administra un antihistamínico, se suspende la administración y se reanuda dicha administración 1 h más tarde de la administración del antihistamínico y a menor velocidad

Tabla 2 (cont.). Uso de antídotos/antagonistas en las intoxicaciones más frecuentes

AGENTE TÓXICO (10, 12, 32, 39)	ANTÍDOTO	INDICACIÓN Y POSOLOGÍA PEDIÁTRICA	COMENTARIOS
<p>Plomo</p>	<p>EDETATO CALCIO DISÓDICO Complecal® Amp 935 mg/5 ml</p> <p>DIMERCAPROL BAL® Amp 100 mp/2 ml Medicamento extranjero Ver-Arsénico</p> <p>DMSA Ac. Dimercap-tosuccínico o succímero Succicapital® Cáps 200 mg Medicamento extranjero</p>	<p>Usar EDTA + BAL en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatía por plomo y/o [Pb]>70 µg/100 ml: administrar 50 mg/kg/día en infusión iv 24h de EDTA junto con BAL® 4 mg/kg cada 4 h durante 3-5 días. - Síntomas de intoxicación (sin encefalopatía) por Pb o [Pb] > 70 µg/100 ml: administrar 50 mg/kg/día en infusión i.v. 24 h de EDTA junto con BAL® 4 mg/kg (dosis ataque) seguido de 3 mg/kg/dosis cada 4 h durante 2- 7 días <p>Usar sólo EDTA en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asintomáticos o [Pb] 45-69 µg/100 ml: administrar 25 mg/kg/día EDTA en 2 dosis cada 12 h o en infusión i.v. durante 5-7 días <p>- Intoxicación por Plomo con más de 45 mcg/dl en pacientes sin encefalopatía o vómitos prolongados</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El edetato de calcio disódico sólo debe ser administrado tras establecer un flujo de orina adecuado - Si no se establece adecuadamente el flujo de orina, se debe realizar hemodiálisis junto al tratamiento de edetato de calcio disódico <p>- No usar con EDTA ni BAL</p>
<p>Toxina botulínica</p>	<p>SUERO ANTIBOTULÍNICO Botulism-Antitoxin Behring® Vial 100 mg/ml Medicamento extranjero</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de intoxicación botulínica - La posología es idéntica en caso de niños y adultos - Dosis inicial: 500 ml - Primera infusión de 250 ml en infusión iv lenta observando efectos circulatorios. Seguir con una infusión por goteo continuo de otros 250 ml. Según el grado de mejora, pueden ser aconsejables otros 250 ml de 4 a 6 h más tarde 	<ul style="list-style-type: none"> - Se debe administrar siempre una dosis de prueba para identificar posibles reacciones de hipersensibilidad - Antitoxinas de origen equino contra CI botulinum: tipo A (750 UI), tipo B (500 UI), tipo E (50 UI)

Tabla 2 (cont.). Uso de antídotos/antagonistas en las intoxicaciones más frecuentes

- No llamar nunca a los medicamentos caramelos. Los jarabes y formas sólidas orales de sabores agradables son especialmente peligrosos para los niños.
- Practicar periódicamente la limpieza de los botiquines y deshacerse de los no usados habitualmente.
- No administrar a los niños las especialidades para adultos.
- Evitar tomar los medicamentos delante de los niños para evitar conductas imitativas.
- Tener presentes las situaciones familiares y sociales que pueden favorecer las intoxicaciones: estrés de los padres, trastornos emocionales, ausencia de uno de los padres, enfermedades físicas o psíquicas, determinadas costumbres familiares o dimensiones pequeñas del hogar.
- Escoger preparados con tapones de seguridad y orificio de salida estrecho; evitar presentaciones con colores chillones, con mucha cantidad de producto o con buen sabor; y escoger preferiblemente sobres individualizados, presentaciones tipo blíster no transparentes (las soluciones líquidas son las que más intoxicaciones dan).
- Nunca reenvasar detergentes, gasolina, pinturas, disolventes, etc., en botellas de agua o en envases vacíos usados o para alimentos o bebidas.
- Programas educativos para prevenir intoxicaciones. <http://toxymystery.nlm.nih.gov/es-panol.html>.

INTOXICACIONES MEDICAMENTOSAS MÁS HABITUALES

Paracetamol

Los antitérmicos representan el grupo farmacológico más implicado en la frecuencia de las intoxicaciones medicamentosas y entre ellos el paracetamol es la primera causa de

intoxicaciones en urgencias pediátricas hospitalarias (12).

A dosis terapéuticas (13) el paracetamol se excreta inalterado en un 2-5% por vía urinaria y se metaboliza en un 95% a nivel hepático por conjugación con el ácido glucurónico (vía principal en adultos) o con sulfato (preferente en < 12 años) dando compuestos atóxicos y excretables por la orina. En menos del 5% se excreta por vía oxidativa mediada por el citocromo P450 dando lugar a la N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI), intermediario reactivo responsable del daño hepático y que en condiciones normales se conjuga con el glutatión formando cisteína y mercaptano (no tóxicos) para ser eliminado vía renal. Cuando el glutatión se agota la NAPQI se liga a macromoléculas hepáticas produciendo estrés oxidativo y necrosis hepatocelular. El metabolismo por conjugación es saturable y a dosis terapéuticas no hay problema, pero la oxidación no lo es, por lo que a dosis tóxicas predominará la producción de NAPQI. Asimismo se ha descrito necrosis de los túbulos renales porque en el riñón se da también este metabolismo, aunque en menor proporción. Este daño es difícil de prevenir, por lo que se recomienda monitorizar también la función renal.

Es importante destacar que el desenlace final de una intoxicación por paracetamol no suele guardar relación directa con la intensidad de los síntomas iniciales. Se distinguen los siguientes estadios que aparecen en la tabla 3.

La dosis terapéutica del paracetamol en pediatría es de 15 mg/kg/dosis c/4-6 horas (máx. 1 g/dosis, 90 mg/kg/día o 4 g/día) y la potencialmente tóxica a partir de 140 mg/kg. Se ha propuesto modificarla a 200 mg/kg en niños entre 6 meses y 6 años con ingesta de paracetamol líquido y en ausencia de enfermedades infecciosas intercurrentes, hepatopatías o desnutrición, tomas previas de paracetamol a dosis mayores de 75 mg/kg/día o factores que enlentezcan el tránsito intestinal debido a que se evidencia una hepatotoxicidad infrecuente,

Estadio I (0,5-24 horas postingestión): náuseas, vómitos, anorexia, palidez y diaforesis

Estadio II (24-48 horas postingestión): incremento de transaminasas y bilirrubina, alargamiento del tiempo de protrombina y signos de deterioro renal. Período crítico si aún no se ha recibido tratamiento ya que el paciente puede estar asintomático y se puede percibir una falsa mejoría

Estadio III (72-96 horas postingestión): necrosis hepática, náuseas y vómitos, muerte por fallo hepático, precedido por anuria y coma, y trastornos de coagulación, ictericia, fallo renal y miocardiopatía

Estadio IV (4 días-2 semanas postingestión): si el daño generado en III no es irreversible puede restablecerse la función hepática completamente

Tabla 3. *Estadios en la intoxicación aguda por paracetamol*

probablemente por mayor capacidad para metabolizarlo.

La N-acetilcisteína (NAC) es el antídoto de elección (tabla 2).

NOMOGRAMA DE RUMACK MATTHEW (14)

Existe una excelente correlación entre concentraciones plasmáticas del tóxico y daño hepático. Su manejo consiste en situar el punto de concentración plasmática-tiempo postingesta de paracetamol en el gráfico semilogarítmico. Se recomienda la administración del protocolo de NAC siempre que la situación sea de probable o posible toxicidad hepática. El nomograma sólo es válido para ingestas masivas (intoxicación aguda) y cuando se considera completada la fase de absorción. Las primeras 4 horas no se consideran; el análisis no es válido pues aún no ha dado tiempo a una absorción completa.

Actualmente se utiliza el nomograma "150" de Rumack-Matthew (modificado del inicial "200"). La concentración plasmática de inicio de tratamiento con NAC es de 150 mg/l a las 4 horas y de 37,5 mg/l a las 12 horas.

Factores de riesgo en el niño son: desórdenes metabólicos (malnutridos y anorexia nerviosa)

porque el acúmulo de glutatión es menor; tratamiento con inductores del citocromo P450: anticonvulsivantes, isoniacida, griseofulvina o barbitúricos o enfermedad hepática concomitante. En estos casos la concentración plasmática de inicio del tratamiento con NAC se ha de reducir hasta 100 mg/l a las 4 horas y 15 mg/l a las 14 (nomograma "100" de Rumack-Matthew).

Salicilatos

Aunque la intoxicación por salicilatos ha pasado a ser menos habitual desde hace unos años, debido a los cambios "de moda" en la prescripción de antipiréticos, la intoxicación por ingestión de ácido acetilsalicílico es todavía frecuente y está infrarregistrada ya que a menudo no se reconoce.

La presencia de salicilatos debe tenerse en cuenta en todos los pacientes con anomalías neurológicas, taquipnea, trastornos del equilibrio ácido-base y edema pulmonar no cardiogénico. Los signos y síntomas clínicos iniciales, la estimación de la dosis ingerida y la medición de niveles de salicilatos sirven para indicar la gravedad de la intoxicación aguda, a diferencia del salicilismo terapéutico crónico, en el que el cuadro clínico es la guía más útil:

- Ingestiones de (15):
 - 150 a 300 mg/kg se asocian con toxicidad de leve a moderada: vómitos, tinnitus y discreta taquipnea, fiebre, sudoración, cambios en el nivel de conciencia, deshidratación, trastornos electrolíticos, acidosis metabólica y alcalosis respiratoria.
 - 300 a 500 mg/kg con toxicidad grave: disartria, coma y convulsiones; pueden aparecer edema pulmonar, hipotensión y fallo renal.
 - Más de 500 mg/kg con toxicidad potencialmente letal: niveles séricos por encima de 120 mg/dl resultan a menudo letales.

El nomograma de Done (16) correlaciona la toxicidad clínica con niveles séricos de salicilato y tiempo de ingestión y resulta útil cuando han transcurrido aproximadamente más de 6 horas desde la ingestión y sólo es aplicable en casos de intoxicaciones únicas y agudas.

La primera medida que hay que seguir en un servicio de urgencias consiste en estabilizar la vía aérea. Puede ser necesario reponer la volemia, en cuyo caso se administra suero salino fisiológico a 20 ml/kg/hora durante las primeras 1-2 horas. Si la hipotensión no responde a una adecuada reposición volumétrica, se necesitan fármacos vasoactivos (dopamina y noradrenalina).

En caso de posible intoxicación, la descontaminación con carbón activo es el mejor procedimiento para evitar su absorción y constituye el tratamiento inicial, especialmente si no ha transcurrido más de 1 hora desde la ingestión.

El lavado intestinal total se debe considerar en intoxicaciones en las que se han ingerido preparados de liberación sostenida o con cubierta entérica. La dosis de polietilenglicol es de 500-1.000 ml/hora (20-30 ml/kg/h) por boca o sonda nasogástrica durante 4-6 horas hasta que el líquido rectal salga claro.

Una vez que el fármaco se ha absorbido, el objetivo es aumentar su eliminación por vía renal y restablecer el equilibrio hidroelectrolítico alterado, para lo que se administra una solución de glucosa al 5% con 50-100 mEq de bicarbonato sódico por litro, que se puede aumentar hasta 100-150 mEq/l.

En casos de acidosis grave puede ser necesario bicarbonato adicional o un bolo i.v. antes del bicarbonato sódico a 1-2 mEq/kg en 1 hora.

En pacientes críticos los salicilatos se pueden eliminar por hemodiálisis o hemoperfusión; aunque ésta tiene una tasa de eliminación mayor que la hemodiálisis, en niños pequeños presenta riesgos mayores (trombocitopenia) (12).

Las convulsiones responden al tratamiento convencional con diazepam; si no son efectivas las benzodiazepinas, hay que pasar a difenilhidantoína o fenobarbital.

AINE

Constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que comparten efectos analgésicos, anti-piréticos y antiinflamatorios. Tienen pocos efectos tóxicos, incluso en cantidades significativas.

Se pueden agrupar en ocho familias según la molécula de la que derivan pero en el campo de la pediatría el que hay que destacar por su frecuencia de utilización es el ibuprofeno, aunque las intoxicaciones más graves se producen con ingestiones de fenilbutazona, ácido mefenámico y meclofenamato.

En general la biodisponibilidad es mayor del 80% con t. máx. de 1-2 horas en la mayoría de AINE. Las formas farmacéuticas de liberación sostenida requieren 2-5 horas para alcanzar niveles pico. Todos son ácidos débiles y la fijación a proteínas plasmáticas resulta alta (> 90%). Cruzan la barrera hematoencefálica según su lipofilia y se encuentran en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral. La eliminación se realiza por metabolismo hepático.

Con dosis mayores de 100 mg/kg pueden aparecer manifestaciones gastrointestinales, renales y neurológicas. Ingestiones superiores a 400 mg/kg pueden ocasionar situaciones amenazantes para la vida (17).

El tratamiento para la intoxicación por AINE es de soporte y sintomático.

Con la ingestión de dosis menores a 200 mg/kg puede bastar con la administración de leche para paliar las molestias digestivas y evitar el traslado a un centro especializado.

Con dosis de 200-400 mg/kg hay que administrar carbón activo para disminuir la absorción del medicamento.

El lavado gástrico sólo está indicado en casos de intoxicación que ponga en peligro la vida del paciente siempre que pueda realizarse en los primeros 60 minutos tras la ingestión.

Para incrementar la eliminación deben usarse líquidos orales y corregir los trastornos hidroelectrolíticos. No son útiles la alcalinización de la orina ni la diuresis forzada, ya que el riñón excreta inalterada sólo una pequeña porción de la dosis absorbida.

La hemodiálisis y la hemoperfusión no resultan útiles debido a la alta unión a proteínas y al extenso metabolismo hepático.

En caso de convulsiones el diazepam es el tratamiento de elección; si existe hipotensión se administran expansores del plasma. La vitamina K es muy útil en situaciones de hipoprotrombinemia y los protectores de la mucosa gástrica, como el sucralfato, pueden mejorar la erosión gástrica causada.

En las intoxicaciones por ibuprofeno hay riesgo de convulsiones por hipocalcemia e hipomagnesemia; en estos casos se han de controlar las concentraciones séricas de calcio y magnesio y hay que valorar su suplementación, así como evitar el uso de furosemida.

Anticatatarrales

Según el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la SEUP su ingesta accidental es la segunda causa de intoxicación en niños menores de 4 años en España (12). En más de la mitad de los casos el producto implicado es una mezcla de varios principios activos.

En abril de 2008 un estudio del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. dirigido por Schaefer (18) analizó los efectos adversos de anticatatarrales y antitusivos en niños atendidos en urgencias. Se encontraron: aumento de la frecuencia cardíaca, disminución del nivel de conciencia, convulsiones e incluso muertes en menores de 2 años. Los resultados mostraron unos 7.100 casos de

intoxicaciones/año con estos fármacos, especialmente entre niños de 2-5 años. La FDA en octubre de 2008 realizó unas recomendaciones a padres, entre ellas que los anticatatarrales y antitusivos no deben usarse en menores de 2 años, pues no han demostrado ser seguros y efectivos en este grupo de edad (19). Tras la retirada voluntaria de los laboratorios estadounidenses de anticatatarrales y antitusivos infantiles sin receta, han disminuido las intoxicaciones respecto al período en el que no existía restricción (20).

La Commission on Human Medicines, comité de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido, contraindica su uso en niños menores de 6 años; indica las precauciones en el etiquetado entre 6 y 12 años (no más de 5 días de tratamiento); y señala que no estarán disponibles las combinaciones de antihistamínicos + antitusígenos ni expectorantes + antitusígenos en menores de 12 años (21). Describe además la información de cada principio activo que debe aparecer en los medicamentos comercializados.

En España la mayoría de estos fármacos necesita receta para su dispensación. No se han establecido recomendaciones generales y, en cuanto a la restricción en la edad, depende del medicamento y de los estudios realizados del mismo. En la tabla 4 se clasifican los principios activos de estos preparados y sus efectos tóxicos.

Respecto al tratamiento (12), las medidas de descontaminación intestinal son: en la primera hora tras la ingesta, lavado gástrico y carbón activo. Si hay depresión respiratoria por opiáceos, administrar naloxona (tabla 2).

En el síndrome serotoninérgico la fiebre se trata con medidas físicas; si el niño está agitado con importante actividad muscular, se administran 0,1-0,3 mg/kg i.v. de diazepam; si existe hipotensión, SF 10-20 ml/kg i.v. y, si no hay respuesta, se valora administrar aminas vasoactivas (dopamina o noradrenalina) en infu-

FARMACOS (12)	EFECTOS TÓXICOS
ANTIISTAMÍNICOS: Tienen además efecto anticolinérgico. Sólo los de 1.ª generación atraviesan la BHE y son sedantes	
1.ª generación: alimemazina, ciproheptadina, clemastina, dexchlorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina, ketotifeno, mepiramina, oxatomida, prometazina	Somnolencia, hiperexcitabilidad con insomnio, manifestaciones anticolinérgicas (sequedad de mucosas, retención urinaria, taquicardia y rubor). Psicosis, distonías, temblores, convulsiones y coma. Puede aparecer fiebre superior a 41.8°C. Ocasionalmente arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QTc
2.ª generación: Cetirizina, ebastina, loratadina, mequitazina, fexofenadina	Trastornos graves del ritmo cardíaco, como bloqueos AV, arritmias ventriculares "torsade de pointes" Astemizol retirado y las dosis elevadas de terfenadina por arritmias graves
DESCONGESTIVOS: Agonistas alfa y beta-adrenérgicos muy potentes, que producen vasoconstricción y sequedad de mucosas	
Fenilpropanolamina	Su toxicidad comienza a dosis de 6-10 mg/kg. HTA, arritmias con predominio de bradicardia (cuando se combina con antihistamínicos causa taquicardia). Ansiedad, agitación, conducta psicótica y convulsiones. La encefalopatía hipertensiva puede causar infartos cerebrales y/o hemorragia cerebral. Retirada de EE. UU.
Efedrina y pseudoefedrina	rritabilidad, diaforesis, cefalea, HTA, conducta psicótica. Como en el caso de la fenilpropanolamina, la muerte suele ser secundaria a hemorragia cerebral
Imidazolininas (nafazolina oximetazolina, tetrahidrozolina o tetrizolina (22), tramazolina, xilometazolina)	Alucinaciones, sedación o agitación y convulsiones. Se ha comunicado la oclusión de la arteria central de la retina después del uso de gotas oftálmicas, así como bradicardia e hipotensión. De gran uso en descongestivos nasales y oftálmicos e incluso colirios con antibióticos y corticoides
ANTITUSÍGENOS	
Codeína (actividad opiode)	Síntomas con dosis de 1 mg/kg y parada respiratoria con 5 mg/kg. La tríada diagnóstica → depresión del sensorio, respiración superficial y pupilas puntiformes. Náuseas, vómitos, espasmos abdominales e incluso convulsiones. Más tóxica en metabolizadores rápidos en CYP2D6 (23)
Dextrometorfano (sin actividad opiode)	Aparecen a dosis 10 veces > a la terapéutica (dosis terapéutica en niños de 2-5 años → 1 mg/kg/día). Se manifiesta con ataxia, alteración de la conducta, psicosis distonia, hipertonia e hiperexcitabilidad, convulsiones. En caso de muerte, es por depresión respiratoria central. Síndrome serotoninérgico
MUCOLÍTICOS	
Acetilcisteína	Alteraciones gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarreas y epigastralgias
Carbocisteína	Hipersensibilidad, náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas y hemorragias gastrointestinales
Ambroxol	No se conocen síntomas de sobredosificación

Tabla 4. Anticatarrales: descripción y efectos tóxicos

sión continua. En adultos se ha utilizado ciproheptadina (antagonista de 5-HT) a dosis de 4 mg/dosis v.o. El propranolol puede aportar beneficios como antagonista de los receptores 5-HT_{1A}.

En cuanto a las reacciones distónicas, en las causadas por antihistamínicos se administra diazepam a dosis de 0,1-0,3 mg/kg por vía rectal o i.v. y en las no causadas por antihistamínicos, difenhidramina 1 mg/kg cada 2 minutos con un máximo de 5 mg/kg/día.

Las convulsiones pueden tratarse con diazepam (a dosis anteriores) o con 0,05-0,1 mg/kg cada 5 minutos de lorazepam. Si hay síntomas anticolinérgicos se administra fisostigmina (tabla 2) y en las arritmias cardíacas se trata con el fármaco adecuado al tipo de arritmia.

INTOXICACIONES MÁS FRECUENTES POR PRODUCTOS DEL HOGAR

Siempre pensamos que el "hogar" es un lugar seguro, y puede ser cierto en muchos aspectos, sin embargo, en otros, cuando hablamos de niños, si no se toman determinadas precauciones, los accidentes que con estos productos se producen pueden ser importantes y la forma de evitarlos es tomar las precauciones oportunas, para evitar que los niños tengan acceso a ellos.

Normas generales de aplicación en el domicilio en caso de intoxicación

Ante una intoxicación por un producto doméstico lo primero que se debería hacer es guardar el envase del producto porque será de gran ayuda para identificar el tóxico cuando sea atendido en el servicio de urgencias. También lo pedirán si se llama al servicio de información toxicológica (tel.: 91 562 04 20; ver apartado de primeras medidas en caso de intoxicación).

Productos que contienen sustancias químicas potencialmente tóxicas y de uso frecuente en el hogar

CÁUSTICOS

Son productos generalmente compuestos por sustancias corrosivas con carácter fuertemen-

te ácido o básico, como el ácido clorhídrico y/o sulfúrico, hidróxido de sodio o potasio. Como productos domésticos que contienen estos compuestos están: lejías (la tipo "neutrex" es poco agresiva), desatascadores, limpiahornos, detergentes para lavadoras, etc. Se consideran dosis letales 4 g para el ácido sulfúrico, 6-8 para el nítrico y 10-15 para el clorhídrico.

Las lesiones que producen varían en función de la vía de entrada o contacto del cáustico: si es la oral, las lesiones dependen de la agresividad del cáustico y consisten en quemazón, dolor bucal, edemas de laringe, esofagitis, ulceraciones en el tracto digestivo, etc.; en el caso de sustancias ácidas las lesiones más graves se producen en el estómago, mientras que con álcalis se dan en el esófago.

Por vía inhalatoria las lesiones se producen por inhalación de sustancias como el amoníaco (componente de múltiples productos), gases procedentes de la Sal Fuman o aquellos que a veces se producen por la mezcla de sustancias que pueden reaccionar entre sí y producir gases tóxicos.

Si el contacto es por vía cutánea se dan quemaduras y su gravedad depende del lugar de contacto (si es la piel o se trata de mucosas), la agresividad del cáustico y el tiempo de contacto.

Como tratamiento de urgencia se aplican las medidas generales y se administran antieméticos para evitar el vómito, pues si se produce podría aumentar las lesiones.

AMBIENTADORES Y LIMPIADORES DE INODOROS

Son sustancias empleadas para limpiar y eliminar los olores de los baños. La intoxicación ocurre normalmente por ingestión. Estos productos contienen generalmente detergentes, alcohol isopropílico y fenol.

DISOLVENTES

Los que más habitualmente forman parte de estos productos domésticos son: hidrocarburo

ros alifáticos, aromáticos (benceno, tolueno, xileno, alcoholes, etc.), combustibles (gasolina y similares), hidrocarburos halogenados (tricloro metano, tetracloruro de carbono, etc.) y cetonas.

El sabor desagradable de estos compuestos hace que la ingestión por vía oral sea improbable o que se ingiera en grandes cantidades. Dentro de este grupo las lesiones más importantes se producen por inhalación debido a su volatilidad y los síntomas van desde la irritación de la vía respiratoria y tos hasta la cianosis y el coma.

El tratamiento de urgencia incluye unas medidas generales de control de la vía aérea y tratamiento de la insuficiencia respiratoria. En caso de ingestión está totalmente contraindicada la emesis por el riesgo de aspiración; se utilizan antieméticos (metoclopramida, ondansetrón o similares). El carbón activo tampoco resulta útil.

LIMPIACRISTALES

Compuestos principalmente por alcoholes; el más utilizado es el isopropanol (dosis tóxica: 0,5-1 ml/kg de isopropanol al 70%), más tóxico que el etanol pero menos que el metanol. Estos limpiadores son en general ligeramente irritantes para piel y mucosas y la ingesta de pequeñas cantidades no produce sintomatología. Si la ingesta es importante aparece un cuadro de depresión del SNC y náuseas con dolor abdominal y posteriormente cuadros de intoxicación que dependerán del tipo de alcohol que contengan (tabla 2).

DETERGENTES

Son productos de limpieza potentes que pueden contener ácidos, álcalis o fosfatos; químicamente pertenecen a dos grupos: los catiónicos y los aniónicos. Los primeros son derivados de amonio cuaternario y el más representativo es el cloruro de benzalconio, utilizado como germicida en hospitales. Tienen acción detergente, queratolítica y emulsificante, todos cuentan con una toxicidad parecida y la

dosis letal en mamíferos oscila entre 100 y 700 mg/kg.

En cuanto a los detergentes aniónicos, son hidrocarburos sulfonados y forman parte de la mayoría de los detergentes y champús para uso doméstico. Prácticamente no tienen toxicidad; como mucho pueden producir por ingestión náuseas, vómitos y/o diarreas.

Los detergentes para lavadoras son más peligrosos debido a su carácter alcalino; producen irritaciones en la piel si el contacto es prolongado. En los ojos provocan conjuntivitis e incluso lesiones corneales y la ingesta de pequeñas cantidades puede originar irritación gastrointestinal con náuseas, vómitos y dolor abdominal. Si la ingestión es elevada sobrevienen lesiones cáusticas en el tracto digestivo.

QUITAMANCHAS

Su composición es variada y dependen de su uso o del tipo de mancha. Dada su presentación comercial, es bastante difícil su ingesta accidental; como mucho pueden producir irritaciones si existe contacto con las mucosas.

COSMÉTICOS

Dentro de este apartado se incluyen cremas faciales, desodorantes, pasta de dientes, maquillajes, jabones, champús y crema de afeitado, que en general son poco tóxicos. En el grupo constituido por colonias y lociones la toxicidad se debe a los alcoholes que contienen. Resultan más tóxicos los quitaesmaltes porque normalmente contienen además acetona o derivados.

INTOXICACIONES POR PLAGUICIDAS

Según la FAO un plaguicida es una sustancia o mezcla de sustancias para prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluidos vectores de enfermedad humana o animal, especies indeseadas de plantas o animales capaces de causar daños o interferir de cualquier otra forma con la producción, el procesamiento, el almacenamiento, el transporte o el mercado de los alimentos, otros productos agrícolas, madera y sus derivados o alimentos animales, o que pue-

den administrarse a los animales para el control de insectos, arácnidos u otras plagas en sus organismos.

El uso indiscriminado de plaguicidas constituye uno de los problemas de mayor riesgo y de menor divulgación en la actualidad. Los niños suponen la población que corre más riesgos a causa de estos productos porque son más susceptibles que los adultos y, si además se añade su comportamiento, como el juego y el desconocimiento de los peligros que conllevan, incrementan las posibilidades de intoxicaciones por estas sustancias.

Las vías de absorción de la mayoría de los plaguicidas son: inhalación, ingesta (accidental o autolítica) y penetración cutánea. El peligro más significativo para los niños es la ingesta accidental.

Existen distintas formas de clasificación para los pesticidas; una de las más aceptadas está en función de la plaga a la que se dirige.

Insecticidas

ORGANOFOSFORADOS

Se usan muy frecuentemente. Los más empleados son: malatión, paratión (muy tóxico), fenitión, diclorvós y mevinfos.

Actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa, dando lugar a una acumulación de acetilcolina en el receptor y, por tanto, manifestaciones colinérgicas, tanto muscarínicas como nicotínicas, responsables de la sintomatología.

Los síntomas aparecen entre 30 minutos y 2 horas después de la exposición: la inhalación es más rápida que la ingesta y ésta más que la vía cutánea (24).

La dosis peligrosa oscila entre 0,1 y 5 g, según el tóxico.

Los síntomas muscarínicos que producen son: broncoespasmo, miosis, visión borrosa, pérdida de visión, lagrimeo, hipotermia, rinorrea, estri-

dor, hipersecreción bronquial, tos, bradicardia, bloqueo A-V, hipotensión, salivación, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Los síntomas nicotínicos son: ansiedad, ataxia, convulsiones, calambres, debilidad muscular, parálisis, taquicardia, etc.

Los efectos sobre el SNC son: ansiedad, insomnio, ataxia, convulsiones, depresión, pérdida de memoria, depresión respiratoria y coma.

Pueden producir también hiperglucemia, acidosis metabólica, cetosis, leucocitosis e hipokaliemia. La muerte se debe sobre todo a las secreciones pulmonares y a la depresión respiratoria.

Los niños con frecuencia presentan un cuadro clínico un poco diferente. Los síntomas más frecuentes son: convulsiones (22-25%), letargo y coma (54-96%) e hipotonía. Son menos comunes diarrea, bradicardia, fasciculaciones musculares, lagrimeo, sudoración, miosis y salivación excesiva.

El llamado "síndrome intermedio" ocurre entre las 24 y las 96 horas (hasta el sexto día) después de la exposición. Se caracteriza por paresia aguda de la musculatura respiratoria y debilidad muscular facial, del cuello y de los músculos proximales de las extremidades. El tratamiento es sintomático, ya que no responde bien a la atropina ni a las oximas. Puede requerir ventilación mecánica (25).

TRATAMIENTO DE LOS INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Consiste en:

1. Monitorización cardiopulmonar. Registro continuo de ECG.
2. Medidas de soporte vital. Oxigenar lo mejor posible antes de administrar atropina para minimizar el riesgo de fibrilación ventricular.
3. Descontaminación cutánea y ocular.

4. Descontaminación gastrointestinal, en caso de ingesta, con lavado gástrico y carbón activado.

5. Antídotos (tabla 2).

CARBAMATOS

Pertenecen a este grupo productos como el carbaril, aldicarb, propoxur, metiocarb y baygon. Son alquil-carbamatos muy utilizados en hogar, jardín y agricultura. Su mecanismo de acción es la unión reversible y transitoria de la acetilcolinesterasa, que se disocia más rápidamente que el complejo producido por los organofosforados, lo que hace que el intervalo entre la dosis que produce los síntomas y la letal resulte mayor que el de los organofosforados y que la medición de la actividad de colinesterasa en la sangre no sea valorable como indicador diagnóstico.

La sintomatología de la intoxicación resulta similar a la producida por los organofosforados pero es de más corta duración, ya que la inhibición del tejido nervioso dependiente de la acetilcolinesterasa es reversible y los carbamatos se metabolizan rápidamente. Sólo presentan síntomas muscarínicos y nicotínicos periféricos y no afectan, o muy poco, al SNC. Ver tratamiento en la tabla 2.

PIRETROIDES

Son productos de origen vegetal y poco tóxicos; en la actualidad forman parte de los insecticidas utilizados en el hogar.

En caso de intoxicación el único tratamiento es la descontaminación y el tratamiento de posibles alergias y/o broncoespasmo.

Herbicidas

PARAQUAT Y DIQUAT

Son herbicidas bipyridilos. Comercialmente se expenden bajo tres formas: gránulos (2,5-2,5% paraquat y diquat), líquido (20-40%) y aerosol.

Actúan bloqueando los procesos de respiración y fotosíntesis de numerosos vegetales, destru-

yendo las zonas clorofílicas y respetando las partes leñosas. Se inactivan rápidamente en el suelo.

El paraquat se sintetizó en 1882 y se introdujo en el mercado como herbicida en la década de 1960. Se trata de un herbicida de contacto ampliamente empleado. Absorbido, independientemente de la vía, se elimina casi exclusivamente por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. No hay reabsorción tubular. El aclaramiento renal es superior a 200 ml/min. Se han encontrado pequeñas cantidades en bilis y leche.

Su mecanismo de acción tóxica continúa siendo discutido. Una dosis oral de 10-20 ml de paraquat al 20% puede llegar a producir la muerte.

El cuadro típico de la intoxicación aguda por ingestión evoluciona en tres fases:

- Fase inicial: aparecen síntomas ligados a sus efectos cáusticos, irritación de las mucosas, náuseas, vómitos y ulceraciones.
- Fase intermedia: tras unos días surgen manifestaciones renales e insuficiencia hepática por citólisis centrolobular moderada con ictericia obstructiva.
- Fase final: entre los 5 y los 7 días se instaura un cuadro de fibrosis pulmonar que se manifiesta como una insuficiencia respiratoria progresiva irreversible. La muerte, que tiene lugar en el 33-80% de los casos, se produce por shock cardiogénico en menos de 3 días en las intoxicaciones sobreagudas o por insuficiencia respiratoria ligada a la fibrosis pulmonar más adelante (26).

TRATAMIENTO DE LOS HERBICIDAS PARAQUAT Y DIQUAT

Dada la gravedad de la intoxicación, debe ser precoz y en ocasiones agresivo, por lo que resulta imperativo realizar una evacuación digestiva lo más rápidamente posible. El lavado gástrico ha de seguirse de la administración de

Sistema nervioso	Cefalea, mareo, debilidad, ataxia, irritabilidad, somnolencia y, en los casos graves, convulsiones y coma
Sistema cardiovascular	Arritmias, extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco e incluso isquemia
Aparato digestivo	Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
Sistema muscular	Rabdomiólisis que se manifiesta con debilidad y dolor muscular
Piel	Zonas de edema duro, rojizo y doloroso, además de trastornos tróficos

Tabla 5. *Manifestaciones de la intoxicación aguda por CO*

carbón cada 4 horas. Otros adsorbentes clásicamente recomendados son la tierra de Fuller y la bentonita. Aunque la diuresis forzada neutra incrementa la eliminación renal, ni ésta ni la hemodiálisis o la hemoperfusión se han demostrado eficaces para mejorar el pronóstico. No existe tratamiento antidótico.

GLIFOSATO

Es un herbicida de uso frecuente potencialmente muy tóxico. La dosis mortal es de unos 100-150 ml en el adulto.

Aun tratándose de una sustancia cáustica, la intoxicación por vía oral debe tratarse mediante lavado gástrico, seguido de carbón activado y catárticos.

Si hay signos clínicos de gravedad, se confirma la ingesta de más de 100 ml o se detecta insuficiencia renal, puede estar indicada la hemodiálisis. El tratamiento es sintomático; no existe antídoto.

OTRAS INTOXICACIONES

Monóxido de carbono (CO)

Es un gas tóxico, inodoro e incoloro que se produce por la combustión incompleta de los hidrocarburos. El humo de los incendios y el funcionamiento inadecuado de motores de automóviles, estufas de gas y braseros son las causas más frecuentes de intoxicación (tabla 5). Su incidencia está probablemente subestimada; puede ser la causa de más de la mitad de las intoxicaciones fatales en muchos países. Se trata de una de las intoxicaciones

infantiles más graves en nuestro medio y especialmente difíciles de diagnosticar en niños.

Su toxicidad se agrava en pacientes con anemia, lugares con baja presión de oxígeno, alteraciones cardíacas y respiratorias, hipertiroidismo, niños (mayor frecuencia respiratoria) (27) o en el feto (más afinidad de la hemoglobina fetal por CO). La hipoxia tisular y el daño celular directo del CO son los principales mecanismos fisiopatológicos:

- 1) Formación de carboxihemoglobina (COHb): la afinidad del CO por la Hb es 240 veces superior que la del oxígeno. Ésta es incapaz de oxigenar los tejidos.
- 2) Unión a otras proteínas con grupo hemo: altera la función muscular de la mioglobina muscular y cardíaca. Bloquea el citocromo-c-oxidasa impidiendo el transporte de electrones en la mitocondria, favoreciendo el metabolismo anaerobio.
- 3) Daño celular directo: al bloquear la cadena respiratoria se generan moléculas de alto poder oxidante que dañan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

La presentación clínica es inespecífica y simula en muchas ocasiones cuadros gastrointestinales o víricos e incluso confusión con epilepsia.

Las pruebas que mejor calibran la gravedad de la intoxicación inicialmente son los gases arteriales, el ácido láctico y los niveles de COHb. En

general los primeros síntomas aparecen con niveles superiores al 5-10% y niveles mayores del 60% son potencialmente letales. La oximetría de pulso de CO se presenta como una técnica de medición sencilla, rápida y fiable que puede facilitar el diagnóstico precoz de la intoxicación por CO en condiciones de rescate prehospitalario (27) (tratamiento en la tabla 2).

Etanol

Aunque se trata de una droga legal, el alcohol etílico contribuye a más muertes en los jóvenes que el conjunto de todas las drogas ilegales. El alcohol está presente en un gran número de productos farmacéuticos (antitusígenos, descongestionantes, etc.), colutorios, cosméticos, detergentes y bebidas y resulta frecuente la ingestión accidental de estos productos por parte de los niños.

Tras su ingestión, el etanol es rápidamente absorbido por la mucosa del estómago y después por el intestino delgado proximal. La alcoholemia asciende rápidamente en los primeros 15 minutos.

El SNC es el órgano más afectado por el alcohol, siendo depresor primario y continuo, produce tolerancia, hipoglucemia, hepatitis aguda, trastornos cardíacos, etc.

De acuerdo con las concentraciones de alcohol en la sangre se pueden clasificar las ingestas en:

- Intoxicación legal (50-100 mg/dl): euforia, verborrea, desinhibición e incoordinación.
- Intoxicación leve (100-200 mg/dl): farfallo de palabras, labilidad emocional, torpeza motora, ataxia, alteración de reflejos, somnolencia y náuseas.
- Intoxicación moderada (200-300 mg/dl): lenguaje incoherente, agresividad, letargia, estupor y vómitos.
- Intoxicación grave (300-400 mg/dl): depresión del SNC y coma. El coma suele ser pro-

fundo sin signos de focalidad. Aparecen hipotermia, midriasis bilateral poco reactiva, hipotonía, abolición de los reflejos osteotendinosos, bradicardia e hipotensión.

- Intoxicación potencialmente letal (> 400 mg/dl): depresión respiratoria, convulsiones, shock y muerte. La muerte puede sobrevenir también por aspiración de un vómito, por coma cetoadicótico, por hipoglucemia y por enfriamiento.

Metanol y etilenglicol

El metanol es un alcohol de amplia utilización tanto como componente de productos para uso doméstico como en la industria. Su intoxicación siempre debe considerarse muy grave; al principio produce una sintomatología similar a la de la intoxicación por etanol. En casos graves pueden aparecer convulsiones, coma y edema cerebral. También puede producir ceguera irreversible por atrofia del nervio óptico (tratamiento en la tabla 2).

El etilenglicol es un producto de alta utilización industrial como disolvente o anticongelante. De su toxicidad son responsables las sustancias que se producen cuando se metaboliza en el hígado a través de la alcoholdehidrogenasa a ácido glicólico, glioxílico y oxálico.

Inicialmente se pueden observar manifestaciones digestivas y posteriormente neurológicas que pueden llegar incluso al coma convulsivo. También se dan acidosis metabólica, insuficiencia renal por necrosis, hipotensión y shock. La ingesta de 1 g/kg se considera letal y se han descrito toxicidades graves tras la ingestión de cantidades tan pequeñas como 8 g de metanol.

Una característica típica de la intoxicación por etilenglicol es que se presenta normalmente con una elevación del lactato sérico.

El tratamiento consiste en:

- Medidas de soporte: asegurar la apertura de la vía aérea, la ventilación y la estabilidad hemodinámica.

- Corrección de las alteraciones metabólicas y control de las convulsiones.
- Si existe acidosis metabólica ($\text{pH} < 7,3$), administración de bicarbonato sódico.
- Inhibición de la alcoholdehidrogenasa (tabla 2).
- Hemodiálisis: se recomienda si las concentraciones sanguíneas de etilenglicol superan los 50 mg/dl, a menos que el pH arterial sea mayor de 7,3 o si la acidosis metabólica cursa con un pH arterial menor de 7,1, o de 7,3 a pesar de la administración de bicarbonato sódico, independientemente de los niveles en la sangre (28).
- Terapia coadyuvante:
 - Todos los pacientes con intoxicación por metanol que reciben tratamiento con inhibidores de la alcoholdehidrogenasa (fomepizol o etanol) deben recibir ácido fólico i.v. para intensificar la metabolización del ácido fórmico (50 mg/4 horas, 5 dosis y después 1 dosis/día).
 - Se desconoce si suplementos de tiamina (100 mg i.v.) o piridoxina (50 mg i.v.) beneficiarían a pacientes intoxicados por etilenglicol, pero habitualmente se administran ambos, especialmente si el estado nutricional del paciente es deficiente.

INTOXICACIÓN POR DROGAS ILEGALES

Las drogas ilegales son las sustancias usadas para lograr efectos sedantes, estimulantes o alucinógenos cuyo comercio está prohibido.

Las causas de intoxicación en los niños pueden ser ingestiones accidentales de alguna de estas drogas; también hay adolescentes consumidores y se pueden romper paquetes de drogas en recto y vagina; asimismo, se intoxican los lactantes alimentados con lactancia materna de madre adicta.

Las drogas ilegales más comúnmente consumidas en nuestro país son: cocaína, cannabis, opioides (heroína), anfetaminas y fenciclidina.

Tratamiento de las intoxicaciones por drogas ilegales:

- Soporte vital y monitorización: la primera medida ante un paciente con sospecha de intoxicación se basa en la evaluación y estabilización. Es importante realizar controles térmicos.
- Si hay ingesta oral, valoración del lavado gástrico en las 2 primeras horas desde la ingestión y administración de carbón activado.
- Realización de pruebas complementarias en caso de toxicidad moderada-grave o historia poco clara de intoxicación: hemograma, glucemia, función renal, iones, orina, radiografía de tórax, ECG y tóxicos en la orina.
- Si hay dolor torácico, determinación de enzimas cardíacas (CPK-mb y troponinas) y TAC craneal si la cefalea persiste, existen convulsiones prolongadas o hay focalidad neurológica.
- Naloxona: está indicada en la intoxicación con opioides (tabla 2).

En cuanto al tratamiento sintomático:

- Hipoglucemia: solución de glucosa al 5% i.v.
- Hipertermia: medidas físicas de enfriamiento. Si no hay respuesta, se administran 0,2-0,5 mg/kg i.v. de diazepam (con un máximo de 10 mg/dosis). En caso de no haber respuesta a las benzodiazepinas, se usan dantroleno (2,5-4 mg/kg/dosis hasta una dosis acumulada de 10 mg/kg) o relajante muscular más ventilación mecánica.
- Agitación: mantenimiento del paciente en ambiente tranquilo. Si es grave, administrar benzodiazepinas.

Plantas que afectan al SNC (12, 30, 31)

Atropa belladonna (Belladona),
Datura stramonium (Estramonio)
 y *Hyoscyamus niger* (Beleño)
 Toxicidad : +++
 Principio activo: L-hiosciamina principalmente

Conium maculatum L. (Cicutu) Toxicidad: +++
 Principios activos: cicutoxina, conina
 Todas las partes son tóxicas

Aconitum Napellus (Acónito) Toxicidad: +++
 Principios activos: alcaloides (aconitina, aconina, picroaconitina, napelina)
 Todas las partes de la planta son tóxicas

Síndrome colinérgico (sequedad de boca, visión borrosa, midriasis, rubicundez, palpitaciones, taquipnea) agitación psicomotoriz, alucinaciones y, a dosis elevadas, incluso coma y paro respiratorio

El tratamiento de elección es la fisostigmina (tabla 2)

Inicialmente síntomas digestivos. Arritmias. Parálisis rápidamente progresiva, trastornos de la sensibilidad, convulsiones y muerte por parada respiratoria

Inducción de émesis, lavado estómago.
 Tratamiento sintomático y de soporte

Quemazón en boca y lengua. Náuseas, vómitos, diarrea tipo cólico. Hormigueos distales dolorosos, parálisis de la musculatura esquelética. Muerte por parálisis cardiorespiratoria, manteniendo la consciencia

Émesis o lavado gástrico y carbón activado.
 Tratamiento de soporte. Atropina para contrarrestar efectos parasimpático-miméticos. Tratamiento antiarrítmico necesario Control de P y Ca

Plantas que afectan a nivel gastrointestinal

Hedera helix (hiedra) Toxicidad: ++
 Principios activos: α y β hederina, hederagenina y hederosaponinas A, B y C. Toda la planta es tóxica

Síndrome gastroenterocolítico, midriasis y posible hemólisis

Suficiente con tratamiento sintomático y de soporte

Ricinus communis (ricino) Toxicidad: +
 Principios activos: ricina (semillas) y ácido ricinoleico (corteza)

Deglución de semillas enteras: náuseas, vómitos y diarreas.
 Masticadas: somnolencia, estupor, desorientación, convulsiones, cianosis, hipotensión, hemorragias, hemólisis, hematuria e insuficiencia renal

Una sola semilla masticada ha resultado mortal.
 Inducción del vómito o lavado gástrico. Es necesario un importante aporte de líquidos. Diuresis alcalina adecuada (evita la cristalización de la hemoglobina)

Dicentraea purpurea (Diefembaquia)
 Principios activos: cristales o rafidios de oxalato cálcico (precipitan) y ácido oxálico (se une a calcio plasmático) Toda la planta es tóxica

Irritación dolorosa de labios, lengua y garganta. Náuseas. Depósito de cristales, los casos graves se acompañan de hipocalcemia y acidosis metabólica, puede llegar a ser mortal

Tratamiento sintomático y de mantenimiento. Chupar hielo o helados. Protector gástrico, antihistamínicos, analgésicos. Monitorizar calcio y función renal.
 Gluconato cálcico si hipocalcemia

Plantas con afectación cardiovascular

Digitalis purpurea (Digital) Toxicidad: +++
 Principios activos: Digitoxina (la más tóxica) digitalina, digitalina, digitamina
 Todas las partes son tóxicas

Tiene un período de latencia, hasta aparición de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Hiperkalemia. Taquicardia. Alteración en la percepción de colores

Émesis precoz, con carbón activo (dosis repetidas).
 Monitorización ECG, niveles de digoxina; de K, función renal. Anticuerpos antidigoxina (Fab) se reservan ante casos muy graves

Nerium oleander (adeifa) Toxicidad: +++
 Glucósidos cardíacos (oleandrina, nerina, kanerocina, triterpenoides)
 Toda la planta es potencialmente tóxica

Bradicardia, náuseas y calambres abdominales. efectos cardiotónicos similares a la digital cefaleas, escalofríos, convulsiones, hemoglobinuria, lesión renal

Émesis o lavado gástrico seguido de carbón activado.
 Manejo similar al de la digital. Antídoto: FAB ante gravedad del cuadro

Tabla 6. Intoxicaciones por plantas: manifestaciones y tratamiento

FÁRMACOS (12, 32, 33)	DOSIS MÍN POTENCIALMENTE LETAL (MG/KG)	UNIDOSIS MÁX (MG) DISPONIBLE EN ESPAÑA	UNIDADES QUE PUEDEN SER MORTALES	COMENTARIOS
Antagonistas del calcio				
Diltiazem	15	300	1 comp	Disminuye la liberación de insulina y la utilización de los ácidos grasos libres por la célula miocárdica con la consiguiente disminución de la contractilidad), puede producir hiperglucemia y acidosis láctica (tabla 2)
Nifedipina	15	60	3 comp	
Verapamilo	15	240	1 comp	
Antiarrítmicos				
Disopiramida	15	100	2 comp	Náuseas, vómitos, diarrea, letargo, confusión, ataxia, bradicardia, bloqueo de la conducción cardíaca, prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, hipotensión y colapso cardiovascular. La depresión miocárdica puede precipitar un edema de pulmón. El tratamiento (tto) consiste en descontaminación del aparato digestivo y terapéutica de sostén
Flecainida	25	100	3 comp	
Procainamida	70	250	3 comp	
Quinidina	15	275	1 comp	
ATC				
Amitriptilina	15	75	2 comp	A nivel neurológico: alucinaciones, sedación-coma que en ocasiones requiere intubación y convulsiones. A nivel cardiovascular: hipotensión arterial y arritmias cardíacas (tabla 2)
Imipramina	15	150	1 comp	
Antimaláricos				
Cloroquina	20	250	1 comp	Intoxicación: sudoración, disturbios visuales, presentándose rápidamente convulsiones, hipotensión con PVC alta, arritmias y apnea. La cardiotoxicidad de la cloroquina está relacionada con su efecto quinidina-like (bloqueo de canales de sodio y potasio). Tiene un efecto inotrópico negativo. No existe antídoto. Descontaminación intestinal con carbón activado si menos de 1 h tras la ingesta. Tto de soporte
Hidroxicloroquina	20	200	1 comp	
Antipsicóticos				
Clorpromazina	25	100	3 comp	Afectación del SNC (sedación, depresión respiratoria y depresión de la conciencia) y síntomas anticolinérgicos. Alteraciones de la conducción y prolongación del intervalo QT. Síntomas extrapiramidales: movimientos involuntarios de la cabeza y el cuello, torticollis, opistótonos e hiperreflexia. Otro efecto tóxico dosis-independiente es el síndrome neuroléptico maligno (tabla 2)

Hipoglucemiantes orales									
Clorpropamida	5	250		1 comp					Hipoglucemia que se manifiesta en alteraciones del SNC. Dolor de cabeza, confusión, irritabilidad, diaforesis, taquicardia, taquipnea náuseas y vómitos. Los síntomas pueden aparecer tras 8 h de la ingesta e incluso 24-36 h después (tabla 2)
Glibenclámdida	0,1	5 mg		1 comp					
Glipizida	0,1	5 mg		1 comp					
Opiodes									
Codeína	7-14	50		2-3 comp					Euforia, confusión, dificultad al hablar, miosis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipotermia, náuseas, vómitos, convulsiones a dosis altas. La muerte se produce por hipoxia por depresión respiratoria (tabla 2)
Metadona	1-2	40		1 comp					
Morfina	1-2	200		1 comp					
Otros									
Alcanfor	100	50 mg/g 100 mg/ml		2 g 1 ml					Ingrediente de los linimentos (contienen entre 0,6-20%) medicamentos tópicos y vaporizadores para procesos catarrales. Es un rubefaciente. El mecanismo de toxicidad es desconocido. En 5-10 min: vómitos y dolor abdominal, las convulsiones tónico-clónicas a los 30-90 min. No existe antídoto. Tto de soporte. Contraindicado inducir al vómito con jarabe de ipecacuana. Hemodíálisis y resinas de hemoperfusión se han mostrado efectivas. El incremento de la diuresis es ineficaz (es altamente lipofílico)
Metilsalicilato	200 100 mg/g	100 mg/ml 2 ml		2 ml 2 g					Se utiliza en forma de geles, cremas, sprays para el alivio de dolor muscular, articular... Su ingesta puede condicionar una intoxicación rápida y severa, porque es líquido y concentrado. Es importante calcular la cantidad en acetilsalicílico equivalente. Las manifestaciones clínicas son similares a las observadas en otras intoxicaciones por salicilatos y por tanto el tto es similar
Teofilina	8,4 mg/kg	350 mg		3 comp					Aparición de convulsiones tonicoclónicas, en ocasiones muy difíciles de eliminar, hipotensión y arritmias cardíacas, especialmente taquicardia. Náuseas, vómitos en poso de café, hiperactividad gástrica, estimulación nerviosa excesiva (con ansiedad, nerviosismo, insomnio), hiperreflexia, fiebre que en los niños puede dar lugar a una hiperpirexia, extrasístoles y fibrilación ventricular, cefalea, anorexia, hiperventilación y taquipnea. Tto: inducción del vómito. Si la émesis está contraindicada, un lavado gástrico asociado a carbón activado siempre y cuando haya pasado menos de 1 h tras ingesta. Una vez producida la absorción del fármaco, se procederá a su eliminación mediante hemoperfusión con carbón. Tto de soporte

Tabla 7. Sustancias altamente tóxicas. Toxicidad en niños de 10 kg de peso

- Psicosis: 0,5 mg/kg i.v. o i.m. de clorpromacina o haloperidol (niños de 3 a 12 años: 0,05-0,15 mg/kg/día; mayores de 12 años: 2,5-5 mg i.v. o i.m.).
- Hipertensión arterial: leve: benzodiazepinas; moderada: nifedipino (0,25-0,5 mg/kg/6-8 horas sublingual, v.o.); grave: labetalol (0,2-2 mg/kg i.v. y repetir cada 5-10 minutos, con un máximo de 300 mg), nitroglicerina (0,5-10 µg/kg/min en perfusión), nitroprusiato (0,5-8 µg/kg/minuto) o fentolamina (0,05-0,2 mg/kg/dosis i.v. cada 5 minutos hasta control). Hay que evitar β-bloqueantes puros.
- Hipotensión arterial: expansores de plasma y, si no hay respuesta, inotrópicos (dopamina y adrenalina en perfusión continua).
- Arritmias: antiarrítmicos (β-bloqueantes asociados a fentolamina).
- Infarto de miocardio: oxígeno, nitroglicerina, ácido acetilsalicílico y opioides.
- Convulsiones: benzodiazepinas (diazepam y clonazepam).
- Rabdomiólisis: sondaje vesical, fluidoterapia, alcalinización de la orina (1-2 mEq/kg i.v. de bicarbonato sódico), furosemida (1-2 mg/kg/dosis i.v. c/6 horas), manitol (0,5-1 g/kg i.v. inicialmente y posteriormente 0,25-0,5 g/kg c/6 horas) y controlar en la orina la mioglobina y la creatinquinasa.

INTOXICACIONES POR PLANTAS

La consulta a urgencias por ingesta de plantas es infrecuente pero sus intoxicaciones pueden revestir una importante gravedad y en algunos casos ser mortales. Los agentes tóxicos que se localizan en las plantas son fundamentalmente alcaloides y glucósidos y en menor porcentaje alcoholes y cetonas. Se han descrito más de 5.000 tipos de alcaloides, como atropina, colchicina, gelsemina, hiosciamina, mandragorina, papaverina, sola-

nina, etc., con acciones tóxicas sobre el organismo (12).

El tratamiento suele ser sintomático. El carbón activo se administra dentro de la hora después de la ingestión y el lavado gástrico ante la ingestión de grandes cantidades de plantas altamente tóxicas. Existen sólo dos antidotos: fragmentos Fab antidigoxina en plantas que contienen glucósidos cardíacos y fisostigmina para los síndromes anticolinérgicos del SNC (29) (tabla 6).

SUSTANCIAS ALTAMENTE TÓXICAS

Las intoxicaciones graves en niños están asociadas generalmente a la ingestión accidental o al abuso de una sustancia en grandes dosis. No obstante, es importante tener presente que algunas sustancias son muy tóxicas (se consideran extremadamente tóxicas cuando pueden ser letales a dosis orales de 5-50 mg/kg y supertóxicas cuando pueden serlo con dosis inferiores a 5 mg/kg) o que, sin serlo *per se*, en las preparaciones comerciales que existen están muy concentradas (tabla 7).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Como se comentó en la introducción, en los Servicios de Urgencias Pediátricos se dan múltiples factores que pueden llevar a errores en la medicación. Kozer et al (34) en un estudio retrospectivo de cohortes con 1.532 pacientes tratados en un hospital terciario durante 12 días seleccionados al azar en un Servicio de Urgencias Pediátricas determinaron una tasa de error en las prescripciones de fármacos de un 10,1% y del 3,9% en la administración de fármacos. Entre los errores de prescripción un 49,1% corresponde a dosis incorrectas y el 43,2% a la frecuencia. Los principales fármacos implicados fueron: paracetamol, seguido de antibióticos, antiasmáticos, antihistamínicos y otros analgésicos. En otro estudio de Kozer et al (35) se detectaron errores durante la reanimación cardiopulmonar pediátrica (omisión de dosis, cálculo erróneo y desviación de la dosis al cargar en jeringa), que pueden eliminarse

- Elaboración de protocolos de utilización de medicamentos de alto riesgo
- Esquemas sencillos para una preparación y administración segura de fármacos i.v.
- Estandarización de los equipos de infusión (velocidad máxima y mínima de cada fármaco)
- Conciliación de medicación en pacientes complejos
- Formación en medicamentos del personal sanitario
- Información de fármacos en situación especial
- Educación a los cuidadores y padres sobre los fármacos prescritos
- Mejora de la calidad con la detección y revisión de errores de medicación
- Implantación de un sistema de distribución automática (permite mayor control, minimiza errores de identificación de fármacos y posibilita un almacenamiento adecuado)
- Elaboración de un kit de fármacos al alta para ciertas enfermedades
- Participación directa del farmacéutico en la atención clínica al paciente
- Establecimiento de un circuito para el control y la reposición del carro de parada
- Establecimiento de un circuito ágil en caso de intoxicación (identificación de antídotos, cómo utilizarlos, cálculos, diluciones, etc.)
- Determinación de niveles (si se dispone de farmacocinética) e interpretación de las analíticas toxicológicas, etc.

Tabla 8. Posibles intervenciones farmacéuticas en urgencias pediátricas

con una simple visualización de las jeringas cargadas.

Se han ido realizando ciertas iniciativas para conseguir aumentar la seguridad, como el empleo de prescripciones preimpresas, que consigue reducir los errores de medicación en las urgencias pediátricas (36). Se identificaron 68 errores (16,6%) de 411 prescripciones en la forma habitual y 37 (9,8%) de 376 en el nuevo formato. La Joint Commission ha recogido unas estrategias para disminuir los errores en pediatría (37).

En una revisión de estudios sobre errores en pediatría en general se identificaron errores en prescripción, dispensación y administración en distintas proporciones dependiendo del estudio, lo que ha permitido obtener unas recomendaciones (38) para disminuir los errores donde se muestra claramente la relevancia del farmacéutico. A partir de dichas recomendaciones se proponen las intervenciones en el Área de Urgencias Pediátricas que aparecen en la tabla 8.

En definitiva, el farmacéutico en el Área de Urgencias debe conocer tanto los fármacos empleados en ella como los prescritos, además de los principales tipos de urgencias pediátricas y su manejo. Es imprescindible conseguir integrarse en el equipo asistencial y tener como objetivo mejorar el circuito seguridad-calidad del paciente potenciando siempre un uso racional del medicamento.

En España aún no se ha publicado ningún trabajo del farmacéutico en urgencias pediátricas. No obstante, en el HRU Virgen de las Nieves ya se ha realizado una primera incursión con la realización de 268 entrevistas a los cuidadores, lo que ha permitido conocer las características de la población que acude (tipo de consulta, grado de cumplimiento, conocimiento de la medicación prescrita y grado de satisfacción con el servicio de urgencias), lo que permitirá desarrollar estrategias más dirigidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown JN, Barnes CL, Beasley B, Cisneros R, Pound M, Herring C. *Effect of pharmacists on medication errors in an emergency department. Am J Health Syst Pharm. 2008; 65: 330-3.*
2. Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. *Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 315-20.*
3. Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R. *Off-label and unlicensed use of antidotes in paediatric patients. Eur J Clin Pharmacol. 2001; 56: 839-1.*

4. Gallinas Victoriano F, Herranz Aguirre M, González Villar M, Viguria Sánchez N, Clerigué Arrieta N, Olivera Olmedo JE. Actividad de una unidad de observación en un servicio de urgencias de un hospital terciario: dos años de experiencia. *Anales de Pediatría*. 2005; 62: 252-7.
5. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. IX, X y XI Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias en Pediatría. [Consultado el 24 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.seup.org/seup/html/pub/publicaciones.htm>.
6. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *Boletín*. 2010; 2. [Consultado el 12 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.seup.org/seup/pdf/publicaciones/boletin_intox_1-2.pdf.
7. Yin HS, Mendelsohn AL, Wolf MS, Parker RM, Fierman A, van Schaick L, et al. Parents' Medication Administration Errors. Role of Dosing Instruments and Health Literacy Yin. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164: 181-6.
8. Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism and toxicology—with emphasis on cytochrome p450. *Toxicol Sci*. 2011; 120: 1-13.
9. Herrera Carranza J, Montero Torrejón JC (eds.). *Atención farmacéutica en pediatría*. Elsevier: Madrid; 2007.
10. Asensi R, Rosado MA, Seara R, Muñoz I, Valverde E, Navarro J. *Guía de administración de fármacos en el paciente intoxicado*. Asensi Diez R: Málaga; 2006.
11. Dueñas Laita A. *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos*. Masson: Barcelona; 1999.
12. Mintegui S; Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *Manual de intoxicaciones en pediatría*. 2.ª ed. 2008. [Citado el 24 de enero de 2011]. Disponible en: http://www.seup.org/seup/pdf/publicaciones/manual_intoxicaciones.pdf.
13. Servicio de Farmacia y Servicio de Urgencias Generales y de Urgencias Pediátricas del Hospital General Universitario de Alicante. *Protocolo de intoxicación por paracetamol*; 2009. [Citado el 14 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.dep19.san.gva.es/servicios/urgencias/files/paracetamol.pdf>.
14. Jiménez Torres NV, Casabó Alós VG, Sancho Chust V. *Manual de procedimientos para Farmacocinética Clínica*. AFAHPE: Valencia; 1997.
15. Kreplick LW. Toxicity Salicylate. *Emedicine*; 2005. [Citado el 26 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/emerg/topic514.htm>.
16. Done AK. Salicylate intoxication: significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. *Pediatrics*. 1960; 26: 800-7.
17. Wood DM, Monaghan J, Streete P, Jones AL, Dargan PI. Fatality after deliberate ingestion of sustained-release ibuprofen: a case report. *Crit Care*. 2006; 10: R44.
18. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics*. 2008; 121: 783-7.
19. Moreno ME. Actualidad científica. Farmacovigilancia: uso de antitusivos y anticatarrales en pediatría. *OFFARM*. 2008; 27: 114-5.
20. Shehab N, Schaefer MK, Kegler SR, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications after a market withdrawal of products labeled for infants. *Pediatrics*. 2010; 126: 1100-7.
21. Medicines and Health products Regulatory Agency (MHRA). Letter to marketing authorisation holders on cough and cold medicines and annexes. [Citado el 25 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON038908>.
22. Ricart Campos S, Fernández Santervas Y, Vallina Jordana E, Luaces i Cubells C. Sección de Urgencias. Intoxicación accidental por descongestionante tópico nasal. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 107-8.
23. Hermanns-Clausen M, Weinmann W, Auwärter V, Ferrerós N, Trittler R, Müller C, et al. Drug dosing error with drops: severe clinical course of codeine intoxication in twins. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 819-24.
24. Herrera Carranza J (ed.). *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica*. Elsevier: Madrid; 2003.
25. Crespo Rupérez E, Falero Gallego MP. *Intoxicaciones por plaguicidas*. [Monografía en internet]. [Consultado el 26 de febrero de 2011]. Disponible en: www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd68/ECrespo.pdf.
26. Ferrer A, Cabral R. *Intoxicación por plaguicidas*. [Monografía en internet]. [Consultado el 16 de enero de 2011]. Disponible en: www.cfnavarra.es/salud/anales/.../suple9a.html.
27. Piatkowski A, Ulrich D, Grieb G, Pallua N. A new tool for the early diagnosis of carbon monoxide intoxication. *Inhal Toxicol*. 2009; 21: 1144-7.
28. Brown MJ, Shannon MW, Wolf A, Boyer EW. Childhood methanol ingestion treated with fomepizole and hemodialysis. *Pediatrics*. 2001; 108: E77.

29. **Kupper J, Reichert.** *Intoxications with plants. Ther Umsch.* 2009; 66: 343-8.
30. **UNINET.** *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Intoxicación por plantas y setas.* [Monografía en internet]. [Consultado el 11 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c1011i.html>.
31. **Monografías de plantas.** [Monografía en internet]. Disponible en: http://www.fitoterapia.net/vademecum/vademecum_plantas_portada_editor.php.
32. **Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** *Pediatric dosage handbook.* 13.ª ed. Lexi-Comp: Hudson; 2007.
33. **Vroman R.** *Pediatric toxicology: part 3. What EMS providers need to know about "one-pill killers". EMS Mag.* 2008; 37: 61-8.
34. **Kozer E, Scolnik D, Macpherson A, Keays T, Shi K, Luk T, et al.** *Variables associated with medication errors in Pediatric Emergency Medicine. Pediatrics.* 2002; 110: 737-2.
35. **Kozer E, Seto W, Verjee Z, Parshuram C, Khattak S, Koren G, et al.** *Prospective observational study on the incidence of medication errors during simulated resuscitation in a paediatric emergency department. BMJ.* 2004; 4; 329: 1321.
36. **Kozer E, Scolnik D, MacPherson A, Rauchwerger D, Koren G.** *Using a preprinted order sheet to reduce prescription errors in a pediatric emergency department: a randomized, controlled trial. Pediatrics.* 2005; 116: 1299-302.
37. **Preventing pediatric medication errors.** [Monografía en internet]. Disponible en: http://www.jointcommission.org/sentinel_event_alert_issue_39_preventing_pediatric_medication_errors/.
38. **Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pro-novost PJ.** *Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. Qual Saf Health Care.* 2007; 16: 116-26.
39. **Centro de Información online de Medicamentos.** [Base de datos en internet]. Agencia española del medicamento y productos sanitarios; Madrid. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.

Introducción	212	Nitromidazoles: metronidazol	230
Aspectos farmacocinéticos de interés en el niño	213	Oxazolidinonas: linezolid	230
Breve descripción de los antiinfecciosos	214	Lipogluco péptidos: daptomicina	230
Penicilinas	215	Polimixinas: colistimetato de sodio	230
Cefalosporinas	215	Sulfamidas: trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)	230
Carbapenes	226	Misceláneo: nitrofurantoína	231
Aminoglucósidos	226	Antifúngicos	231
Glucopéptidos	226	Antiparasitarios	232
Macrólidos	227	Antivíricos	233
Quinolonas	228	Administración de antiinfecciosos en pediatría	235
Tetraciclinas	229	Atención farmacéutica	235
Gliciliclinas: tigeciclina	229	Bibliografía	242
Lincosamidas: clindamicina	229		

INTRODUCCIÓN

España es uno de los países, junto a otros del sur de Europa, con mayor consumo de antibióticos por habitante. El abuso y mal uso de los antibióticos, así como las resistencias a ellos, es un problema de especial importancia en pediatría principalmente porque:

1. La mayoría de las infecciones respiratorias tiene lugar en los primeros años de vida, pero su etiología resulta fundamentalmente vírica.
2. Algunas de las bacterias patógenas que pueden causar las infecciones pediátricas más comunes (otitis y amigdalitis) presentan tasas importantes de resistencia a las familias de antibióticos considerados de primera elección.
3. En los primeros 5 años de vida se produce la mayor exposición innecesaria a antibióticos de toda la población general (1).

A pesar de ello, la prescripción antibiótica de los pediatras es muy alta, entre otras razones por la presión ejercida por los padres.

Todos los profesionales sanitarios tenemos un papel clave en el uso responsable de los antibióticos. La atención farmacéutica es, desde el punto de vista de los farmacéuticos de hospital, una excelente oportunidad de intervención para la optimización en el empleo responsable y seguro de los antibióticos.

El uso apropiado de antibióticos se define como la práctica que maximiza el impacto terapéutico a la vez que minimiza la toxicidad y el desarrollo de resistencias. Por ello, cuando un niño presenta signos y síntomas compatibles con infección, la decisión sobre el tratamiento antibiótico más adecuado al microorganismo causante debe hacerse basándose en criterios de eficacia y seguridad para evitar consecuencias como toxicidades, presión selectiva de cepas resistentes y costes innecesarios.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y los Centros para el Control y la Prevención de la Enfermedad (CDC) publicaron en 1998 unas guías para el uso apropiado de antibióticos en infecciones respiratorias (faringitis, catarro común, rinosinusitis, otitis media aguda [OMA], etc.), que

son las que más prescripción antibiótica generan y en las que la etiología vírica resulta la más frecuente. En 2006 la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) publicó que el 4% de los antibióticos prescritos en atención primaria y el 30% en los hospitales lo son de forma inadecuada. También alertó de la automedicación en el uso de antibióticos, citándolo en el 30% de los dispensados en la Oficina de Farmacia (2). Recientemente una revisión sistemática y metaanálisis sobre el papel de la antibioterapia en la sinusitis aguda concluyó que no aportó beneficio alguno en cuanto a mejoría clínica o curación evaluada a los 10-14 días de seguimiento (3).

Para establecer un tratamiento antiinfeccioso óptimo hay que plantearse de forma secuencial unas preguntas (4):

1. Patógeno causante, es decir: la etiología más frecuentemente relacionada con el lugar de la infección y los órganos implicados. Así, las infecciones otorrinolaringológicas están casi siempre producidas por virus y, dentro de las causas bacterianas, son neumococos, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. En la infección de las vías urinarias suelen estar implicados bacilos gram negativos G (-). Ante la sospecha de una infección bacteriana es importante conocer los patógenos más comunes y su patrón de resistencia en la comunidad.

2. Edad: la más crítica, después de la neonatal, corresponde a los 3 primeros meses de vida, ya que pueden producirse infecciones graves por bacterias colonizadoras del canal del parto (*S. galactiae*, *E. coli* y *Listeria*) y por la falta de inmunización. En esta edad, debido a la alta posibilidad de sepsis, conviene dar cobertura antibiótica a los gérmenes antes referidos y además a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, cuya frecuencia aumenta a partir del primer mes de vida. En niños inmunocompetentes determinados microorganismos causan infecciones específicas que pueden predecirse por la edad. Así, la mayoría de las neumonías en menores de 5 años es de etiología vírica.

3. Mecanismos de defensa del huésped: inmunodepresión, problemas inmunológicos congénitos o adquiridos, etc., que pueden precisar un manejo específico con antibióticos bactericidas, prolongación de tratamientos e incluso combinaciones de antibióticos.

4. Test diagnósticos disponibles: posibilitan un tratamiento definitivo o una terapia empírica con agentes de amplio espectro. Siempre que sea posible se ha de utilizar el antibiótico eficaz de menos espectro y toxicidad.

5. Resistencias: es importante conocer el perfil de resistencias de los antiinfecciosos preferiblemente local y los datos de sensibilidad en la práctica clínica. En los niños se da un perfil de resistencias diferente que en los adultos, por ejemplo *E. coli* frente a quinolonas o aumento de las resistencias en bacterias que suelen producir infecciones respiratorias. Algunos factores que influyen en el incremento de resistencias son: la edad (menores de 1 año), el uso de antibióticos, la hospitalización, la asistencia a guarderías y la vacunación.

6. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos más importantes según lugar de infección, características del antiinfeccioso y edad del niño.

7. Gravedad de la infección y riesgo de la infección que hay que tratar: obliga a utilizar el tratamiento antimicrobiano empírico más eficaz de primera elección, como en el caso de una meningitis bacteriana.

8. Seguridad en el manejo del antiinfeccioso: posibles alergias, interacciones, vías de administración, duración del tratamiento, alteración de la flora o presiones selectivas.

9. Coste del tratamiento antiinfeccioso: en términos de eficiencia.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DE INTERÉS EN EL NIÑO

El conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas nos permitirá

mejorar la efectividad y disminuir la toxicidad de los antibióticos. La farmacocinética del niño es diferente al adulto, sobre todo los primeros meses de vida, hasta que tiene lugar la maduración de los diferentes órganos.

ABSORCIÓN

En la oral los factores más influyentes son:

- pH gástrico: no alcanza el nivel del adulto hasta los 3 meses, lo que aumenta la biodisponibilidad de los medicamentos básicos y disminuye la de los ácidos (p.e., penicilinas).
- Motilidad gástrica e intestinal: se ve disminuida hasta los 6-8 meses, lo que puede influir en la biodisponibilidad y su repercusión en el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima.
- Contenido gastrointestinal (GI): hay disminución de ácidos biliares y pancreáticos hasta aproximadamente 1 año, lo que también reduce la biodisponibilidad de los fármacos liposolubles, como eritromicina y cloxacilina.

Entre los antiinfecciosos con excelente biodisponibilidad oral destacan: fluorquinolonas, metronidazol, doxicilina, linezolid y cotrimoxazol. La biodisponibilidad también es buena para β -lactámicos.

La absorción por la vía intramuscular es impredecible y puede estar disminuida al menos las primeras semanas de vida debido al menor flujo sanguíneo. La absorción percutánea se halla aumentada en el lactante, por lo que se han descrito efectos secundarios con algunos medicamentos tópicos (5).

DISTRIBUCIÓN

La distribución de los fármacos a los tejidos depende del tamaño de la molécula, de su liposolubilidad y de su unión a proteínas plasmáticas. Debido a la mayor proporción de agua total y extracelular en el niño, que no alcanzará la proporción del adulto hasta los 12 años, aumenta el volumen de distribución (Vd) de los

medicamentos hidrosolubles, como los aminoglucósidos. Los fármacos lipofílicos, debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica, penetran mejor en el SNC, como la rifampicina, el metronidazol o el cloranfenicol.

Durante el primer año la unión a proteínas plasmáticas se ve disminuida, con lo que se eleva la fracción de fármaco libre.

Algunos antibióticos se concentran más en el espacio intracelular, como la clindamicina, los macrólidos, el linezolid, las quinolonas o la rifampicina.

METABOLISMO

La actividad enzimática hepática relacionada con la isoenzima CYP-450 está disminuida en el nacimiento y se incrementa progresivamente hasta alcanzar el nivel del adulto entre los 6 meses y los 5 años de vida. Hasta este momento el aclaramiento de los fármacos con metabolismo hepático está disminuido. Es el caso del voriconazol, la isoniazida, la eritromicina y los inhibidores de la proteasa. Esta actividad resulta especialmente importante en las interacciones con otros fármacos que utilizan este sistema enzimático (rifampicina, ciprofloxacino y macrólidos).

ELIMINACIÓN

Por vía renal puede verse disminuida con la edad. La filtración glomerular alcanza los valores del adulto a los 3-6 meses y la secreción tubular un poco más tarde. Esto afecta a los antibióticos con índice terapéutico bajo, como aminoglucósidos, vancomicina y cloranfenicol (6). La mayoría se elimina vía renal, por lo que es importante valorar la función renal para ajustar la dosis si es necesario.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS ANTIINFECCIOSOS

A continuación se resumen las principales indicaciones de los antiinfecciosos más empleados en pediatría, así como las reacciones adversas (RA) más importantes. Las pautas de dosificación en las indicaciones más comunes,

así como las presentaciones o formas de dosificación disponibles actualmente, están en la tabla 1.

Penicilinas

Constituyen el grupo de antibióticos más utilizado en pediatría.

La penicilina G sódica, aunque sigue siendo de elección en la sífilis congénita, se utiliza poco en la actualidad por su pauta de administración (c/4-6 horas). La penicilina G benzatina i.v. puede usarse en la faringoamigdalitis bacteriana y como profilaxis mensual de la fiebre reumática.

La amoxicilina es en la práctica clínica actual la más utilizada en la prevención y el tratamiento de las infecciones causadas por estreptococos, especialmente faringitis, infecciones de las vías respiratorias bajas e infecciones de la piel. Se utiliza en las infecciones comunitarias por su buena cobertura frente a estreptococos del grupo A (*S. pyogenes*). Es el fármaco de primera elección en OMA y faringoamigdalitis aguda (FAA) al tolerarse mejor que las penicilinas naturales (penicilina G) y en sinusitis. Posee una muy buena biodisponibilidad oral.

La ampicilina se emplea vía parenteral en niños. A dosis altas alcanza buenos niveles en el SNC, aunque en meningitis por neumococo hay que tener en cuenta la posibilidad de resistencia. Puede ser útil en la infección por *Listeria* y *S. galactiae* en menores de 3 meses, asociada a aminoglucósidos.

La cloxacilina, dentro del grupo de las resistentes a penicilinasas, con actividad frente a *S. pyogenes* y *S. aureus*, se utiliza en infecciones de la piel y osteoarticulares. Puede usarse por vía parenteral y oral, aunque con mala biodisponibilidad.

La amoxicilina-clavulánico presenta actividad frente a cepas productoras de β -lactamasas de *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. aureus*, lo que incrementa su utilidad en el tratamiento de in-

fecciones respiratorias comunitarias por bacterias resistentes, así como infecciones de la piel y de otras localizaciones. Además resulta un excelente anaerobicida (2).

La piperacilina-tazobactam por su amplio espectro tiene actividad frente a G (+) y G (-), incluidos *P. aeruginosa* y anaerobios. Existe mucha experiencia en niños, aunque en su ficha técnica no se recomienda su uso en menores de 2 años. Se emplea en la infección nosocomial grave, al igual que el meropenem, dependiendo de la prevalencia en el medio de bacterias resistentes.

Entre los efectos adversos más importantes de los β -lactámicos se encuentran: reacciones de hipersensibilidad, rash, eosinofilia, náuseas, vómitos, diarrea y excepcionalmente shock anafiláctico. A dosis elevadas puede presentarse un cuadro neurológico con convulsiones. Las penicilinas de espectro ampliado pueden ocasionar trastornos GI, sobre todo la amoxicilina-clavulánico. En ocasiones causan exantema, especialmente en pacientes con mononucleosis infecciosa, leucemia linfoblástica aguda y en asociación con alopurinol (7).

Cefalosporinas

Las de primera generación tienen una utilidad parecida a la amoxicilina. A pesar de ser activas frente a bacilos G (-), ya no se consideran de primera elección en infecciones urinarias por la aparición de resistencias. Siguen siendo de elección en profilaxis quirúrgica, sobre todo la cefazolina.

Las cefalosporinas de segunda generación, al igual que las penicilinas asociadas a inhibidores de β -lactamasas, además de las indicaciones de los antibióticos anteriormente citados, se consideran de elección en infecciones urinarias, así como en neumonías extrahospitalarias por neumococo.

La cefoxitina es la única cefalosporina activa frente a bacterias anaerobias, por lo que está indicada en infecciones intraabdominales.

ANTIBIÓTICO	INDICACIONES PRINCIPALES	DOSIS	PRESENTACIONES
<p>Penicilinas Penicilina G sódica</p>	<p>FAA Meningitis</p>	<p>i.m./i.v.: 100.000-250.000 UI/kg/día c/4-6 horas i.m./i.v.: 4.000.000 UI/kg/día c/4 horas</p>	<p>Vial de 600.000 UI y 1, 2, 5 y 10 millones UI 1 mg penicilina V = 1.650 UI G sódica Na: 1,7 mEq/1 millón UI</p>
<p>Penicilina V[®]</p>	<p>FAA, sífilis y profilaxis de la fiebre reumática</p>	<p>v.o.: 25-50 mg/kg/día c/8-12 horas (máx.: 3 g/día)</p>	<p>Cáp. de 600.000 UI, sobres de 250 mg (potásica) Suspensión de 50.000 UI/ml (benzatina) 1 mg = 1.600 UI (potásica) 1 ml = 50.000 UI (benzatina) K: 2,8 mEq/g penicilina V</p>
<p>Penicilina benzatina</p>		<p>i.m.: 50.000 UI/kg/día (dosis única) (máx.: 1.200.000 UI/dosis)</p>	<p>Vial de 600.000, 1.200.000 y 2.400.000 UI 1 mg = 1.350 UI (benzatina)</p>
<p>Amoxicilina^a</p>	<p>FAA, OMA, sinusitis y neumonía</p>	<p>v.o.: 4,0-5,0 mg/kg/día c/8-12 horas</p>	<p>Cáp. de 500 mg; comp. de 500, 750 y 1.000 mg; sobres de 125, 250, 500 y 1.000 mg; suspensión de 25 y 50 mg/ml; gotas de 100 mg/ml Vial de 250, 500 y 1.000 mg</p>
<p>Ampicilina^a</p>		<p>i.m./i.v.: 100-200 mg/kg/día c/6-8 horas</p>	<p>Cáp. de 500 mg; comp. de 1.000 mg; suspensión de 50 mg/ml (rica en sacarina) Vial de 250, 500 y 1.000 mg</p>
<p>Cloxacilina</p>	<p>Piel, osteoarticular y meningitis</p>	<p>v.o./i.v.: 50-100 mg/kg/día c/6 horas (máx.: 4-6 g/día)</p>	<p>Na: 2,7 mEq/g de ampicilina (parenteral) Cáp. de 500 mg; suspensión de 25 mg/ml Vial de 500 y 1.000 mg Na: 2,1 mg/g (oral y parenteral)</p>
<p>Amoxi-clavulánico^a</p>	<p>Piel, osteoarticular, neumonía, ITU, abdomen, mordedura, infecciones de cabeza y cuello y OMA</p>	<p>v.o.: formul. 14:1: 50-100 mg/kg/día. Amoxi c/8-12 horas. Formul. 7:1: 25-45 mg/kg/día. Amoxi c/12 horas Infección grave i.v.: 100 mg/kg/día c/6-8 horas Nota: La dosificación se hace en relación con la amoxicilina. Las distintas presentaciones difieren en cuanto a contenido en ácido clavulánico (12,5-25%)</p>	<p>1/0,062: comp. ret. de 1.000 mg 1/0,14: comp. y sobres de 875 mg 1/0,25: suspensión de 100 mg/ml 1/0,25: comp. de 500 mg; sobres de 250 y 500 mg; suspensión de 25 y 50 mg/ml 1/0,10: vial de 500 y 2.000 mg 1/0,20: vial de 1.000 mg Na: 2,7 mEq/g de amoxicilina (parenteral) K: 4,8 mEq/g de ácido clavulánico (oral y parenteral)</p>

Piperacilina-tazobactam ^a	Infección nosocomial grave, bacterias resistentes o inmunodeprimidos	i.m./i.v.: 200-400 mg/kg/día c/6-8 horas (máx.: 2,5 g/dosis) Nota: La dosificación se hace en relación con la piperacilina	Vial de 2.000 y 4.000 mg Na: 2,3 mEq/g de piperacilina
Cefalosporinas			
Primera generación	Osteoarticular, piel y tejidos blandos, FAA (no elección), ITU no empírica y profilaxis quirúrgica	i.m./i.v.: 25-100 mg/kg/día c/6-8 horas v.o.: 25-50 mg/kg/día c/6-8 horas (máx.: 1 g) v.o.: 30-60 mg/kg/día c/8-12 horas (máx.: 1 g) v.o.: (axetilo): 30-40 mg/kg/día c/8-12 horas i.v.: 75-150 mg/kg/día c/8 horas	Vial de 250, 500 y 1.000 mg Na: 2,1 mEq/g de cefazolina Cáp. de 250 y 500 mg Cáp. de 500 mg; suspensión de 50 mg/ml axetilo: comp. de 125, 250 y 500 mg; sobres de 125 y 500 mg; suspensión de 25 y 50 mg/ml Vial de 250, 750 y 1.500 mg Na: 2,4 mEq/g de cefuroxima (parenteral) Cáp. de 250 y 500 mg; comp. retard de 750 mg; suspensión de 25 y 50 mg/ml
Segunda generación	Igual que las cefalosporinas de primera generación, OMA, neumonía e ITU	v.o.: 20-40 mg/kg/día c/12 horas (máx.: 2 g)	Cáp. de 200 y 400 mg (contiene soja); suspensión de 20 mg/ml (contiene sacarosa) Vial de 250, 500, 1.000 y 2.000 mg Na: 2,1 mEq/g de cefotaxima
Tercera generación	ITU	v.o.: 8 mg/kg/día c/12-24 horas (máx.: 400 mg/día) i.v.: 100-150 mg/kg/día c/6-8 horas Infección grave por neumococo: 200-300 mg/kg/día c/6 horas (máx.: 12 g/día)	Vial de 250, 500, 1.000 y 2.000 mg Na: 2,1 mEq/g de ceftriaxona
Cefotaxima	Igual que las cefalosporinas de segunda generación, meningitis e infecciones graves (sepsis y neumonía)	i.m./i.v.: 50-100 mg/kg/día c/12-24 horas (máx.: 2 g/día) Infección grave y meningitis: 75-100 mg/kg/día c/12 horas (máx.: 2-4 g/día)	Vial de 250, 500, 1.000 y 2.000 mg Na: 3,6 mEq/g de ceftriaxona
Ceftriaxona ^b	Infección por <i>Pseudomonas</i>	i.m./i.v.: 50-100 mg/kg/día c/8 horas Infección grave y meningitis: 150 mg/kg/día c/8 horas (máx.: 6 g/día)	Vial de 500, 1.000 y 2.000 mg
Ceftazidima			

Tabla 1. *Indicaciones terapéuticas y dosificación (7, 9, 11, 16, 19, 21, 34-36)*

ANTIBIÓTICO	INDICACIONES PRINCIPALES	DOSIS	PRESENTACIONES
Otros: carbapenés y monobactams			
Meropenem ^a	Infecciones nosocomiales graves y bacterias multirresistentes	i.v.: 60-120 mg/kg/día c/8 horas (máx.: 6 g/día)	Vial de 500 y 1.000 mg Na: 3,9 mEq/g de meropenem
Imipenem-cilastatina ^a		i.v.: 60-100 mg/kg/día c/6 horas (máx.: 2 g/día)	Vial de 250 y 500 mg Na: 3,3 mEq/g de imipenem
Ertapenem ^a	Infecciones nosocomiales graves y bacterias multirresistentes (BLEE)	i.m./i.v.: 30 mg/kg/día c/12 horas (máx.: 1 g/día)	Vial de 1.000 mg
Aztreonam	Infecciones por G (-) en la alergia a β-lactámicos	i.v.: 100-150 mg/kg/día c/6-8 horas (máx.: 8 g/día)	Vial de 500 y 1.000 mg
Aminoglucósidos			
Gentamicina ^{a, c}	ITU y sepsis neonatal o nosocomial	i.m./i.v.: 5-7,5 mg/kg/día c/8-24 horas	Vial de 40, 80, 120 y 240 mg; frasco infusión de 80 ml (1 y 3 mg/ml); 100 ml (0,8 y 1,2 mg/ml); y 200 ml (1,2 mg/ml)
Tobramicina ^c		i.m./i.v.: 5-7,5 mg/kg/día c/8-24 horas	Vial de 50 y 100 mg; frasco infusión de 80 ml (0,5 mg/ml); 100 ml (1 y 3 mg/ml)
Amikacina ^{a, c}		i.m./i.v.: 15-20 mg/kg/día c/8-24 horas	Vial de 125, 250 y 500 mg Frasco infusión de 100 ml (2,5, 5 y 10 mg/ml)
Gluco péptidos			
Vancomicina ^c	Infecciones por G (+) en niños alérgicos a las penicilinas	i.v.: 40 mg/kg/día c/6 horas; 60 mg/kg/día c/6-8 horas (en caso de meningitis) v.o.: 40 mg/kg/día c/6 horas (máx.: 2 g/día)	Vial de 500 mg y 1 g iny. Fórmula magistral preparada en el servicio de Farmacia
Teicoplanina		i.v./i.m.: 10 mg/kg/día c/12 horas, 3 dosis; después 10 mg/kg/día c/24 horas	Vial de 200 y 400 mg iny.
Macrólidos			
Eritromicina ^a	Tosferina (tratamiento y profilaxis) Infección por <i>Chlamydia</i> en el neonato Neumonía atípica Alternativa a penicilinas en faringitis estreptocócica, sinusitis, OMA e impétigo Gastroenteritis por <i>Campylobacter</i>	v.o.: 30-50 mg/kg/día c/6-12 horas i.v.: 15-50 mg/kg/día c/6 horas	Sobres, cápsulas de 250 mg y 500 mg Vial de 1 g * Suspensión de 125 mg/5 ml

<p>Clarithromicina^a</p> <p>Infecciones del tracto respiratorio superior: faringitis estreptocócica</p> <p>Infecciones del tracto respiratorio inferior: bronquitis y neumonías bacterianas</p> <p>OMA</p> <p>Infecciones de la piel y de los tejidos blandos: impétigo, foliculitis, celulitis y absceso cutáneo</p> <p>Uso no recomendado en menores de 6 meses</p> <p>Infecciones respiratorias por patógenos sensibles</p> <p>Adenitis por arañazo de gato</p> <p>Infección por algunas micobacterias</p>	<p>v.o./i.v.: 7,5-15 mg/kg/día c/12 horas (máx.: 1 g/día)</p>	<p>Comp. de 250 y 500 mg</p> <p>Vial de 500 mg iny.</p> <p>* Suspensión de 125 mg/5 mg y 250 mg/5 ml</p>
<p>Azitromicina^a</p>	<p>v.o.: 20-40 mg/kg/día c/6-12 horas</p> <p>i.v.: 20-40 mg/kg/día c/6 horas v.o./i.v.: máx.: 4 g/día</p>	<p>Comp. y sobres de 250 mg-500 mg</p> <p>* Suspensión de 200 mg/5 ml</p> <p>Vial de 1 g iny.</p>
<p>Quinolonas</p> <p>Ciprofloxacino^a</p> <p>Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística causada por <i>P. aeruginosa</i></p> <p>Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis</p> <p>Enteritis por bacterias multiresistentes (p.e., <i>Shigella</i>)</p> <p>Otitis media crónica: con implicación frecuente de <i>Pseudomonas</i></p> <p>Carbunco por inhalación</p> <p>Infecciones graves en niños y adolescentes</p> <p>Otitis media recurrente o persistente, neumonía de la comunidad resistente a otros antimicrobianos. En niños se utiliza especialmente la vía oral</p>	<p>v.o.: 20-30 mg/kg/día c/12 horas (máx.: 750 mg c/12 horas)</p> <p>i.v.: 15-30 mg/kg/día c/12 horas (máx.: 400 mg c/12 horas)</p> <p>Fibrosis quística</p> <p>v.o.: 4,0 mg/kg/día c/12 horas (máx.: 1.500 mg/día)</p> <p>i.v.: 30 mg/kg/día c/8-12 horas (máx.: 1.200 mg/día)</p> <p>v.o./i.v.: < 5 años: 20 mg/kg/día c/12 horas</p> <p>v.o./i.v.: ≥ 5 años: 10 mg/kg/día c/24 horas</p>	<p>Comp. y sobres de 250, 500 y 750 mg</p> <p>Bolsas iny. de 200 y 400 mg</p> <p>Suspensión de 50 mg/ml</p>
<p>Levofloxacino^a</p>	<p>v.o./i.v.: < 5 años: 20 mg/kg/día c/12 horas</p> <p>v.o./i.v.: ≥ 5 años: 10 mg/kg/día c/24 horas</p>	<p>Comp. de 500 mg</p> <p>Vial de 500 mg iny.</p> <p>Fórmula magistral preparada desde el Servicio de Farmacia. Suspensión de 50 mg/ml</p>
<p>Tetraciclinas</p> <p>Doxiciclina</p> <p>Fiebre manchada de las Montañas Rocosas</p> <p>Turalemia</p> <p>Brucelosis</p> <p>Enfermedad de Lyme</p> <p>Acné</p> <p>Infecciones de transmisión sexual (<i>Chlamydia</i>)</p> <p>Malaria</p>	<p>v.o./i.v.: > 8 años y < 45 kg: 4 mg/kg/día c/12 horas 1 día seguido de 2 mg/kg/día c/12-24 horas</p> <p>v.o./i.v.: > 8 años y > 45 kg: 200 mg/día c/12 horas 1 día seguido de 100-200 mg/día c/12-24 horas</p>	<p>Cáp. de 100 y 200 mg</p> <p>Ampollas de 100 mg iny.</p> <p>Suspensión de 50 mg/5 ml</p>

Tabla 1 (cont.). *Indicaciones terapéuticas y dosificación (7, 9, 11, 16, 19, 21, 34-36)*

ANTIBIÓTICO	INDICACIONES PRINCIPALES	DOSIS	PRESENTACIONES
Gliciliclinas Tigeciclina	Infecciones de piel e intraabdominales. No en menores de 8 años. Pocos datos: 8-11 años	i.v.: 2 mg/kg/día c/12 horas	Vial de 50 mg iny.
Lincosamidas Clindamicina ^b	Infecciones intraabdominales por anaerobios, infecciones de cabeza y cuello, neumonía, erradicación de <i>S. pyogenes</i> en faringoamigdalitis, infecciones de piel o tejidos blandos y huesos e infecciones por SARM-Comunitario	v.o.: 15-30 mg/kg/día c/6-8 horas i.v./i.m.: 20-40 mg/kg/día c/6-8 horas	Cáp. de 150 y 300 mg Vial de 300 y 600 mg iny.
Nitromidazoles Metronidazol ^{a,b}	Anaerobios, <i>Giardia</i> , amebiasis y <i>C. difficile</i>	v.o.: 15-35 mg/kg/día c/8 horas i.v.: 30-40 mg/kg/día c/8 horas v.o./i.v.: máx. 4 g/día	Comp. de 250 y 500 mg Suspensión de 200 mg/5 ml Bolsas de 500 mg iny.
Oxazolidinonas Linezolid	Neumonía en infecciones de piel y partes blandas causadas por SARM y otras bacterias resistentes	v.o./i.v.: 5-11 años: 20-30 mg/kg/día c/8-12 horas v.o./i.v.: ≥ 12 años: 1.200 mg/día c/12 horas	Comp. de 600 mg Bolsas de 600 mg iny. Suspensión* de 100 mg/5 ml La suspensión oral reconstituida contiene una fuente de fenilalanina (aspartamo), sacarosa, manitol y sodio
Lipoglucopeptido Daptomicina ^a	Infecciones de piel y partes blandas. Poca experiencia en niños	i.v.: 4-6 mg/kg/día	Vial de 350 y 500 mg iny.
Polimixinas Colistimetato de sodio ^a	Indicado para el tratamiento, mediante nebulización de la colonización e infección pulmonar causada por cepas sensibles de <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con fibrosis quística	INH: > 2 años: 1-2 mUI c/8-12 horas en función de la gravedad y del tipo de infección, así como de la función renal del paciente i.v.: 50.000 UI/kg/día	Vial de 1 millón UI iny. e inhalatoria

Sulfamidas TMP-SMX ^a	Brucelosis y nocardiosis Profilaxis y tratamiento de neumonía por <i>Pneumocystis</i> Profilaxis de la toxoplasmosis	v.o./i.v.: 6-12 mg/kg/día de TMP c/12 horas v.o./i.v.: 20 mg/kg/día en la neumonía por <i>P. jirovecii</i>	Comp. de 400/80, 800/160 y 100/20 (TMP-SMX) Vial de 800/160 (TMP-SMX) iny. Suspensión de 200/40 (TMP-SMX)
Misceláneo Nitrofurantoina	Tratamiento de ITU baja y profilaxis de la ITU Contraindicado en IH grave	v.o.: > 1 mes: 5-7 mg/kg/día c/6 horas (máx.: 400 mg/día) Profilaxis de la ITU: 1-2 mg/kg/día en dosis única diaria (máx.: 100 mg/día)	Comp. de 50 mg Suspensión de 50 mg/5 ml
Antifúngicos Anfotericina B liposomal Caspofungina ^b Micafungina	Micosis sistémicas graves Candidiasis y aspergilosis invasoras (más de 1 año) Candidiasis invasora	i.v.: 3-5 mg/kg/día c/24 horas dosis inicial: 1 mg/kg i.v.: 50 mg/m ² /día c/ 24 horas (dosis de carga: 70 mg/m ²) i.v.: < 40 kg: 2 mg/kg/día c/24 horas; > 40 kg: 100 mg/día	Vial de 50 mg Vial de 70 y 50 mg Vial de 50 y 100 mg
Fluconazol	Candidiasis orofaríngeas, mucocutáneas y sistémicas Profilaxis de la candidiasis neonatal en prematuros	v.o./i.v.: 6-12 mg/kg/día (1.ª dosis) y 6 mg/kg/día	Cáp. de 50, 100, 150 y 200 mg; suspensión de 10 y 40 mg/ml Frasco perfusión de 2 mg/ml (50, 100 y 200 ml) Na: 75 mEq/g de fluconazol (parenteral)
Itraconazol	Profilaxis en pacientes oncohematológicos de riesgo	v.o.: 3-10 mg/kg/día c/12-24 horas i.v.: 5 mg/kg/día c/12 horas (2 dosis) y 24 horas	Cáp. de 100 mg; solución de 10 mg/ml Ampollas de 250 mg
Voriconazol	Aspergilosis invasora, candidemia en no neutropénicos, candidiasis invasiva en resistentes a fluconazol y hongos filamentosos	v.o.: 11 mg/kg/día i.v.: 7 mg/kg/día cada 12 horas (máx.: 200 mg/día)	v.o.: comp. de 50 y 200 mg; suspensión de 40 mg/ml Parenteral: i.v. vial de 200 mg
Antiparasitarios Cloroquina ^a	Profilaxis y tratamiento de la malaria sensible a cloroquina, especialmente por <i>P. ovale</i> , <i>malariae</i> y <i>vivax</i>	Profilaxis v.o.: 5 mg/kg/semana (máx.: 300 mg). Se inicia 1 semana antes de la exposición hasta 6 semanas después	Comp. de 250 mg (sal); 155 mg (base) Vial de 250 mg iny. (medicamento extranjero: EE. UU. y Alemania)

 Tabla 1 (cont.). *Indicaciones terapéuticas y dosificación (7, 9, 11, 16, 19, 21, 34-36)*

ANTIBIÓTICO	INDICACIONES PRINCIPALES	DOSIS	PRESENTACIONES
Primaquina	Profilaxis y tratamiento de hipnozoitos de <i>P. ovale</i> y <i>vivax</i>	<p>Tratamiento: v.o.: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg a las 6, 24 y 48 horas después (máx.: 600 mg) i.v.: 5 mg/kg c/12 horas i.m.: 2 dosis de 2,5 mg/kg con 1 hora de intervalo c/12 horas</p> <p>Profilaxis: 1-2 días antes del viaje y hasta 1 semana después de la exposición</p> <p>Tratamiento: 0,3 mg/kg/día (base) en dosis única durante 14 días (máx.: 15 mg/día)</p> <p>No administrar a menores de 1 año</p> <p>Profilaxis y tratamiento v.o.: 1-3 meses: 30 mg/kg/día c/24 horas 4-24 meses: 45 mg/kg/día c/24 horas > 24 meses: 30 mg/kg/día c/24 horas</p> <p>Tratamiento: 3 semanas (máx.: 1,5 g)</p>	<p>Comp. de 13,2 (7,5 mg base) Medicamento extranjero</p>
Atovacuona	Tratamiento y profilaxis de <i>P. jirovecii</i>	<p>Profilaxis (c/24 horas): se inicia 1 o 2 días antes hasta 7 días después de la exposición</p> <p>5-7 kg: 1/2 cp; 8-10 kg: 3/4 cp; 11-20 kg: 1 cp; 21-30 kg: 2 cp; 31-40 kg: 3 cp; > 40 kg: 4 ca</p> <p>Tratamiento (c/24 horas durante 3 días):</p> <p>5-8 kg: 2 cp; 9-11 kg: 3 cp; 11-20 kg: 1 ca; 21-30 kg: 2 ca; 31-40 kg: 3 ca; > 40 kg: 4 ca</p> <p>En < 5 kg no está indicado el tratamiento</p> <p>Tratamiento: v.o.: 15 mg/kg inicial y 10 mg/kg a las 12 horas (máx.: 750 mg)</p> <p>Profilaxis: 1 semana antes del viaje hasta 4 semanas después de la exposición</p> <p>5-10 kg: 1/8 comp. 250 mg</p>	<p>Suspensión de 750 mg/5 ml</p>
Atovacuona/proguanil ^a	Profilaxis y tratamiento de hipnozoitos de <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina	<p>Profilaxis (c/24 horas): se inicia 1 o 2 días antes hasta 7 días después de la exposición</p> <p>5-7 kg: 1/2 cp; 8-10 kg: 3/4 cp; 11-20 kg: 1 cp; 21-30 kg: 2 cp; 31-40 kg: 3 cp; > 40 kg: 4 ca</p> <p>Tratamiento (c/24 horas durante 3 días):</p> <p>5-8 kg: 2 cp; 9-11 kg: 3 cp; 11-20 kg: 1 ca; 21-30 kg: 2 ca; 31-40 kg: 3 ca; > 40 kg: 4 ca</p> <p>En < 5 kg no está indicado el tratamiento</p> <p>Tratamiento: v.o.: 15 mg/kg inicial y 10 mg/kg a las 12 horas (máx.: 750 mg)</p> <p>Profilaxis: 1 semana antes del viaje hasta 4 semanas después de la exposición</p> <p>5-10 kg: 1/8 comp. 250 mg</p>	<p>Comp. pediátrico (cp) con 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil Comp. adulto (ca) con 250 mg atovacuona/100 mg proguanil</p>
Mefloquina	Tratamiento y profilaxis de <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina	<p>Tratamiento: v.o.: 15 mg/kg inicial y 10 mg/kg a las 12 horas (máx.: 750 mg)</p> <p>Profilaxis: 1 semana antes del viaje hasta 4 semanas después de la exposición</p> <p>5-10 kg: 1/8 comp. 250 mg</p>	<p>Comp. 250 mg</p>

<p>Pentamidina^a</p>	<p>Tratamiento (junto con TMP-SMX) y profilaxis de <i>P. jirovecii</i> y leishmaniasis visceral y mucocutánea</p>	<p>11-20 kg: _ comp. 250 mg 21-30 kg: _ comp. 250 mg 31-45 kg: _ comp. 250 mg > 45 kg: 1 comp. 1 comp. = 250 mg de base</p> <p>Leishmaniasis: 2-4 mg/kg/día c/24-48 horas Profilaxis de <i>P. jirovecii</i>: 300 mg aerosol c/2-4 semanas Tratamiento de neumonía por <i>P. jirovecii</i>: 4 mg/kg/día c/24 horas i.v.</p>	<p>Vial de 300 mg iny. o inhalada Medicamento extranjero</p>
<p>Pirimetamina^b</p>	<p>Isosporidiasis y toxoplasmosis (asociado a sulfadiazina o clindamicina)</p>	<p>v.o.: 2 mg/kg/día c/12 horas (1 o 2 días) seguido de una dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/día c/24 horas (4 semanas) Debe administrarse con ácido fólico (máx.: 25 mg/día)</p>	<p>Comp. de 25 mg</p>
<p>Pirimetamina/ sulfadoxina^{a,b}</p>	<p>Tratamiento de <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina Contraindicado si FG < 10</p>	<p>Tratamiento (v.o.): < 2 meses: contraindicado 5-10 kg: 1/2 comp. dosis única 11-20 kg: 1 comp. dosis única 21-30 kg: 1,5 comp. dosis única 31-45 kg: 2 comp. dosis única No se aconseja la pauta de profilaxis v.o.: < 12 años: 7,5-10 mg/kg/día c/12 horas v.o.: > 12 años: 5 mg/kg/día c/12 horas</p>	<p>Comp. de 25/500 mg (pirimetamina/sulfadoxina) Vial de 25/500 (pirimetamina/sulfadoxina) Medicamento extranjero</p>
<p>Benzimidazol</p>	<p>Enfermedad de Chagas</p>	<p>v.o./parenteral: 30 mg/kg/día c/8 horas (incluida la dosis de carga de 20 mg/kg, que debe pasar lentamente) (máx.: 2 g/día) > 8 años: añadir doxiciclina 2 mg/kg/día c/12 horas 7 días v.o. < 8 años: añadir clindamicina 20 mg/kg/día c/8 horas 7 días v.o.</p>	<p>Comp. de 100 mg Medicamento extranjero</p>
<p>Quinina</p>	<p>Tratamiento de <i>P. falciparum</i> y <i>Plasmodium knowlesi</i> o no identificado procedente de una zona resistente a cloroquina (asociado a doxiciclina o clindamicina)</p>	<p>Ampollas de 250 mg iny. (Quinimax®) de quinina gluconato Comp. de 500 mg (Lafran®) de quinina clorhidrato</p>	<p>Comp. de 250 mg iny. (Quinimax®) de quinina gluconato Comp. de 500 mg (Lafran®) de quinina clorhidrato</p>

Tabla 1 (cont.). *Indicaciones terapéuticas y dosificación (7, 9, 11, 16, 19, 21, 34, 35, 36)*

ANTIBIÓTICO	INDICACIONES PRINCIPALES	DOSES	PRESENTACIONES
Ivermectina	Estrongiloidosis, oncocercosis, filariasis linfática y pediculosis y escabiosis resistentes	Niños > 15 kg (evitar en < 5 años) v.o.: 200 mcg/kg (estrongiloides); 150 mcg/kg (oncocercosis) dosis única (máx.: 6 mg)	Comp. de 3 mg Medicamento extranjero
Praziquantel ^b	Teniasis, esquistosomiasis, cisticercosis, hidatidosis, himenolepiasis y fascioliasis	Niños > 4 años: Esquistosomiasis: 60 mg/kg/día c/8 horas v.o. Cisticercosis: 50 mg/kg/día c/8 horas v.o. 14 días Otros cestodos: 10-20 mg/kg una sola dosis (25 mg/kg para <i>Hymenolepis nana</i>)	Comp. de 600 mg Medicamento extranjero
Nicosamida	Teniasis e himenolepiasis	Teniasis: 11-34 kg: 1 g dosis única v.o. > 34 kg: 1,5 g dosis única v.o. Himenolepiasis: 11-34 kg: 1 g (primer día) seguido de 0,5 g los siguientes 6 días > 34 kg: 1,5 g (primer día) seguido de 0,5 g los siguientes 6 días	Comp. de 500 mg Medicamento extranjero
Mebendazol	Enterobiasis (oxiuros), tricuriasis, ascariadisis, anquilostomiasis, capilariasis y triquinosis	v.o.: 100 mg c/12 horas 3 días Para oxiuros 100 mg (dosis única) y repetición a las 2 semanas	Comp. de 100 mg Comp. de 500 mg Suspensión de 100 mg/5 ml Cáp. de 250 mg
Paramomicina	Infecciones intestinales por protozoos, amebiasis y cryptosporidiosis. Leishmaniasis cutánea. Teniasis y otros cestodos	v.o.: 30-35 mg/kg/día c/8 horas Teniasis: 4 g (dosis única)	Solución de 125 mg/5 ml
Antiviricos			
Aciclovir ^a	Tratamiento de la varicela	v.o.: 80 mg/kg/día c/6 horas (máx.: 3,2 g/día) i.v.: 15-30 mg/kg/día c/8 horas Algunos autores recomiendan 60 mg/kg/día c/8 horas en encefalitis por herpes en < 12 años	Comp. de 200 y 800 mg Vial de 250 mg iny. Suspensión de 20 y 10 mg/5 ml
Cidofovir ^{a,b}	Se ha utilizado en el tratamiento de adenovirus en TPH	i.v.: 5 mg/kg/dosis cada semana durante 2 semanas y luego la misma dosis cada 2 semanas Alternativamente 1 mg/kg/dosis 3 veces por semana (máx.: 5 mg/kg/dosis)	Vial de 375 mg iny.

Ganciclovir ^a	Tratamiento y prevención de CMV en pacientes inmunodeprimidos e infección congénita sintomática por CMV	i.v.: 10-12 mg/kg/día c/12 horas durante 14-21 días (6 semanas en infección congénita por CMV) (25) i.v.: 5 mg/kg/día c/24 horas como dosis de mantenimiento v.o.: 32 mg/kg/día c/12 horas	Vial de 500 mg iny.
Valganciclovir ^a	Tratamiento y prevención de CMV en pacientes inmunodeprimidos e infección congénita sintomática por CMV	v.o.: 180 mg/kg/día c/8 horas durante 2-3 semanas (25), con mantenimiento de 90-120 mg/kg/día c/24 horas	Comp. de 450 mg Suspensión de 50 mg/ml
Foscarnet ^a	Tratamiento de CMV en pacientes inmunodeprimidos, incluidos CMV resistentes (sinergia con ganciclovir)	v.o.: tratamiento (c/12 horas): 5 días y prevención (c/24 horas): 10 días 0-1 mes: 2 mg/kg; 1-3 meses: 2,5 mg/kg; 3-12 meses: 3 mg/kg	Vial de 6 g iny. También se usa en infecciones por VHS resistentes a aciclovir
Osetamivir ^a	Prevención y tratamiento de la gripe A	Niños > 1 año: ≤ 15 kg: 30 mg; 15-23 kg: 45 mg; 23-40 kg: 60 mg; > 40 kg: 75 mg No hay datos referentes a la administración en niños menores de 1 mes	Comp. de 30 y 75 mg Suspensión de 12 mg/ml
Amantadina ^a	Prevención y tratamiento de las infecciones causadas por Influenza A en niños mayores de 1 año	5 mg/kg/día c/12-24 horas (máx.: 200 mg)	Cáp. de 100 mg

^a Ajuste en la insuficiencia renal.^b Ajuste en H₂.^c Monitorización obligatoria.

* Las suspensiones comerciales de estos medicamentos contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia a fructosa hereditaria, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Tabla 1 (cont.). *Indicaciones terapéuticas y dosificación (7, 9, 11, 16, 19, 21, 34-36)*

La cefixima, cefalosporina de tercera generación, resulta útil por vía oral y constituye una buena opción en la infección urinaria en niños mayores de 1 año.

La cefotaxima y la ceftriaxona son por su amplio espectro eficaces y seguras en el tratamiento de la meningitis bacteriana (neumococo) y en la sepsis de origen comunitario (2). La ceftazidima se utiliza en la infección por *P. aeruginosa* y la cefepima está indicada en niños mayores de 2 meses en meningitis bacteriana y neutropenia febril (está aprobada por la EMEA pero no por la FDA) (8). A pesar de la indicación, no se emplea habitualmente en nuestros hospitales.

Las cefalosporinas pueden producir reacciones de hipersensibilidad (excepcionalmente shock anafiláctico), trastornos GI (en ocasiones colitis pseudomembranosa), dolor en el sitio de inyección (flebitis), elevación de transaminasas y raramente discrasias sanguíneas. La ceftazidima presenta una producción de tromboflebitis mayor que el resto. Se han descrito casos de litiasis biliar con ceftriaxona y posee efecto antibiós, por lo que no debe asociarse con preparaciones que contengan alcohol. En el caso de la cefepima (cuarta generación), además de los antes mencionados, se han descrito casos de cefaleas y visión borrosa.

Carbapenes

Su uso debe restringirse a infecciones producidas por bacterias multirresistentes documentadas microbiológicamente o en el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales graves y en inmunodeprimidos y practicar el desescalado terapéutico en cuanto sea posible. El meropenem es el más utilizado en pediatría y de elección en infecciones del SNC, incluidos meningitis, absceso cerebral y empiema subdural. El imipenem puede utilizarse en infecciones intraabdominales en niños mayores y adolescentes. La aparición de cepas productoras de β -lactamasas de espectro ampliado (BLEE) justifica la reciente utilización del ertapenem en

niños mayores con infecciones bacterianas de este tipo.

Pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad cruzadas con β -lactámicos. Se han descrito casos de sobreinfecciones durante el uso de imipenem y meropenem. Pueden producir colitis pseudomembranosa, náuseas, vómitos, flebitis y convulsiones (más frecuentes con el imipenem) (4).

Aminoglucósidos

La amikacina es el fármaco del grupo que debe reservarse para el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos resistentes a otros aminoglucósidos, la gentamicina es de primera elección en pacientes inmunocompetentes y la tobramicina puede ser alternativa frente a bacilos G (-) resistentes a gentamicina.

No se absorben por vía oral, por lo que su vía de administración es parenteral. Se toleran mejor en niños que en adultos. En la práctica clínica se utilizan en la septicemia neonatal por su actividad frente a bacilos G (-). Es importante monitorizar los niveles plasmáticos y la función renal durante el tratamiento. En la fibrosis quística la tobramicina inhalada mejora la función pulmonar al disminuir la carga bacteriana de la vía aérea (6).

Son nefrotóxicos, ototóxicos y bloqueantes neuromusculares. También pueden producir desórdenes electrolíticos, como hipopotase-mia, hipomagnesemia e hipokalemia, sobre todo asociados a fármacos antineoplásicos. Por ello hay que monitorizar la función renal y la duración del tratamiento no debe superar 14 días. Pueden potenciar la toxicidad de otros fármacos, como cefalosporinas y diuréticos de asa.

Glucopéptidos

La vancomicina está indicada en (8, 9): infecciones por bacterias G (+) resistentes a β -lactámicos, como sospecha de meningitis neumocócica; infecciones por bacterias G (+) en niños con alergias graves a β -lactámicos; colitis por

C. difficile que no responde a metronidazol o pone en peligro la vida del niño; profilaxis de endocarditis en determinadas situaciones, como riesgo elevado de infección por *S. aureus meticilín-resistente (SARM)*; intolerancia a β -lactámicos; y profilaxis quirúrgica en determinadas situaciones, como elevado porcentaje de infección por SARM o estreptococo coagulasa negativo (SCN) o implantación de material protésico.

La vancomicina no está recomendada en la profilaxis de rutina en: cirugía, prematuros, niños con hemodiálisis o diálisis peritoneal y niños con vías centrales (incluido el sellado intravascular). Tampoco está indicada en el tratamiento empírico de fiebre y neutropenia, el tratamiento de respuesta a hemocultivo del SCN si otros cultivos son negativos, el tratamiento empírico continuado sin aislamiento, la interrupción cuando el aislamiento sea sensible a otros antibióticos o en la descontaminación intestinal o la descolonización por SARM.

Se ha demostrado que, salvo en ciertas situaciones, el tratamiento empírico con vancomicina no aporta un beneficio claro pero aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes frente a este antibiótico. Así, se ha visto que en la mayoría de las circunstancias las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo* no suponen un riesgo inmediato para la vida del paciente, aun en el período neonatal.

Algunos autores desaconsejan el uso de la vancomicina de forma empírica en las unidades neonatales, salvo que exista una alta prevalencia de infecciones por SARM. En otras unidades de alto riesgo de infección nosocomial grave (UCIP, trasplantes, oncología, etc.) tampoco está justificado el tratamiento empírico con vancomicina (o teicoplanina) excepto si hay una alta prevalencia de infecciones por SARM o en otras situaciones específicas, como el riesgo de sepsis por *Streptococcus* del grupo *viridans* (fiebre y neutropenia en niños con alto riesgo de desarrollar esta infección) o en pacientes clínicamente inestables.

Una indicación del uso de la vancomicina en pediatría es el tratamiento empírico de la meningitis aguda de probable etiología bacteriana, si no se puede descartar *S. pneumoniae* como posible agente etiológico y ante la posibilidad de alta resistencia a penicilina o cefalosporinas de tercera generación en el líquido cefalorraquídeo, incluso con tratamiento concomitante con dexametasona.

En estas situaciones la vancomicina debe administrarse en dosis de 60 mg/kg/día y han de monitorizarse los niveles para intentar mantener valles de 15-20 mcg/ml (puede considerarse una dosis de carga de 25-30 mg/kg). La monitorización de los niveles de vancomicina también está indicada en pacientes con riesgo de nefrotoxicidad por otras causas concomitantes, en tratamientos prolongados (más de 3-5 días) o en infecciones por bacterias con $MIC \geq 1$ mcg/ml. La medición del pico de vancomicina en general no es una práctica muy recomendada.

Un signo de toxicidad es el síndrome del hombre rojo. Si se observa, debe considerarse realizar una infusión más lenta y premedicar con antihistamínicos.

Macrólidos

En pediatría (2, 4) se han empleado indiscriminadamente los de nueva generación (claritromicina y azitromicina) dados su buena tolerancia, buen sabor y la facilidad de dosificación, lo que ha provocado un aumento de resistencias de múltiples bacterias comunes hasta en un 20-30% de los casos. Así, en el momento actual no han de usarse para el tratamiento de FAA bacteriana y sólo en determinadas ocasiones deberían utilizarse para el tratamiento de la OMA, las infecciones de piel o la neumonía típica (10). En caso de alergia a β -lactámicos, para estas indicaciones una buena alternativa es la clindamicina. Los macrólidos están indicados en ciertas infecciones menos comunes, como el tratamiento o la profilaxis de infecciones por *Bordetella*, la adenitis por arañazo de gato (azitromicina) o la infección por algunas

micobacterias atípicas (claritromicina o azitromicina). La azitromicina es el macrólido preferido en menores de 1 mes.

En cuanto a las RA, las más comunes son digestivas: náuseas, vómitos, diarreas, candidiasis oral, etc. Se ha observado coloración de la lengua, así como de los dientes, en pacientes tratados con claritromicina. Esta coloración desaparece normalmente con una limpieza dental realizada por un profesional. La eritromicina se ha asociado a estenosis hipertrófica del píloro en los menores de 6 semanas (se debe evitar).

Quinolonas (8)

En general están contraindicadas en menores de 18 años.

Existen unas posibles indicaciones aprobadas por la AEMyPS (11) y por la FDA (12):

- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística causada por *P. aeruginosa*.
- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis.
- Enteritis por bacterias multirresistentes (p.e., *Shigella*).
- Otitis media crónica: con frecuencia, *Pseudomonas* está implicada.
- Carhunco por inhalación.
- Infecciones graves en niños y adolescentes.

Se recomienda la utilización de fluoroquinolonas (FQ) en niños con infecciones graves y fibrosis quística. Las FQ con las que se tiene más experiencia en pediatría son el ciprofloxacino y el levofloxacino, que han demostrado ser bien tolerados y no producir artropatía en estos pacientes (13). Asimismo, son efectivas cuando se administran por vía oral en el tratamiento de unas infecciones que, de otra manera, precisarían tratamiento parenteral. Se ha

visto que se asocian a un riesgo aumentado de tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles. Por todo ello, la FDA recomienda que el uso de FQ en niños se justifica: si el tratamiento parenteral no es adecuado y no existe otro tratamiento oral y en infecciones por microorganismos multirresistentes, como algunas *Pseudomonas* y cepas de *Mycobacteria*, para los que no existen otros tratamientos orales. La FDA (al igual que la AEMyPS) aprueba el uso de FQ en menores de 18 años con infecciones del tracto urinario (ITU) complicadas y pielonefritis y en el tratamiento postexposición de ántrax inhalado. Por otro lado, considera la posibilidad de utilizarlas en la otitis media supurativa crónica o la externa maligna por *P. aeruginosa*, en la osteomielitis aguda o crónica por *P. aeruginosa*, en la exacerbación de una infección respiratoria por *P. aeruginosa* en la fibrosis quística para el tratamiento ambulatorio, en infecciones por bacilos G (-) resistentes en niños inmunocomprometidos, en la gastroenteritis por bacterias resistentes, como *Shigella* o *Salmonella*, *Vibrio cholerae* o *Campylobacter*, en infecciones graves por bacterias multirresistentes o en niños con alergia a otros antibióticos.

En cuanto a las RA más comunes, son las siguientes:

CIPROFLOXACINO

- Alteraciones GI: náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia y anorexia.
- Alteraciones del SNC: mareo, cefalea, astenia, agitación y temblor y confusión.

LEVOFLOXACINO

- Alteraciones GI: náuseas y diarrea.

Hay que tener precaución en los pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), insuficiencia renal, historial de epilepsia y/o demencia, pues puede producir reacciones de fotosensibilidad, colitis pseudomembranosa y tendinitis.

Tetraciclinas (8)

En general pueden producir decoloración dental en menores de 8 años.

El grado de decoloración depende del tiempo de tratamiento (especialmente, si es superior a dos semanas) y de la dosis recibida (el total de ésta parece ser el factor más importante).

Su uso puede justificarse en: *Ehrlichia*, fiebre manchada de las Montañas Rocosas y otras rickettsiosis graves, infecciones por espiroquetas, cólera y ántrax.

El riesgo de tinción o decoloración dental parece relacionado con la unión de estos antibióticos y sus metabolitos a la dentina del diente en formación. La odontogénesis se ha completado a los 8 años y por ello a partir de esa edad las tetraciclinas no producen esta toxicidad. La doxiciclina es la tetraciclina más segura en este sentido. Junto a su menor toxicidad dental, parece que también influye su dosificación (se administra c/12-24 horas, mientras que el resto de las tetraciclinas se dan c/6-8 horas, lo que parece ser más tóxico).

Una indicación frecuente en nuestro medio es la fiebre botonosa mediterránea, ya que se ha visto que tratamientos de 1-3 días pueden ser muy efectivos (2-4 mg/kg/día v.o. c/12-24 horas). Dado que la toxicidad parece depender del tiempo de tratamiento, estas pautas cortas no parecen producir efectos adversos reseñables.

Entre las RA más comunes están las GI, como náuseas, gastralgia, diarrea, anorexia, glositis y enterocolitis, y la candidiasis genital. Hay que tener precaución en la insuficiencia hepática (IH) y el alcoholismo crónico. Puede producir reacciones de fotosensibilidad y colitis pseudomembranosa. En pacientes tratados con regímenes terapéuticos completos se ha comunicado abombamiento de las fontanelas en niños e hipertensión intracraneal benigna en adultos.

A diferencia de otras tetraciclinas, no se necesita ajustar la dosis en IR.

Glicilciclinas: tigeciclina

No se recomienda el uso de tigeciclina en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia (11).

Lincosamidas: clindamicina

La clindamicina es un antibiótico de mucha utilidad en pediatría, especialmente como fármaco de segunda elección. La única presentación disponible es en cápsulas y, aunque pueden abrirse y dosificarse, los lactantes y los niños pequeños la toleran muy mal, especialmente debido a su desagradable sabor. Algunas indicaciones son: las infecciones ORL (especialmente causadas por neumococos resistentes a la penicilina, aunque un tercio es también resistente a la clindamicina), las neumonías, las infecciones de la piel y de los tejidos blandos, las infecciones osteoarticulares y las infecciones intraabdominales. Se debe utilizar en combinación con otros antibióticos si se sospecha que hay bacilos G (-) implicados. En caso de infección invasiva grave por *S. pyogenes* (shock tóxico o fascitis necrotizante) hay que considerar la opción de asociarla a β-lactámicos.

No se prevén problemas específicamente pediátricos en este grupo de edad; no obstante, no se recomienda el uso de la forma oral en niños menores de 1 mes por la falta de experiencia clínica. Se aconseja un adecuado control de las funciones orgánicas cuando se administra fosfato de clindamicina en lactantes. Salvo estricto criterio médico, no debe usarse este medicamento en recién nacidos, especialmente en prematuros (2, 4, 10).

En cuanto a las RA más comunes se encuentran las GI, como la diarrea, que es el efecto secundario más frecuente, la colitis pseudomembranosa, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia y sabor metálico después de la administración por vía intravenosa de dosis altas.

También puede producir reacciones de hipersensibilidad (erupciones exantemáticas).

Nitromidazoles: metronidazol

El metronidazol (2, 4, 10) es un anaerobicida y antiparasitario con el que se tiene bastante experiencia en pediatría. Desde el punto de vista anaerobio su actividad es comparable a la de los β -lactámicos-inhibidores de la β -lactamasa, por lo que su utilidad está más restringida. Se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la giardiasis (5 días) y la amebiasis (10 días en la disentería).

En cuanto a las RA más comunes se encuentran las GI, como náuseas, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico y dolor epigástrico. También produce alteraciones genitourinarias, como cistitis, poliuria, oscurecimiento de la orina, incontinencia urinaria, candidiasis genital, vaginitis y sequedad vaginal.

Hay que tener precaución con: IH, encefalopatía hepática, convulsiones, epilepsia, historial de discrasias sanguíneas y neuropatía periférica.

Oxazolidinonas: linezolid

El linezolid puede estar indicado en pediatría en infecciones causadas por bacterias G (+) resistentes, especialmente *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, aunque, a diferencia de la FDA, la AEMyPS no lo contempla (indicación fuera de ficha técnica, antiguo uso compasivo). Es una buena opción en niños que han de recibir tratamiento domiciliario de este tipo de infecciones. Existen casos de meningitis tratadas con éxito. La toxicidad hematológica (trombocitopenia y anemia) y neuropática (neuritis óptica y polineuritis en tratamientos prolongados) parece menos frecuente que en adultos, pero conviene monitorizar los tratamientos de más de 2 semanas (14).

Entre las RA más frecuentes están: diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefaleas y candidiasis oral y vaginal.

Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (algunos quesos, vino tinto, cerveza y soja), ya que produce una inhibición débil y re-

versible de la monoaminoxidasa (especialmente de la isoenzima B); tampoco deben estar en tratamiento con adrenérgicos, serotoninérgicos o inhibidores de la recaptación de serotonina.

Lipogluco péptidos: daptomicina

En cuanto al uso de la daptomicina, se tiene poca experiencia en niños, especialmente en menores de 12 años, donde parece que el aclaramiento puede ser mayor. No está recomendado su empleo en niños y adolescentes menores de 18 años. Un estudio retrospectivo (15) mostró una resolución de la bacteriemia en seis o siete niños con fracaso utilizando diferentes combinaciones de antibióticos sin que se observaran efectos adversos. No está indicada para el tratamiento de la neumonía.

Polimixinas: colistimetato de sodio

El colistimetato de sodio está indicado para el tratamiento, mediante nebulización, de la colonización e infección pulmonar causada por cepas sensibles de *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. Con el empleo del colistimetato en niños se va adquiriendo cada vez más experiencia y parece un antibiótico bien tolerado (3% de nefrotoxicidad) y eficaz en pediatría (8).

Entre las RA más frecuentes destacan la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad.

Hay que tener precaución en pacientes con IR y porfiria.

Sulfamidas: trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)

El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) se usó mucho en pediatría para el tratamiento de infecciones respiratorias, ORL e ITU pero en la actualidad se recomienda su uso sólo si se conoce la sensibilidad del microorganismo, dada la alta prevalencia de resistencias. *S. aureus* continúa siendo muy sensible y puede ser una buena alternativa en caso de infección por esta bacteria. No cubre *S. pyogenes*, por lo que no debe utilizarse de forma empírica en infecciones graves de la piel u osteoarticulares (4).

Entre las RA más frecuentes destacan las GI, náuseas, vómitos y anorexia, y las sanguíneas, principalmente leucopenia, neutropenia y trombopenia.

El tratamiento debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta algún episodio de erupción extensa o palidez cutánea, fiebre o hemorragias.

Misceláneo: nitrofurantoina

Se usa para el tratamiento de ITU baja y el tratamiento profiláctico de ITU.

Entre las RA más frecuentes están las GI, reacciones de hipersensibilidad, hepatitis y polineuritis en pacientes con IR.

Interacciona con las quinolonas de primera generación y colorea la orina de naranja.

Hay que tener precaución en pacientes con déficit de G6PDH.

Antifúngicos

El antifúngico sistémico más utilizado en pediatría es la anfotericina B liposomal, que tiene el mismo espectro de acción que la sal desoxicolato, no disponible en la actualidad. Su indicación es el tratamiento de las micosis sistémicas graves, que puede ser empírico en pacientes con neutropenia grave, por procesos hematológicos o inmunosupresores. También resulta de elección en la leishmaniasis visceral. Se tolera mejor que la sal convencional y entre sus RA están: hipotensión, taquicardia, fiebre, exantema, alteraciones GI y hepáticas y alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia).

Dentro del grupo de las equinocandinas la caspofungina está indicada en ficha técnica para niños mayores de 1 año en el tratamiento de candidiasis invasora, aspergilosis invasora refractaria a otros tratamientos (anfotericina B, formulaciones de lípidos de anfotericina B y/o itraconazol) y tratamiento empírico de infecciones fúngicas presuntas (*Aspergillus*, *Candida*) en pacientes pediátricos neutropénicos y con fie-

bre. Entre sus RA destacan las alteraciones GI, anemia, flebitis, cefaleas, alteraciones cutáneas, fiebre y taquicardia. Hay que utilizarla con precaución asociada a tracolimus y ciclosporina.

La micafungina es la última equinocandina incorporada a la terapéutica y está indicada en el tratamiento de la candidiasis invasiva en la edad pediátrica y en neonatos. Puede ser una alternativa en caso de contraindicación, intolerancia o falta de respuesta a azoles y a la anfotericina B liposomal.

Entre sus RA destacan: elevación de transaminasas, mucho más importante en niños que en adultos, alteraciones GI y hepatobiliares, flebitis, cefalea, taquicardia, hipertensión, trombocitopenia, erupción cutánea y reacciones alérgicas. Se ha descrito el posible riesgo de tumores hepáticos.

Es importante indicar que las *Candida* sp implicadas en las infecciones fúngicas invasoras en niños suelen ser distintas a las del adulto, con mayor incidencia de *C. parapsilosis*, lo que se debe tener en cuenta a la hora de seleccionar el antifúngico.

Dentro del grupo de antifúngicos triazólicos el fluconazol es el único con aprobación en neonatos y otras edades pediátricas. Está indicado en candidiasis orofaríngeas, mucocutáneas y sistémicas y suele utilizarse en la profilaxis de la candidiasis neonatal en prematuros de alto riesgo (17), así como en el tratamiento empírico. Además de ser activo frente a muchas especies de *Candida*, también lo es frente a *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, etc. Presenta una buena absorción oral y difusión satisfactoria al líquido cefalorraquídeo en caso de meningitis. El itraconazol no dispone de experiencia de uso en niños, aunque en la práctica clínica en ocasiones se emplea en la profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos de riesgo. Presenta mejor biodisponibilidad oral la solución que las cápsulas. El voriconazol está aprobado en niños de 2-12 años para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y otras infecciones fúngi-

cas sistémicas. Presenta menor biodisponibilidad en niños que en adultos (18).

Como RA del fluconazol se describen trastornos GI, cefaleas y reacciones de hipersensibilidad. El itraconazol produce náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, alteraciones hepáticas y se han comunicado casos de neuropatía periférica. El voriconazol tiene un amplio perfil de efectos adversos, como visión borrosa, alteraciones de la percepción visual y de los colores, así como fofobia. Las alteraciones hepáticas y la colestasis pueden resultar graves. Otros efectos adversos descritos son toxicodermia, fiebre, náuseas y vómitos. Causa además toxicidad renal, posiblemente relacionada con el excipiente ciclodextrina de la presentación parenteral (19).

Antiparasitarios

En los últimos años está dándose en nuestro medio un aumento casi exponencial de la población inmigrante, de los niños procedentes de adopción internacional y de los viajeros a países tropicales y en vías de desarrollo. Por estos motivos es fundamental conocer la patología infecciosa importada; la malaria o paludismo es la enfermedad importada más importante, considerada la cuarta causa de mortalidad infantil en el mundo, después de la patología perinatal, las infecciones respiratorias y la diarrea (9, 16, 20, 21).

CLOROQUINA

Se emplea para la profilaxis y el tratamiento de la malaria sensible a cloroquina, especialmente por *Plasmodium ovale*, *malariae* y *vivax*.

Entre las RA más frecuentes están: alteraciones GI, visión borrosa, alteraciones neurológicas y fotosensibilidad.

Está contraindicada en psoriasis, porfiria y úlcera gástrica.

PRIMAQUINA

Se utiliza para la profilaxis y el tratamiento de hipnozoitos de *P. ovale* y *vivax*.

Puede ocasionar alteraciones GI y problemas hematológicos.

Previamente se realizan niveles de G6PDH y, si existe déficit total, no se ha de usar primaquina. Si el déficit es parcial puede emplearse modificando la dosis y prolongando el tratamiento (0,9 mg/kg en dosis semanal, con un máximo de 45 mg/semana durante 8 semanas).

ATOVACUONA

Se usa para la profilaxis y el tratamiento de *Pneumocystis jirovecii* (formas vegetativas y quistes). También es activa frente a *Plasmodium*, *Babesia* y *Toxoplasma gondii*. Entre las RA más frecuentes están: náuseas, erupción y prurito. Además, pueden aparecer: anemia, neutropenia, hiponatremia, insomnio, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas, etc.

ATOVACUONA/PROGUANIL

Se emplea para la profilaxis y el tratamiento de hipnozoitos de *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina.

Entre las RA más frecuentes están: dolor abdominal y diarrea, náuseas, vómitos y cefalea, hipersensibilidad, anemia, hiponatremia, insomnio y mareo.

MEFLOQUINA

Se usa para el tratamiento y la profilaxis de *P. falciparum* resistente a cloroquina.

Ocasiona alteraciones GI, como náuseas, vómitos y dolor abdominal, mareo, cefaleas, alteraciones del equilibrio y trastornos del sueño, alteraciones neuropsiquiátricas, bradicardia, arritmia y rash.

Está contraindicada en personas con antecedentes de epilepsia, trastornos psiquiátricos y en el tratamiento con antidepresivos o ansiolíticos.

PENTAMIDINA

Se emplea para el tratamiento y la profilaxis de *P. jirovecii* y leishmaniasis visceral y mucocutánea.

nea. Puede ocasionar hematuria, alteraciones cardiovasculares, trastornos hematológicos, mareo, hipoglucemia e hipersensibilidad y tos y broncoespasmo si se inhala.

PIRIMETAMINA

Asociada a la sulfadiazina constituye el tratamiento de elección de la toxoplasmosis excepto en las embarazadas. Entre las RA están las discrasias sanguíneas y para su prevención se aconseja administrar ácido fólico. También produce reacciones de hipersensibilidad, trastornos GI y reacciones de eosinofilia.

PIRIMETAMINA/SULFADOXINA

Sirve para el tratamiento de *P. falciparum* resistente a cloroquina.

Debe administrarse con ácido fólico. Puede ocasionar molestias GI y discrasias sanguíneas. Tiene actividad sinérgica con la dapsona y las sulfonamidas pero con riesgo de dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, motivo por el cual no se utiliza para la profilaxis del paludismo.

BENZIMIDAZOL

Se utiliza para la enfermedad de Chagas. Puede dar lugar a alteraciones GI y neurológicas.

QUININA

Sirve para el tratamiento de *P. falciparum* resistente a cloroquina (asociado a doxiciclina o clindamicina).

Puede ocasionar trastornos GI y neurológicos (cinchonismo: cefalea, alteraciones visuales y mareo), arritmias (si la infusión se realiza en menos de 2 horas; menos que con la quinidina), mialgias, nefrotoxicidad, hemólisis y pancitopenia y está contraindicada en el déficit de G6PDH.

IVERMECTINA

Se emplea en la estrogiloidosis, oncocercosis, filariasis linfática y pediculosis y escabiosis resistentes. Puede ocasionar fiebre, reacción cutánea, cefalea, artralgias, taquicardia, somno-

lencia y alteraciones GI. También puede causar la reacción de Mazzoti (reacción de hipersensibilidad por la muerte de microfilarias). No se debe ingerir comida durante 2 horas después de tomarla.

PRAZIQUANTEL

Sirve para la teniasis, esquistosomiasis, cisticercosis, hidatidosis, himenolepiasis y fascioliasis. Puede ocasionar trastornos GI, somnolencia, cefalea, hipersensibilidad y fiebre.

NICLOSAMIDA

Se usa para la teniasis y la himenolepiasis. Puede ocasionar náuseas, dolor abdominal y prurito. Es recomendable a partir de los 2 años.

MEBENDAZOL

Se emplea para la enterobiasis (oxiuros), tricuriasis, ascariasis, anquilostomiasis, capilariasis y triquinosis. Puede ocasionar alteraciones GI e hipersensibilidad. No se recomienda en menores de 2 años.

PARAMOMICINA

Sirve para infecciones intestinales por protozoos, amebiasis y cryptosporidiosis y la leishmaniasis cutánea. Puede ocasionar náuseas, vómitos y diarrea.

Antivíricos (22)

ACICLOVIR

Se utiliza para el tratamiento de encefalitis herpética y herpes genital y puede ser efectivo en gingivostomatitis herpética con efecto discreto en recurrencias herpéticas. También se usa para el tratamiento de la diseminación herpética en los pacientes inmunodeprimidos y se ha empleado en la profilaxis frente a la reactivación del herpes labial para la cirugía facial, radiación UV o exposición al sol. De forma profiláctica puede disminuir el número de recidivas del herpes ocular. Conviene utilizarlo de forma precoz en pacientes con riesgo de desarrollar varicela grave o en inmunodeprimidos y en la varicela neonatal adquirida entre el quinto día antes y dos después del parto. Hay que considerarlo en mayores de 12 años y

en los contactos intrafamiliares. Los pacientes con herpes zóster presentan una mejoría más rápida.

Puede causar alteraciones GI, exantema, cefalea y nefrotoxicidad. El efecto más grave es la neurotoxicidad, que es dosis-dependiente, con letargia, confusión, convulsiones y signos extrapiramidales que se resuelven al suspender la medicación.

CIDOFOVIR

No se ha establecido su eficacia y seguridad en pacientes menores de 18 años. Se utiliza en la retinitis por citomegalovirus en paciente VIH y sin alteración renal y también para tratar el virus herpes simple (VHS) y el de la varicela zóster (VVZ) resistentes a aciclovir. Hay poca experiencia en niños. Se ha usado en el tratamiento de adenovirus en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Puede producir insuficiencia renal irreversible (hay que emplearlo con probenecid y prehidratar), neutropenia, cefalea y alteraciones oculares, cutáneas y GI.

GANCICLOVIR/VALGANCICLOVIR (23, 24)

Sirve para el tratamiento y la prevención de la retinitis por CMV en pacientes con VIH. Ha mostrado utilidad en el tratamiento de CMV congénito. La infección por CMV es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados y aparece en el 0,3-0,6% de los recién nacidos en Europa. La gran mayoría se produce tras una primoinfección materna durante el embarazo. En este caso el 40% de los fetos se infecta y un 10% presenta síntomas al nacimiento. En más de la mitad de estos niños y en un 13% de los que nacen asintomáticos se desarrollan secuelas permanentes, especialmente hipoacusia neurosensorial y retraso mental. La sordera suele ser sensorial o grave, en un 60% es bilateral y puede progresar en los 6 años de vida. El tratamiento con ganciclovir intravenoso disminuye el riesgo de hipoacusia progresiva en los niños con infección sintomática y afectación del SNC, aunque de-

be administrarse intravenosamente durante 6 semanas.

El ganciclovir se ha evaluado en el tratamiento de CMV congénito en neonatos a dosis de 6 mg/kg c/12 horas i.v. durante 6 semanas. El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir con buena biodisponibilidad oral que puede ser una opción viable para el tratamiento prolongado de los niños con infección congénita por CMV. A pesar de no estar indicado en la ficha técnica para menores de 18 años, el documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (25) recomienda el uso del ganciclovir como tratamiento antivírico de la infección congénita por CMV en lactantes menores de 1 mes, con CMV congénito sintomático, con afectación del SNC o con enfermedad órgano-específica (neumonitis, trombocitopenia, etc.) si existe afectación multisistémica y riesgo vital y considera su utilización en neonatos sin afectación del SNC, monosintomáticos o con afectación leve, así como en lactantes entre 1 y 6 meses sintomáticos, con afectación del SNC, diagnosticados retrospectivamente.

Hay que usar el valganciclovir en las mismas indicaciones que el ganciclovir.

La RA más importante del ganciclovir es la mielosupresión: neutropenia, trombocitopenia y anemia. También puede producir dolor de cabeza, confusión, estado mental alterado, alucinaciones, pesadillas, ansiedad, etc.

FOSCARNET

Sirve para el tratamiento de la infección por CMV en pacientes inmunodeprimidos, incluidos CMV resistentes (sinergia con el ganciclovir). También se utiliza en la infección por VHS resistente a aciclovir. El foscarnet se deposita en huesos y cartílagos. Los datos en animales muestran que el depósito es mayor en animales jóvenes. Dado que la seguridad del foscarnet en niños no se ha investigado y tampoco su efecto sobre el desarrollo del esqueleto, sólo debe administrarse a niños

cuando el beneficio potencial supere los posibles riesgos. Según el documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (25) hay que considerar la posibilidad de usarlo como tratamiento antivírico de la infección congénita por CMV en lactantes sintomáticos con afectación del SNC, si no puede emplearse ganciclovir o valganciclovir, especialmente si el paciente presenta coriorretinitis activa.

La RA más importante del foscarnet es la nefrotoxicidad. Puede producir molestias abdominales, alteraciones neurológicas (cefaleas, neuropatías, convulsiones y temblor), insuficiencia renal y alteraciones electrolíticas.

OSELTAMIVIR (11)

Sirve para la prevención y el tratamiento de la gripe A.

TRATAMIENTO DE LA GRIPE

Se emplea en pacientes mayores de 1 año que presentan los síntomas característicos de la gripe cuando el virus influenza está circulando en la población. Se ha demostrado su eficacia cuando el tratamiento se inicia en el período de 2 días tras la aparición de los primeros síntomas. Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue por el virus influenza A.

PREVENCIÓN DE LA GRIPE

Se usa para la prevención postexposición en pacientes mayores de 1 año tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente cuando el virus influenza está circulando en la población.

El oseltamivir está indicado en la profilaxis y el tratamiento de niños menores de 1 año durante un brote pandémico de gripe. Puede ocasionar náuseas, vómitos, insomnio y vértigo.

AMANTADINA

Hasta el año 2006 se utilizaba en el tratamiento y la profilaxis de infecciones causadas por el

virus influenza A, pero debido a la aparición de resistencias en el momento actual no se recomienda su uso.

ADMINISTRACIÓN DE ANTIINFECCIOSOS EN PEDIATRÍA

En este apartado se hace un breve resumen en forma de tabla (tabla 2) de las posibles vías de administración de los antiinfecciosos descritos, incorporando algunos consejos prácticos que ayuden a optimizarla (9, 26, 27).

A pesar de que la vía inhalatoria no está aprobada en la mayoría de los fármacos, a excepción de la colistina/colistimetato sódico y la tobramicina sin sulfitos, en la práctica clínica se utiliza para prevenir y tratar infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística, bronquiectasias e inmunodeprimidos, así como en traqueo-bronquitis y neumonías en pacientes con ventilación mecánica. Es una vía de administración controvertida y sólo se dispone de recomendaciones en cuanto a posología, duración de tratamientos y formas de preparación que proporcionen una fórmula óptima para su uso.

En ocasiones se necesita la administración cerebroespinal para hacer llegar al SNC los fármacos que no atraviesan la barrera hematoencefálica; no obstante, son muy escasas las fuentes bibliográficas que lo documentan, a pesar de lo cual resulta una práctica bastante generalizada.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Como en cualquier otra área de conocimiento, puede suponer una oportunidad de mejora en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en el paciente pediátrico. Consiste en la colaboración con otros profesionales sanitarios y con el paciente en el diseño de un plan farmacoterapéutico seguro y efectivo identificando, resolviendo y previniendo problemas relacionados con la medicación y la comorbilidad asociada (28).

Desde nuestro ámbito de actuación el Servicio de Farmacia puede realizar tareas de atención

ANTIBIÓTICO	ORAL	PARENTERAL			
		i.m.	i.v. DIRECTA	PERFUSIÓN i.v.	OTRAS VÍAS
Penicilinas					
Penicilina G sódica	---	Sí	No	15-30 min Máx. 6 horas	---
Penicilina V	Ayunas	---	---	---	---
Penicilina benzatina	---	Sí	No	No	---
Amoxicilina	Con alimentos si hay intolerancia intestinal	---	---	---	Inhalatoria
Ampicilina	Ayunas	Sí (dolorosa)	10-15 min	30-60 min	---
Cloxacilina	Ayunas	Sí	Sí	20-30 min	---
Amoxi-clavulánico	Con alimentos si hay intolerancia intestinal	No	Sí (no prematuros)	30 min	---
Piperacilina-tazobactam	---	No	Sí	20-30 min	---
Cefalosporinas					
Cefazolina	---	Sí	Sí	20-40 min	---
Cefalexina	Ayunas	---	---	---	---
Cefadroxilo	Ayunas	---	---	---	---
Cefuroxima	Con alimentos	Sí (dolorosa)	Sí	20-40 min	---
Cefaclor	Ayunas	---	---	---	---
	Con alimentos si hay intolerancia intestinal	---	---	---	---
Cefixima	Con alimentos	---	---	---	---
Cefotaxima	---	Sí	Sí	20-40 min	Inhalatoria
Ceftriaxona	---	Sí	Sí	20-40 min	---
Ceftazidima	---	Sí	Sí	20-40 min	Inhalatoria
Carbapenes y monobactamas					
Meropenem	---	No	Sí	15-30 min	Inhalatoria
Imipenem-cilastatina	---	Sí	No	30-60 min	Inhalatoria
Ertapenem	---	Sí	No	30 min	---
Aztreonam	---	Sí	Sí	20-60 min	Inhalatoria
Aminoglucósidos					
Gentamicina	---	Sí (elección)	No	20-30 min	Inhalatoria Intratecal-intraventricular
Tobramicina	---	Sí (elección)	No	20-60 min	Inhalatoria Intratecal-intraventricular
Amikacina	---	Sí (elección)	No	20-60 min (1-2 horas en neonatos y lactantes)	Inhalatoria Intratecal-intraventricular
Glucopéptidos					
Vancomicina	Sí	No	No	60 min	Inhalatoria Intratecal, intraventricular
Teicoplanina	---	Sí	Sí	20-30 min	Intratecal, intraventricular

Tabla 2. Administración de antiinfecciosos (7, 11, 25, 26)

ANTIBIÓTICO	ORAL	PARENTERAL			
		i.m.	i.v. DIRECTA	PERFUSIÓN i.v.	OTRAS VÍAS
Macrólidos					
Eritromicina	Ayunas; si hay intolerancia GI, administrar con alimentos	No	No	30-60 min	---
Claritromicina	Con alimentos	No	No	60 min	---
Azitromicina	Sin alimentos	No	No	1-3 h	---
Quinolonas					
Ciprofloxacino	Ayunas; si hay intolerancia GI, administrar con alimentos	No	No	30-60 min	---
Levofloxacino	Con las comidas o en ayunas	No	No	1 h	Intratecal, intraventricular Lactantes: 0,3-0,4 mg/24 h * Niños: 0,5-1 mg/24 h
Tetraciclinas					
Doxicilina	Con alimentos. Incorporar al paciente para evitar la esofagitis. Acompañar de un vaso grande de agua	No	No recomendado	1-4 h	---
Gliciliclinas					
Tigeciclina	---	No	No	30-60 min	---
Lincosamidas					
Clindamicina	Con alimentos. Administrar con un vaso de agua para prevenir la irritación esofágica	Sí (no más de 600 mg en dosis única por esta vía)	No	10-60 min	---
Nitromidazoles					
Metronidazol	Ayunas; administrar con alimentos si hay intolerancia GI	No	No	20-30 min	---
Oxazolidinonas					
Linezolid	Con las comidas o en ayunas	No	No	30-120 min	---
Lipoglucopeptido					
Daptomicina	---	No	No	30 min	---
Polimixinas					
Colistimetato de sodio	----	----	Admon 3-5 min	30 min	Inhalatoria, intratecal, intraventricular 10.000-20.000 UI/24 h

 Tabla 2 (cont.). *Administración de antiinfecciosos (7, 11, 25, 26)*

ANTIBIÓTICO	ORAL	PARENTERAL			
		i.m.	i.v. DIRECTA	PERFUSIÓN i.v.	OTRAS VÍAS
Sulfamidas					
TMP-SMX	Después de las comidas con un vaso de agua	No	No	60-90 min	---
Antifúngicos					
Anfotericina B liposomal	---	No	No	1-2 h (en neonatos y lactantes)	Inhalatoria
Caspofungina	---	No	No	60 min	---
Micafungina	---	No	No	60 min	---
Fluconazol	En ayunas o con alimentos si hay intolerancia intestinal	No	No	30-60 min	---
Itraconazol	Tras alimentos Sin antiácidos	No	No	30-60 min	---
Voriconazol	Ayunas	---	---	1-2 h Máx. 3 mg/Kg/h	---
Antiparasitarios					
Cloroquina	Con alimentos disminuye la intolerancia GI	Sí	No	Sí	Rectal, s.c.
Primaquina	Con alimentos disminuye la intolerancia GI	---	---	---	---
Atovacuona	Ingerir con alimentos grasos	---	---	---	---
Atovacuona/proguanil	Con alimentos o bebida láctea	---	---	---	---
Mefloquina	Tragar enteros con algo de líquido	---	---	---	---
Pentamidina	---	Sí	No	Sí	Inhalatoria
Primetamina	Con alimentos disminuye la intolerancia GI	---	---	---	---
Benzimidazol	---	---	---	---	---
Quinina	---	No	No	Sí Dosis de carga en 1-2 h Perfusión i.v. continua de 0,02 mg/kg/min hasta que se pueda iniciar la v.o.	---
Ivermectina	Sin alimentos	---	---	---	---
Praziquantel	Con alimentos	---	---	---	---

 Tabla 2 (cont.). *Administración de antiinfecciosos (7, 11, 25, 26)*

ANTIBIÓTICO	ORAL	PARENTERAL			
		i.m.	i.v. DIRECTA	PERFUSIÓN i.v.	OTRAS VÍAS
Niclosamida		---	---	---	---
Mebendazol	Con alimentos disminuye la intolerancia GI	---	---	---	---
Paromomicina	Con alimentos	Sí			
Antivíricos					
Aciclovir		No	No	> 1 hora	
Cidofovir	---	No	No	1 h	---
Ganciclovir	---	No	No	1 h	---
Valganciclovir	Administrar con alimentos	---	---	---	---
Foscarnet	---	No	No	Vía periférica: dilución 1:1 Vía central: usar sin diluir. Adm en 1 h	---
Oseltamivir	Administrar con alimentos	---	---	---	---

* Puede provocar irritación meníngea. No es muy recomendable.

Tabla 2 (cont.). *Administración de antiinfecciosos (7, 11, 25, 26)*

farmacéutica en el área de enfermedades infecciosas en distintos niveles de asistencia (hospitalaria y extrahospitalaria) planteadas como actividades de tipo general, dirigidas a la optimización de la terapéutica antiinfecciosa, o de tipo individual, sobre los pacientes en tratamiento antiinfeccioso.

En un modelo de atención farmacéutica general se pueden establecer las siguientes propuestas:

1. Especialización de un farmacéutico en pediatría y/o enfermedades infecciosas pediátricas que realice el seguimiento y la validación de la prescripción de antiinfecciosos. En un estudio realizado en California cuyo objetivo era describir los errores de medicación y los efectos adversos detectados por farmacéuticos clínicos pediátricos se puso de manifiesto su efectividad para prevenir errores de prescripción, identificando los antibióticos como uno de los

grupos de medicamentos más frecuentemente implicados (29).

2. Integración del farmacéutico en el equipo asistencial pediátrico para llevar a cabo una información activa al equipo médico y de enfermería mediante la asistencia a sus sesiones y reuniones de trabajo, incorporándose al pase de visita, evaluando el tratamiento en cuanto a necesidad, indicación y seguridad y documentando en la historia clínica sus intervenciones como medio de comunicación con los demás profesionales sanitarios. Aunque la prescripción de antiinfecciosos puede hacerse desde cualquier área de asistencia del paciente pediátrico, pueden seleccionarse para iniciar actividades de atención farmacéutica la Unidad de Infecciosos o Infectología pediátrica, Cuidados intensivos pediátricos y Neonatología.

3. Participación en la selección y evaluación de antiinfecciosos dentro del marco de la Comi-

sión de Farmacia y Terapéutica: estudio de los antiinfecciosos para su inclusión y/o exclusión de la Guía Farmacoterapéutica del Hospital y establecimiento de las condiciones de uso en la población pediátrica. Esta labor debe ser multidisciplinar y compartida por todos los profesionales implicados en el tratamiento del paciente.

4. Colaboración en la elaboración de protocolos de utilización y política de antiinfecciosos dentro del marco de la Comisión de Infecciones.

5. Estandarización con el personal de enfermería en la administración de antiinfecciosos (orales y parenterales), interacciones con alimentos, tabla de diluciones y estabilidades, etc.

6. Promoción de estrategias de prevención de errores de medicación: prescripción electrónica de medicamentos, automatización de la dispensación, distribución en dosis unitarias, normalización de las técnicas de administración, etc. (30).

7. Colaboración junto con otros profesionales en el desarrollo de proyectos de investigación.

Las actividades de atención farmacéutica en el entorno del paciente pueden realizarse durante el ingreso en la planta de hospitalización, al alta hospitalaria y como pacientes externos cuando precisen alguna prestación de los Servicios de Farmacia. Se detallan las siguientes:

1. Durante el ingreso el seguimiento farmacoterapéutico valorará:

- Indicación adecuada según criterios definidos en los protocolos terapéuticos vigentes, localización de la infección, gravedad, microorganismo aislado y sensibilidad microbiológica.
- Adecuación de dosis y pautas posológicas a la indicación y situación clínica del paciente y duración del tratamiento.

- Dosificación de antiinfecciosos en situaciones especiales (insuficiencia renal, cálculo de ajustes de dosis, pacientes obesos, etc.).

- Monitorización y seguimiento de los antiinfecciosos de estrecho margen terapéutico, como los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y tobramicina), glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), antifúngicos (voriconazol) y antivíricos no antirretrovirales (ganciclovir). En todos la concentración máxima (pico) alcanzada tras una dosis está relacionada con la eficacia y la mínima (valle) inmediatamente antes de una dosis con el efecto tóxico. El farmacéutico puede optimizar la toma de muestras y los intervalos de administración que permitan realizar una interpretación de resultados que garantice un consejo farmacoterapéutico adecuado. Los pacientes pediátricos constituyen un grupo de población diana en el que la monitorización de determinados fármacos está justificada, con una buena relación coste/beneficio (31).

- Terapia secuencial, promoviendo la utilización de la vía de administración oral en cuanto esté disponible cuando se manejen antiinfecciosos con buena disponibilidad por esta vía.

2. Al alta hospitalaria el farmacéutico colaborará con el equipo clínico en la adecuación a los parámetros de prescripción en Atención Primaria y realizará las siguientes actividades de atención farmacéutica:

- Entrevista con los pacientes, padres o cuidadores para informar sobre el tratamiento, fomentando la adherencia y explicando la importancia de su cumplimiento no sólo para su efectividad, sino para la prevención de resistencias. Se debe integrar al niño, si es posible, empleando un lenguaje claro y ayudándose de folletos informativos apropiados a la edad pediátrica.
- Entrega de información escrita sobre el plan farmacoterapéutico al alta e información so-

FÓRMULA MAGISTRAL	COMPOSICIÓN	DATOS DE INTERÉS	INDICACIÓN
Cloroquina fosfato 25 mg/ml suspensión	Cloroquina fosfato 2,5 g Vehículo suspensiones c.s.p. 100 ml	Proteger de la luz Refrigerar Estabilidad: 1 mes	Antimalárico
Dapsona 5 mg/ml suspensión	Dapsona 500 mg Agua conservans 30 ml Ácido cítrico al 25% 5 gotas Jarabe simple c.s.p. 100 ml	Proteger de la luz Refrigerar Estabilidad: 3 meses	Dermatitis herpetiforme Lepra Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
Levofloxacinó 50 mg/ml suspensión	Levofloxacinó 3 g Ora-plus 30 ml Ora-sweet 30 ml	Proteger de la luz Estabilidad: 2 meses	Infección por gérmenes sensibles Tuberculosis multirresistentes
Pirimetamina 2 mg/ml suspensión	Pirimetamina 200 mg Jarabe simple c.s.p. 100 ml	Proteger de luz y aire Refrigerar Estabilidad: 3 meses	Toxoplasmosis congénita
Sulfadiazina 100 mg/ml suspensión	Sulfadiazina 10 g Agua conservans c.s.p. 100 ml	Proteger de la luz Refrigerar Estabilidad: 7 días	Toxoplasmosis congénita
Vancomicina 10 mg/ml solución	Vancomicina 500 mg Agua conservans 25 ml Jarabe simple 25 ml	Proteger de luz y aire Refrigerar Estabilidad: 2 meses	Colitis pseudomembranosa Enterocolitis estafilocócica Diarrea asociada a antibióticos

Tabla 3. Fórmulas magistrales líquidas orales (37, 38)

bre medicamentos prescritos, incluida la indicación, haciendo hincapié en todos los aspectos que pueden influir en una administración incorrecta, en la mejora de la tolerancia, en la aparición de efectos adversos, en la duración del tratamiento, etc.

- Dispensación de los medicamentos, si procede, según las condiciones de dispensación vigentes en cada momento. Entre los medicamentos antiinfecciosos utilizados en pediatría de dispensación hospitalaria están las cefalosporinas parenterales y el voriconazol en todas sus presentaciones.
- Elaboración de fórmulas magistrales pediátricas de los principios activos autorizados y de otros muchos necesarios para atender necesidades de adaptación a las dosificaciones pediátricas cuando no estén disponibles.
- Pacientes de fibrosis quística, donde el Servicio de Farmacia es responsable de la preparación y dispensación de los medicamentos necesarios, entre ellos los antiinfecciosos. Se formará tanto al paciente como a sus familiares en cuanto a la correcta conservación, manipulación y administración de los medicamentos, así como en la detección de problemas relacionados con la efectividad y seguridad del tratamiento. Existen folletos informativos sobre antiinfecciosos inhalados (anfotericina B liposomal) e intravenosos (ceftazidima, amikacina, etc.) (32).

En la tabla 3 se muestran algunas fórmulas magistrales de medicamentos antiinfecciosos disponibles en nuestro hospital.

3. Seguimiento del tratamiento antiinfeccioso de pacientes externos:

- Pacientes con tratamientos antiinfecciosos específicos: tuberculosis (etambutol, isoniazida y pirazinamida), micobacterias multirresistentes (cicloserina y levofloxacin), toxoplasmosis congénitas (pirimetamina, sulfadiazina, etc.) y profilaxis y tratamientos de infecciones fúngicas (voriconazol). En estos grupos existe la necesidad de adaptación a dosis pediátricas de determinados principios activos no disponibles en el mercado, lo que, unido a las dificultades de formulación, dispensación y/o financiación en el medio extrahospitalario, da una oportunidad de intervención en la optimización del tratamiento en la población pediátrica que no hay que desaprovechar.
- Una buena coordinación con el equipo multidisciplinar permite evaluar los aspectos relacionados con la selección del tratamiento y su efectividad, administración y adherencia. Los farmacéuticos de hospital tenemos un importante papel en esta área de la terapéutica pediátrica. El protagonismo de los Servicios de Farmacia depende de la preparación técnica de los profesionales, así como de la organización del trabajo. La formación específica en este campo es importante por la gran cantidad de cambios y novedades constantes desde el punto de vista farmacológico, microbiológico y diagnóstico.
- Como se ha ido exponiendo a lo largo del capítulo, la prescripción inadecuada de antiinfecciosos tiene repercusión negativa en la efectividad del tratamiento del paciente y en la sociedad, ya que puede dar lugar a un aumento de resistencias y a una disminución de los antiinfecciosos disponibles para el tratamiento de las infecciones, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad (31). Por ello las autoridades sanitarias, nacionales e internacionales, sensibles con el problema, ponen en marcha campañas para fomentar el uso seguro y responsable de antibióticos (33). El farmacéutico de hospital, como miembro integrante del equipo sanitario, desempeña un papel importantísimo para transmitir mensajes educativos en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Madrid. Campaña 2006 para el uso responsable de los antibióticos. [Acceso: marzo de 2011]. ¿Cómo afecta este problema a la población pediátrica? Disponible en: <http://www.antiobioticos.msc.es/>.
2. **Saavedra Lozano J.** Bases para la elección racional de un tratamiento antimicrobiano. [Monografía en internet]. Madrid. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico Guía ABE (V 1.0 2008). [Consultado en enero de 2011]. Disponible en: <http://www.guia-abe.es>.
3. **Guarch Ibáñez B, Buñuel Álvarez JC, López Bermejo A, Mayol Canals L.** El papel de la antibioterapia en sinusitis aguda. Revisión sistemática y metaanálisis. An Pediatr (Barc). 2011; 74 (3): 154-60. [Revista en internet]. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/>.
4. **Bradley JS, Long SS.** Principles of anti-infective therapy. En: Long SS (ed.). Principles and practice of pediatric infectious disease. 3.ª ed. Churchill Livingstone: Filadelfia; 2008. p. 1382-451.
5. **Manrique Martínez I, Cortijo Gimeno J. Farmacocinética.** Asociaciones de antimicrobianos. En: Manrique Martínez I, Saavedra Lozano J, Gómez Campderá JA, Álvarez Calatayud G. Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en urgencias pediátricas. 3.ª ed. Drug Farma: Madrid; 2010. p. 163-74.
6. **Neely MN, Reed MD.** Pharmacokinetic-pharmacodynamic basis of optimal therapy. En: Long SS (ed.). Principles and practice of pediatric infectious disease. 3.ª ed. Churchill Livingstone: Filadelfia; 2008. p. 1404-20.
7. **Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Moraga Llop FA, Oliveras Arenas M, Madrid Aris A, Hidalgo Albert, et al.** Antibacterianos. En: Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en pediatría 2010. 7.ª ed. 2010. p. 23-123.
8. **Pickering LK, Baker CJ, Howe LC, Miller TR.** Antibacterianos. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA (eds.). Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría. 27.ª ed. Médica Panamericana: Buenos Aires; 2007. p. 809-63.
9. **Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E.** Guía de terapéutica antimicrobiana 2010. 19.ª ed. Antares: Barcelona; 2010. p. 46-183.
10. **Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric dosage handbook. 9.ª ed. Lexi Comp: Canadá; 2002-2003.

- 11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.** [Base de datos en internet]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
- 12. FDA.** Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs.htm>.
- 13. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R.** Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33: 194-200.
- 14. Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, Lee ZL, Yang WE, Huang YC.** Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 985-8.
- 15. Ardura MI, Mejías A, Katz KS, Revell P, McCracken GH, Jr, Sánchez PJ.** Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 1128-32.
- 16. González Martínez F, Santos Sebastian M, Saavedra Lozano J, Navarro Gómez ML, Hernández-Sampelayo Matos T.** Listado de fármacos antimicrobianos. En: Manrique Martínez I, Saavedra Lozano J, Gómez Campderá JA, Álvarez Calatayud G. *Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en urgencias pediátricas.* 3.ª ed. Drug Farma: Madrid; 2010. p. 209-54.
- 17. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Farina D.** The use of fluconazole in intensive care units. *Arch Dis Child.* 2009; 983-7.
- 18. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA.** Population pharmacokinetics analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 935-44.
- 19. Figueras Nadal C, Martínez Roig A.** Antifúngicos. En: Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. *Guía de antiinfecciosos en pediatría 2010.* 7.ª ed. 2010. p. 127-56.
- 20. García-López Hortelano M, García Ascaso MT, Mellado Peña MJ, Villota Arrieta J.** Patología infecciosa importada I: malaria. En: Junta Directiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). *Protocolos de infectología pediátrica.* 2009. p. 202-10.
- 21. Martínez Roig A, López-Vélez R, Díaz Menéndez M.** Antiparasitarios. Antipalúdicos. En: Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. *Guía de antiinfecciosos en pediatría 2010.* 7.ª ed. 2010. p. 233-83.
- 22. Kimberlin DW.** Antiviral agents. En: Long SS (ed.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease.* 3.ª ed. Churchill Livingstone: Philadelphia; 2008. p. 1470-88.
- 23. Mejías A, Sánchez PJ.** Actualizaciones sobre citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70: 517-8.
- 24. Baquero-Artigao F, Romero Gómez MP.** Tratamiento prolongado con valganciclovir en un lactante con infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70 (6): 578-81.
- 25. Baquero-Artigao F, Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica.** Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71: 535-47.
- 26. Martínez López I, Puigventos F, Fernández F.** Guía de administración de medicamentos por vía parenteral. Hospital universitario Son Duretai. [internet]. 2004. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/VADGUIA-FAR2004ViaParenteral.pdf>.
- 27. Fernández Polo A, Clemente Bautista F.** Administración de antiinfecciosos por vía parenteral, vía inhalatoria, vía intratecal-intraventricular. En: Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. *Guía de antiinfecciosos en pediatría 2010.* 7.ª ed. 2010. p. 307-30.
- 28. Grupo de evaluación de nuevas tecnologías de la SEFH.** Modelo de Atención Farmacéutica en el Hospital. Procedimientos normalizados de trabajo. Documento de Consenso. 2005. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/protocoloaf.pdf/>.
- 29. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR.** Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics.* 2007; 119: e77-85. [Revista en internet]. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.pediatrics.org>.
- 30. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ.** Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care.* 2007; 16: 116-26. [Revista en internet]. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.qshc.com>.
- 31. Grau Cerrato S, Álvarez-Lerma F.** Monitorización de la terapéutica antimicrobiana en el paciente con patología infecciosa. En: Bonafont Pujol X, Ribas Sala J. *Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital II.* Fundación Promedic: Barcelona; 2005. p. 99-153.
- 32. Fernández Polo A, Hernández Lorente E, Gómez Domingo, MA.** Fibrosis quística en pediatría. En: Bermejo

Vicedo T. *Manual del Residente en Farmacia Hospitalaria 2007*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: Madrid. p. 229-38.

33. Oregon Health Authority. *Los antibióticos: información y recursos*. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://public.health.oregon.gov/Prevention-Wellness/SafeLiving/AntibioticResistance/Pages/patientsspan.aspx#padres>.

34. Gutiérrez Cruz N, Hernández Martín D. *Antibióticos, dosis en lactantes y niños*. [Monografía en línea]. *Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico* Guía ABE. (V 1.0 2008). Madrid. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.guia-abe.es>.

35. Nalda Martín A, Soler Palacin P, Ruiz Contreras J, Moraga Llop FA. *Antivirales no antirretrovirales*. En: Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. *Guía de antiinfecciosos en pediatría 2010*. 7.ª ed. 2010. p. 159-84.

36. Bhadri VA, Lee-Horn L, Shaw PJ. *Safety and tolerability of cidofovir in high risk pediatric patients*. *Transpl Infect Dis*. 2009; 11: 373-9.

37. Atienza Fernández M, Martínez Atienza J, Marín Gil R. *Formulación en Farmacia Pediátrica*. 3.ª ed. Litografía Sevillana: Sevilla; 2005.

38. Glass BD, Haywood A. *Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products*. *J Pharm Pharm Sci*. 2006; 9: 398-426.

13

VACUNACIÓN INFANTIL

Silvia Manrique Rodríguez, María Luisa Navarro Gómez y Lara Echarri Martínez

Introducción	245	Vacunación en grupos especiales	254
Fundamentos de las vacunas	246	Pacientes inmunodeprimidos	254
Calendario vacunal	247	Embarazo y lactancia	259
Hepatitis B	249	Pacientes alérgicos	259
Difteria, tétanos y tos ferina (DTP)	250	Prematuros	260
Polio	251	Postexposición	261
<i>Haemophilus influenzae</i> (Hib)	251	Papel del farmacéutico hospitalario	267
Meningococo C	251	Bibliografía	268
Neumococo	251		
Triple vírica	252		
Papilomavirus	252		
Rotavirus	253		
Varicela	253		
Gripe	253		
Hepatitis A	254		
Tuberculosis	254		

INTRODUCCIÓN

La humanidad ha tenido que enfrentarse a lo largo de su existencia a oleadas de enfermedades infecciosas y otras emergencias sanitarias que han puesto en peligro la salud pública. Algunos de los factores capaces de alterar el delicado equilibrio existente entre el hombre y los microorganismos son los cambios demográficos, el desarrollo económico, los viajes internacionales, la evolución del clima y de los ecosistemas, la pobreza y los conflictos (1).

Cabe destacar tres hitos en materia de salud pública que lograron avances significativos en el control de las enfermedades infecciosas: las medidas de cuarentena y aislamiento que se pusieron en marcha para frenar la epidemia de peste bubónica que asoló el continente europeo en el siglo XIV, el saneamiento de las aguas de bebida y de las destinadas a la higiene personal para controlar la propagación del cólera en el siglo XIX (lo que hoy sigue siendo un gran reto para los países en vías de desarrollo) y, por último, el descubrimiento de la vacuna contra la vi-

ruela en el siglo XVIII (que conllevó la certificación de la erradicación de la enfermedad en 1979) (2). Sin embargo, pese a que todos estos avances se produjeron de manera independiente, en el siglo XIX surgió la idea de la cooperación internacional para controlar la propagación de infecciones de un país a otro. Así, en 1948 se fundó la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en 1951 se promulgó el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), que, tras las sucesivas actualizaciones en 1969 y 2005, ofrece un marco legal no solo para notificar los riesgos y eventos de importancia para la salud pública detectados dentro de las fronteras nacionales, sino también para recomendar medidas específicas en cada contexto destinadas a detener la propagación internacional de las enfermedades y apoyar la vigilancia de las que pueden prevenirse mediante vacunas, como el sarampión o la meningitis (3).

Aunque actualmente existen los medios necesarios para controlar la mayoría de las enfermedades infecciosas, la prevalencia de algunas

en países en desarrollo y la ruptura de la barrera entre especies hacen que en el siglo XXI las medidas nacionales e internacionales encaminadas a prevenir la propagación de las enfermedades infecciosas sigan siendo cruciales; en este sentido, la vacunación de la población desempeña un papel fundamental.

FUNDAMENTOS DE LAS VACUNAS

El sistema inmune es un complejo engranaje de células y factores solubles cuya misión es proteger al organismo de los agentes infecciosos. Como principales características del sistema inmune cabe destacar su capacidad de discriminación entre lo propio y lo ajeno, la memoria y la especificidad.

La inmunidad puede ser natural o artificial, activa o pasiva. La inmunidad activa natural es la que se desarrolla de manera fisiológica tras la infección, mientras que la activa artificial se consigue mediante la vacunación. Por otra parte, la inmunidad pasiva natural ocurre por la transferencia fisiológica de elementos del sistema inmune, como el paso de IgG al feto a través de la placenta, a diferencia de la pasiva artificial, que se logra tras la administración de elementos del sistema inmunológico, como inmunoglobulinas de una o varias personas inmunes a otras no inmunes.

Ante un microorganismo invasor, la primera línea de defensa del organismo la constituye la denominada "inmunidad innata", que comprende barreras epiteliales, elementos celulares y componentes de naturaleza proteica. Esta inmunidad discrimina entre lo propio y lo ajeno y presenta cierta especificidad, ya que puede reconocer patrones antigénicos compartidos por diversos microorganismos. Si el agente patógeno burla esta primera barrera, se pone en marcha un proceso inflamatorio donde están implicados numerosos mediadores celulares que activan la inmunidad adaptativa mediada inicialmente por linfocitos B y T. Cabe destacar que la inmunidad innata y la adaptativa no son compartimentos estancos, sino etapas de un mismo proceso.

Dependiendo del patógeno causante de la infección, el tipo de respuesta inmunológica es principalmente celular o humoral. De este modo, tras la activación de los linfocitos B se producen anticuerpos que actúan favoreciendo la fagocitosis por parte de los macrófagos y activando el complemento. Los anticuerpos que se generan en la respuesta inmune tienen la capacidad de madurar progresivamente y hacerse más afines por sus antígenos mediante un proceso de recombinación somática que sufren las células B en los ganglios linfáticos (4).

La base de la vacunación reside en la memoria inmunológica. La primera vez que un antígeno entra en contacto con el sistema inmune se produce una respuesta primaria. Tras un segundo contacto se generan títulos más altos de anticuerpos y células reactivas que hacen que la respuesta resulte más rápida, intensa y afín.

El objetivo de las vacunas es inducir una inmunidad protectora de larga duración, mimetizando en lo posible la infección natural e intentando producir las modificaciones que esta origina en el sistema inmune pero sin ocasionar ninguna manifestación o síntoma de la enfermedad. Por tanto, la actuación de las vacunas se basa en la inmunidad adaptativa y no protegen de la infección, sino de la enfermedad causada por ella (5, 6).

Desde el punto de vista inmunológico, la vacuna ideal debe ser segura, ofrecer protección duradera e inducir anticuerpos neutralizantes y respuestas protectoras celulares.

Según su método de obtención, las vacunas se pueden clasificar (4) en:

- Vacunas de microorganismos vivos atenuados: son preparaciones de microorganismos que han perdido su virulencia tras inoculaciones o siembras repetidas en medios de cultivo pero conservan su potencial inmunogénico, que suele conferir protección a largo plazo y con pocas dosis. Inducen una res-

puesta inmunitaria celular y humoral parecida a la producida por la infección natural. Su principal inconveniente es la posible reversión del microorganismo atenuado a su tipo salvaje.

- **Vacunas de microorganismos muertos o inactivados:** son preparaciones de microorganismos inactivados por procedimientos físicos o químicos que conservan su capacidad antigénica, aunque no pueden replicarse, con lo que se elimina el riesgo de reversión del microorganismo. Son seguras y bien toleradas pero menos inmunógenas que las atenuadas porque solo estimulan la inmunidad humoral y por ello, suelen requerir adyuvantes, así como varias dosis en la primovacuna y dosis de refuerzo para inducir también respuesta celular.
- **Vacunas recombinantes:** están compuestas por partículas proteicas producidas en la célula huésped en las que se ha insertado el material genético responsable de su codificación.
- **Vacunas sintéticas:** se elaboran a partir de polipéptidos que copian la secuencia primaria de aminoácidos de los determinantes antigénicos del microorganismo.

En función de las características estructurales de las vacunas se distingue entre:

- **Vacunas completas:** inducen respuesta contra todos los determinantes antigénicos del microorganismo. Para que una vacuna sea efectiva debe estimular la formación de anticuerpos contra los determinantes antigénicos correctos. Pueden ser atenuadas o inactivas.
- **Vacunas de subunidades o fracciones:** son preparaciones purificadas de determinados componentes de los microorganismos, como proteínas, carbohidratos o toxinas. Presentan iguales ventajas e inconvenientes que las inactivadas pero se caracterizan por su me-

nor reactogenicidad. Los antígenos polisacáridicos por sí solos únicamente estimulan la inmunidad humoral y no inducen memoria inmunológica, por lo que su conjugación con proteínas transportadoras, como mutantes atóxicas de las toxinas diftéricas y tetánicas, ha supuesto un avance importante para inducir una respuesta inmune duradera y con memoria.

Según su composición, las vacunas pueden ser mono- o multicomponentes, dependiendo de si contienen uno o varios antígenos de un solo microorganismo, o polivalentes si contienen varios tipos antigénicos de un mismo germen.

Dependiendo de su aplicación, las vacunas pueden ser simultáneas o combinadas según se administren en el mismo acto pero físicamente separadas o en la misma jeringa

Atendiendo a su uso sanitario, pueden ser sistemáticas si están incluidas en el calendario de vacunación o no sistemáticas si su aplicación tiene un carácter individual en función de las circunstancias personales o ambientales.

CALENDARIO VACUNAL

La vacunación como medida de protección frente a determinadas enfermedades no empezó a implantarse en forma de programas dirigidos a la población, especialmente infantil, y administrados de forma rutinaria hasta las primeras décadas del siglo xx.

La principal ventaja de estos programas es que, además de proteger de manera individual a la persona que la recibe, se produce un efecto indirecto en la población al proteger de la enfermedad tanto a vacunados como a no vacunados debido a que la protección individual de las personas implica una disminución de la incidencia de la enfermedad y en la circulación del agente infeccioso, lo que reduce la probabilidad de que toda la población (vacunada y no vacunada) entre en contacto con dicho agente y genera una protección colectiva o inmunidad de grupo (7).

En España, los programas de vacunación se iniciaron en 1963 con la introducción de la vacunación frente a la poliomielitis. Posteriormente se fueron incorporando de modo progresivo todas las vacunas que hoy se incluyen en los calendarios de vacunación.

Las políticas poblacionales de vacunación en España son relativamente recientes, lo que significa que actualmente existen algunos grupos de población adulta anteriores a los grupos vacunados que no se beneficiaron de esta medida de control. Estas cohortes representan unos porcentajes de personas susceptibles que, en algunos casos, son responsables de la persistencia de brotes de estas enfermedades sometidas a programas de vacunación.

Por otra parte, algunas de las vacunas administradas en la infancia no presentan inmunidad duradera para toda la vida, por lo que es necesario reforzar los programas de vacunación infantil con dosis posteriores.

Por lo tanto, es de gran importancia extender las políticas o recomendaciones de vacunación a estos grupos de población con el fin de complementar los programas de vacunación infantil y reforzar su impacto en el control de la infección. Esto explica la trascendencia de mantener unas recomendaciones de vacunación en la edad adulta.

El proceso de incorporación de las vacunas a los calendarios sistemáticos de vacunación requiere la evaluación detallada de algunos aspectos, como:

- La carga de la enfermedad que se previene con la vacuna: hay que conocer la incidencia de la enfermedad, la gravedad, la discapacidad y las secuelas, la mortalidad y la distribución geográfica por grupos de edad para establecer prioridades de intervención por parte de las administraciones públicas. Asimismo, se debe tener en cuenta si existen alternativas de control y realizar una evaluación global comparativa.

- La efectividad y seguridad de la vacuna: se ha de conocer la protección que confiere la vacuna en las condiciones reales de aplicación en la población, la capacidad del programa para conseguir altas coberturas de vacunación y la tasa de reacciones adversas esperadas con la administración poblacional de la nueva vacuna.
- El impacto de su introducción en el sector de la salud y en el programa de vacunación: se deben evaluar los indicadores de cobertura, los sistemas de almacenamiento y distribución de las dosis y su utilización eficiente, la estructura y el funcionamiento de la cadena de frío y los sistemas de registro de dosis y de vigilancia epidemiológica. Asimismo, la compatibilidad de la nueva vacuna con los antígenos ya incorporados en los calendarios, así como el número de inyecciones necesarias para conseguir la protección adecuada, son factores clave que hay que tener en cuenta.
- El coste de la nueva vacuna y el de la implantación de su programa: se han de considerar todos los costes directos que conlleva la incorporación de la nueva vacuna, así como los asociados a su distribución, almacenamiento y tiempo invertido en su gestión por parte del sistema sanitario.

Todo esto debe combinarse con la evaluación económica y la percepción del balance beneficio/riesgo de la población y de los profesionales sanitarios.

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) actualiza cada año el calendario de vacunaciones considerando la evidencia disponible sobre la efectividad y eficiencia de las vacunas infantiles, así como la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles de nuestro país (8).

En la tabla 1 se muestra el calendario de vacunaciones recomendado por el CAV para 2011 y se clasifican las vacunas en sistemáticas, recomendadas y dirigidas a grupos de riesgo.

Vacuna	Edad en meses						Edad en años			
	0	2	4	6	12-15	15-18	3-4	4-6	11-14	14-16
Hepatitis B	HB	HB	HB	HB						
Difteria, tétanos y tos ferina		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		Tdpa
Poliomielitis		VPI	VPI	VPI		VPI				
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C		MenC	MenC		MenC					
Neumococo		VNC	VNC	VNC	VNC					
Sarampión, rubéola y parotiditis					SRP		SRP			
Virus del papiloma humano									VPH-3d	
Rotavirus		RV-2 o 3 dosis								
Varicela					Var		Var		Var-2 d	
Gripe					Gripe					
Hepatitis A					HA-2 dosis					

Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo

Tabla 1. *Calendario de vacunación de la AEP 2011. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas*

Las vacunas sistemáticas son las que todos los niños en España deben recibir según el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, mientras que las recomendadas presentan un perfil de vacuna sistemática en la edad pediátrica que por razones de coste-efectividad tienen una prioridad que se establece en función de las posibilidades económicas de su financiación pública. Respecto a las vacunas dirigidas a grupos de riesgo, se consideran de indicación prioritaria en personas con situaciones epidemiológicas o personales que incrementan el riesgo de padecer las enfermedades para las que van dirigidas o de presentar formas más graves si las padecen.

Hasta el momento no existe en España un calendario de vacunación único, sino que cada comunidad autónoma sigue el suyo propio. En la actualidad no hay diferencias epidemiológicas en las enfermedades inmunoprevenibles entre las distintas comunidades que justifiquen la existencia de calendarios vacunales distintos.

La consecución de un calendario de vacunación único supone uno de los objetivos prioritarios del CAV, así como lograr que las inmunizaciones sistemáticas alcancen a todos los niños y poner al día el calendario vacunal en los niños inmigrantes o en aquellos que lo tengan incompleto, no solo para lograr su protección individual, sino también para evitar la persistencia de grupos de población susceptible.

Hepatitis B

Todas las comunidades autónomas vacunan en la preadolescencia contra la hepatitis B como manera efectiva de proteger de la infección antes de que inicien prácticas de riesgo.

Además, todas disponen de pautas de vacunación en el recién nacido con la administración de tres dosis que puede realizarse a los 0, 1 y 6 meses, a los 0, 2 y 6 meses o a los 2, 4 y 6 meses. Las tres son pautas equivalentes aptas para hijos de madres seronegativas pero

solo las dos primeras resultan adecuadas también para hijos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

En todas las comunidades, la detección del estado de portador del antígeno de superficie en las gestantes es una práctica sistemática y, en caso de ser positivo, los recién nacidos deben recibir en las primeras 12 horas de vida la primera dosis de la vacuna y 100 UI de inmunoglobulina antihepatitis B, la segunda dosis de vacuna al mes o a los 2 meses y la tercera dosis a los 6 meses.

Si la serología de la madre es desconocida hay que administrar la primera dosis de la vacuna en las primeras 12 horas de vida e investigar la serología inmediatamente, de modo que, si resulta positiva, se administrará la inmunoglobulina antihepatitis B en la primera semana de vida, preferiblemente antes de las primeras 72 horas de vida.

La administración de cuatro dosis de vacuna antihepatitis B es aceptable si se emplea la vacuna combinada hexavalente a los 2, 4 y 6 meses de vida en niños vacunados de la primera dosis al nacer (tabla 1).

Los niños y adolescentes no vacunados según estos esquemas han de recibir a cualquier edad tres dosis de la vacuna antihepatitis B según la pauta 0, 1 y 6 meses.

La Sociedad Americana de Pediatría (AAP) acaba de publicar sus recomendaciones para las pautas de inmunización de los niños y adolescentes de EE. UU. durante el año 2011 (9). Sus recomendaciones en cuanto a la vacunación frente a la hepatitis B son iguales a las de la AEP; sin embargo, se ha incluido una nueva que indica que la edad mínima para recibir la tercera o cuarta dosis de la vacuna no sea antes de las 24 semanas de vida, algo que hay que tener especialmente en cuenta en las pautas aceleradas de vacunación iniciadas en niños que no han recibido la dosis correspondiente tras su nacimiento.

Difteria, tétanos y tos ferina (DTP)

La vacunación debe realizarse a los 2, 4 y 6 meses, con tres dosis de refuerzo a los 15-18 meses, 4-6 años y 14-16 años.

Se aconseja la utilización de vacunas combinadas hexavalentes (hepatitis B, difteria, tétanos, pertussis, polio y *Haemophilus*) para la primovacuna a los 2, 4 y 6 meses de vida y vacunas combinadas pentavalentes (difteria, tétanos, pertussis, polio y *Haemophilus*) para la dosis de refuerzo de los 15-18 meses.

Sin embargo, para la dosis de los 4-6 años se usa la vacuna DTPa, acelular y de alta carga antigénica, y para la de refuerzo de los 14-16 años se recomienda emplear la Tdpa, acelular también y de baja carga antigénica para difteria y tos ferina, en lugar de la Td, que se está administrando actualmente en la mayor parte de las comunidades autónomas (tabla 1).

El motivo de esta recomendación es que en España, así como en EE. UU., sigue habiendo casos de tos ferina en lactantes, niños y, sobre todo, en adultos jóvenes, lo que hace aconsejable utilizar la vacuna que contiene baja carga antigénica para la tos ferina en la dosis de refuerzo (10).

Esto se debe a que las vacunas acelulares que se usan actualmente por ocasionar menos reacciones adversas que las de células enteras confieren una protección frente a la enfermedad que no supera el 80%, no existe transferencia transplacentaria de inmunidad materna, los lactantes no alcanzan la protección mencionada hasta los 6 meses de edad y la inmunidad no suele llegar a los 10 años. Todo eso hace que cada vez se registren más casos de tos ferina entre las poblaciones adolescente y adulta, que, a su vez, transfieren la enfermedad a los recién nacidos y lactantes, en los que la morbilidad es mayor.

La Comunidad Valenciana ya ha sustituido la vacuna de alta carga antigénica (DTPa) por la de baja carga antigénica (Tdpa) para la quinta

dosis a los 4-6 años. No obstante, el CAV continúa recomendando la vacuna DTPa para la quinta dosis.

Si se administra Tdpa como quinta dosis, hay que dar otra dosis de la misma vacuna en la adolescencia. La vacuna Tdpa solo está autorizada a partir de los 4 años de edad y todavía se desconoce la efectividad que esta estrategia puede presentar debido a la supuesta menor respuesta inmunitaria a largo plazo de la vacuna con carga antigénica reducida.

Polio

Existen dos tipos de vacunas, una atenuada (vacuna Sabin) y otra inactivada (vacuna Salk). El control de la poliomielitis se logró en gran medida gracias al empleo de la atenuada, muy inmunogénica, fácil de administrar y económica. Sin embargo, existe un riesgo, aunque infrecuente, de aparición de poliomielitis asociado a ella, especialmente en ausencia de presión vacunal.

En España se cumplían los requisitos necesarios para efectuar el cambio a la forma inactivada por su mejor perfil de seguridad, ya que se trata de una zona libre de poliomielitis, no circula el virus salvaje, existen políticas eficaces de vacunación para inmigrantes, la cobertura lograda con la vacuna atenuada es buena, se dispone de vacunas combinadas que incluyen la inactivada de la polio y se pudo asumir el coste que suponía la introducción de una vacuna más cara. La pauta de vacunación consiste en cuatro dosis que se administran a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad. La AAP recomienda una dosis adicional a los 4-6 años.

Con motivo de los problemas de suministro de la vacuna inactivada, en 2010 se restringió la utilización de la vacuna inactivada monocomponente a la inmunización de algunos pacientes con el calendario incompleto o viajeros a zonas endémicas. No obstante, actualmente se encuentra disponible como medicamento extranjero la presentación Imovax Polio® para este tipo de pacientes que lo requieran.

Haemophilus influenzae (Hib)

La vacunación está recomendada a los menores de 5 años con cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 15-18 meses. También puede administrarse en mayores de esta edad si existe riesgo de infección por la bacteria. Pese a que esta consideración no está incluida en la ficha técnica, existen estudios que avalan su uso en pacientes mayores de 5 años y adultos inmunocomprometidos por leucemia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y esplenectomizados. En estos casos se recomienda una dosis monocomponente. La AAP recomienda la administración de dos dosis separadas 1 o 2 meses en niños mayores de 5 años con VIH o déficit de IgG₂.

Meningococo C

Se recomiendan dos dosis, a los 2 y a los 4-6 meses de vida, y una tercera durante el segundo año.

Actualmente está comercializada, aunque no en España, una vacuna conjugada tetravalente frente a los serotipos A, C, W135 e Y solo indicada si se viaja a países endémicos. Sin embargo, en EE. UU. se halla incluida en el calendario de vacunación de la AAP, en el que se recomienda la administración de dos dosis, de manera sistemática, una a los 11-12 años y otra de recuerdo a los 16. En el caso de niños inmunocomprometidos y con alto riesgo de padecer la enfermedad se aconseja la administración de dos dosis entre los 2 y los 6 años de edad separadas al menos 8 semanas entre sí.

Neumococo

En noviembre de 2006 se incorporó al calendario vacunal de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid la vacunación antineumocócica con la vacuna conjugada de siete serotipos para los menores de 2 años. Se recomendaba la administración de cuatro dosis, las tres primeras en el primer año de vida, a los 2, 4 y 6 meses de edad, y la última a los 18 meses de vida (esquema 3 + 1).

El empleo de esta vacuna tuvo gran impacto en la disminución de infecciones por neumococo

(11). Sin embargo, en los últimos años ha cambiado la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora debido a la presión selectiva de los antibióticos, las diferencias entre las distintas cepas de neumococo y el uso de esta vacuna heptavalente (Prevenar®).

Recientemente se han incorporado dos vacunas nuevas conjugadas antineumocócicas: la decavalente y la tridecavalente.

La vacuna antineumocócica tridecavalente ha sustituido a la heptavalente y es la que mayor cobertura ofrece. Se trata de dos vacunas totalmente intercambiables, de manera que cualquier niño que haya iniciado la vacunación con la heptavalente puede continuar con la tridecavalente hasta completar la inmunización. Por el contrario, los niños que hayan recibido alguna dosis de la decavalente deben completar la inmunización con la misma.

Asimismo, el CAV recomienda una dosis adicional de vacuna tridecavalente en niños hasta 5 años que hayan recibido la pauta completa de inmunización con la vacuna heptavalente o decavalente o durante el segundo año de vida en los niños que hayan completado la vacunación realizando la transición de la heptavalente a la tridecavalente, administrada, en todos los casos, al menos 2 meses después de la última dosis de vacuna recibida (8, 12).

En enero de 2011 Galicia incorporó también la vacuna antineumocócica en su calendario vacunal; con la excepción de la Comunidad de Madrid, las coberturas de vacunación en el resto de las comunidades autónomas son muy variables y, en cualquier caso, insuficientes para lograr la inmunidad de grupo. Si finalmente se decide introducir la vacuna de manera sistemática en todas las comunidades, será necesario consensuar la pauta de vacunación que se va a seguir. Hasta el momento, el CAV recomienda el esquema 3 + 1.

La AAP aconseja la pauta 3 + 1 con una dosis adicional de la vacuna tridecavalente en niños

hasta 5 años que pertenezcan a grupos de riesgo, como inmunodeprimidos o con asplenia anatómica o funcional.

Triple vírica

Se recomienda la administración de dos dosis, una a los 12-15 meses de edad y otra a los 3-4 años. La cobertura que se alcanza con ambas dosis es elevada, lo que ha hecho que disminuya la incidencia de sarampión, rubéola y parotiditis en España.

En el caso de los inmigrantes, el CAV recomienda que, aunque hayan recibido en su país una dosis de la vacuna antisarampión monovalente, se administren dos dosis de la vacuna triple vírica. En los niños que hayan recibido en su país una dosis de vacuna tetravírica de sarampión, rubéola, parotiditis y varicela, no disponible en nuestro país, puede administrarse la segunda dosis de la vacuna triple vírica y de la varicela por separado.

Las recomendaciones de la AAP son iguales e incluyen la posibilidad de administrar la segunda dosis antes de los 4 años de vida siempre que hayan transcurrido al menos 4 semanas desde la administración de la primera dosis.

Papilomavirus

El CAV recomienda la vacunación sistemática frente al papilomavirus de todas las niñas entre 11-14 años como prevención del cáncer cervical. Actualmente existen dos vacunas, una bivalente (Cervarix®) y otra tetravalente (Gardasil®), con eficacias superiores al 98% en la prevención de lesiones preneoplásicas de alto grado y verrugas genitales. Se deben administrar tres dosis del mismo preparado comercial dentro del período de 1 año, a los 0, 2 y 6 meses, para la tetravalente y a los 0, 1 y 6 meses para la bivalente. En caso de variaciones de estas pautas hay que respetar un intervalo mínimo de 1 mes entre la primera y la segunda dosis y de 3 meses entre la segunda y la tercera, siempre que el intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis sea de 6 meses.

A pesar de que la carga de enfermedad neoplásica en los hombres es menor, se ha constatado su papel en la transmisión del papilomavirus y la incidencia de verrugas genitales resulta similar a la de las mujeres. Por ello la AAP contempla la opción de vacunación de varones con la vacuna tetravalente para minimizar la probabilidad de adquisición de verrugas genitales.

Rotavirus

Es la causa principal de gastroenteritis aguda en la infancia y su incidencia no ha disminuido pese a los progresos en las medidas de salud pública. Por este motivo, la mejor estrategia preventiva es la vacunación general. Actualmente existe una vacuna pentavalente (Rotateq®) cuya pauta de inmunización consiste en la administración de tres dosis orales a partir de las 6-12 semanas de vida, con un intervalo mínimo de separación entre dosis de 4 semanas y una edad máxima recomendada para la administración de la última dosis de 26 semanas.

La otra presentación disponible es una vacuna monovalente (Rotarix®) que se administra vía oral a partir de las 6-12 semanas de vida en dos dosis separadas al menos 4 semanas; se debe completar la pauta de administración antes de las 24 semanas de edad.

Las dos vacunas confieren una elevada protección frente a la gastroenteritis aguda por rotavirus. En cuanto a su seguridad, tras la notificación del hallazgo de ADN de circovirus porcino en ambos tipos de vacunas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) decidió no autorizar la liberación de nuevos lotes. Sin embargo, el análisis del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos concluyó que este incidente no representa un riesgo para la salud pública y en noviembre de 2010 se autorizó de nuevo la distribución de las vacunas, lo que permitió reiniciar la vacunación frente a rotavirus en nuestro país.

En España no está incluida en el calendario de vacunación sistemática de ninguna comunidad autónoma y tampoco se financia, dada la ausencia de grupos de riesgo específicos para esta enfermedad. Sin embargo, en EE. UU. la AAP incluye la vacunación sistemática frente a rotavirus con las pautas anteriormente comentadas.

Varicela

Pese a que la mayor parte de los casos de varicela tienen lugar en la infancia, el mayor número de complicaciones se registra en mayores de 15 años.

El CAV, así como la AAP, recomiendan la vacunación para todos los niños con serología negativa mediante la administración de una primera dosis de la vacuna entre los 12 y los 15 meses de vida y una segunda dosis a los 3-4 años de edad. Existe una estrategia alternativa de vacunación sistemática de niños susceptibles entre 10 y 14 años mediante una pauta de dos dosis separadas entre sí al menos 2 meses que pretende evitar las formas graves de la enfermedad, más frecuentes en adolescentes y adultos. Dos dosis de esta vacuna proporcionan una inmunidad más duradera y parecida a la que produce la infección natural que la que confiere una sola dosis.

La vacunación ha demostrado reducir la incidencia de la enfermedad, así como de otras provocadas por *Streptococcus pyogenes*, que en niños se asocian casi exclusivamente a la varicela, e inducir inmunidad de grupo.

Asimismo, se recomienda vacunar de varicela a todos los contactos susceptibles de pacientes inmunodeprimidos.

Gripe

La vacunación frente a la gripe estacional es una estrategia especialmente beneficiosa cuando se dirige a grupos de población considerados de riesgo, que son aquellos que por su patología de base pueden presentar formas graves, complicaciones y mayor mortalidad cuando adquieren la enfermedad.

Para la campaña de vacunación 2010-2011 el componente presente corresponde a la cepa H1N1 pandémica que apareció en el año 2009.

El CAV recomienda la vacunación anual de niños mayores de 6 meses y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo que, si bien no tienen una patología de base, son contactos domiciliarios de pacientes pertenecientes a grupos de riesgo. Sin embargo, la AAP recomienda la administración anual de la vacuna en niños sanos entre 6 meses y 5 años, además de los pertenecientes a algún grupo de riesgo.

Personas inmunodeprimidas, con patologías crónicas respiratorias, cardiovasculares, metabólicas o neuromusculares, con cáncer o con cromosomopatías son algunos ejemplos de candidatos a la vacunación sistemática.

Hepatitis A

El progreso del nivel económico y sociosanitario ha causado que tienda a padecerse en edades adultas.

El CAV recomienda la administración de dos dosis separadas entre sí de 6 a 12 meses a niños a partir de 12 meses y adolescentes con elevado riesgo de infección por viajar a zonas endémicas (en este caso se aconseja la administración de la primera dosis al menos 1 mes antes de viajar a la zona endémica), sufrir hepatopatías o infecciones por el virus de la hepatitis B o C o por estar en tratamiento con fármacos hepatotóxicos.

También se recomienda como profilaxis post-exposición en personas de 1 a 40 años y ante la presencia de brotes en las guarderías.

En España no está incluida de forma sistemática en los calendarios vacunales, excepto en los de Cataluña, Ceuta y Melilla.

En EE. UU. se incluye en el calendario vacunal para niños mayores de 12 meses, así como para pacientes con riesgo de contraer la enfermedad, con los mismos criterios expuestos.

Tuberculosis

La vacuna antituberculosa merece una mención especial, pese a que solo está incluida en el calendario vacunal del País Vasco.

Sus indicaciones son controvertidas debido a los diferentes resultados hallados en cuanto a eficacia en diversos estudios publicados y a la interferencia con el diagnóstico de la infección tuberculosa que produce la positividad de la reacción tuberculínica (PPD) que se alcanza con la vacuna.

En España la vacunación sistemática no está justificada y se recomienda abandonarla; no obstante, se consideraría en niños recién nacidos PPD negativos en contacto con pacientes bacilíferos en los que el tratamiento no consigue la negativización del esputo o cuando existe un contacto continuado con tuberculosos o muestras biológicas.

En cualquier caso, el paciente no debe estar inmunodeprimido ni infectado por tuberculosis (13).

En general, todas las vacunas mencionadas presentan buen perfil de seguridad con efectos adversos leves, de tipo local y transitorios.

VACUNACIÓN EN GRUPOS ESPECIALES

Pacientes inmunodeprimidos

Deben recibir protección mediante la administración de vacunas dado que se trata de un grupo de pacientes en los que las infecciones cursan con mayor gravedad. Como principios generales en este grupo de pacientes hay que tener en cuenta que:

- La respuesta a las vacunas puede ser inferior a la de los pacientes inmunocompetentes, por lo que en algunas circunstancias está indicada la inmunización previa a que se produzca el momento de la mayor inmunodepresión y se valorará la respuesta alcanzada con el análisis de títulos protectores en el momento adecuado.

- Las vacunas de virus vivos están contraindicadas.
- Está indicada la inmunización de los contactos familiares estrechos para proteger el entorno de estos pacientes.

Puesto que se trata de un colectivo muy heterogéneo, se pueden destacar diferentes situaciones:

VACUNACIÓN EN TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La inmunodepresión en estos pacientes es mayor en el trasplante alogénico que en el autólogo y los linfocitos T son los que más tardan en recuperarse. La recuperación inmunológica marca principalmente el tiempo que ha pasado desde el trasplante y depende de factores como la edad del receptor, la enfermedad de base, los tratamientos previos y el grado de compatibilidad entre donante y receptor.

Si se puede, se inmuniza al donante o al receptor antes del trasplante, dependiendo de si es alogénico o autólogo. Se recomienda repetir el esquema de vacunación después del trasplante. Las vacunas inactivadas se pueden administrar desde los 6 meses postrasplante, aunque el efecto resulta mayor si se administran pasados 12-24 meses. Las vacunas de virus vivos se pueden administrar tras 24 meses, siempre que no se evidencie enfermedad injerto contra huésped (EICH). Por el contrario, las vacunas bacterianas vivas están contraindicadas.

La vacuna frente a la gripe debe administrarse independientemente de la situación de inmunosupresión.

Asimismo, se ha de proteger al paciente inmunizando a los contactos domiciliarios.

VACUNACIÓN EN TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO

Los pacientes que van a ser trasplantados deben recibir las vacunas recomendadas de manera previa al trasplante, ya que son más eficaces

en este momento. Si el esquema habitual no se puede completar por falta de tiempo, hay que plantear esquemas de inmunización acelerados; incluso las vacunas de virus vivos se pueden administrar 4 semanas antes del trasplante a partir de los 6 meses de edad, siempre que el paciente no se encuentre bajo tratamiento inmunosupresor. En caso de duda acerca del nivel de protección del paciente, se debe determinar el título de anticuerpos y, si es adecuado, no se administrarán estas vacunas vivas.

En pacientes con trasplante hepático se ha de inmunizar frente a hepatitis A y verificar que se ha inducido una respuesta inmune adecuada tras la vacunación frente a hepatitis B. De este modo, si el paciente no es inmune se le vacuna y se espera al menos 6 meses desde el trasplante, a partir de los cuales suele disminuir la inmunosupresión, debido al riesgo existente de rechazo del órgano o de su disfunción.

La inmunización con vacunas de virus vivos no se debe hacer hasta que el paciente se encuentre sin tratamiento inmunosupresor, aunque en algunas circunstancias se han administrado a pesar de los inmunosupresores.

Al igual que en el caso anterior, la inmunización de los contactos es también recomendable.

VACUNACIÓN EN NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS (ID) PRIMARIAS

En el caso de ID humorales se recomienda administrar vacunas inactivadas, especialmente polio, gripe, neumococo, Hib y meningococo. Pese a producir escasa respuesta humoral, son capaces de inducir respuestas celulares que pueden resultar parcialmente protectoras. En los casos en los que esté indicado el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), la vacunación debe realizarse entre una dosis y otra y se han de evitar vacunas de virus vivos, salvo en pacientes con déficit de IgA o subclases de IgG, ya que la IGIV interfiere con la respuesta inmunológica; sin embargo, no se han descrito complicaciones en casos en los que se ha vacunado.

Las vacunas de bacterias vivas, BCG y tifoidea oral están contraindicadas.

Los niños con ID celulares o combinadas son especialmente vulnerables a patógenos intracelulares, como la mayor parte de los virus, algunas bacterias, hongos y parásitos. Se recomienda la administración de vacunas inactivadas; sin embargo, las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas. En el síndrome de Di George se debe considerar la vacunación con la triple vírica y varicela ya que el beneficio supera el riesgo de contraer la enfermedad.

Los pacientes pediátricos con defectos de la fagocitosis se caracterizan por su mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas. Está especialmente indicada la vacuna frente a varicela por la posibilidad de complicaciones asociadas. La única contraindicación la constituyen las vacunas de bacterias vivas.

En cuanto a los pacientes con déficit del complemento, el riesgo de infecciones por bacterias capsuladas es mayor, por lo que están especialmente indicadas las vacunas frente a meningococo, neumococo, Hib y gripe.

No existe contraindicación para ningún tipo de vacuna.

Respecto a la vacuna frente a rotavirus, no se dispone de datos de seguridad ni de eficacia en niños inmunocomprometidos.

VACUNACIÓN EN NIÑOS CON ASPLENIA/HIPOESPLENISMO

El riesgo de desarrollar una infección grave es elevado en pacientes con asplenia o hipoesplenismo, especialmente en los primeros 5 años de vida. Por tanto, es fundamental optimizar la vacunación precoz tras el diagnóstico, sobre todo frente a bacterias capsuladas, como neumococo, meningococo e Hib.

La vacuna de la varicela está indicada, así como la antigripal, ya que estas infecciones víri-

cas predisponen frente a infecciones bacterianas, como las producidas por neumococo.

No existe ninguna contraindicación especial en cuanto a vacunaciones.

VACUNACIÓN EN NIÑOS CON CÁNCER

En general, los niños que han recibido las vacunas antes del debut del cáncer muestran una inmunidad adecuada, excepto en pacientes con linfoma de Hodgkin, linfoma Burkitt y sarcoma, donde el número y la función de los linfocitos T se encuentran alterados de manera precoz (14).

El inicio de la quimioterapia conlleva una rápida afectación del sistema inmune, especialmente tras el tratamiento con fármacos como ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, fludarabina y corticoides, que producen depleción de linfocitos, favoreciendo su muerte celular e inhibiendo su actividad.

La producción de inmunoglobulinas puede verse también afectada, aunque vuelven a sintetizarse normalmente al pasar de la terapia de inducción a la de mantenimiento.

La quimioterapia limita la capacidad de mantener títulos de anticuerpos protectores para antígenos vacunales, así como para responder a vacunas administradas durante el tratamiento. Son más frecuentes las reacciones adversas con vacunas de virus vivos. Los niños más pequeños tienen mayor riesgo de perder anticuerpos específicos debido a que el repertorio de linfocitos, especialmente el de células plasmáticas de médula ósea, resulta más vulnerable a la quimioterapia y también tardan más tiempo en recuperar los niveles de linfocitos de memoria tras la quimioterapia. No obstante, los linfocitos B suelen volver a cifras normales después de 3 meses de terminar la quimioterapia.

En cuanto a la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de las vacunas en niños con cáncer, se pueden destacar las siguientes vacunas:

- Vacuna frente a sarampión-rubéola-parotiditis: a partir de 3-6 meses de finalizar la quimioterapia la respuesta a esta vacuna no difiere de la del niño sano. Puesto que se trata de una vacuna viva atenuada, no debe administrarse durante la quimioterapia.
- Vacuna frente a varicela: es segura e inmunógena en pacientes, tanto con tumores hematológicos como sólidos. En niños con leucemia, si la inmunización se realiza durante la terapia de mantenimiento, esta ha de suspenderse 1 semana antes de la administración de la vacuna y reiniciarla 1 semana después. Se deben administrar dos dosis de vacuna separadas 3 meses.
- Vacuna frente a difteria y tétanos: la quimioterapia disminuye la inmunidad frente a estos antígenos. La mayor eficacia se obtiene al administrar esta vacuna después de 3 meses de finalizar la quimioterapia (15).
- Vacuna frente a tos ferina: la eficacia de esta vacuna es mayor si se administra después de 3-6 meses de la quimioterapia. Se produce respuesta inmunógena con títulos protectores, aunque se han observado títulos de anticuerpos menores que en niños sanos (15).
- Vacuna frente a polio inactivada (VPI): la revacunación de polio tras la quimioterapia en pacientes que han tenido cáncer, así como la vacunación de los contactos estrechos de pacientes oncológicos, debe hacerse con la vacuna inactivada, que ha demostrado inducir buena respuesta inmune.
- Vacuna frente a neumococo: la infección neumocócica es frecuente en pacientes con cáncer. La respuesta a la vacuna es mejor si se administra antes de iniciar la quimioterapia o radioterapia; si no resulta posible, se recomienda inmunizar durante la quimioterapia y administrar dosis de refuerzo al finalizar. Las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas decavalente y tridecavalente aseguran mayor protección y buenas respuestas en pacientes con cáncer, aunque debe administrarse más de una dosis.
- Vacuna frente a *Haemophilus*: el riesgo de padecer la infección por Hib es seis veces superior en niños con cáncer que en niños sanos. La inducción de producción de anticuerpos resulta menor que en el niño sano y está directamente relacionada con la duración e intensidad de la quimioterapia. La inmunogenicidad resulta mayor si la vacuna se administra a partir de los 3 meses después de haber finalizado la quimioterapia.
- Vacuna frente a meningococo: la vacunación en estos pacientes es poco eficaz y menos del 50% de los niños responde a la inmunización.
- Vacuna frente a gripe inactivada: la gripe cursa con mayor morbilidad en niños con cáncer, especialmente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). El riesgo de padecer una infección grave persiste hasta 6 meses después de finalizar la quimioterapia. La vacunación es segura y bien tolerada y la eficacia se estima en el 45-100%, dependiendo de los virus vacunales, con peor respuesta para el subtipo influenza A H1N1 e influenza B. A pesar de que la vacuna no resulta tan eficaz como en la población sana, la morbilidad en niños con cáncer justifica la inmunización.

Es muy importante proteger a los niños inmunizando a los contactos, por lo que la vacunación del personal sanitario resulta fundamental.

No hay estudios realizados con vacuna viva atenuada en niños con cáncer.

- Vacuna frente a VHA y VHB: hay que inmunizar a estos pacientes frente a VHA, ya que se detecta una alta prevalencia de anticuerpos frente a este virus. La vacuna de VHA ha demostrado ser inmunógena y segura, con ta-

sas de eficacia del 89% 1 mes después de la segunda dosis. La vacuna de VHB es segura e inmunógena, incluso si se administra durante la terapia de mantenimiento. Se ha demostrado una eficacia del 94, 90 y 74% en los pacientes con tumores sólidos, leucemia y linfoma, respectivamente. Se ha objetivado protección clínica incluso en pacientes inmunizados sin respuesta inmune.

En general, ninguna de las vacunas que se indican durante los primeros años de vida debe administrarse en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva por cáncer. Existen escasos datos de seguridad de las vacunas atenuadas y se asume una falta de eficacia en esta situación de profunda inmunodepresión. La propuesta vacunal depende de si ha sido posible o no completar el esquema de inmunización antes de iniciar la quimioterapia.

En pacientes que completaron el esquema vacunal suele ser suficiente administrar una dosis de refuerzo de las vacunas administradas antes de la quimioterapia, 3 y 6 meses después de finalizarla en el caso de vacunas inactivadas y vivas atenuadas, respectivamente.

La vacuna de la gripe se administra en el período epidémico (16).

El niño que no completó el esquema vacunal debe recibir revacunación completa al finalizar la quimioterapia.

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON CORTICOIDES

Aunque se sabe que los corticoides producen inmunosupresión, se desconoce cuál es la dosis y el período de administración que la determina.

Se consideran dosis inmunosupresoras las superiores a 2 mg/kg de prednisona o, en pacientes mayores de 10 kg, dosis superiores a 20 mg/día, siempre que se administre durante un período de tiempo superior a 2 semanas. Estas dosis son lo suficientemente inmunosupresoras para no recomendar la administración de

vacunas de virus vivos. El empleo de corticoides no es una contraindicación para la administración de vacunas de virus vivos cuando se han utilizado durante un corto período de tiempo (inferior a 2 semanas) o a dosis bajas (inferiores a 20 mg de prednisona/día o su equivalente), administrados a días alternos con preparaciones de vida media corta, a dosis de mantenimiento fisiológico (terapia de sustitución), administración tópica (piel y conjuntivas), inhalada, por vía intraarticular o mediante inyección en los tendones.

No hay evidencia de aumento de reacciones adversas a las vacunas de virus vivos en personas con tratamiento esteroideo inhalado y no se justifica retrasar la vacunación.

Los corticoides empleados a dosis superiores a las fisiológicas pueden reducir la respuesta inmune a las vacunas. Se recomienda esperar 1-3 meses tras la finalización del tratamiento con altas dosis de corticoides sistémicos durante más de 2 semanas antes de administrar vacunas de virus vivos.

VACUNACIÓN EN NIÑOS CON INFECCIÓN POR EL VIH

Actualmente el TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) ha cambiado el pronóstico de estos niños, que presentan una situación clínica-inmunológica similar a la de los no infectados por el VIH.

La inmunización de estos casos debe hacerse según el esquema de inmunización infantil, teniendo en cuenta algunas consideraciones (17).

A pesar del TARGA, estos niños no son totalmente inmunocompetentes y presentan mayor riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas, por lo que es fundamental inmunizar a este colectivo frente a neumococo, Hib y meningococo. Deben recibir también la vacunación antigripal de forma anual a partir de los 6 meses de edad.

La nueva vacuna de la gripe con virus vivos atenuados para su administración intranasal toda-

vía no está disponible; sin embargo ha demostrado buena inmunogenicidad, sin eliminación prolongada de virus vacunal ni efectos adversos importantes.

La vacuna frente a varicela está indicada en niños con VIH si las cifras de CD4 son superiores al 15%; se ha demostrado un gran beneficio de la misma al disminuir el zóster. Asimismo, la vacuna triple vírica está indicada si las cifras de CD4 son superiores al 15%.

La BCG está contraindicada, incluso en lugares donde forma parte del calendario de vacunación, por lo que se debe esperar a diagnosticar la infección antes de su administración.

Embarazo y lactancia

Durante el embarazo están contraindicadas las vacunas de virus vivos desde 1 mes antes de que el embarazo llegue a término. Las vacunas inactivadas pueden administrarse y están indicadas de forma rutinaria en este período porque padecer la infección sin estar protegido supone una importante morbilidad en determinados casos.

Es fundamental la inmunización frente al virus de la rubéola y la varicela en el posparto en toda mujer no inmune. No existe ninguna contraindicación para inmunizar durante la lactancia ni a la madre ni al lactante; incluso algunos estudios han demostrado mejor respuesta vacunal en los lactantes que reciben lactancia materna. Únicamente se ha documentado el paso del virus vacunal de la rubéola durante la lactancia sin que esto suponga ningún riesgo para el lactante.

Pacientes alérgicos

Los niños alérgicos y/o atópicos deben vacunarse igual que el resto de los niños teniendo en cuenta algunas consideraciones (18). Un servicio especializado ha de documentar y diagnosticar la alergia, así como monitorizar al paciente tras la administración. Se han descrito reacciones alérgicas tras la inmunización por hipersensibilidad a los componentes

de la vacuna, sobre todo conservantes o sustancias que entran a formar parte de la fabricación de las mismas, que, en la mayoría de los casos, no contraindican la vacunación posterior.

Las reacciones alérgicas a las vacunas pueden ser locales cutáneas tras la sensibilización a los conservantes y antibióticos que se encuentran en las vacunas, como neomicina, polimixina o tiomersal, y sistémicas, entre las que la anafilaxia es la reacción más grave que contraindica la inmunización posterior.

La alergia al huevo es la más frecuente y dificulta la administración de determinadas vacunas que contienen trazas de proteínas de huevo (sarampión y parotiditis) y de aquellas que durante su producción se han cultivado en huevos embrionarios (gripe y fiebre amarilla).

Actualmente no está contraindicada la inmunización frente a triple vírica y gripe en niños alérgicos al huevo, con algunas consideraciones al respecto.

VACUNACIÓN EN ALÉRGICOS AL HUEVO

TRIPLE VÍRICA

Los niños con reacciones alérgicas al huevo no sistémicas se vacunan en su centro de vacunación teniendo como precaución permanecer en el centro tras la vacunación entre 30 y 60 minutos. Por el contrario, los niños con anafilaxia al huevo deben vacunarse en el hospital siguiendo diluciones crecientes de la vacuna (19).

Los niños que tras la inmunización de triple vírica han presentado anafilaxia tienen contraindicada la administración de esta vacuna.

VACUNA ANTIGRI PAL

Está contraindicada en niños con anafilaxia grave al huevo o tras dosis previa de vacuna antigripal. Se emplean vacunas con poca carga de proteína de huevo y la administración se hace de forma fraccionada, administrando inicialmente una décima parte de la vacuna y 30 minutos después el resto.

SEROLOGÍA MATERNA HBsAg	GAMMAGLOBULINA ANTIHEPATITIS B	VACUNA DE LA HEPATITIS B	SEGUIMIENTO SEROLÓGICO
Negativo	No es necesario	Primera dosis: 1-2 meses de edad. Puede administrarse a los 30 días de edad cronológica siempre que se encuentre estable. Si se da el alta hospitalaria antes de 30 días de edad, se administra al alta Segunda dosis: 2-4 meses de edad cronológica Tercera dosis: 6-18 meses de edad cronológica	No es necesario
Positivo	Primeras 12 horas de vida	Primera dosis: en las 12 horas de edad Segunda dosis: 1 mes de edad cronológica Tercera dosis: 2-3 meses de edad cronológica Cuarta dosis: 6-7 meses de edad cronológica	A los 9-15 meses de edad
Desconocido	En las primeras 12 horas de vida si la madre es HBsAg positivo o si el resultado no está disponible en las primeras 12 horas de vida	Primera dosis: en las primeras 12 horas de vida Sigüientes dosis: según la situación serológica materna	A los 9-15 meses de edad en caso de que la madre resulte HBsAg positivo

Tabla 2. *Inmunoprofilaxis frente a hepatitis B para prematuros < 2.000 g*

VACUNA DE LA FIEBRE AMARILLA

Está totalmente contraindicada en los alérgicos al huevo. En niños que tengan que viajar a zona de alto riesgo se debe valorar el balance riesgo-beneficio de la inmunización y, en cualquier caso, se realizará siempre de forma fraccionada y diluida.

VACUNACIÓN EN NIÑOS ASMÁTICOS

Este grupo de niños presenta reactivaciones de su asma tras infecciones víricas, sobre todo en invierno. El asma infantil se ha descrito como un factor de riesgo de mayor morbilidad para determinadas infecciones epidémicas respiratorias, como la gripe. Por ello en este colectivo está indicada la inmunización frente a la gripe de modo estacional.

Prematuros

Los lactantes prematuros presentan mayor riesgo de infecciones, algunas prevenibles con la vacunación (20). La madurez del sistema inmune comienza tras la exposición a los antígenos que existen en el medio ambiente con el que el recién nacido prematuro se enfrenta

desde el momento de su nacimiento. Distintos estudios han demostrado que la respuesta inmune a vacunas depende más del estado nutricional que de la prematuridad.

El prematuro debe comenzar su inmunización a los 2 meses de edad cronológica, independientemente de su edad gestacional. Es de suma importancia que reciba a tiempo, según el esquema de vacunación del lactante sano, la vacuna de la tos ferina acelular y la conjugada neumocócica, siguiendo el mismo esquema de vacunación que en el niño a término.

La inmunización frente a hepatitis B se muestra en la tabla 2.

Los lactantes mayores de 6 meses con antecedentes de prematuridad que tengan enfermedad pulmonar crónica han de recibir la vacuna de la gripe y sus contactos estrechos domiciliarios también han de vacunarse.

Se han descrito episodios de apnea y/o bradicardia en las primeras 48 horas tras la inmuni-

ANTECEDENTES DE VACUNACIÓN CON TOXOIDE TETÁNICO ADSORBIDO (TT)	HERIDAS MENORES	LIMPIAS	OTRAS HERIDAS ^a	
	Td ^b	Inmunoglobulina antitetánica (250 UI/ml)	Td ^b	Inmunoglobulina antitetánica (250 UI/ml)
Desconocido o < 3 años	Sí	No	Sí	Sí
≥ 3 años ^c	No ^d	No	No ^e	No

^a Incluidas las heridas contaminadas con suciedad, materia fecal, tierra o saliva, las punciones, las abrasiones y las heridas provocadas por misiles, aplastamiento, quemaduras y congelamiento.

^b Para los niños menores de 7 años se prefiere la DTPa (TD, si la vacuna antipertúsica está contraindicada) al TT solo. Para los niños de 7 años o más se prefiere el Td al TT solo. La DTP puede usarse en lugar de la DTPa según indicación o en otros países.

^c Si la persona ha recibido solo tres dosis de toxoide líquido, debe administrarse una cuarta, preferentemente de toxoide adsorbido.

^d Sí, si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

^e Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis (no se necesitan refuerzos más frecuentes, pues pueden acentuar los efectos colaterales).

Tabla 3. *Guía resumida para la profilaxis contra el tétanos en el manejo de rutina de las heridas (15)*

zación en pretérminos de menos de 32 semanas de edad gestacional, lo cual justifica la monitorización cardiorrespiratoria en el período tras la vacunación; por tanto, el prematuro debería recibir la primera dosis de vacuna antes del alta hospitalaria.

Postexposición

La profilaxis postexposición con vacunas se basa en que el período de tiempo en el que la vacuna produce anticuerpos protectores es inferior al de incubación de la enfermedad que se intenta prevenir.

Para valorar la posibilidad de utilizar una vacuna como profilaxis postexposición hay que conocer la fuente de infección, el período de transmisión y de incubación de la enfermedad y el tiempo que la vacuna precisa para generar anticuerpos protectores.

Las enfermedades inmunoprevenibles en las que se puede utilizar la vacuna para la profilaxis postexposición son:

- Hepatitis A: se puede realizar dentro de las primeras 2 semanas de contacto con el caso. Está indicada a partir del año de edad.

- Hepatitis B: está indicada tras agresión sexual, mordedura humana de sujeto desconocido, accidente biológico con líquidos corporales infectados de pacientes HBsAg positivos y prevención de la transmisión perinatal.
- Tétanos: se trata de una de las profilaxis más utilizadas en la práctica clínica y debe considerarse en el manejo de las heridas. Las recomendaciones de dicha profilaxis se resumen en la tabla 3.
- Varicela: se recomienda administrar la vacuna como profilaxis postexposición preferiblemente en las primeras 72 horas tras el contacto con el caso índice. Se ha demostrado efectividad para la prevención de enfermedad de cualquier grado de gravedad. Si se administra más tarde, preferiblemente dentro de los 5 días del contacto, también puede ser eficaz.
- Sarampión: se puede administrar a partir de los 6 meses, si bien se ha de tener en cuenta que hasta los 12 meses no se considera esta dosis y se debe seguir el calendario vacunal completo. Los contactos con 12-15 meses han de recibir una dosis y posteriormente

		DOSIS VACUNA ANTIRRÁBICA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	PAUTA VACUNAL (DÍAS)
Profilaxis preexposición (vacuna antirrábica)		1 ml 0,1 ml	i.m. Intradérmica*	0,7 y 21-28 días 0,7 y 21-28 días
Profilaxis postexposición	Vacuna	1 ml	i.m.	No vacunado previamente: 0, 3, 7, 14 y 21 días (5 dosis) Nueva pauta (22): 0, 3, 7 y 14 días (4 dosis) Vacunado previamente: 0,3 (2 dosis)
	Inmunoglobulina humana frente a rabia (Imogam Rabia® 150 UI/ml vial)	20 UI/kg	Infiltrar en el lugar de la exposición	Inmediatamente si no se ha vacunado previamente

* La administración intradérmica no está aprobada en todos los países.

Tabla 4. *Esquema de inmunización frente a la rabia (21)*

volverse a vacunar a los 4 años. A los contactos entre 6 meses y 4 años, si ya están vacunados con una dosis, se les adelanta la de los 4 años y, si no lo están, se les administran dos dosis con una separación de 1 mes. A los contactos mayores de 4 años no inmunizados se les administran dos dosis de vacuna con 1 mes de separación.

- Rabia: la profilaxis debe realizarse tras el contacto con un animal rabioso siguiendo las recomendaciones de actuación de la OMS (21,22) recogidas en la tabla 4.

Hay que tener en cuenta que el período de incubación varía desde 1-2 meses hasta años. Debido a este largo período de incubación y a la gravedad de la enfermedad la profilaxis postexposición está indicada siempre a partir del año de edad, limpiando primero bien la herida con agua y jabón y aplicando posteriormente un antiséptico para evitar suturar.

Las personas que previamente no han sido vacunadas tienen que recibir también 20 UI/kg

de inmunoglobulina hiperinmune infiltrándola alrededor de la herida e inyectando una pequeña cantidad de forma intramuscular en la región anatómica de la herida.

La vacunación es de uso hospitalario y con receta médica.

En España están comercializadas las vacunas inactivadas antirrábica Merieux® y Rabipur® 2,5 UI/ml.

En general la vacunación se realiza habitualmente en el ámbito extrahospitalario, como en centros de salud o centros de vacunación; sin embargo, el medio hospitalario debe cubrir algunas situaciones necesarias en la práctica de la vacunación, como pacientes atendidos por heridas, candidatos a esplenectomía o trasplante, alérgicos, embarazadas y puérperas, recién nacidos, familiares de enfermos crónicos y personal sanitario.

Las tablas 5 y 6 resumen las presentaciones disponibles de las vacunas recomendadas por

ANTÍGENO		PRESENTACIÓN		COMBINACIONES		
Hepatitis A	Epaxal® 0,5 ml (jer.)	Adultos y niños > 1 año:	Twinnix® 360 U/10 mcg/0,5 ml (jer.)	Tritanrix HB® 0,5 ml (vial)	Infanrix® 0,5 ml (jer.) DTPa > 4 años y adultos Boostrix® 0,5 ml (jer.) dTpa	Infanrix Hexa® (jer.)
	Havrix® 720 U (jer.) Vaqta® 25U/0,5 ml (jer.)	Havrix® 1.440 U (jer.) Vaqta® 50 U/1 ml (jer.)				
Hepatitis B	Engerix B® 10 mcg/0,5 ml (jer./vial)	Adultos y adolescentes > 15 años:	Twinnix® 720 U/20 mcg/1 ml (jer.)	Tritanrix HB® 0,5 ml (vial)	Infanrix® 0,5 ml (jer.) DTPa > 4 años y adultos Boostrix® 0,5 ml (jer.) dTpa	Infanrix Hexa® (jer.)
	HBvaxpro® 5 mcg/0,5 ml (jer./vial)	Engerix B® 20 mcg/1 ml (jer.) HBvaxpro® 10 mcg/1 ml (jer.)				
Difteria		> 7 años y adultos				
Tétanos		Diftavax® 40/4 U/0,5 ml (jer.) Ditanrix® 20/2 U (jer.) Anatoxal TEDI® 20/2 U (jer.) (Td)				
Pertussis						
<i>Haemophilus</i>	Hiberix® 10 mcg (vial)					
Polio	Vacuna Salk® 1 ml (amp.) (suspensión temporal de comercialización) Imovax polio® vial 0,5 ml (extranjero)					
Meningococo C	Meningitec® (jer.) Menjugate® (jer.) Neisvac® (jer.)					
Neumococo	Heptavalente: Prevenar® 0,5 ml (jer.)	> 65 años y niños > 2 años con factores de riesgo	Pneumo 23® 0,5 ml (jer.) Pneumovax 23® 0,5 ml (vial)			
	Decavalente: Synflorix® 0,5 ml (jer.)					
	Tridecalente: Prevenar 13® 0,5 ml (jer.)					
Sarampión	Rimevax® 0,5 ml (vial)					
Rubéola						
Parotiditis						
Papiloma	Gardasil® (jer.) / Cervarix® (jer.)					
Varicela	Varilrix® 1.995 UFP/0,5 ml (vial) Varivax® 1.350 UFP (jer. + vial)					
Rotavirus	Rotarix® 1,5 ml / Rotateq® 2 ml					
Gripe	Chiroflu®/Influvac® 0,5 ml (jer.) Gripavac®/Levrison®/Mutagrip®/ Fluarix®/Antigripal Pasteur®/ Antigripal polivalente® 0,5 ml (jer.)	> 65 años: Chiromas® 0,5 ml (jer.)				
Tuberculosis	Vacuna BCG® 0,75 mg (iny.)					

Tabla 5. Resumen de las presentaciones de vacunas disponibles (23, 24)

PRESENTACIÓN	CARACTERÍSTICAS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ESTABILIDAD	DISPENSIACIÓN* FINANCIACIÓN
Engerix B® 10 mcg/0,5 ml (jer./vial) 20 mcg/1 ml (jer./vial) HBvaxpro® 5 mcg/0,5 (jer./vial) 10 mcg/1 ml (jer./vial)	Vírica, inactivada, de subunidades del virus de hepatitis B (antígeno de superficie purificado, HbsAg)	i.m.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Estable durante meses a 22-25 °C, semanas a 35-37 °C y días a > 37 °C Evitar la congelación	Receta médica Visado de inspección Incluido en oferta del SNS
Epaxal® 0,5 ml (jer.) Havrix® 720 U/Havrix 1.440 U (jer.) Vaqta® 25 U/0,5 ml/Vaqta 50 U/1 ml (jer.)	Vírica inactivada de virus de hepatitis A enteros	i.m.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Estable durante 15 días a 22-25 °C y 1 semana a 35-37 °C No congelar	Receta médica Visado de inspección Incluido en oferta del SNS
Twinrix® 360 U/10 mcg/0,5 ml (jer.) Twinrix® 720 U/20 mcg/1 ml (jer.)	Vírica, inactivada, de subunidades (antígeno de superficie purificado, HbsAg) para hepatitis B e inactivada de virus enteros para hepatitis A	i.m. o s.c.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz No congelar	Receta médica No incluido en oferta del SNS
Diffavax® 40/4 U/0,5 ml (jer.) Ditanrix® 20/2 U (jer.) Anatoxal TED® 20/2 (jer.)	Bacteriana, inactivada de subunidades toxoides (difitérico y tetánico)	i.m. o s.c.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Estable durante meses a 22-25 °C, semanas a 35-37 °C y máximo 2 semanas a 45 °C No congelar	Receta médica Incluido en oferta del SNS Anatoxal TED® (H)
Tritanrix HB®	Bacteriana, inactivada, de subunidades toxoides tetánico y difitérico y células enteras para pertussis Vírica inactivada de subunidades (HbsAg)	i.m. o s.c.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz No congelar	Receta médica Visado de inspección Incluido en oferta del SNS
Infanrix® 0,5 ml (jer.) Boostrix® 0,5 ml (jer.)	Bacteriana, inactivada de subunidades toxoides para difteria y tétanos y fracción antigénica (acelular) para tos ferina	i.m.	Conservar a 2-8 °C, y proteger de la luz A más de 22 °C, pérdida rápida de actividad en semanas o días No congelar	Receta médica No incluido en oferta del SNS
Pentavac® (jer.) Infanrix-IPV + Hib® 0,5 ml (jer.)	Bacteriana, inactivada de subunidades toxoides difitérico y tetánico, acelular para pertussis, inactivada de poliovirus enteros e inactivada polisacáridica conjugada con proteína tetánica para <i>Haemophilus</i>	i.m.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz No congelar	Receta médica No incluido en oferta del SNS
Infanrix Hexa® (jer.)	Bacteriana, inactivada de subunidades toxoides difitérica y tetánica, inactivada de virus enteros (VPI), acelular para pertussis y polisacáridica conjugada con proteína tetánica para <i>Haemophilus</i> Vírica, inactivada de subunidades para HbsAg	i.m.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz No congelar	Receta médica No incluido en oferta del SNS

Hiberix® 10 mcg (vial)	Bacteriana, inactivada, polisacáridica conjugada con proteína tetánica	i.m. o s.c.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Estable durante 24 meses a 25 °C No congelar	Receta médica Visado de inspección Incluido en oferta del SNS
Vacuna Salk® 1 ml (amp.) Imovax polio® 0,5 ml (vial) (extranjero)	Vírica inactivada de poliovirus enteros	i.m. o s.c.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz A más de 25 °C desciende el contenido antigénico en pocos días No congelar	Receta médica Incluido en oferta del SNS
Meningitec® (jer.) Menjigate® (jer.)	Bacteriana, inactivada de oligosacáridos conjugados con CRM197 (proteína no tóxica de toxoide diftérico)	i.m.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Meningitec estable 3 meses a 25 °C y 24 horas a > 25 °C Menjigate estable 6 meses a 25 °C y 3 meses a 30 °C No congelar	Receta médica Visado de inspección Incluido en oferta del SNS
Neisvac® 0,5 ml (jer.)	Bacteriana, inactivada de polisacáridos conjugados con toxoide tetánico	i.m.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz No congelar	Receta médica Visado de inspección No incluido en oferta del SNS
Heptavalente: Prevenar® 0,5 ml (jer.) Decavalente: Synflorix® 0,5 ml (jer.) Tridecavalente: Prevenar 13® 0,5 ml (jer.) 23 serotipos: Pneumo 23®/ Pneumovax 23®	Bacteriana, inactivada, conjugada con proteína CRM 197 (Prevenar®) o con proteínaD de <i>Haemophilus</i> y toxoide tetánico y diftérico (Synflorix®) Bacteriana, inactivada de polisacáridos capsulares purificados (Pneumo 23® y Pneumovax 23®)	i.m. o s.c.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Estable durante 2 años a 25 °C No congelar	Receta médica Visado de inspección Incluido en oferta del SNS Pneumovax 23® no incluido
Rimevax® 0,5 ml (vial)	Vírica, atenuada de virus enteros	s.c.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Estable 1 mes entre 22 y 37 °C, 1 semana a 35-37 °C e inestable a > 37 °C	Receta médica Incluido en oferta del SNS
Priorix® (jer. + vial) M-M-RVaxpro® (jer. + vial)	Vírica, atenuada de virus enteros	i.m. o s.c.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz 1 mes a 22-25 °C, 1 semana a 35-37 °C y pérdida del 50% de actividad tras 2 días a > 37 °C No congelar	Receta médica Priorix® no incluido en oferta del SNS

Tabla 6. Características principales de las vacunas recomendadas en pediatría por el CAV (4, 23-26)

PRESENTACIÓN	CARACTERÍSTICAS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ESTABILIDAD	DISPENSIACIÓN* FINANCIACIÓN
Gardasil® (jer.) Cervarix® (jer.)	Vírica, inactivada de subunidades proteicas, recombinante	i.m.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Cervarix estable 30 días a 25 °C y 1 semana a 37 °C Gardasil estable 3 meses por encima de 40 °C	Receta médica Dispensación H sin cupón precinto (Gardasil®) Envase clínico Cervarix® No incluido en oferta del SNS
Varilrix® 1.995 UFP/0,5 ml (vial) Varivax® 1.350 UFP (jer. + vial)	Vírica, atenuada de virus enteros	s.c. (Varilrix) s.c. o i.m. (Varivax)	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Estable 1 semana a 25 °C	Receta médica (H) (Varilrix®); (DH) (Varivax®) No incluido en oferta del SNS
Rotarix® 1,5 ml Rotateq® 2 ml	Vírica, atenuada de virus enteros	v.o.	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz Rotarix estable sin reconstituir 7 días a 37 °C	Receta médica No incluido en oferta del SNS
Chiroflu®/Influvac®	Vírica, inactivada de antígenos de superficie	i.m. o s.c. profunda	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz No congelar Válida solo para la campaña	Receta médica Incluido en oferta del SNS
Gripavac®/Fluarix®/ Antigripal Pasteur®	Vírica, inactivada de virus fraccionados	i.m. o s.c. profunda	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz No congelar Válida solo para la campaña	Receta médica No incluido en oferta del SNS
Levrison®/Mutagrip®/ Antigripal polivalente®	Vírica, inactivada de virus fraccionados	i.m. o s.c. profunda	Conservar a 2-8 °C y proteger de la luz No congelar Válida solo para la campaña	Receta médica Incluido en oferta del SNS
Vacuna BCG® 0,75 mg (iny.)	Bacteriana, viva, atenuada, de células enteras	Intradérmica	Conservar a 0-8 °C y proteger de la luz Estabilidad variable entre 22 y 37 °C, con pérdida del 20-30% de actividad tras 3 meses y 14 días de exposición, respectivamente inestable a más de 37 °C No congelar	Receta médica Incluido en oferta del SNS

* Dispensación extrahospitalaria a nivel de oficinas de farmacia. Las vacunas sistemáticas se sirven gratuitamente a los hospitales y centros de salud. Abreviaturas: DH: medicamento de diagnóstico hospitalario; H: medicamento de uso hospitalario; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Tabla 6 (cont.). *Características principales de las vacunas recomendadas en pediatría por el CAV (4, 23-26)*

el CAV (23,24) y sus características principales en cuanto a composición, vía de administración, conservación y condiciones de dispensación (4, 23-26).

PAPEL DEL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO

En España el papel del farmacéutico en la vacunación infantil es muy diferente respecto al que desempeñan, por ejemplo, los homólogos norteamericanos.

En EE.UU. se está produciendo un importante cambio en la práctica de la profesión farmacéutica, ya que el farmacéutico se está convirtiendo en uno de los profesionales sanitarios líderes en la optimización del uso de los medicamentos, apostando firmemente por la medicina preventiva.

La American Pharmaceutical Association considera al farmacéutico uno de los profesionales sanitarios más accesibles, situándolo en una posición privilegiada para colaborar en la tarea de conseguir la inmunización adecuada de la población; en este sentido, clasifica la labor del farmacéutico en tres niveles de implicación: educador, facilitador e inmunizador (27). De este modo, el farmacéutico debe participar activamente en los programas educativos que promueven la vacunación y facilitar a la población el acceso a la información relacionada con este proceso. Asimismo, debe ser capaz de identificar en cada institución a los pacientes de riesgo candidatos a recibir una pauta adecuada de inmunización.

En cuanto a su labor facilitadora, el farmacéutico ha de ser responsable de la adquisición, la custodia, el almacenamiento, la conservación y la dispensación de las vacunas, independientemente de la institución en la que trabaje.

Cabe destacar que en algunos estados americanos el farmacéutico está autorizado a vacunar a pacientes, previa adquisición y certificación de los conocimientos necesarios acerca

de técnicas de inyección, contraindicaciones y efectos adversos de las vacunas, situaciones de emergencia y otras prácticas de seguridad relacionadas (27, 28). De esta manera, en el circuito paciente-médico-enfermero-farmacia los médicos y el personal de enfermería constituyen el primer filtro para valorar el estado de inmunización del paciente y administrar las vacunas correspondientes en caso necesario. Sin embargo, si por alguna causa hay pacientes que se escapan de este control, los farmacéuticos pueden ofrecer una segunda oportunidad para rescatar a las personas candidatas a vacunación.

Muchos de estos aspectos se encuentran íntimamente relacionados con las labores que el farmacéutico desempeña en las farmacias comunitarias, donde el contacto con el paciente es más directo y resulta más fácil promover la correcta vacunación de la población. De esta manera, el farmacéutico puede participar proporcionando información a los pacientes acerca de la importancia de la vacunación, además de adquirir, dispensar e incluso administrar las vacunas cuando sea preciso.

Sin embargo, en España las vacunas son administradas principalmente en los centros de salud y en los hospitales por el personal de enfermería, de modo que el farmacéutico no participa de un modo tan directo en el proceso de inmunización. En el medio hospitalario la participación del farmacéutico está muy ligada tanto a su formación como a su grado de integración y trabajo dentro de un equipo multidisciplinar en las distintas unidades clínicas. De este modo, puede colaborar activamente con los médicos responsables en las pautas de inmunización de los pacientes en función de su patología, factores de riesgo y medicamentos implicados en su tratamiento a través de la validación de las prescripciones médicas o, más directamente, en sus sesiones y pases de visita. Asimismo, dispondrá de oportunidades para trabajar con pacientes y con el resto de los profesionales sanitarios tanto en el momento del ingreso como en el alta para garantizar que

el paciente tenga el calendario vacunal actualizado y tomar las medidas oportunas en caso contrario (29).

En EE.UU., donde la integración del farmacéutico hospitalario en las distintas unidades de hospitalización es una realidad, existen datos procedentes de estudios que demuestran que la participación e implicación del farmacéutico es importante para aumentar la tasa de vacunación de los pacientes ingresados con factores de riesgo (30).

No obstante, independientemente del nivel de participación en la inmunización de los pacientes, siempre serán funciones propias del farmacéutico las que tienen que ver con la proporción de información relacionada con las vacunas y su disponibilidad en el hospital, la colaboración en la evaluación y adquisición de nuevas presentaciones desde la Comisión de Farmacia, la integración en grupos de trabajo, como la Comisión de Enfermedades Infecciosas y Política Antimicrobiana, la comunicación de efectos adversos relacionados con las vacunas, si se producen, y, por supuesto, garantizar su dispensación en condiciones óptimas de conservación a los pacientes que las requieran.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Pray L.** *The impact of globalization on infectious disease emergence and control: exploring the consequences and opportunities. Workshop summary. Forum on Microbial Threats. The National Academy Press, 2006.*
2. **Organización Mundial de la Salud (ed.).** *Informe sobre la salud en el mundo: evolución de la seguridad sanitaria. [Monografía en internet]. OMS: Ginebra (Suiza); 2007. [Último acceso: 21 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2007/chapter1/es/index.html>.*
3. **Organización Mundial de la Salud (ed.).** *Reglamento sanitario internacional. [Monografía en internet]. OMS: Ginebra (Suiza); 2005. [Último acceso: 21 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/ihr/es/index.html>.*
4. **Aristegui J.** *Vacunaciones en el niño: de la teoría a la práctica. 1.ª ed. Aristegui J, Corretger JM, Moraga F, Ruiz J (eds.). Ciclo Editorial: Bilbao; 2004.*
5. **Ada G.** *Vaccines and vaccination. N Engl J Med. 2001; 345: 1042-53.*
6. **Nossal GJ.** *Host immunobiology and vaccine development. Lancet. 1997; 350: 1316-9.*
7. **Pachón del Amo I.** *Calendario de vacunación infantil y recomendaciones de vacunación en adultos. Inf Ter Sist Nac Salud. 2004; 28: 81-8.*
8. **Bermúdez J, van Esso Arbolave D, Moreno-Pérez D, Merino Moina M, Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, et al.** *Vaccination schedule of the spanish association of paediatrics: Recommendations 2011. An Pediatr (Barc). 2011. doi:10.1016/j.anpedi.2010.10.004.*
9. **Committee on Infectious Diseases.** *Recommended childhood and adolescent immunization schedules-United States, 2011. Pediatrics. 2011; 127: 387-8.*
10. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (tdap) vaccine from the advisory committee on immunization practices, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60: 13-5.*
11. **Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al.** *Temporal trends of invasive Streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol. 2009; 47: 1012-20.*
12. **Servicio Madrileño de Salud.** *Calendario de vacunación infantil 2010: vacuna conjugada frente al neumococo 13 valente. Madrid, 2010.*
13. **Grupo de trabajo sobre tuberculosis.** *Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. Med Clin (Bar). 1992; 98: 24-31.*
14. **Espósito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N.** *Vaccinations in children with cancer. Vaccine. 2010; 28: 3278-84.*
15. **Centres for Disease Control and Prevention (ed.).** *Diphtheria, tetanus and pertussis: guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. MMWR. 1991/40 (RR-10); 1-28.*
16. **Centres for Disease Control and Prevention (ed.).** *Children, the flu and the flu vaccine. [Monografía en internet]. CDC: Atlanta (USA); 2010. [Último acceso: 24 de marzo de 2011]. Disponible en: www.cdc.gov/flu/protect/children.*
17. **Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Domínguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al.** *Guidelines for the Pre-*

vention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR. Recomm Rep.* 2004; 53 (RR-14): 1-92.

18. Kelso JM. Update on vaccination guidelines for allergic children. Expert review of vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8 (11): 1541-6.

19. Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica. [Página web]. Barcelona. [Último acceso: 24 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.seicap.es>.

20. Gaudelus J, Lefèvre-Akrich S, Roumegoux C, Bolie S, Belasco C, Letamendia-Richard E, et al. Immunization of the preterm infant. *Arch Pediatr.* 2007; 14 Suppl 1: S24-30.

21. Centres for Disease Control and Prevention (ed.). Rabies. [Monografía en internet]. CDC: Atlanta (EE. UU.); 2010. [Último acceso el 24 de marzo de 2011]. Disponible en: www.cdc.gov/rabies/news/2009-06-24_ACIPvote.html.

22. Centres for Disease Control and Prevention (ed.). Rabies: ACIP Recommendations. [Monografía en internet]. CDC: Atlanta (EE. UU.); 2010. [Último acceso el 24 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.cdc.gov/rabies/resources/acip_recommendations.html.

23. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. [Base de datos en internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Madrid; 1996. [Último acceso el 21 de febrero de 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detallesForm&version=new>.

24. Base de datos de medicamentos. [Base de datos en internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Madrid; 2000. [Último acceso el 21 de febrero de 2011]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.asp>.

25. Organización Mundial de la Salud (ed.). Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines. [Monografía en internet]. OMS: Ginebra (Suiza); 2006. [Último acceso el 21 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_05.23/en/index.html.

26. Organización Mundial de la Salud (ed.). Immunization, vaccines and biologicals. Temperature sensitivity of vaccines. [Monografía en internet]. OMS: Ginebra (Suiza); 2010. [Último acceso el 21 de febrero de 2011]. Disponible en: www.who.int/vaccines-documents/Docspdf06/487.pdf.

27. Grabenstein JD. Pharmacists as vaccine advocates: Roles in community pharmacies, nursing homes, and hospitals. *Vaccine.* 1998; 16: 1705-10.

28. Wong-Beringer A, Brodetsky E, Quist R. Pneumococcal vaccination in hospitalized elderly patients: role of the pharmacist. *Pharmacotherapy.* 2003; 23: 199-208.

29. Sokos DR. Pharmacists' role in increasing pneumococcal and influenza vaccination. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62: 367-77.

30. Bourdet SV, Kelley M, Rublein J, Williams DM. Effect of a pharmacist-managed program of pneumococcal and influenza immunization on vaccination rates among adult inpatients. *Am J Health Syst Pharm.* 2003; 60: 1767-71.

Introducción	270	Neuroblastoma	280
Enfermedades hematológicas	271	Tumor de Wilms	283
Leucemias agudas	271	Rabdomiosarcoma	285
Tumores pediátricos	277	Retinoblastoma	288
Tumores del SNC	277	Osteosarcoma	289
Meduloblastoma	277	Sarcoma de Swing	290
Astrocitoma	279	Atención farmacéutica en oncohematología pediátrica	293
Glioma del tronco cerebral	280	Bibliografía	293

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte en niños por enfermedad (1) y la segunda de mortalidad después de los accidentes (2-4).

La incidencia anual de cáncer pediátrico es baja, en concreto de 133/millón/año. Esta proporción resulta muy pequeña en relación con la incidencia global de cáncer en humanos (4).

La mayoría de los niños con cáncer sobreviven más de 5 años debido a los avances que se han producido en el tratamiento del cáncer infantil en las últimas décadas (2).

Existen notables diferencias entre las neoplasias infantiles y las de adultos. Los tipos histológicos que predominan en la infancia son los tumores embrionarios y los sarcomas, frente a los carcinomas en adultos (4). Los cánceres infantiles tienen generalmente localizaciones anatómicas profundas, no afectan a epitelios y no suelen provocar hemorragias superficiales ni exfoliación de células tumorales. Todo ello dificulta en la práctica las técnicas de detección precoz. En la mayoría de los casos el diagnóstico del cáncer infantil se hace de forma accidental y con frecuencia en fases avanzadas e incluso metastásicas de la enfermedad (2).

Las neoplasias más comunes en pacientes pediátricos son (3): leucemias y linfomas (50-60%) y los tumores primarios del SNC (20-30%).

Determinar la incidencia de cáncer en general no es posible. Como consecuencia se han creado registros de cáncer, como el llevado a cabo por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), que realizó un registro de cáncer pediátrico contando con 41 unidades hospitalarias clasificándolos por grupo diagnóstico (5) (tabla 1).

La prevención y monitorización de la toxicidad por quimioterapia (QT) en niños es igual a la de adultos, con algunas diferencias (1):

- Etopósido: cuando se monitoriza para las reacciones de hipotensión, la presión arterial en niños es más baja y su pulso más alto que en adultos.
- Antraciclinas: la toxicidad cardíaca puede aparecer hasta 20 años después del final de la QT, manifestándose como una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Es necesario monitorizar a estos niños de por vida.

1980-2007 GRUPOS DIAGNÓSTICOS	N.º DE CASOS	%
Leucemias	4.390	25,1
SNC	3.376	19,3
Linfomas	2.416	13,8
SNS	1.816	10,4
Tumores óseos	1.406	8
STB	1.330	7,6
Renales	1.033	5,9
Geminales	554	3,2
Retinoblastomas	503	2,9
Carcinomas y epiteliales	391	2,2
Hepáticos	230	1,3
Otros y no especificados	59	0,3
Total	17.504	

Tabla 1. *Clasificación por grupo diagnóstico*

- Cisplatino: los volúmenes de hidratación deben calcularse en función de la talla.
- Ifosfamida: puede aparecer síndrome de Fanconi, que se presenta con glucosuria/proteinuria, acidosis tubular e hipofosfatemia. Los factores de riesgo para el síndrome de Fanconi incluyen: niños mayores de 3 años, dosis total superior a 72 g/m² de ifosfamida, hidronefrosis, riñón único, niveles elevados de creatinina sérica y terapia previa con platinos. Los pacientes deben tratarse con ciclofosfamida después de una dosis total de 72 g/m² de ifosfamida.

En la mayoría de los cánceres infantiles es posible conseguir la supervivencia y la curación. Donald Pincel ha definido la curación biológica del cáncer en pediatría como el momento en el que finaliza el tratamiento completo del cáncer sin signos clínicos ni analíticos de la enfermedad, junto con un riesgo mínimo de recidiva. El objetivo es restablecer la salud física y mental, así como la actividad normal (2).

Los errores de medicación (EM) con QT constituyen un aspecto importante que hay que tener en cuenta, ya que pueden ocasionar consecuencias tóxicas graves por su estrecho margen terapéutico. Este problema en la población pediátrica se agudiza dada su especial vulnerabilidad y la complejidad de algunos de los regímenes de QT. Algunos de los factores que se relacionan con la aparición de EM son: dosificación en función de la superficie corporal (hay que considerar el peso y la talla en cada prescripción por la rápida evolución de los parámetros antropométricos en esta población), dosificación distinta según la edad (la dosificación de la medicación intratecal debe hacerse basándose en la edad del paciente, alcanzando la dosis de los adultos a los 3 años) (1), dosificación según parámetros farmacocinéticos, básicamente las funciones hepática y renal, particular complejidad de los esquemas terapéuticos en oncohematología pediátrica y falta de disponibilidad de formas de dosificación orales, ya que algunos preparados comerciales sólo están disponibles en forma sólida y a determinadas dosis (2).

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Leucemias agudas

Constituyen la forma de cáncer más frecuente en la edad infantil, se dan aproximadamente 2.400 nuevos casos/año y el 80% corresponde a leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y el 20% a leucemias mieloblásticas agudas (LMA). Se produce un pico de incidencia a los 2-3 años de vida y existe mayor incidencia en niños de origen caucásico que en afroamericanos (1, 6).

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Su etiología se desconoce aunque se han postulado diversas asociaciones: exposición a radiaciones, campos electromagnéticos, pesticidas, consumo de tabaco durante el embarazo y bajo peso al nacimiento (2).

Los signos y síntomas que aparecen se deben al crecimiento descontrolado de células leucémicas que dan como resultado una deficiente producción del resto de los elementos (hematíes, leucocitos, plaquetas, etc.) que se forman

FACTORES	FAVORABLES	DESFAVORABLES
Edad (años)	1-9	< 1 o > 10
Leucocitos (x 10 ⁹ /l)	< 20	> 50
Síndrome linfomatoso		+
Infiltración del SNC		+
Inmunofenotipo	B-común (CD10+)	Nulo, T
Citogenética molecular	Hiperdiploidía Índice ADN > 1,15 t(12;21)	Hipodiploidía t(9;22); t(4;11); t(1;19); casi haploidía, casi tetraploidía
Sexo	Femenino	
Respuesta M.O. día 14	< 5% blastos en M.O.	> 20% blastos en M.O.
Respuesta en sangre periférica día +8		> 1 x 10 ⁹ /l blastos

Tabla 2. Factores pronóstico de LLA en niños

en la médula ósea. La presentación clínica más frecuente es fiebre, sangrado, dolor óseo, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. El recuento de leucocitos puede resultar normal o bajo. El porcentaje de neutrófilos por lo común es bajo y aparece una marcada linfocitosis. También suelen darse anemia normocítica, normocrómica y trombocitopenia.

La clasificación más conocida hasta los últimos años es la FAB (francoamericobritánica) (3), fundamentalmente morfológica y que clasifica en:

- L1. Población de linfoblastos relativamente homogénea, células pequeñas con citoplasma escaso, cromatina fina, núcleo de forma regular y nucleolos poco prominentes. Supone más del 80% de los casos pediátricos de LLA.
- L2. Población de linfoblastos heterogénea en su tamaño, patrón de cromatina y forma del núcleo con células relativamente grandes; el citoplasma constituye el 20% o más del tamaño celular.
- L3. Población de linfoblastos de tamaño grande con núcleos de tamaño uniforme y

cromatina fina con nucleolos prominentes. El citoplasma celular es abundante, con vacuolas y basofilia intensa. Resulta la menos común (representa solamente el 3-4% de los casos de LLA pediátricos).

Esta clasificación actualmente sólo tiene un valor histórico debido a que las variantes LLA1 y LLA2 no definen un subgrupo biológicamente relevante y su valor pronóstico es muy limitado. Además, la variante LLA3, inmunofenotípicamente reconocida como LLA-B, en la actualidad se reconoce como la fase leucémica del linfoma de Burkitt. Por ello la OMS considera tres grandes grupos dentro de las LLA:

- LLA de precursores B.
- LLA de precursores T.
- LLA de Burkitt.

Hoy la clasificación inmunofenotípica distingue dos grandes grupos: LLA de estirpe B (pro-B, pre-B común, pre-B y B) y de estirpe T (pro-T, pre-T, tímica cortical y tímica madura). Así, los antígenos de diferenciación celular (CD) CD2+, CD3+, CD5+ y CD7+ caracterizan el linaje T, mientras que CD19+, CD10+ y CD22+ son propios de la línea B.

FÁRMACO	DÍAS
Inducción: Vincristina 1,5 mg/m ² (máx. de 2) i.v. Daunorrubicina 120 mg/m ² i.v. Prednisona 60-30-15 mg/m ² i.v./v.o. Ciclofosfamida 1.000 mg/m ² i.v. Asparraginasa 5.000 UI/ m ² i.m. Triple intratecal	1, 8, 15 y 22 1 (IC 48 horas) 1-28, 29-32, 33-36 15 14-32 1, 15
Consolidación: Metotrexato 5.000 mg/m ² i.v. (IC 24 horas) Ara-C 1.000 mg/m ² i.v./12 horas 6-mercaptopurina 30 mg/m ² v.o. Triple intratecal	36, 50, 64 78, 79 36-78 36, 50, 64, 78
Mantenimiento: 6-mercaptopurina 60 mg/m ² /día v.o. Metotrexato 20 mg/m ² i.m./v.o.	Diario (2 años) Semanal (2 años)
Reinducciones (mensuales durante los 6 primeros meses de mantenimiento): Vincristina: 1,5 mg/m ² (máx. de 2) i.v. Prednisona: 40 mg/m ² v.o. (7 días/mes) Triple intratecal (10 dosis durante los 4 primeros meses de mantenimiento)	

IC: infusión continua intravenosa; SHOP: Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas; Triple intratecal: metotrexato, citarabina (Ara-C) e hidrocortisona.

Tabla 3. *Esquema LLA/SHOP-2005 (niños > 1 año). Riesgo estándar*

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en las LLA son: numéricas (hipodiploidía e hiperdiploidía) o estructurales t(8;14), t(8;22), t(2;8), t(9;22), t(4;11) y t(12;21); éstas afectan, respectivamente, a los genes de fusión c-myc, BCR/ABL, MLL y TEL-AML1 (7).

El conocimiento de estos factores pronóstico (tabla 2) lleva a clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo en los que se aplican tratamientos de distinta intensidad: bajo, intermedio y alto, aunque en la práctica se suele unir a los pacientes de riesgo bajo e intermedio, sin ninguno de los factores pronóstico desfavorables citados con anterioridad, en un solo grupo (riesgo estándar). Para las LLA de riesgo estándar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años es del 50-60% y para las de alto riesgo del 30-35%.

El tratamiento comprende cuatro fases: inducción, consolidación o intensificación, mantenimiento y profilaxis del SNC (8).

El tratamiento de inducción es similar en los distintos grupos de riesgo e incluye la administración en las primeras 4 semanas de cuatro principios activos: prednisona o dexametaxona, vincristina, asparraginasa (L-ASA, pegilada o no) y una antraciclina (generalmente daunorrubicina). En determinados protocolos de pacientes pediátricos de riesgo estándar no se administra la antraciclina y en LLA-T parece útil la inclusión de la ciclofosfamida o el Ara-C. Algunos de los esquemas más utilizados son los de los grupos PETHEMA y SHOP (tabla 3). Con ellos se alcanza la respuesta completa (RC) en el 95-97% de los niños. La primera estimación de la respuesta se hace a los 14 días de iniciado el tratamiento; las remisiones tardías son de peor pronóstico (3).

La LLA Ph+, aunque poco frecuente en niños, es una forma muy agresiva y con mal pronóstico. A la QT estándar se le asocia imatinib desde la inducción (9).

Si se emplea daunorrubicina el corticoide que debe usarse es la prednisona debido a un mayor riesgo de infección fúngica cuando la daunorrubicina se combina con dexametasona.

La consolidación es un período de administración de QT de forma intensiva que se realiza tras la inducción para acabar con la enfermedad mínima residual (EMR) y evitar la recaída (1).

El tratamiento se ajusta en función del riesgo de recidiva y suele estar basado en varios bloques de consolidación en los que se incorporan fármacos como el metotrexato y la citarabina en dosis altas, el tenipósido, la mercaptopurina o la L-ASA si ésta no se ha utilizado en la inducción. Posteriormente también es posible emplear esquemas de reinducción con uno o más ciclos de QT con los mismos fármacos que en la inducción o con ligeras variaciones (2).

Existen diversos esquemas de consolidación; aún no se ha determinado el régimen óptimo.

La intensificación con metotrexato y rescate con ácido fólico reduce la probabilidad de recidivas testiculares en varones y puede tener un efecto positivo en recidivas hematológicas (10).

Sin tratamiento de mantenimiento la mayoría de los niños recaería por la existencia de EMR.

Se benefician de este tratamiento todos los tipos de LLA excepto la de células B maduras (*Burkitt-like*). El tratamiento suele consistir en QT continua con 50-75 mg/m²/día v.o. de mercaptopurina y 20 mg/m²/semana i.v./i.m. de metotrexato (1). En algunos protocolos puede ir acompañado de reinducciones (mantenimiento con refuerzo) con fármacos como vincristina, L-ASA o prednisona, que se ha visto que tienen un impacto positivo en la SLE (3). Tiene una duración aproximada de 2 años. En pacientes sometidos a alo-TPH puede obviarse esta fase de mantenimiento debido al efecto inmunológico de la enfermedad de injerto contra leucemia,

especialmente evidente en el caso de donante no emparentado, y a la existencia de otras alternativas postalo-TPH, como la infusión de linfocitos del donante. En pacientes con LLA Ph+ se está investigando el papel de los inhibidores tirosín-quinasa (ITK) como terapia de mantenimiento post-TPH.

Existe un polimorfismo genético en la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT) que metaboliza mercaptopurina a sus metabolitos inactivos; el 89% de las personas de raza blanca es homocigoto para el alelo funcionante y metaboliza adecuadamente las tiopurinas, el 11% es heterocigoto y portador de una variante alélica inactiva. Algunas de estas personas sufren toxicidad con las dosis habituales; el principal problema se plantea en la pequeña proporción de pacientes (1/300) homocigotos para variantes alélicas inactivas, en los que es necesario disminuir un 90% la dosis para evitar toxicidades graves (11-13).

La mayor parte de los niños con LLA tiene enfermedad subclínica en el SNC al diagnóstico, por lo que hay que realizar una profilaxis del SNC con QT intratecal, principalmente metotrexato solo o combinado con citarabina y esteroides. Las dosis de QT intratecal debe ajustarse a la edad del paciente.

El tratamiento con radiación se asocia con una significativa deficiencia del crecimiento que perjudica el desarrollo intelectual. En la actualidad se utiliza en las recaídas en el SNC y como primera línea sólo en niños con LLA de células T.

En los pacientes pediátricos se valorará a usar el alo-TPH en pacientes de alto riesgo: Ph+, t(4;11), fallo en alcanzar RC (EMR \geq 1% el día +35) o presencia de EMR $>$ 0,1% tras los bloques de consolidación/intensificación. También puede ser una alternativa terapéutica en la leucemia del lactante (niños $<$ 1 año) en RC1.

El tratamiento de la recaída depende del tiempo que tarde en producirse.

En pacientes pediátricos las recaídas medulares presentan peor pronóstico que las únicamente extramedulares y con tratamientos de inducción parecidos a los iniciales se consiguen tasas de RC2 en el 80% de los casos. Se aconseja especialmente la QT en recaídas extramedulares intermedias (2-3 años) y en recaídas tardías (> 3 años). Por el contrario, el alo-TPH de familiar idéntico o de donante no emparentado (como segunda opción) constituye la mejor alternativa para las recaídas precoces (< 2 años) o para las intermedias medulares. Nuevos fármacos, como la nelarabina o la clofarabina, han demostrado utilidad en esta situación (9). Para las LLA refractarias las opciones pasan por el alo-TPH o por el empleo de los nuevos fármacos antes mencionados (14). La nelarabina está aprobada para el tratamiento de pacientes con LLA-T que no hayan respondido o hayan recaído tras la terapia con al menos dos regímenes de QT, mientras que la clofarabina lo está para la LLA de pacientes pediátricos que han presentado una recaída o son refractarios al tratamiento después de haber recibido dos regímenes terapéuticos previos (15, 16).

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

La mayoría de las LMA es idiopática. Entre los factores etiológicos conocidos se encuentran: la exposición crónica al benceno o a las radiaciones ionizantes, el tratamiento previo con agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II, síndromes mielodisplásicos y determinadas enfermedades con anomalías cromosómicas, como la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia y los síndromes de Bloom, Down, Kostmann o Klinefelter.

Las LMA son proliferaciones neoplásicas de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) de estirpe mielóide cuya acumulación se acompaña de la disminución en la producción de los elementos mielóides normales. Los signos y síntomas se presentan por la ausencia de las células maduras que produce normalmente la médula ósea, incluidos los granulocitos y las plaquetas.

Existen manifestaciones clínicas causadas por la insuficiencia medular (pancitopenia): anemia, neutropenia (30-50% de los pacientes presentan fiebre al diagnóstico) y trombopenia. Otras manifestaciones clínicas extramedulares son:

- a) Afectación del SNC (fundamentalmente meníngea y con las variantes M4 y M5) y leucostasis (cefalea, confusión y coma).
- b) Piel: infiltración cutánea y cloromas.
- c) Mucosa oral y encías (hipertrofia gingival en M4 y M5).
- d) Otros: esplenomegalia, leucostasis pulmonar y afectación del nervio óptico (ceguera).

En la variante M3 (promielocítica) se produce liberación de tromboplastinas, causantes de la coagulación intravascular diseminada (CID) (17).

La primera de las clasificaciones de la LMA fue la del grupo FAB y se basó inicialmente en criterios morfológicos y citoquímicos; posteriormente, con la incorporación de las técnicas de citometría de flujo, se incorporó también el inmunofenotipo. Los distintos subtipos han mostrado diferencias en el pronóstico y en la respuesta a la terapia:

- M0 indiferenciada: blastos indiferenciados que expresan antígenos mielóides.
- M1: blastos inmaduros.
- M2: blastos maduros. En ella es frecuente la t(8;21). Buen pronóstico.
- M3 (leucemia promielocítica aguda: LPA): promielocitos hipergranulares y presencia de bastones de Auer, t(15;17). Buen pronóstico.
- M4: mielomonocítica.
- M5: monocítica.
- M6: eritroleucemia. Mal pronóstico.
- M7: megacariocítica. Mal pronóstico.

Hoy la clasificación de la OMS (actualizada en 2008) es la más utilizada ya que considera da-

GRUPOS PRONÓSTICO	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	MUTACIONES MOLECULARES
Favorable	t(8;21), inv(16), t(16;16)	Citogenética normal con mutación aislada de NPM1
Intermedio	Cariotipo normal +8 (única) t(9;11) (única)	Mutaciones de c-kit en pacientes con t(8;21) o inv(16)
Desfavorable	Cariotipo complejo con ≥ 3 anomalías -5, -7, 5q-, 7q- Anomalías de 11q23, excluido t(9;11) inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22) están excluidos	Citogenética normal con mutaciones de FLT3

* Corresponde a *Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leucemia*. NCCN v.1.2009. Según otras clasificaciones y autores, algunas de las alteraciones citogenéticas pueden aparecer en un grupo pronóstico distinto.

Tabla 4. Grupos pronóstico en LMA

tos clínicos, morfológicos, citoquímicos y citogenéticos. Estratifica las LMA en cinco grupos principales:

- a) LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes, como la t(15;17), t(8;21), inv(16) o anomalías del cromosoma 11q23 que afectan al gen MLL.
- b) LMA con displasia multilineal, secundaria o no a un SMD previo.
- c) LMA secundarias, relacionadas con tratamiento quimioterápico previo.
- d) Otras LMA.
- e) LA de línea ambigua.

Además, la OMS también cambió el umbral para diferenciar un SMD de una LMA, de tal forma que la infiltración blástica en MO debe ser superior al 20%, en lugar del 30% en clasificaciones anteriores, para considerar el diagnóstico de LMA. No obstante, la OMS permite diagnosticar una LMA con independencia del porcentaje de blastos en MO en pacientes con hematopoyesis anormal y presencia de alteraciones citogenéticas como t(15;17), t(8;21) o inv(16).

Según las anomalías genéticas se estratifica a los pacientes en distintos grupos pronósticos (tabla 4):

La t(15;17), típica de la LPA (subtipo M3 de la clasificación FAB), confiere también un pronóstico favorable.

A las alteraciones citogenéticas se unen otros factores, como las mutaciones o la sobreexpresión de genes específicos, como FLT3, MLL o c-kit, que confieren un pronóstico adverso. Por el contrario, otras alteraciones moleculares, como las que afectan a NPM1 o CEBPA, se asocian a mejor pronóstico, siempre que no se asocien a alteraciones en FLT3 (17).

La dificultad en la obtención de una RC con el tratamiento conlleva también peor pronóstico.

El objetivo del tratamiento es conseguir alcanzar la RC y evitar la recidiva. Se divide en dos fases: tratamiento de inducción y de postremisión (consolidación o intensificación); el mantenimiento sólo ha demostrado ser eficaz en la leucemia promielocítica M3. En general se habla de RC morfológica cuando los blastos en MO son < 5%, existe recuperación hematológica en la sangre periférica (neutrófilos > 1 x 10⁹/l y plaquetas > 100 x 10⁹/l), no aparecen

bastones de Auer y no hay evidencia de enfermedad extrahematológica. Aunque existen otros métodos más específicos (inmunológicos y moleculares) para definir la RC, no se utilizan de forma rutinaria ni están suficientemente validados.

La profilaxis en el SNC es controvertida ya que la incidencia de enfermedad en el SNC es mucho menor en la LMA; algunos protocolos usan citarabina intratecal cada 8-12 semanas.

Los fármacos más empleados en la inducción son la citarabina (Ara-C) en combinación con una antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina). La adición de fármacos como el etopósido es frecuente en determinados esquemas terapéuticos, aunque existe poca evidencia de su posible beneficio. Un esquema clásico en el tratamiento de inducción de la LMA es el 7+3, 7 días de tratamiento con Ara-C a dosis estándar y 3 días de antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina); pero existen diversas modificaciones de este esquema, como el ICE, 7+3+7, HIDAC +3+7 (17).

Durante el tratamiento de inducción de las LMA puede aparecer el síndrome de lisis tumoral producido por la destrucción masiva de células, que se caracteriza por aumento del ácido úrico, hiperfosfatemia, hiperkaliemia e hipocalcemia. Es necesario mantener una adecuada hidratación para evitar la insuficiencia renal y administrar alopurinol (300 mg/día v.o.) o rasburicasa (0,2 mg/kg/día i.v. de 5 a 7 días).

Se utiliza ácido all-trans retinoico (ATRA) (25 mg/m² v.o. fraccionado en dos dosis hasta 30 días después de alcanzar la RC con un máximo de 90 días) en el caso de leucemia promielocítica M3 en asociación con 12 mg/m² de idarrubicina los días 1, 3, 5 y 7. En la leucemia promielocítica se produce la traslocación t(15;17); el ATRA parece que induce la diferenciación de estas células (3).

Si el paciente tiene un donante adecuado se recomienda el trasplante de médula una vez que

se consigue la RC; también está indicado en caso de LMA en recidiva.

El pronóstico de niños con LMA es mejor que para adultos pero peor que para los diagnosticados de LLA.

El porcentaje de largos supervivientes con LMA es aproximadamente del 30-40%, superando más del 50% en trasplante de médula de un donante compatible.

Las toxicidades a largo plazo en pacientes con LMA o LLA incluyen: cardiotoxicidad por antraciclinas, LMA secundaria, densidad ósea disminuida por corticoides y leucoencefalopatía por metotrexato.

TUMORES PEDIÁTRICOS

Tumores del SNC

Representan la neoplasia sólida más común en la edad pediátrica (3, 18). Se trata del segundo tipo de cáncer más frecuente en niños (1, 4); supone el 20-30% de las neoplasias infantiles (3, 4), con mayor predominio en niños de raza blanca y, por sexos, en niños que en niñas (3).

En la edad pediátrica los tumores cerebrales representan el grupo de mayor incidencia dentro de los tumores sólidos. Cabe destacar el predominio de los tumores embrionarios y de localización infratentorial, sobre todo en la primera década de la vida, exceptuando las localizaciones supratentoriales de los lactantes. A partir de los 10 años hay un predominio de gliomas o astrocitomas y aumentan las localizaciones supratentoriales, como sucede en los adultos (3).

Constituye un conjunto de tumores clínicamente y patológicamente muy heterogéneos (3); los más comunes son los astrocitomas (40%), meduloblastomas (20%) y gliomas del tronco cerebral (10-20%).

MEDULOBLASTOMA

Predomina en niños con una mediana de edad de 5-6 años. Por sexo es más común en niños en una proporción 2:1.

T	
T1	Menor de 3 cm de diámetro, localizado en línea media del vermis, techo del IV ventrículo y, menos frecuentemente, hemisferios cerebelosos
T2	Mayor de 3 cm, invadiendo alguna estructura adyacente o parcialmente llenando el IV ventrículo
T3	Tumor invadiendo dos estructuras adyacentes o llenando completamente el IV ventrículo, con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o Luschka, produciendo hidrocefalia
T3b	Tumor superando el IV ventrículo
T4	Tumor atravesando el acueducto de Silvio y envolviendo III ventrículo, mesencéfalo o médula cervical
M	
M0	No crecimiento subaracnoideo o metástasis hematógenas
M1	Células tumorales microscópicas encontradas en el líquido cefalorraquídeo
M2	Crecimiento nodular en cerebelo, espacio subaracnoideo o III o IV ventrículo
M3	Crecimiento nodular en el espacio espinal subaracnoideo
M4	Metástasis extraneuroaxial

Tabla 5. *Clasificación de Chang de los meduloblastomas*

El meduloblastoma se engloba dentro del grupo de los tumores primitivos neuroectodérmicos (PNET), que son altamente celulares, compuestos de pequeñas células redondeadas u ovals con núcleo hipercromático (19).

Aparece normalmente en la línea media del vermis cerebeloso con extensión variable en IV ventrículo, hemisferio cerebeloso y tallo cerebral.

Los signos y síntomas precoces de la enfermedad son los debidos al aumento de presión intracraneal: dolor de cabeza, emesis, letargia e hidrocefalia secundaria a la afectación del IV ventrículo. Los síntomas más tardíos son ataxia, diploidía, estrabismo y debilidad.

La clasificación de mayor aceptación es la de Chang (tabla 5).

El estadio T no tiene valor pronóstico pero un estadio M alto se asocia con supervivencia reducida.

Los factores pronóstico favorables corresponden a niños mayores de 3 años con enfermedad localizada que se reseca de forma completa o casi completa.

Los factores de mal pronóstico se refieren a niños menores de 3 años con enfermedad extendida, resección quirúrgica que deja más de 1,5 cm² de tumor residual, diploidía del ADN, amplificación de c-MYC y deleciones de 17p.

Respecto al tratamiento, la cirugía completa o cercana a la resección completa (< 1,5 cm² de tumor residual) tiene importancia crítica en el desarrollo posterior de la enfermedad. La estadificación por cirugía se realiza con RMN para determinar la extensión de la resección quirúrgica y la presencia de enfermedad residual. También hay que hacer una biopsia de médula ósea por la posibilidad de que exista enfermedad metastásica.

La irradiación craneoespinal post-quirúrgica es curativa en aproximadamente la mitad de los pacientes. Sin embargo el tejido cerebral inmaduro resulta extremadamente sensible a la ra-

diación y debe evitarse durante los 2 primeros años de vida y preferentemente durante los 5 primeros años (20).

Para prevenir o reducir los efectos de la radioterapia (RT) se han investigado distintas opciones, como disminuir la dosis un 10-20%, pero no se consigue controlar el tumor, o el hiperfraccionamiento (dividir la dosis total diaria en dos o más fracciones en el mismo día con un intervalo de varias horas), que se ha visto que es igual de efectivo y probablemente menos tóxico.

La QT se utiliza en pacientes de alto riesgo y también en jóvenes para evitar la irradiación. En pacientes de bajo riesgo se utiliza QT en combinación con RT para disminuir la dosis de ésta. Los agentes quimioterápicos que se usan son: cisplatino, carboplatino, vincristina, prednisona, ciclofosfamida, etopósido, lomustina y topotecán. El momento de comenzarla, las combinaciones y las secuencias de la QT no están estandarizadas. No está claro si la QT supone algún beneficio para la supervivencia en pacientes de bajo riesgo (20).

Los regímenes que comúnmente se emplean son:

CVP:

- Vincristina 1,5 mg/m² i.v./semana durante 3 semanas.
- Lomustina 100 mg/m² v.o. 1 día.
- Prednisona 40 mg/m² v.o. durante 14 días.

Régimen Philadelphia:

- Cisplatino 90 mg/m² i.v. 1 día.
- Lomustina 100 mg/m² v.o. 1 día.
- Vincristina 1,5 mg/m²/semana durante 3 semanas.

o combinaciones de cisplatino y etopósido seguido de ciclofosfamida y vincristina (20).

El uso de altas dosis de QT seguido de trasplante autólogo de médula ósea se ha ensayado en niños menores de 2 años para retrasar la irradiación y parece ser útil si el paciente tiene una resección quirúrgica total. Actualmente se

están investigando altas dosis de QT con rescate de células stem para pacientes con mal pronóstico.

La supervivencia de este tumor es del 60% y llega al 80% después de tratamiento con cirugía, radiación y QT (20).

ASTROCITOMA

Supone el 40% de los tumores del SNC en niños; de éstos, el 26% corresponde a astrocitomas supratentoriales y el 17% a infratentoriales o cerebelosos. Por sexos es más común en niños, con un ratio 2:1 (18).

La mayoría de los astrocitomas es de bajo grado o crecimiento lento, mientras que un 20% es de alto grado o maligno (astrocitomas anaplásicos o glioblastomas).

Se presentan dos tipos de histologías: el 80-85% corresponde a astrocitomas pilosos juveniles y el resto a difusos.

Los síntomas se deben al aumento de la presión intracraneal y dependen de la localización anatómica: dolor de cabeza, alteraciones de la visión, mareos, letargia y emesis.

Los astrocitomas malignos y los glioblastomas constituyen el grupo de tumores pediátricos del SNC con peor pronóstico. A mayor edad de los pacientes el pronóstico resulta peor.

Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radiación y QT.

El astrocitoma cerebeloso se trata con la resección quirúrgica. El objetivo de la cirugía consiste en realizar la máxima resección posible en el caso del astrocitoma maligno y el glioblastoma (18). El pronóstico depende de la extensión de la resección: si se hace completa se consigue un porcentaje de supervivencia a los 10 años del 69-100% y si es incompleta baja al 67-87%.

La radiación prolonga el tiempo libre de progresión tras la resección incompleta de los as-

trocitomas de alto grado (glioblastoma y astrocitoma maligno), aunque su indicación resulta controvertida por los efectos adversos y se debe evitar en niños menores de 5 años si es posible.

Los agentes quimioterápicos que se utilizan son: cisplatino, carboplatino, etopósido, vincristina y carmustina; el carboplatino es el agente más activo en este tipo de tumores. Se usa QT en pacientes de alto grado, cirugía en los pacientes de bajo grado y QT para el caso de recurrencias no manejables quirúrgicamente o cuando no se pueda administrar RT.

Un régimen comúnmente empleado es:

- Carboplatino: 175 mg/m²/semana durante 4 semanas.
- Vincristina: 1,5 mg/m²/semana (0,05 mg/kg si el peso < 12 kg).

La temozolamida y los inhibidores de la angiogénesis están actualmente en investigación debido a los resultados que han demostrado en pacientes adultos.

GLIOMA DEL TRONCO CEREBRAL

Aparece principalmente a los 5-10 años de edad y no hay diferencias de incidencia por sexo.

El puente de Varolio es la localización más frecuente, aunque los tumores también pueden aparecer en médula y cerebro medio.

Se trata de un tipo de tumor donde rara vez se produce aumento de la presión intracraneal si no es en fases muy avanzadas de la enfermedad.

Los síntomas más frecuentes son la paresia del músculo extraocular y la diplopía, con o sin debilidad facial. También se pueden producir cambios en la personalidad, como irritabilidad o depresión.

Los gliomas se clasifican en diversas categorías:

- Infiltrativo difuso: generalmente aparece en el puente de Varolio y se asocia con mal pronóstico, con una mediana de supervivencia menor de 1 año.
- Focal: generalmente aparece en el cerebro medio o la médula, sin evidencia de infiltración o edema. Su pronóstico es bueno si la cirugía es accesible.
- Otras categorías menos frecuentes: cístico y exofítico.

Las opciones terapéuticas abarcan cirugía, RT y QT.

Los tumores focales, algunos císticos y exofíticos, son susceptibles de cirugía agresiva. El objetivo es eliminar todo el tumor posible pero con la limitación de preservar la función neurológica.

Los tumores infiltrativos difusos se tratan principalmente con radiación para el control y la paliación de los síntomas neurológicos. Dosis superiores a 50 Gy producen una mejora clínica inicial pero raramente mejora la supervivencia a largo plazo. Dosis superiores a 60 Gy no se utilizan ya que producen una toxicidad no tolerable.

La combinación de QT y RT se usa tanto en el tratamiento inicial como en las recurrencias pero no ofrece ventajas en la supervivencia en la enfermedad infiltrativa.

Una de las combinaciones más activas es la de carboplatino y vincristina.

Neuroblastoma

Ocurre principalmente en niños menores de 5 años. La mediana de edad al diagnóstico es de 22 meses, un 36% de los casos se desarrolla antes del año y un 90% antes de los 5 años de edad.

En la infancia es el tumor sólido extracraneal más común (representa el 8-10% del cáncer in-

Estadio I	Tumor localizado, con excisión tumoral completa, con o sin enfermedad microscópica residual, ganglios ipsilaterales negativos al microscopio
Estadio 2A	Tumor localizado, con resección incompleta, ganglios ipsilaterales negativos al microscopio
Estadio 2B	Tumor localizado, con resección completa o incompleta, ganglios ipsilaterales positivos y ganglios contralaterales negativos al microscopio
Estadio 3	Irreseccable unilateral, tumor infiltrando a través de la línea media, con o sin afectación ganglionar regional; o tumor unilateral localizado con afectación de ganglios contralaterales; o tumor en la línea media* con afectación bilateral por infiltración irreseccable o ganglionar
Estadio 4	Tumor primario, con diseminación a ganglios linfáticos a distancia, hueso, médula ósea, hígado, piel y otros órganos (excepto los definidos como 4S)
Estadio 4S	Tumor primario localizado, con diseminación limitada a piel, hígado y/o médula ósea. Usualmente hiperdiploidía y sin amplificación N-myc. La afectación medular debe ser mínima

* La línea media la define la columna vertebral.

Tabla 6. *Estadaje del neuroblastoma*

fantil) y supone el tumor más frecuente en lactantes (14).

Por sexos es más común en niños que niñas en una proporción 1,2:1.

La causa se desconoce. Se asocian al neuroblastoma ciertas anomalías citogenéticas y moleculares. Las anomalías citogenéticas más comunes son delección o reordenamiento del brazo corto de los cromosomas 1 o 17 (18).

Para los lactantes un índice ADN > 1 se asocia con bajo estadio de la enfermedad y un índice = 1 con estadios avanzados.

Múltiples copias del oncogén N-myc, localizado en el cromosoma 2, se asocian con estadios avanzados de la enfermedad y con mal pronóstico. La amplificación de N-myc, encontrada aproximadamente en el 25% de los pacientes, es intrínseca a la especificidad tumoral. Si, por el contrario, la amplificación no se encuentra al diagnóstico, no aparecerá a lo largo de la enfermedad. Las delecciones 1p o 11q se asocian también a peor pronóstico.

El neuroblastoma se origina en la médula adrenal o en sitios paraespinales donde el tejido del sistema nervioso simpático está presente (18).

Se trata de una de las neoplasias cuyas células se caracterizan por ser pequeñas, redondeadas y de color azulado y debe distinguirse de otros tumores, como sarcoma de Ewing, LNH y rabdomiosarcoma, por una variedad de tinciones inmunohistoquímicas.

El 65% de los neuroblastomas es abdominal y el 20% torácico.

Existe una predisposición genética en un 1-2% de casos familiares; éstos tienden a ser tumores primarios múltiples y aparecen en edades más precoces. Se ha visto mayor frecuencia de neuroblastoma en pacientes con neurofibromatosis, síndrome de Beckwith Wiedemann y nesidioblastosis.

El factor pronóstico favorable más importante es la edad menor de 1 año, con porcentajes de supervivencia superiores al 95%. Otros factores pronóstico positivos son: hiperdiploidía, número normal de copias de N-myc, bajo LDH, baja ferritina, alto ratio VMA/HVA (ácido vanilmandélico/ácido homovandélico), enolasa neuronal-específica < 100 ng/ml y expresión de H-ras p21 o gen TRK (4, 14). Los pacientes en los que se presenta la enfermedad en la segunda década de la vida, aunque son un porcentaje muy pequeño, tienen muy mal pronóstico (7).

El sistema internacional de estadificación del neuroblastoma (INSS) lo clasifica en los estadios que aparecen en la tabla 6.

En el momento del diagnóstico el 78% de los niños y el 43% de los lactantes presentan estadios 3 o 4 de la enfermedad.

La supervivencia a los 5 años para lactantes es del 83%, para niños de 1-4 años del 55% y para niños de 5-9 años del 40%. La SLE a los 2 años para pacientes con estadios 3 o 4 es del 10-30% y para los estadios 1, 2 y 4S del 75-90%.

La presentación clínica del neuroblastoma varía por localizaciones anatómicas. La presencia de una masa abdominal es frecuentemente el primer signo de enfermedad. Aproximadamente el 70% de los pacientes tiene enfermedad metastásica (nódulos linfáticos, hueso, médula e hígado) al diagnóstico.

El neuroblastoma puede aparecer en cualquier localización a lo largo del tracto simpático. La presentación más común es como masa abdominal (65%), en una glándula adrenal o en un ganglio paraespinal. Otras localizaciones se dan en el área paraespinal del tórax, cuello y pelvis. Hay evidencia de propagación más allá del sitio primario en el 68% de los niños mayores de 1 año de edad. Los lugares más comunes de diseminación son: ganglios linfáticos, médula ósea, hueso, hígado y piel.

Las catecolaminas urinarias, VMA y HVA, están elevadas en el 85-90% de los pacientes. Más importante es el ratio VMA:HVA, pues mejora el pronóstico cuanto mayor es. La enolasa neuronal específica está elevada en un 95% de los pacientes con enfermedad diseminada pero no en pacientes con enfermedad localizada; sin embargo no es específica para neuroblastoma y puede estar elevada en otros tumores de origen neuronal.

Además las células del neuroblastoma producen ferritina, que está elevada en el 50% de los pacientes con estadios 3 y 4 de la enfermedad.

El tratamiento por estadios es (7):

- Estadio 1 (tumor con resección completa y ganglios negativos): la resección quirúrgica cura a más del 90% de los pacientes. Estudios recientes han demostrado que la cirugía sola es suficiente, incluso si los factores biológicos son desfavorables y queda enfermedad microscópica después de la cirugía. A diferencia de otras enfermedades malignas, el neuroblastoma residual microscópico raramente resulta en recurrencia. Si estos pacientes la presentaran después de la cirugía hay un alto porcentaje de rescates realizando nuevamente cirugía con QT y RT. Si existe amplificación de N-myc algunos autores recomiendan QT adyuvante (1, 3, 7).
- Estadio 2A, lactantes 2B y 3: la cirugía es lo primero que se debe practicar. La supervivencia a largo plazo varía del 75 al 90% dependiendo de la edad y la terapia. La QT se utiliza cuando existe amplificación de N-myc o recurrencia e incluye ciclofosfamida y doxorubicina y, en caso de fracaso, cisplatino y etopósido. La RT puede ser útil si queda enfermedad residual después de una segunda cirugía.

Uno de los esquemas de tratamiento posible es:

- Ciclofosfamida: 150 mg/m²/día durante 7 días.
- Doxorubicina: 35 mg/m² día 8.

Repetir cada 21 días, 5 ciclos.

- Estadio 2B, 3 (tumor con ganglios positivos): solamente existe diseminación de la enfermedad en los ganglios linfáticos, con un porcentaje de curación del 50-70% con terapia intensiva. La combinación de cirugía, QT y posiblemente RT está indicada en estos estadios. La QT incluye ciclofosfamida, doxorubicina, carboplatino o cisplatino y etopósido.

Uno de los esquemas de tratamiento posible es:

- Vincristina: 1,5 mg/m² i.v. día 1.

- Cisplatino: 80 mg/m² IC de 24 horas día 1.
- Etopósido: 200 mg/m² i.v. día 3.

Alternando con:

- Vincristina: 1,5 mg/m² i.v. día 1.
 - Ciclofosfamida: 600 mg/m² i.v. día 1.
 - Etopósido: 200 mg/m² día 1.
 - Carboplatino: 500 mg/m² día 1.
- Estadio 4: los pacientes con enfermedad diseminada constituyen el grupo mayor de pacientes, el que peor responde a QT y el de peor pronóstico. Incluso con tratamiento agresivo los porcentajes de supervivencia no superan el 20%. Los tratamientos actuales incluyen una fase de inducción agresiva, seguido por otra de consolidación también con QT intensiva o altas dosis de QT con irradiación corporal y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los estudios que comparan QT de acondicionamiento sola o con irradiación corporal total sugieren mejores resultados con irradiación y mejoran la supervivencia libre de recurrencias. Actualmente la eficacia del trasplante en tándem se está evaluando.

Algunos protocolos utilizan bioterapia con agentes como el ácido retinoico (160 mg/m²/día x 14 días x 4 ciclos), que puede provocar la diferenciación de células del neuroblastoma. Los lactantes con enfermedad en el estadio 4 y sin amplificación de N-myc tienen un curso de la enfermedad menos agresivo y responden a QT de menor intensidad.

Uno de los esquemas de tratamiento posible es:

- Ciclofosfamida: 2 g/m²/día días 1-2.
- Doxorubicina: 25 mg/m² días 1-3.
- Vincristina: 0,67 mg/m²/día IC días 1-3.

Alternando con:

- Cisplatino: 50 mg/m²/día días 1-4.
- Etopósido: 200 mg/m²/día días 1-3.

- Estadio 4S: el curso clínico lo determinan la edad y la afectación del hígado al diagnóstico. Si existe ampliación de N-myc se trata como si fuera de alto riesgo. La resección quirúrgica sola es curativa en muchos casos, con un porcentaje de supervivencia en torno al 95%. La QT se reserva para casos de rápida progresión de la enfermedad, especialmente si existe compromiso respiratorio por esplenomegalia.

Si hay afectación espinal, la QT es la modalidad de tratamiento más segura y efectiva.

Tumor de Wilms

También conocido como "nefroblastoma o tumor renal embrionario", supone la práctica totalidad de las neoplasias renales de la infancia (3) y el 6% de los tumores infantiles. Por sexo es una enfermedad menos común en niños, con una distribución de 0,6:1. La mediana de edad del tumor unilateral en niños es de 41,5 meses y de 46,9 en niñas. Para tumores bilaterales la mediana de edad es de 29,5 meses en niños y de 32,6 en niñas (1).

La incidencia es tres veces mayor para afroamericanos que para caucásicos; la incidencia más baja se da en los asiáticos (1).

Aparece como resultado de una pérdida de funcionalidad de genes supresores de tumores y no tanto por activación de oncogenes. El gen WT1 (supresor de tumores) se requiere para el desarrollo genitourinario normal. La delección del cromosoma WT1 localizado en el cromosoma 11 sugiere un origen genético del tumor de Wilms. También se asocia con la delección del WT2, una aberración cromosómica del 11p15; también se han documentado otras anomalías cromosómicas en 17q y 19q (7).

Se asocia también con diversas anomalías físicas, como aniridia y síndromes de Beckwith Wiedemann y de Denys-Drash.

La transmisión familiar tiene lugar en el 1-2% de los casos (1).

La mayoría de los tumores de Wilms es unicéntrica, algunos son multifocales y solamente un 7% es bilateral. Suele aparecer una masa esférica muy demarcada y no se presentan calcificaciones.

Una histología favorable se encuentra en el 85% de los casos con tejido bien diferenciado.

Las histologías desfavorables suponen el 15% y son de células claras o anaplásicas. La anaplásica es rara en niños menores de 2 años, pero ocurre en un 13% de los pacientes mayores de 5 años.

Los tumores rabdoides aparecen normalmente en niños menores de 2 años y tienen gran capacidad para metastatizar. Los lugares más comunes de metástasis a distancia son pulmón, hígado y ganglios linfáticos regionales.

El 1,5% de los casos tiene más de un familiar con tumor de Wilms; estos casos son autosómicos dominantes con penetrancia variable. Los casos familiares tienden a ser bilaterales o multicéntricos y en edades más precoces. La pérdida de heterocigosidad en 1p y 16q es un factor pronóstico de alto riesgo para recaída o fallo del tratamiento primario.

La presentación suele ser una masa abdominal asintomática que se descubre en exploraciones y el crecimiento resulta insidioso. Un 20-30% se presenta con síntomas sistémicos: dolor abdominal, hematuria e hipertensión secundaria a renina.

El diagnóstico diferencial entre neuroblastoma y tumor de Wilms es que el neuroblastoma desplaza el riñón y aparecen calcificaciones; en cambio, el tumor de Wilms distorsiona el sistema colector urinario.

Se clasifica en cinco estadios:

- Estadio I: limitado al riñón, se extirpa completamente, con cápsula intacta y sin rotura del tumor. Presenta un 96% de supervivencia a los 4 años.

- Estadio II: extensión más allá del riñón pero completamente reseccionado, con ganglios linfáticos negativos; extensión regional a través de la superficie de la cápsula renal en tejidos blandos perirrenales, vasos del seno renal con trombos tumorales o derrame local del tumor durante la extracción; y sin márgenes positivos. Presenta un 92% de supervivencia a los 4 años.

- Estadio III: tumor residual confinado al abdomen con alguno de los siguientes criterios:
 - Ganglios linfáticos positivos.
 - Derrame difuso antes o durante la cirugía.
 - Implantes en superficies peritoneales.
 - Tumor extendido más allá de los márgenes quirúrgicos.
 - Resección incompleta porque infiltra estructuras vitales.

Presenta un 87% de supervivencia a los 4 años.

- Estadio IV: metástasis en hígado, pulmón, hueso o cerebro o en ganglios linfáticos fuera del abdomen. Presenta un 75% de supervivencia a los 4 años.

- Estadio V: tumor bilateral.

Un 15% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico.

El tumor de Wilms en general tiene un excelente pronóstico; el peor pronóstico lo presentan los pacientes con metástasis e histología desfavorable, con un 55% de supervivencia (4).

La histología es el factor pronóstico más importante, junto con la enfermedad diseminada y la afectación de ganglios linfáticos.

La cirugía supone el pilar principal del tratamiento y es necesario realizar nefrectomía con una resección completa de la fascia perirenal, con muestreo de los ganglios linfáticos. Posteriormente el resto del tratamiento depende del estadio y de la histología del tumor.

Tratamiento por estadios:

- En los estadios I y II con histología favorable y en el I con histología anaplásica no se recomienda la RT. El tratamiento con QT incluye dactinomicina y vincristina (6):

- Dactinomicina: 0,045 mg/kg/día (máx. de 2,3 mg), comenzando 5 días después de la nefrectomía y posteriormente en las semanas 3, 6, 9, 12, 15 y 18.
- Vincristina: 1,5 mg/m² (máx. de 2 mg), comenzando 7 días después de la nefrectomía si el peristaltismo se ha restablecido y posteriormente semanalmente hasta un total de 10 dosis; después con la dactinomicina a dosis de 2 mg/m² (máx. de 2 mg) en las semanas 12, 15 y 18.

- En los estadios III y IV con histología favorable y en los estadios II-IV con histología anaplásica focal (6): RT postoperatoria de 1.080 cGy en el lecho tumoral y tratamiento con QT:

- Dactinomicina: 0,045 mg/kg/día (máx. de 2,3 mg), comenzando 5 días después de la nefrectomía y posteriormente en las semanas 6, 12, 18 y 24.
- Doxorrubicina: 45 mg/m² en las semanas 3 y 9 y posteriormente 30 mg/m² en las semanas 15 y 21.
- Vincristina 1,5 mg/m² (máx. de 2 mg), comenzando 7 días después de la nefrectomía si el peristaltismo se ha restablecido semanalmente hasta 10 dosis y posteriormente 2 mg/m² (máx. de 2 mg) con dactinomicina o doxorrubicina semanalmente durante 24 semanas.

En estadios con histología desfavorable se administra RT postoperatoria de 1.080 cGy en el lecho tumoral. Los esquemas de QT incluyen doxorrubicina, vincristina, etopósido y ciclofosfamida:

- Doxorrubicina: 45 mg/m² en las semanas 0, 6, 12, 18 y 24.
- Vincristina: 1,5 mg/m² (máx. de 2 mg) semanal en las semanas 1 a 8, 10 y 11 y posteriormente 2 mg/m² las semanas 12, 13, 18 y 24.
- Etopósido: 100 mg/m²/día durante 5 días en las semanas 3, 9, 15 y 21.
- Ciclofosfamida: 440 mg/m²/día durante 3 días en las semanas 6, 12, 18 y 24.

En las histologías de tumor rabdoide se realiza cirugía y RT postoperatoria. El uso de agentes quimioterápicos está en desarrollo utilizando altas dosis de carboplatino y etopósido alternando con altas dosis de ciclofosfamida.

Rabdomiosarcoma

Es el cuarto tumor sólido más frecuente en niños; supone alrededor del 3% de todos los cánceres pediátricos. Es el sarcoma de tejidos blandos más común en niños mayores de 14 años (4, 21).

Ligeramente más habitual en niños que en niñas, menos en mujeres afroamericanas en comparación con las caucásicas y menos en niños asiáticos.

Se produce un pico de incidencia a los 2-5 años (2/3 de los casos) y un segundo pico entre los 15 y los 19.

Se trata de un tumor derivado de tejido mesenquimal que imita músculo estriado normal pero puede aparecer en sitios donde no existe éste.

Existen dos alteraciones genéticas:

- Pérdida de heterocigosidad en 11p15 en tumores embrionarios.
- Traslocaciones en tumores alveolares: t(2;13) que afecta a PAX-3 y FKHR y t(1;13) que afecta a PAX-7 y FKHR.

Puede presentarse en cualquier localización anatómica: tracto genitourinario (24%), extremidades (19%), cabeza y cuello (26%), tronco (10%), retroperitoneo (11%) y órbita (9%).

Los dos tipos histológicos más comunes son: embrionario (54%) y alveolar (21%). Se pueden presentar otros tipos: indiferenciado (8%) y botrioide (6%).

Los rhabdiosarcomas de células embrionarias (2/3 de los casos) se asemejan a músculo estriado y aparecen más frecuentemente en niños jóvenes con afectación del tracto genitourinario y la zona de cabeza y cuello.

Los de células alveolares (21% de los casos) se asemejan a células del parénquima pulmonar y ocurren más en niños mayores o adolescentes con afectación de tronco y extremidades.

Su incidencia se ve incrementada por la terapia previa con radiación.

Ocurren de forma esporádica pero se pueden dar casos asociados a anomalías genéticas, como el síndrome de Li-Fraumeni, neurofibrosis o síndrome de Beckwith-Wiedemann.

La presentación clínica del rhabdiosarcoma depende de la localización anatómica (7):

- Cabeza y cuello (parameningea o no parameningea): la parameningea presenta peor pronóstico y puede extenderse directamente a las meninges. Se presenta con parálisis de nervios craneales, dolor de cabeza, vómitos e hipertensión.
- Órbita o nasofaringe: aparecen proptosis y oftalmoplejía. El orbital normalmente se diagnostica de forma precoz antes de que metastatice. El de nasofaringe se presenta con obstrucción de senos.
- Tronco: frecuentemente se trata de tumores grandes donde la espina dorsal puede estar afectada.
- Sistema genitourinario: en la vejiga se presenta con hematuria y obstrucción urinaria. En la vagina aparecen desórdenes mucosanguíneos. En la próstata aparecen grandes masas pélvicas. Puede existir obstrucción ureteral y diseminar rápidamente a pulmones y huesos.
- Extremidades: la mitad es de histología alveolar y la afectación de ganglios linfáticos resulta más común con rhabdiosarcomas alveolares que embrionarios. Se presenta con hinchazón del área.

Los lugares más frecuentes de metástasis son ganglios linfáticos regionales, pulmón, hueso y médula ósea.

Se realiza la estadificación de los pacientes por la extensión de la enfermedad después de la cirugía inicial, realizada por el IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study):

- I A. Localizado y completamente resecado, confinado al lugar de origen.
- I B. Localizado y completamente resecado, infiltra más allá de su origen.
- II A. Localizado, groseramente resecado, enfermedad residual microscópica.
- II B. Enfermedad regional, que afecta a ganglios linfáticos, completamente resecado.
- II C. Enfermedad regional, que afecta a ganglios linfáticos, queda enfermedad residual.
- III A. Enfermedad grande, se realiza biopsia solamente.
- IIIB. Enfermedad grande visible después de una resección del 50%.
- IV. Enfermedad metastásica a distancia al diagnóstico.

El pulmón es el sitio más frecuente de metástasis a distancia.

La incidencia de cada estadio es: I (16%), II (20%), III (48%) y IV (16%).

El pronóstico del rhabdomyosarcoma varía de acuerdo con el estadio y la histología. Globalmente la supervivencia supera el 70% y a los 5 y 10 años difiere en un porcentaje menor del 5%. La variable más importante es el estadio o extensión de la enfermedad al diagnóstico, seguido por la localización del tumor primario. La respuesta al tratamiento también supone un factor crítico (4).

Se estratifica a los pacientes en tres grupos:

- Bajo riesgo (grupos I o II, tumor embrionario): la supervivencia a los 5 años es del 90-95%.
- Riesgo intermedio (enfermedad residual, alveolar no metastásico o embrional metastásico si el paciente es menor de 10 años): la supervivencia a los 5 años es del 70-80%.
- Alto riesgo: la supervivencia a los 5 años está en torno al 20%.

Un tercio de los pacientes tiene un tumor reseccable, el 50% no y un 15% se presenta con enfermedad metastásica al diagnóstico. Con cirugía como único tratamiento los pacientes recaen; si es posible en la cirugía se debe hacer una resección completa, pero en todo caso hay que practicar una biopsia. La cirugía que consigue una recesión completa del tumor proporciona una significativa mejora en el pronóstico (22).

La radiación se utiliza para lograr el control local: si existe enfermedad microscópica residual, 40-45 Gy en el lecho tumoral con 3-5 cm de márgenes; si hay enfermedad macroscópica residual, 50-55 Gy (180 cGy/día, 5 días a la semana x 5-6 semanas), con lo que se consigue un control local en el 80-90% de los casos. El hiperfraccionamiento no ha mostrado beneficios. La radiación se utiliza en todos los tumores alveolares e indiferenciados independiente-

mente del estadio y no ha de retrasarse más allá de la semana 18 (21).

La QT es necesaria ya que la supervivencia a 5 años con control local es del 10-30%. Los agentes quimioterápicos más empleados son: vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida, cisplatino y etopósido (4, 6, 21, 22). Se utiliza terapia intratecal en la enfermedad parameningea.

El esquema VAC es el siguiente:

- Vincristina: 1,5 mg/m²/semana.
- Dactinomicina: 1,5 mg/m² o 0,0045 mg/kg (máx. de 2,5 mg) c/3 semanas.
- Ciclofosfamida: 2,2 g/m² c/3 semanas.

El tratamiento basándose en el estadio IRS es:

- Estadio I (localizado, totalmente reseccado): la combinación vincristina/dactinomicina (VA) ha demostrado igual efectividad que el esquema VAC. Tratamiento durante 1 año con VA.
- Estadio II (enfermedad microscópica residual y/o nódulos positivos): combinación de QT (VA) durante 1 año y RT.
- Estadio III (no reseccado): abarca el grupo más numeroso de pacientes. QT con VAC durante 1 año junto con RT.
- Estadio IV (metastásico): esquema VAC alternando con 1,8 m/m² de ifosfamida y 100 mg/m² de etopósido durante 1 año junto con RT.

La adición de adriamicina puede mejorar los resultados en pacientes de riesgo intermedio con una histología o localización desfavorable. La adición de cisplatino y etopósido al esquema VAC no parece mejorar los resultados. Altas dosis de QT junto con trasplante no han evidenciado todavía una mejora en la supervivencia en pacientes de alto riesgo (21).

Retinoblastoma

Es el tumor ocular más frecuente en pacientes pediátricos; se presenta de forma unilateral en el 75% de los casos. La mediana de edad al diagnóstico es de 2 años para niños y de 1 para niñas en la presentación unilateral y de 1 año para ambos en la bilateral. El 95% se presenta en los primeros 5 años de vida (23).

Se trata del prototipo de tumor pediátrico que implica inactivación de genes, el gen RB (supresor de tumores) localizado en el cromosoma 13q14.

Puede ocurrir de forma esporádica (60%) o hereditaria (40%) (1). La persona puede ser portadora de una mutación en un alelo del gen del retinoblastoma que provoca la pérdida de su función. La presencia de un alelo normal garantiza el correcto funcionamiento de la proteína Rb; si se produce la inactivación del segundo alelo se genera un clon celular deficiente en la función del gen supresor del retinoblastoma. La frecuencia de las mutaciones somáticas es lo suficientemente alta para que la mayoría de los portadores de un alelo mutante heredado desarrolle uno o más tumores (3, 23).

Cuando se diagnostica la forma unilateral del retinoblastoma en los primeros 6 meses de vida normalmente el paciente porta la mutación germinal. El consejo genético debe incluir la información sobre la predisposición para el desarrollo de un segundo tumor no ocular, fundamentalmente sarcoma, en los próximos 10 años (23).

El 45% de la descendencia de pacientes con la mutación germinal está afectado por la enfermedad. El 8% de los pacientes con retinoblastoma tiene historia familiar de la enfermedad.

Por la naturaleza hereditaria de la enfermedad los niños con historia familiar se someten a un examen ocular a los pocos días del nacimiento, a las 6 semanas, y luego cada 2-3 meses hasta los 2 años de edad y posteriormente cada

4 meses hasta los 3 años. El retinoblastoma hereditario normalmente se diagnostica a los 2,5 meses de vida.

Los signos más característicos de la enfermedad son leucocoria, estrabismo, dolor y signos en la cámara anterior.

Las metástasis aparecen cuando las células tumorales crecen a lo largo del nervio óptico y entran en el espacio subaracnoideo y el SNC. También se pueden diseminar por vía linfática o hematológica.

A pesar de que hay varios sistemas de estadificación disponibles para el retinoblastoma, con fines de tratamiento, se categoriza como enfermedad intraocular y extraocular.

INTRAOCULAR

Se concentra en el ojo y puede estar limitado a la retina o se puede diseminar e involucrar a otras estructuras, como el coroides, el cuerpo ciliar, la cámara anterior y la cabeza del nervio óptico. Sin embargo, no se extiende más allá del ojo en los tejidos alrededor del ojo o hasta otras partes del cuerpo.

EXTRAOCULAR

El retinoblastoma extraocular (metastásico) se disemina más allá del ojo. Puede estar limitado a los tejidos alrededor del ojo o diseminar al SNC, la médula ósea o los ganglios linfáticos (24).

Más del 90% de los niños sobrevive al retinoblastoma pero es común que desarrolle otro proceso maligno no ocular por la presencia de la mutación germinal.

La supervivencia con visión útil está condicionada por el estadio de la enfermedad; la agudeza visual depende de la localización tumoral, con mayor pérdida en los tumores que afectan a la mácula.

La enfermedad metastásica se asocia a un peor pronóstico.

Respecto al tratamiento, la cirugía o enucleación es el tratamiento de elección para la enfermedad avanzada pero cada vez se utiliza menos (23).

La radiación resulta útil en el control de la enfermedad al tiempo que se preserva la visión útil. El retinoblastoma resulta altamente radiosensible. La dosis de radiación externa varía de 3.500 a 4.500 cGy en 9-12 fracciones en 3-4 semanas. La radiación se ha asociado con un incremento del riesgo de sufrir segundos tumores.

La QT intravenosa o intratecal se administra si existe enfermedad metastásica; sin embargo, dos ensayos han mostrado efectos beneficiosos de la administración de QT para minimizar la necesidad de radiación externa y enucleación (23).

El esquema de QT es:

- Vincristina: 1,5 mg/m² día 1.
- Etopósido: 150 mg/m² día 1-2.
- Carboplatino: 560 mg/m² día 1.

La combinación de QT-RT es frecuentemente necesaria para tumores en los estadios IV o V.

Técnicas como la fotocoagulación con láser o la crioterapia se emplean con éxito en el tratamiento de tumores de pequeño tamaño. La quimioterapioterapia es útil en tumores pequeños cercanos al nervio óptico (23).

Osteosarcoma

Es un tumor de la adolescencia, con un rango de edad de 10-15 años. Es más frecuente en varones. Los afroamericanos presentan un porcentaje ligeramente mayor de incidencia que los de raza blanca.

El osteosarcoma deriva de células madre mesenquimales capaces de diferenciarse a tejido fibroso, cartílago o hueso.

La causa se desconoce pero normalmente está unida a anomalías en el cromosoma 13q14 o en el 17p13.

El osteosarcoma es generalmente un sarcoma de alto grado.

El rango de edad y los huesos afectados sugieren una respuesta maligna asociada con el crecimiento normal de la infancia.

Normalmente ocurre en la metáfisis final de los huesos largos pero puede extenderse a diáfisis y epífisis.

Tiende a afectar los huesos largos de crecimiento rápido, frecuentemente fémur distal, tibia proximal y húmero proximal. El lugar de presentación más común es el fémur distal.

La participación de los huesos planos del esqueleto axial, en particular la pelvis, se produce en el 15-20% de casos pero representa menos del 10% de casos en el grupo de edad pediátrica.

Ciertas enfermedades óseas (osteogénesis imperfecta y enfermedad de Paget) pueden predisponer a pacientes con osteosarcoma más mayores.

La radiación ionizante está implicada en aproximadamente el 3% de los osteosarcomas.

La predisposición genética también se ha descrito; por ejemplo, el retinoblastoma incrementa el riesgo de un osteosarcoma secundario independientemente de la terapia utilizada.

El tratamiento con agentes alquilantes puede estar unido al desarrollo del osteosarcoma.

Los pacientes suelen presentar dolor y una masa o hinchazón sobre la zona involucrada (7).

Aproximadamente un 20-25% de los pacientes presenta metástasis; el lugar más común es el pulmón. Otros lugares son: huesos, nódulos linfáticos hiliares y SNC.

El sistema de estadificación Enneking es el sistema de clasificación más aceptado. Categori-

za los tumores óseos malignos por su grado y extensión anatómica (7):

- Estadio I (bajo grado):
 - a. Intramedular.
 - b. Extramedular (extensión a través del córtex).
- Estadio II (alto grado): la mayoría de los osteosarcomas es de alto grado:
 - a. Intramedular.
 - b. Extramedular.
- Estadio III (metástasis a distancia).

Como factor pronóstico el más importante es la extensión de la enfermedad al diagnóstico, con peor pronóstico para los pacientes con enfermedad metastásica. La enfermedad de Paget se asocia con peor pronóstico. Entre las características de los pacientes que influyen en el pronóstico está la edad (menores de 10 años, peor pronóstico; mayores de 20, buen pronóstico). Las mujeres tienen mejor pronóstico. Valores elevados de fosfatasa alcalina se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica.

Se requiere la extirpación del tumor primario para un control local duradero, que se puede conseguir por amputación u otros procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, el tratamiento con cirugía sólo resulta en el desarrollo de metástasis a los 6 meses en aproximadamente el 50% de los pacientes y globalmente más del 80% desarrolla recurrencia de la enfermedad en los 2 años siguientes al diagnóstico si no se administra QT adyuvante. En la enfermedad metastásica la resección de ésta es necesaria para lograr SLE largas. En pacientes con metástasis pulmonares en ausencia de una toracotomía las posibilidades de curación son escasas (7).

El osteosarcoma es relativamente insensible a la RT y desempeña un papel reducido en el manejo del osteosarcoma primario.

Se trata de un tumor relativamente resistente a la QT, con muy pocos fármacos activos contra esta enfermedad. Los agentes utilizados normalmente incluyen el metotrexato a altas dosis (con rescate con ácido fólico), alternando con doxorubicina y cisplatino.

El uso de cirugía y QT adyuvante se asocia con un porcentaje de SLE del 50-75% a los 5 años.

Se ha estudiado también la QT neoadyuvante para disminuir el tamaño tumoral y facilitar la cirugía. Sirve como factor predictivo que los pacientes con un grado favorable de respuesta (grados III o IV: predominio de áreas de necrosis o no evidencia de tumor viable) tienen buen pronóstico pero los que tienen una respuesta histológica desfavorable (grados I o II: > 10% de tumor residual viable) generalmente desarrollan metástasis a distancia. De todas formas, la QT neoadyuvante no mejora los resultados de la QT adyuvante.

Se ha documentado la existencia de una respuesta inmune humoral y celular específica frente al tumor, lo que ha suscitado el uso de métodos biológicos para el tratamiento del osteosarcoma. La mifamurtida, análogo sintético de un componente de la pared celular de especies de *Mycobacterium*, se ha aprobado en combinación con la QT postoperatoria para el tratamiento en niños, adolescentes y adultos jóvenes del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa (25, 26).

Sarcoma de Ewing

Después del osteosarcoma, es el segundo tumor óseo maligno más frecuente (4, 27, 28).

Se suele presentar en la adolescencia, en el rango de edad entre 10 y 15 años; resulta muy poco común antes de los 5 o después de los 30 años. Es más habitual en varones y su incidencia en caucásicos es 6 veces mayor que la de afroamericanos.

Aunque se considera un tumor óseo, puede proceder de tejidos blandos.

La localización primaria más frecuente es la pelvis, seguida del fémur, la tibia y el húmero, pero puede aparecer en cualquier hueso.

Se trata de un tumor pobremente diferenciado perteneciente al grupo de PNET (19).

Se desconoce su causa; no parece estar asociada con la exposición a radiación o con otros síndromes tumorales familiares. La raza caucásica es el único factor conocido.

Se presenta con dolor e hinchazón de la región afectada y la causa que lleva al paciente al médico suele ser un trauma.

Los pacientes con enfermedad localizada normalmente no tienen síntomas sistémicos pero aquellos con enfermedad diseminada pueden presentar fatiga, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Los pacientes también pueden tener síntomas derivados de una compresión del nervio, como vejiga neurógena en los tumores de pelvis.

Normalmente el tumor surge en el hueso pero frecuentemente hay una masa en los tejidos blandos que puede ser más grande que el componente óseo. Algunas veces la enfermedad se puede presentar como un tumor extraóseo sin componente óseo.

Sin tratamiento sistémico alrededor del 90% de los pacientes desarrolla metástasis; el pulmón es el sitio de metástasis más común. Las metástasis en nódulos linfáticos son raras en contraste con otros tumores de células pequeñas redondeadas.

No hay un sistema de estadificación estandarizado; el factor más importante es la existencia o no de enfermedad metastásica. Se trata de un tumor agresivo en el que todos los pacientes se considera que tienen enfermedad sistémica al diagnóstico.

El factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad al diagnóstico (28).

Una cifra de LDH elevada supone un factor predictivo de enfermedad metastásica y peor pronóstico. Las metástasis en médula ósea o hueso tienen peor pronóstico. Los pacientes con metástasis limitadas al pulmón tienen mejor pronóstico que aquellos que se presentan con metástasis óseas (30 frente al 16% de SLE a los 10 años). Una presentación multifocal constituye un factor de mal pronóstico. La afectación de tejidos blandos es también pronóstica, con una supervivencia en torno al 87% en los intraóseos comparada con un 20% de los extraóseos. Los pacientes con enfermedad extraósea únicamente tienen una supervivencia similar a aquellos con sarcoma de Ewing intraóseo. Los menores de 10 años presentan mejor pronóstico que los mayores.

Las ubicaciones distales tiene mejor pronóstico y tienden a no metastatizar. Las ubicaciones con pronóstico más desfavorable incluyen lesiones de la zona pélvica y sacra. Los porcentajes de supervivencia global pueden oscilar entre un 60 y un 70% para las extremidades distales frente a un 35% de la zona pélvica.

El volumen del tumor también es un factor importante, con una supervivencia en torno al 78% para los tumores menores de 100 ml en comparación con un 17% para los mayores de ese volumen.

El tratamiento incluye un abordaje multidisciplinar con el objetivo de preservar la funcionalidad en todo lo posible mientras se obtiene un control local completo y permanente y se tratan o previenen las metástasis con terapia sistémica (4).

Si se utiliza cirugía solo la supervivencia global a los 10 años es de un 9%. El papel de la cirugía en el sarcoma de Ewing es para lograr el control local. La decisión entre cirugía o RT para el control local depende de la funcionalidad esperada con ambas intervenciones. Para que la cirugía sea la elección óptima se debe realizar una resección completa con márgenes limpios intentando preservar la máxima funciona-

lidad posible. La amputación supone el modo más definitivo de controlar el tumor. La amputación todavía se usa para lesiones distales como la de los huesos de los pies o para lesiones con gran componente de tejido blando que afectan a haces neurovasculares, donde hay posibilidades de recaída. Otros procedimientos quirúrgicos menos agresivos se realizan si el tumor es accesible, con poca afectación de tejidos blandos y si la lesión ha respondido a la QT preoperatoria. Si se espera una pérdida de la función del nervio, la RT puede ser la opción de tratamiento de elección.

Se puede administrar QT neoadyuvante para determinar la respuesta tumoral a la QT, tratar micrometástasis y disminuir el tamaño de algunas lesiones que inicialmente son irresecaables. La respuesta a la QT puede suponer un factor pronóstico en estos pacientes (7).

El sarcoma de Ewing es un tumor extremadamente radiosensible. Durante mucho tiempo la RT sola se consideraba el tratamiento de elección para el control local pero se vio que dosis de radiación mayores a 60 Gy se asociaban a un exceso de sarcomas secundarios. Esto, junto con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas, ha dado un papel más importante a la cirugía en el manejo local de la enfermedad. Además, con la resolución de las técnicas de imagen actuales se ha hecho evidente que la tasa de fracasos después de la terapia de radiación es más alta de lo que inicialmente se creía, al menos en un 15-25%, que llega al 45% en pacientes de alto riesgo.

La radiación en combinación con QT para lesiones difíciles de reseca quirúrgicamente tiene un papel relevante en el control local global al conseguir el control en el 75-90% de los casos.

El uso del hiperfraccionamiento se ha investigado para mejorar el control de la enfermedad. En algunas series de pacientes los resultados muestran que en más de un 90% se alcanza el control sin daño adicional en tejidos adyacentes.

La frecuencia de recidiva local después del tratamiento con RT es del 10-15%, lo que se correlaciona con la localización tumoral, con un mejor control de las lesiones de las extremidades que de las de la zona pélvica. El tamaño del tumor constituye también un factor importante con tumores mayores de 8 cm, que presentan mayor probabilidad de recaída local.

Aunque no hay estudios randomizados de cirugía frente a RT o frente a cirugía más RT, la supervivencia global y la SLE parecen similares con todas las modalidades de tratamiento. Las recomendaciones actuales para radiación aconsejan no dar más de 4.500 cGy.

Las combinaciones de QT utilizadas tradicionalmente incluyen vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y dactinomicina (7). La combinación de ifosfamida y etopósido ha mostrado actividad mejorando los resultados cuando se da de forma alterna con ciclos de vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y dactinomicina. La sustitución de ifosfamida por ciclofosfamida no demuestra ninguna ventaja.

La existencia de enfermedad metastásica o multifocal al diagnóstico tiene peor pronóstico y los pacientes se tratan con dosis altas de QT y rescate con células madre hematopoyéticas, aunque no hay estudios definitivos que demuestren la superioridad de dosis altas de QT frente a las dosis convencionales. La adición de ifosfamida y etopósido no ha mejorado los resultados en pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.

Esquema ejemplo de tratamiento:

- Vincristina: 1,5 mg/m².
- Doxorubicina: 75 mg/m².
- Ciclofosfamida: 1,2 g/m².

Alternando con:

- Etopósido: 100 mg/m² durante 5 días.
- Ifosfamida: 1,5 g/m² durante 5 días.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN ONCOHEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dada la complejidad de los actuales procedimientos terapéuticos, los pacientes infantiles con cáncer deben referirse para su tratamiento a centros que dispongan de los medios humanos y materiales necesarios para una correcta asistencia; se ha demostrado estadísticamente la superioridad de los resultados obtenidos en unidades especializadas de Oncología Pediátrica respecto a los que se consiguen en servicios pediátricos generales.

Además, el cáncer infantil requiere un enfoque multidisciplinar, con personal específicamente entrenado y una gran coordinación entre oncólogos, especialidades pediátricas médicas y quirúrgicas y los servicios centrales del hospital.

El Servicio de Farmacia es el responsable de la correcta preparación de los tratamientos listos para su uso. Además puede aportar un valor añadido con sus actividades:

- Prevención de EM: el proceso de prescripción-validación-preparación y administración de citostáticos es complejo y ofrece múltiples posibilidades de error. Debido a la fragilidad del paciente pediátrico estos errores pueden tener mayor gravedad y, por tanto, a través de la validación farmacéutica se puede aumentar el grado de seguridad, que es un punto clave en el paciente oncopediátrico. En los últimos años los servicios de farmacia han impulsado la puesta en marcha de la prescripción electrónica asistida aportando mayor seguridad en cuanto a dosis, concentraciones, estabildades, etc.
- Colaboración en la realización de ensayos clínicos nacionales e internacionales: los ensayos clínicos constituyen una herramienta necesaria para el avance en la terapéutica; de ahí la necesidad de colaborar en su realización asumiendo la mayor complejidad que conlleva hacer ensayos en la población pediátrica.

- Información y apoyo a la administración a través de la realización y del mantenimiento actualizado de los protocolos de administración y extravasación de citostáticos. La implantación de bombas con programa inteligente de apoyo a la administración ayuda a la programación de las bombas y evita errores, ya que pone límites relativos y absolutos de velocidad de administración. Además se realizan actividades de docencia para personal de enfermería que contribuyen a la mejor formación para la práctica habitual.

NOTA: Los autores han hecho todo lo posible para asegurarse de que los tratamientos recomendados en esta obra, incluidos la elección de fármacos y sus dosis, estén de acuerdo con la práctica aceptada en el momento de la publicación. Sin embargo, como la investigación cambia constantemente, se insta al lector a comprobar los fármacos que ha de elegir en el momento de su aplicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **2010 Oncology Pharmacy Preparatory Review Course, vol. 2.** American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda, MD; 2010.
2. **Garzas C.** 7. *Oncología pediátrica.* En: *Diploma de Oncología Farmacéutica*, 11.ª ed. Módulo III. *Uso racional de la QT antineoplásica.* Adeit. Fundació Universitat Empresa. Universitat de Valencia: Valencia; noviembre 2010-junio 2011. [Consultado el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.adeit.uv.es/av/info/index.php?codigo=10722040_11.
3. **Madero L, Muñoz A.** *Hematología y oncología pediátricas.* Ergón: Madrid; 1997.
4. <http://revistas.ucm.es/psi/16967240/articulos/PSIC0303110107A.PDF>. [Consultado el 5 de marzo de 2011].
5. <http://www.sehop.org/registro-de-tumores>. [Consulta do el 15 de febrero de 2011].
6. **O'Leary M, Krailo M, Anderson JR, Reaman GH;** *Children's Oncology Group. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. Semin Oncol.* 2008; 35: 484-93.
7. **DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds.).** *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Principles &*

practice of oncology. 8.^ª ed. Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia; PA; 2008. Vols. 1 y 2.

8. Pieters R, Carroll WL. *Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia.* *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010; 24: 1-18.

9. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. *Novel therapies for relapsed acute lymphoblastic leukemia.* *Curr Hematol Malig Rep.* 2009; 4: 148-56.

10. Abromowitch M, Ochs J, Pui C-H, Kalwinsky D, Rivera GK, Fairclough D, et al. *High dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leucemia: St. Jude Total Therapy Study X.* *Med Pediatr Oncol.* 1988; 16: 297-303.

11. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Velázquez. *Farmacología básica y clínica, 17.^ª ed.* Editorial Médica Panamericana: Madrid; 2004.

12. Micromedex1.0 (Healthcare series). [Base de datos en internet]. Thomson Reuters: Nueva York. [Citado el 15 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.

13. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. *Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia.* *Leukemia.* 2000; 14: 567-72.

14. Modak S, Cheung NK. *Neuroblastoma: therapeutic strategies for a clinical enigma.* *Cancer Treat Rev.* 2010; 36: 307-17.

15. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000613/WC500031191.pdf. [Consultado el 10 de febrero de 2011].

16. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000752/WC500027918.pdf. [Consultado el 10 de febrero de 2011].

17. Agustín MJ. Tema 8. Leucemias. En: Ginés J. *Farmacología Oncológica. Módulo 4.* Barcelona: Mayo; 2009. p. 125-42.

18. Cortes-Funes H, Colomer R (eds.). *Tratado de Oncología, Permanye, Barcelona; 2009. Vol. 1 y 2.*

19. Mueller S, Chang S. *Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches.* *Neurotherapeutics.* 2009; 6: 570-86.

20. Gottardo NG, Gajjar A. *Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood.* *J Child Neurol.* 2008; 23: 1149-59.

21. Schäfer BW, Niggli F. *Multidisciplinary management of childhood sarcoma: time to expand.* *Expert Review of Anticancer Therapy,* 2010; 10: 1163-6.

22. Walterhouse D, Watson A. *Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children.* *Paediatr Drugs.* 2007; 9: 391-400.

23. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. *Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma.* *J Clin Oncol* 2000; 18:12-17.

24. <http://www.cancer.gov/Templates/doc.aspx?viewid=7110C54D-FCB8-4998-BB3B-717AAA804312&version=1>. [Consultado el 22 de enero de 2011].

25. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000802/WC500026565.pdf. [Consultado el 12 de febrero de 2011].

26. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al; Children's Oncology Group. *Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's oncology group.* *J Clin Oncol.* 2008; 26:633-8.

27. Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S. *Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma.* *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21: 365-72.

28. Ludwig JA. *Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future.* *Curr Opin Oncol.* 2008; 20: 412-8.

TRASTORNOS O ALTERACIONES METABÓLICAS EN EL NIÑO

Isabel García López, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares y Vicente Escudero Vilaplana

Introducción a los errores congénitos del metabolismo	295	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	313
Tratamiento de los errores congénitos del metabolismo	297	Bibliografía	318
Tratamiento general de emergencia	297		
Tratamiento del síndrome clínico/bioquímico	298		
Tratamiento específico	299		

INTRODUCCIÓN A LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son un conjunto de enfermedades causadas por un fallo o ausencia de una enzima (o coenzima) que cataliza un paso específico en una ruta metabólica. Son consecuencia de alteraciones hereditarias del ADN (mutaciones), que se traducen en la producción de una proteína anómala y, por tanto, en una alteración en su función, provocando el funcionamiento incorrecto de células y órganos.

Se trata de un grupo muy numeroso y heterogéneo de enfermedades de baja frecuencia, por

lo que se engloban dentro del conjunto de enfermedades raras. Estas dos características determinan una problemática no sólo diagnóstica, sino terapéutica.

Son múltiples los criterios tanto clínicos como bioquímicos que se pueden seguir a la hora de intentar clasificar los ECM, de los cuales se han identificado más de 500 entidades clínicas. Una primera y sencilla clasificación general es aquella en la que se considera el mecanismo fisiológico principal que se encuentra alterado (fig. 1).

Además de esta clasificación inicial se pueden establecer otras, por ejemplo, teniendo en

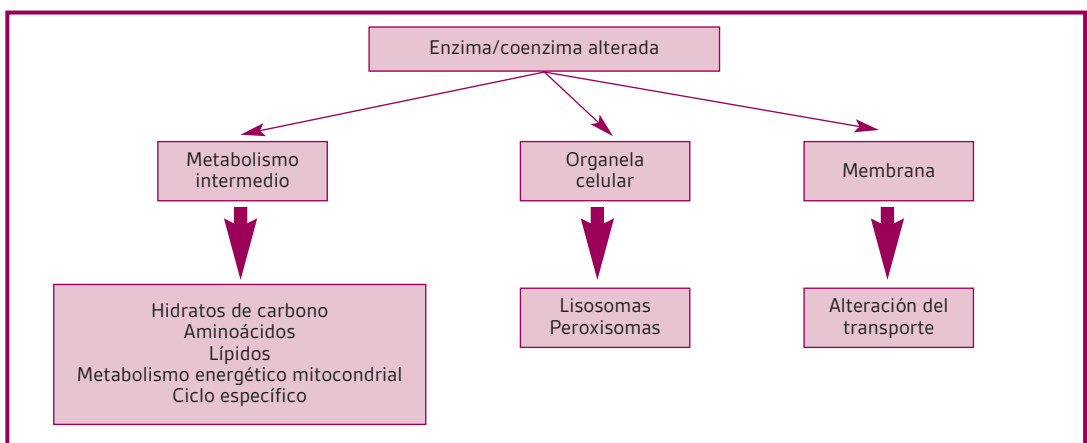


Figura 1. Clasificación fisiopatológica de los ECM

cuenta aspectos clínicos; bajo este criterio los ECM pueden ser (1): de tipo "intoxicación", que presentan un cuadro neurológico junto con clínica asociada a una intoxicación; de tipo "déficit energético", caracterizados por presentar una clínica neuromuscular; y de tipo hepatomegalia/hipoglucemia.

Esta clasificación resulta de gran utilidad, pues puede ayudar a orientar tanto el diagnóstico como el tratamiento inicial que se ha de instaurar.

Como se ha mencionado anteriormente, los ECM son consecuencia de la alteración genética de una proteína y, por tanto, del déficit o de la ausencia de su funcionalidad. Dependiendo de la función alterada puede producirse un aumento en la concentración del sustrato no metabolizado, una disminución de la formación del metabolito final y/o una activación de vías metabólicas alternativas que pueden dar lugar a metabolitos tóxicos. Por ello los principios generales del abordaje terapéutico de estas enfermedades son (2):

1. Limitar o suprimir un nutriente (en función de si es esencial o no) para evitar el exceso de sustrato y su consiguiente derivación a metabolitos tóxicos.
2. Administrar el metabolito abolido de forma exógena para mantener su función biológica.
3. Suministrar la coenzima deficitaria siempre que sea posible.

Debido a la elevada complejidad de los tratamientos, el manejo terapéutico de los ECM sigue siendo un difícil reto para los profesionales sanitarios. El objetivo de este capítulo es acercar de manera resumida el abordaje terapéutico tanto farmacológico como de medidas nutricionales de algunos de estos errores.

En la tabla 1 se muestra una visión general de los ECM; sólo se desarrollan los de mayor prevalencia en nuestro medio y para los que se

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO

I. EC DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

- Hipoglucemias
- Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)
- Errores congénitos del metabolismo de la galactosa
- Errores congénitos del metabolismo de la fructosa

II. EC DE LOS AMINOÁCIDOS

- Hiperfenilalaninemia o fenilcetonuria
- Tirosinemia
- Alcaptonuria
- Homocistinurias y defectos en el metabolismo de la cobalamina y del folato
- Hiperglicinemia no cetósica
- Enfermedad de orina de jarabe de arce
- Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP)
- Aciduria glutárica tipo I
- Alteraciones del catabolismo de leucina y valina

III. EC DE LOS LÍPIDOS

- Dislipemias genéticas
- Defectos de la biosíntesis del colesterol
- Defectos de la biosíntesis de los ácidos biliares

IV. DEFECTOS EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL

- Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina
- Defectos de síntesis y utilización de cuerpos cetónicos
- Enfermedades mitocondriales o en el sistema OX-PHOS

V. DEFECTOS DE CICLOS METABÓLICOS ESPECÍFICOS

- Enfermedades del ciclo de la urea
- Trastornos del metabolismo del glutatión

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE MOLÉCULAS COMPLEJAS

DEFECTOS DE TRANSPORTE

Tabla 1. *Clasificación de los errores congénitos del metabolismo basándose en la vía metabólica o el sistema enzimático afectado*

dispone de algún tipo de medida terapéutica efectiva. A lo largo de este capítulo se desarrollan las principales enfermedades del metabolismo intermedio, mientras que en el capítulo de enfermedades raras se tratan los errores del metabolismo de moléculas complejas y defectos en el transporte.

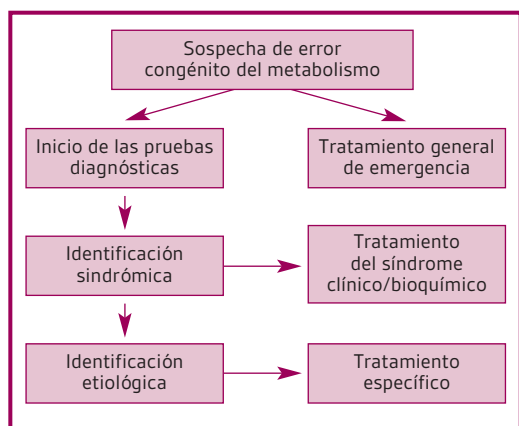


Figura 2. Algoritmo terapéutico ante la sospecha de un ECM (3)

TRATAMIENTO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

El abordaje terapéutico de los ECM es muy complejo. Ante la sospecha de un paciente crítico con un ECM debe iniciarse de forma inmediata un tratamiento agudo de urgencia antes de conocerse el diagnóstico sintrómico o etiológico definitivo para asegurar su supervivencia. Posteriormente se instauran medidas ajustadas ya al cuadro clínico y al perfil bioquímico del paciente. Por último, conocido el diagnóstico etiológico definitivo, se realiza el abordaje terapéutico específico (3). Así, el tratamiento de los ECM se ha de ir instaurando en diferentes escalones de actuación (fig. 2).

Tratamiento general de emergencia

Se trata de un grupo de medidas terapéuticas encaminadas al tratamiento inicial de los niños con manifestaciones clínicas graves que ponen en peligro su supervivencia y que son compatibles con la presencia de un error congénito del metabolismo.

El objetivo de estas medidas es asegurar el soporte vital del paciente y corregir la descompensación metabólica aguda. Por ello deben iniciarse en todos los casos con urgencia y con independencia del diagnóstico sintrómico o etiológico que posteriormente pueda definirse.

SOPORTE VITAL (3, 4)

Consiste en:

- Asegurar una correcta hematosis con una $\text{PaO}_2 > 70$ mmHg, una $\text{sat. O}_2 > 92\%$ y una PaCO_2 de 40-60 mmHg.
- Garantizar la estabilización hemodinámica del paciente.
- Mantener un balance hídrico adecuado, evitando la deshidratación: para la corrección de la hipovolemia se suelen necesitar aportes altos de líquidos (150-200 ml/kg/día) o se recurre a expansores.
- Corregir la acidosis: cuando es grave (bicarbonato < 14 o $\text{pH} < 7,15$) se debe corregir hasta llegar a un pH de 7,25-7,30 pero evitando la hipercorrección, ya que la alcalosis aumenta la toxicidad del amonio. El tratamiento de la acidosis se hace con bicarbonato 1/6 molar y/o sueros glucobicarbonatados en función de las cifras de pH y EB (exceso de bases), según la fórmula de Astrup-Mellemgard: $\text{mEq CO}_3\text{HNa}$ que se precisan = $\text{EB (mEq/l)} \times \text{peso (kg)} \times 0,3$ (4). La cantidad total obtenida se repone en tres partes: 1/3 en minutos, 1/3 en 1 hora y 1/3 añadido al suero en 24 horas. Las correcciones no deben hacerse muy rápidamente por el peligro de parada respiratoria.
- Instaurar profilaxis antibiótica empírica en pacientes con sospecha de infección local o generalizada.

CORRECCIÓN DE LA DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA (3, 5)

Resulta esencial evitar un estado de catabolismo para prevenir episodios de déficit energético y evitar el acúmulo de productos de degradación que pueden resultar tóxicos para el paciente. Simultáneamente hay que asegurar un balance metabólico positivo que permita a su vez la utilización de estos metabolitos intermedios para el mantenimiento de la adecuada síntesis celular.

MEDIDAS MÉDICAS	RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN
Forzar la diuresis	150-200 ml/kg/día
Aportar factores deficitarios	
Aminoácidos: arginina	200-700 mg/kg/día
Vitaminas (B ₁ , B ₇ y B ₁₂)	Ver dosis en tabla 3
Carnitina	100 mg/kg/día
Detoxificadores de ácidos orgánicos	
Glicina/alanina	250 mg/kg/día
Quelantes de amonio	
Benzoato	250 mg/kg en 90 minutos seguido de una perfusión intravenosa a 250-500 mg/kg/día
Fenilacetato	200-600 mg/kg/día
MEDIDAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS (SI LOS NIVELES DE AMONIO > 200 μmoles/l, pH < 7 O LÁCTICO > 10 mM/l)	
Diálisis peritoneal	100-150 ml/hora ciclos de 1 hora durante 24-36 horas
Hemodiafiltración	Ritmo de hemofiltración: 15-20 ml/kg/hora Ritmo de diafiltración: 3-5 ml/minuto
Exanguinotransfusión	Cambios múltiples (4-6 horas) Cambios continuos (15-20 horas) Combinada con diálisis peritoneal

Tabla 2. *Medidas generales para eliminar el tóxico acumulado*

Para conseguir este objetivo se requiere el aporte de una gran cantidad de glucosa. La solución de glucosa se inicia por vía intravenosa periférica con una solución al 10% a un ritmo necesario para asegurar los requerimientos de glucosa de cada edad. Sin embargo, hay que mantener la normoglucemia (120-170 mg/dl glucosa). Si es preciso está justificado el uso de insulina rápida en perfusión (0,05-0,1 UI/kg/hora) (4).

La reposición con glucosa no suele ser suficiente en ECM con intoxicación endógena, que demandan mayor cantidad de energía para promover el anabolismo y requieren con frecuencia medidas de detoxificación específicas. En algunas situaciones concretas de ECM del piruvato o de la oxidación de las grasas es potencialmente peligroso, ya que un aporte elevado de glucosa puede empeorar la acidosis láctica (3).

Tratamiento del síndrome clínico/bioquímico

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han de tomar medidas inespecíficas para paliar o evitar la sintomatología clínica se-

cundaria a la enfermedad (p.e., empleo de anticonvulsivantes en cuadros neurológicos, vitamina K₃ en insuficiencia hepática aguda, etc.).

DEPURACIÓN DEL TÓXICO ACUMULADO

Definida la presencia de un síndrome bioquímico en el que se identifica un metabolito potencialmente tóxico para el organismo, es una urgencia médica iniciar el tratamiento sintomático a pesar de que todavía no se haya diagnosticado la etiología exacta (5). Las posibilidades terapéuticas destinadas a depurar toxinas quedan establecidas en la tabla 2.

ESTIMULACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LAS VÍAS METABÓLICAS

Son muchas las enzimas que necesitan coenzimas derivadas de las vitaminas para desarrollar sus actividades biológicas; por ello en algunos ECM el uso de vitaminas a dosis farmacológicas puede aumentar la actividad de la enzima deficiente (3, 5) y establecer así un diagnóstico diferencial (tabla 3).

VITAMINA	DOSIS (mg/día)	INDICACIÓN
Vitamina B ₁ (tiamina)	100-300 mg/día c/8 horas	Enfermedad de orina de jarabe de arce Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) Déficit de cetoglutarato
Vitamina B ₇ (biotina)	5-20 mg/día c/8 horas (algunos autores consideran hasta 40 mg/día)	Déficit múltiple de carboxilasas Déficit de PDH Aciduria propiónica
Vitamina B ₁₂ (cianocobalamina)	1-2 mg/día en una dosis	Aciduria metilmalónica
Vitamina B ₂ (riboflavina)	100-300 mg/día c/8 horas	Acidemias glutáricas I y II Defectos de la β -oxidación Defectos OXPHOS
Vitamina B ₆ (piridoxina)	100-500 mg/día repartido en 2-3 dosis	Homocistinuria Hiperglicemia no cetósica

Tabla 3. *Terapia de cofactores en el tratamiento de los ECM*

Tratamiento específico

Se debe comenzar con él una vez conocido el trastorno.

En la actualidad son pocos los ECM que disponen de un tratamiento farmacológico definido; en este apartado se hace una revisión general del manejo terapéutico de los errores congénitos del metabolismo intermedio, que abarcan tanto tratamientos farmacológicos como las pautas dietéticas que se deben tomar, pues en muchos casos un seguimiento dietético minucioso y exhaustivo constituye la parte más importante del tratamiento y en ocasiones la única.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono pueden englobarse en cuatro grandes grupos:

HIPOGLUCEMIAS

Se define como hipoglucemia todo valor de glucosa sanguínea incapaz de cubrir los mínimos requerimientos celulares de glucosa (< 40 mg/dl en neonatos) (6). Habitualmente se clasifican según el mecanismo por el cual se produce la hipoglucemia, ya que es el criterio que resulta

más útil a la hora de establecer el tratamiento de las hipoglucemias (7).

El objetivo del tratamiento farmacológico (6, 7), independientemente del origen, es restaurar con urgencia niveles de glucemia superiores a 52-60 mg/dl (2,6-3 mmol/l) en la fase aguda de la crisis y posteriormente asegurar el aporte de glucosa necesario para el organismo:

1. Tratamiento del episodio agudo: la estrategia terapéutica es diferente en el recién nacido que en edades posteriores de la vida (fig. 3).
2. Tratamiento específico de mantenimiento: según la etiología (tabla 4).

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DEL GLUCÓGENO

Se incluyen bajo esta definición los trastornos genéticos que afectan a la vía de formación del glucógeno y las de su utilización a diferentes niveles. La consecuencia inmediata es la aparición de concentraciones tisulares de glucógeno anormales (> 70 mg/g de hígado o > 15 mg/g de tejido muscular) (12). Atendiendo a las manifestaciones clínicas, a los criterios de diagnóstico y a su tratamiento, los trastornos genéticos que afectan el meta-

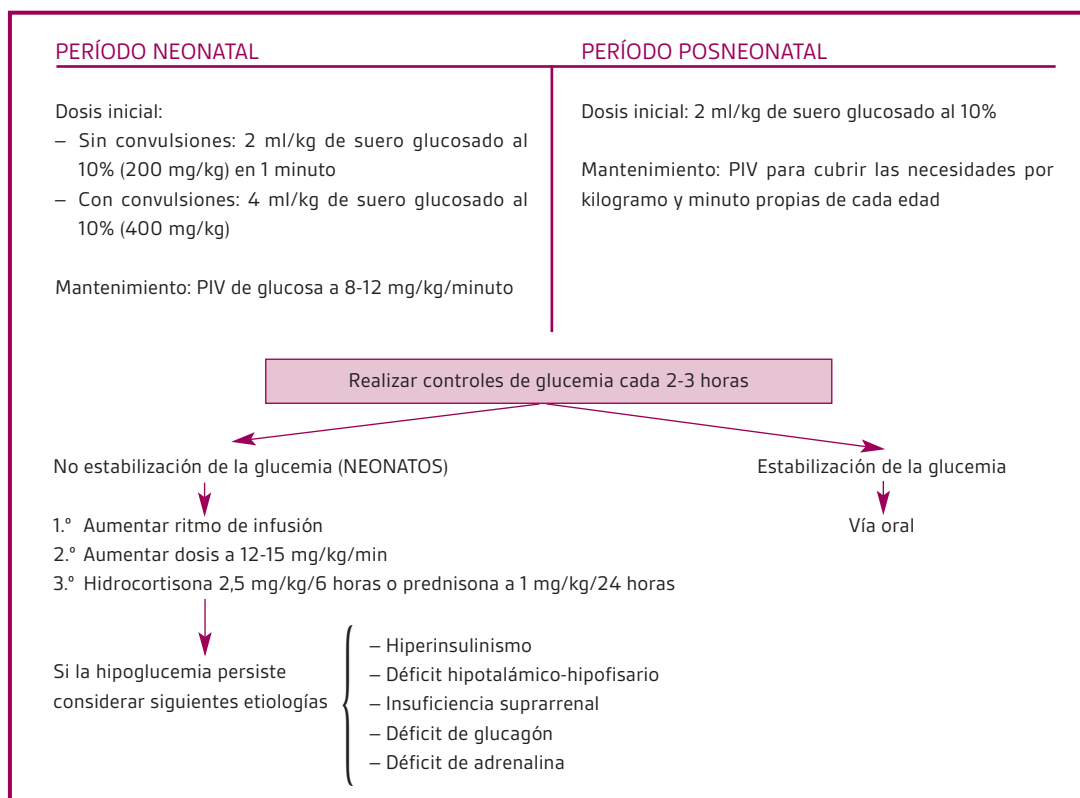


Figura 3. Algoritmo de tratamiento del episodio agudo de hipoglucemia según la etapa de la vida

bolismo del glucógeno pueden dividirse en tres categorías:

- Glucogenosis hepáticas: existe una deficiencia hereditaria de las enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo del glucógeno. El principal tratamiento consiste en evitar la hipoglucemia y los trastornos metabólicos derivados de ella.
- Glucogenosis musculares: causan dos síndromes clínicos principales: debilidad muscular progresiva o parestesias (debido a la dificultad de las células musculares para producir energía) y mioglobulinuria. El tratamiento general de las glucogenosis musculares consiste en un tratamiento dietético (13):
 - Dieta rica en proteínas para compensar el elevado catabolismo muscular. Hay que procurar evitar dietas ricas en hidratos de

carbono, ya que en algunas variantes puede producir acidosis láctica.

- Suplementación con vitamina B₆ para reducir la intolerancia al ejercicio y las parestesias musculares.
- Glucogenosis generalizada, de tipo II o enfermedad de Pompe: causada por la disfunción de la enzima α -glucosidasa ácida lisosómica (GAA), también denominada "maltasa ácida", enzima responsable de la hidrólisis del glucógeno en los lisosomas. En general, cuanto más tardío es el inicio, mayor resulta ser la implicación muscular, mínima o ausente la cardíaca y más lenta la evolución (13, 14).

El tratamiento dietético se basa en suministrar un alto aporte de proteínas (20-30% del volumen calórico total).

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO QUE SE DEBE INSTAURAR
Falta de glucosa endógena al torrente circulatorio	Dieta con un aporte en HC de absorción lenta o semilenta del 60-65% para ir espaciando las tomas de alimento Defectos de la neoglucogénesis: puede ser necesario el uso de insulina (0,02-0,1 UI/kg/hora) Déficit de fructosa-1,6-bifosfatasa: ácido fólico 25 mg/día Déficit de piruvato carboxilasa: biotina 20-30 mg/día
Defectos en el transporte celular de glucosa	Dieta con un aporte calórico en grasas \geq al procedente de los HC
Defectos de los sistemas de contrarregulación	Aporte de glucosa (utilizar la vía de administración más adecuada en función de la situación clínica de cada paciente) Tratamiento sustitutivo del déficit hormonal
Falta de sustratos alternativos	Evitar ayunos superiores a las 4 horas; en la cena administrar carbohidratos de absorción lenta o semilenta En defectos de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga: administrar ácidos grasos de cadena media (MCT) y suplir deficiencias de ácidos grasos esenciales En defectos del transportador de carnitina: L-carnitina 50-100 mg/kg/día Déficit de acetil-CoA deshidrogenasa: riboflavina 100 mg/día
Hiperglucemia "idiopática cetogénica"	Dieta adecuada y prevención de ayunos prolongados. Si los episodios de hipoglucemia son repetidos, utilizar HC de absorción lenta o semilenta durante la cena
Hiperinsulinismos (7-10)	Medidas dietéticas: aporte de glucosa hasta conseguir: niveles sanguíneos $> 2,6-3$ mmol/l Medidas farmacológicas: 1.º: Glucagón i.v.: 1 mg/dosis durante la crisis de hipoglucemia. Posteriormente instaurar: Dm: 5-20 mcg/kg/hora en infusión s.c. 2.º: Diazósido a 10-20 mg/kg/día en tres dosis. Se puede simultanear con clorotiazida 7-10 mg/kg/día para neutralizar la retención hídrica del diazósido 3.º: Antagonista de los canales de calcio: nifedipino 0,25-2,5 mg/kg/día (tres dosis) 4.º: Octreótido: 5-25 mcg/kg/día repartido en 3-4 dosis s.c. o i.v., que activa los canales de K en las células β (11) 5.º: Somatostatina: 1-4 mcg/kg/día i.v.

Tabla 4. *Tratamiento de mantenimiento de la hipoglucemia según la etiología*

El tratamiento farmacológico se basa en la terapia enzimática de sustitución (TES): administración de la alfa-glucosidasa, que restablece la actividad de la GAA. La pauta posológica recomendada es de 20 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas por perfusión intravenosa (14). A mediados del año 2010 la FDA aprobó otro fármaco, Lumizyme® (alfa-glucosidasa), una versión similar del empleado hasta el momento, indicado exclusiva-

mente en el tratamiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío para pacientes mayores de 8 años (15, 16). Se administra en perfusión intravenosa a una dosis de 20 mg/kg cada 2 semanas (16).

ERRORES EN EL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

Se conocen tres ECM de la galactosa por déficit de las enzimas: galactoquinasa (GALK), ga-

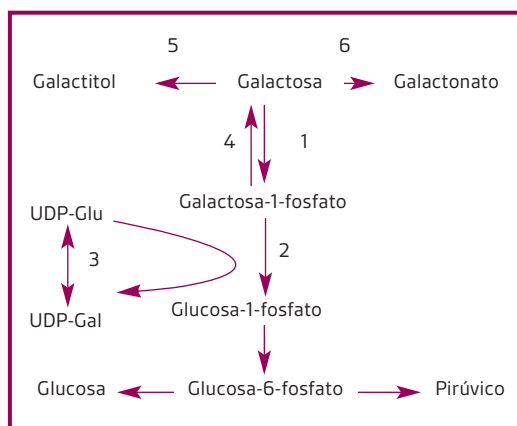


Figura 4. Esquema del metabolismo de la galactosa. 1: galactoquinasa (GALK); 2: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT); 3: UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE); 4: fosfatasa; 5: aldosa reductasa; 6: galactosa deshidrogenasa.

lactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE), implicadas en diferentes pasos de la ruta degradativa de la galactosa (fig. 4).

El tratamiento depende de la enzima alterada pero, ante una sospecha de la enfermedad, la galactosa debe eliminarse de la dieta (17):

- Deficiencia de GALK: la galactosa termina metabolizándose por vías alternativas en galactonato y galactitol. La acumulación de éste es responsable del desarrollo de cataratas, ya que produce edema de las fibras del cristalino y desnaturalización de las proteínas. Su tratamiento se basa en emplear dieta exenta de leche con el fin de evitar la síntesis de galactitol.
- Deficiencia de GALT: al igual que en la patología anterior, la galactosa se metaboliza dando lugar a un acúmulo de galactonato y galactitol, este último seguramente con efectos tóxicos para el organismo. El tratamiento se basa en la eliminación de la galactosa de la dieta. En el recién nacido la lactancia materna está absolutamente contraindicada; hay que usar una fórmula

exenta por completo de lactosa. A partir de los 3 años se recomienda valorar el uso de suplementos de calcio por vía oral si el niño no alcanza el aporte diario mínimo requerido con la dieta. La dosis necesaria se administra en forma de carbonato cálcico (1 g proporciona 400 mg de calcio elemental), repartida en varias dosis y coincidiendo con las comidas. La administración simultánea de vitamina D puede favorecer la absorción del calcio administrado (17).

- Deficiencia de epimerasa: déficit de la síntesis endógena de galactosa y producción de compuestos galactosilados (galactolípidos y galactoproteínas). Las consecuencias clínicas derivan del tejido en el que se exprese el déficit enzimático. Los niños asintomáticos y con parámetros bioquímicos normales no precisan tratamiento dietético, aunque se les debe monitorizar cuidadosamente desde los puntos de vista clínico y bioquímico. Los pacientes con manifestaciones clínicas han de tratarse como las deficiencias GALT.

ERRORES EN EL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

Se trata de un conjunto de trastornos metabólicos causados por defectos enzimáticos de la vía metabólica de la fructosa. El tratamiento está basado fundamentalmente en restricciones dietéticas:

- Intolerancia hereditaria a la fructosa: su tratamiento consiste en la eliminación de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Es necesario suplementar con un complejo vitamínico que contenga vitamina C, pues quedan excluidas de la dieta la mayoría de las fuentes de esta vitamina. También se recomienda la suplementación con ácido fólico, ya que parece aumentar la actividad de las enzimas glicolíticas, incluida la fructosa 1-fosfato aldolasa (18).
- Deficiencia de la fructosa 1-6 bifosfatasa: se trata con medidas dietéticas, cuyos objetivos son: prevenir la hipoglucemia, reducir la necesidad de la gluconeogénesis y proveer de

buenas reservas de glucógeno. Los episodios agudos deben tratarse de forma urgente mediante la administración de glucosa en perfusión continua a ritmos elevados (10-12 mg/kg/minuto) y bicarbonato sódico (4 mEq/kg/día) para corregir la acidosis (a veces puede llegar a ser tan profunda que hay que llegar hasta 200 mEq/24 horas) (18).

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS (aa)

Son un conjunto de patologías que tienen en común la imposibilidad de metabolizar diferentes aa debido a la alteración en una vía metabólica específica, por la disfunción en una enzima. El producto final de esa vía metabólica no se genera, por lo que se convierte en un aa esencial, que ha de ser aportado de forma exógena para lograr formar las proteínas. Los aa precursores de la vía metabólica afectada se acumulan; muchos son tóxicos, fundamentalmente neurológica, hepática y renalmente.

HIPERFENILALANINEMIAS (HPA)

La HPA o fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad caracterizada por un aumento persistente de la concentración plasmática de fenilalanina (Phe) causado por un defecto en la hidroxilación hepática de este aa. El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de Phe en el plasma lo más bajos posible ($< 120 \mu\text{mol/l}$), para lo cual es imprescindible una combinación entre tratamiento dietético (dieta restrictiva en Phe para mantener niveles plasmáticos por debajo de $360 \mu\text{mol/l}$ en la infancia) y medidas farmacoterapéuticas. Puesto que la Phe es un nutriente esencial, hay que suministrar un aporte, pequeño pero suficiente, para tener unas mínimas concentraciones plasmáticas. Se ha de prestar especial atención a la existencia de aspartamo (metil-N-aspartil-Phe), edulcorante artificial presente en numerosos alimentos y medicamentos.

El tratamiento farmacológico (19-22) se lleva a cabo con sapropterina, una copia sintética de la tetrahidrobiopterina natural (BH4), cofactor de las hidrolasas de Phe, tirosina (Tyr)

y triptófano. Es muy importante iniciar el tratamiento con sapropterina tan pronto como sea posible para evitar la aparición de alteraciones neurológicas irreversibles. En las PKU la dosis inicial es de 10 mg/kg en una única toma diaria por la mañana. Sin embargo, en las HPA por déficit de cofactor BH4 la dosis inicial es más baja, de 2-5 mg/kg, aunque puede elevarse hasta 20 mg/kg, en 2-3 tomas diarias. Hay que monitorizar la respuesta para ajustar la dosis según se necesite, para mantener los niveles de Phe dentro de un rango adecuado para el paciente (19).

TIROSINEMIAS

El déficit congénito de enzimas implicadas en el catabolismo de la Tyr origina diferentes enfermedades, de las cuales la más conocida es la tirosinemia tipo I; por ello se dedica un apartado específico al manejo terapéutico de esta patología.

La tirosinemia hereditaria tipo I (TH1) o tirosinemia hepatorenal es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), última enzima en la vía degradativa de la Tyr. Los síntomas clínicos son variables e incluyen fallo hepático agudo, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC), síndrome renal de Fanconi y neuropatía periférica.

El tratamiento dietético tiene la finalidad de mantener los niveles plasmáticos de Tyr en $200-400 \mu\text{mol/l}$ y de Phe en $30-70 \mu\text{mol/l}$. Tyr y Phe son dos aa esenciales. Para completar las necesidades proteicas totales, estas se administran en forma de hidrolizados exentos de estos dos aa. El aporte calórico total debe ser suficiente para evitar el catabolismo (23).

El tratamiento farmacológico se lleva a cabo con nitisinona, medicamento huérfano indicado a una dosis inicial de 1 mg/kg/día v.o. (dividida en dos tomas), que se puede aumentar hasta 2 mg/kg/día (24). El tratamiento con nitisinona normaliza el metabolismo de la porfirina

na, reduce la excreción urinaria de succinilacetona, aumenta la concentración plasmática de Tyr y también ha demostrado disminuir el riesgo de desarrollo de CHC (24, 25).

ALCAPTONURIA

Es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por un trastorno del metabolismo de la Tyr y la Phe. El exceso de ácido homogentísico, debido a la inhibición enzimática de la degradación de ambos aa, es el responsable de la tríada sintomática característica: excreción de grandes cantidades de orina de color oscuro, ocronosis (pigmentación del tejido conjuntivo) y artrosis degenerativa de las grandes articulaciones.

No existe un tratamiento del proceso de base. Actualmente sólo se dispone de tratamientos para aliviar los síntomas y complicaciones de la alcaptonuria, especialmente la ocronosis y la artrosis ocronótica. Estos síntomas pueden retrasarse con antioxidantes, como el ácido ascórbico, y aumentando la ingesta de líquidos para elevar la excreción renal o disminuyendo la producción de ácido homogentísico reduciendo la ingesta proteica (26).

La administración de nitisinona, medicamento autorizado para el tratamiento de la THI, consigue eliminar la producción de ácido homogentísico y puede resultar de utilidad para prevenir la sintomatología ocronótica (26, 27), a pesar de no tratarse de una indicación autorizada para este medicamento.

HOMOCISTINURIA

Es el conjunto de ECM de la homocisteína (Hcy), caracterizados bioquímicamente por una elevada concentración de homocisteína en plasma y orina (28):

- Homocistinuria clásica: el objetivo de su tratamiento es evitar la acumulación de Hcy con el fin de retrasar el curso clínico de la enfermedad y prevenir o disminuir la gravedad de sus complicaciones. Se consideran niveles aceptables: Hcy total < 50 $\mu\text{mol/l}$

y metionina entre 20-40 $\mu\text{mol/l}$ (29). Para ello se dispone de tres estrategias terapéuticas:

- a) Aumento de la actividad enzimática residual: la piridoxina (vitamina B₆) a dosis farmacológicas puede disminuir la concentración de Hcy, ya que actúa como cofactor de la cistationina β -sintasa (CBS), enzima deficitaria. Las dosis recomendadas son: en lactantes, 150 mg/día; en escolares, 200-500 mg/día; y en adolescentes, 500-1.200 mg/día, repartidos en 2-3 dosis. La respuesta a la piridoxina está influenciada por el estatus de folato, por lo que se recomienda su administración sistemática a dosis de 5-10 mg/día (29).
- b) Tratamiento dietético: se debe restringir la metionina de la dieta, lo que se logra, en primer lugar, restringiendo las proteínas naturales de la dieta. Es importante la suplementación con L-cistina, ya que se convierte en aa esencial al estar bloqueada su biosíntesis endógena. Se administra a dosis de 100-200 mg/kg/día (28, 29).
- c) Administración de betaína anhidra: porque produce una disminución de la Hcy y un incremento de metionina sérica (sustancia menos tóxica). La dosis total diaria es de 6 g para niños > 10 años y de 100 mg/kg v.o. para menores de esta edad, repartida en dos dosis (30, 31).

Los efectos adversos asociados al tratamiento con betaína son poco frecuentes, aunque se han descrito casos de edema cerebral grave e hipermetioninemia (31).

- Homocistinuria por déficit de MTHFR: su tratamiento consiste en la administración de altas dosis de betaína, iniciando con 100 mg/kg y aumentando cada 4-6 semanas según los niveles de Hcy hasta un máximo de 20 g/día (29, 30).

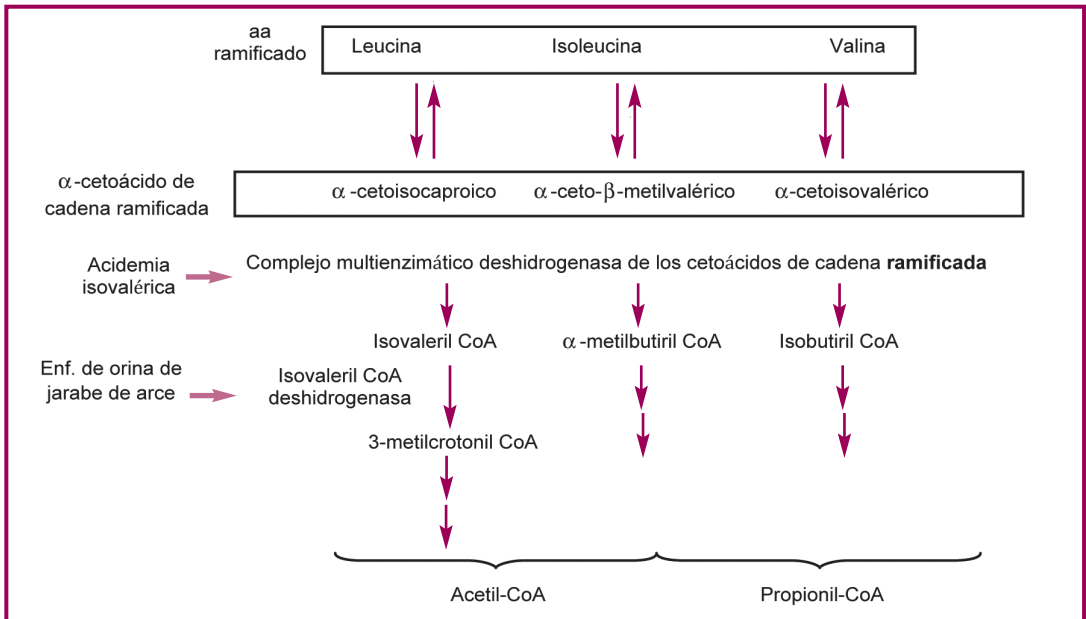


Figura 5. *Reacciones iniciales del metabolismo de los aa ramificados*

- Homocistinuria por déficit de CbIG y CbIE: administración intramuscular de la hidroxocobalamina (vitamina B₁₂) a dosis de 1-2 mg/dosis durante los primeros 5 días y posteriormente 1-2 mg/semana. Se aconseja tomar suplementos con betaína y ácido fólico (29, 30).

HIPERGLICEMIA NO CETÓSICA (HNK)

Es un error congénito del metabolismo de la glicina causado por un defecto primario de alguno de los componentes del complejo enzimático mitocondrial o sistema de escisión de la glicina (CGS), principal responsable de su catabolismo. La concentración de glicina se encuentra aumentada en el líquido cefalorraquídeo, la orina, la sangre y algunos tejidos del organismo. Tiene especial repercusión sobre el SNC, donde da lugar a graves trastornos funcionales y orgánicos de carácter irreversible por un estímulo incontrolado de los receptores excitadores del cerebro e inhibidores de tronco y médula.

Al tratarse de un ECM de tipo "intoxicación" el objetivo del tratamiento es la eliminación del

producto tóxico, en este caso la glicina. Para ello se dispone de tres estrategias:

A. Restricción de la ingesta de glicina.

B. Depuración exógena mediante el uso de benzoato sódico a dosis de 250-750 mg/kg/día v.o. repartidos en 3-4 dosis (32-34): actúa mediante conjugación con la glicina formando hipurato, que se excreta fácilmente por la orina. El uso continuado de benzoato sódico puede dar lugar a la depleción de carnitina, por lo que se recomienda administrar ésta (100 mg/ kg/día) de forma profiláctica (32).

C. Administración de cofactores del complejo CGS: ácido fólico (0,5 mg/día) y piridoxina (100 mg/día), para estimular las vías catabólicas de la glicina.

Otra estrategia terapéutica que se ha probado es el empleo de moduladores de la actividad de los receptores de glicina en el SNC, como dextrometorfano (5-30 mg/kg/día), antagonista no competitivo de la glicina en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) cerebrales (32, 33).

ACIDURIAS ORGÁNICAS

Constituyen un conjunto heterogéneo de ECM de aa. Las más relevantes son:

- Aciduria glutárica tipo I (AG-1): el objetivo a largo plazo es evitar las crisis encefalopáticas, previniendo así el deterioro neurológico (35).
- Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP): sus principales síntomas son la hiperamonemia, hipoglucemia, acidosis láctica e hiperglicemia (36).
- Acidemias orgánicas de cadena ramificada: leucina, isoleucina y valina son los denominados aa ramificados. Los defectos enzimáticos producidos en alguno de los pasos del catabolismo de estos aa engloban el conjunto de enfermedades denominadas "acidurias orgánicas de cadena ramificada".

En la figura 5 se aprecian las primeras reacciones de la vía degradativa de estos aa.

En la enfermedad de orina de jarabe de arce el objetivo del tratamiento es la rápida normalización de los niveles de aa en la sangre, en especial de la leucina por su mayor neurotoxicidad (200-500 $\mu\text{mol/l}$). Ante un cuadro neurológico grave de descompensación metabólica debe iniciarse el tratamiento inmediatamente por el gran riesgo de daño neurológico y muerte.

La mayor parte de los casos la acidemia isovalérica se presenta en el período neonatal con vómitos, deshidratación, letargia, cetoacidosis y a veces hiperamonemia.

El tratamiento de las acidurias orgánicas (35-39) pasa por:

- Fase aguda de descompensación metabólica: se basa en tres principios.
 - Reducir la elevada concentración plasmática del aa acumulado, tener una buena hidratación y forzar la diuresis y usar

detoxificadores o técnicas extracorpóreas (hemodiálisis, hemodiafiltración o diálisis peritoneal) en el caso de aa de baja excreción renal, como los aa ramificados (38).

- Disminuir el catabolismo mediante un elevado aporte calórico con glucosa al 10% i.v.
- Incrementar el anabolismo para incorporar el exceso de aa a la síntesis proteica.

- Fase crónica de mantenimiento (tabla 5).

La mayoría de las acidemias orgánicas se caracterizan por presentar hiperamonemia, utilizándose el ácido carglúmico (40, 41), fármaco recientemente aprobado para el tratamiento de las hiperamonemias en el contexto de las acidemias isovalérica, metilmalónica y propiónica.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Pueden englobarse en tres grandes grupos:

DISLIPEMIAS GENÉTICAS O PRIMARIAS

Constituyen el grupo de enfermedades de mayor trascendencia dentro de los ECM debido a su elevada frecuencia y a su repercusión sobre la enfermedad cardiovascular precoz (ECVP).

Las de mayor prevalencia originan hiperlipemia, con tendencia a manifestaciones cardiovasculares; otro grupo mucho menos frecuente genera hipolipemia, con afectación neurológica. En este apartado, debido a su mayor relevancia, se tratan únicamente las alteraciones que producen hiperlipemia.

El tratamiento dietético consiste en la disminución del componente graso al 10-15% de las calorías totales. El tratamiento farmacológico debe plantearse únicamente en situaciones en las que tras un mínimo de 6 meses de tratamiento dietético se siguen presentando niveles patológicos de LDL-c. Se considera una edad adecua-

ACIDURIA ORGÁNICA	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	TRATAMIENTO DIETÉTICO
Aciduria glutárica tipo I	L-carnitina: 50-100 mg/kg/día (suspender si los niveles plasmáticos > 15 µmol/l) Riboflavina: 100 mg/día Otros fármacos útiles para paliar la sintomatología neurológica: baclofeno: 1-2 mg/día, ácido valproico o trihexifenidilo 1 mg/12 horas (hasta 14 mg/12 horas)	La dieta con restricción de proteínas y sin lisina no ha demostrado ser eficaz en la prevención de crisis encefalopáticas
Acidemias metilmalónica y propiónica	- Cofactores: biotina: 10-20 mg/día v.o. (AP) Vitamina B ₁₂ : 1-5 mg/semana i.m. (AMM) - Detoxificadores: L-carnitina: 20-50 mg/kg/día en tres dosis y monitorización - Ácido carginómico para tratar la hiperamonemia En variantes de AAM con homocistinuria se requiere además: vitamina B ₁₂ : 1 mg/día, betaína: 250 mg/kg/día y ácido fólico: 25 mg/día en dos dosis	- Restricción proteica buscando un equilibrio entre los requerimientos proteicos mínimos según la edad del niño y la máxima cantidad de proteínas toleradas - Suplementos especiales exentos de isoleucina, valina, metionina y treonina: 0,25-1,25 g/kg/día (en función de la edad y tolerancia del niño)
Enfermedad de orina de jarabe de arce	- Tiamina: 10-1.000 mg/día en función del paciente (37) - Ácido carginómico	- Fórmulas alimentarias exentas de aa ramificados complementada con alimentos de bajo contenido proteico (39)
Acidemia isovalérica	- Detoxificadores: glicina: 150-250 mg/kg/día y/o L-carnitina: 100 mg/kg/día - Biotina: 5-10 mg/día - Ácido carginómico	- Restricción de proteínas naturales (1,5 g/kg/día), respetando los requerimientos mínimos de leucina

Tabla 5. *Tratamiento de mantenimiento de las acidurias orgánicas*

da para comenzar un tratamiento farmacológico (según objetivo terapéutico; tabla 6) a partir de los 10 años (42).

DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL

El colesterol es una molécula esencial en el metabolismo, ya que forma parte de la membrana celular y está implicado en numerosas rutas metabólicas (como en la síntesis de muchas hormonas). Dado su importante valor en la síntesis celular, los errores congénitos de la biosíntesis del colesterol son enfermedades multisistémicas que producen trastornos en la morfogénesis fetal (2). A continuación se desarrolla brevemente el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) por ser la entidad más común dentro de este grupo de patologías.

El SLO es el primer síndrome malformativo en el que se demostró un defecto en la síntesis de colesterol que da lugar a niveles de colesterol plasmático anormalmente bajos. Se caracteriza por anomalías congénitas múltiples y retrasos del crecimiento y mental.

El tratamiento del SLO se basa en la suplementación de la dieta con colesterol (50-300 mg/kg/día) en forma de productos naturales o colesterol puro con o sin suplementación con ácidos biliares (43). Sin embargo la terapia con colesterol posee algunas limitaciones debido a que el colesterol no parece atravesar la barrera hematoencefálica y tampoco reduce las concentraciones elevadas de 7-dehidrocolesterol, persistiendo su efecto tóxico. Para paliar este aspecto se ha ensayado el uso de inhibidores de la HMCo-A reductasa (simvastatina),

	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	DOSIS (mg/DÍA)	CARACTERÍSTICAS
Disminución del LDL-colesterol	Quelantes de ácidos biliares	Colestiramina	4-20 g/día	Actúan por conjugación a las sales biliares evitando la circulación enterohepática Descienden el CT y LDL-c y pueden aumentar los TG
		Colestipol	0,5-3 g/día	EA: interacción en la absorción de vitaminas liposolubles, ácido fólico y otros fármacos
	Inhibidores de la absorción del colesterol de la dieta y ácidos biliares	Ezetimibe (indicado en niños > 10 años)	10	Pocos ensayos en edad pediátrica Sin efectos secundarios relevantes Se suele asociar a las estatinas
	Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Simvastatina Atorvastatina	10-40 10-40	Grupo más adecuado para prevenir la ECV (incluso en la edad pediátrica)
	Estatinas	Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina	20-80 10-40 10-40	EA: fármacos bien tolerados. A largo plazo pueden elevar las transaminasas hepáticas. Miopatía con elevación de CPK (muy poco frecuente) Dosificación: la misma que en adultos
	Disminución de los TG	Fibratos: bloqueo de los receptores nucleares PPAR	Fenofibrato Gemfibrozilo Bezafibrato	100-300 600-1.200 400-600
Derivados del ácido nicotínico		Vitaminas del complejo B		Disminución de VLDL y LDL-c y aumento de HDL-c Indicado en situaciones de hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL-c EA: urticaria, hiperuricemia e hiperglicemia Contraindicado en: DM y úlcera gástrica

CT: colesterol total; CPK: creatinfosfoquinasa; DM: diabetes mellitus; EA: efectos adversos; ECV: enfermedad cardiovascular; IR: insuficiencia renal; TG: triglicéridos.

Tabla 6. *Generalidades de los tratamientos farmacológicos en las dislipemias primarias*

observándose una reducción en las concentraciones del metabolito 7-dehidrocolesterol y un aumento de la síntesis de colesterol, dependiendo de la gravedad de las mutaciones por las que se ve afectado el paciente (44).

DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares desempeñan un papel crucial tanto en la generación del flujo biliar como

en el desarrollo del sistema hepatobiliar. Un funcionamiento anormal de cualquiera de las reacciones enzimáticas dentro de la vía biosintética y/o de los procesos de transporte puede originar colestasis hepática y malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, de comienzo perinatal.

De forma general el tratamiento de los defectos en la biosíntesis de los ácidos biliares se

basa en la administración oral de ácidos biliares primarios: ácido cólico, ursodesoxicólico y quenodesoxicólico (2).

DEFECTOS EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL

ALTERACIONES DE LA β -OXIDACIÓN Y DEL SISTEMA CARNITINA

Bajo este concepto se engloba un conjunto complejo de enfermedades causadas por el déficit de alguna de las enzimas que participan en el proceso de la β -oxidación de los ácidos grasos (OAG) o en su transporte a la matriz mitocondrial a través del ciclo de la carnitina (ácidos grasos de cadena larga). La OAG proporciona el 80% de las necesidades energéticas en niños tras 12-24 horas de ayuno y en situaciones de estrés metabólico, en las que, una vez deplecionados los depósitos de glucógeno, comienzan a movilizarse los ácidos grasos desde el tejido adiposo.

Defectos en la OAG dan lugar a síntomas tan característicos como la hipoglucemia hipocetósica (no aparece en los errores de AG de cadena corta), acidemia láctica e hiperamonemia.

Por otro lado, músculo esquelético, corazón e hígado son órganos que poseen un alto requerimiento energético a partir de esta vía; en los defectos de la β -oxidación pueden presentarse síntomas como miopatía cardíaca o esquelética y afectación hepática como consecuencia del efecto tóxico potencial de los metabolitos acumulados.

El tratamiento dietético se basa en minimizar la dependencia de esta vía metabólica para la obtención de energía. Los objetivos son: evitar el ayuno, que nunca debe ser superior a 8 horas, y tener una dieta rica en carbohidratos de absorción lenta. La dosis se inicia a 1 g/kg y se puede incrementar hasta 2 g/kg a los 2 años de edad. En defectos graves hay que valorar la nutrición enteral a débito continuo nocturna (45), restringir las grasas al 20% del aporte energético total y los aportes de triglicéridos de cadena larga (LCT) al 9% de las calorías to-

tales (en los déficit de ácidos grasos de cadena larga) y suplementar con ácidos grasos de cadena media (MCT) (en < 1 año: 2-3 g/kg/día; en > 1 año 1 g/kg/día) y aceite de soja como fuente de ácidos grasos esenciales (45). Es importante monitorizar los niveles de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles por el riesgo que existe de déficit.

El tratamiento farmacológico incluye la utilización de detoxificadores, como la carnitina (empleado inicialmente a dosis bajas, de 20-50 mg/kg/día, que pueden elevarse hasta 200-400 mg/kg/día) o la glicina, y de coenzimas, como la riboflavina (en la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa [MAD] a dosis de 50-200 mg/día). También es recomendable la suplementación con un polivitamínico y mineral que contenga todas las vitaminas liposolubles por el riesgo de déficit tras la instauración del tratamiento dietético. Para el tratamiento de los síntomas se puede utilizar insulina a dosis bajas (0,05-0,1 U/kg/hora) en situaciones de descompensación, cuando se han administrado grandes cantidades de glucosa intravenosa, y carbamilglutamato (250 mg/kg/día) en casos de hiperamonemia. Hay que evitar fármacos que produzcan consumo de carnitina: valproico, salicilatos y acetaminofeno (45).

DEFECTOS DE SÍNTESIS Y UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos (CC) son moléculas que provienen de la oxidación de los ácidos grasos y están representados por tres moléculas: acetoacetato (AA), 3-hidroxi butirato (HB) y acetona (que se genera por descarboxilación espontánea del AA). Cinco enzimas participan en el metabolismo de los CC: tres en la síntesis y dos en la cetólisis; se conocen deficiencias de cuatro. En la tabla 7 se resume el manejo general de estas patologías según la vía afectada (46).

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES O "ENFERMEDADES OXPHOS"

Son enfermedades mitocondriales todas las alteraciones causadas por una disfunción de la fosforilación oxidativa, proceso metabólico in-

	ENZIMAS	TRATAMIENTO
Enzimas cetogénicas	<ul style="list-style-type: none"> - Hidroximetil glutaril CoA sintetasa mitocondrial (mHS) - Hidroximetil glutaril CoA liasa (HL) - 3-hidroxibutirato deshidrogenasa (HBD) 	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar el ayuno prolongado para reducir la lipólisis - Evitar un consumo excesivo de grasa (> 50% del aporte calórico total) porque estimula la cetogénesis - Ante una descompensación aguda: <ul style="list-style-type: none"> • Aporte elevado de HC (i.v. o v.o.) con monitorización para evitar la hiperglucemia • L-carnitina: puede ayudar a eliminar el exceso de ésteres de CoA en forma de ésteres de acilcarnitinas
Enzimas cetolíticas	<ul style="list-style-type: none"> - Succinil CoA oxoácido transferasa (SCOT) - Metil acetoacetato liasa (MAT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Administración de bicarbonato de forma precoz, pues estos pacientes desarrollan una acidosis metabólica grave - Fluidoterapia i.v. para evitar la deshidratación con aporte de electrolitos (si es necesario) - Moderada restricción proteica

* Se conoce deficiencia de todas las enzimas excepto de la HBD. HC: hidratos de carbono.

Tabla 7. *Abordaje terapéutico de los defectos de síntesis y utilización de los cuerpos cetónicos*

tramitocondrial cuya función principal es la obtención de energía en forma de ATP. Se caracterizan por un defecto en la síntesis de ATP. Las enfermedades mitocondriales se caracterizan por presentar afectación multisistémica y una evolución progresiva.

El tratamiento de soporte de las enfermedades mitocondriales incluye varias medidas: evitar situaciones de alta demanda energética, como fiebre e infecciones; seguir una dieta equilibrada con un alto aporte calórico, aplicando rehidratación y sueros glucosados por vía endovenosa en caso de limitación del aporte calórico; y evitar la administración de fármacos tóxicos para la mitocondria.

El tratamiento farmacológico específico (47) se puede dividir en tres grupos en función del mecanismo patogénico de la enfermedad mitocondrial sobre el que incidan:

1. Fármacos que modifican la función de la cadena respiratoria.
2. Fármacos que evitan el acúmulo de metabolitos tóxicos.

3. Fármacos que actúan como antioxidantes.

Los medicamentos disponibles de cada uno de los grupos, con las dosis recomendadas y la forma de administración, se enumeran en la tabla 8.

DEFECTOS DE CICLOS METABÓLICOS ESPECÍFICOS

ENFERMEDADES DEL CICLO DE LA UREA (ECU)

El ciclo de la urea constituye un conjunto de reacciones enzimáticas cuya función principal es la eliminación del amonio secundario a la degradación de aa y otros compuestos nitrogenados.

Existen seis entidades clínicas consecuencia de alteraciones génicas de seis pasos enzimáticos distintos. Una condición común a todas (salvo la argininemia) es la hiperamonemia, que no sólo implica efectos sobre el pH sanguíneo, sino también su importante neurotoxicidad.

Tratamiento de urgencia en la descompensación aguda: crisis de hiperamonemia

El coma hiperamonémico (amonio plasmático > 300 µmol/l) requiere tratamiento agresivo de emergencia con el objetivo de prevenir o mini-

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	DOSIS	ADMINISTRACIÓN
Fármacos que modifican la función de la cadena respiratoria	Ubiquinona-10	100-300 mg/día	3 dosis v.o.
	Idebenona	5 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	Ácido ascórbico (vitamina C)	1-2 g/día	1 dosis v.o.
	Menadiona (vitamina k3)	80-160 mg/kg/día	1 dosis v.o.
	Riboflavina	100-300 mg/día	3 dosis v.o.
	Tiamina	300 mg/día	1 dosis v.o.
	Monohidrato de creatinina	0,1-0,15 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	Uridina	0,3 g/kg/día	3 dosis v.o.
Fármacos que reducen el acúmulo de metabolitos tóxicos	Carnitina	50-100 mg/kg/día Dosis inicial: 100-150 mg/kg/día	2 dosis v.o. (excepto en crisis agudas: i.v.) 3 dosis i.v.
	Dicloroacetato	Dosis de mantenimiento: 25-50 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	Bicarbonato	Dosis en función del pH	v.o. o i.v.
Fármacos que actúan como antioxidantes	Vitamina E o tocoferol	100-200 mg/día	1 dosis v.o.
	Ácido lipoico	200-600 mg/día	3 dosis v.o.
	* Las vitaminas C y k3, la ubiquinona-10 y la idebenona también actúan como antioxidantes.		
Otros	Ácido fólico	15 mg/día	1 dosis v.o.
	Corticoides	Prednisona: 40-60 mg/día Dexametasona 1 mg/kg/día	3 dosis v.o.
	L-arginina	150-300 mg/kg/día	3 dosis v.o. o i.v.

Tabla 8. *Terapia farmacológica de las enfermedades mitocondriales según su mecanismo de acción*

mizar un daño neurológico irreversible y el empleo (48-51) de:

- Solución glucosada al 10% con aportes de 10-20 g/kg/día; si hay hiperglucemia > 200 mg/dl, se añade insulina en perfusión a 0,1-1 U/kg/día.
- Supresión total de proteínas en las primeras 24-48 horas. Posteriormente se van reintroduciendo (cuando los niveles de amonio son menores a 100 mmol/l) hasta alcanzar su máxima tolerancia.
- L-arginina i.v.: facilita la activación del ciclo de la urea a través de NAGS y CPS. El tratamiento inicial se realiza a dosis de 600 mg/kg. Una vez que se ha llegado al diagnóstico de déficit enzimático intramitocondrial del ciclo de la urea (CPS1, OTC), la dosis de arginina puede reducirse a 200 mg/kg. Hay que tener en cuenta que altas dosis de arginina pueden producir una acidosis metabólica hiperclorémica.
- Detoxificadores de amoníaco (benzoato sódico y fenilacetato sódico): se unen covalentemente a la glicina (formando hipurato) y glutamina (formando fenilacetilglutamina), respectivamente, favoreciendo así la eliminación del nitrógeno del amonio. Las dosis utilizadas de benzoato sódico son de 250 mg/kg/día, llegando hasta 500-700 mg/kg/día en situaciones agudas específicas. El fenilbutirato sódico se administra a dosis de 250-600 mg/kg/día, aunque puede variar dependiendo de si se emplea en combinación con el benzoato o en monoterapia (donde se utilizan dosis de 400-600 mg/kg/día). Actual-

mente está disponible una solución intravenosa que contiene un 10% de benzoato sódico y un 10% de fenilbutirato sódico, indicada en el tratamiento de la hiperamonemia (fase aguda) (51).

- L-carnitina: 100 mg/kg/día i.v.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento dietético sigue siendo la medida más relevante en los defectos del ciclo de la urea. Está basado en limitar el aporte proteico (evitando valores plasmáticos de amonio > 50 $\mu\text{mol/l}$); esta limitación puede conducir a una carencia de vitaminas y minerales, hipoalbuminemia, osteopenia y anorexia; y llevar a cabo un aporte calórico adecuado para prevenir el catabolismo endógeno (10-25% superior a las necesidades totales medias).

El tratamiento farmacológico combina varias opciones:

1. Administración de suplementos: L-arginina (150-200 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis, para los déficit intramitocondriales; para los déficit citoplasmáticos [citrulinemia y aciduria argininosuccínica] las dosis se pueden elevar a 400-700 mg/kg/día); citrulina (170 mg/kg/día como alternativa a la arginina) o L-carnitina (100 mg/kg/día, con mantenimiento de 10-25 mg/kg/día).

2. Administración de quelantes de amonio: permiten la excreción de nitrógeno en forma de productos diferentes a la urea:

- Benzoato sódico: 250 mg/kg/día v.o. repartidos en 3-4 tomas. Por cada mol de benzoato se elimina uno de nitrógeno. Sus efectos adversos, a altas dosis, son: náuseas, vómitos, irritabilidad, hipopotasemia y alcalosis metabólica.
- Fenilbutirato sódico: la dosis diaria recomendada es: para niños < 20 kg: 450-600 mg/kg y para niños con un peso superior a 20 kg: 9,9-13 g/m², dividida en tres tomas iguales y

administradas con las comidas (52). Su eficacia es dos veces superior al benzoato sódico, ya que elimina dos moles de nitrógeno por cada mol de fenilbutirato y suele ser mejor tolerado que el anterior (48).

3. Administración de carbamilglutamato: la dosis inicial debe ser de 100-250 mg/kg, ajustándose posteriormente de forma individualizada con el objetivo de mantener niveles plasmáticos de amonio y aa dentro de los límites normales; la dosis diaria es de 10-100 mg/kg, dividida entre dos y cuatro dosis administradas antes de las comidas. Los comprimidos se pueden partir, lo que permite un mejor ajuste posológico. Se pueden administrar por sonda nasogástrica (53). Deben monitorizarse las funciones hepática, renal y cardíaca y los parámetros hematológicos.

4. Administración de lactulosa/metronidazol v.o.: limita tanto la absorción intestinal de amonio como la amoniogénesis bacteriana intestinal (48, 49).

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUTATION

Bajo esta denominación se engloba un conjunto de enfermedades raras provocadas por el déficit de enzimas que intervienen en el ciclo del ácido glutámico (conjunto de reacciones enzimáticas que conducen a la síntesis y degradación del glutation). De todas estas alteraciones enzimáticas la que tiene más interés clínico en pediatría (54), y por tanto la única que se trata en este apartado, es el déficit de la enzima glutation sintetasa (GS), también denominada "aciduria piroglutámica".

El déficit de esta enzima, responsable de la síntesis del glutation a partir de γ -glutamilcisteína, conduce a un déficit de glutation intracelular y a la excesiva producción y excreción de 5-oxoprolina (5-OP) y ácido piroglutámico, causante de la acidosis metabólica que se observa en estos niños (54, 55).

El tratamiento farmacológico consiste en corregir la acidosis metabólica con suplementos

de bicarbonato o citrato, tratar la hiperbilirrubinemia y la anemia y administrar vitamina C (100 mg/kg/día) y N-acetil cisteína (15 mg/kg/día) (54-56), ya que parecen aumentar el glutatión plasmático y linfocitario, y la vitamina E (10 mg/kg/día), pues ha demostrado mejorar la función fagocitaria de los neutrófilos y disminuir la hemólisis (54). Por último, hay que evitar la administración de fármacos con riesgo de desencadenar crisis hemolíticas en pacientes con déficit de glucosa 6-p-deshidrogenasa (isoniazida, nitrofurantoína, sulfonamidas, sulfonas, nitrofurantoína, primaquina, etc.).

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Existen suficientes e importantes motivos que avalan la necesidad de crear equipos multidisciplinarios en la atención de los pacientes afectados por ECM (57). No sólo se deben incluir diferentes especialidades médicas: neuropediatría, dermatología, cardiología, nefrología y oftalmología, entre otras, debido a la gran diversidad de manifestaciones sintomatológicas que se pueden dar en estos niños, sino también los equipos de bioquímica y genética, nutrición y dietética y farmacia.

La principal dificultad es que en la mayoría de las ocasiones no existe un tratamiento farmacológico específico y cuando lo hay forma parte de los denominados "medicamentos huérfanos", que son los destinados a tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades raras, producidos por un número muy limitado de laboratorios farmacéuticos y cuya rentabilidad es todavía cuestionable. Por tanto, se caracterizan por ser productos de difícil adquisición, pues no siempre están disponibles en el mercado farmacéutico; pero existen diferentes posibilidades para su abastecimiento en el mercado en las que el papel del farmacéutico es fundamental (58):

- Puede que el medicamento no esté comercializado en nuestro país: en ese caso, para su obtención ha de seguirse la vía de sumi-

nistro como medicamento extranjero a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- Puede que el medicamento aún se encuentre en fase de investigación clínica: en este caso existen imperativos legales que impiden su adquisición y utilización de forma directa, por lo que sólo puede emplearse si los pacientes participan en el ensayo clínico o previa autorización de la AEMPS como uso compasivo.
- Puede que el medicamento vaya a utilizarse para una indicación que no está autorizada en la ficha técnica del fármaco y, por tanto, se debe usar en condiciones "fuera de indicación en ficha técnica".
- Puede que el principio activo sólo se encuentre comercializado en forma de producto, por lo que hay que recurrir a su elaboración como fórmula magistral por parte de los Servicios de Farmacia.

Aparte de la dificultad de adquisición, también hay que tener en cuenta otras peculiaridades que suelen caracterizar a estos medicamentos, como los difíciles regímenes de dosificación, las condiciones especiales de almacenamiento o administración o su elevado coste. Del conjunto de todas estas características, que hacen tan especiales los medicamentos destinados al tratamiento de las metabolopatías, deriva la necesidad de que sean gestionados de forma centralizada por los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Por otro lado, un hospital que atiende ECM, más aún si se trata de un Centro de Referencia para esta patología, debe contar a cualquier hora del día con un grupo de productos farmacológicos para atender la demanda aguda de estos pacientes (57). Y no sólo es imprescindible la disponibilidad de los medicamentos más urgentes, destinados al tratamiento de la fase aguda o subaguda, sino también tener un pequeño stock de los tratamientos específicos de

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS	VÍA	INDICACIÓN	ADQUISICIÓN	
Vitaminas de efecto coenzimático	Tiamina (vitamina B ₁)	Benerva® 100 mg amp. Benerva® 300 mg comp. Fórmula magistral	100-300 mg/día	i.m./v.o.	Enfermedad de orina de jarabe de arce Enfermedades OXPHOS	Suministro directo	
	Riboflavina (vitamina B ₂)		100 mg/día	v.o.	Aciduria glutárica Acidosis láctica	Fórmula magistral	
	Pridoxina (vitamina B ₆)	Benadon® 300 mg amp.	100-500 mg/día	i.m./i.v.	Homocistinuria Hiperglicemia no cetósica ECU	Suministro directo	
	Cianocobalamina (vitamina B ₁₂)	Megamilbedoce® 10 mg amp. (hidroxicobalamina) Cyanokit® vial 2,5 g/250 ml (hidroxicobalamina)	1-10 mg/día	i.m./i.v.	Defectos del metabolismo de la vitamina B ₁₂ Acidemia metilmalónica	Suministro directo Medicamento extranjero	
	Biotina (vitamina B ₇)	Medebiotin® 1 mg amp. Medebiotin® forte 5 mg amp. Medebiotin® forte 5 mg comp.	5-20 mg/día	i.m./v.o.	Defectos de la biotinidasa Defectos de las carboxilasas múltiples	Suministro directo	
	Ácido fólico	Acfol® 5 mg comp.	50 mg/día	v.o.	Déficit de fructosa 1,6 bifosfatasa IHF	Suministro directo	
	Ácido folínico	Folaxin® 7,5 mg comp. Lederfolin® 15 mg comp. Folidan® 50 mg vial	6-10 mg/kg/día 3-5 mg/kg/día	v.o. i.v.	Déficit de GS e hiperglicemia no cetósica (suplementos) Defectos del metabolismo de la homocisteína Defectos del metabolismo del ácido fólico y de vitamina B ₂	Suministro directo	
	Otros cofactores no vitamínicos	Ubiquinona (coenzima Q)	Decorenone® 500 mg/ 100 ml amp. bebibles	4-5 mg/kg/día repartido en tres dosis	v.o.	Enfermedades OXPHOS	Medicamento extranjero y uso compasivo
		Dihidrocloruro de sapropterina	Kuwan® 100 mg comp.	PKU: 10 mg/kg/día (dosis única)	v.o.	Fenilcetonuria (PKU) HPA por déficit de cofactor BH4	Suministro directo

Aminoácidos	L-arginina	Sobenor Cassen Fiet® amp. bebibles Arginine 10% amp.	HPA por déficit de BH4: 2-5 mg/kg/día (dosis única). Hasta 20 mg/kg/día (en 2-3 dosis)	v.o.	ECU	Suministro directo
	L-citrulina	Citrulina	50-700 mg/kg/día (en niños mayores dar dosis de 4-6 g/m ²) 100-200 mg/kg/día	i.v. v.o.	ECU Lisinuria con intolerancia a proteínas	Suministro directo
	Isoleucina	Isoleucina SHS	100-250 mg/kg/día	v.o.	Enfermedad de orina del jarabe de arce	Suministro directo
	Glicina	Glicina SHS	250 mg/kg/día	v.o.	Acidemia isovalérica	Suministro directo
	Detoxificadores	L-carnitina	Carnicor® 1 g amp. bebibles Carnicor® 1 g vial	50-100 mg/kg/día repartido en las comidas (se puede aumentar hasta 100 mg/kg/día) Dosis de carga: 50 mg/kg c/3-4 horas Dosis de mantenimiento: 50 mg/kg/día (dosis máx.: 3 g/día) Dosis inicial: 100 mg/kg/día (repartido en dos dosis) Puede ir incrementándose hasta 150 mg/kg/día (niños > 10 años: 3 g/12 horas)	v.o. i.v. (glucosa al 5 o 10% y frasco de vidrio) v.o.	Defecto primario y secundario de carnitina Homocistinuria AAM con homocistinuria
	Betaina anhidra	Cystidane® 1 g polvo oral				

Tabla 9. Composición del botiquín de emergencia para metabolopatías

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS	VÍA	INDICACIÓN	ADQUISICIÓN
	Cisteamina	Cystagon® 50 mg cáps. Cystagon® 150 mg cáps.	Niños ≤ 12 años: 1,30 g/m ² /día repartido en cuatro dosis Niños > 12 años y > 50 kg: 2 g/día repartido en cuatro tomas	v.o.	Cistinosis nefropática	Suministro directo
Inhibidores de la síntesis/ quelantes de ácido láctico	Dicloroacetato Dicloropropionato	Ceresine® No comercializado	50 mg/kg/día en dos dosis 50 mg/kg/día en 1-2 dosis	i.v. i.v.	Acidosis láctica por defectos de PDH	Uso compasivo No comercializado
Quelantes de succinil-acetona	Nitisinona	Orfadin® 2 mg cáps. Orfadin® 5 mg cáps. Orfadin® 10 mg cáps.	1-2 mg/kg/día	v.o.	Tirosinemia tipo I	Suministro directo
Fármacos para la hiperamonemia	Benzoato sódico	Benzoato sódico 250 mg/5 ml amp. medicamentos extranjeros: Ammunol®, mezcla i.v. de benzoato y fenilbutarato sódico y Buphenyl® 500 mg comp.)	Dosis de carga: 250 mg/kg a pasar en 90 minutos seguido de una PV: 250-500 mg/kg/día En niños mayores a dosis de 5,5 g/m ²	i.v. (dextrosa al 10%)	Hiperamonemia	Suministro directo
	Fenilbutirato sódico	Ammonaps® 250 g gránulos Ammonaps® 500 mg cáps.	200-600 mg/kg/día	v.o.	Hiperamonemia	Suministro directo
	Carbamilglutamato	Carbaglu® 200 mg comp. dispersibles	Dosis de choque: 100 mg/kg Dosis de mantenimiento: 100 mg/kg/día en 3-4 dosis junto a las comidas	v.o.	Hiperamonemia	Suministro directo

Hipoglucemiantes (hiperinsulinismo grave)	Hydrocortisone	Actocortina® amp.	5 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis	i.v.	Hiperinsulinismo	Suministro directo
	Glucagon	Glucagon-Get Hypokyt® 1 mg	Do: 30-100 mcg/kg (máx. 1 mg/dosis) Dm: 5-20 mcg/kg/hora en infusión s.c.	i.v.	Hiperinsulinismo	Suministro directo
	Diazósido	Proglucim® 25 mg cáps. Proglucim® 100 mg cáps.	10-25 mg/kg/día (repartido en cuatro dosis)	v.o.	Hiperinsulinismo	Medicamento extranjero
	Octreótido	Sandostatatin® 100 µg amp. Sandostatatin® 500 µg amp.	20-30 mcg/kg/día (repartido en 2-4 dosis)	i.v.	Hiperinsulinismo	Uso fuera de indicación en FT
Antioxidantes	Vitamina C	Ácido ascórbico® 1 g/5 ml amp. Ácido ascórbico® 750 mg comp.	50-60 mg/kg/día	v.o., i.v.	IHF Homocistinuria Tirosinemias Alcaptonuria Déficit de GS Enfermedades OXPHOS Enfermedades OXPHOS	Suministro directo
	Otros	Vitamina K ₃ (menadiona) L-dopa + carbidopa Dextrometorfano	Konakion® 2 mg amp. L-dopa: 2-10 mg/kg/día Carbidopa: 1-2 mg/kg/día 5-35 mg/kg/día	v.o., i.v. v.o. v.o.	Fenilcetonuria maligna Hiperglicemia no cetósica	Suministro directo Uso fuera de indicación en FT Uso fuera de indicación en FT

ECU: enfermedades del ciclo de la urea; FT: ficha técnica; GS: glutatión sintetasa; HPA: hiperfenilalaninemia; IHF: intolerancia hereditaria a la fructosa; PKU: fenilcetonuria (HPA por déficit enzimático). El suministro directo supone la libre adquisición a los laboratorios farmacéuticos. El uso fuera de indicación en FT implica la petición del consentimiento informado del paciente y la autorización por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo previa presentación de un informe clínico justificativo y autorización de la Dirección Médica del Centro. El uso compasivo implica los mismos trámites que el uso fuera de indicación en FT pero se refiere a medicamentos no comercializados en nuestro país. El medicamento extranjero implica la solicitud individualizada en aquellos sin stock disponible o la reposición de este stock al Ministerio de Sanidad y Consumo. La formulación magistral implica la adquisición de la materia prima a los laboratorios habilitados para ello o la encomendación, según la legislación vigente, de dicha elaboración a laboratorios previamente certificados para elaboración a terceros.

Tabla 9 (cont.). *Composición del botiquín de emergencia para metabopatías*

los ECM más conocidos en nuestro medio, así como información acerca de su dosificación, administración, adquisición y utilización. El conjunto de los medicamentos más urgentes, así como la sinopsis de toda la información necesaria para el abordaje terapéutico, es lo que se ha definido como botiquín de emergencia para metabopatías (58). Su composición puede variar, ya que en función de la casuística cada hospital debe adaptar su contenido básico, aunque parece lógico pensar en la cobertura de los fármacos de urgencia vital. Las normas básicas para su establecimiento han de incluir que: el abordaje terapéutico, junto con las dosificaciones, que, en cada caso, esté perfectamente protocolizado; que dichos protocolos incluyan el sistema de obtención del fármaco; y que se difundan y sean perfectamente conocidos tanto por los miembros de la Unidad Clínica como por el personal del Servicio de Farmacia. La tabla 9 detalla los fármacos destinados al tratamiento de los síntomas más frecuentes ante una sospecha de ECM (tratamiento de las fases aguda o subaguda), especificándose las dosificaciones recomendadas y la vía de administración, así como sus condiciones de uso y las vías de adquisición.

A la hora de establecer un botiquín de emergencia hay que tener en cuenta dos aspectos: que los ECM se engloban dentro de las denominadas "enfermedades raras" y, por tanto, tienen muy baja incidencia; y que hay que considerar también la caducidad y el coste de estos productos; por ello lo más recomendable es poseer un stock reducido pero con una reposición ágil y continua. Con todo ello parece lógico que la ubicación del botiquín de emergencia esté centralizada en el Servicio de Farmacia para tener un mayor control de la organización y dispensación y evitar inmovilizaciones prolongadas de medicación, pérdidas por caducidad y roturas de stock. Adicionalmente, sería posible mantener en las Unidades de Hospitalización involucradas un pequeño almacenamiento de algunos fármacos, siempre que sea el farmacéutico el encargado de controlar su dispensación (58).

Es recomendable en los hospitales terciarios, sean o no de referencia para estas patologías, el conocimiento y establecimiento de los botiquines de emergencia, pues atienden de forma altamente especializada a los enfermos susceptibles de sufrir un ECM, lo que garantiza una mejora global de atención a estos pacientes.

Hasta el momento no existe regulación al respecto. Únicamente el interés común del personal facultativo médico y farmacéutico implicado en la gestión de los tratamientos para estas patologías está haciendo de este tema, hasta ahora tan desconocido, un campo de conocimientos cada vez más amplio, promoviendo la creación de botiquines individuales en muchos hospitales de nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Ojembarrena Martínez E, Aquino Fariña L. *Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos*. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 165-72.
2. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo*. Ergón: Madrid; 2004.
3. Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P. *Tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 63-98.
4. Arjona D, Dorao P. *Diagnóstico y manejo inicial de los errores congénitos del metabolismo*. En: Ruiz Domínguez JA, Montero Reguera R, Hernández González N, Guerrero-Fernández J, Galán de Dios J, Romero Albillos A (eds.). *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría*. 4.ª ed. Publicación de libros médicos: Madrid; 2003. p. 232-6.
5. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. *Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction*. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 261-74.
6. Jain A, Aggarwal R, Jeeva Sankar M, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. *Hypoglycemia in the newborn*. *Indian J Pediatr*. 2010; 77: 1137-42.

- 7. Baldellou Vázquez A, Ruiz-Echarri Zacaya MP, Campos Calleja C.** Hipoglucemias. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 251-61.
- 8. Arnoux JB, De Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al.** Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev*. 2010; 86: 287-94.
- 9. Benjamin Glaser MD.** Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI). [Internet]. University of Washington: Seattle (WA); UpToDate; 2010. [Último acceso: 15 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- 10. Hussain K, Aynsley-Green A, Stanley CA.** Medications used in the treatment of hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism of infancy (HI). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2: 163-7.
- 11. Ferraz DP, Almeida MA, Mello BF.** Octreotide therapy for Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49: 460-7.
- 12. AEEG-Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis.** [Página web en internet]. AEEG: Murcia; 1999-2011. [Acceso el 1 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.glucogenesis.org>.
- 13. Cabral A.** Enfermedades de almacenamiento del glucógeno y defectos de la gluconeogénesis. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 263-82.
- 14. Genzyme Europe (eds.).** Resumen de las características del producto Myozime®. [Monografía en internet]. Agencia española del medicamento y productos sanitarios: Madrid; 2006. [Último acceso el 3 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
- 15. Genzyme Corporation (eds.).** About the Center for Drug Evaluation and Research: Lumizyme®. [Monografía en internet]. FDA: Silver Spring, MD; 2010. [Último acceso el 15 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125291bl.pdf.
- 16. Genzyme Corporation.** [Página web en internet]. Genzyme Corporation: Cambridge; 2002-2011. [Acceso el 17 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.lumizyme.com>.
- 17. Baldellou Vázquez A.** Errores congénitos del metabolismo de la galactosa. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 283-91.
- 18. Ruiz Pons M.** Errores congénitos del metabolismo de la fructosa. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 294-303.
- 19. Merck Serono Europe Limited (eds.).** Resumen de las características del producto (Kuvan®). [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2009. [Último acceso el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.
- 20. Trefz FK, Belanger-Quintana A.** Sapropterin dihydrochloride: a new drug and a new concept in the management of phenylketonuria. *Drugs Today*. 2010; 46: 589-600.
- 21. Somaraju UR, Merrin M.** Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 16: CD008005.
- 22. Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A.** Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010; 100: 229-33.
- 23. Díaz Fernández C, Jara Vega P.** Tirosinemias. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 319-33.
- 24. Swedish Orphan (eds.).** Resumen de las características del producto Orfadin®. [Monografía en internet]. Agencia europea del medicamento: Londres; 2005. [Último acceso el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.
- 25. Santra S, Baumann U.** Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 1229-36.
- 26. Rodríguez de Córdoba S, Peñalva Soto MA.** Alcaptonuria. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 335-45.
- 26. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB, Sebring N, Bernardini I, Kaiser-Kupfer MI, et al.** Use of nitisinone in patients with alcaptonuria. *Metabolism*. 2005; 54: 719-28.
- 28. Couce ML, Balcells S, Dalmau J, Grinberg D, Rodés M, Vilaseca MA (eds.).** Protocolo de diagnóstico y tratamiento de homocistinuria. [Monografía en internet]. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo: Santiago de Compostela; 1985-2009. [Último acceso el 15 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://ae3com.eu>.

- 29. Couce Pico ML, Fraga Bermúdez JM.** Homocistinuria y alteraciones del metabolismo de folatos y vitamina B₁₂. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 357-66.
- 30. Lawson-Yuen A, Levy HL.** The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab*. 2006; 88: 201-7.
- 31. Orphan Europe (eds.).** Resumen de las características del producto Cystadane®. [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2007. [Último acceso el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.
- 32. Baldellou Vázquez A, Salazar García-Blanco MJ, García Jiménez MC.** Hiperglicemia no cetósica. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 347-55.
- 33. García-Pérez A, Martínez-Granero MA, Martín-Ancel AM, Bonet-Serra B, García-Muñoz MJ, García-Segura JM, et al.** Clinical progress of neonatal non-ketotic hyperglycinemia under treatment. *Rev Neurol*. 2004; 39: 727-30.
- 34. Korman SH, Wexler ID, Gutman A, Rolland MO, Kanno J, Kure S.** Treatment from birth of nonketotic hyperglycinemia due to a novel GLDC mutation. *Ann Neurol*. 2006; 59: 411-5.
- 35. Prats Viñas JM.** Aciduria glutárica tipo I. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 387-92.
- 36. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Prieto Perera JA, Andrade Lodeiro F, Ibáñez Ruiz M.** Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP). En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 377-86.
- 37. Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus F.** Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 367-75.
- 38. Pérez-Cerdá Silvestre C, Merinero Cortés B.** Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 393-406.
- 39. De Luis Román DA, Izaola Jáuregui O.** Maple syrup disease: a rare entity that we must know. Review of its dietetic management. *An Med Interna*. 2005; 22: 493-7.
- 40. Kalkan Ucar S, Coker M, Habif S, Saz EU, Karapinar B, Ucar H, et al.** The first use of N-carbamylglutamate in a patient with decompensated maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis*. 2009; 24: 409-14.
- 41. Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L.** New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med*. 2011; 4: 21-8.
- 42. Aldámiz-Echevarría Azuara L, Pérez de Nanclares Leal G, Alustiza Martínez E.** Dislipemias genéticas. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 441-57.
- 43. Merkens LS, Connor WE, Linck LM, Lin DS, Flavell DP, Steiner RD.** Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res*. 2004; 56: 726-32.
- 44. Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM.** Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inher Metab Dis*. 2007; 30: 375-87.
- 45. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P.** Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Esp Pediatr*. 2001; 55: 524-34.
- 46. Pintos Morell G, Díaz Gómez A, Galán Ortega A.** Defectos de síntesis y utilización de cuerpos cetónicos. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 429-40.
- 47. Pineda Marfá M, Artuch Iriberrí R.** Tratamientos en las enfermedades mitocondriales. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 531-40.
- 48. Sanjurjo Crespo P, Rubio Zamora V.** Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 541-51.
- 49. Asociación Española de Pediatría.** [Página de internet]. Junta Directiva de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición: Madrid; 2010.

Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. [Último acceso el 15 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos>.

50. Grupo de consenso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias. Protocolo hispano-luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamonemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. [Internet]. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2009. [Acceso el 14 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf>.

51. The Medical Biochemistry Page. [Página de internet]. King MW: California; c1996-2011. Nitrogen Metabolism and the Urea Cycle. [Actualizado el 13 de febrero de 2011; último acceso el 19 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org/nitrogen-metabolism>.

52. Orphan Europe (eds.). Resumen de las características del producto Ammonaps®. [Monografía en internet]. Agencia europea del medicamento: Londres; 2009. [Último acceso el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.

53. Orphan Europe (eds.). Resumen de las características del producto Carbaglu®. [Monografía en internet].

Agencia europea del medicamento: Londres; 2009. [Último acceso el 17 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.

54. Martín Hernández E, García Silva MT. Trastornos del metabolismo del glutatión. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 603-12.

55. Ristoff E, Larsson A. Inborn errors in the metabolism of glutathione. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 16.

56. Jain A, Buist NR, Kennaway NG, Powell BR, Auld PA, Mårtensson J. Effect of ascorbate or N-acetylcysteine treatment in a patient with hereditary glutathione synthetase deficiency. *J Pediatr.* 1994; 124: 229-33.

57. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Andrade Lodeiro F, Prieto Perera JA. Organización de un centro terciario para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. En: Baldellou Vázquez A, Sanjurjo Crespo P (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2006. p. 195-203.

58. Fernández-Llamazares CM, Serrano ML, Manrique-Rodríguez S, Sanjurjo M. Setting up an emergency stock for metabolic diseases. *Clin Ter.* 2010; 161: 523-8.

Reflujo gastroesofágico en niños	322	Vómitos cíclicos	332
Introducción	322	Introducción	332
Etiología	322	Epidemiología	332
Tratamiento	322	Etiopatogenia	332
Estreñimiento	324	Diagnóstico clínico	332
Introducción	324	Clínica	332
Tratamiento	324	Estrategias para el tratamiento	333
Colestasis neonatal y del lactante	327	Atención farmacéutica en gastroenterología	
Introducción	327	pediátrica	335
Incidencia y etiología	328	Fórmulas magistrales	335
Tratamiento	328	Bibliografía	336
Esofagitis eosinofílica	329		
Introducción	329		
Epidemiología	330		
Etiología	330		
Clínica	330		
Diagnóstico	330		
Tratamiento	331		

REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS

Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) o regurgitación se define como el paso del contenido gástrico a la boca. Las regurgitaciones ocurren normalmente en personas sanas de forma esporádica, especialmente después de la ingesta de alimentos. Se ha descrito que un 75% de los lactantes regurgitan a los 4 meses de edad y un 15% a los 7 meses pero esta situación se resuelve espontáneamente entre los 12 y los 18 meses de edad (1).

Cuando las regurgitaciones se producen de manera frecuente e intensa pueden lesionar la mucosa esofágica, provocar esofagitis y/o estenosis esofágicas e incluso afectar al desarrollo pondoestatural y al estado general del niño. Es en estos casos cuando hay que instaurar un tratamiento para evitar complicaciones.

Etiología

Existen unos factores que evitan el paso del contenido gástrico a la boca y que en los recién nacidos (RN) y en los lactantes pequeños están limitados, ya que maduran con la edad posnatal. Estos factores son:

- La barrera anatómica antirreflujo.
- La peristalsis esofágica.
- La competencia del esfínter esofágico inferior.
- La anatomía del esófago intraabdominal.

Los movimientos peristálticos esofágicos son menos eficaces y más débiles, de manera que el contenido refluído presenta un aclaramiento lento e inadecuado.

Tratamiento

CONSEJOS GENERALES Y DIETÉTICOS

Los niños con reflujo sin complicaciones y con una correcta curva de crecimiento pondoesta-

	DOSIS DIARIA v.o.	N.º DE ADMINISTRACIONES/DÍA	MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN
Antiácidos: Hidróxido de magnesio Hidróxido de aluminio	800-1.600 mg 1.000-3.600 mg	4 3-4	30 minutos antes de las comidas
Anti-H ₂ : Cimetidina Ranitidina Famotidina	10-40 mg/kg 4-10 mg/kg 1 mg/kg	2-4 2 2	Con las comidas
IBP: Omeprazol Lansoprazol Esomeprazol	1-2 mg/kg (máx. de 20 mg) 15 mg si P ≤ 30 kg 30 mg si P > 30 kg 1 mg/kg (máx. de 40 mg)	1-2 1 1 1	Preferiblemente antes de las comidas
Procinéticos: Cisaprida Domperidona Metoclopramida Eritromicina	0,5-1 mg/kg (máx. de 10 mg/admin.) 1-2 mg/kg 0,4-0,8 mg/kg 10-20 mg/kg	3-4 3-4 4 3-4	Antes de las comidas
Agentes de barrera: Sucralfato	2-4 g	4	Antes de las comidas

Tabla 1. *Dosis de los fármacos empleados en el tratamiento del reflujo (2, 5)*

tural no deben recibir tratamiento; sólo cabe esperar la resolución espontánea.

Los espesantes utilizados en las fórmulas lácteas (goma guar, derivados de celulosa, harinas de algarroba o cereales) no son aconsejables como única medida en los niños con reflujo intenso o esofagitis porque enlentecen el aclaramiento esofágico e incrementan el riesgo de daño en la mucosa.

TRATAMIENTO POSTURAL

La postura recomendada es el decúbito lateral izquierdo sin elevación de la cabeza. Esta postura también es válida para los neonatos y los lactantes. Se desaconseja la posición prona para todos los subgrupos de edad, especialmente en neonatos y lactantes, por el riesgo de muerte súbita.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Incluye diferentes grupos de fármacos: los antiácidos, los inhibidores de las secreciones áci-

das, los procinéticos y los protectores de la mucosa (2).

ANTIÁCIDOS

Su objetivo es neutralizar el ácido gástrico, disminuyendo el dolor y la pirosis y aliviando la esofagitis. Se emplean sales de magnesio o aluminio, pero a dosis elevadas pueden absorberse y alcanzar concentraciones plasmáticas causantes de osteopenia, anemia, estreñimiento o neurotoxicidad. Son tratamientos que se emplean a corto plazo. Las dosis recomendadas de las sales de magnesio y aluminio se resumen en la tabla 1.

INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA: ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂ DE LA HISTAMINA (ANTI-H₂)

Disminuyen la secreción ácida de las células parietales gástricas y por tanto aumentan el pH del material refluído. Sin embargo, son menos eficaces que los inhibidores de la bomba

de protones. Dentro de este grupo el fármaco más prescrito es la ranitidina; se dosifica por peso (tabla 1) y en muchos casos la dosis que se administra no se corresponde con una presentación comercial. Se puede preparar una solución oral de ranitidina, cuya fórmula se indica al final de este capítulo.

Otros anti-H₂ para esta indicación son la cimetidina y la famotidina.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Suprimen la secreción gástrica ácida por inhibición de la bomba de protones de la membrana de las células parietales. Se deben administrar antes de las comidas para que coincidan con el pico de concentración máxima. En los adultos ha quedado demostrada su eficacia, pero en niños todavía es cuestionable su utilización por el perfil de efectos secundarios (3). El omeprazol supone el fármaco de elección dentro de este grupo y actualmente ya cuenta con gran experiencia de uso. Se puede administrar en forma de cápsulas que contienen microgránulos gastroresistentes. La cápsula se puede abrir y vaciar los microgránulos en algún tipo de alimento que va a tomar el niño (aunque la recomendación es administrar antes de las comidas). También se puede recurrir a la preparación de la suspensión de omeprazol como fórmula magistral. El esomeprazol está autorizado por ficha técnica en niños a partir de 1 año de edad. También se puede emplear lansoprazol pero se dispone de menos experiencia.

PROCINÉTICOS

Actúan aumentando el peristaltismo y favoreciendo el vaciado gástrico. El representante de este grupo es la cisaprida, retirada del mercado por los graves efectos secundarios cardíacos registrados tras su comercialización. Se puede solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Es el procinético más eficaz, superior a la domperidona y a la metoclopramida (4). Estas dos últimas presentan efectos secundarios extrapiramidales, por lo que se desaconseja su uso en niños menores de 1 año. La eritromicina estimula el va-

ciado gástrico porque actúa sobre los receptores de la motilina pero no afecta la peristalsis esofágica.

AGENTES DE BARRERA

El sucralfato en medio ácido forma un complejo que se adhiere a la mucosa gástrica inflamada o erosionada protegiéndola.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se reserva para cuando no hay un buen control sintomático, la medicación debe tomarse permanentemente o existen manifestaciones respiratorias graves relacionadas directamente con el reflujo. La finalidad de la cirugía es conseguir una mejoría clínica, curar las lesiones, evitar las complicaciones y reducir el gasto sanitario.

ESTREÑIMIENTO

Introducción

Es un problema frecuente en la edad pediátrica. No existe unanimidad en la definición de estreñimiento; clásicamente se ha definido como la disminución en la frecuencia de la emisión de heces cualquiera que sea su consistencia o volumen (6).

El 95% de los casos de estreñimiento es de origen idiopático o funcional (no existe etiología orgánica). Son varios los factores que contribuyen: constitucionales y hereditarios, psicológicos y educacionales, dolor a la defecación y factores dietéticos. El otro 5% se debe a causas orgánicas: trastornos neurológicos, endocrinos y metabólicos (6-10).

Tratamiento

ESTREÑIMIENTO OCASIONAL

Ha de tratarse a fin de no mantener la situación y para evitar que se produzca un estreñimiento crónico. Normalmente las medidas dietéticas e higiénicas suelen ser suficientes, aunque se puede utilizar de manera temporal tratamiento medicamentoso (lubricantes u osmóticos). Si la fisura anal es el origen, el tratamiento resulta esencialmente local (baños antisépticos, higiene después de cada deposición y

FÁRMACO	DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Lubricantes Parafina líquida	vía oral: Hasta 2 años: 2,5-5 ml/día 2-12 años: 5 ml c/12-24 horas > 12 años: 15-45 ml/día (1 vez al día o dividido)	Neumonía por aspiración, picor o irritación anal
Osmóticos Lactulosa	vía oral: Niños < 1 año: 5 ml/día; 1-6 años: inicio: 10 ml/día; mantenimiento: 5-10 ml/día; 7-14 años: inicial 20 ml/día y mantenimiento: 10-15 ml/día	Flatulencia y dolor abdominal
Lactitol	vía oral: Niños > 1 año: 0,25 g/kg/día (máx. de 20 g/día)	Flatulencia y dolor abdominal
Hidróxido de magnesio	vía oral: 3-12 años: 0,4-0,8 g c/24 horas 12-18 años: 2-4 g c/24 horas	Diarrea e hipermagnesemia
Sales de magnesio (carbonato, fosfato y óxido) y otros	vía oral: < 1 año: 1-2 cucharaditas de café rasas c/12 horas; > 1 año: 1-4 cucharaditas de café rasas c/8 horas	Diarrea e hipermagnesemia
PEG 3.350 con electrolitos	vía oral: 2-6 años: 6,9 g/día 7-11 años: 13,8 g/día	Flatulencia, náuseas y diarreas y alteraciones hidroelectrolíticas
Estimulantes Senósidos	vía oral: 2-6 años: 4-7 mg/dosis; > 6 años: 7-15 mg/dosis (máx. de 2 dosis/día)	Pueden colorear de rojo la orina; dolor abdominal y náuseas
Bisacodilo (12)	Vía rectal: < 2 años: 5 mg/día en una sola dosis; 2-11 años: 5-10 mg/día en una sola dosis; > 12 años: 10 mg/día en una sola dosis vía oral: 3-12 años: 5-10 mg/día o 0,3 mg/kg/día en una sola dosis; ≥ 12 años: 5-15 mg/día en una sola dosis; dosis máx. de 30 mg	Dolor abdominal y trastornos hidroelectrolíticos
Cisaprida (5, 6, 14)	0,2 mg/kg/dosis c/8 horas (máx. de 10 mg/dosis)	Prolongación del QT

Tabla 2. *Laxantes habitualmente utilizados en la fase de mantenimiento (5, 6, 11-14)*

aplicación de una crema cicatrizante o con corticoides) (6, 8).

ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

El tratamiento tiene cuatro fases:

1. Educación: explicar el estreñimiento, desdramatizar y tranquilizar, corregir errores dietéticos y reaprender la defecación (tener horarios fijos, evitar los lavabos de los colegios, etc.) (6).

2. Desimpactación: el tratamiento clásicamente consiste en los enemas pero también se puede utilizar la vía oral (8).

Rectal:

- Enemas hipertónicos de fosfato: para niños entre 2 y 15 años se recomienda utilizar una dosis única de 5 ml/kg hasta un máximo de 140 ml. Uno o dos enemas suelen ser suficientes, aunque a veces hay que emplearlos durante 3-5 días. Está contraindicado efectuarlos durante más de 6 días consecutivos por la posibilidad de provocar alteraciones hidroelectrolíticas (hipernatremia, hipokaliemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia) (6-12).
- Enemas de aceite mineral: se pueden utilizar en niños con megarrecto o megacolon que no responden a los enemas de fosfato (6). La dosis recomendada para niños entre 2 y 11 años es de 30-60 ml y para mayores de 12 años de 60-150 ml (5).
- Enemas de suero fisiológico (5 ml/kg c/12 horas): se cuestiona su eficacia (6, 7).
- En niños menores de 1 año puede ser suficiente con sonda y lubricante; si esto no resulta eficaz se utilizan los microenemas o supositorios de glicerina y los microenemas de citrato sódico. Se administra uno al día (7, 8, 11, 12).

Oral:

- Polietilenglicol 3.350 con electrolitos: la pauta de administración en la desimpactación fecal en niños de 5-11 años es la siguiente: día 1: 27,6 g; día 2: 41,4 g; día 3: 55,2 g; día 4: 69 g; día 5: 82,8 g; día 6: 82,8 g; y día 7: 82,8 g. El número diario de sobres debe tomarse en dosis divididas (todas consumidas en un intervalo de 12 horas). La pauta descrita se interrumpe cuando se elimina la impactación (6-12).
- Aceite de parafina: en niños mayores de 2 años que no toleran la solución de polieti-

lenglicol puede usarse parafina (15-30 ml por año de edad hasta un máximo de 240 ml/día durante 3-4 días). El principal problema es la dificultad en el cumplimiento por el sabor poco agradable (6, 11).

- Otros agentes, como los senósidos (15-30 mg/dosis), el bisacodilo (5-15 mg/día) y el pico-sulfato sódico (1-3 mg/día) se han empleado con éxito pero si existe importante impactación fecal los estimulantes pueden causar un intenso dolor abdominal y ser desagradables para el paciente (6-8, 11, 12).

3. Prevención de acumulación de heces:

- Medidas dietéticas: frutas, legumbres, verduras y cereales contienen fibra. Los suplementos o fibras comerciales purificadas no son recomendables para niños por debajo de los 4 años. Las dosis son: 4-6 años: 9-11 g/día; 7-10 años: 12-15 g/día; y 11-14 años: 16-19 g/día. Debe ir acompañada de una abundante ingesta de líquidos (6-8).
- Laxantes: deben usarse según edad, peso corporal y gravedad del estreñimiento. Las dosis se ajustan para inducir 1-2 deposiciones/día. Una vez conseguida la dosis adecuada, el tratamiento debe continuar durante un tiempo aproximado de 3 meses (6-11). Los laxantes habitualmente utilizados se pueden ver en la tabla 2.

- Probióticos: pueden tener efectos beneficiosos sobre los síntomas del estreñimiento, además de conseguir un descenso del dolor abdominal. No obstante, aún se requieren más ensayos clínicos para confirmar resultados (6).

4. Recomendaciones para alcanzar un hábito de defecación en el niño: tras alcanzar un patrón intestinal normal se inicia el entrenamiento. Se aconseja sentar al niño en el servicio durante 5-10 minutos 2-3 veces/día, preferentemente después de las comidas para aprovechar el reflejo gastrocólico. Son importantes la

valoración verbal positiva y las recompensas por parte de los padres (6-8).

COLESTASIS NEONATAL Y DEL LACTANTE

Introducción

La ictericia es un síntoma clínico común durante las 2 primeras semanas de vida que se resuelve espontáneamente. En la mayoría de los casos se debe a una inmadurez anatómica y funcional del hígado. Si aparece pasadas las 2-3 semanas de vida, persiste después de esa fecha o no se resuelve en ese momento, hay que evaluar el diagnóstico de colestasis determinando el nivel de bilirrubina fraccionada. Un aumento de bilirrubina conjugada o directa es sugestivo de colestasis neonatal; por el contrario, la elevación de la bilirrubina no conjugada se asocia a un proceso normalmente benigno que se resuelve espontáneamente (15-19).

La colestasis del RN y del lactante es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria. También se pueden presentar signos de coagulopatías debido a la falta de factores de coagulación o a la deficiencia de vitamina K. Bioquímicamente el rasgo diferencial es la hiperbilirrubinemia directa o conjugada (bilirrubina directa mayor de 2 mg/dl o del 20% de la cifra de bilirrubina directa total), junto con la elevación de ácidos biliares en el suero (19, 20).

En la fisiopatología de la colestasis como consecuencia de la reducción del flujo biliar se producen los siguientes fenómenos (21):

- Menor concentración de sales biliares en el intestino proximal, con la consiguiente mala absorción de grasas, calcio y vitaminas liposolubles.
- Retención de sustancias eliminadas por la bilis (bilirrubina, ácidos biliares, colesterol, etc.).
- Daño hepático progresivo, con cirrosis biliar, hipertensión portal y fallo hepático.

INMADUREZ HEPÁTICA ASOCIADA A NOXA ENDÓGENA O EXÓGENA

1. Inmadurez hepática (prematuridad)
2. Secundarias a afectaciones graves neonatales acompañadas de hipoxia o hipoperfusión
3. Secundarias a infecciones bacterianas por acción directa colestásica de toxinas bacterianas o por comprometer la infección directamente el hígado o la vía biliar
4. Secundaria a tóxicos
5. Colestasis asociada a fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral
6. Obstrucción biliar (litiasis) por cirugía digestiva, fármacos (furosemida y ceftriaxona), hemólisis o ayuno prolongado
7. Secundaria a déficit hormonal (tiroideas, GH y cortisol)
8. Cromosomopatías: trisomías 18, 21 y 22
9. Malformaciones de la vía biliar: quistes de colédoco
10. Perforación espontánea de la vía biliar
11. Hepatitis neonatal por infección congénita: TORCH, parvovirus B19, tuberculosis y listeria
12. Hepatopatía por infección vírica posnatal:
 - a. Herpesvirus, CMV, adenovirus y Coxsackie
 - b. Virus de la hepatitis B (se ha descrito a partir de los 45 días de vida en hijos de madres con hepatitis crónica por VHB y anti-Hbe positivo) o virus de la hepatitis A (muy infrecuente)

HEPATOPATÍAS POR TRASTORNO INTRÍNSECO (IDIOPÁTICO Y GENÉTICO)

1. Atresia biliar extrahepática
2. Síndrome de Alagille
3. Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)
4. Error innato del metabolismo del ácido biliar: ausencia de síntesis de ácido biliar primario
5. Síndrome de hepatitis neonatal idiopática
6. Síndrome de escasez ductal no sindrómica
7. Otras colestasis: Zellweger (ausencia de peroxisomas), Aagaenae (colestasis noruega con linfedema) y colestasis de grupos étnicos definidos (esquimales e indios americanos)
8. Deficiencia de α -1-antitripsina
9. Fibrosis quística
10. Enfermedad de Niemann-Pick
11. Otras enfermedades metabólicas: tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, hemocromatosis neonatal, enfermedad de Wolman y linfocitosis hemofagocítica

Tabla 3. *Causas de colestasis (19, 21)*

Aunque no puede generalizarse debido a la diversidad de causas de enfermedad colestásica en el niño, ha de considerarse que no son procesos benignos ya que la mayoría ocasionan disfunción hepática crónica. Un diagnóstico rápido y, por tanto, un tratamiento específico y precoz (farmacológico o quirúrgico) mejora el pronóstico del paciente (19).

Incidencia y etiología

Se observa en 1/5.000 RN.

La causa más frecuente en niños con patología neonatal importante, como la prematuridad, es la inmadurez hepática asociada a otras situaciones clínicas (cardiopatía, cirugía, nutrición parenteral, etc.). En el RN sin patología neonatal las causas más frecuentes son atresia biliar extrahepática (25-35%), déficit de α -1-antitripsina (7-17%), síndrome de Alagille (6%) y CIFP (colestasis intrahepática familiar progresiva) (5-6%). La tabla 3 muestra una clasificación de las causas de colestasis (19, 21).

La atresia biliar extrahepática es un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extrahepática. En su evolución natural conduce a cirrosis precoz y ocasiona el fallecimiento antes de los 3 años de vida. Supone la causa más común de colestasis crónica en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños. El diagnóstico precoz seguido del tratamiento quirúrgico (técnica de Kasai) en las primeras semanas de vida mejora el pronóstico de la enfermedad. La técnica de Kasai deriva el flujo biliar mediante portoenteroanastomosis (anastomosis entre algunos conductos permeables y un asa yeyunal). Tras la cirugía un 30% no restablece el flujo biliar y otro 30% lo hace de forma parcial; ambos grupos precisan un trasplante hepático en los siguientes meses. El 40% restablece el flujo biliar, si bien aproximadamente un 70% requiere trasplante a largo plazo (19).

El déficit de α -1-antitripsina es una enfermedad genética. Una mutación en el cromosoma

14 condiciona la producción de una α -1-antitripsina anómala con acúmulo intrahepatocitario como posible mecanismo patológico.

El síndrome de Alagille se caracteriza por la asociación de colestasis con escasez de conductos biliares intrahepáticos con alteraciones fenotípicas, cardíacas, vertebrales y oculares (19, 21).

Las CIFP engloban unas enfermedades en las que las mutaciones *de novo* o heredadas en los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos determinan una alteración en la formación de la bilis. Debutan a edades precoces y conllevan un mal pronóstico (19).

Tratamiento

El de mantenimiento, común a todas las colestasis independientemente de la causa, incluye:

a. Fármacos que mejoran el flujo biliar: de esta manera se reducen el prurito, la hipercolesterolemia y el daño en los hepatocitos ocasionados por el acúmulo de ácidos biliares:

- Ácido ursodesoxicólico (10-30 mg/kg/día): disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, mejora el flujo de los ácidos biliares (actúa como colerético) y tiene un efecto citoprotector sobre los hepatocitos. El efecto adverso más común es la diarrea, que suele responder a una reducción de la dosis (5, 17, 19, 22).
- Fenobarbital (3-10 mg/kg/día): disminuye la bilirrubina y estimula el flujo biliar (colerético). El efecto adverso más importante es la sedación (5, 17, 19).
- Resincolestiramina: aumenta el flujo biliar interrumpiendo la circulación enterohepática. La dosis (240 mg/kg/día) se reparte en 2 o 3 tomas y se administra 30 minutos antes de cada comida. Se recomienda administrar 4 horas antes a la toma de otras medicaciones ya que puede interferir con la

absorción de diferentes fármacos (ácido ursodesoxicólico, propranolol, digoxina y warfarina). En niños menores de 10 años la dosis no debe superar los 4 g/día y para mayores de 10 tampoco los 8 g/día. El efecto adverso más importante es la diarrea y se puede solucionar disminuyendo la dosis (5, 17, 19, 22).

- Rifampicina: mejora el metabolismo y/o incrementa la secreción de pruritógenos directos o indirectos. Se utilizan dosis de 10 mg/kg/día. Como inconvenientes destacables están: las interacciones y la hepatotoxicidad (como efecto adverso) (17, 22).
- Ondansetrón: la efectividad de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ para el tratamiento del prurito en la colestasis es incierta o discutible. Se han descrito casos clínicos en pediatría en los que se ha utilizado el ondansetrón a dosis de 0,8 mg/kg/día y de 0,46 mg/kg/día repartidos en tres tomas (22-24).
- Naltrexona: a dosis de 25-50 mg/día (en adultos) reduce el prurito ocasionado por la colestasis (22).

b. Nutrición: se requiere un 125% de las calorías propias de la edad. Se pueden emplear fórmulas lácteas con hidrolizado de proteína de leche de vaca, enriquecidas con MCT, con suplementos de dextrinomaltosa (3-5%) y aceite MCT (1-2 ml/kg/día). Los ácidos grasos de cadena media no requieren sales biliares (19).

c. Vitaminas liposolubles (5, 12, 17-19, 21, 25, 26):

- Vitamina A: 2.500-5.000 U/día.
- Vitamina E:
 - Tocoferol liposoluble: 50-400 mg/día.
 - Hidrosoluble (vitamina E suspensión 100 mg/ml de acetato de tocoferol: medicación extranjera): 150-200 mg/kg/día en niños con déficit de vitamina E secundaria a colestasis crónica.

- d- α -tocoferol-polietilenglicol 1.000 succinato (tocofersolán) (Vedrop® 50 mg/ml en solución oral: medicación extranjera): cada mililitro contiene 50 mg de d- α -tocoferol en forma de tocofersolán, que equivalen a 74,5 UI de tocoferol. La dosis diaria total recomendada en pacientes pediátricos con colestasis congénita crónica o colestasis hereditaria crónica es de 0,34 ml/kg/día (17 mg/kg de d- α -tocoferol en forma de tocofersolán). El tocofersolán es un profármaco cuyo metabolito activo es el d- α -tocoferol.

- Vitamina D:
 - Colecalciferol: 400-2.000 U/día.
 - Alfalcidol:
 - NN: 0,02 mcg/kg/día (v.o., i.v.):
 - 1 mes-12 años (peso inferior a 20 kg): v.o., i.v. 0,05 mcg/kg/día.
 - > 20 kg v.o.: dosis de mantenimiento: 0,25 mcg-1 mcg/día.
 - > 20 kg i.v.: dosis de mantenimiento: 0,25 mcg-2 mcg/día.
 - 25-OH-colecalciferol: 3-5 mcg/kg/día.
- Vitamina K: 2,5-5 mg/día v.o. o tres veces/semana.

d. Otros:

- Vitaminas hidrosolubles: polivitamínicos: doble de las recomendaciones de la edad.
- Calcio: 25-100 mg/kg/día.
- Fósforo: 25-50 mg/kg/día (sólo si hay déficit).
- Cinc: 1 mg/kg/día (sólo si hay déficit).

Después, según la etiología, se debe seguir un tratamiento específico, si existe.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EE) es una rara entidad clínico-patológica, enmarcada dentro de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. Consiste en un proceso inflamatorio crónico del esófago con marcada infiltración de eosinófilos en la mucosa sin causa conocida que la justifique (27-29).

Epidemiología

Aunque no se conocen bien su incidencia y su prevalencia, destaca el aumento de su diagnóstico en los últimos años. Hay dos hechos característicos de esta entidad: resulta más frecuente en varones (66-91%) y en pacientes pediátricos o adolescentes, con un pico de incidencia a los 10 años de edad. Estudios recientes estiman una prevalencia de 4,3/100.000 niños en EE. UU. (27, 28).

Etiología

Se desconoce. Actualmente se implican factores como algunos mediadores proinflamatorios, la alergia alimentaria y otros alérgenos ambientales, fundamentalmente aeroalérgenos, actuando el estímulo responsable sobre el esófago de manera local o sistémica. Se trata de una combinación de respuesta inmunológica anormal y enfermedad alérgica y existe una interacción de factores ambientales y predisposición genética (27-29).

El reclutamiento de eosinófilos y su localización en los tejidos inflamados obedecen a mecanismos en los que intervienen diferentes marcadores inflamatorios. Entre las diferentes citocinas y quimocinas implicadas parece que únicamente la interleucina-5 (IL-5) y la eotaxina regulan la migración de los eosinófilos (27-29).

Clínica

Las formas de presentación clínica pueden ser variadas y en ocasiones superponibles al RGE, si bien estos pacientes presentan pH-metría normal y mala respuesta al tratamiento anti-reflujo. La disfagia de predominio para sólidos y la impactación alimentaria son los síntomas más descritos en los pacientes adolescentes y adultos. Los niños de más corta edad, quizás por la dificultad para referir su sintomatología, presentan un abanico más amplio de síntomas: náuseas, vómitos, pirosis, dolor torácico, rechazo del alimento, retraso de crecimiento y dolor abdominal (27, 28).

Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene signos de alergia, como asma, rinitis o rino-

conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria o dermatitis atópica. También frecuentemente existe una historia familiar de atopia (30-50%) y se ha comunicado en el 20-60% de los pacientes la presencia de una eosinofilia periférica y el aumento de la IgE sérica (28).

Diagnóstico

Se basa en tres pilares fundamentales (27, 28):

- Hallazgos clínicos: la sospecha clínica se establece en pacientes con disfagia o impactación alimentaria y en los que presentan síntomas como los de RGE con una pH-metría normal y ausencia de respuesta al tratamiento anti-reflujo. De manera complementaria también se debe realizar: hematemesis, IgE sérica total e IgE específica a aeroalérgenos y alimentos sospechosos y pruebas cutáneas.
- Hallazgos endoscópicos: el aspecto puede variar desde una mucosa aparentemente normal hasta diferentes patrones (imágenes erosivas longitudinales, granularidad, estrías, pérdida del patrón vascular, estenosis y fragilidad de la mucosa), pero el más común es el conocido como "de traquealización esofágica" (esófago anillado), que corresponde a contracciones intermitentes de la musculatura esofágica. Otra imagen frecuente es el punteado blanquecino que semeja el aspecto de una candidiasis y que corresponde a acúmulos de eosinófilos.
- Hallazgos histológicos: existe controversia respecto al número de eosinófilos requerido para establecer el diagnóstico; se marca el límite en los 20 eosinófilos/campo de gran aumento (CGA). El establecimiento de unos valores de corte sirve para diferenciar la EE del RGE. Así, se establece que para valores < 10 indica cambios inflamatorios secundarios a RGE y que > 20 señala EE. La localización de la infiltración también varía entre ambas entidades. En el RGE la infiltración se limita más a las capas superficiales del esófago distal, mientras que en la EE puede presentarse en capas más profundas y en toda su extensión.

Tratamiento

TRATAMIENTO DIETÉTICO

La medida de elección corresponde a las dietas de exclusión en pacientes en los que se demuestra algún alimento implicado. Cuando no se obtiene respuesta o existen múltiples alimentos implicados se prueban las dietas elementales, que tienen una tasa de cumplimentación muy baja (27-29).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se basa fundamentalmente en el uso de esteroides. Se pueden utilizar:

- **Sistémicos:** pretenden la desaparición de la sintomatología y la mejoría de la infiltración mucosa. Sin embargo, la supresión del tratamiento se acompaña de una alta tasa de recurrencia. Su utilidad se justifica en caso de necesidad de un alivio rápido de la sintomatología, incluyendo aquí a pacientes con disfagia grave, deshidratación, importante pérdida de peso o estenosis esofágica. La dosis es de 1-2 mg/kg/día de prednisona (máx. de 40-60 mg), equiparable a las empleadas en la enfermedad inflamatoria intestinal (27-29).
- **Tópicos:** con el fin de minimizar los efectos secundarios de los esteroides, diversos estudios han evaluado la efectividad de tratamientos tópicos a base de esteroides inhalados (fluticasona, beclometasona y budesonida). Se administran sin cámara espaciadora y sin realizar la inspiración de forma coordinada, favoreciendo el depósito en forma de polvo seco en la faringe posterior. La deglución de dicho polvo, junto a la ausencia de ingesta de sólidos o líquidos en los 30 minutos posteriores, favorece la acción tópica del fármaco sobre la mucosa esofágica. Las dosis comúnmente utilizadas en niños son: 1-4 *puffs* de 200 mcg de fluticasona c/12 horas; 1 *puff* de 50-250 mcg de beclometasona c/6-12 horas; y 1 *puff* de 100 mcg de budesonida c/12 horas (durante 6-12 semanas) (27-29). Más recientemente se ha descrito el tratamiento con budesonida en

suspensión oral. Las dosis usadas en los diferentes estudios fueron las siguientes (30-32): niños < 152 cm o < 10 años: 1 mg de budesonida/día repartidos en dos tomas; niños \geq 152 cm o \geq 10 años: 2 mg de budesonida/día repartidos en dos tomas. En estos estudios se prepara una fórmula magistral con el vehículo Splenda®, que es sucralosa (azúcar no absorbible). Se parte de budesonida en suspensión para nebulizar (Pulmicort®).

Otros tratamientos farmacológicos:

- **Estabilizadores de células mastocitarias** (cromoglicato y ketotifeno) (27-29): en nuestro país el cromoglicato se encuentra comercializado en forma de cápsulas para inhalar o como nebulizador nasal pero no hay ninguna forma farmacéutica diseñada para uso oral (12). Si precisa vía oral existe la opción de la formulación magistral ya que hay materia prima. Se pueden preparar cápsulas o una solución de 20 mg/ml. En cuanto a dosificación, no se recomienda su utilización en lactantes. En niños de 2-12 años la dosis inicial es de 100 mg cuatro veces/día y puede duplicarse si el efecto no es satisfactorio en 2-3 semanas (sin exceder los 40 mg/kg/día). En niños mayores de 12 años y en adultos la dosis inicial es de 200 mg cuatro veces/día y puede duplicarse si el efecto no resulta satisfactorio en 2-3 semanas; no se ha de exceder de 400 mg cuatro veces/día. Una vez obtenido el efecto deseado la dosis puede disminuirse gradualmente hasta conseguir la más baja eficaz. Se debe administrar 30 minutos antes de las comidas y a la hora de acostarse y no mezclar con zumos, leche ni alimentos (5). El ketotifeno se ha usado en cuadros de gastroenteropatía eosinofílica aunque no es una indicación aprobada.
- **Antagonistas de los receptores de los leucotrienos** (montelukast): se han empleado también ya que al inactivar los leucotrienos, que estimulan la migración y activación de los eosinófilos, se ejerce una acción antiinflamatoria.

- Anticuerpos monoclonales (27-29): el mepolizumab es un anticuerpo frente a IL-5 que todavía no está comercializado. La Agencia Europea del Medicamento lo tiene designado como medicamento huérfano para el tratamiento del síndrome hipereosinofílico primario. Ha demostrado eficacia después de la administración de tres infusiones mensuales de 10 mg/kg (máx. de 750 mg). Respecto al omalizumab, es un anticuerpo frente a IgE que está comercializado en nuestro país para el tratamiento del asma.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

La dilatación esofágica es efectiva en la desaparición mantenida de la disfagia (hasta 6 meses) pero se trata de una técnica dolorosa con posibles complicaciones (laceraciones y, en menor medida, perforación), alta tasa de recidivas subsidiarias de nuevas dilataciones y que no modifica la patología de base. En niños sólo debe utilizarse en los que presentan estenosis fijas de esófago (27, 28).

VÓMITOS CÍCLICOS

Introducción

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un trastorno poco conocido que afecta principalmente a niños, aunque se ha descrito también en adultos. Se caracteriza por la aparición súbita de episodios recurrentes de náuseas y vómitos intensos, de duración variable (de horas a días), autolimitado y separado por períodos en los cuales el paciente se encuentra totalmente libre de síntomas (33-35).

Epidemiología

Afecta al 2% de los niños en edad escolar, con un ligero predominio en el sexo femenino (33, 36-38).

Etiopatogenia

La etiología y la patogénesis se desconocen, aunque la migraña, la epilepsia y el colon irritable se han propuesto como factores causales o precipitantes. Se apunta también a otros factores, como alteraciones de la motilidad gastrointestinal, disfunción del sistema nervioso

autónomo, alteraciones del eje hipofiso-hipotálamico-adrenal, trastornos en los canales iónicos, alteración en la oxidación de los ácidos grasos y enfermedad mitocondrial (33, 34, 36).

Diagnóstico clínico

No existe prueba de imagen ni marcador de laboratorio que confirme o descarte el SVC, por lo que su diagnóstico se basa en el cumplimiento de criterios clínicos. En 2008 la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) consensuó los siguientes criterios para el diagnóstico del SVC (39):

1. Al menos cinco episodios de vómitos en cualquier intervalo o un mínimo de tres episodios durante un período de 6 meses.
2. Episodios con náuseas y vómitos intensos con duración de 1 hora-10 días y que se dan al menos con 1 semana de diferencia.
3. Patrón estereotipado para cada niño: cada episodio es similar en el individuo en cuanto a comienzo, duración, frecuencia y síntomas y signos asociados.
4. En un episodio al menos se producen cuatro vómitos/hora durante al menos 1 hora.
5. Retorno a un estado saludable entre episodios.
6. No atribuible a otro trastorno.

Clínica

El curso clínico del SCV se puede dividir en cuatro fases: fase libre de síntomas (entre episodios), pródromo, fase de náuseas y vómitos y fase de recuperación (35, 36, 39).

El pródromo, de 1-1,5 horas de duración, sin aura visual, se manifiesta en forma de náuseas, palidez, letargia y anorexia (33).

El comienzo de los episodios suele darse normalmente en el mismo momento del día, mayoritariamente a primera hora de la mañana. El

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Fluidoterapia y tratamiento nutricional:

SSF, SG 10%, KCl

Si no se produce ingesta enteral durante 3-5 días: nutrición parenteral periférica (con 1,5 g de aminoácidos/kg/día)

Antieméticos:

Ondansetrón: 0,3-0,4 mg/kg/dosis i.v. c/4-6 horas (máx. de 20 mg/dosis)

Sedantes:

Difenhidramina: 1-1,25 mg/kg/dosis i.v. c/6 horas

Clorpromazina: 0,5-1 mg/kg/dosis i.v. c/6 horas + difenhidramina i.v.

Analgésicos:

Ketorolaco: 0,4-1 mg/kg/dosis i.v. c/6 horas (máx. de 30 mg; máx. al día de 120 mg)

Tratamiento de signos/síntomas específicos:

Diarreas: loperamida

Hipertensión: IECA (captoprilo)

Dolor epigástrico: ranitidina y omeprazol

TERAPIA ABORTIVA

Agentes antimigrañosos:

Sumatriptán: 20 mg intranasal al inicio del episodio

SG 10%: solución glucosada al 10%; SSF: solución salina fisiológica.

Tabla 4. *Tratamiento de soporte y abortivo en CVS según el consenso de la NASPGHAN (39)*

vómito adopta un pico medio de intensidad de 6 emesis/hora una vez c/10 minutos y un total de 15 emesis/episodio. La duración de cada episodio es variable: de 2 horas a 10 días. Además del vómito se pueden presentar: náuseas, dolor abdominal, arcadas, cefaleas, fotofobia, intolerancia a los olores, taquicardia e hipertensión (33, 36).

La mayoría de los episodios se asocia a factores desencadenantes: estrés psicológico y físico, ansiedad, infecciones respiratorias y alimentos (queso, chocolate y glutamato) (33).

Estrategias para el tratamiento

PROFILAXIS EN LA FASE PRODRÓMICA

La terapia abortiva se utiliza en la fase prodrómica. Este tipo de profilaxis incluye: control de factores estresantes (tumbarse en un lugar tranquilo y oscuro), ingesta de carbohidratos, antieméticos (antagonistas 5HT₃: ondansetrón) y antimigrañosos (sumatriptán) (tabla 4). No

obstante, la eficacia de esta terapia farmacológica no se ha demostrado debido a la falta de ensayos clínicos. Según el documento de la NASPGHAN los triptanos no están autorizados en menores de 18 años; sin embargo, se recomienda utilizarlos en niños de 12 años y mayores que tengan menos de un episodio leve/mes. En cuanto a los antagonistas de 5HT₃, se consideran más agentes antieméticos de soporte en la fase de tratamiento que abortivos del vómito (39).

TRATAMIENTO DURANTE LA FASE DE VÓMITOS

En la fase aguda el paciente debe ingresar en el hospital, donde se llevarán a cabo medidas de soporte, como descansar en una habitación tranquila y oscura, y donde recibirá fluidoterapia para evitar deshidratación y desajustes electrolíticos. La esofagitis péptica y la disfagia pueden prevenirse con la administración de antiácidos (ranitidina y omeprazol). Se recomienda el ondansetrón (0,3-0,4 mg/kg/dosis c/4-6 horas

EN NIÑOS < 5 AÑOS

- Antihistamínicos:
Ciproheptadina: 0,25-0,5 mg/kg/día c/8-12 horas (primera elección)
Alternativa: pizotifeno (disponible en Reino Unido y Canadá)
- β -bloqueadores:
Propranolol: 0,25-1 mg/kg/día c/8-12 horas (segunda elección)
Monitorización: frecuencia cardíaca (en reposo \geq 60 bpm)

EN NIÑOS > 5 AÑOS

- Antidepresivos tricíclicos:
Amitriptilina: inicio a 0,25-0,5 mg/kg al acostarse, con incrementos semanales de 5-10 mg hasta 1-1,5 mg/kg (primera elección)
Monitorización cardíaca: intervalo QTc
Alternativa: nortriptilina
- β -bloqueadores:
Propranolol: 0,25-1 mg/kg/día c/8-12 horas (segunda elección)
Monitorización: frecuencia cardíaca (en reposo \geq 60 bpm)

Otros:

- Anticonvulsivantes:
Fenobarbital: 2 mg/kg al acostarse
Alternativas: topiramato, ácido valproico, gabapentina y levetiracetam
- Agentes procinéticos: eritromicina v.o. (10-20 mg/kg/día c/6-12 horas)
- Suplementos:
L-carnitina: 50-100 mg/kg/día c/8-12 horas (máx. de 1 g c/8 horas)
Coenzima Q: 10 mg/kg/día c/8-12 horas (máx. de 100 mg c/8 horas)
- Anticonceptivos orales (bajos en estrógenos)

Tabla 5. *Fármacos que se usan en la profilaxis en SVC según el consenso de la NASPGHAN (39)*

hasta un máximo de 20 mg/dosis, aunque en niños se han reportado dosis seguras hasta 32 mg). Si los vómitos persisten hay que añadir sedantes como la difenhidramina. Los neurolépticos como la clorpromazina parecen menos eficaces, además de producir riesgo de clínica extrapiramidal, pero se pueden usar normalmente en combinación con difenhidramina. Los dolores abdominales responden a antiinflamatorios no esteroideos. Se pueden presentar otras complicaciones, como diarrea, hipertensión y síndrome de inadecuada secreción de vasopresina, que se tratan farmacológicamente de manera específica (33, 36, 39) (tabla 4).

PROFILAXIS DURANTE LA FASE LIBRE DE SÍNTOMAS

Durante esta fase es muy importante insistir en los cambios en el estilo de vida ya que pue-

den disminuir el número de episodios. Se tienen que evitar: estrés, alimentos específicos (queso, chocolate y glutamatos), privación del sueño, ayunos prolongados, etc.

Si los episodios ocurren frecuentemente (más de un episodio cada 1-2 meses), son lo suficientemente intensos para producir ingresos hospitalarios repetitivos o bajas escolares y/o no responden a terapias abortivas, se recomienda realizar profilaxis farmacológica.

Se emplean medicamentos como: ciproheptadina, amitriptilina, propranolol, eritromicina, fenobarbital y ácido valproico. Recientemente se han incorporado a este arsenal terapéutico medicaciones como la coenzima Q10 y la carnitina (33, 36, 39) (tabla 5).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

Dentro de la atención farmacéutica en gastroenterología pediátrica se debe resaltar:

- Validar la dosis y la frecuencia de la medicación para cada subgrupo de población pediátrica.
- Adaptar siempre que sea posible la posología a las presentaciones comerciales disponibles y, en caso contrario, recurrir a la formulación magistral.
- Evaluar la indicación de los medicamentos evitando su sobreutilización. Es el caso del omeprazol: la práctica diaria y diferentes estudios demuestran su sobreprescripción (40).
- Tener en cuenta que la biodisponibilidad de muchos de los medicamentos puede verse afectada por la propia patología del paciente: alteración de la motilidad gastrointestinal y del pH gástrico y secreción de sustancias (sales biliares, enzimas digestivas, etc.) o inflamación del tubo digestivo.
- Interacciones farmacocinéticas:
 - Que modifican la absorción:
 - Los antiulcerosos modifican el pH gástrico y pueden alterar el porcentaje de fármaco ionizado/no ionizado de otros fármacos.
 - Las sales de magnesio, aluminio y bismuto pueden formar complejos con quinolonas, tetraciclinas y penicilaminas disminuyendo la absorción de éstos.
 - Los procinéticos pueden aumentar el tránsito gastrointestinal modificando por ello también la absorción de otros fármacos.
 - Que modifican el metabolismo:
 - Omeprazol, cimetidina y ranitidina son inhibidores enzimáticos.

- Adjuntar información al paciente al alta sobre normas de administración, efectos adversos que pueden aparecer y obtención de medicamentos, entre otros.

FÓRMULAS MAGISTRALES

A continuación se describen algunas de las fórmulas más utilizadas en gastroenterología pediátrica y que se preparan en el área Maternoinfantil del Hospital Universitari Vall d'Hebron:

- Ursodesoxicólico 20 mg/ml susp. oral

Metilcelulosa 1%	30 ml
Jarabe NF	30 ml
Ácido ursodesoxicólico	1,2 g

 Estabilidad: 90 días en nevera y en frascos de color topacio.
 Normas de administración: administrar con las comidas.
- Fenobarbital sódico 30 mg/ml solución oral

Agua destilada estéril	5 ml
Glicerina	14 ml
Fenobarbital sódico	0,6 g

Modus operandi: se mide el pH. Tiene que ser de 9,4. A pH más ácido puede precipitar. Por tanto, si es más ácido se añade NaOH 0,1N hasta ajustarlo.
 Estabilidad: 30 días en nevera y en frascos de color topacio.
- Ondansetrón 0,8 mg/ml susp. oral

Ondansetrón 8 mg comp.	10 comp.
Ora Sweet	50 ml
Ora plus	50 ml

 Estabilidad: 42 días en nevera y en frascos de color topacio.
 Información para el paciente: puede causar sequedad bucal.
- Cromoglicato sódico 100 mg/5 ml solución oral

Cromoglicato disódico	0,1 g
Agua destilada	c.s.p. 5 ml

 Estabilidad: 4 días a temperatura ambiente y protegido de la luz.
 Información para el paciente: puede causar sequedad bucal.

- Propranolol 1 mg/ml susp. oral
 Propranolol clorhidrato 100 mg
 Sacarosa 20 g
 Carboximetilcelulosa sódica 1.000 cp 1 g
 Ácido cítrico H₂O 0,28 g
 Citrat trisódico 2H₂O 0,21 g
 Nipagin sódico 0,15 g
 Nipasol sódico 0,015 g
 Esencia de fresa 2 gotas
 Agua destilada estéril c.s.p. 100 ml
 Envasado: frascos de vidrio topacio.
 Caducidad: 30 días en nevera. La base de la suspensión sin principio activo es estable 180 días en nevera.
 Normas de administración: cuando se administra varias veces al día la dosis se debe tomar antes de las comidas y al acostarse.
 Nota: Dependiendo de la dosis, una alternativa a la formulación magistral consiste en triturar la parte del comprimido (Sumial®) correspondiente a la dosis prescrita, suspenderla con un poco de agua y administrar inmediatamente.

- Omeprazol 2 mg/ml susp. oral
 Omeprazol base 100 mg
 Bicarbonato sódico 4,2 g
 Goma xantan 1% solución acuosa 25 ml
 Esencia de vainilla 0,02%
 Sacarina sódica 50 mg
 Agua destilada estéril 25 ml
Modus operandi: se mide el pH, que tiene que ser de 9.
 Envasado: frascos de vidrio topacio.
 Caducidad: 56 días en nevera.
 Normas de administración: preferentemente, administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

- Ranitidina 15 mg/ml solución oral
 1) Ranitidina clorhidrato 1,68 g
 2) Jarabe simple con conservantes 100 ml
 Nota: 1,68 g de ranitidina clorhidrato equivalen a 1,5 g de ranitidina base.
 Envasado: frasco de vidrio topacio.
 Caducidad: 30 días a temperatura ambiente (inferior a 25 °C).
 Normas de administración: se recomienda administrar con las comidas y a la hora de acostarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Armas Ramos H, Ortigosa del Castillo L.** Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. En: *Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed.* Ergón: Madrid; 2008, p. 163-77.
2. **Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie RM.** Current pharmacological management of gastroesophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. *Paediatr Drugs.* 2009; 11: 185-202.
3. **Higginbotham TW.** Effectiveness and safety of proton pump inhibitors in infantile gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 572-6.
4. **McClennan S, Augood C, Cash-Gibson L, Logan S, Gilbert RE.** Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 14: CD002300.
5. **Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** *Pediatric dosage handbook. 16.ª ed.* Lexi-Comp: Hudson, Ohio; 2009.
6. **Sánchez Ruiz F, Gilbert JJ, Bedate P, Espín B.** Estreñimiento y encopresis. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica de la SEGHNP-AEP.* Disponible en: <http://www.gastroinf.com/Protocolos%20SEGHNP.pdf>.
7. **Bedate P, López Rodríguez MJ, Espín B.** Estreñimiento y encopresis. En: *Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed.* Ergón: Madrid; 2008, p. 209-17.
8. **Cilleruelo ML, Fernández S.** Estreñimiento. En: *Argüelles F, García MD, Pavón P, Román E, Silva G, Sojo A (eds.). Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica.* Ergón: Madrid; 2011. p. 111-22.
9. **Velasco CA.** Actualización sobre estreñimiento crónico funcional en niños. *Colomb Med.* 2005; 36 (Supl 3): 55-61.
10. **Barboza F.** Evaluación y tratamiento del estreñimiento en niños. *Colomb Med.* 2005; 36 (Supl 1): 10-5.
11. **Martínez-Costa C, Palao MJ, Alfaro B, Núñez F, Martínez Rodríguez L, Ferré I, et al.** Estreñimiento funcional: estudio prospectivo y respuesta al tratamiento. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 418-25.
12. **BOT Plus.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2010 (CD-Rom).

13. **BNF for children.** *RCPCH Publications: Londres; 2006.*
14. **Nurko S, García JA, Worona LB, Zlochisty O.** *Cisapride for the treatment of constipation in children: a double blind study. J Pediatr. 2000; 136: 35-40.*
15. **Guideline for the Evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** *JPGN. 2004; 39: 115-28.*
16. **Venigalla S, Gourley GR.** *Neonatal cholestasis. Semin Perinatol. 2004; 28: 348-55.*
17. **McKiernan PJ.** *Neonatal cholestasis. Semin Neonatol. 2002; 7: 153-65.*
18. **De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M.** *Neonatal cholestasis. Eur J Pediatr. 2011; 170: 279-84.*
19. **Frauca E, Muñoz G.** *Colestasis en el lactante. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2008. p. 485-99.*
20. **Manzanares J, Medina E.** *Coolestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. An Pediatr. 2003; 58: 162-7.*
21. **Hondal N, Silverio C, Núñez A, Ayllón L.** *Coolestasis del recién nacido y del lactante. Rev Cubana Pediatr. 2010; 82: 49-61.*
22. **Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink PJ, Pustl T.** *Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. Drugs. 2008; 68: 2163-82.*
23. **Trioche P, Samuel D, Odièvre M, Labrune P.** *Ondansetron for pruritus in child with chronic cholestasis. Eur J Pediatr. 1996; 155: 990-6.*
24. **Frigon C, Desparmet J.** *Ondansetron treatment in a child presenting with chronic intractable pruritus. Pain Res Manage. 2006; 11: 245-7.*
25. **Ficha técnica de la vitamina E.** *Cambridge Laboratories (medicación extranjera).*
26. **Ficha técnica de Vedrop.** *Orphan Europe S.A.R.L. (medicación extranjera).*
27. **Martín J, Vilar P.** *Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2008. p. 251-63.*
28. **Sojo A.** *Esofagitis eosinofílica. Bol. S Vasco-Nav Pediatr. 2009; 41: 2-8.*
29. **Letrán A, Caballero T, López Serrano MC.** *Esofagitis eosinofílica: etiopatogenia e implicaciones clínicas. [Consultado el 28 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.alergoaragon.org/2007/segunda4.html>.*
30. **Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S.** *Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled Trial. Gastroenterology. 2010; 139: 418-29.*
31. **Aceves S, Bastian J, Newbury R, Dohil R.** *Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2271-9.*
32. **Aceves S, Dohil R, Newbury R, Bastian J.** *Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 705-6.*
33. **Ramos E, Bousoño C, Marcos M.** *Síndrome de los vómitos cíclicos. En: Sociedad Española de Gastroenterología, epatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2008. p. 243-50.*
34. **Kenny P.** *Síndrome de vómitos cíclicos: un enigma pediátrico vigente. Arch Argent Pediatr. 2000; 98: 34-40.*
35. **Pareek N, Fleisher DR, Abell T.** *Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2832-40.*
36. **Hye Ran Yang.** *Recent concepts on cyclic vomiting syndrome in children. J Neurogastroenterol Motil. 2010; 16: 139-47.*
37. **Forbes D, Fairbrother S.** *Cyclic nausea and vomiting in childhood. Aust Fam Physician. 2008; 37: 33-6.*
38. **Barrio A.** *Síndrome de vómitos cíclicos. An Pediatr. 2002; 56: 156-64.*
39. **Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW, et al.** *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Cyclic Vomiting Syndrome. JPGN. 2008; 47: 379-93.*
40. **Khoshoo V, Edell D, Thompson A, Rubin M.** *Are we overprescribing antireflux medications for infants with regurgitation? Pediatrics. 2007; 120: 946-9.*

Introducción a la patología cardiovascular en la edad pediátrica	338	Farmacoterapia cardiovascular	344
Cardiopatías congénitas	338	Cardiopatías congénitas	344
Cardiopatías adquiridas	339	Cardiopatías adquiridas	345
Arritmias y trastornos de la conducción	341	Arritmias	349
Insuficiencia cardíaca	342	Insuficiencia cardíaca	350
Hipertensión arterial	343	Hipertensión arterial	352
Hipertensión pulmonar	343	Hipertensión pulmonar	354
Síncope	344	Síncope	355
Hipercolesterolemia	344	Hipercolesterolemia	355
		Aspectos prácticos de la atención farmacéutica en la patología cardiovascular en el paciente pediátrico	356
		Bibliografía	357

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN LA EDAD PEDIÁTRICA (1-4)

Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas (CC) son lesiones anatómicas de una o varias de las cuatro cámaras cardíacas, de los tabiques que las separan o de las válvulas o tractos de salida (zonas ventriculares por donde sale la sangre del corazón). Aproximadamente 8/1.000 recién nacidos vivos padecen este problema.

Hay más de 50 tipos de lesiones pero con mucha frecuencia se combinan varias en un mismo niño y ciertos nombres de cardiopatías engloban realmente varias anomalías (p.e., la tetralogía de Fallot). Sin embargo, no existe necesariamente una relación directa entre el número de lesiones asociadas y la gravedad del caso (1).

La insuficiencia cardíaca (IC) congestiva, la cianosis o el shock pueden ser las formas más graves de ponerse de manifiesto una CC en el neonato y en el lactante. La edad de presentación supone un dato muy importante que ayuda tanto a enfocar el diagnóstico como a dirigir las

medidas terapéuticas más adecuadas en cada caso. Las cardiopatías dependientes del ductus se suelen presentar de forma brusca y en la primera semana de vida, bien por cianosis grave, bien en una situación de shock cardiogénico; resulta fundamental en ambos casos el tratamiento con prostaglandinas. Las que producen IC congestiva se presentan gradualmente a partir del final del primer mes, como consecuencia de la caída de las resistencias vasculares pulmonares que tiene lugar tras el parto, y se benefician más del tratamiento inotrópico y diurético.

Existen tres niveles en los que puede producirse un cortocircuito de sangre I-D o viceversa: ductus arterioso, a nivel auricular o ventricular.

En función de su anatomía y fisiopatología, las CC se pueden clasificar en (2):

- Lesiones obstructivas puras: estenosis valvulares, coartación de aorta e interrupción del arco aórtico.
- Lesiones con aumento del flujo pulmonar (*shunt* I-D; el 50% de las CC): ductus arterio-

so persistente, comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), canal auriculoventricular y ventana aortopulmonar. Los defectos cardíacos que producen una circulación excesiva por el lecho vascular pulmonar a causa de *shunt* I-D se manifiestan por IC congestiva y sobrecarga de volumen de las cavidades izquierdas.

- Lesiones con disminución del flujo pulmonar (*shunt* D-I): tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con CIV o con septo íntegro, atresia tricúspide y anomalía de Ebstein. Son lesiones caracterizadas por una disminución de flujo sanguíneo pulmonar que cursan con un mayor o menor grado de hipoxemia y cianosis. La mayoría precisa una fuente de flujo pulmonar adicional y en muchos casos mantener el ductus permeable tras el nacimiento.
- Lesiones cianóticas complejas: ventrículo derecho de doble salida, ventrículo único, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, transposición de grandes arterias, drenaje venoso anómalo total de venas pulmonares y truncus arterioso.

Cardiopatías adquiridas

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Es una vasculitis sistémica desencadenada por un agente infeccioso. Constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica en los países desarrollados. Afecta principalmente a niños pequeños, con un pico máximo de incidencia a los 1-2 años de edad.

La enfermedad se presenta como una vasculitis sistémica con especial predilección por las arterias coronarias. Más raramente puede existir pancarditis con afectación de la conducción auriculoventricular, disfunción miocárdica, derrame pericárdico y/o afectación valvular. A medio y largo plazo pueden originarse aneurismas coronarios, cicatrización y fibrosis de las arterias coronarias con formación de trombos y estenosis postaneurismáticas.

El curso clínico de la enfermedad puede dividirse en tres fases: aguda (primeros 10 días), subaguda (11-25 días tras el inicio) y de convalecencia (hasta que los marcadores inflamatorios regresan a la normalidad); cada una se caracteriza por síntomas y signos típicos. La afectación cardíaca puede tener lugar:

- En la fase aguda: pueden aparecer taquicardia, ritmo de galope, cardiomegalia, alteraciones en el ECG, derrame pericárdico y disfunción VI. Las alteraciones coronarias se observan inicialmente al final de la primera a la segunda semanas de enfermedad.
- En la fase subaguda: se desarrollan aneurismas de las coronarias (20% de los pacientes), IC congestiva e infarto de miocardio.

El diagnóstico es clínico (no existe ninguna prueba patognomónica de la enfermedad) y el tratamiento debe ser precoz, en los primeros 10 días de evolución, para prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios. En el 15-25% de los casos se producen aneurismas coronarios que causan infarto agudo de miocardio (menos del 5%). Éstos suelen remitir en el plazo de 1 año en casi el 50% de los pacientes.

MIOCARDITIS AGUDA

Es una inflamación miocárdica caracterizada por la presencia de infiltrados inflamatorios y áreas de necrosis de causa no isquémica. Los virus son los agentes causales más frecuentes. La respuesta inmune del paciente desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

La sintomatología inicial suele ser inespecífica; puede debutar con síntomas de IC y/o arritmias. El modo de presentación depende de la edad del paciente y de la naturaleza aguda o crónica de la infección. En ocasiones puede ser precursora de una miocardiopatía dilatada idiopática.

La identificación precoz de la enfermedad puede mejorar significativamente el pronóstico y

los casos graves pueden precisar trasplante cardíaco urgente.

PERICARDITIS AGUDA

Es una inflamación aguda del pericardio con acumulación de líquido en la cavidad pericárdica.

En la edad pediátrica la mayor parte de las veces es de etiología infecciosa, en concreto, por infección vírica (adenovirus, enterovirus y parvovirus B19).

La forma de presentación depende fundamentalmente de la etiología, de la velocidad de producción del líquido pericárdico, del volumen de éste y de la afectación del miocardio. El dolor torácico supone el síntoma principal y suele ser un dolor pleurítico, agudo y punzante que aumenta con la inspiración y el decúbito. En casos graves puede producirse taponamiento cardíaco cuando el líquido se acumula rápidamente en el saco pericárdico y la presión intrapericárdica impide el llenado ventricular, causando una disminución del gasto cardíaco. En la exploración física es característica la presencia de roce pericárdico y/o de tonos apagados.

La ecocardiografía es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico y la valoración del compromiso hemodinámico.

ENDOCARDITIS

Es una infección poco frecuente en niños; existe en casi todos los pacientes una CC subyacente. Casi todas las CC y las valvulopatías predisponen a la endocarditis y los pacientes con una válvula protésica o un material protésico en el corazón poseen un riesgo especialmente elevado de padecer una endocarditis infecciosa.

Se requiere la presencia de un endotelio dañado y de un germen circulante en la sangre (bacteriemia). En el pasado *S. viridans*, *Enterococcus* sp. y *S. aureus* causaban más del 90% de los casos. Actualmente esta frecuencia ha disminuido al 50-60%, aumentando paralelamente los casos producidos por hongos y microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*

sp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*).

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso (fiebre, cansancio, pérdida del apetito, etc.). Casi siempre existen soplo cardíaco, fiebre y esplenomegalia (70%). Las manifestaciones cutáneas se observan hasta en un 50% de los pacientes, probablemente secundarias a microembolias (petequias, nódulos de Osler en falanges de pies y manos, hemorragias en astilla, lesiones de Janeway, etc.). En un 50% de los casos también se producen fenómenos embólicos en otros órganos (embolia pulmonar, convulsiones, etc.).

Los hemocultivos positivos se encuentran en más del 90% de los pacientes (en ausencia de tratamiento antimicrobiano reciente). Para el diagnóstico es fundamental la recogida de hemocultivos seriados en 24 horas, ya que la clave es la persistencia de cultivos positivos. También resulta un dato concluyente la demostración de vegetaciones en la ecocardiografía, que suelen localizarse en el lado de menor presión del defecto, alrededor o en la superficie opuesta al mismo.

FIEBRE REUMÁTICA (FR)

Es una secuela tardía de la infección faríngea por *S. pyogenes*. El paciente puede haber tenido un episodio de faringitis estreptocócica entre 1 y 5 semanas antes del inicio de los síntomas.

Las manifestaciones clínicas se agrupan en cinco criterios mayores y cuatro menores (criterios de Jones), además de evidencias de infección estreptocócica previa. Entre las manifestaciones mayores están: artritis (65-80%), carditis (40-50%), eritema marginal (10%), nódulos subcutáneos (2-10%) y corea de Sydenham o baile de San Vito (15%).

Las manifestaciones menores incluyen: fiebre, artralgias, elevación de reactantes de fase aguda (PCR y VSG) e intervalo PR del electrocardiograma (ECG) prolongado.

El diagnóstico de la FR es altamente probable ante la presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores y evidencias de infección estreptocócica previa (por análisis de anticuerpos antiestreptocócicos). La ausencia de datos que apoyen una infección estreptocócica del grupo A previa hace que el diagnóstico sea dudoso.

MIOCARDIOPATÍAS

Constituyen un grupo de enfermedades del músculo cardíaco que cursan con alteraciones de la contracción. Pueden ser de origen desconocido (miocardiopatía primaria) o genético o secundarias a otras patologías (miocardiopatía secundaria) y se clasifican en tres grupos:

- **Miocardiopatía hipertrófica:** el músculo cardíaco es más grueso de lo normal. En algunos casos el propio grosor del miocardio puede generar una obstrucción en la zona de salida de la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Además, el flujo coronario puede resultar insuficiente para irrigar y oxigenar adecuadamente una masa miocárdica tan importante, asociándose infartos o isquemia coronaria aguda.

La edad de comienzo más frecuente es en la segunda o tercera décadas de la vida; resulta excepcional durante la lactancia.

El 75% de los casos es idiopático y en ocasiones se presentan como una miocardiopatía familiar. Es importante realizar *screening* diagnóstico en el resto de los familiares de primer grado.

- **Miocardiopatía dilatada:** en ella se produce una disminución de la contractilidad ventricular (disfunción miocárdica), lo que conduce a la dilatación progresiva de ambos ventrículos y a una situación de IC grave.

Su etiología es en la mayoría de los casos desconocida (60%). Las secundarias se pueden deber a múltiples causas: miocarditis,

enfermedades metabólicas, distrofias musculares, quimioterápicos, arritmias mantenidas, déficit nutricionales, etc. Tan sólo un 5% es de origen genético.

- **Miocardiopatía restrictiva:** en ella los ventrículos pierden su elasticidad y se vuelven rígidos limitando gravemente el llenado de sangre durante la diástole, reduciendo así la cantidad de sangre que el corazón puede bombear. Finalmente, termina provocando una situación irreversible de IC grave.

Puede ser secundaria a enfermedades infiltrativas (amiloidosis, esclerodermia, sarcoidosis, etc.), de origen genético (familiar) o deberse a una enfermedad general muscular o miopatía.

Arritmias y trastornos de la conducción (3)

El sistema eléctrico del corazón (que da lugar al ritmo sinusal o ritmo cardíaco normal) está formado por el nodo sinusal, el nodo auriculoventricular y el haz de His con sus ramas derecha e izquierda.

El latido cardíaco se genera en unas células especiales del corazón, en el nodo sinusal, a una frecuencia entre 50 y 150 lpm, según la edad y la actividad física en cada momento. Esta zona está situada en la aurícula derecha, al lado de la desembocadura de la vena cava superior.

Los impulsos generados en el nodo sinusal se transmiten por las paredes de ambas aurículas de tal forma que ambas se van contrayendo de arriba hacia abajo. Posteriormente el impulso alcanza el nodo auriculoventricular, que recoge el impulso eléctrico y lo proyecta a las paredes ventriculares a través de las ramas derecha e izquierda del haz de His.

El ritmo cardíaco normal varía con la edad: cuanto menor es el niño mayor resulta su frecuencia cardíaca. Las definiciones utilizadas en adultos para la bradicardia y la taquicardia no son aplicables a la infancia.

Las arritmias son alteraciones del ritmo normal del corazón, infrecuentes en la edad pediátrica en ausencia de CC.

ARRITMIAS AURICULARES

Se caracterizan por ondas P aberrantes o múltiples, con complejos QRS de duración normal:

- **Taquicardia supraventricular:** es la arritmia sintomática más frecuente en lactantes y niños en ausencia de cardiopatía estructural. Su frecuencia está entre 1/250 y 1/1.000 niños. Generalmente se presenta en los 2 primeros años de vida y tiene otro pico de incidencia en la adolescencia.

Se trata de taquicardias de inicio brusco, regulares (con intervalo RR en el ECG constante), con complejos QRS estrechos y frecuencias habitualmente mayores de 220 lpm. En lactantes el sustrato suele ser una vía accesoria oculta (el ECG basal es normal) y en niños mayores la reentrada intranodal.

En niños pequeños la presentación clínica suele ser muy inespecífica (rechazo de las tomas, irritabilidad, palidez, etc.) y puede pasar desapercibida hasta que aparecen signos de IC congestiva y shock.

ARRITMIAS VENTRICULARES

Suelen ser un hallazgo aislado y benigno en la infancia pero también pueden resultar un marcador de enfermedad sistémica grave o miocardiopatía y un mecanismo de muerte súbita y síncope.

Los ritmos ventriculares se caracterizan por presentar complejos QRS anchos (> 80 mseg), alteración de la repolarización con ondas T con eje opuesto al eje del QRS y disociación auriculoventricular.

- **Extrasístoles ventriculares:** aparecen hasta en un 50-70% de los niños con corazón estructuralmente normal. Son complejos QRS uniformes que desaparecen o se hacen me-

nos frecuentes con la actividad. Se trata de una arritmia benigna.

- **Taquicardia ventricular:** es la sucesión de tres o más complejos con QRS anchos con una frecuencia mayor de 110 lpm. Si duran más de 30 s se denominan "sostenidas". Más del 50% de niños con taquicardia ventricular sostenida y/o sintomática presenta cardiopatía estructural o miocardiopatía. Los mecanismos de producción suelen ser diferentes en función de si existe cardiopatía estructural o es resultado de alteraciones metabólicas o inflamatorias.
- **Fibrilación ventricular:** se caracteriza por una frecuencia rápida e irregular con complejos QRS aberrantes de varios tamaños y morfologías. Produce circulación ineficaz y casi siempre es mortal.

BLOQUEOS AURICULOVENTRICULARES

Son trastornos de la conducción entre el impulso sinusal normal y la respuesta ventricular eventual. Se clasifican según la gravedad del trastorno como de primer, segundo o tercer grado. En los de tercer grado o completos las actividades auricular y ventricular son completamente independientes una de otra. Pueden ser congénitos (lupus eritematoso o enfermedad mixta del tejido conectivo materno, I-TGA, etc.) o adquiridos (tras cirugía cardíaca, miocarditis grave, miocardiopatías, etc.).

Insuficiencia cardíaca

Es un síndrome clínico que se define como la incapacidad del miocardio para satisfacer las demandas circulatorias y metabólicas del organismo.

La causa más frecuente en la infancia corresponde a las CC. El tiempo de comienzo de los síntomas varía en función del tipo y de la gravedad del defecto (4).

Otras causas pueden ser arritmias, miocardiopatías, infecciones, sepsis, miocarditis, enfermedades neuromusculares, etc.

En la IC congestiva se establece una situación de bajo gasto cardíaco, lo que da lugar a la activación de diferentes mecanismos para tratar de compensar dicha situación. El primero es la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona con el fin de retener agua y sodio para aumentar la volemia y a su vez producir un aumento de las resistencias vasculares periféricas. Por otro lado, se da una situación de hiperactividad adrenérgica que lleva a un aumento de la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y aumento de las resistencias vasculares sistémicas.

Esta situación de bajo gasto cardíaco y los mecanismos de compensación que se ponen en marcha secundariamente son los determinantes de la clínica de estos pacientes, que a su vez está determinada por la edad del paciente y por su enfermedad de base.

Hipertensión arterial

Cada vez hay más evidencia de que la hipertensión arterial (HTA) en la población pediátrica es más común de lo que se pensaba a priori. En niños los valores de presión arterial varían con la edad, por lo que el término HTA se define estadísticamente (niveles de presión arterial sistólica y/o diastólica mayores que el percentil 95 para la edad y el sexo del paciente en al menos tres determinaciones). Se considera HTA grave tener unos valores de presión entre 8 y 10 mmHg por encima del percentil 95.

La HTA esencial es rara antes de los 10 años de edad pero resulta más frecuente la HTA secundaria. Más del 90% de los casos de HTA secundaria en niños se debe a tres causas: enfermedad parenquimatosa renal, enfermedad arterial renal y coartación de aorta.

Otras causas de HTA en niños pueden ser endocrinas (hipertiroidismo, disfunción suprarrenal, etc.), neurogénicas y por fármacos u otros tóxicos.

Hipertensión pulmonar

Se define como la situación circulatoria en la que la presión arterial pulmonar media supera

los 25 mmHg en reposo o los 30 mmHg durante el ejercicio. En estas circunstancias el corazón derecho tiene que bombear la sangre a mayor presión y con más trabajo para vencer las resistencias y perfundir los pulmones.

Existen distintos mecanismos patogénicos de producción de hipertensión pulmonar (HTP):

- Aumento del flujo pulmonar: se produce en CC con cortocircuito I-D grande, por transmisión directa de la presión sistémica a la arteria pulmonar y un aumento de las resistencias vasculares periféricas por la vasoconstricción pulmonar compensatoria.
- Hipoxia alveolar: una disminución aguda o crónica en la PO_2 en los capilares alveolares induce vasoconstricción del lecho vascular pulmonar aumentando las resistencias.
- Hipertensión venosa pulmonar: la presión elevada en venas pulmonares produce una vasoconstricción refleja de las arteriolas pulmonares, resultando en HTP.
- Enfermedad vascular pulmonar primaria: se caracteriza por cambios vasculares progresivos e irreversibles que llevan a la disminución del área transversal del lecho pulmonar.

Independientemente de la causa, la HTP presenta eventualmente vasoconstricción de las arteriolas pulmonares con aumento secundario de las resistencias vasculares pulmonares e hipertrofia del ventrículo derecho y puede provocar en última instancia fallo cardíaco.

Los signos y síntomas de la HTP son a menudo sutiles e inespecíficos; se pueden incluir los siguientes: falta de aire con el esfuerzo, fatiga, dolor torácico, bronquitis de repetición, mareos y síncope. La presencia de síncope en los niños se considera un factor de mal pronóstico que debe llevar a un tratamiento agresivo de la enfermedad.

Síncope

Es frecuente en la edad pediátrica y genera una gran ansiedad en el paciente y en sus familiares, pero afortunadamente la mayoría de los episodios sincopales son de naturaleza benigna. Se define como la pérdida total o parcial de la conciencia, asociada a menudo con una pérdida del tono muscular de menos de 1 minuto de duración. Puede deberse a causas circulatorias, neurológicas o metabólicas.

Entre las causas circulatorias las hay extracardíacas (síncope vasovagal, hipotensión ortostática, etc.) o intracardíacas (arritmias, disfunción miocárdica, http y estenosis aórtica).

El síncope vasovagal es el tipo no cardiológico más frecuente. Se presenta con pródromos de unos pocos segundos de mareo, palidez, palpitaciones y náuseas, seguido de pérdida de conciencia y del tono muscular, con despertar gradual. Suele ocurrir en asociación con ayuno, calor, lugares concurridos en bipedestación durante largo rato.

Hipercolesterolemia

Las lesiones ateroscleróticas empiezan a desarrollarse en la infancia (como ateromas) y progresan a lesiones irreversibles (placas fibrosas) en la edad adulta.

Las elevadas concentraciones de colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL), así como la baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL), se correlacionan fuertemente con la prevalencia y la extensión de la patología coronaria en adolescentes y adultos jóvenes.

Debido a que en la segunda o tercera décadas de la vida puede existir una aterosclerosis sustancial, se han realizado esfuerzos para disminuir los niveles de colesterol de los niños para prevenir o retrasar el progreso de la aterosclerosis.

Todos los niños con valores de LDL de 130 mg/dl o más deben estudiarse por posible hiperco-

lesterolemia secundaria. Las causas más frecuentes son la obesidad y la ingesta de anti-conceptivos orales, isotretinoína o anabolizantes. En las hipercolesterolemias primarias hay un componente genético; las dos principales son la hipercolesterolemia familiar (ausencia o reducción de receptores LDL) y la hiperlipemia familiar combinada (sobreproducción de apoB100 por el hígado).

FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR

Cardiopatías congénitas

PATOLOGÍAS DEPENDIENTES DEL DUCTUS ARTERIOSO

Mantener abierto el ductus arterioso con prostaglandinas ha cambiado profundamente el pronóstico de niños recién nacidos con cardiopatías en las que la persistencia ductal es vital.

PROSTAGLANDINA E1

Dosis de inicio: 0,1-0,05 mcg/kg/min en infusión continua. Dosis de mantenimiento: 0,02-0,01 mcg/kg/min en infusión continua.

Si el ductus está permeable al iniciar el tratamiento se puede comenzar con la dosis de mantenimiento.

El tratamiento debe iniciarse siempre con la dosis más baja, vigilando la aparición de efectos adversos según se va aumentando.

Es recomendable monitorizar al paciente para vigilar fundamentalmente la saturación de O₂, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, la temperatura corporal y el ECG.

Si aparece fiebre se han de utilizar antitérmicos que no sean del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que inhiben la acción de las prostaglandinas (5).

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

El tratamiento farmacológico se basa en la administración de inhibidores de la ciclooxigenasa para disminuir la producción endógena de prostaglandinas vasodilatadoras que perpe-

túan la persistencia del ductus. En cuanto a qué fármaco usar (indometacina o ibuprofeno), los diferentes trabajos y metaanálisis (6, 7) no encontraron diferencias de efectividad entre uno y otro, si bien el ibuprofeno produce oliguria y otros efectos adversos renales menos frecuentemente. Hay alguna referencia del uso de sulindaco y naproxeno por vía oral, aunque su empleo no puede recomendarse debido a la falta de experiencia de uso.

INDOMETACINA

Debe usarse por vía intravenosa.

Dosis inicial: 0,2 mg/kg, seguido de dos dosis según la edad posnatal (EPN).

EPN < 48 horas al momento de la primera dosis: 0,1 mg/kg c/12 o 24 horas.

EPN de 2 a 7 días: 0,2 mg/kg c/12 o 24 horas.

EPN > 7 días: 0,25 mg/kg c/12 o 24 horas.

En general, puede darse dos veces al día si la diuresis es mayor de 1 ml/kg/hora después de la dosis previa; se da una sola vez al día si la diuresis es de 0,6 a 1 ml/kg/hora. La administración debe suspenderse si el paciente presenta oliguria (diuresis < 0,6 ml/kg/hora) o anuria.

Hay que administrar durante 20 o 30 minutos y evitar la administración mediante bolo intravenoso o infusión a través de un catéter umbilical en vasos cercanos a la arteria mesentérica superior porque puede causar vasoconstricción y comprometer el flujo sanguíneo intestinal (8).

IBUPROFENO

Dosis inicial: 10 mg/kg, seguido de dos dosis de 5 mg/kg, después de 24 y 48 horas.

Deben calcularse las tres dosis a partir del peso al nacer. No se ha de administrar la segunda o tercera dosis si la producción urinaria es menor de 0,6 ml/kg/hora hasta que la función renal se recupere.

Para la administración intravenosa debe infundirse en no menos de 15 minutos y no hay que administrar al mismo tiempo por la misma vía con NPT; si es necesario se debe interrumpir ésta 15 minutos antes y después de la administración del ibuprofeno (8).

Puede requerirse un segundo ciclo de tratamiento, terapéutica farmacológica alternativa o cirugía si el conducto arterioso no se cierra o vuelve a abrirse después de la farmacoterapia inicial.

Algunos autores recomiendan la administración de furosemida tras cada dosis de indometacina para evitar los efectos adversos de este fármaco sobre el riñón. Sin embargo, la furosemida incrementa la producción de prostaglandinas en el riñón y, por tanto, la respuesta al tratamiento farmacológico podría disminuir.

Cardiopatías adquiridas

KAWASAKI

El tratamiento durante la fase aguda va dirigido a reducir los procesos inflamatorios del miocardio y las arterias coronarias. Una vez pasada esta fase el objetivo es disminuir el riesgo de trombosis coronaria.

El paciente debe guardar reposo absoluto en cama durante la fase aguda.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

La dosis inicial es de 80-100 mg/kg/día en cuatro dosis hasta 4 días posteriores a la desaparición de la fiebre, momento en el cual se reduce la dosis a 3-5 mg/kg/día. Para prevenir el síndrome de Reye, si el paciente presenta exposición a varicela o gripe, puede sustituirse por dipiridamol (2-3 mg/kg 2-3 veces/día). De todas maneras se recomienda vacunar contra la gripe.

INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Se administran a razón de 2 g/kg en dosis única infundido lentamente (de 10 a 12 horas). Su eficacia es dudosa si se realiza tras el décimo día desde la aparición de los síntomas.

Los pacientes que no mejoren o recaigan han de recibir una nueva dosis de inmunoglobulinas. Aún está por aclarar si los corticoides y la ciclosporina van a formar parte de la terapéutica de estos pacientes.

Un tratamiento correcto en la fase aguda disminuye la tasa de afectación cardíaca de un 20% a menos de un 5%.

Dependiendo de la gravedad y la extensión de la enfermedad, al tratamiento con antiagregantes plaquetarios (que debe ser continuado y a largo plazo) puede añadirse tratamiento con anticoagulantes orales (para mantener un INR entre 2 y 3).

En los pacientes con obstrucción coronaria confirmada por coronariografía ha de considerarse añadir al tratamiento antagonistas del calcio para reducir el consumo miocárdico de oxígeno (9).

MIOCARDITIS

El objetivo inicial del tratamiento es estabilizar al paciente controlando el fallo cardíaco y las arritmias y se establece en función del agente causal (infeccioso, tóxicos, fármacos, etc.) y del grado de disfunción cardíaca. En general la terapia inicial puede incluir agentes inotrópicos positivos, diuréticos, antihipertensivos, antiarrítmicos, digoxina, anticoagulantes y β -bloqueantes; todos se utilizan como se verá más adelante (ver fallo cardíaco y arritmias). Si se aísla un agente infeccioso (sea bacteriano, vírico o fúngico) se debe instaurar la terapia dirigida correspondiente.

Gran parte del daño que sufre el miocito lo causa la propia respuesta inmune del paciente, por lo que se han estudiado terapias con inmunosupresores, aunque sigue habiendo cierta controversia al respecto. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg/día) es el más usado y ha demostrado aumentar la supervivencia. El empleo de otros inmunosupresores como los corticoides resulta aún más controvertido y suele reservarse para pa-

cientes con enfermedad autoinmune sistémica (10, 11).

PERICARDITIS

Su tratamiento farmacológico se basa en el empleo de antiinflamatorios y corticoides. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la etiología de la pericarditis es muy variable y debe tratarse también con antibióticos si se trata de una pericarditis purulenta o coloides e inotropos en el caso de que la pericarditis curse con taponamiento cardíaco.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

Son los siguientes:

- AINE: se administran durante un mínimo de 2 semanas y se retiran paulatinamente. Los más utilizados son el ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día en 3-4 dosis durante un mínimo de 2 semanas), el ibuprofeno (10-20 mg/kg/día en 3-4 dosis) y la indometacina (1-3 mg/kg/día en 3-4 dosis, con una dosis máxima de 100 mg/día).
- Colchicina: puede usarse en monoterapia o asociada a un AINE. Parece ser el medicamento de elección en el tratamiento de la pericarditis recidivante. La dosis inicial recomendada es de 0,02 mg/kg/día y puede aumentarse según la tolerancia digestiva hasta un máximo de 1-2 mg/día. La duración del tratamiento puede variar entre 6 y 18 semanas.
- Corticoides: pueden estar indicados en caso de dolor intenso o fiebre alta persistente a pesar del tratamiento con AINE. El corticoide de elección es la prednisona (1-2 mg/kg/día). Generalmente basta con 5-7 días de tratamiento. En caso necesario puede prolongarse durante 2-4 semanas. La retirada debe ser progresiva.

TRATAMIENTO DE LA PERICARDITIS PURULENTA

Es necesario comenzar con antibioterapia de amplio espectro hasta determinar el germen y comenzar la antibioterapia dirigida. Se pueden emplear cloxacilina (12,5-25 mg/kg 4 veces/día) o vancomicina (40 mg/kg/día en cuatro dosis)

más cefotaxima (50-180 mg/kg c/4-6 horas) o ceftriaxona (20-80 mg/kg/día) durante 4-6 semanas. De esta manera se cubren las infecciones por *S. aureus*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Una vez obtenido el antibiograma se comienza la antibioterapia dirigida:

- *S. aureus*: vancomicina 40 mg/kg/día durante 3 semanas.
- Neumococo, meningococo o estreptococo: el tratamiento de elección consiste en 150.000 UI/kg/día de penicilina G dividido en cuatro dosis. En caso de resistencia a penicilinas se usa vancomicina.

TRATAMIENTO DE LA PERICARDITIS CON TAPONAMIENTO CARDÍACO

En este caso es beneficiosa la infusión rápida de líquidos, cristaloides o coloides (20 ml/kg) previa a la pericardiocentesis.

También se utilizan fármacos inotrópicos, como la dopamina, dobutamina y adrenalina, más oxigenoterapia (10, 12).

ENDOCARDITIS

El tratamiento farmacológico consiste en el empleo de antibióticos bactericidas por vía intravenosa. Generalmente se inicia una vez conocido el germen responsable y debe durar 4-8 semanas.

Si no se dispone de antibiograma hay que tener en cuenta lo siguiente:

- Las endocarditis sobre válvula nativa con curso agudo generalmente son estafilocócicas y las de curso subagudo estreptocócicas.
- Las endocarditis precoces sobre prótesis valvulares (menos de 12 meses tras la cirugía) normalmente las produce *S. epidermidis* y las tardías tienen un espectro similar a las originadas sobre válvula nativa.
- La endocarditis por microorganismos gram negativos del grupo HACEK se tratan con

ceftriaxona (100 mg/kg/día) durante 4 semanas.

Las recomendaciones de tratamiento propuestas por la Academia Americana de Pediatría son las siguientes:

- Endocarditis por *S. viridans*, *S. bovis* o *Enterococcus* sp:
 - Estreptococos sensibles a penicilina (CMI < 0,1 mcg/ml): 50.000 UI/kg/6 horas de penicilina G o 100 mg/kg/día de ceftriaxona durante 4 semanas.
 - Estreptococos relativamente resistentes a penicilina (CMI > 0,1-0,5 mcg/ml): 50.000 UI/kg/4 horas de penicilina G o 100 mg/kg/día de ceftriaxona durante 4 semanas añadiendo 1 mg/kg/8 horas de gentamicina 2 semanas.
 - Estreptococos resistentes a penicilina (CMI > 0,5 mcg/ml), *S. viridans*, *Enterococcus* o *Abiotrophia* sp.: 50.000 UI/kg/4 horas de penicilina G añadiendo 1 mg/kg/8 horas de gentamicina durante 4-6 semanas.

La alternativa en pacientes alérgicos a β -lactámicos es la vancomicina (40 mg/kg/día dividido en 2-3 dosis).

- Endocarditis causada por *Staphylococcus*:
 - Sin prótesis y gérmenes susceptibles a meticilina: se trata con 50 mg/kg/6 horas de nafcilina u oxacilina durante 6 semanas añadiendo 1 mg/kg/8 horas de gentamicina de 3 a 5 días. En pacientes alérgicos a β -lactámicos o microorganismos resistentes se emplea vancomicina.
 - Con prótesis y gérmenes sensibles a meticilina: 50 mg/kg/6 horas de nafcilina u oxacilina más 20 mg/kg/8 horas de rifampicina durante 6 semanas más

3 mg/kg/8 horas de gentamicina durante 2 semanas. En pacientes alérgicos a β -lactámicos o microorganismos resistentes se utiliza vancomicina (40 mg/kg/día c/6-8 horas) más rifampicina (20 mg/kg/día c/12 horas) más gentamicina (3 mg/kg/8 horas).

Una vez iniciado el tratamiento se debe vigilar diariamente la aparición de signos de IC, arritmias, bloqueos de la conducción o fenómenos embólicos.

Las endocarditis con cultivo negativo deben tratarse durante 4-6 semanas con vancomicina (40 mg/kg/día en 2-3 dosis) más gentamicina (3 mg/kg/día dividido en 3 dosis).

En el caso de gérmenes resistentes a vancomicina (*Staphylococcus* sp. o *Enterococcus* sp.) el linezolid (30 mg/kg/día en 3 dosis) es una buena alternativa.

Las endocarditis micóticas tienen mal pronóstico y la mayoría precisa tratamiento quirúrgico. El fármaco de primera elección es la anfotericina B (2,5-5 mg/kg 1 vez/día durante 6 semanas). Algunos autores recomiendan añadir 5-fluorocitosina (100 mg/kg/día en 4 dosis), que actúa sinérgicamente con la anfotericina y penetra mejor en las vegetaciones. El fluconazol (niños > 4 semanas: 6-12 mg/kg/día; niños de 2-4 semanas: 6-12 mg/kg/48 horas; niños < 2 semanas: 6-12 mg/kg/72 horas) puede ser útil en el caso de hongos susceptibles.

De especial importancia en niños con enfermedad cardíaca es la profilaxis antibiótica antes de realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos que puedan inducir bacteriemias. El antibiótico de elección varía en función del procedimiento y del área afectada. Se recomienda administrar el fármaco 1 hora antes del procedimiento y no más de 6 horas después para lograr concentraciones terapéuticas del antibiótico antes de la bacteriemia y evitar así resistencias (13-15).

FIEBRE REUMÁTICA

Los objetivos del tratamiento son la eliminación del germen (con el uso de antibióticos) y controlar la inflamación para prevenir posibles secuelas (con fármacos antiinflamatorios).

El tratamiento antibiótico se lleva a cabo con penicilinas:

- Penicilina-benzatina: 600.000 UI i.m. para pacientes cuyo peso sea inferior a 30 kg o 1.200.000 UI si el peso es mayor de 30 kg.
- Penicilina V: 125 mg/12 horas v.o. durante 10 días en pacientes de menos de 30 kg o 250 mg/12 horas si pesa más de 30 kg.

La alternativa para pacientes alérgicos es la eritromicina (40 mg/kg/día v.o. durante 10 días).

De especial importancia es la profilaxis secundaria para la prevención de las recaídas tras un primer ataque de FR aguda. Los fármacos empleados son los mismos (1.200.000 UI i.m. de penicilina-benzatina durante 3 semanas, 250 mg/12 horas v.o. de penicilina V o 250 mg/12 horas v.o. de eritromicina en pacientes alérgicos). Otra opción consiste en 0,5 g/ 24 horas de sulfadiazina en pacientes de menos de 30 kg o 1 g/24 horas si pesan más de 30 kg.

La duración del tratamiento profiláctico debe ser de 5 años desde el último brote o hasta los 20 años. En pacientes con carditis es de por vida.

El tratamiento con antiinflamatorios varía en función de las manifestaciones del paciente:

- En casos de artritis moderada o grave y/o carditis leve sin acromegalia ni IC el tratamiento se lleva a cabo con salicilatos a 75-100 mg/kg/día divididos en cuatro tomas durante 2 semanas y posteriormente 60-70 mg/kg/día durante 4-6 semanas.
- Si el paciente presenta carditis moderada o grave con cardiomegalia, pericarditis o IC el

tratamiento de elección es la prednisona (1-2 mg/kg/día) durante 2 o 3 semanas y posteriormente 60-70 mg/kg/día de salicilatos durante 4-8 semanas.

Además del tratamiento farmacológico es necesario el reposo en cama, indispensable durante la fase aguda, especialmente si hay carditis (16, 17).

MIOCARDIOPATÍAS

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Para evitar que el paciente llegue a una situación de IC se utilizan fármacos como los β -bloqueantes y los antagonistas de los canales de calcio:

- Propranolol: inicialmente 0,01-0,1 mcg/kg i.v. y se pasa a 1-4 mg/kg/día v.o. divididos en 3-4 dosis.
- Atenolol: 0,1-0,3 mg/kg/día v.o. en 1-2 tomas.
- Verapamilo: su uso no está recomendado en neonatos. En niños mayores de 1 año hay que empezar con una dosis de 0,1-0,2 mg/kg i.v., que se puede repetir a los 30 minutos. Las dosis de mantenimiento por vía oral oscilan entre 3 y 8 mg/kg/día dividido en cuatro tomas.
- Amiodarona: se puede administrar en niños que presentan taquiarritmias (ver el apartado sobre las arritmias).

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

El tratamiento está dirigido a controlar la IC subyacente y, por lo tanto, se trata con los mismos fármacos (ver el apartado sobre la insuficiencia cardíaca). Además, es muy importante realizar profilaxis antibiótica de endocarditis en pacientes que vayan a someterse a procedimientos con riesgo de causar bacteriemia.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

Su tratamiento es sintomático y no ha demostrado beneficios a largo plazo. Se utilizan diuréticos para disminuir la congestión venosa (deben emplearse con precaución ya que algu-

nos pacientes requieren altas presiones de llenado ventricular y su utilización puede empeorar su situación clínica) y anticoagulantes para prevenir las complicaciones tromboembólicas.

Arritmias

TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR

Hay que valorar muy bien la relación beneficio/riesgo y tener en cuenta los efectos de cada fármaco antes de decidir el tratamiento para prevenir nuevas crisis.

En las taquicardias supraventriculares diagnosticadas en fetos y recién nacidos se utilizan digoxina, β -bloqueantes o ambos y se ha de mantener el tratamiento hasta 1 año de edad. En pacientes menores de 5 años se inicia profilaxis farmacológica tras el primer episodio con digoxina (salvo en el síndrome de Wolff-Parkinson-White por el peligro de provocar fibrilación ventricular) o β -bloqueantes:

- Digoxina: tiene el inconveniente de que tarda unos 30 minutos en iniciar su efecto. Es un glucósido digitálico inhibidor de la enzima Na-K-ATPasa, lo que produce un aumento de la entrada de calcio en las células. Esto se traduce en un incremento de la contractilidad del miocardio, una disminución de la velocidad de conducción y una inhibición del eje renina-angiotensina.

Las dosis de mantenimiento pueden verse en la tabla 1. Para niños menores de 10 años la dosis total debe dividirse y darse dos veces/día. Las

EDAD	DOSIS MANTENIMIENTO mcg/kg/DÍA	
	v.o.	i.v.
Prematuros	5	3-4
RN a término	8-10	6-8
< 2 años	10-12	7,5-9
2-10 años	8-10	6-8
> 10 años	0,125-0,5 (mg)	0,1-0,4 (mg)

Tabla 1. *Dosificación de la digoxina*

dosis de carga para digitalizar al paciente suelen ser de 3 a 4 veces más elevadas (18).

Es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal y deben vigilarse las posibles interacciones. Además es conveniente vigilar los niveles séricos de digoxina periódicamente, ya que posee un estrecho margen terapéutico.

El rango terapéutico más utilizado es el de 0,8 a 2 ng/ml (19). Por encima de estos valores aparece toxicidad. Algunos autores trabajan con rangos un poco diferentes ($2,8 \pm 1,9$ ng/ml en lactantes y $1,3 \pm 0,4$ ng/ml en niños mayores) (20, 21).

- Sotalol: es un β -bloqueante con efecto antiarrítmico. Actúa prolongando el potencial de acción, lo que alarga el intervalo QT y reduce la conducción en el nodo auriculoventricular. Tiene efecto cronotrópico e inotrópico negativo. Se utiliza a dosis de 2-4 mg/kg/día dividido en dos tomas.
- Amiodarona: es la droga más potente pero su utilización es controvertida en pediatría dada la gran cantidad de efectos adversos no cardiológicos que produce. El tratamiento no debe mantenerse más de 6 meses y en caso de hacerlo hay que realizar determinaciones analíticas periódicas, sobre todo de las funciones hepática y tiroidea, así como exámenes oftalmológicos, y evitar la exposición al sol.

La dosis de carga es de 5 mg/kg en 20 minutos, seguido de 5-15 mg/kg/día en perfusión (22, 23).

- Propafenona: es un antiarrítmico que bloquea canales rápidos de sodio en el músculo cardíaco. La dosis de carga es de 0,3-2 mg/kg en 3-5 minutos seguido de una infusión continua de 4-7 mcg/kg/min.
- Flecainida: inhibe los canales rápidos de sodio prolongando el potencial de acción y ralentizando la repolarización. La dosis de carga por vía intravenosa es de 2 mg/kg en

20 minutos y la de mantenimiento de 0,1-0,25 mg/kg/hora. También puede utilizarse la vía oral: 2-8 mg/kg c/8 horas.

- Trifosfato de adenosina (ATP): actúa enlenteciendo la conducción a través del nodo auriculoventricular y puede interrumpir las vías accesorias de reentrada, incluidas las asociadas al síndrome Wolf-Parkinson-White. Se utiliza a dosis de 0,3-1 mg/kg.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

El tratamiento de elección es la lidocaína en bolo (1 mg/kg) seguido de una perfusión continua de 20-50 mcg/kg/min.

En casos de taquicardia ventricular por intoxicación digitalica el tratamiento debe ser con fenitoína (2-4 mg/kg).

En cuanto a la prevención de las recurrencias, se realiza con β -bloqueantes (propranolol si la función ventricular es normal o sotalol 2-4 mg/kg/día v.o. dividido en 2 dosis), procainamida (3-6 mg/kg en 5 minutos seguido de una perfusión continua de 20-80 mcg/kg/min) o amiodarona (5 mg/kg i.v. durante 20-30 minutos seguido de 5-15 mcg/kg/min en infusión continua; 5 mg/kg v.o. 2-3 veces/día durante 5 días seguido de una única dosis de 5 mg/kg/día) (22).

FIBRILACIÓN VENTRICULAR

El tratamiento de elección es la cardioversión, pero si no es eficaz puede utilizarse lidocaína (1 mg/kg).

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR COMPLETO

El tratamiento debe hacerse con atropina (0,001 mg/kg) seguida de una infusión continua de isoproterenol de 0,05-0,5 mcg/kg/min. Si esto no es efectivo se recurre a la implantación de un marcapasos (18, 24, 25).

Insuficiencia cardíaca

Los tratamientos de la IC aplicados en pediatría se basan en estudios realizados en adultos

y tanto las causas de la IC como los mecanismos de adaptación del organismo son diferentes a las de aquéllos. Además, no hay conclusiones o resultados de "medicina basada en la evidencia" ya que no se han hecho estudios randomizados, doble-ciego, controlados por placebo (26).

El objetivo del tratamiento de la IC es mejorar la perfusión tisular, lo cual incluye reducir la precarga (diuréticos), aumentar la contractilidad (digoxina), disminuir la poscarga (IECA), mejorar el aporte de oxígeno (evitando la anemia) y mejorar la nutrición (dieta hipercalórica).

Además, los medicamentos como los IECA y los β -bloqueantes pueden evitar la progresión de la disfunción miocárdica e incluso mejorar la función cardíaca a largo plazo (27):

- Digoxina: está indicada en el fallo cardíaco asociado a función sistólica reducida. Sus propiedades y dosificación habitual ya se han discutido en el apartado anterior.
- Diuréticos: se utilizan para disminuir los efectos de la sobrecarga de fluido que se produce en la IC:
 - Diuréticos de asa: actúan en el asa ascendente de Henle y el túbulo renal distal aumentando la excreción de agua, potasio, sodio, cloro, magnesio y calcio. La furosemida es el más utilizado debido a su rapidez de acción. Dosis: 1-2 mg/kg v.o. c/ 12 horas hasta un máximo de 4 mg/kg/día; 1 mg/kg i.v. 3-4 veces/día; o en infusión continua de 1-4 mg/kg/día. Puede aumentar la toxicidad de la digoxina al producir hipopotasemia. Además, activa el eje renina-angiotensina-aldosterona provocando vasoconstricción, por lo que se recomienda asociarle un IECA.
 - Diuréticos tiazídicos: actúan en el túbulo contorneado distal incrementando la excreción de agua, sodio, potasio y cloro. Se usan junto con furosemida en casos graves de IC. La dosis habitual de hidroclorotiazida es de 2 mg/kg/día dividido en dos tomas.
- Antagonistas de la aldosterona: compiten con la aldosterona en los receptores del túbulo distal y aumentan la excreción de sodio y agua sin incrementar la de potasio. La espironolactona se utiliza a dosis de 1-3 mg/kg/día dividido en dos dosis para neonatos y de 1,5-3,5 mg/kg/día dividido en 1-4 dosis en niños mayores. El principal efecto secundario es la hiperpotasemia. La eplerenona produce menos efectos adversos. Puesto que son ahorradores de potasio, es importante evitar sus suplementos.
- IECA: al bloquear el eje renina-angiotensina producen una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, lo que disminuye la poscarga, facilitando de esta manera la función cardíaca. Se consideran fármacos de primera línea siempre que la IC no se deba a una lesión obstructiva. Su utilización se basa en estudios observacionales. Los más usados son el enalapril (0,1-0,5 mg/kg 2 veces/día) y el captopril (se comienza con 0,1 mg/kg y se va aumentando hasta 0,5-1 mg/kg 3 veces/día). El lisinopril y el ramipril se han empleado en niños como antihipertensivos pero su dosificación en la IC aún no está bien definida. Hay que vigilar los niveles de potasio si se usan asociados a espironolactona y ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Hidralazina: es un vasodilatador periférico que produce la relajación del músculo liso vascular. No induce hiperpotasemia ni debe ajustarse en la insuficiencia renal. Dosis: 0,75-5 mg/kg/día dividido en cuatro dosis.
- β -bloqueantes: previenen de los efectos negativos resultantes de la activación crónica del sistema nervioso simpático que se produce en la IC. Son útiles en el tratamiento de IC refractaria al tratamiento con diuréticos, vasodilata-

dores y digoxina. El metoprolol se utiliza a dosis de 0,2-1 mg/kg/día dividido en dos tomas y el propranolol a 1-2 mg/kg/día dividido en tres tomas. El carvedilol (0,1-1 mg/kg/día) es un β -bloqueante no cardioselectivo que tiene, además, propiedades vasodilatadoras y antioxidantes adicionales (18, 28).

Hipertensión arterial

Antes de comenzar la terapia farmacológica deben probarse medidas no farmacológicas, como cambios en la dieta (disminuir la ingesta de sal), pérdida de peso y fomento del ejercicio físico. Estas medidas por sí solas pueden ser suficientes para disminuir las cifras de presión sanguínea. Si no lo son, han de mantenerse igualmente durante el tratamiento farmacológico.

El tratamiento con fármacos antihipertensivos debe iniciarse en pacientes con hipertensión sintomática, daño hipertensivo de órgano diana, hipertensión secundaria o diabéticos (tipos I o II) (29).

Actualmente existen pocos estudios de calidad sobre la seguridad y eficacia de los fármacos antihipertensivos en pediatría y mucho menos aún estudios comparativos entre ellos. Hasta que haya más datos disponibles y basándose en su experiencia de uso, parece razonable considerar agentes de primera línea los diuréticos, β -bloqueantes, IECA, antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) y bloqueantes de los canales del calcio.

El tratamiento debe iniciarse con un agente en monoterapia y a la menor dosis posible y se puede aumentar la dosis a las 4 u 8 semanas si es necesario. Como muchos de los niños que requieren un tratamiento antihipertensivo tienen algún grado de insuficiencia renal, los fármacos más utilizados suelen ser los que inhiben el eje renina-angiotensina, como los IECA o los ARA-II en caso de intolerancia a los anteriores. Los diuréticos de asa, como la furosemida, constituyen una opción interesante en niños con insuficiencia renal crónica avanzada o IC y sobrecarga de volumen.

FÁRMACO	DOSIS (mg/kg/DÍA)	FRECUENCIA
Diuréticos		
Amilorida	0,4-0,6	od
Clortalidona	0,3	od
Furosemida	0,5-2	od-bid
Hidroclorotiazida	0,5-1	od
Espironolactona	1	od-bid
β-bloqueantes		
Atenolol	0,5-1	od-bid
Metoprolol	0,5-2	od-bid
Labetalol	1-3	bid
Propranolol	1-2	bid-tid
Bloqueantes de los canales del calcio**		
Amlodipino	0,06-0,3	od
Felodipino	2,5	od
Nifedipino	0,25-0,5	od-bid
IECA		
Captopril	0,3-0,5	bid-tid
Enalapril	0,08-0,6	od-bid
Fosinopril	0,1-0,6	od
Lisinopril	0,08-0,6	od
Ramipril	2,5-6	od
ARA-II		
Candesartán	0,16-0,5	od
Irbesartán	4-5	od
Losartán	0,7-1,4	od
Valsartán	2	od
Otros		
Clonidina	0,005-0,025	tid-qid
Prazosina	0,05-0,1	bid-tid
Hidralazina	0,75-1	qid
Minoxidil	0,1-1	od-bid

Tabla 2. Dosis de los fármacos utilizados como antihipertensivos (18, 29). Od = 1 vez/día; bid = 2 veces/día; tid = 3 veces/día; qad = 4 veces/día

Si no logra controlarse la tensión sanguínea con un solo agente se puede probar con la combinación de dos añadiendo otro con un mecanismo de acción complementario a la menor dosis posible.

En muchos casos será un diurético, ya que puede potenciar el efecto de los IECA y ARA-II, así como contrarrestar la sobrecarga de fluidos producida por los vasodilatadores (30).

Las dosis de los diferentes fármacos antihipertensivos pueden verse en la tabla 2.

- β -bloqueantes: este grupo fue de los primeros en incluirse en las recomendaciones para el tratamiento de pacientes hipertensos pediátricos. Aun así, los datos disponibles de su empleo en niños son limitados incluso para el propranolol, que ha demostrado ser efectivo y seguro en niños en el tratamiento de diferentes enfermedades cardíacas, si bien resulta difícil extrapolar estos resultados al tratamiento de la hipertensión. Lo mismo puede decirse para el metoprolol y el atenolol. Los datos sobre la utilización de bisoprolol, carvedilol o labetalol en niños son extremadamente escasos.
- Antagonistas de los canales del calcio: se han usado ampliamente para el tratamiento de la hipertensión tanto en adultos como en niños. Se han publicado revisiones detalladas de su uso como antihipertensivos en niños (31). Los menos estudiados en niños y los menos usados para tratar la hipertensión son el verapamilo y el diltiazem (calcioantagonistas no dihidropiridínicos).
 - De las dihidropiridinas la que cuenta con mayor experiencia de uso es el nifedipino de liberación inmediata para el tratamiento de la hipertensión grave aguda. Pero ya no se recomienda para esta aplicación debido a la facilidad con la que causa hipotensión. Las preparaciones de liberación sostenida de nifedipino (así como las de felodipino) parecen una alternativa, pero plantean problemas de dosificación en niños. También se ha probado el isradipino, que parece eficaz y bien tolerado, aunque se necesitan más estudios.
 - El amlodipino es el fármaco más prometededor de este grupo por su rápido comienzo de acción y larga duración. Ha demostrado ser un antihipertensivo efectivo que reduce tanto la presión sanguínea sistólica como la diastólica. La incidencia de edemas de los miembros inferiores parece ser inferior en niños que en adultos, aunque éstos necesitan dosis mayores (en mg/kg) para controlar las tensiones.
- IECA: el captopril es el fármaco de este grupo más estudiado en niños. Ha demostrado ser eficaz y seguro, pero por su corta duración de acción lo han desplazado otros fármacos del grupo. De los IECA de mayor duración de acción se han publicado resultados de eficacia para enalapril, lisinopril y fosinopril. Tanto enalapril como lisinopril demostraron reducir la presión sanguínea de manera dosis-dependiente formulados como suspensión extemporánea pero no el fosinopril, aunque es probable que sea por problemas de diseño de los estudios (dosis demasiado altas).
 - El ramiprilo se ha estudiado sobre todo en niños con insuficiencia renal crónica y ha demostrado reducir tanto la presión sanguínea como la proteinuria (32).
- ARA-II: el losartán es el más antiguo y el primero en ser estudiado en niños y adolescentes. Ha demostrado reducir significativamente y de manera dosis-dependiente la presión sanguínea diastólica a corto plazo en niños hipertensos.
 - También se han estudiado candesartán, irbesartán y valsartán. Hay que destacar que solamente candesartán y valsartán se estudiaron en niños menores de 6 años y valsartán, aunque redujo de manera significativa las cifras de presión sanguínea, no consiguió demostrar efecto dosis-dependiente en este grupo de pacientes.
 - Los estudios con irbesartán han arrojado resultados dispares en cuanto a su eficacia (32).
- Otros agentes antihipertensivos: aún no se han publicado estudios pediátricos sobre el manejo de la hipertensión con diuréticos (excepto un pequeño estudio con clortalidona),

vasodilatadores, α -bloqueantes o agonistas α -2 a nivel central (clonidina) a pesar de que existe una amplia experiencia de uso de todos estos agentes en niños.

– Los diuréticos se han empleado mucho para tratar los edemas en pacientes pediátricos pero existe poca evidencia de su eficacia como antihipertensivos. Se sabe, por ejemplo, que las tiazidas a dosis elevadas no afectan de manera importante a la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos se ve aumentada (32).

Hipertensión pulmonar

El objetivo de su tratamiento consiste en disminuir la presión arterial pulmonar y aumentar así el rendimiento cardíaco. Para evitar lesiones trombóticas vasculares es importante utilizar como medidas de apoyo anticoagulantes orales. Como última alternativa debe plantearse el trasplante de pulmón en pacientes que presentan una HTP intratable o en aquellos con lesiones anatómicas (27):

- Bosentán: es un antagonista competitivo de la endotelina. Actúa bloqueando sus receptores en endotelio y músculo liso vascular, lo que produce vasodilatación y una disminución de la resistencia vascular pulmonar. Hay que vigilar sus interacciones con inhibidores e inductores del citocromo P450, inhibidores del CYP3A4 y los sustratos del CYP2C8/9.
- Se administra por vía oral y la dosis debe ajustarse para la edad y el peso, como se indica en la tabla 3.

PESO	DOSIS
< 10 kg	15,7 mg/12 horas
10-20 kg	31,5 mg/12 horas
20-40 kg	62,5 mg/12 horas
> 40 kg	125 mg/12 horas

Tabla 3. *Dosificación del bosentán en niños (33, 34)*

- Antagonistas de los canales de calcio: han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes pediátricos con test vasodilatador positivo. Se suelen utilizar por vía oral el nifedipino (30-240 mg/día) y el diltiazem (190-900 mg/día). Las formulaciones de liberación prolongada pueden administrarse 1 o 2 veces/día (35, 36).
- Prostanoides: el epoprostenol es un metabolito del ácido araquidónico y una prostaglandina natural (PGI₂). Se comporta como un potente vasodilatador del lecho arterial pulmonar y sistémico de acción directa. Además, inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación del músculo liso vascular. El epoprostenol se reserva para los pacientes más graves debido a que debe administrarse en perfusión continua por vía central por su corta vida media. La dosis óptima en niños no está bien definida. Se empieza con una dosis de 2-10 ng/kg/min y se va incrementando hasta que sea efectiva o aparezcan efectos adversos. Produce tolerancia, por lo que los incrementos de dosis son frecuentes (37). Como efecto adverso cabe destacar el dolor mandibular.
- El iloprost es un análogo de la prostaciclina utilizado por vía inhalatoria que ha demostrado su eficacia en adultos y niños con HTP asociada a CC y en neonatos con HTP persistente. Actualmente no está aprobado su uso en pediatría pero se administra como medicación compasiva en pacientes con test vasodilatador negativo. Su administración conjunta con sildenafil potencia los efectos de ambos fármacos (38).
- Inhibidores de la fosfodiesterasa: el sildenafil actúa incrementando las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) al inhibir la fosfodiesterasa tipo 5, ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima (cuerpos cavernosos y pulmón). Su biodisponibilidad oral lo

convierte en una nueva alternativa terapéutica muy atractiva, además de que posee un perfil de efectos adversos muy favorable. Está contraindicado cuando se administra concomitantemente con dadores de óxido nítrico o nitratos en cualquier forma debido a que potencia sus efectos hipotensores. En el ámbito pediátrico sigue siendo de uso pasivo. Se ha propuesto una dosis de 0,5-2 mg/kg 4 veces/día (39).

- Óxido nítrico: se utiliza por vía inhalatoria debido a su potente efecto vasodilatador, en la HTP del neonato y en el postoperatorio de cardiopatías que cursan con HTP. Su papel en el tratamiento a largo plazo de la HTP no está claro (40).

Síncope

En el neurocardiogénico generalmente es suficiente con explicar bien al paciente y a los padres cómo se produce y su benignidad y no se precisa ningún tipo de medicación (41).

Es importante aconsejar un buen grado de hidratación, así como evitar las dietas hiposódicas. Se recomienda realizar ejercicio, pero no de forma extenuante (42).

Únicamente en el caso de recurrencia frecuente se estudiará la conveniencia de tratamiento farmacológico para tratar la etiología del síncope:

- Mineralcorticoides: actúan provocando expansión del volumen sanguíneo. Se utiliza la fludrocortisona (inicio con 0,05-0,1 mg/día hasta un máximo de 1 mg/día).
- β -bloqueantes: bloquean la hiperactividad simpática en el síncope vasovagal. Por su cardioselectividad y facilidad de uso el más utilizado es el atenolol (1-2 mg/kg/día) (43).

Hipercolesterolemia

El objetivo inicial de su tratamiento es la reducción de los valores de lípidos plasmáticos por debajo de las cifras de partida. Para pacientes con LDL límite (de 110 a 129 mg/dl) lo

ideal es alcanzar valores inferiores a 110 mg/dl. En los pacientes con cifras de LDL iguales o superiores a 130 mg/dl el objetivo mínimo es la reducción a valores inferiores a 130 mg/dl, aunque lo ideal es lograr una disminución por debajo de 110 mg/dl.

El abordaje no farmacológico incluye tratamiento dietético, actividad física adecuada y estilos de vida saludables. El tratamiento farmacológico está indicado para los niños de edad igual o superior a 10 años que, tras haber seguido el tratamiento dietético de forma estricta durante un período de 6 a 12 meses, se encuentren en alguna de las siguientes situaciones:

- Valores de LDL iguales o superiores a 190 mg/dl.
- Valores de LDL iguales o superiores a 160 mg/dl asociados a una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular precoz o a dos o más factores de riesgo cardiovascular, a pesar de haber intentado controlarlos de forma enérgica. Estos factores pueden ser el tabaquismo, la HTA, valores de HDL inferiores a 35 mg/dl, la obesidad y el sedentarismo.
- Valores de LDL iguales o superiores a 130 mg/dl asociados a diabetes mellitus.

En caso de valores de LDL extremadamente elevados (> 450 mg/dl) debe considerarse adelantar el inicio del tratamiento farmacológico a los 8 años (44, 45):

- Resinas de intercambio iónico: hasta el momento han sido los fármacos de elección. Son dos, la colestiramina y el colestipol. Actúan en el intestino interrumpiendo el ciclo enterohepático e impidiendo la reabsorción de colesterol y ácidos biliares. La dosis de inicio es de 4 a 5 g/día y puede aumentarse hasta 20 g/día. Debido tanto a su mal sabor como a sus efectos secundarios (estreñimiento, meteorismo y dolor cólico) han mostrado un cumplimiento pobre, por lo que

ahora se prefieren las estatinas. También pueden elevar las concentraciones de triglicéridos e interferir en la absorción de vitaminas liposolubles. Otra desventaja es la discreta reducción de las concentraciones de LDL que producen (15-20%) incluso con un buen cumplimiento del tratamiento.

- Estatinas: en los últimos años se han publicado más estudios en niños y adolescentes que documentan la excelente seguridad y efectividad a corto plazo de estos fármacos que los que nunca se hayan realizado con las resinas. A pesar de todo, su incorporación al arsenal terapéutico en pediatría se ha retrasado debido a las dudas sobre sus posibles efectos a largo plazo en niños, dado el papel del colesterol como precursor esteroideo, componente de membranas celulares, de los metabolitos de la vitamina D y de los ácidos biliares, además de como factor primordial en la mielinización y crecimiento cerebral.
 - Se han obtenido resultados alentadores en los ensayos clínicos con estatinas en niños y adolescentes con historia familiar de hipercolesterolemia grave. Hasta el momento se han empleado seis estatinas en la población infantil (lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina), aunque la FDA sólo ha aceptado cuatro (lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina) para uso pediátrico. Según los estudios son muy eficaces para reducir las concentraciones tanto del colesterol como del LDL. Las más importantes se han observado con el uso de la atorvastatina (10-40 mg/día). Uno de los interrogantes cuando se utilizan estatinas en niños es saber cuál es la dosis adecuada. Habitualmente suele comenzarse con la más baja utilizada en adultos, elevándola progresivamente hasta alcanzar las concentraciones de LDL deseadas.
 - En cuanto a los efectos adversos, no se han publicado casos de miositis, miopa-

tías o rabdomiólisis. Se han encontrado algunos casos de elevaciones asintomáticas de la creatinfosfocinasa y de las enzimas hepáticas, que han revertido con un descenso de las dosis de la medicación sin necesidad de suspender el tratamiento. Tampoco se han encontrado trastornos del crecimiento, del desarrollo puberal ni del metabolismo de las vitaminas (44, 46).

- Ezetimiba: recientemente se ha visto que la asociación de este inhibidor de la absorción intestinal de colesterol con estatinas permite reducir la dosis de éstas. Esta práctica ha demostrado una disminución adicional del 20% en las concentraciones de LDL.
- Otros: el ácido nicotínico o niacina se ha utilizado en niños pero con pobres resultados y una alta incidencia de efectos adversos.
 - Los fibratos tampoco están autorizados en la población pediátrica. Se reservan para pacientes con hipertrigliceridemia grave que presentan riesgo de pancreatitis.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

La atención farmacéutica en el paciente pediátrico, al igual que en el adulto, debe encaminarse a proporcionar la mejor opción terapéutica teniendo en cuenta las características de cada paciente. En pediatría hay que considerar siempre las diferencias de esta población con los adultos (características fisiológicas diferenciales para cada etapa de crecimiento, farmacocinética y farmacodinamia específicas, etc.).

Además, la tasa de posibles episodios de reacciones adversas es tres veces superior en niños que en adultos, lo que hace de la atención farmacéutica una herramienta fundamental en la atención integral de esta población.

Los principales puntos que hay que tener en cuenta en la validación individualizada del tratamiento de un paciente pediátrico son:

- Indicación de los medicamentos para la edad del paciente: la gran mayoría de los medicamentos comentados en este capítulo no tiene autorización para su uso en pediatría. Según el Real Decreto 1015/2009, del 19 de junio, esto implica que se consideran "medicamentos en situaciones especiales" y su utilización será siempre responsabilidad del médico, aunque se permite a los hospitales regular esta práctica mediante la aprobación de protocolos farmacoterapéuticos que deben seguir las recomendaciones de uso que dicte la Agencia Española del Medicamento. El farmacéutico ha de velar para que los medicamentos se utilicen siempre dentro de este marco legal, promoviendo y asesorando en la elaboración de protocolos farmacoterapéuticos que regulen el empleo de los fármacos en pediatría.
- Adecuación de la dosis, pauta y duración del tratamiento en función de peso, superficie corporal, edad y situación clínica: los pacientes pediátricos están sometidos al cambio constante fruto del crecimiento, así como de la maduración de diversos procesos fisiológicos (metabolismo hepático y excreción renal), lo que hace necesario ajustar periódicamente las dosis de los fármacos empleados teniendo en cuenta éstos y otros aspectos. De especial importancia es la monitorización periódica de fármacos con estrecho margen terapéutico, como la digoxina. El rango terapéutico más utilizado es el de 0,8 a 2 ng/ml (19). Por encima de estos valores aparece toxicidad.
- Adecuación de la especialidad farmacéutica: dado que la mayoría de los fármacos descritos en este capítulo aún no dispone de autorización para su uso en pediatría, lo más habitual es que las preparaciones de adultos se presenten a concentraciones y/o dosis fijas demasiado altas para su administración a niños. Además, el crecimiento es

un proceso gradual, lo que implica que la dosis que necesite el paciente se incrementará de la misma manera, haciendo necesaria una forma de dosificación adaptable a sus necesidades. Por todo ello, la formulación magistral se revela como una actividad indispensable en la terapéutica pediátrica al permitir la elaboración de jarabes (fácilmente dosificables) y formas sólidas orales de dosis adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Park M.** *Pediatric cardiology for practitioners*. 5.ª ed. Mosby Elsevier: Filadelfia; 2008.
2. **Nichols DG.** *Critical hearts diseases in infants and children*. 2.ª ed. Mosby Elsevier; 2006.
3. **López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Baltodano Agüero A, Rey Galán C, Núñez Rodríguez A, Lorente Acosta MJ.** *Manual de cuidados intensivos pediátricos*. 3.ª ed. Publi-med; 2009.
4. **Allen H, Driscoll D.** *Moss and adams' heart disease in infants, children and adolescent*. 7.ª ed. Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia; 2008.
5. **Gruoso J.** *Protocolos de la AEP. Cardiología: 32. Manejo de las prostaglandinas en el recién nacido con cardiopatía*. 2005. [Accedido el 1 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/32_prostaglandinas.pdf.
6. **Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabanas F, Fajardo C, et al.** *First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns*. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69: 454-81.
7. **Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macian I, Gutiérrez Laso A.** *Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: review and meta-analysis*. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 309-18.
8. **Takekoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** *Pediatric dosage handbook*. 14.ª ed. Lexi Comp: Ohio; 2008.
9. **Cuenca V.** *Protocolos de la AEP. Cardiología: 23. Enfermedad de Kawasaki*. 2005. [Accedido el 25 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/23_kawasaki.pdf.
10. **Durani Y, Giordano K, Goudie BW.** *Myocarditis and pericarditis in children*. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57: 1281-303.

11. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 278-83.
12. Sagrista Sauleda J, Almenar Bonet L, Angel Ferrer J, Bardaji Ruiz A, Bosch Genover X, Guindo Soldevila J, et al. [The clinical practice guidelines of the Sociedad Española de Cardiología on pericardial pathology]. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 394-412.
13. Berhman RE, Kliegman RM, Johnson HB. Nelson. *Tratado de pediatría. Endocarditis infecciosa*. 16.ª ed. McGraw-Hill-Interamericana: Madrid; 2001.
14. Hoyer A, Silberbach M. Infective endocarditis. *Pediatr Rev*. 2005; 26: 394-400.
15. Valles F, Anguita M, Escribano MP, Pérez Casar F, Pou-sibet H, Tornos P, et al. Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology on endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 1384-96.
16. Carceller-Blanchard A. Acute rheumatic fever. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 1-4.
17. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 21; 268: 2069-73.
18. Working Group on Management of Congenital Heart Diseases in India; Saxena A, Juneja R, Ramakrishnan S. Drug therapy of cardiac diseases in children. *Indian Pediatr*. 2009; 46: 310-38.
19. Jain S, Vaidyanathan B. Digoxin in management of heart failure in children: should it be continued or relegated to the history books? *Ann Pediatr Cardiol*. 2009; 2: 149-52.
20. Hougen TJ. Digitalis use in children: an uncertain future. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000; 12: 37-43.
21. Galdeano JM, Romero C, Artaza O. Protocolos de la AEP. *Cardiología: 34. Insuficiencia cardíaca en pediatría. Plan de actuación en atención primaria*. 2005. [Accedido el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/34_insuficiencia_cardiaca.pdf.
22. Bink-Boelkens MT. Pharmacologic management of arrhythmias. *Pediatr Cardiol*. 2000; 21: 508-15.
23. Paul T, Guccione P. New antiarrhythmic drugs in pediatric use: amiodarone. *Pediatr Cardiol*. 1994; 15: 132-8.
24. Coca A, Álvarez E. Protocolos de la SECIP. *Arritmias en UCIP*. 2010. [Accedido el 25 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://secip.eu/protocolos/21ARRITMIAS12010.doc>.
25. Park MK. *Cardiología pediátrica. Arritmias y trastornos de la conducción auriculoventricular*. 3.ª ed. Elsevier España: Madrid; 2003.
26. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 1313-33.
27. Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR. *Current diagnosis & treatment: pediatrics*. 19.ª ed. The McGraw-Hill Companies: Estados Unidos de América; 2009.
28. Auslender M, Artman M. Overview of the management of pediatric heart failure. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000; 11: 231-41.
29. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27: 1719-42.
30. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2 Suppl 4th Report): 555-76.
31. Flynn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15: 302-16.
32. Flynn JT. Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 58: 111-20.
33. Gilbert N, Luther YC, Miera O, Nagdyman N, Ewert P, Berger F, et al. Initial experience with bosentan (Tracleer) as treatment for pulmonary arterial hypertension (PAH) due to congenital heart disease in infants and young children. *Z Kardiol*. 2005; 94: 570-4.
34. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. [Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 523-66.
35. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999; 99: 1197-208.
36. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001; 86 Suppl 1: 11-3.

37. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 509-24.
38. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
39. Tissot C, Ivy DD, Beghetti M. Medical therapy for pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr.* 2010; 157: 528-32.
40. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation.* 2001; 103: 544-8.
41. Fernández Sanmartín M, Rodríguez Núñez A, Martinon-Torres F, Eiris Punal J, Martinon Sánchez JM. Convulsive syncope: characteristics and reproducibility using the tilt test. *An Pediatr (Barc).* 2003; 59: 441-7.
42. Tanel RE, Walsh EP. Syncope in the pediatric patient. *Cardiol Clin.* 1997; 15: 277-94.
43. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. *Europace.* 2004; 6: 467-537.
44. Morais López A, Lama More RA, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la AEP. Hypercholesterolemia: a therapeutic approach. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70: 488-96.
45. McNeal CJ, Dajani T, Wilson D, Cassidy-Bushrow AE, Dickerson JB, Ory M. Hypercholesterolemia in youth: opportunities and obstacles to prevent premature atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2010; 12: 20-8.
46. Tapia Ceballos L, Picazo Angelin B, Ruiz García C. Use of statins in children. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 385-92.

Asma	360	Tuberculosis pulmonar	370
Introducción	360	Introducción	370
Tratamiento farmacológico	361	Tratamiento farmacológico	372
Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	365	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	373
Bronquiolitis aguda	366	Neumonía adquirida en la comunidad	374
Introducción	366	Introducción	374
Tratamiento farmacológico	366	Tratamiento farmacológico	375
Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	370	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	375
		Bibliografía	377

Los trastornos respiratorios más frecuentes en la infancia son el asma infantil y las infecciones del tracto respiratorio causantes de gripe, bronconeumonías y bronquiolitis (1). Las infecciones respiratorias agudas constituyen la causa más frecuente de consulta en la edad pediátrica y aumenta de manera muy importante durante los meses de invierno. Constituyen la principal causa de absentismo escolar y de hospitalización. Las más comunes son las que afectan al tracto respiratorio superior, pero las ocurridas en el tracto respiratorio inferior concentran más atención por su complejidad, sus complicaciones y su coste sanitario asociado.

ASMA

Introducción

Es una de las enfermedades respiratorias más frecuentes de la infancia. Se caracteriza por diversos síntomas y signos, con una etiología no siempre muy específica.

En cuanto a la definición de asma hay que hacer distinción entre lactantes y niños menores de 3 años o niños mayores de 3 años. En el primero de los casos la presencia de episodios de sibilancia y/o tos puede indicar asma (2).

En niños mayores se define más estrictamente como una enfermedad respiratoria crónica de

origen inflamatorio caracterizada por una hiperreactividad bronquial que puede desencadenarse por diversos estímulos. La sintomatología que caracteriza la enfermedad consiste en episodios de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. Destaca en el proceso la presencia de mediadores de la inflamación. Se produce una obstrucción del flujo aéreo en mayor o menor grado que revierte de modo espontáneo o con tratamiento (3).

En España la prevalencia del asma infantil es del 9-10%. Este dato varía en los distintos grupos de edad, diferenciándose los lactantes, donde la prevalencia es inferior (< 9%), y siendo más elevada al inicio de la edad escolar, entre 3 y 5 años, donde puede incluso superar el 13%.

Dentro de la población infantil asmática, más del 70% presenta síntomas, es decir, la enfermedad es activa.

FACTORES DE RIESGO

Se han descrito los factores que pueden considerarse de riesgo para el desarrollo del asma en el niño:

- Factores genéticos.
- Sexo: el asma es más frecuente en niños varones, con una relación 2:1.

- **Edad:** la mayor incidencia de infecciones respiratorias de origen vírico en los primeros años de vida hace que el asma resulte más frecuente a esta edad.
- **Factores ambientales:** el principal es la exposición a alérgenos. El polen es el alérgeno más habitual en niños asmáticos. En lactantes es más común la alergia a los ácaros.

FACTORES DESENCADENANTES

Los de la crisis asmática son los elementos capaces de actuar sobre la inflamación de las vías aéreas o provocar broncoconstricción. Los más frecuentes son:

- Infecciones respiratorias virales (Rhinovirus, virus respiratorio sincitial [VRS] y virus influenza).
- Inhalación de irritantes inespecíficos: humo del tabaco, compuestos orgánicos volátiles (barnices), emisiones industriales de gases y partículas derivadas del tráfico.
- Cambios meteorológicos extremos.
- Ejercicio físico: es el factor desencadenante de crisis de asma breve más frecuente.
- Emociones extremas.
- Otros agentes: alérgenos alimentarios, colorantes o conservantes o fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y β -bloqueantes.

DIAGNÓSTICO

Debe basarse en la historia clínica del niño, la exploración física y pruebas funcionales.

La historia clínica es el instrumento principal para el médico en el diagnóstico del asma infantil. Los principales síntomas que identifican la enfermedad son tos, disnea y sibilancias, que suelen acompañarse de opresión torácica e intolerancia al ejercicio. Además, es característica la presentación de estos síntomas de modo variable, recurrente y reversible:

- La tos puede ser el único síntoma y resulta característica su periodicidad nocturna.
- Las sibilancias o ruidos respiratorios que se producen en la fase espiratoria constituyen el síntoma físico más característico del asma, sobre todo en niños menores de 3 años.
- La disnea o dificultad para respirar en los niños más pequeños y lactantes se manifiesta por el aumento de los movimientos respiratorios.

PRUEBAS FUNCIONALES

Las respiratorias forman parte del diagnóstico de confirmación. Requieren la colaboración del paciente, por lo que no tienen utilidad en lactantes.

La técnica fundamental es la espirometría basal. Los parámetros principales para el diagnóstico del asma son: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado (FEV) y cociente FEV_1/FVC .

Tratamiento farmacológico

El tratamiento del asma debe dirigirse a la consecución de varios objetivos:

- Eliminar o disminuir los síntomas de la enfermedad.
- Prevenir la aparición de la crisis asmática.
- Evitar los efectos adversos del tratamiento farmacológico.

El empleo de fármacos a la menor dosis eficaz para el control de la enfermedad, así como el menor número de fármacos, permite reducir los efectos secundarios, lo que resulta de relevante importancia en el tratamiento de enfermedades que, como el asma, tienen un carácter crónico (1).

Para un adecuado tratamiento en el niño con asma es necesario en primer lugar un diagnóstico correcto y la clasificación de la gravedad de la enfermedad (tabla 1) (4).

	EXACERBACIONES	SÍNTOMAS CON EJERCICIO	FUNCIÓN PULMONAR
Episódica ocasional	Infrecuentes 1 c/4 o 6 semanas	Sibilancias leves ocasionales tras el ejercicio intenso	FEV ₁ 80% Variabilidad PEF < 20%
Episódica frecuente	Frecuentes > 1 c/4 o 6 semanas	Sibilancias > 1 vez/semana tras el ejercicio moderado	FEV ₁ 80% Variabilidad PEF < 20% Prueba de ejercicio positiva
Persistente moderada	Frecuentes. Síntomas frecuentes intercrisis que afectan a la actividad normal diaria y al sueño	Sibilancias > 1 vez/semana tras el ejercicio mínimo	FEV ₁ > 70-80% Variabilidad PEF > 20 ≥ 30
Persistente grave	Frecuentes. Síntomas continuos. Ritmo de actividad habitual y sueño muy alterados	Sibilancias frecuentes ante un esfuerzo mínimo	FEV ₁ < 70 Variabilidad PEF > 30%

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. En niños menores de 5 años el diagnóstico sólo incluye criterios clínicos.

Tabla 1. *Clasificación clínica de los niveles de gravedad clínica del asma en el niño (GEMA)*

TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO

Los episodios agudos de asma se caracterizan por el aumento de los síntomas.

Tanto los fármacos como sus dosis son variables según la gravedad de la crisis:

- Oxígeno: se emplea en crisis agudas de asma de carácter grave y es obligatorio cuando la SatO₂ resulta inferior al 91%.
- Agonistas β₂-adrenérgicos de corta acción: constituyen la primera línea de tratamiento de la crisis asmática. Son los fármacos más efectivos y con menor incidencia de efectos adversos en la crisis aguda (5). Tienen la acción broncodilatadora más potente. Su acción es rápida; se alcanza su respuesta máxima a los 5-10 minutos de su administración y con una duración de 2 a 6 horas. La acción broncodilatadora se debe a su efecto relajador de la musculatura lisa bronquial. Además, producen un aumento del aclaramiento mucociliar y una disminución de la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mastocitos y basófilos. Los más empleados son los agonistas β₂-adrenérgicos selectivos, pues a dosis terapéu-

ticas carecen de efecto sobre el sistema cardiovascular. Los más utilizados son el salbutamol y la terbutalina. La vía de administración de elección es la inhalada (6). La administración sistémica, intravenosa o subcutánea, presenta efectos cardíacos significativos, aun con el empleo de fármacos selectivos. Por tanto, esta vía se reserva para niños o situaciones en las que la vía inhalada no es posible. El sistema de inhalador presurizado (IP) con cámara espaciadora es tan efectivo como los nebulizadores en el ataque agudo de asma. La dosis varía según la gravedad de la crisis y la respuesta al fármaco. Oscila entre 2 y 10 pulsaciones para el control de la crisis (200-1.000 µg de salbutamol o 1.000-5.000 µg de terbutalina). Inicialmente pueden realizarse dos o tres pulsaciones y las siguientes se espacian 20 minutos hasta controlar el episodio.

- Bromuro de ipratropio: se recomienda su uso en crisis de moderadas a graves, siempre en asociación con β₂-adrenérgicos. Su mecanismo de acción es relajar la musculatura lisa bronquial por acción colinérgica. Se emplea la vía inhalada. La evidencia de su uso en lactantes es limitada (7).

GRAVEDAD DEL ASMA	FARMACOTERAPIA
Episódica ocasional	1. Agonistas β_2 de corta ¹ (a demanda)
Episódica frecuente	1. Glucocorticoide inhalado a dosis bajas 2. Considerar alternativa antagonista de los receptores de leucotrienos
Persistente moderada	1. Glucocorticoide inhalado ² (200-400 $\mu\text{g}/\text{día}$) junto con agonistas β_2 de larga duración inhalado 2. Considerar en algunos casos añadir antagonista de los receptores de leucotrienos
Persistente grave	1. Glucocorticoide inhalado (400-800 $\mu\text{g}/\text{día}$) junto con agonistas β_2 de larga duración inhalado ³ 2. Considerar en algunos casos añadir (si no hay respuesta al tratamiento): • Antagonista de los receptores de leucotrienos ⁴ • Teofilina de liberación retardada 3. Añadir glucocorticoide oral ⁵ (< 10 mg/día) si hay un control clínico insuficiente valorando riesgo-beneficio

Añadir agonistas β_2 de acción corta a demanda como tratamiento de rescate en todos los niveles.

¹ Salbutamol y terbutalina. ² Budesonida, beclometasona y fluticasona (mitad de las dosis de budesonida). ³ Salmeterol y formoterol. ⁴ Montelukast. ⁵ Prednisona, metilprednisolona y deflazacort.

Tabla 2. *Tratamiento farmacológico de mantenimiento en el asma del niño mayor de 3 años*

- Glucocorticoides: se recomienda su uso en el ataque agudo en niños que no respondan de manera rápida o completa a agonistas- β_2 inhalados. La vía de administración de elección en este caso es la oral y no existe evidencia suficiente para su uso inhalado en las crisis agudas (8). Se recomienda su empleo en las crisis moderadas y graves y en las leves si no se consiguen respuestas completas. En los niños incapaces de aceptar la vía oral pueden administrarse por vía inhalatoria o intramuscular. Se emplean en pautas de tratamiento cortas y fármacos de vida media breve: prednisona, metilprednisolona (de acción intermedia) o hidrocortisona (de acción corta), evitando los de acción larga para minimizar los efectos adversos. La dosis recomendada es de 1-2 mg/ kg/día hasta un máximo de 60 mg (prednisona) de 3 a 5 días o hasta la resolución del cuadro. Siempre que la duración sea inferior a 10 días se suspenderá el tratamiento sin reducción de dosis.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

El objetivo fundamental es el control de la enfermedad.

Los fármacos antiasmáticos se clasifican en dos grupos:

- Broncodilatadores o controladores de la sintomatología.
- Antiinflamatorios o controladores de la enfermedad.

Los corticoides inhalados son los fármacos fundamentales en el control del asma. Los agonistas β_2 -adrenérgicos se emplean asociados a corticoides para evitar el aumento de la dosis de éstos cuando la respuesta no es suficiente.

La estrategia de tratamiento consiste en usar una terapia escalonada como tratamiento de mantenimiento (tabla 2).

En el tratamiento hay que diferenciar dos grupos según la edad del niño.

NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS

En este grupo es importante el diagnóstico diferencial con infecciones víricas frecuentes en este grupo de edad:

- Glucocorticoides inhalados: únicamente son útiles en niños con clínica de asma y factores de riesgo de desarrollar la enfermedad.
- Antagonista de los receptores de los leucotrienos (monteleukast): existen pocos trabajos en lactantes. Aunque no en todos los pacientes, ha mostrado eficacia en la reducción de las exacerbaciones producidas por virus y en la disminución de la inflamación en niños atópicos (9). Su mecanismo de acción es inhibir el efecto broncoconstrictor, la hiperrespuesta bronquial, la inflamación y el edema bronquial desencadenado por los leucotrienos por bloqueo de sus receptores. La dosis recomendada es de 4 mg/día v.o. en niños de 6 meses a 6 años y de 5 mg para niños mayores de 6 años.
- Asociación de agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración y glucocorticoides inhalados: no existe suficiente experiencia que avale su uso en niños.

Teofilinas y cromonas: no han demostrado utilidad en lactantes (10).

NIÑOS MAYORES DE 3 AÑOS

A partir de los 3 años la enfermedad comienza a tener un carácter persistente.

Los fármacos empleados son:

- Glucocorticoides inhalados: su eficacia está contrastada en este grupo de edad. Son los medicamentos más eficaces en el tratamiento del asma (11). Poseen una potente acción antiinflamatoria local y pocos efectos sistémicos. Interfieren en la síntesis de mediadores de la inflamación (prostaglandinas y leucotrienos) e inhiben la producción de citocinas. Además hacen la musculatura lisa bronquial más sensible a la acción de los β_2 -adrenérgicos. Su empleo a dosis bajas permite el control de los síntomas de la enfermedad y la disminución de agonistas β_2 -adrenérgicos para el control de las crisis agudas. La budesonida es el más empleado.

La beclometasona y la fluticasona presentan una eficacia similar y escasos efectos a nivel sistémico. Hay que considerar la aparición de efectos adversos asociados a estos fármacos de manera especial, ya que su uso en el tratamiento del asma es de forma crónica.

- β_2 -adrenérgicos de larga duración: se emplean asociados a glucocorticoides inhalados y permiten la reducción de la dosis de glucocorticoides. En el tratamiento de mantenimiento se emplean los de acción larga. El efecto comienza unos 15 minutos tras su administración, es máximo a las 3-4 horas y se prolonga durante unas 12 horas. Los más empleados son el formoterol y el salmeterol. Nunca deben emplearse como medicación de rescate, sino los de acción corta.
- Metilxantinas: la teofilina puede tener utilidad en el asma grave no controlado con corticoides inhalados. No es un tratamiento de primera línea. La teofilina produce broncodilatación por relajación de la musculatura lisa bronquial, aclaramiento mucociliar y actividad antiinflamatoria. Su administración es oral y la existencia de formas retard disminuye las variaciones de concentraciones plasmáticas a lo largo del día. Su efecto es inferior al de los β_2 -adrenérgicos y no resulta aditivo, aunque aumenta la toxicidad al tratamiento.
- Cromonas: el cromoglicato sódico y el nedocromilo parecen no tener beneficios a largo plazo. Su acción es antiinflamatoria local al inhibir la liberación de mediadores de acción inmediata. Se emplean vía inhalatoria y su acción es profiláctica; no pueden utilizarse en presencia de síntomas de la enfermedad. Su acción es inferior a la de los corticoides inhalados.
- Antileucotrienos (monteleukast): su efecto broncodilatador es aditivo al de los β_2 -adrenérgicos y corticoides. Se emplea añadido a ellos en el asma leve o moderada.

EDAD	PREFERENTE	ALTERNATIVA
< 4 años	<ul style="list-style-type: none"> Inhalador presurizado con cámara espaciadora y mascarilla facial 	Nebulizador con mascarilla facial
De 4 a 6 años	<ul style="list-style-type: none"> Inhalador presurizado con cámara espaciadora 	Nebulizador con mascarilla facial
> 5 años	<ul style="list-style-type: none"> Dispensador de polvo seco Inhalador presurizado activado por inspiración Inhalador presurizado con cámara espaciadora 	Nebulizador con boquilla

Tabla 3. *Dispositivos de administración inhalatoria recomendados según la edad del paciente*

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica

El seguimiento y la atención del niño con asma han de realizarse de modo multidisciplinar; se requiere la colaboración de todos los profesionales sanitarios. La educación sanitaria al paciente asmático, y con mayor importancia en la infancia, encaminada al autocontrol, ha demostrado tener una efectividad superior a los cuidados habituales en la enfermedad.

La atención farmacéutica en el niño con asma se centra en dos aspectos fundamentales: en primer lugar, la educación al paciente en el adecuado uso de los sistemas de inhalación y, en segundo, el seguimiento farmacoterapéutico.

La vía inhalatoria es la de primera elección para la administración de fármacos antiastmáticos. Permite la administración de fármacos a bajas dosis directamente sobre las vías respiratorias consiguiendo minimizar los efectos sistémicos del tratamiento. Sin embargo, su principal inconveniente es la dificultad de la técnica de inhalación. Es imprescindible adiestrar al paciente en su manejo y realizar un seguimiento periódico de su uso con el fin de garantizar el adecuado cumplimiento terapéutico (tabla 3).

Los sistemas de administración son:

- IP o aerosol presurizado: contienen el medicamento en suspensión con un gas propelente. Son pequeños y ligeros y administran una cantidad exacta de fármaco. La principal desventaja del IP es que requiere una correcta coordinación entre la pulsa-

ción y la inhalación. No se recomiendan en los niños, pues su efecto se reduce incluso en un 50% por la técnica de administración.

- Cámaras de inhalación: son dispositivos a los que se conectan los IP. No precisan la sincronización entre la inspiración y la administración del aerosol. Además, aumenta la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial. Algunas cámaras incluyen máscaras para facilitar su uso a niños pequeños y lactantes.
- Dispositivos de polvo seco: tampoco requieren coordinación inspiración-pulsación. Pueden emplearse en niños desde los 5-7 años. Son de pequeño tamaño y los resultados similares a cuando se usa cámara espaciadora. Los más utilizados son: Accuhaler, Turbuhaler y Novolizer.
- Nebulizadores: no se emplean a nivel ambulatorio.

En cuanto al seguimiento farmacoterapéutico, el papel del farmacéutico es valorar la necesidad, la efectividad y la seguridad del tratamiento antiastmático. El objetivo consiste en mejorar la calidad de vida del niño con asma (12).

VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

En primer lugar el farmacéutico debe comprobar:

- Que la técnica de administración de la medicación inhalada es correcta.

- El cumplimiento del tratamiento de mantenimiento por parte del paciente.
- Que existen control de todos los factores desestabilizadores de la enfermedad y que el asma está controlada en ausencia de estos agentes.

Una vez confirmado que existe un buen cumplimiento y control de la enfermedad, la eficacia del tratamiento se valora por la frecuencia de aparición de los síntomas del asma: disnea, disnea nocturna, tos y sibilancias.

Además, hay que cuantificar el uso de β_2 -agonistas de acción corta como medicación de rescate. El empleo de esta medicación más de 6 veces/día o más de un envase cada dos meses indica que la enfermedad no está controlada.

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA FARMACOTERAPIA

Se trata de detectar, prevenir y resolver los posibles problemas de salud que puedan ocasionar los medicamentos empleados en el tratamiento del asma (PRM relacionados con la seguridad) (tabla 4) (13). El conocimiento y seguimiento de las reacciones adversas y las precauciones de uso de los fármacos antiastmáticos por parte del farmacéutico permiten prevenir y detectar de modo precoz incidentes relacionados con la seguridad de la farmacoterapia.

BRONQUIOLITIS AGUDA

Introducción

Es una infección viral que afecta a las vías aéreas inferiores y el principal proceso obstructivo respiratorio de origen vírico en lactantes, además de la primera causa de hospitalización en niños menores de 2 años en los países desarrollados.

El VRS constituye la primera causa de bronquiolitis; origina brotes epidémicos entre noviembre y marzo en regiones de clima templado. En menor medida otros virus pueden actuar como patógenos causantes de bron-

quiolitis, como el metaneumovirus humano, el virus de la influenza o parainfluenza y el adenovirus.

La fisiopatología de la enfermedad es el resultado del efecto citopático del virus. Se desencadena una respuesta inflamatoria con aumento de la producción de moco y estrechamiento de las vías respiratorias.

La bronquiolitis causada por VRS se manifiesta clínicamente por rinorrea, coriza, fiebre y tos leve en un período inicial. En una segunda fase se incrementa el trabajo respiratorio, con taquipnea, espiración alargada, tiraje y retracción intercostal. En lactantes la apnea puede ser el único síntoma.

Por lo general es un proceso de evolución benigna y autolimitada. En el 1-2% de los casos evoluciona a cuadros graves que requieren ingreso hospitalario. La gravedad y mortalidad se encuentran claramente asociadas a factores de riesgo: prematuros, cardiópatas e inmunodeprimidos (14).

El diagnóstico se basa en la historia clínica y la exploración física.

El primer paso tras el diagnóstico de la enfermedad es la valoración de la gravedad (tabla 5), que determina la estrategia terapéutica que se ha de seguir.

Tratamiento farmacológico

Actualmente existe poca evidencia sobre la mayoría de los fármacos que puede emplearse para el control de la bronquiolitis. Donde se ha producido un gran avance en el control de la enfermedad es en la profilaxis gracias al desarrollo de la inmunoprofilaxis específica del VRS.

En el tratamiento de la bronquiolitis aguda se diferencian tres tipos de medidas (fig. 1):

- Tratamiento de soporte, que se realiza en todos los casos independientemente de la gravedad del cuadro.

FÁRMACO	INDICACIÓN	PRECAUCIONES	REACCIONES ADVERSAS
Corticoides inhalados: Budesonida Beclometasona Fluticasona	Tratamiento de base del asma	Es preferible su uso en cámaras espaciadoras Los enjuagues bucales tras la administración disminuyen la candidiasis oral Riesgo de insuficiencia suprarrenal al pasar de la vía oral a la inhalada Antecedentes de tuberculosis o micosis	Disfonía, candidiasis orofaríngea Altas dosis: Retraso del crecimiento Efectos sistémicos de los corticoides
Corticoides sistémicos: Prednisona, prednisolona Hidrocortisona	Crisis asmática aguda	Infecciones No suspender bruscamente	Hipertensión, hiperglucemia, síndrome de Cushing, retraso del crecimiento, inmunosupresión, diabetes, supresión del eje adrenal
β_2 -agonistas adrenérgicos: - Acción corta: Salbutamol, terbutalina - Acción larga: Formoterol, salmeterol	- Crisis agudas - Tratamiento de base	Hipertiroidismo, cardiopatía y antecedentes convulsivos	Tembor en las manos, palpitaciones, taquicardia Taquiflaxia, broncoespasmo, nerviosismo, cefalea
Teofilina	Terapia coadyuvante de tercer escalón	Monitorizar niveles plasmáticos Epilepsia hipotiroidismo	Náuseas, cefalea, taquiarritmias, insomnio, taquicardia, hiperactividad, convulsiones
Antileucotrienos	Tratamiento de base del asma leve	No en reagudizaciones del asma	Cefalea, irritabilidad
Cromonas inhalados: Cromoglicato disódico inhalado, nedocromilo inhalado	Profilaxis del asma	Crisis asmática	Tos, síntomas respiratorios, náuseas y disgeusia
Anticolinérgicos: Bromuro de ipratropio	Crisis agudas moderadas-graves	No de primera elección	Xerostomía, cefalea, nerviosismo Broncoespasmo asociado a la inhalación

Tabla 4. Valoración de la seguridad de la farmacoterapia del asma en la infancia

- Tratamiento farmacológico, recomendado cuando la enfermedad es de moderada a grave.
- Tratamiento profiláctico para determinados grupos de riesgo.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Se trata de una serie de medidas generales que han de ser la primera intervención que se ha de realizar.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Broncodilatadores:
 - Se han utilizado agonistas β_2 -adrenérgicos para el tratamiento de los síntomas de la bronquiolitis. El proceso obstructivo que tiene lugar en la bronquiolitis no se debe a broncoconstricción sino al propio proceso inflamatorio de la mucosa bronquial, el edema producido y un aumento de la secreción de moco (15), lo que hace intuir que los broncodilatadores no son muy eficaces. Sólo se ha obtenido respuesta en algunos grupos de lactantes. Se recomienda iniciar el tratamiento con agonistas β_2 -adrenérgicos y, si no se obtiene respuesta, suspender el fármaco. El más utilizado es el salbutamol, un agonista β_2 -adrenérgicos de acción corta. Se emplea nebulizado a dosis de 0,15 mg/kg (1-3 dosis).
 - Adrenérgicos: la adrenalina es un agonista α -adrenérgico con actividad α -vasoconstrictora y β -broncodilatadora. Se emplea como medida inicial junto a los agonistas β_2 -adrenérgicos. Produce una mejoría de la sintomatología pero únicamente a corto plazo (16). La dosis es de 0,1 ml/kg (con un máximo de 0,5 ml) c/4-6-8 horas.
- Corticoides: no se ha observado utilidad de los sistémicos o inhalados en el tratamiento de la bronquiolitis aguda a pesar del componente inflamatorio de la enfermedad (17).

- Ribavirina: es un análogo de la guanosina con actividad antivírica frente al VRS. En ensayos clínicos redujo las necesidades de oxígeno y el tiempo de hospitalización, sin evidencia de efectos adversos (18). Sin embargo, el elevado coste, la dificultad de administración inhalada y su potencial teratígeno desaconsejan su uso de modo rutinario (16). Se administra como inhalación oral mediante aerosol. La dosis empleada es de 10 mg/kg o de 0,82 mg/kg/hora o una dilución a 20 mg/ml administrado durante un período de 12-18 horas durante 3-7 días.

- Suero salino hipertónico: mejora el aclaramiento mucociliar en las enfermedades de las vías respiratorias, donde el edema de la mucosa y el aumento de las secreciones respiratorias son característicos. Su mecanismo de acción es la reducción del edema y de la viscosidad del moco y la facilitación de su eliminación. Se administra nebulizado solo o como disolvente de otros fármacos. Las dosis son de 2-4 ml c/6-8 horas durante 5 días o durante el ingreso hospitalario.
- Heliox: es una mezcla de helio y oxígeno en proporción 80-20. La sustitución del nitrógeno del aire inspirado por helio hace que sea un gas más ligero y fácil de inspirar, lo que hace disminuir el trabajo respiratorio. Se trata de una medida no invasiva y segura (19).

PREVENCIÓN

- Monteleukast: en niños menores de 3 años la sintomatología característica de las infecciones víricas se debe en gran medida a la producción de leucotrienos. En estos casos pueden ser de utilidad los antileucotrienos (16) a dosis de 4-5 mg/día v.o.
- Palivizumab: es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado frente al VRS y actúa como neutralizante del subtipo A y de las cepas B del VRS. Se emplea para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior (VRS) en niños con alto riesgo de en-

	0	1	2	3
Sibilancias	No	Final espiración	Toda la espiración	Inspiración + espiración
Tiraje	No	Subcostal/intercostal inferior	1 + supraclavicular + aleteo nasal	2 + intercostal inferior + supraesternal
FR	< 30	31-45	46-60	> 60
FC	< 120	> 120		
Entrada aire	Buena	Regular Simétrica	Muy disminuida Simétrica	Tórax silente Ausencia de sibilancias
Cianosis	No	Sí		

Crisis leve: 1-3 puntos; crisis moderada: 4-7 puntos; crisis grave: 8-14 puntos.

Tabla 5. *Escala de Wood-Downes modificada por Ferrés*

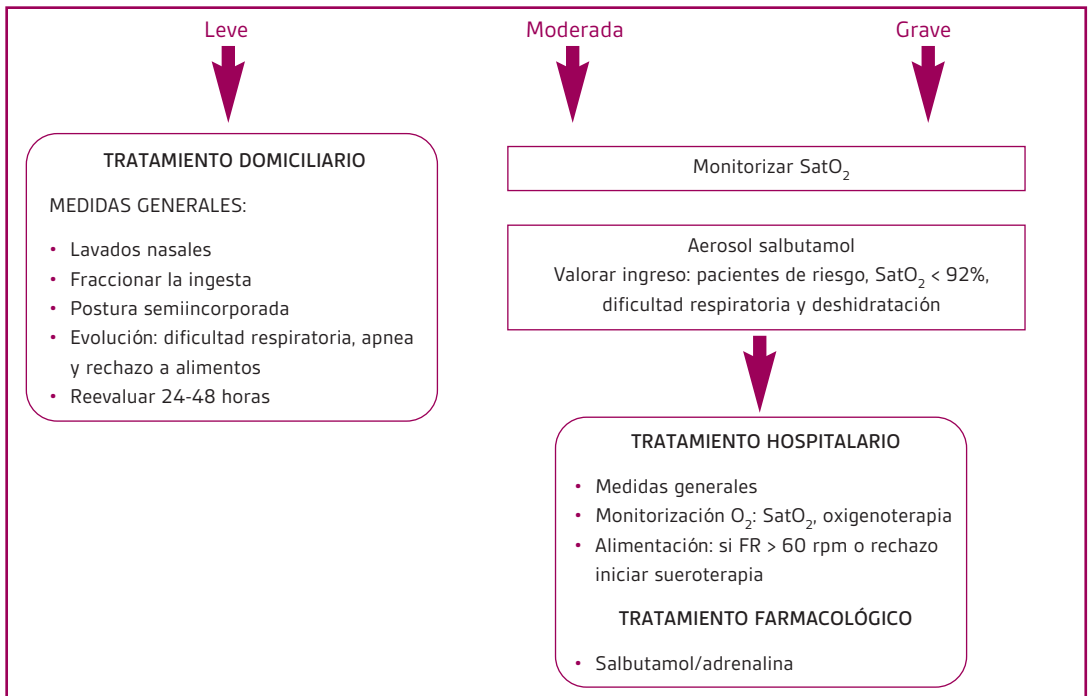


Figura 1. *Tratamiento de la bronquiolitis aguda según la gravedad*

fermedad por VRS, en los cuales reduce el número de ingresos hospitalarios en el 40-60%:

- Prematuros nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS.
- Niños menores de 2 años que hayan estado en tratamiento para displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

La dosis es de 15 mg/kg de peso/mes i.m. durante los meses de octubre a marzo (períodos de riesgo de infección por VRS) con un total de cinco dosis. El palivizumab se tolera bien y tiene escasas reacciones adversas graves (20). El elevado coste del fármaco hace que su uso rutinario no esté recomendado. Las guías de práctica clínica sólo aconsejan la profilaxis con palivizumab en grupos de riesgo (21).

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica

El objetivo fundamental de la atención farmacéutica en el tratamiento de la bronquiolitis aguda es valorar su eficacia y seguridad.

Los casos de bronquiolitis leve, que son los más frecuentes, se tratan con medidas generales y no farmacológicas. El primer punto consiste en valorar la necesidad de recibir un tratamiento farmacológico.

VALORACIÓN DE LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO

El farmacéutico como personal sanitario tiene un papel importante en la información al paciente y asesoramiento en las medidas de tratamiento no farmacológicas. Además debe identificar los casos en los que la sintomatología muestra una evolución desfavorable, lo que se manifiesta por el incremento del trabajo respiratorio. En estos casos el paciente puede requerir tratamiento farmacológico o incluso asistencia de urgencia.

VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

Con el fin de valorar la efectividad del tratamiento es importante garantizar el cumplimiento terapéutico, basado en el empleo de broncodilatadores. El más utilizado es el salbutamol y, en caso de pacientes hospitalizados, también la adrenalina.

Mayoritariamente el salbutamol se emplea vía inhalada, aunque también puede usarse la vía oral.

La técnica de administración debe ser correcta. Sobre todo a nivel ambulatorio puede que la falta de respuesta se deba a una técnica inadecuada de administración incorrecta.

Al ser una patología que suele afectar a menores de 2 años, el método más recomendado para el empleo de la vía inhalada es la nebulización (tabla 6).

En pacientes en tratamiento profiláctico la eficacia del tratamiento lo constituye la ausencia de enfermedad. Igualmente importante es el cumplimiento terapéutico (tabla 7).

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD

Es importante el control de las reacciones adversas de los fármacos y determinadas precauciones en su uso.

A veces las infecciones respiratorias y sibilancias, como en el caso de la bronquiolitis, se pueden presentar de modo recurrente. El uso continuado de fármacos puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas.

En el caso de los lactantes sometidos a inmunoprofilaxis con palivizumab o tratamiento preventivo con monteleukast la duración del tratamiento puede llegar a los 5 meses; en estos casos el control de los efectos adversos, situaciones de especial precaución o interacciones con otros fármacos requieren un seguimiento más estrecho por parte del farmacéutico (tabla 8).

TUBERCULOSIS PULMONAR

Introducción

Es una enfermedad infecciosa producida por *Mycobacterium tuberculosis*, también llamado "bacilo de Koch" o de Calmette-Guérin. La OMS considera esta enfermedad un problema de salud pública muy importante al fallecer anualmente 2 millones de personas a causa de ella, básicamente en países en vías de desarrollo. Según datos de la OMS la incidencia en España en 2008 fue de 17 casos/100.000 habitantes. En la población pediátrica en España la incidencia

FÁRMACO	DOSIS	CONSIDERACIONES	ADMINISTRACIÓN
Salbutamol	2,5-5 mg c/4-6 horas	Solución para respirador 0,5%: 0,5-1 ml en 2-5 ml de SF	Administrar mediante nebulizador durante 15 minutos
Adrenalina	1 mg diluido en suero c/4-6 horas	Diluir en 3 ml de SF	
Bromuro de ipratropio	125 µg < 6 meses 250 µg > 6 meses-2 años c/4-6 horas	Solución de inhalación de 250 µg	

Tabla 6. *Terapia inhalada en la bronquiolitis aguda*

de la enfermedad fue de 5 casos/100.000 habitantes en niños de 5-14 años y de 13 casos/100.000 habitantes en niños de 0-4 años (22). Las crecientes tasas de tuberculosis se asocian a factores como la epidemia por el VIH y la inmigración de zonas donde hay elevada prevalencia (países en vías de desarrollo), donde además las tasas de resistencia a los tratamientos convencionales son elevadas (23).

La infección se transmite por vía respiratoria, por inhalación de gotículas procedentes de enfermos bacilíferos. Tras penetrar en los pulmones los bacilos tuberculosos son fagocitados por los macrófagos y trasladados a los ganglios linfáticos regionales, desde donde se diseminan ampliamente y provocan en el huésped una reacción de hipersensibilidad retardada (23).

En el caso de la población pediátrica eliminan escasos bacilos a través de las secreciones respiratorias, de tal manera que se comportan como "eventos centinela": no suelen transmitir la infección pero avisan de la existencia de un adulto cercano con enfermedad bacilífera (24). El diagnóstico se basa en la clínica, la prueba de la tuberculina y la radiografía de tórax. Para la realización de la prueba de la tuberculina o Mantoux se utiliza el PPD (derivado proteico purificado), obtenido a partir de cultivos filtrados de *M. tuberculosis*. Consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml del PPD y realizar la lectura a las 48-72 horas tras la inyección. Para ello se mide el diámetro de la induración (ex-

presado en milímetros) (25). Se considera diagnóstico positivo si (26):

1. Diámetro de induración > 5 mm: en el caso de niños en contacto con casos sospechosos de tuberculosis, niños sospechosos de enfermedad tuberculosa clínica o radiológica, niños en situación de inmunodepresión o infección por VIH y niños en seroconversión de Mantoux previamente negativo.
2. Diámetro de induración > 10 mm: cualquier otro caso no incluido anteriormente, incluidos los niños inmigrantes.
3. Niños que han recibido vacuna antituberculosis hace menos de 3 años:
 - Induración < 10 mm se considera efecto posvacunal.
 - Induración > 15 mm siempre se considera positiva.
 - Induración de 11-14 mm, individualizar.

El diagnóstico y el tratamiento adecuado de los enfermos y de las exposiciones son los factores que pueden modificar la situación epidemiológica de la tuberculosis. En el caso de profilaxis primarias o postexposición, esto es, niños menores de 16 años en contacto con adultos enfermos y con resultado de prueba de tuberculina negativa, se emplean 5-10 mg/kg/día (máximo de 300 mg/día) de rifamicina durante 2 meses. No existe consenso

FÁRMACO	DOSIS	ADMINISTRACIÓN	RECOMENDACIONES
Monteleukast	4-5 mg/día	Granulado oral	Administrar 1-2 horas tras las comidas preferentemente por la noche
Palivizumab	15 mg/kg/mes x 5 meses	i.m.	Administrar coincidiendo con la estación VRS: de octubre a marzo (5 dosis) En ingresados continuar con la dosis mensual hasta terminar la estación

Tabla 7. *Tratamiento profiláctico en la bronquiolitis aguda*

FÁRMACO	REACCIONES ADVERSAS COMUNES	REACCIONES ADVERSAS POCO FRECUENTES	PRECAUCIONES
Palivizumab	Fiebre, reacción en el punto de inyección y nerviosismo	Infecciones respiratorias, rinitis, eucopenia y elevación de transaminasas	Puede causar reacciones anafilácticas en la infusión Precaución en casos de trombopenia
Monteleukast	Cefalea, dolor abdominal, rubefacción y diarrea	Insomnio, erupción y fiebre	No emplear en reagudizaciones de asma Fenitoína, fenobarbital y rifampicina reducen los niveles del fármaco
Salbutamol	Tembor, palpitaciones y taquicardia	Nerviosismo, cefalea, hipopotasemia e hiperglucemia	Menor incidencia de reacciones adversas con el uso de la vía inhalatoria
Adrenalina	Palidez		

Tabla 8. *Valoración de la seguridad de la farmacoterapia en la bronquiolitis aguda*

para administrar profilaxis en la exposición a tuberculosis multirresistente (27).

Una vez terminada la profilaxis se repite la prueba de la tuberculina. Si continúa siendo negativa se suspende la profilaxis. En caso de ser positiva (igual o más de 5 mm de induración) el paciente se considera infectado: se efectúa una radiografía de tórax y, si es normal y además está asintomático, debe completar la profilaxis durante 6 o 9 meses.

Tratamiento farmacológico

Con las pautas habituales empleadas con los fármacos de primera línea se consigue más del 95% de curación con menos del 2% de efectos adversos. El tratamiento de la tuberculosis consta de dos fases (28):

a. Fase inicial, de inducción o bactericida, de 2 meses de duración: se reduce la población de bacilos, hay una rápida mejoría clínica y biológica y disminuye la capacidad contagiante. Se emplea asociado isoniazida, rifampicina y pirazinamida a dosis diarias. Las dosis se muestran en la tabla 9.

b. Fase de mantenimiento o esterilización, de 4 meses de duración: disminuyen los bacilos que están en estado quiescente. Si se emplea la pauta diaria se realiza por combinación de isoniazida y rifampicina a las dosis especificadas anteriormente durante 4 meses. Pueden utilizarse pautas intermitentes con isoniazida y rifampicina durante el mismo período de tiempo. Es preferible usar la pauta diaria, pero pue-

DOSIS EN PAUTA DIARIA mg/kg (DOSIS MÁXIMA/DÍA)	
Isoniazida	10-15 (300 mg)
Rifampicina	10-20 (600 mg)
Pirazinamida	25-35 (2 g)
Etambutol*	15-25 (2,5 g)
Estreptomina*	20-25 (1 g)

* Se utilizan como cuarto fármaco el etambutol o la estreptomina a las dosis indicadas en el caso de niños españoles que conviven con inmigrantes o niños inmigrantes procedentes de países con altas tasas de resistencia a la isoniazida (> 4%) hasta conocer la sensibilidad real del caso o del caso índice.

Tabla 9. *Fármacos y dosis de primera línea empleados en el tratamiento de la tuberculosis*

de emplearse la de 2 o 3 veces/semana (preferiblemente la de 3 veces/semana). En estos casos es obligada la terapia directamente observada para asegurar un correcto cumplimiento. Las dosis empleadas en caso de utilizar pautas intermitentes se especifican en la tabla 10.

Los fármacos de segunda línea y sus dosis para el tratamiento de la tuberculosis se muestran en la tabla 11.

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica

El seguimiento farmacoterapéutico debe centrarse en asegurar el cumplimiento terapéuti-

co, vigilar la aparición de efectos adversos y controlar la aparición de interacciones farmacológicas al administrar tratamientos concomitantes.

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD

Para la valoración de la seguridad del tratamiento se muestran los efectos adversos más frecuentes de los antituberculosos en la tabla 12.

El efecto adverso más importante es la toxicidad hepática principalmente producida por isoniazida pero que no obliga a la realización rutinaria de niveles de transaminasas, salvo pacientes de riesgo. En caso de que aumenten los niveles de transaminasas 3-5 veces el límite de la normalidad, es conveniente valorar el cambio a otro fármaco no hepatotóxico (etambutol o estreptomina).

Otro factor importante que condiciona el éxito terapéutico se refiere a las interacciones. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis tienen un metabolismo hepático, por lo que influyen en el metabolismo de fármacos que también utilizan la vía hepática como vía de eliminación/metabolización. Hay que prestar especial atención cuando se administran junto con fármacos antirretrovirales, antifúngicos, opioides y benzodiacepinas, principalmente (29).

	DOSIS mg/kg/DÍA EN PAUTA (DOSIS MÁXIMA/DÍA)	DOSIS mg/kg/DÍA EN PAUTA INTERMITENTE 3 VECES/SEMANA (DOSIS MÁXIMA/DÍA)
Isoniazida	20-30 (900 mg)	20-30 (600-900 mg)
Rifampicina	10-20 (600 mg)	10-20 (600 mg)
Pirazinamida	50 (2 g)	50 (2 g)
Etambutol*	50 (2,5 g)	25-30 (2,5 g)
Estreptomina*	-	-

* Se utilizan como cuarto fármaco el etambutol o la estreptomina a las dosis indicadas en el caso de niños españoles que conviven con inmigrantes o niños inmigrantes procedentes de países con altas tasas de resistencia a la isoniazida (> 4%) hasta conocer la sensibilidad real del caso o del caso índice.

Tabla 10. *Fármacos y dosis de primera línea empleados en el tratamiento de la tuberculosis*

	DOSIS DIARIA (mg/kg/DÍA) (DOSIS MÁXIMA/DÍA)
Cicloserina	10-20 en 2 dosis (1 g)
PAS	200-300 en 3 dosis (12 g)
Etionamida	10-20 en 2-3 dosis (1 g)
Protionamida	10-20 en 1 dosis (1 g)
Amikacina/kanamicina	15 en 1 dosis (1 g)
Capreomicina	15 en 1 dosis (1 g)
Copropfloxacino/ levofloxacino	25 en 2 dosis/10 en 1 dosis (1,5/1 g)
Linezolid	10 en 1 dosis (1,2 g)

PAS: paraaminosalicílico.

Tabla 11. *Fármacos de segunda línea y dosis empleados en el tratamiento de la tuberculosis*

La falta de presentaciones adaptadas a la edad pediátrica supone un problema importante para el cumplimiento terapéutico. Para algunos de los fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis se puede elaborar

fórmulas magistrales que solventen este problema. Las fórmulas magistrales disponibles para los fármacos de primera línea empleados en el tratamiento de la tuberculosis se muestran en la figura 2 (30, 31).

En relación con las condiciones óptimas de administración del tratamiento para asegurar su buena biodisponibilidad (ya que permite alcanzar niveles terapéuticos óptimos) y, por lo tanto, evitar la aparición de resistencias, es en ayunas, a primera hora de la mañana. En caso de no tolerarse el tratamiento puede administrarse con las comidas. Es preferible, si esto se produce, realizar modificaciones en los horarios de administración, administrar la medicación con las comidas o utilizar regímenes intermitentes antes que emplear fármacos de segunda línea (28).

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC)

Introducción

Es una infección de las vías respiratorias bajas que cursa con fiebre, signos clínicos de afecta-

EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES	
Isoniazida	Aumento GOT/GPT, hepatitis, polineuropatía periférica y convulsiones
Rifampicina	Intolerancia gastrointestinal, artralgias, hepatitis, nefritis intersticial y secreciones anaranjadas
Pirazinamida	Hiperuricemia, hepatitis, intolerancia gastrointestinal y fotosensibilidad
Etambutol	Neuritis óptica y alteración en la percepción de colores
Estreptomicina	Ototoxicidad, nefritis intersticial e hipersensibilidad
Cicloserina	Psicosis, convulsiones y rash
PAS	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal y hepatotoxicidad
Etionamida	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad e hipotiroidismo
Protionamida	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad e hipotiroidismo
Amikacina/kanamicina	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Capreomicina	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Ciprofloxacino/levofloxacino	Alteraciones osteoarticulares, intolerancia gastrointestinal, rash y cefaleas
Linezolid	Alteraciones gastrointestinal y trombopenia

Tabla 12. *Valoración de la seguridad: efectos adversos más frecuentes de los fármacos antituberculosos*

Isoniazida 10 mg/ml solución (38, 39)	
Isoniazida	1 g
Sorbitol 70%	50 ml
Agua conservans c.s.p.	100 ml
Conservación: envasar en frasco de vidrio de color topacio. Conservar en frigorífico. Proteger de la luz.	
Caducidad: 21 días.	
Observaciones: por incompatibilidad con azúcares se utiliza el sorbitol como edulcorante, que a dosis elevadas puede provocar diarrea.	
Pirazinamida 100 mg/ml solución (39)	
Pirazinamida	4 g
Metilcelulosa 1%	20 ml
Jarabe simple c.s.p.	40 ml
Conservación: envasar en frasco de vidrio de color topacio. Conservar en frigorífico.	
Caducidad: 60 días.	

Figura 2. *Fórmulas magistrales empleadas en el tratamiento de la tuberculosis*

ción del tracto respiratorio inferior y alteraciones radiológicas pulmonares. Se define como una inflamación del parénquima pulmonar, generalmente de origen infeccioso (32). Es una causa de morbilidad infantil importante; se estima su incidencia en 36-40 casos/1.000 niños menores de 5 años y 11-16 casos/1.000 niños de 5-14 años (33).

La NAC es la neumonía que aparece en pacientes que no han sido hospitalizados en los últimos 7 días o en las primeras 48 horas tras el ingreso; sin embargo, la neumonía nosocomial se produce después de las 48 horas de haber ingresado en el hospital o dentro de los 7 días tras el alta hospitalaria.

Desde el punto de vista de la etiología se clasifica en neumonía típica (producida por bacterias como *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* o *H. influenzae* b), neumonía atípica (producida por bacterias atípicas, como *Mycoplasma* o

Chlamydia o virus) y neumonía no clasificable (no cumple los criterios anteriores).

La adquisición de la enfermedad puede producirse por inhalación de gotículas de Flüge, por aspiración de los gérmenes que forman parte de la flora del tracto respiratorio superior en pacientes con inmunosupresión temporal o por vía hematógena, desde un foco infeccioso lejano.

Tratamiento farmacológico

Debe ser empírico, en función de la etiología más probable. Esta posible etiología se establece basándose en edad, clínica, patrón radiológico y resistencias (34-36). En la tabla 13 se describe la etiología más frecuente de la NAC basándose en la edad, así como el tratamiento empírico.

Debido a la prevalencia actual de neumococos resistentes a la penicilina deben emplearse β -lactámicos a dosis altas. La amoxicilina es el que presenta mejor perfil desde el punto de vista de tolerancia oral, resistencias y coste. Se usa amoxicilina/clavulánico cuando se sospeche NAC por *H. influenzae* en niños no vacunados.

El empleo de cefalosporinas en primera línea no está justificado por la alta tasa de resistencias de *S. pneumoniae*.

La duración del tratamiento en la NAC típica es de 7-10 días de antibiótico oral y 10-14 días para la NAC por *Mycoplasma* o *Chlamydia*.

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica

El seguimiento farmacoterapéutico se basa en asegurar el cumplimiento terapéutico y en la identificación de efectos adversos. Desde el punto de vista de las interacciones los fármacos empleados se consideran bastante seguros.

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD

Se resume en la tabla 14, donde se especifican los efectos adversos más frecuentes de los tratamientos empleados (25).

EDAD	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO	ALTERNATIVAS
Neonatos (< 3 semanas)	<i>S. agalactiae</i> Bacilos Gram (-) CMV <i>L. monocytogenes</i>	- Ambulatorio: no recomendado - Hospitalario: ampicilina ^a (i.v.) + cefotaxima ^a (i.v.)	- Ambulatorio: no recomendado - Hospitalario: ampicilina ^a (i.v.) + gentamicina ^b (i.v.)
Lactantes (3 semanas-3 meses)	Virus respiratorios <i>S. pneumoniae</i> (neumococo) <i>C. trachomatis</i> <i>S. aureus</i>	Ampicilina ^a (i.v.) + cefotaxima ^a (i.v.) o eritromicina ^c (v.o. o i.v.)	Claritromicina ^d (v.o. o i.v.), azitromicina ^e (v.o.)
Preescolares (3 meses-4 años)	<i>S. pneumoniae</i> (neumococo) Virus respiratorios <i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae b</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>M. tuberculosis</i>	NAC típica: - Ambulatorio: amoxicilina ^f (v.o.) Hospitalario: ampicilina ^g (i.v.), penicilina G ^h (i.v.) NAC atípica o indeterminada: - Ambulatorio: tratamiento sintomático y reevaluación a las 24-48 horas - Hospitalario: ampicilina ^g (i.v.)	NAC típica: - Ambulatorio: amoxicilina/clavulánico ^f (v.o.) - Hospitalario: cefotaxima ^g (i.v.), ceftriaxona ⁱ (i.v.) NAC atípica o indeterminada: eritromicina ^c , claritromicina ^d , azitromicina ^e
Escolares/ adolescentes (5-15 años)	<i>S. pneumoniae</i> (neumococo) <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. tuberculosis</i>	NAC típica: - Ambulatorio: amoxicilina ^f (v.o.) Hospitalario: ampicilina ^g (i.v.), penicilina G ^h (i.v.) NAC atípica o indeterminada: - Ambulatorio: eritromicina ^d (v.o.) - Hospitalario: eritromicina ^d (i.v.) ± ampicilina ^g (i.v.)	NAC típica: - Ambulatorio: amoxicilina/clavulánico ^f (v.o.) - Hospitalario: cefotaxima ^g (i.v.), ceftriaxona ⁱ (i.v.) NAC atípica o indeterminada: - Ambulatorio: claritromicina ^d (v.o.), azitromicina ^d (v.o.) - Hospitalario: claritromicina ^d (i.v.), azitromicina ^e (i.v.) ± ampicilina ^g (i.v.)

^a 150 mg/kg/día c/6-8 horas; ^b 5-7,5 mg/kg/día; ^c 40 mg/kg/día c/6 horas v.o. o i.v. si se sospecha neumonía por *C. trachomatis*; ^d 5 mg/kg/día c/12 horas v.o. o i.v.; ^e 10 mg/kg/día; ^f 80-100 mg/kg/día c/8 horas si es amoxicilina y 80 mg/kg/día c/8 horas si es amoxicilina/clavulánico; ^g 200 mg/kg/día c/8 horas i.v.; ^h 250.000 UI/kg/día c/4 horas; ⁱ 75-100 mg/kg/día c/12-24 horas.

Tabla 13. *Tratamiento empírico y etiología de la neumonía por grupos de edad*

Las reacciones exantemáticas producidas por β-lactámicos la mayor parte de las veces no están relacionadas con reacciones alérgicas al fármaco pero ante la aparición de cualquier reacción de hipersensibilidad debe suspenderse el tratamiento. En caso de diarrea grave por β-lactámicos, acompañada de náuseas, vómitos y/o calambres intestinales, debe interrumpirse el tratamiento.

La eritromicina puede contener en su formulación amarillo naranja S como excipiente y provocar reacciones de tipo alérgico, como asma. Algunas formulaciones con claritromicina con-

tienen aceite de ricino como excipiente, por lo que pueden generar diarrea y molestias gástricas.

Respecto al cumplimiento del tratamiento es importante recordar la idoneidad de administrar los β-lactámicos de tal manera que se respete el tramo horario para asegurar el mantenimiento de niveles plasmáticos sanguíneos adecuados.

Los tratamientos orales empleados en el tratamiento de la NAC comercializados se encuentran adaptados a la población pediátrica en

FÁRMACOS		EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES
β-lactámicos	Ampicilina Amoxicilina Amoxi/clavulánico Penicilina G	Erupciones exantemáticas, prurito, urticaria, diarrea, náuseas y vómitos
Cefalosporinas	Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima	Erupciones exantemáticas, prurito, urticaria, diarrea, náuseas, vómitos y dolor en el punto de inyección
Macrólidos	Eritromicina Claritromicina Azitromicina	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y alteraciones de enzimas hepáticas
Aminoglucósidos	Gentamicina	Ototoxicidad, tinnitus, sordera, erupciones exantemáticas y cutáneas e insuficiencia renal

Tabla 14. *Valoración de la seguridad: efectos adversos más frecuentes de los fármacos empleados en la neumonía*

forma de suspensiones o jarabes. Hay comercializada una presentación de amoxicilina/clavulánico en forma de suspensión que contiene una proporción de ambos fármacos (8:1, 100/12,5 mg) que permite administrar dosis más altas de amoxicilina sin aumentar las de clavulánico (37).

BIBLIOGRAFÍA

- Tuneu Valls L, Colomer Tena M, Silva-Castro MM.** *Trastornos respiratorios. Atención Farmacéutica en Pediatría.* Elsevier; 2007.
- Warner JO, Naspitz CK.** *Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr Pulmonol.* 1998; 25: 1-17.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2009): Global initiative for asthma (GINA).** [Consultado el 25 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>.
- Guía Española para el Manejo del Asma (2009) (GEMA).** [Consultado el 17 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>.
- Grupo de trabajo para el Consenso sobre el tratamiento del asma infantil.** *Consenso sobre el tratamiento del asma en Pediatría. An Pediatr (Barc).* 2007; 67: 253-73.
- Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ.** *Beta-agonistas through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizar for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. J Pediatr.* 2004; 145: 172-7.
- Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V.** *Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD001279.
- Smith M, Iqbal S, Elliot TM, Everard M, Rowe BH.** *Corticoids for hospitalised children with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2): CD002886.
- Amlani S, Mclroy RA.** *Monteleukast in childhood asthma: what is the evidence for its use? Expert Rev Respir Med.* 2011; 5: 17-25.
- Glass J, Archer LN, Adams W, Simpson H.** *Nebulised cromoglycate, theophylline and placebo in preschool asthmatic children. Arch Dis Child.* 1981; 56: 648-51.
- Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ.** *Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systemic review with meta-analysis. Pediatrics.* 2009; 123: e519-25.
- Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre asma bronquial.** [Consultado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ASMA.pdf.
- Blanco J, Suárez ML, De la Sierra G, Pérez Sanz C, Nieto A, Montojo J, et al.** *Aparato respiratorio. En: Villa FL (coord.). Medimecum. Guía de terapia farmacológica 2007. Adis a Wolters Kluwer Business; 2010. p. 872-98.*

14. Calvo C, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Infecciones respiratorias virales (2008). [Consultado el 14 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.arped.es/protocolos/>.
15. González de Dios J, Ochoa Sangrador C; Grupo de revisión del Proyecto aBREVIADO. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (IV): tratamiento de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr.* 2010; 72: 285.e1-e42.
16. Gadamski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD001266.
17. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (10): CD004878.
18. Wright M, Mullett CJ, Piedimonte G. Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2008; 4: 895-903.
19. Leit JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (4): CD006915.
20. Ficha Técnica Synagis®. Abbott Laboratories LTD. European Medicines Agency. [Consultado el 27 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf.
21. American Academy of Pediatrics (AAP). Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis.* *Pediatrics.* 2006; 118: 1774-93.
22. World Health Organisation. Tuberculosis data. [Consultado el 20 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html>.
23. Enfermedades infecciosas: tuberculosis y otras infecciones por micobacterias. En: Harrison. Principios de medicina interna. 14.ª ed. Mc Graw Hill: Madrid; 1998. p. 522-7.
24. Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, Martínez Fernández MR. Tuberculosis. En: *Pediatría extrahospitalaria.* 4.ª ed. Ergón: Madrid; 2008. p. 443-50.
25. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Base de datos de internet]. [Consultado el 20 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
26. Méndez Echevarría A, Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F, García Miguel MJ. [Consultado el 20 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12.pdf>.
27. Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría M, García López-Hortelano. Infecciones de la comunidad: tuberculosis y otras micobacterias. Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en Urgencias Pediátricas. Drug Farma: Madrid; 2010. p. 605-14.
28. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr.* 2007; 66: 597-602.
29. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Apartado Interacciones. Micromedex: Englewood, Colorado; 2003. [Consultado el 15 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
30. Atienza Fernández M, Martínez Atienza J, Marín Gil R. Formulación en farmacia pediátrica 3.ª ed.; 2005. Disponible en: <http://www.manuelaatienza.es/>.
31. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Apartado Formulación extemporánea. Micromedex: Englewood, Colorado; 2003. [Consultado el 15 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
32. Enfermedades del aparato respiratorio: infecciones de las vías respiratorias superiores. En: Harrison. Principios de medicina interna. 14.ª ed. Mc Graw Hill: Madrid; 1998. p. 761-3.
33. Montejo M, González C, Mintegi S, Benito J. Estudio clínico y epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 5 años de edad. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 131-6.
34. Moreno Pérez D, García Martín FJ. Neumonía adquirida en la comunidad. En: *Infectología pediátrica. Guía de actuación diagnóstico-terapéutica.* Edika Med: Madrid; 2007. p. 37-40.
35. Martín Díaz MJ, De la Torre Espí M, Molina Cabañero JC. Infecciones de la comunidad: neumonía. Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en Urgencias Pediátricas. Drug Farma: Madrid; 2010. p. 397-404.
36. Herrera Carranza J, Montero Torrejón JC. Atención farmacéutica en Pediatría. Enfermedades infecciosas. Elsevier; 2007. p. 364-5.
37. Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Moraga Llop FA, Oliveras Arena M, Madrid Aris A, Hidalgo Albert E, et al. Antibacterianos. En: *Guía de antiinfecciosos en Pediatría.* 7.ª ed. 2010. p. 28.

Introducción	379	Cefalea infantil: definición, tipos y causas	398
Epilepsia	379	Tratamiento de la migraña	398
Clasificación de los síndromes epilépticos	379	Cefalea tensional: definición y tratamiento	399
Incidencia y prevalencia de la epilepsia infantil	381	Parálisis cerebral infantil (PCI)	400
Problemas asociados	381	Conclusiones	401
Tratamiento	382	Bibliografía	401
Aspectos prácticos de atención farmacéutica	395		

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades que afectan al sistema nervioso ocupan un lugar importante en la patología de la infancia y la adolescencia. Constituyen además una de las razones más frecuentes tanto de consulta como de ingreso hospitalario. Como ya se ha tratado en capítulos anteriores, la falta de formulaciones adecuadas para la edad pediátrica, la escasez de ensayos específicos en esta población y la no autonomía del niño para tomar los medicamentos dificultan la terapia. Esto se hace especialmente relevante en un grupo de fármacos como los antiepilépticos, en los que su rango terapéutico estrecho, la variedad de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que presentan y el control de sus efectos secundarios hacen su manejo particularmente difícil.

Por otro lado, las enfermedades neurológicas producen un profundo impacto en la vida del paciente y su familia y constituyen uno de los mayores generadores de ansiedad dentro de la patología pediátrica. Hoy las familias disponen de más información sobre la enfermedad de su hijo; el problema surge porque en ocasiones no es la más adecuada ni la de mejor calidad.

El farmacéutico tiene un papel esencial dentro del equipo asistencial que trata al paciente

neurológico (1). Asegurar el uso correcto del fármaco en términos de eficacia y seguridad y proporcionar información de calidad a familiares y profesionales sanitarios van a ser algunas de las tareas básicas del farmacéutico del área.

De las patologías infantiles que pueden afectar al sistema nervioso se han seleccionado algunas que, por su prevalencia o por la complejidad del tratamiento farmacológico que precisan, se considera que deben tratarse en este capítulo: epilepsia, cefaleas y parálisis cerebral infantil.

EPILEPSIA

Clasificación de los síndromes epilépticos

CONVULSIÓN

Es una contracción involuntaria de la musculatura del cuerpo. El origen de la contracción puede ser diverso: cerebral, espinal, un estado tóxico o una alteración psíquica. No toda convulsión es una crisis epiléptica (CE) ni todas las CE son convulsivas.

CRISIS EPILEPTICA

Se trata de un acontecimiento transitorio de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal cerebral anormal excesiva o sincrónica. Según la clasificación internacional de CE de la

Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 1981, en función de su fisiopatología las CE se clasifican en:

- Crisis parciales (focales o locales): originadas por la activación inicial de un grupo de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral. La semiología crítica está en virtud del área cerebral activada: motora, sensitiva, sensorial, psíquica o autonómica
 - Crisis parciales simples: cursan sin alteración de conciencia.
 - Crisis parciales complejas: cursan con alteración parcial del nivel de conciencia y se acompañan con frecuencia de actividad motora involuntaria (automatismos).
 - Crisis parciales secundariamente generalizadas: la descarga neuronal se extiende a los dos hemisferios; se acompañan de pérdida de conciencia.
- Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas): con compromiso de ambos hemisferios cerebrales y la conciencia alterada, pueden presentarse como alteración pura de conciencia (ausencias) o como fenomenología motora con afectación bilateral (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, atónicas y mioclónicas):
 - Ausencias típicas: consisten en desconexiones del medio de inicio y final bruscos y duración breve.
 - Ausencias atípicas: son desconexiones de inicio y final más graduales y de duración más prolongada.
 - Crisis mioclónicas: consisten en sacudidas musculares rápidas, bruscas, rítmicas y de predominio axorizomélico (tronco y raíz de los miembros).
 - Crisis clónicas: son sacudidas musculares rítmicas (las más frecuentes en el niño).

- Crisis tónicas: en ellas hay rigidez muscular brusca y mantenida.
- Crisis tónico-clónicas: en ellas a una fase inicial de contractura tónica le siguen sacudidas musculares clónicas. No son frecuentes en menores de 2 años.
- Crisis atónicas: pérdida brusca del tono muscular.

- CE inclasificables: incluyen todas las crisis que no se pueden clasificar por ser los datos semiológicos incompletos o inadecuados.

EPILEPSIA

La OMS la define como una enfermedad crónica de etiología diversa caracterizada por CE recurrentes debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas. Recientemente la ILAE ha propuesto una nueva definición: "trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición para generar CE y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición" (2). Esta nueva definición exige al menos una CE (no necesariamente no provocada).

SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Constituyen un conjunto de signos y síntomas que configuran un trastorno epiléptico único. Este concepto está influenciado por unos factores en los que el tipo de CE es sólo uno más. Incluye criterios comunes de etiología, anatomía, factores precipitantes, edad de comienzo, gravedad, cronicidad, relación con el ciclo circadiano y a veces pronóstico. No todas las epilepsias pueden encuadrarse en síndromes epilépticos concretos.

CLASIFICACIÓN (tabla 1)

El grupo de trabajo de la ILAE *ad hoc* propuso en el año 2001 una clasificación de síndromes epilépticos por edad y posteriormente por etiología. En dicha clasificación todavía hay síndromes en desarrollo (pendientes de concretarse como tal).

1. Síndromes generalizados:	2. Síndromes focales o relacionados con una localización:
1.1. Idiopáticos	2.1. Idiopáticos
Convulsiones neonatales familiares benignas	Epilepsia benigna infantil con paroxismos centro-temporales
Convulsiones familiares benignas	Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	Epilepsia primaria de la lectura
Epilepsia de ausencia infantil	
Epilepsia de ausencia juvenil	2.2. Criptogénicos o sintomáticos
Epilepsia con crisis gran mal del despertar	Epilepsia parcial continua (síndrome de Kozhevnikov)
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	Epilepsia del lóbulo temporal
Epilepsias con crisis provocadas por estímulos específicos	Epilepsia del lóbulo frontal
	Epilepsia del lóbulo parietal
1.2. Criptogénicos o sintomáticos	Epilepsia del lóbulo occipital
Síndrome de West	
Síndrome de Lennox-Gastaut	3. Síndromes indeterminados (con crisis parciales y crisis generalizadas)
Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas (síndrome de Doose)	Crisis neonatales
Epilepsia con ausencias mioclónicas	Epilepsia mioclónica grave
	Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño
1.3. Sintomáticos	Epilepsia con afasia adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)
Etiología inespecífica	4. Síndromes especiales
Encefalopatía mioclónica precoz	Convulsiones febriles
Encefalopatía epiléptica infantil precoz con patrón de supresión (síndrome de Otahara)	Crisis provocadas por un factor tóxico o metabólico
Otras epilepsias generalizadas sintomáticas	Crisis aisladas, estado del mal aislado
Etiología específica	
Otras causas metabólicas o degenerativas	

Tabla 1. *Clasificación de los síndromes epilépticos*

Incidencia y prevalencia de la epilepsia infantil

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en la población pediátrica; tiene una prevalencia activa de 3,4-11,3/1.000 casos (3) y una incidencia acumulativa a los 20 años de edad del 1% de la población. La incidencia máxima se alcanza en el primer año de vida; después desciende progresivamente.

Respecto a los síndromes epilépticos, el más frecuente en la infancia es la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o EBI-R (13-25% de los casos en pacientes menores de 15 años y 24% de los casos en escolares). Las ausencias infantiles y juveniles suponen el 15% de los casos, la epilepsia mioclónica

juvenil el 2-5% y el síndrome de West el 4%. Hay que resaltar que hasta en un 60% de los casos no se puede encuadrar la epilepsia en un síndrome concreto.

Problemas asociados

El 21-31% de los niños con epilepsia sufre retraso mental. El riesgo de disfunción cognitiva es mayor en las epilepsias que se inician antes de los 3 años de vida, cuando no se consigue el control de las crisis, cuando existe lesión cerebral subyacente y en determinados síndromes epilépticos (Dravet, Lennox-Gastaut, etc.).

También es habitual observar en el niño epiléptico déficits cognitivos más leves que generan

trastornos del aprendizaje. Los niños con epilepsia necesitan con mayor frecuencia que la población general apoyos psicopedagógicos y sistemas educativos especializados e individualizados. Además existe mayor incidencia de trastornos del comportamiento, incluidos el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad y depresión.

Tratamiento

Su objetivo no es únicamente controlar las crisis, sino también mejorar el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida del niño evitando el fracaso escolar y disminuyendo la repercusión y el impacto social que esta enfermedad tendrá en la vida adulta. El tratamiento de la epilepsia consiste en mucho más que la prescripción de un fármaco antiepiléptico (FAE); debe incluir el apoyo social, educacional y psicológico del paciente y de sus familiares.

Se debe iniciar cuando es indudable el diagnóstico de epilepsia y siempre en monoterapia para facilitar el ajuste de las dosis, la evaluación correcta de la eficacia y los efectos secundarios y potenciar el cumplimiento terapéutico. En la mitad de los casos se controlan las crisis con el primer FAE y en otro 20% con el segundo, siempre en monoterapia. El FAE de elección depende del síndrome epiléptico que hay que tratar y, si no está identificado, del tipo de CE.

SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO

Se deben considerar diversos factores relacionados con el paciente, con la enfermedad y con las características específicas del medicamento.

Los factores relacionados con el paciente son:

1. Edad: a menor edad del niño, más precauciones hay que tomar con fenobarbital (PB), fenitoína (PHT) y benzodiazepinas por sus efectos adversos sobre la conducta y las funciones cognitivas.

2. Sexo: en chicas adolescentes se recomienda evitar el valproato (VPA) por riesgo de desarro-

llar el síndrome del ovario poliquístico (obesidad, alopecia y amenorrea); también en niñas hay que intentar evitar la PHT por sus efectos cosméticos (hiperplasia gingival e hipertrichosis).

3. Peso corporal: en niños obesos hay que intentar evitar el VPA, la gabapentina (GBP) y el clobazam (CLB); en niños muy delgados se debe evitar el topiramato (TPM) y la zonisamida (ZNS).

4. Toma simultánea de otros fármacos: hay que tener en cuenta las interacciones de dichos fármacos con el tratamiento antiepiléptico.

5. Estilo de vida: en niños en edad escolar es preferible utilizar antiepilépticos de 1-2 tomas diarias. Estos fármacos también facilitan la adherencia al tratamiento, lo cual es especialmente importante en adolescentes con problemas de cumplimiento.

6. Comorbilidad: insuficiencia hepática, renal, patología psiquiátrica, etc.

Los factores relacionados con la enfermedad son:

1. Tipo de crisis y síndromes epilépticos (tablas 2 y 3).

2. Frecuencia y gravedad de las crisis: en ocasiones es necesario seleccionar un fármaco que se pueda administrar vía parenteral por su rapidez de acción. Es el caso del PB, la PHT, el VPA o el levetiracetam (LEV).

3. Tipo de alteraciones en el EEG.

4. Algunos FAE pueden empeorar determinados tipos de crisis, como la PHT, carbamazepina (CBZ), oxacarbazepina (OXC) y vigabatrina (VGB), que pueden empeorar las crisis mioclónicas. La lamotrigina (LTG) puede empeorar las crisis en el síndrome de Dravet y en la epilepsia mioclónica juvenil. Esto hay que considerarlo especialmente en niños que presentan crisis de distinta tipología.

PERÍODO NEONATAL:

- PB. Valorar administración de piridoxina, biotina, piridoxal fosfato, ácido fólico

LACTANTE Y PRIMERA INFANCIA:

- Síndrome de West: VGB o ACTH. Otros: VPA, ZNS y TPM
- Síndrome de Lennox-Gastaut: frecuente politerapia. Combinaciones de VPA, TPM, LTG, LEV, RUF, CLB y ZNS
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia: VPA. Otros: LEV, CLB y TPM
- Epilepsia mioclónica grave de la infancia: VPA. Combinaciones con TPM, CLB, STP, ZNS y LEV
- Epilepsia mioclónico-astática: VPA. Combinaciones con ESM, LTG, CLB, CNZ, ZNS y LEV

SEGUNDA INFANCIA:

- Síndrome de Landau-Kleffner: VPA, ESM, CLB, CNZ, LEV o STM (mono- o politerapia). Buenos resultados con IGIV precoces
- Síndrome de punta-onda continua del sueño: VPA, ESM, CLB y LEV (mono- o politerapia). Valorar corticoides precoces
- Epilepsia benigna centrotemporal y occipital: no tratar. Si es necesario: VPA o CLB nocturno
- Epilepsia de ausencia infantil: VPA. Otros: ESM y LTG (mono- o politerapia)

ADOLESCENCIA:

- Epilepsia mioclónica juvenil: VPA, LEV. Como segunda opción: LTG a dosis bajas
- Epilepsia de ausencia juvenil: VPA. Si es necesario, combinación con ESM, LTG o TPM, ZNS, LEV y CLB

Tabla 2. *Recomendación de antiepilépticos en síndromes seleccionados*

Los factores relacionados con el FAE son:

1. Disponer de presentaciones pediátricas: las presentaciones farmacéuticas existentes para algunos FAE no permiten ajustar la dosis según el peso o la edad del niño. Por otro lado, es frecuente usar una sonda de alimentación para la administración de la medicación de algunos pacientes, con las especificaciones que esto conlleva. En nuestro país apenas hay FAE que tengan presentaciones para uso pediátrico, por lo que son comunes las fórmulas magistrales con antiepilépticos. En un trabajo aleatorizado y multicéntrico se probó que la forma en suspensión oral de OXC reduce los efectos adversos de la medicación en los niños y es mucho mejor aceptada por los pacientes y sus familiares (4).

2. Características cinéticas: el FAE ideal sería aquel que tuviera una absorción rápida y completa, cinética lineal, baja unión a proteínas plasmáticas, eliminación renal, vida media prolongada y rango terapéutico definido sin presentar interacciones.

3. Características farmacodinámicas: idealmente debería ofrecer un espectro terapéutico am-

plio, eficacia clínica demostrada, buena tolerabilidad a corto y largo plazo y ausencia de efectos adversos dosis-dependientes e idiosincrásicos graves.

INICIO DEL TRATAMIENTO

La dosis del fármaco que se va a emplear se calcula en función de la edad y del peso del paciente. La vida media del fármaco marca el número de tomas que hay que administrar. En general se prefieren fármacos con 1 o 2 tomas/día. Para facilitar el recuerdo y el cumplimiento terapéutico se debe administrar el medicamento en las comidas principales. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda comenzar con el 25% de la dosis total calculada y una única administración en la cena para que su efecto coincida con el sueño nocturno. En general, se aumenta la dosis en un 25% cada 5-7 días hasta llegar a la dosis final prevista en 3-4 semanas. Con LTG, TPM o ZNS el escalonamiento debe ser siempre más lento, aumentando la dosis cada 2 semanas, de modo que han de transcurrir de 8 a 10 semanas hasta alcanzar la dosis final calculada. En los pacientes en situaciones agudas con riesgo de recidiva precoz de CE hay que iniciar el tratamiento con

TIPO DE CRISIS	PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA	OPCIONALES	EVITAR
Generalizadas tipo gran mal	VPA, LTG	TPM, ZNS, LEV, OXC, CBZ Descompensación: PB i.v., PHT i.v.	PRM, CLB, CNZ	
Ausencias	VPA, ESM, LTG	CLB, LEV, TPM, ZNS	CNZ, PRM, AZM, STM	PHT, CBZ, OXC, VGB, TGB, GBP
Ausencias atípicas	VPA	CLB, LTG, TPM, ZNS, CNZ, PRM, PB, LEV		PHT, CBZ, OXC, VGB, TGB, GBP
Crisis mioclónicas	VPA	LEV, TPM, CLB, ESM, ZNS, PRM, CNZ, LTG ¹ +/-	AZM, PB	PHT, CBZ, OXC, VGB, GBP, TGB
Crisis atónicas	VPA, TPM, LTG	CLB, LEV, CNZ, ZNS	ESM, AZM, RUF ² , corticoides/IGIV	PHT, CBZ, OXC, VGB, GBP, TGB
Crisis parciales	VPA, CBZ, OXC	LEV, LTG, TPM	ZNS, PRM, CLB, PHT, PB, VGB, GBP, TGB, STP ³ , STM, RUF ² , LCM	CBZ, OXC
Crisis tónicas	PHT, VPA, TPM	LEV	RUF ²	VGB, TGB, GBP, BZD, OXC, CBZ

¹ Se debe emplear con precaución ya que puede empeorar algunos síndromes mioclónicos (sobre todo el síndrome de Dravet). ² Indicado especialmente en el síndrome de Lennox-Gastaut. ³ Indicado en el síndrome de Dravet.

Tabla 3. *Espectro del antiepiléptico relacionado con el tipo de crisis*

dosis altas por vía parenteral para alcanzar un nivel plasmático elevado de forma precoz.

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN PEDIATRÍA (tabla 4)

CLÁSICOS

El tratamiento de la epilepsia ha experimentado importantes cambios en las dos últimas décadas. La razón principal es la aparición en el mercado de los FAE de segunda generación. En general los escasos ensayos comparativos entre antiepilépticos nuevos y clásicos muestran eficacias similares, pero mejor tolerabilidad para los nuevos. En un metaanálisis reciente se constató que la frecuencia de somnolencia, ataxia, mareo, fatiga y diplopía en los pacientes que recibieron un FAE de segunda generación en una terapia añadida frente a placebo fue sólo discretamente más elevada en el grupo tratado (5). Además estos FAE presentan menor riesgo de interacciones farmacodinámicas, ya que tienen dianas terapéuticas o mecanismos

de acción más concretos. En los últimos años se están desarrollando nuevos FAE (tercera generación), de los cuales están comercializados dos: rufinamida (RUF) y lacosamida (LCM).

Se detallan a continuación el lugar que los distintos FAE ocupan en el tratamiento de la epilepsia infantil y distintas especificaciones cinéticas, de administración y seguimiento:

- Carbamazepina (CBZ) (comprimidos 200 mg y 400 mg, posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
 - Indicación: crisis parciales y convulsiones generalizadas tónico-clónicas primarias o secundarias. Aumenta la frecuencia de ausencias y convulsiones mioclónicas; está contraindicada en este tipo de CE.
 - Administración: dosis inicial de 5 mg/kg/día. Se incrementa gradualmente, cada

PRINCIPIO ACTIVO	SIGLA	DOSIS EN NIÑOS mg/kg/DÍA	TOMAS/ DÍA	NIVEL mcg/ml	UNIÓN A PROTEÍNAS	ELIMINACIÓN
Carbamazepina	CBZ	10-30	2	4-12	85%	Hepática
Clobazam	CLB	0,5-1 (2)	2		90%	Hepática
Clonazepam	CNZ	0,1-0,2	2-3		80-90%	Hepática
Estiripentol	STP	75-100	2-3		99%	Hepática y renal
Etosuximida	ESM	20-40	2	40-100	< 10%	Hepática
Fenitoína	PHT	5-10	1-3	10-20	70-95%	Hepática
Fenobarbital	PB	3-7	1-3	20-40	48-54%	75% hepática
Gabapentina	GBP	60-120	3	5-10 (20)	0%	Renal
Lacosamida	LCM	4-6 (10)	2-3		15%	Renal
Lamotrigina	LTG	1-15	2	2-10	55%	85% hepática
Levetiracetam	LEV	30-60 (100)	2	20-60	< 10%	76% renal
Oxacarbazepina	OXC	25-40	2	15-30	40%	Hepática y renal
Pregabalina	PGB	Sin datos	2		0%	Renal
Primidona	PRM	10-20 (25)	2	5-12	20-30%	70% hepática
Rufinamida	RUF	40-60	2-3		35%	Hepática
Sultiamo	STM	5-15	3		29%	Renal
Tiagabina	TGB	1	3	5-70	96%	Hepática
Topiramato	TPM	5-8 (10)	2	2-5	10-20%	70% renal
Valproato	VPA	25-60	2-3	50-100	88-92%	Hepática
Vigabatrina	VGB	50-100 (200)	2-3	5-10	0%	Renal
Zonisamida	ZNS	5-8 (12)	2		40%	Hepática y renal

Tabla 4. *Fármacos antiepilépticos en pediatría*

5-7 días, hasta llegar a un mantenimiento de 15-30 mg/kg/día en 2-3 tomas. Los lactantes suelen necesitar dosis de 20-40 mg/kg/día. El máximo es de 40 mg/kg/día (menores de 6 años), 1.000 mg/día (de 6 a 12 años) y 1.600 mg/día (mayores de 12 años).

- Hay que ajustar dosis en función de niveles: monoterapia (8-12 mcg/ml) o politerapia (4-8 mcg/ml). El 85% del fármaco se encuentra unido a proteínas. La CBZ induce su propio metabolismo (autoinducción).

Al tener cinética dosis-dependiente decreciente, con dosis altas debe incrementarse mucho la dosis diaria del fármaco si se desea elevar los niveles plasmáticos.

- Efectos secundarios: dosis-dependientes (mareo, diplopía, somnolencia, ataxia, nistagmo, vértigo, hiponatremia, náuseas y neuropatía periférica) e idiosincrásicos (exantema, dermatitis exfoliativa, hiperlipemia, aplasia medular, leucopenia, hiperplasia linfática y catarata). Tiene un metabolito activo tóxico (epóxido de CBZ) que

provoca en las primeras semanas de tratamiento un exantema en el 10-15% de los pacientes.

- Parámetros que hay que monitorizar: hemograma (serie blanca), funciones hepática y renal, perfil lipídico, natremia, fólculo y niveles. Exploración ocular y ECG.
- Clobazam (CLB) (comprimidos 10 mg y 20 mg, posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
 - Indicación: crisis parciales y generalizadas, siempre como fármaco asociado.
 - Administración: dosis inicial de 0,1-0,3 mg/kg/día con incrementos cada 3-7 días hasta 0,5-1 mg/kg/día en 2-3 tomas. Se puede aumentar hasta 2 mg/kg/día (dosis tan altas no se suelen utilizar en niños).
 - Es una benzodiazepina de vida media larga con cinética lineal y mínimas interacciones.
 - Efectos adversos: los efectos neurológicos son muy frecuentes; incluyen somnolencia, ataxia, alteración de la atención, agresividad e hipotonía muscular. Los idiosincrásicos son: confusión y síndrome depresivo. Hay que tener especial precaución con el síndrome de retirada.
- Clonacepam (CNZ) (comprimidos 0,5 mg y 2 mg; gotas 2,5 mg/ml; ampollas 1 mg/1 ml):
 - Indicación: eficaz en epilepsias generalizadas y parciales como fármaco asociado. Indicado en el estatus epiléptico en perfusión continua.
 - Administración: dosis inicial de 10-30 mcg/kg/día e incrementar hasta 100-200 mcg/kg/día en 2-3 tomas con un máximo de 4-8 mg/día (20 mg/día en > de 10 años). En estatus epiléptico: 30 mcg/kg i.v. lento (en 2 minutos). Se puede repetir la dosis a los 10 minutos y/o iniciar en perfusión continua a 10-30 mcg/kg/hora. Produce menor depresión respiratoria que el diazepam.
- Tiene una cinética lineal y presenta mínimas interacciones. Crea tolerancia en tratamientos prolongados (síndrome de retirada).
- Efectos adversos: son frecuentes sobre todo los neurológicos (sedación, alteración cognitiva, hipotonía muscular e irritabilidad), el aumento de peso, la broncorrea y la sialorrea. El bolo i.v. rápido puede producir hipotensión y apnea.
- Etosuximida (ESM) (cápsulas 250 mg; jarabe 50 mg/ml medicamento extranjero):
 - Indicaciones: se utiliza casi exclusivamente para el tratamiento de las ausencias. También resulta eficaz en crisis mioclónicas y estatus eléctricos del sueño.
 - Administración: dosis inicial de 10 mg/kg/día con incrementos semanales hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 20-40 mg/kg/día en 2 tomas.
 - Tiene cinética lineal. Debe utilizarse junto con otros antiepilépticos ya que puede inducir crisis tónico-clónicas generalizadas. Se recomienda la administración con las comidas para evitar la irritación gástrica, especialmente el jarabe.
 - Efectos adversos: dosis-dependientes (náuseas, vómitos, sedación y mareo) e idiosincrásicos (hepatitis, alteración del comportamiento, agresividad, aplasia de médula ósea, síndrome lúpico y exantema).
 - Parámetros que hay que monitorizar: hemograma y niveles.
- Fenitoína (PHT) (cápsulas 100 mg; suspensión 6 mg/ml medicamento extranjero);

comprimidos 100 mg; ampollas 100 mg y 250 mg):

- Indicaciones: es uno de los antiepilépticos clásicos más utilizados, indicado en crisis focales y generalizadas (excepto ausencias y mioclónicas).
- Administración: inicio a 5 mg/kg/día v.o. en 2-3 tomas. Según los niveles plasmáticos se va aumentando hasta un máximo de 10 mg/kg/día (máximo de 300 mg/día). En estatus epiléptico, control de emergencia en crisis, profilaxis de crisis en neurocirugía y traumatismo craneoencefálico: carga de 15-20 mg/kg i.v. (máximo de 500 mg) a velocidad lenta inferior a 50 mg/min, diluido en suero fisiológico (nunca glucosado). La dosis de mantenimiento es de 5-10 mg/kg/día. Resulta importante la monitorización de la tensión arterial y el electrocardiograma.
- Su cinética no es lineal sino dosis-dependiente creciente. Cuando se produce una saturación de su metabolismo hepático aumenta de forma desproporcionada su nivel plasmático, con riesgo de toxicidad. Se une un 70-95% a proteínas plasmáticas. La absorción v.o. es lenta e impredecible en recién nacidos, errática en lactantes y poco fiable hasta los 3-5 años de edad. Incluso en adultos existe variabilidad individual considerable. Presenta interacciones farmacocinéticas frecuentes e intensas.
- Efectos adversos: dosis-dependientes (náuseas, vómitos, ataxia, nistagmo, diplopía y confusión) e idiosincrásicos (hipertricosis, hiperplasia gingival, alteraciones dentales y del tejido conectivo, osteomalacia, anemia megaloblástica, exantema, hiperglucemia, neuropatía sensitiva, hepatitis tóxica, lupus y discrasias sanguíneas). Los trastornos de la memoria y los cambios de personalidad

son menos frecuentes e intensos que con el PB. La administración i.v. puede provocar hipotensión, bradicardia, arritmias y flebitis. La aparición de exantema, fiebre o adenopatías obliga a su suspensión.

- Recomendaciones: es importante explicar la importancia de una buena higiene oral a los pacientes que toman este fármaco.
- Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, función hepática, calcio, fólculo y niveles.
- Fenobarbital (PB) (comprimidos 15 mg, 50 mg y 100 mg; ampollas 200 mg/1 ml; posibilidad de suspensión oral como fórmula magistral):
 - Indicaciones: es eficaz en crisis focales y generalizadas.
 - Administración: en neonatos dosis de 4 mg/kg/día v.o., en lactantes de 5-8 mg/kg/día y en niños de 3-5 mg/kg/día en 1-2 tomas/día. Hay que ajustar según los niveles plasmáticos. En estatus epiléptico y control de emergencia de crisis comicial la dosis de carga es de 15-20 mg/kg i.v. (máximo de 300 mg). El ritmo de perfusión debe ser inferior a 100 mg/min y se pueden repetir dosis de 5-10 mg/kg a los 10-20 minutos. La dosis de mantenimiento es de 5-10 mg/kg/día en 2-3 tomas.
 - Tiene cinética lineal y presenta multitud de interacciones farmacocinéticas.
 - Efectos adversos: dosis-dependientes (sedación, depresión respiratoria, nistagmo, ataxia, dificultad respiratoria, síndrome depresivo y trastornos del sueño) e idiosincrásicos (excitación paradójica, déficit atencional, exantema, anemia megaloblástica, hepatotoxicidad y síndrome de Stevens-Johnson). Produce tole-

- rancia y está contraindicado en la insuficiencia hepática.
- Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, función hepática, calcio, fósforo, fólico y niveles.
- Primidona (PRM) (comprimidos 250 mg, posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
 - Indicaciones: poco utilizado en la infancia, es eficaz en las crisis parciales con o sin generalización secundaria y en las crisis tónico-clónicas generalizadas.
 - Administración: en recién nacidos se inicia con dosis de carga de 15-25 mg/kg seguido de 12-20 mg/kg/día en 1-2 tomas. En niños la dosis de inicio es de 5 mg/kg/día, con incrementos semanales hasta un mantenimiento de 10-25 mg/kg/día en 3 tomas ajustando según niveles. El máximo para mayores de 8 años es de 2 g/día.
 - Tiene cinética lineal y numerosas interacciones. Se transforma en dos metabolitos activos, PEMA y PB; presenta mejor tolerabilidad que éste.
 - Efectos adversos: dosis-dependientes (sedación, depresión respiratoria, intolerancia digestiva, nistagmo, ataxia, dificultad de aprendizaje y depresión) e idiosincrásicos (excitación paradójica, exantema y anemia megaloblástica).
 - Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, función hepática, calcio, fósforo, fólico y niveles.
 - Valproico (VPA) (comprimidos 200 mg y 500 mg; comprimidos crono 300 mg y 500 mg; solución oral 200 mg/ml; vial 400 mg):
 - Indicaciones: es el FAE más utilizado en la población infantil. Tiene un amplio espectro terapéutico: crisis focales, crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas y atónicas. Resulta de primera elección en ausencias y crisis mioclónicas.
 - Administración: dosis de inicio de 10-15 mg/kg/día v.o. en 2-3 tomas con un máximo de 600 mg/día y escalada semanal hasta un mantenimiento de 30-60 mg/kg/día (máximo de 2.500 mg/día). En pacientes que toman otros antiepilépticos se puede llegar hasta dosis de 100 mg/kg/día. En estatus epiléptico/tratamiento agudo de crisis la dosis de carga es de 15-20 mg/kg i.v. (3-6 mg/kg/min) seguido de perfusión para mantener un nivel plasmático de 50-100 mg/l (tabla 5).
 - Presenta una cinética dosis-dependiente decreciente debido a la saturación en su unión a proteínas plasmáticas. A partir de determinadas dosis se debe aumentar mucho la cantidad de fármaco administrada para incrementar su nivel plasmático. Es inhibidor enzimático y presenta múltiples interacciones.
 - Efectos adversos: dosis-dependientes (temblor, náuseas, vómitos, dispepsia, aumento del tiempo de hemorragia, trombocitopenia, aumento de peso, edemas, irritabilidad e inquietud nocturna) e idiosincrásicos (pérdida de pelo, hepatitis tó-

	RECIÉN NACIDOS	< 9 AÑOS	> 9 AÑOS
Con fármacos inductores	0,5 mg/kg/h	1,5-2 mg/kg/h	1 mg/kg/h
Sin fármacos inductores	0,25 mg/kg/h	1-1,5 mg/kg/h	0,5 mg/kg/h

Tabla 5. *Perfusión de valproico en función de la edad e interacciones*

xica, ovario poliquístico, disfunción cognitiva y trastornos del comportamiento). Es rara la pancreatitis. Los trastornos metabólicos como hiperamonemia e hiperglicemia son frecuentes. Ocasiona depleción de los niveles de carnitina, por lo que se suele suplementar esta vitamina sobre todo en niños menores de 2 años (50 mg/kg/día). Está contraindicado en caso de coagulopatía, hepatopatía o sospecha de error congénito del metabolismo.

- Parámetros que hay que monitorizar: función hepática, hemograma, amonio y niveles.

Las presentaciones crono de valproico prácticamente no se utilizan en pediatría; permiten la administración en 1-2 tomas al día.

DE NUEVA GENERACIÓN

- Estiripentol (STP) (cápsulas y sobres 250 mg y 500 mg, medicamento extranjero):
 - Indicación: síndrome de Dravet (en combinación con VPA y/o CLB) y epilepsias parciales refractarias.
 - Administración: inicio a 25-50 mg/kg/día y aumentos progresivos cada 2 semanas hasta una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/kg/día en 2-3 tomas.
 - Interacciones: es un potente inhibidor de varias isoenzimas del citocromo, por lo que aumenta los niveles de PHT, CBZ, PB, VPA y CLB. Los inductores enzimáticos (CBZ, PHT, PB y PRM) disminuyen su concentración plasmática.
 - Efectos adversos: pérdida de apetito, náuseas, vómitos, neutropenia, insomnio, somnolencia, irritabilidad, fatiga, diplopía e hipertransaminasemia.
- Gabapentina GBP (cápsulas 300 y 400 mg; comprimidos 600 y 800 mg; posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
 - Indicaciones: puede ser útil en crisis parciales, aunque es poco utilizado en pediatría, excepto para el tratamiento del dolor neuropático y las migrañas.
 - Administración: dosis de inicio a 10 mg/kg/día con un máximo de 300 mg/día y escalada semanal hasta un mantenimiento de 60-120 mg/kg/día en 3 tomas. La dosis máxima para niños mayores de 12 años es de 3.600 mg/día.
 - No presenta prácticamente interacciones ni efectos adversos idiosincrásicos. Su absorción es muy variable, con posibilidad de saturación de los mecanismos transportadores de la mucosa intestinal.
 - Efectos adversos: somnolencia, astenia, mareo, aumento de peso, ataxia y diplopía, mioclonías, cefalea, exantema, edema y leucopenia.
- Lamotrigina (LTG) (comprimidos dispersables 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg; posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
 - Indicaciones: amplio espectro terapéutico en crisis focales, crisis generalizadas y síndrome de Lennox-Gastaut. Se ha utilizado también en migraña, trastornos bipolares y dolor neuropático. Está contraindicada en el síndrome de Dravet.
 - Administración: posología en función del tratamiento asociado. Con valproico: semanas 1 y 2, 0,15 mg/kg/día en 1-2 tomas; semanas 3 y 4, 0,3 mg/kg/día en 1-2 tomas. Dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg/día. Con inductores (CBZ, PHT, PB y PRM): semanas 1 y 2, 2 mg/kg/día en 1-2 tomas; semanas 3 y 4, 5 mg/kg/día en 1-2 tomas. Dosis de mantenimiento de 10-15 mg/kg/día (máximo de 400 mg). Niños con VPA e inductores: semanas 1 y 2, 1 mg/kg/día en 1-2 tomas; semanas

3 y 4, 2-3 mg/kg/día en 2 tomas; y subir hasta 5-10 mg/kg/día.

- Su cinética es lineal y no induce a otros antiepilépticos ni a otros fármacos.
- Efectos adversos: dosis-dependientes (somnolencia, diplopía, cefalea, ataxia, insomnio, temblor, náuseas, vómitos, irritabilidad y agresividad) e idiosincrásicos (exantema y síndrome de Stevens-Johnson). Factores de riesgo para desarrollar estos efectos idiosincrásicos son: iniciar el tratamiento con dosis elevadas, ascenso rápido y asociar valproico al tratamiento.
- Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, perfil hepático, fólico y niveles.
- Levetiracetam (LEV) (comprimidos 250 mg, 500 mg y 1000 mg; solución oral 100 mg/ml; vial 500 mg/5 ml):
 - Indicación: amplio espectro, especialmente indicado en crisis parciales y mioclónicas.
 - Administración: dosis inicial 10 mg/kg/día v.o. con incrementos cada 3-7 días hasta llegar a 30-60 mg/kg/día en 2-3 tomas con un máximo de 2.000 mg/12 horas. En epilepsias refractarias se puede llegar hasta 100 mg/kg/día (siempre que se observe una respuesta parcial con dosis de 60 mg/kg/día). En pacientes con trastorno generalizado del desarrollo o retraso mental es preferible no hacer una escalada rápida ya que tienen más riesgo de presentar alteraciones conductuales. En estatus epiléptico, control de emergencia en crisis y profilaxis de crisis; en neurocirugía la dosis de carga es de 20-30 mg/kg i.v. (máximo de 1.000 mg) que deben pasar en 15 minutos (dilución en FIS o GL5%). Transcurrida 1 hora se puede repetir una nueva dosis si se precisa. Se deja una dosis de mantenimiento de 30-40 mg/kg/día i.v. (la primera dosis se administra a las 6 horas de la de carga y después cada 8 horas). Esta dosis se puede ir aumentando en los días siguientes hasta 60-100 mg/kg/día, según respuesta y tolerancia.
- Por su cinética puede considerarse uno de los mejores antiepilépticos disponibles en el mercado. Tiene mínimas interacciones y amplio espectro terapéutico.
- Efectos adversos: somnolencia, mareo, ataxia, temblor, insomnio, nerviosismo, labilidad emocional, náuseas, diarrea, dispepsia, anorexia y pancitopenia. Hay que tener precaución en pacientes con antecedentes psiquiátricos.
- Se debe monitorizar el hemograma. Los niveles plasmáticos no parecen ser útiles.
- Oxcarbazepina (OXC) (comprimidos 300 mg, 600 mg; suspensión 60 mg/ml):
 - Indicaciones: crisis focales con y sin generalización secundaria. En pediatría tiene otras indicaciones, como migraña y estados maníacos.
 - Administración: dosis de inicio de 8-10 mg/kg/día con un máximo de 600 mg/día e incrementos de 5-10 mg/kg/día cada semana. Dosis de mantenimiento de 30-40 mg/kg/día en 2 tomas. En lactantes se suelen necesitar dosis más altas, hasta 60 mg/kg/día.
 - Presenta cinética lineal e interacciones farmacocinéticas poco relevantes: aumenta la concentración de PHT y PB. Es un profármaco con un metabolito activo: 10-hidroxicarbazepina.
 - Efectos adversos: aunque en mucha menor proporción que la CBZ, presenta efectos idiosincrásicos en un 5% de los casos: exantema, alopecia y síndromes de Ste-

vens-Johnson y lúpico, además de diplopía, mareos, somnolencia, cefalea, náuseas, hiponatremia (hecho excepcional en niños comparado con adultos), elevación de transaminasas y leucopenia.

- Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, natremia, perfiles hepático y lipídico y niveles plasmáticos de 10-hidroxicarbazepina.
- Pregabalina (PGB) (cápsulas 25 mg, 75 mg, 150 mg y 300 mg):
 - Indicaciones: crisis parciales como fármaco asociado. Existe poca experiencia e información en edades pediátricas.
 - Administración: se están desarrollando varios ensayos que valoran su eficacia y seguridad en crisis parciales en niños (de 1 mes a 16 años). Como ventajas presenta pocas interacciones y permite una administración en 2 tomas/día. Tiene efecto psicótropo positivo.
 - Efectos adversos: mareo, visión borrosa, vértigo, ataxia, aumento de peso, temblor, déficit de atención, disartria e hipertransaminasemia.
- Sultiamo (STM) (comprimidos 50 mg y 200 mg, medicamento extranjero):
 - Indicaciones: fármaco de tercera línea indicado en crisis rolándicas (especialmente epilepsia benigna de la infancia con puntas centro temporales de evolución atípica a punta-onda continua del sueño lento-POCSL).
 - Administración: dosis de inicio de 3-5 mg/kg/día y aumentos graduales según respuesta y tolerancia hasta 10-15 mg/kg/día en 3 tomas.
 - Efectos adversos: hiperventilación, inquietud, ataxia, parestesias, anorexia. Menos frecuentes son: mareo, vértigo, taquicardia, náuseas, vómitos, erupción cutánea, leucopenia, cefalea, trastornos psíquicos, babeo e insomnio. Los raros incluyen: polineuropatía, ictericia, aumento de transaminasas, acidosis metabólica y síndrome de Stevens-Johnson (asociado a ESM).
- Tiagabina (TGB) (comprimidos 10 mg y 15 mg):
 - Indicaciones: crisis parciales como fármaco asociado. Se usa poco en niños.
 - Administración: dosis de inicio de 0,25 mg/kg/día y ajuste lento, hasta 8 semanas, para mejorar la tolerabilidad de los efectos secundarios neurológicos. La dosis de mantenimiento es de 1 mg/kg/día en 3 tomas. La dosis máxima con fármacos no inductores es de 15-30 mg/día y con inductores de 30-50 mg/día se puede llegar hasta 70 mg/día.
 - Presenta cinética lineal e interacciones farmacocinéticas poco relevantes. CBZ, PB, PHT y PRM reducen su concentración.
 - Efectos adversos: somnolencia, mareo, labilidad emocional, dolor abdominal, exantema y púrpura. Hay riesgo de inducción de estatus eléctricos no convulsivos. Es importante realizar controles periódicos de coagulación.
- Topiramato (TPM) (comprimidos dispersables y recubiertos 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
 - Indicaciones: amplio espectro, útil en todo tipo de CE.
 - Administración: inicio en politerapia de 1-3 mg/kg/día con un máximo de 25 mg/día y aumento cada 2 semanas hasta un mantenimiento de 5-10 mg/kg/día en 2 tomas. En niños mayores de 10 años

en monoterapia las dosis de mantenimiento son de 3-6 mg/kg/día. En espasmos infantiles se puede llegar a dosis de 20 mg/kg/día.

- Su cinética es lineal, con interacciones de poca relevancia clínica. Los niveles de PHT, PB y CBZ pueden disminuir con TPM.
- Efectos adversos: dosis-dependientes (somnolencia, mareo, confusión, dificultad en el lenguaje, astenia, depresión, nerviosismo, ataxia, reducción del peso corporal, principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento y parestesias en manos y pies, sobre todo en monoterapia). Hay una repercusión negativa sobre las funciones cognitivas y del lenguaje (dificultad para encontrar las palabras que se quiere decir y menor concentración). Los efectos idiosincrásicos son: litiasis renal (por su acción inhibitoria de la anhidrasa carbónica), anhidrosis y glaucoma de ángulo cerrado (baja frecuencia). Es importante asegurar una buena hidratación de los niños tratados con TPM, especialmente en verano.
- Parámetros que hay que monitorizar: peso, litiasis renal y acidosis metabólica.
- Vigabatrina (VGB) (comprimidos y granulado para solución 500 mg):
 - Indicaciones: síndrome de West sintomático (segunda opción en el síndrome de West idiopático/criptogénico) y epilepsias parciales refractarias a otros tratamientos como fármaco asociado.
 - Epilepsias parciales: inicio de 15-30 mg/kg/día en 2 tomas y escalada gradual (cada semana) hasta un mantenimiento de 60 mg/kg/día (máximo de 2-4 g/día).
 - Síndrome de West: inicio de 40-50 mg/kg/día en 2 tomas y escalada gradual (cada 3 días) hasta un mantenimiento de 150-200 mg/kg/día.
- Tiene cinética lineal y escasas interacciones. Reduce los niveles de PHT.
- Efectos adversos: dosis-dependientes (somnolencia, ataxia, visión borrosa, cefalea, molestias gástricas y aumento de peso principalmente cuando se asocia con valproico) e idiosincrásicos (agresividad, paranoia y psicosis, especialmente en pacientes con retraso mental). Reducción concéntrica del campo visual en un 10% de los niños y un 20% de los adultos, irreversible en algunos casos.
- Parámetros que hay que monitorizar: campo visual.
- Zonisamida (ZNS) (cápsulas 25 mg, 50 mg y 100 mg; posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
 - Indicaciones: crisis parciales con o sin generalización secundaria refractarias (en asociación). También se utiliza en crisis tónico-clónicas generalizadas, ausencias, síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias mioclónicas progresivas.
 - Administración: inicio de 1-2 mg/kg/día en 1-2 tomas y escalada semanal/quincenal de 1-2 mg/kg hasta un mantenimiento de 4-12 mg/kg/día con un máximo de 500 mg/día. En espasmos infantiles se puede llegar a dosis de 20-25 mg/kg/día.
 - Es de los fármacos antiepilépticos con vida media más larga. Ofrece escasas interacciones farmacocinéticas. No afecta al metabolismo de otros FAE. Hay que tener precaución en la insuficiencia renal y con fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica.
 - Efectos adversos: son frecuentes anorexia, pérdida de peso, agitación/irritabilidad, se-

dación, mareo y diplopía y raros la hipokaliemia, la colelitiasis, la nefrolitiasis, la trombocitopenia y el síndrome neuroléptico maligno. Se recomienda realizar un análisis de orina (cociente calcio/creatinina) antes de su empleo para identificar a los pacientes con riesgo de litiasis renal.

- Parámetros que hay que monitorizar: acidosis metabólica, vigilancia de peso y litiasis.

DE TERCERA GENERACIÓN

- Rufinamida (RUF) (comprimidos 100 mg, 200 mg y 400 mg):

- Indicación: síndrome de Lennox-Gastaut como fármaco asociado.

- Administración: inicio de 100 mg/día e incrementos graduales cada 1-2 semanas hasta 40-60 mg/kg/día en 2 tomas. En pacientes de menos de 30 kg que toman VPA la dosis máxima es de 600 mg. Hay que ajustar la dosis en la insuficiencia hepática.

- Interacciones con otros FAE: CBZ, PB, PHT, PRM y VGB disminuyen sus niveles plasmáticos en un 25%, VPA aumenta la concentración de RFM en un 17% y RFM disminuye los niveles de CBZ y LTG y aumenta los de PB y PHT.

- Efectos adversos: muy frecuentes (cefalea, mareo, somnolencia y náuseas), frecuentes (coordinación anormal, nistagmo, temblor, vértigo, trastornos de la marcha, dispepsia, infecciones respiratorias y acné) y poco frecuentes (hipertransaminasemia). Puede acortar el intervalo QT.

- Lacosamida (LCM) (comprimidos 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg; jarabe 15 mg/ml; solución para perfusión 10 mg/ml 20 ml).

- Indicaciones: uso en mayores de 16 años como fármaco asociado en el tratamiento

de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

- Administración: inicio de 0,5-1 mg/kg/día aumentando cada 2 semanas hasta 4-6 mg/kg/día en 2 tomas (máximo de 400 mg/día). La i.v. sigue la pauta de la v.o. (infusión de 15-60 min/2 veces/día).

- No se han descrito interacciones con otros FAE.

- Efectos secundarios: muy frecuentes (mareo, cefalea, náuseas y diplopía) y frecuentes (depresión, ataxia, alteraciones de la coordinación, trastornos cognitivos, temblor, nistagmo, vértigo, estreñimiento, prurito y fatiga).

OTRAS MEDIDAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Son las siguientes:

- ACTH y corticoides: tratamiento de los espasmos infantiles, síndromes epilépticos con POCSL y epilepsias refractarias en situaciones de mal control de crisis. Empleo restringido por sus efectos adversos.

- Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV): el tratamiento empírico se ha mostrado relativamente eficaz en algunas epilepsias refractarias, como los síndromes de Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner y Rasmussen.

- Acetazolamida (AZM) (comprimidos 250 mg): actúa como inhibidor de la anhidrasa carbónica. Es útil en el tratamiento de las crisis mioclónicas y en la descompensación de crisis de las encefalopatías epilépticas con abundantes crisis motoras menores. Produce con frecuencia vómitos y dolor abdominal y debe monitorizarse el desarrollo de acidosis metabólica e hipokaliemia.

En lactantes y neonatos con epilepsia refractaria al tratamiento con fármacos convencionales se debe considerar la utilización de:

- Piridoxina (ampollas 300 mg/2 ml, comprimidos y cápsulas 300 mg, solución 16,5 mg/ml): existen epilepsias de inicio precoz que se producen por deficiencia de vitamina B₆. Además, un porcentaje de epilepsias (con otras etiologías) puede responder a la administración de esta vitamina. La dosis de inicio es de 15-30 mg/kg/día v.o. o i.v. en 2-3 dosis durante 7 días. Si desaparecen las crisis la dosis de mantenimiento es de 15-18 mg/kg/día (máximo de 500 mg/día). En niños en estatus epiléptico o con crisis muy frecuentes se puede utilizar la pauta de 100 mg de piridoxina i.v. cada 5-10 minutos hasta que desaparezcan las crisis con un máximo de 500 mg (dosis acumulada). Se han comunicado casos de parada cardiorrespiratoria en la administración i.v.; se recomienda la monitorización de ECG durante la infusión.
- Piridoxal fosfato (fórmula magistral): responden a su administración las epilepsias producidas por la deficiencia de piridoxamina fosfato oxidasa a dosis de 10-50 mg/kg/día v.o. en 4 tomas.
- Biotina (ampollas 1 mg/ml y 5 mg/ml, comprimidos 5 mg): la deficiencia de la enzima biotinidasa y la deficiencia múltiple de carboxilasas cursan con epilepsia de inicio precoz que responde a la administración de 10-20 mg/día v.o. de biotina en 2 tomas.
- Ácido folínico (comprimidos 15 mg, viales 50 mg y 350 mg): las crisis que responden a él se deben a un defecto en la neurotransmisión. Suelen tener un inicio neonatal. La dosis en neonatos es de 2-5 mg/12 horas y en lactantes de 5 mg/8 horas. Se puede administrar v.o. o i.v.

CAMBIO DE TRATAMIENTO Y POLITERAPIA

Cuando el primer FAE es ineficaz o produce efectos adversos intolerables se sustituye por otro, también en monoterapia, aumentando progresivamente sus dosis. Cuando fracasan dos o tres fármacos en monoterapia se asocian dos FAE y se ajustan las dosis en función de las

interacciones existentes entre ellos. Las normas básicas de la politerapia razonada son:

- Asociar antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción.
- Evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacocinéticas o que potencien sus efectos adversos.
- No administrar de forma simultánea tres fármacos, salvo en situaciones excepcionales o en períodos de transición de la pauta terapéutica.
- Controlar las interacciones mediante la determinación de los niveles plasmáticos de ambos fármacos, análisis que debe realizarse al mes de alcanzar las dosis finales calculadas para ellos.

Cuando fracasan varias pautas farmacológicas se han de valorar otras alternativas terapéuticas, como la cirugía, la radiocirugía, la estimulación vagal o la dieta cetogénica.

DIETA CETOGÉNICA: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Se trata de una dieta especial caracterizada por un bajo aporte de hidratos de carbono que proporciona la mayoría de las calorías en forma de lípidos con un aporte proteico suficiente para cubrir las necesidades derivadas del crecimiento en la infancia. Está indicada en niños con epilepsia refractaria que no responden al tratamiento anticomicial. Además es eficaz en dos errores innatos del metabolismo: la deficiencia de la piruvato deshidrogenasa y del transportador de la glucosa cerebral tipo I. Algunos estudios han mostrado resultados aceptables también en convulsiones de adultos. Esta alimentación imita el estado metabólico del ayuno y consigue un efecto antiepiléptico manteniendo el organismo en cetosis continua mediante una dieta estricta, normocalórica, caracterizada por un aporte muy alto en grasas. La relación grasas/carbohidratos + proteínas = 4/1.

El inicio de la dieta obliga al ingreso hospitalario para lograr el ayuno absoluto durante 24-48 horas. A continuación se comienza con preparados alimenticios especiales y restricción de numerosos alimentos de la dieta diaria, ya que es necesario llevar un estricto control de la ingesta de hidratos de carbono y proteínas. Debido a que estos pacientes requieren a menudo medicación, tanto para tratar su enfermedad como para evitar déficit de nutrientes específicos, hay que controlar y limitar el contenido en hidratos de carbono y aspartamo también de los medicamentos. Varios estudios han demostrado que esta dieta puede disminuir el número de crisis y mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsias refractarias (6).

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO

Se decide generalmente después de un período libre de crisis de 2 años en las epilepsias idiopáticas y de 3-5 años en las criptogénicas y secundarias. Son excepción a esta regla la epilepsia mioclónica juvenil y otras generalizadas primarias de inicio en la adolescencia, en las que a veces se mantiene el tratamiento hasta 10 años o más.

Aspectos prácticos de atención farmacéutica

El farmacéutico ocupa un lugar importante como parte del equipo asistencial que trata al paciente con epilepsia. Varios estudios desarrollados en unidades de neurología infantil y de adultos han puesto de manifiesto los resultados de la atención farmacéutica al paciente epiléptico, reflejados como mejora de su calidad de vida, disminución de la frecuencia de crisis o reducción de los problemas relacionados con su medicación (7-10). Las funciones del farmacéutico en el área de neurología son diversas y engloban los aspectos que se detallan a continuación:

SEGUIMIENTO DE LOS DATOS ANALÍTICOS

Una proporción elevada de los pacientes en tratamiento con antiepilépticos presenta alteraciones en algún parámetro bioquímico como efecto secundario de la medicación. Destacan la leucopenia en el caso de la CBZ, la trombo-

penia y el incremento de transaminasas y amonio en el caso del VPA, la hiponatremia con CLB y OXC y la elevación de gammaglutamiltransferasa con los inductores enzimáticos. Cuando son muy acusadas deben acompañarse de disminuciones de dosis o supresiones del tratamiento.

Además los tratamientos antiepilépticos, tanto el farmacológico como la dieta cetogénica, en ocasiones provocan déficit nutricionales del tipo de ácido fólico y vitamina D (CBZ, PHT, PB y LTG), carnitina (VPA), biotina o vitamina K (todos los antiepilépticos). El farmacéutico clínico tiene un importante papel en el seguimiento analítico de estos minerales y vitaminas, así como en la toma de decisiones y recomendaciones de suplementación en caso necesario.

Por otro lado, la monitorización de las funciones renal y hepática y el ajuste de dosis teniendo en cuenta estos parámetros para cada paciente constituye otra de las funciones del farmacéutico en esta área.

MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES DE FAE

Tiene valor clínico en determinadas situaciones como sospecha de incumplimiento terapéutico, manejo de interacciones farmacocinéticas, cambio inesperado de respuesta clínica y ajuste de dosis de algunos fármacos (principalmente antiepilépticos clásicos) y para evaluar una posible toxicidad o pérdida de eficacia y sus causas. Los niveles plasmáticos de los FAE deben utilizarse como guía, no como meta, teniendo en cuenta siempre la eficacia (control de crisis) y los efectos secundarios de la medicación. Es decir, habrá ocasiones en las que no sea necesario subir las dosis hasta el rango terapéutico a pacientes cuyas crisis estén controladas con dosis supuestamente infraterapéuticas. Se ha demostrado la utilidad clínica de la monitorización de niveles en: CBZ, OXC, ESM, PB, PHT, LTG, PRM y VPA. Para los antiepilépticos nuevos la monitorización tiene un valor relativo y, en el caso concreto de benzodiazepinas, VGB y GBP, se considera sin utilidad terapéutica.

Ingesta de alimentos	Aumenta la absorción: OXC y PHT Retrasa la absorción: TGB, TPM y VPA (cubierta entérica)
Nutrición enteral	Reduce el nivel de PHT administrado por sonda nasogástrica
Recién nacidos	Menor absorción oral de PB y PHT Menor unión a proteínas de PHT Menor eliminación de BZD, PB, PHT y VPA
Niño	Menor absorción de VGB Mayor eliminación de CBZ, ESM, LEV, PB, PHT, TGB, TPM y VPA
Pubertad	Disminuye la eliminación de PHT en niñas
Enfermedad renal	Menor eliminación de GBP, LEV, LTG, PB, PRM, TPM y VGB Menor nivel total con igual nivel libre de PHT, TGB y VPA La diálisis elimina ESM, GBP, LEV, OXC, PB, PRM, TPM y VGB La diálisis no elimina BZD, CBZ, LTG, PHT, TGB y VPA
Enfermedad hepática	Menor unión a proteínas de PHT Menor eliminación de BZD, PHT y TGB Mayor concentración libre de PHT
Síndrome de Gilbert	Menor eliminación de LTG y VPA
Fiebre	Aumenta la eliminación de CBZ, PB y PHT

Tabla 6. Factores que pueden alterar la respuesta a los FAE

CONTROL DE DIVERSOS FACTORES QUE PUEDEN ALTERAR LA RESPUESTA A LOS FAE (tabla 6)

EDUCACIÓN AL PACIENTE Y A LOS CUIDADORES

Los pacientes y los familiares tienen que recibir información oral y escrita acerca de varios aspectos relacionados con su patología y tratamiento:

- Naturaleza de la enfermedad: los niños con epilepsia han de llevar una vida normal evitando factores desencadenantes de sus crisis (ingesta de alcohol, privación de sueño y, en algunos niños, videojuegos y TV).
- Duración del tratamiento farmacológico e importancia del cumplimiento del tratamiento.
- Información sobre la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios. Hay que comentar los más característicos del FAE seleccionado:

reacciones adversas dosis-dependientes e idiosincrásicas. En el caso de que estos efectos se puedan prevenir, se debe informar sobre la manera de hacerlo, como la importancia de una buena higiene oral para prevenir la hiperplasia gingival producida por la PHT o una hidratación adecuada para prevenir la litiasis renal producida por ZNS o TPM.

- Administración: presentación comercial o fórmula magistral disponible, esquema claro de dosificación y método de administración (tomas con o sin alimentos, recomendaciones de administración de fármacos por sonda, etc.).
- No es necesario adoptar un horario rígido de las tomas ya que puede generar ansiedad en los padres que puede influir negativamente en la calidad de vida del niño. Si vomita y el tiempo transcurrido desde su administración ha sido menor de 30 minutos, debe tomarlo de nuevo.

- Interacciones importantes: qué fármacos (FAE o no) pueden modificar su farmacocinética.

RECOMENDACIONES Y CONTROLES RELACIONADOS CON LA NUTRICIÓN

En los fármacos que fomentan la ganancia de peso (VPA, CLB, CNZ, PGB y GBP) es importante su control y la adecuación de la dieta. El TPM y la ZNS son preferibles en niños obesos, ya que potencian la pérdida de peso.

Los niños con dieta cetogénica han de llevar un control estricto de las cantidades de hidratos de carbono y proteínas que ingieren, incluidas las presentes en la medicación. El farmacéutico del área se encargará del asesoramiento al médico responsable sobre la medicación del niño en lo referente a la composición y las cantidades aportadas por cada especialidad (principios activos y excipientes). Para ello lo recomendado es confeccionar un listado con las especialidades más comunes en pediatría y su composición cualitativa y cuantitativa de manera que permita una búsqueda rápida de información para el seguimiento del paciente. En dicho listado hay que considerar: hidratos de carbono (incluido el glicerol), polialcoholes y aspartamo.

GESTIÓN DEL MEDICAMENTO

Entre los fármacos utilizados en pediatría para el tratamiento de la epilepsia existen varios medicamentos extranjeros que requieren tramitación: PHT y ESM suspensión, STM y STP. Además se debe considerar que hasta hace unos años los ensayos en pediatría eran algo casi anecdótico, especialmente en poblaciones como neonatos y lactantes, lo que tiene consecuencias en la actualidad, ya que existe un importante arsenal terapéutico para el tratamiento de la epilepsia pero en muchas ocasiones, sobre todo en los fármacos de nueva generación, se plantean limitaciones para su utilización en la infancia casi siempre por falta de ensayos e información. Desde la Agencia Europea del Medicamento se elaboró un documento en el que se especificaban las necesida-

des concretas de investigación en pediatría para cada antiepiléptico comercializado (11). Además se ha creado un grupo de expertos en epilepsia infantil que se encargará de marcar los futuros planes de investigación en el área (12).

INFORMACIÓN SOBRE INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

El uso de varios fármacos antiepilépticos asociados en politerapia puede dar lugar a que se produzcan interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre ellos. En general son más frecuentes con los antiepilépticos clásicos. PB, PHT, PRM y CBZ aceleran el metabolismo de otros fármacos antiepilépticos al ser potentes inductores de varias isoenzimas del citocromo P450, de las uridín glucuronil transferasas y de las epóxido hidrolasas. Los fármacos antiepilépticos más afectados por esta interacción son VPA, TGB, ESM, LTG, TPM, ZNS y OXC, así como las benzodiacepinas. Además el metabolismo de la CBZ puede ser inducido por sí misma, por la PHT y por los barbitúricos. El ácido valproico es inhibidor enzimático y aumenta la concentración de LTG y PB.

Los FAE también pueden interactuar con otros fármacos no antiepilépticos. PB, PHT, PRM y CBZ, por ser inductores de enzimas hepáticas, disminuyen las concentraciones de muchos psicótropos, inmunosupresores, antineoplásicos, antimicrobianos y fármacos cardiovasculares, así como anticonceptivos orales. La mayoría de los nuevos fármacos antiepilépticos no tienen interacciones importantes desde un punto de vista clínico ya que se eliminan por vía renal (GBP, LEV y PGB) o se metabolizan por vías diferentes del citocromo P-450 (LTG y OXC).

Por otro lado, los FAE pueden presentar interacciones farmacodinámicas cuando actúan sobre el mismo receptor. Las mejor conocidas son las neurotóxicas. Hay múltiples ejemplos, entre ellos el exceso de sedación o afectación cognitiva debido a la asociación de CBZ o VPA con barbitúricos o con otros fármacos de acción depresora del SNC (ansiolíticos, antide-

CEFALEAS PRIMARIAS: no hay otro trastorno que las provoque

- Migraña
- Cefalea tensional
- Cefaleas en racimos y otras cefalgias trigeminales autonómicas

CEFALEAS SECUNDARIAS: causadas por otro trastorno
Provocadas por traumatismos craneales o cervicales, trastornos vasculares craneales, uso de sustancias o su supresión, infección, etc.

NEURALGIAS

- Neuralgias craneales y causas centrales de dolor facial
- Otras cefaleas, neuralgias craneales o dolor facial central o primario

CEFALEA INFANTIL: DEFINICIÓN, TIPOS Y CAUSAS

Cefalea es la sensación de dolor o malestar en la cabeza, especialmente en el cráneo, incluida la originada en cara, boca, oído o región cervical. Es un síntoma común e inespecífico que puede ser expresión de múltiples y variadas patologías (tabla 7). Se trata del trastorno neurológico más prevalente en niños y la causa más frecuente de consulta en neuropediatría. Un 14-25% de los niños ha sufrido cefalea; además su prevalencia se ha triplicado en los últimos 20 años.

Las causas más habituales de cefalea aguda recurrente en el niño son la migraña y la cefalea tensional. En la tabla 8 se exponen algunos aspectos que permiten diferenciarlas, aunque esta diferenciación en la práctica es complicada, ya que en ocasiones coexisten ambos patrones.

Tratamiento de la migraña

Abarca los siguientes puntos:

- Medidas generales: control de los factores precipitantes (ejercicio físico, estrés, trastornos del sueño, ayuno e ingesta de determinadas comidas, como quesos, chocolate o frutos secos).

Tabla 7. *Tipos de cefalea infantil*

presivos tricíclicos y antipsicóticos) o la aparición o exacerbación del temblor por la asociación de LTG con VPA.

Debido a estas interacciones muchas veces la adición o retirada de un fármaco puede originar una pérdida inesperada del control de las CE o la aparición de toxicidad (13). El farmacéutico encargado del área de neurología debe conocer las interacciones posibles entre los distintos antiepilépticos entre sí y con otros fármacos, prevenirlas y recomendar la monitorización de niveles en caso necesario.

	MIGRAÑA	CEFALEA TENSIONAL
Localización	Unilateral o bilateral	Bilateral
Tipo de dolor	Pulsátil	Opresivo
Frecuencia	Intermitente	Intermitente o continua
Cambio en el aspecto físico	Sí	No
Fotofobia	Sí	No
Náuseas/vómitos	Sí	No
Intensidad	++	+
Aura	Posible	Ausente
Antecedentes familiares de migraña	Sí (70% de los casos)	No

Tabla 8. *Diferencias migraña-cefalea tensional*

FÁRMACO	DOSIS Y OBSERVACIONES
Acetilsalicílico	10-20 mg/kg/dosis v.o. Evitar en enfermedad febril aguda
Ibuprofeno	5-10 mg/kg/dosis v.o. De primera elección
Ketorolaco	0,2 mg/kg/dosis v.o. En niños mayores de 10 años
Metamizol	10-40 mg/kg/dosis v.o. o rectal. Máximo de 2 g/dosis 0,1 ml/kg/dosis i.v. Máximo de 2 g/dosis. De segunda elección
Naproxeno	5-10 mg/kg/dosis v.o. En niños mayores de 10 años
Paracetamol	10-15 mg/kg/dosis v.o., i.v. (máximo de 60 mg/kg/día) De primera elección (niños con más de 30 kg)
Tramadol	0,5-1,5 mg/kg/dosis v.o., i.v. En el dolor grave y asociado a AINE

Tabla 9. *Analgésicos en el ataque agudo de migraña*

- Tratamiento preventivo farmacológico: se indica cuando está afectada la calidad de vida del paciente (escalas PedMIDAS). En general el tratamiento tiene una duración de 6-9 meses. Tradicionalmente como primera línea de tratamiento se han utilizado β -bloqueantes (propranolol, atenolol, metoprolol y nadolol) y calcioantagonistas (flunarizina, nicardipino y nimodipino); el propranolol y la flunarizina son los más empleados en niños. Sin embargo, su lugar en el tratamiento profiláctico de la migraña está siendo desplazado por los fármacos antiepilépticos, pues en general son mejor tolerados. Los FAE reducen la excitabilidad neuronal asociada a la migraña. Varios estudios realizados en niños han demostrado la eficacia de TPM, GBP, LEV, ZNS y VPA en la profilaxis de migraña, aunque ninguno tiene la indicación aprobada en pediatría (14). TPM y VPA son los más utilizados.
- Tratamiento del ataque agudo: la primera medida es el reposo y el aislamiento. El tratamiento sintomático se debe realizar de forma precoz y con analgésicos (tabla 9). En caso necesario se pueden añadir antieméticos como ondansetrón, metoclopramida o domperidona (mejoran los síntomas digestivos y la eficacia antiálgica). Los triptanes (agonistas de receptores 5HT_{1D}) se utilizan cuando los analgésicos no son eficaces. La forma intranasal del sumatriptán es la única autorizada en niños mayores de 12 años. La primera dosis es de 10 mg; se puede administrar una segunda en las 24 horas siguientes, como mínimo 2 horas después de la dosis inicial.

Cefalea tensional: definición y tratamiento

Se trata de una cefalea prolongada con ausencia de signos neurológicos y vegetativos, de localización generalizada y empeoramiento con la actividad escolar y problemática personal o familiar. La profilaxis está indicada en la cefalea tensional que precisa analgésicos más de 8 días/mes. Se ha utilizado fundamentalmente la amitriptilina y, al igual que en las migrañas, ha demostrado ser especialmente útil cuando hay trastorno depresivo de base. Una alternativa es el naproxeno (10 mg/kg/día en 2 tomas).

Los antagonistas serotoninérgicos (ciproheptadina y pizotifeno) producen sedación y aumento de peso. Se suelen utilizar cuando es necesario iniciar un tratamiento profiláctico en niños pequeños (menores de 7-8 años), aunque existe escasa evidencia sobre su eficacia en la profilaxis de migraña en niños. La amitriptilina está indicada cuando existe un trastorno depresivo asociado. De los AINE, el naproxeno es el más utilizado en la profilaxis (migraña catamenial).

La ansiedad, la depresión y el estrés se han relacionado directamente con la cefalea tensio-

nal. El abordaje preventivo neuropsicológico (técnicas de relajación) ha demostrado tener una buena respuesta.

PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL (PCI)

Es un trastorno motor de carácter persistente secundario a una lesión en un cerebro inmaduro o a su desarrollo anormal. Constituye un grupo heterogéneo de patologías con etiología diversa y clínica y pronóstico variables. Aunque el trastorno motor es la característica clínica principal, los pacientes con parálisis cerebral suelen presentar otras discapacidades, como retraso global del desarrollo, retraso mental, deficiencias sensoriales (visuales y auditivas), trastornos del aprendizaje y epilepsia. Las lesiones cerebrales de la PCI ocurren desde el período fetal hasta los 3 años. La prevalencia en países desarrollados es de 1,5-2/1.000 recién nacidos vivos (15). De éstos, una tercera parte presentará un trastorno motor grave. Los recién nacidos pretérmino y los que presentan bajo peso al nacer tienen mayor posibilidad de padecer PCI. Las alteraciones del tono muscular y de la motricidad intencional en la PCI pueden ofrecer distintas formas clínicas: formas de predominio espástico (hasta un 80%), con afectación generalizada (formas tetraplégicas), de los miembros de una mitad corporal (formas hemiplégicas), de las dos extremidades inferiores (formas diplégicas); formas distónico-discinéticas (8-10%) o formas atáxicas (10-12%). Aunque en la actualidad no existe una cura para la parálisis cerebral, la enfermedad puede manejarse con variedad de tratamientos para ayudar al niño a lograr el máximo potencial de crecimiento y desarrollo:

a) Terapia farmacológica de la espasticidad: busca reducir el tono, mejorar el movimiento articular, facilitar la rehabilitación y disminuir la intensidad del espasmo y el dolor:

- Vía oral:

- Baclofeno: miorrelajante análogo del GABA. La dosis de inicio es de 2,5-5 mg/día con un aumento gradual semanal hasta 1-

2 mg/kg/día en 3 tomas y un máximo de 30 mg (niños de 2 a 8 años) y 60 mg (niños de más de 8 años).

- Diazepam y clonazepam (CNZ): tienen una eficacia similar al baclofeno pero sus efectos secundarios (sedación e hipotonía) hacen que se usen como alternativas a éste. Las dosis son las mismas que cuando se utilizan como antiepilépticos.
 - Piracetam: relacionado con GABA, mejora la deambulación y los movimientos atetoides. La dosis es de 30-50 mg/kg/día en 3 tomas (máximo de 100 mg/kg/día). Los efectos secundarios son leves: náuseas y vómitos.
 - Dantroleno: se usa en enfermos con espasticidad grave. Actúa sobre la fibra muscular reduciendo los espasmos y mejorando la movilidad pasiva. Produce mayor debilidad que las benzodiacepinas. Se inicia con 1 mg/kg/día en 2 tomas y se incrementa semanalmente 0,5 mg/kg/día hasta un máximo de 3 mg/kg/dosis en 4 tomas o 400 mg/día. Es un medicamento extranjero.
- Vía intratecal: se utiliza en la espasticidad grave que no responde a fármacos vía oral. Se excluye a pacientes con coreoatetosis, ataxia y contracturas fijas. El fármaco utilizado es el baclofeno. Se administra a través de un dispositivo con reservorio y bomba programable con radiofrecuencia para liberar el fármaco a través del catéter intratecal. La bomba se implanta subcutáneamente en un flanco abdominal. Los datos clínicos sobre el empleo del baclofeno intratecal en niños menores de 6 años son limitados. Antes de iniciar la terapia crónica es importante administrar un bolo y controlar la respuesta clínica y los efectos secundarios (somnia, sedación, mareo, visión borrosa y dificultades de micción).
 - Vía i.m.: la toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina mejorando la espasti-

cidad de origen central. La dosis varía en función del músculo y el peso: máximo 12 UI/kg (400 UI) de Botox® y 25-35 UI/kg (1.000 UI) de Dysport®. No se debe administrar en un intervalo inferior a 4 meses.

b) Tratamiento farmacológico de otras complicaciones:

- Movimientos disquinéticos: la coreoatetosis y la distonía pueden mejorar con trihexifenidilo o L-dopa.
- Epilepsia: afecta a 1/3 niños con PCI.
- Trastornos del sueño: especialmente en las formas tetraparéticas graves. Pueden ser útiles el diazepam y la melatonina.
- Babeo: es un problema muy frecuente en estos niños (hasta un 50% de los pacientes con PCI) debido a la falta de control de los músculos de la lengua, la cabeza y el cuello. Se puede utilizar la escopolamina (parches transdérmicos) a dosis de 0,4-0,6 mg cada 4-8 horas. Parece más efectiva la administración de toxina botulínica en las glándulas parotídeas.
- Reflujo gastroesofágico: afecta a más del 75% de los niños con PCI (15). La primera fase del tratamiento consiste en medidas posturales (sentado o en decúbito supino), espesamiento de las tomas y tomas frecuentes de pequeña cantidad. En la segunda fase de tratamiento se recurre a procinéticos como la domperidona (0,2-0,4 mg/kg/6-8 horas con un máximo de 80 mg/día) o la cisaprida (0,4-1,2 mg/kg/día en 3-4 dosis; antes del inicio del tratamiento hay que pedir consentimiento informado y realizar pruebas cardiológicas) y antiulcerosos como la ranitidina (2-6 mg/kg/día) o el omeprazol (1-2 mg/kg/día). La fase tres del tratamiento conlleva cirugía (funduplicatura de Nissen).

c) Nutrición: hasta el 50% de los niños con parálisis cerebral presenta problemas de malnutri-

ción, especialmente aquellos con un mayor deterioro neurológico (16). Muchos de estos niños reciben la alimentación y los fármacos por sonda de alimentación. La sonda está indicada en caso de alteración grave de la deglución, con aspiraciones frecuentes o incapacidad para cubrir sus necesidades nutricionales con la alimentación oral. En estos casos resulta indispensable informar a los cuidadores del paciente sobre las normas generales de administración de alimentación y fármacos por sonda (17).

CONCLUSIONES

La patología neurológica infantil engloba un conjunto de enfermedades con elevada complejidad en sus tratamientos y que producen un profundo impacto en la vida de los pacientes y las familias que las sufren. Se hace indispensable que el farmacéutico formado en neurología pediátrica se incorpore al equipo clínico para garantizar, como especialista en el medicamento, el uso correcto del fármaco en términos de eficacia y seguridad. Proporcionar información de calidad a familiares y profesionales sanitarios y asegurar una atención farmacéutica individualizada y continuada a estos pacientes son dos de las funciones esenciales a desarrollar por el farmacéutico en el área de neurología infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Labiner DM, Bagic AI, Herman ST, Fountain NB, Walczak TS, Gumnit RJ. *Essential services, personnel and facilities in specialized epilepsy centers—revised 2010 guidelines*. *Epilepsia*. 2010; 51: 2322-33.
2. Fisher RS, Emde-Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy*. *Epilepsia*. 2005; 46: 470-2.
3. Hauser WA. *The prevalence and incidence of convulsive disorders in children*. *Epilepsia*. 1994; 35 (Supl. 2): 1-6.
4. Rufo-Campos M, Casas-Fernández C, Martínez-Bermejo A. *Long-term use of oxcarbazepine oral suspension in childhood epilepsy: Open-Label Study*. *J Child Neurol*. 2006; 21: 480-5.

5. **Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M.** *Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies.* *Seizure.* 2008; 17: 405-21.
6. **Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA.** *Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis.* *J Child Neurol.* 2006; 21: 193-8.
7. **Ioannides-Demos LL, Horne MK, Tong N, Wodak J, Harrison PM, McNeil JJ, et al.** *Impact of a pharmacokinetics consultation service on clinical clinical outcomes in an ambulatory-care epilepsy clinic.* *Am J Hosp Pharm.* 1988; 45: 1549-51.
8. **Summers B, Summers RS, Rom S.** *The effect of a specialist clinic with pharmacist involvement on the management of epilepsy in paediatric patients.* *J Clin Hosp Pharm.* 1986; 11: 207-14.
9. **Kanjanasilp J, Preechagoon Y, Kaewvichit S, Richards RM.** *Pharmaceutical care improved outcomes in epileptic patients.* *J Nat Sci.* 2008; 7: 33-45.
10. **Bertsche T, Bertsche A, Krieg EM, Kunz N, Bergmann K, Hanke G, et al.** *Prospective pilot intervention study to prevent medication errors in drugs administered to children by mouth or gastric tube: a programme for nurses, physicians and parents.* *Qual Saf Health Care.* 2010; 19: 1-5.
11. **European Medicines Agency.** *Assessment of the paediatric needs epilepsy.* EMA: Londres; 2006. Doc. Ref.: EMEA/377174/2006.
12. **European Medicines Agency.** *Conclusions of the Paediatric Epilepsy Experts Group Meeting held in London 1 September 2009.* EMA: Londres; 2010. Doc. Ref.: EMA/153272/2010.
13. **Armijo JA, Adin J, Herranz JL.** *Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos.* 1.ª ed. UCB: Barcelona; 2005.
14. **Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH.** *Pediatric migraine: pharmacological agents for prophylaxis.* *Annals of Pharmacotherapy.* 2007; 41: 1181-90.
15. **Narbona J, Sánchez Carpintero R.** *Parálisis cerebral infantil.* *Pediatr Integral.* 1999; 3: 401-12.
16. **Moreno Villares JM, Galiano Segovia MJ, Valero Zanuy MA, León Sanz M.** *Alimentación en el paciente con parálisis cerebral.* *Acta Pediatr Esp.* 2001; 59: 17-25.
17. **Gómez L, Pinillos S.** *Guía pediátrica para la administración de fármacos por sonda de alimentación.* Elsevier: Madrid; 2008.

Histología y fisiología de la piel	403	Principales patologías dermatológicas en la infancia y su tratamiento	407
Estructura de la piel	403	Dermatitis/eccemas	407
Características de la piel infantil	404	Infecciones cutáneas bacterianas	410
Bases de la terapéutica farmacológica en dermatología	404	Infecciones cutáneas por virus	412
Factores que modifican la permeabilidad de los fármacos a través de la piel	405	Micosis superficiales	415
		Parasitosis	416
		Acné	417
		Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	419
		Bibliografía	419

HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL (1, 2)

Estructura de la piel

Al ser el órgano que nos separa del medio externo, la piel debe enfrentarse a multitud de estímulos ambientales, muchos nocivos, que han de ser rechazados por los mecanismos de defensa y protección de la piel. Entre sus principales funciones se incluyen:

- Defensa ante infecciones, tanto para impedir la entrada física de estos agentes (integridad de la barrera cutánea) como por el efecto antimicrobiano de la capa córnea.
- Defensa ante otros estímulos nocivos: mecánicos, térmicos, radiaciones (fundamentalmente ultravioleta) y químicos.
- Función de relación, tanto por facilitar los procesos de homeostasis (sudoración y transpiración) como por presentar diferentes tipos de receptores sensitivos.
- Función metabólica y de reserva al acumular agua y lípidos. Además ayuda en la síntesis de vitamina D.

e. Función inmune al residir en ella múltiples células del sistema inmune y al ser la primera barrera frente a estímulos externos.

La piel se compone de tres capas superpuestas; de la superficie a la profundidad son: epidermis, dermis e hipodermis o tejido graso subcutáneo.

La epidermis es un epitelio plano poliestratificado queratinizado compuesto por cuatro capas; desde la profundidad hasta la superficie y en orden de maduración son: estrato basal, espinoso, granuloso y estrato o capa córnea. En palmas y plantas existe otra capa, situada superiormente al estrato granuloso, denominada "estrato lúcido".

La capa basal se compone de una única hilera de células con capacidad proliferativa, de donde surgen las células de las capas superiores mediante un proceso de maduración y diferenciación (estratos espinoso y granuloso) y de posterior queratinización y muerte celular (estratos lúcido y córneo).

La epidermis se renueva completamente desde la capa basal en un plazo de unos 30 días (descamación insensible de la capa córnea). A pe-

sar de esta renovación constante, la epidermis debe ser estable y mantener las uniones celulares entre queratinocitos (desmosomas) y entre éstos y la dermis (hemidesmosomas).

Los queratinocitos son las células mayoritarias de la epidermis aunque en el estrato basal pueden encontrarse también melanocitos (células productoras del pigmento melánico, encargado de proteger contra la radiación ultravioleta y responsable de la pigmentación más o menos oscura de la piel), células de Merkel (células del sistema neuroendocrino relacionadas con la sensibilidad) y células de Langerhans, presentadoras de antígeno responsables de la respuesta inmune cutánea.

En la dermis se encuentra el origen de los anejos cutáneos: glándulas sudoríparas ecrinas, glándulas apocrinas, aparato pilosebáceo y uñas. La dermis está constituida por tejido conectivo, ácido hialurónico, fibras elásticas, colágeno y proteoglicanos. Se divide en dos estratos:

- Dermis papilar: tejido conectivo superficial, delgado y rico en vasos que presenta ondulaciones, papilas, que incrementan la superficie de contacto con la epidermis, que se nutre a partir de los vasos situados en la dermis papilar.
- Dermis reticular: capa más profunda y gruesa, rica en fibras, que aporta firmeza y contiene los anejos cutáneos, vasos sanguíneos de mayor tamaño y nervios.

En la dermis es posible encontrar diversas células: mastocitos (células mediadoras de la inflamación responsable de reacciones alérgicas), fibroblastos, histocitos y macrófagos, células dendríticas (presentadoras de antígenos) y linfocitos.

La capa más profunda o hipodermis está compuesta fundamentalmente por grasa y sirve como almohadilla para proteger estructuras vitales; retiene el calor corporal y actúa como sostén de las estructuras superiores mientras

permite su deslizamiento suave sobre planos más profundos.

Características de la piel infantil

Desde el nacimiento la epidermis, los anejos (pelo y uñas) y la unión dermoepidérmica están desarrollados, aunque las crestas interpapilares se hallan menos desarrolladas y la cohesión dermoepidérmica es más vulnerable a pequeños traumatismos.

La mayor diferencia respecto a la piel madura es la dermis. En el niño es más fina. Las fibras de colágeno son de menor tamaño y las fibras elásticas inmaduras. Los sistemas vasculares y linfáticos también están inmaduros y desorganizados (resultado de ello son los fenómenos de livedo cutáneas por inmadurez vascular, típicas de los recién nacidos), aunque las células nerviosas resultan competentes desde el estadio fetal y los neonatos ya presentan una capacidad vasomotora normal.

Las glándulas sudoríparas ecrinas son normales aunque ineficaces para la termorregulación.

En neonatos la absorción percutánea resulta mayor debido a la mayor proporción de superficie cutánea respecto al volumen corporal, pero la absorción percutánea, en teoría, es igual a la del adulto en neonatos a término.

El estrato córneo filtra el 80% de las radiaciones ultravioletas de onda media (UVB) en los neonatos pero la radiación UVA alcanza la dermis, por lo que hay que incidir en la protección solar de los neonatos y principalmente limitando su exposición al sol.

BASES DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN DERMATOLOGÍA (3-5)

La terapia tópica es una parte importante del tratamiento de los desórdenes de la piel en pediatría. En general el fin de los tratamientos de las enfermedades cutáneas es restaurar la apariencia y fisiología normal de la piel (3).

Si se utilizan fármacos por vía sistémica la piel es sólo uno más de los posibles órganos diana. Una medicación administrada de forma sistémica alcanza la piel después de la absorción gastrointestinal, biotransformación hepática y distribución a los distintos órganos (4). Como cabe esperar, la farmacocinética de una droga administrada vía sistémica difiere mucho de la de una aplicada de forma percutánea. En este último caso el fármaco se aplica directamente en el órgano diana, por lo que la administración vía tópica es de elección cuando se desea alcanzar una concentración óptima y minimizar efectos adversos sistémicos (5, 6).

Desde el punto de vista farmacocinético hay que distinguir entre preparados tópicos y transdérmicos; aunque ambos se liberan en la piel, los primeros están diseñados para el tratamiento de la patología cutánea, en tanto que los segundos atraviesan la piel para conseguir efectos sistémicos (7). Cuando estos preparados se aplican sobre la piel se ponen en marcha dos fases fundamentales: la absorción y el metabolismo.

La piel tiene unas propiedades de barrera. Una medicación, para ser eficaz aplicada de forma tópica, debe ser absorbida a través de un estrato córneo inerte hacia una epidermis y una dermis activas metabólicamente. El estrato córneo es la capa más externa de la piel y representa la barrera principal para la libre circulación de sustancias a través de la piel.

La epidermis es capaz de desarrollar la mayoría de las reacciones de biotransformación (oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación). De esta forma, el metabolismo cutáneo puede modificar los efectos farmacológicos de las sustancias absorbidas por vía percutánea produciendo metabolitos inactivos o activos (8). En cualquier caso, la actividad metabólica de la piel resulta escasa (entre el 2 y el 5% de los compuestos absorbidos).

Los principios generales para el tratamiento de enfermedades cutáneas en el paciente pediátri-

co son similares a los del adulto pero existen algunos aspectos exclusivos que se han de tener en cuenta, fundamentalmente una diferente hidratación y grado de maduración de la piel.

Factores que modifican la permeabilidad de los fármacos a través de la piel

EDAD

La piel es aproximadamente cinco veces más delgada que la del adulto y su espesor aumenta con el paso del tiempo hasta llegar a la pubertad, momento en el que se desarrolla por completo debido al cambio hormonal que se produce (9). Además, en el caso concreto de los prematuros de menos de 24 semanas de gestación su epidermis es muy fina y tienen un estrato córneo poco desarrollado. Posteriormente la piel madura de forma rápida en 1-3 semanas, pero durante los primeros días después del nacimiento constituye una barrera muy deficiente, con un aumento de la pérdida de líquidos, una mala regulación de la temperatura y un incremento de la absorción de medicamentos, lo que puede tener implicaciones toxicológicas.

REGIÓN ANATÓMICA

La absorción de medicamentos varía según el grosor de la capa córnea. Se puede enumerar en orden creciente de absorción: zona retroauricular, escroto, abdomen, cuero cabelludo, antebrazo, pie y planta.

HIDRATACIÓN DE LA PIEL

Constituye un factor importante en la penetración de las drogas, ya que aumenta si se eleva la hidratación. La piel del niño está más hidratada que la del adulto, por lo que la penetración resulta mayor. Esto también afecta a las zonas ocluidas de la piel, como los pliegues, donde la absorción de medicamentos está aumentada.

LESIÓN CUTÁNEA

Si el estrato córneo no está indemne o se encuentra alterado puede incrementar la absorción, como ocurre en las ictiosis.

TIPO DE FÁRMACO

El conocimiento de las propiedades farmacológicas de una droga es imprescindible para realizar una terapéutica racional. Para que una medicación difunda a través del estrato córneo influyen: el tamaño, la forma de la molécula, las partes lipídicas y acuosas y el pH de la droga y del tejido circundante (6).

TIPO DE EXCIPIENTE

Es la sustancia donde se disuelve el medicamento activo para su aplicación en la superficie cutánea. Tiene cierto efecto terapéutico y sus propiedades físico-químicas condicionan la absorción y el grado de penetración. Puede producir sensibilizaciones, por lo que hay que tener especial precaución en pacientes alérgicos.

A igualdad de principio activo, dosis y concentración, la potencia del vehículo disminuye en el siguiente orden (10):

Ungüento > pomada > crema > gel > loción > aerosol > polvos.

Los más utilizados son:

- Ungüentos:
 - Composición: casi exclusivamente grasas.
 - Acción: oclusiva y emoliente.
 - Indicaciones: pieles secas o muy secas y descamativas. Ideales para ablandar escamas y costras.
 - Contraindicaciones: zonas infectadas y lesiones exudativas, ya que el efecto oclusivo empeora la infección.
- Pomadas:
 - Composición: gran cantidad de grasas y poca agua.
 - Acción: emoliente y lubricante.
 - Indicaciones: lesiones secas o escamosas.
 - Contraindicaciones: procesos inflamatorios agudos, áreas infectadas y zonas pilosas.
- Cremas:
 - Composición: contienen más agua que las pomadas.

- Acción: refrescante por evaporarse más rápidamente que las pomadas.
- Indicaciones: lesiones húmedas o intertriginosas (axilas e ingles).

- Geles:
 - Composición: sustancia gelatinosa que se licua al aplicarla sobre la piel. Utiliza excipientes líquidos.
 - Indicaciones: aplicaciones extensas o con pelo o en lesiones exudativas.
- Polvos:
 - Composición: partículas sólidas muy finas.
 - Indicaciones: áreas intertriginosas.
 - Contraindicaciones: procesos escoriantes, húmedos y purulentos, ya que forman una masa grumosa bajo la cual se favorece el crecimiento microbiano.
- Pastas:
 - Composición: mezclas de ungüentos con polvos.
 - Indicaciones: su principal propiedad es la capacidad de absorción de agua y la protección mecánica de la piel, por lo que es el excipiente idóneo para los pliegues.

En general, si un excipiente es más graso, tiene propiedades oclusivas, que pueden aumentar la absorción del producto activo. Además, si se usan vendajes oclusivos, como el plástico, se eleva la absorción percutánea; esto se debe recordar al administrar medicamentos que se apliquen en la zona cubierta por el pañal.

INDICACIONES DE CADA EXCIPIENTE

La elección del vehículo se hace en función de tres parámetros:

1) Grado de absorción deseado: si se pretende que la acción del fármaco sea en profundidad de la piel se necesita un vehículo oclusivo que aumente el grado de hidratación de ésta, lo que incrementará la absorción del medicamento aplicado. Se usan cremas, pomadas y/o ungüentos.

2) Localización de las lesiones:

- En cuero cabelludo y zonas pilosas: líquidos, lociones o soluciones y geles.
- En pliegues: se pueden emplear excipientes que absorban la humedad de estas zonas: polvos y pastas.
- En cara: se utilizan excipientes poco grasos: lociones, geles y a veces cremas.
- En palmas y plantas: pomadas y ungüentos.

3) Grado de inflamación de la patología que se va a tratar:

- En lesiones muy inflamatorias o agudas que presentan humedad y exudación en la superficie: excipientes líquidos y cremas.
- En lesiones subagudas que tienen áreas secas y algunas zonas húmedas cubiertas con costra: cremas.
- En lesiones crónicas secas: pomadas y ungüentos (11).

PRINCIPALES PATOLOGÍAS DERMATOLÓGICAS EN LA INFANCIA Y SU TRATAMIENTO

Dermatitis/eccemas

DERMATITIS ATÓPICA (DA)

Es una dermatosis inflamatoria pruriginosa de curso crónico caracterizada por el desarrollo de lesiones de eccema con un patrón típico que afecta a personas que presentan una hipersensibilidad cutánea frente a diversos factores ambientales que son inocuos para las personas no atópicas. Además, un 50-80% de estos pacientes tienen o desarrollan asma o rinitis alérgica (9). Es fundamentalmente una enfermedad propia de la infancia, con una prevalencia de un 10% en países desarrollados. En el 85% de los pacientes el inicio se produce en los primeros 5 años de vida, fundamentalmente en el primer año, y sólo en un 10% empieza la enfermedad después de los 7 años. En el 70-80% de los ni-

ños existen antecedentes familiares o personales de enfermedades atópicas (12). El eccema atópico suele tener un curso crónico y en brotes que mejora en la mayoría de los casos con la edad. Su patogenia se desconoce, aunque se ha asociado a diversas alteraciones inmunológicas (como la producción elevada de IgE, las alteraciones de la inmunidad celular y alteraciones en subpoblaciones de linfocitos T y células de Langerhans) o fisiológicas (como la palidez facial, el dermatografismo blanco y la positividad del test de presión al frío y de las pruebas de acetilcolina y metilcolina) (9).

CLÍNICA

Hay que considerar tres signos fundamentales en las manifestaciones clínicas de la DA: el prurito (intenso y a veces constante), las pápulas eritematosas (decapitadas o coronadas por pequeñas vesículas o seropápulas, producidas por el rascado continuo) y la xerosis (sequedad de la piel). La presentación clínica varía con la edad, por lo que se establecen tres formas clínicas de DA:

- DA del lactante (de 2 meses a 2 años): se caracteriza por la aparición de parches inflamatorios exudativos y placas costrosas localizadas en cara, cuello, superficies extensoras e ingles.
- DA de la infancia (de 2 a 10 años): existe una dermatitis con lesiones de tipo prurigo y liquenificación en la piel de las flexuras, aunque también pueden observarse pápulas de prurigo en el tronco y en la zona de extensión de las extremidades.
- DA del adolescente y del adulto: el 80% de las DA remite antes de los 20 años, pero el resto se cronifica en la forma del adulto. Las zonas de más afectación son nuca, caras laterales del cuello, dorso de los pies y muñecas.

TRATAMIENTO

Deben evitarse todas las circunstancias y los elementos que provocan prurito, como el calor, especialmente el producido por aire caliente, la

sequedad ambiental y el contacto con lana, plásticos y en algunos casos otras fibras. Si bien el exceso de agua y jabón resulta perjudicial, también lo es la falta de higiene. Hay que realizar duchas cortas con agua no excesivamente caliente y con un gel de pH ácido y aplicar a continuación una crema emoliente en todo el cuerpo repitiendo este proceso en otros momentos del día en las zonas de xerosis. Estos emolientes son agentes hidratantes que evitan la pérdida de agua y favorecen la formación de una capa protectora; sus principales ingredientes son aceite mineral, vaselina, ceramida y urea (13).

El control del prurito es fundamental, ya que supone el síntoma principal y a menudo se presenta como erupción. Pueden ser útiles los antihistamínicos pero, a diferencia de lo que ocurre en la urticaria, los de nueva generación no sirven porque la eficacia en el tratamiento del prurito que acompaña a la DA está relacionada principalmente con sus efectos sedantes y no con cualquier acción específica sobre las vías mediadas por la histamina.

En el momento actual la base del tratamiento tópico de las exacerbaciones en niños la constituyen los corticoides de potencia baja o media (la clobetasona no está indicada en esta población), que bien empleados consiguen un control satisfactorio de la inmensa mayoría de los casos. En la cara y las axilas de los lactantes se prefiere la hidrocortisona en crema aplicada 2 veces/día por ser la de menor potencia. Para las formas exudativas se utilizan cremas, en las lesiones muy secas y liquenificadas pomadas o ungüentos y en el cuero cabelludo lociones o geles. Se deben aplicar después del baño, con la piel limpia, descostrada y bien hidratada. Es importante evitar tratamientos prolongados para controlar los posibles efectos secundarios locales, como atrofia cutánea, Petequias, estrías atróficas, hipertrichosis, despigmentación y foliculitis, y sus posibles efectos sistémicos (12).

En niños mayores de 2 años los inhibidores tópicos de la calcineurina, tacrolimus y pimecrólino,

suponen una alternativa a la terapéutica con corticoides, aunque no se deben utilizar como primera línea de tratamiento. Actúan inhibiendo la activación de los linfocitos T, cuya activación resulta en la síntesis de citocinas inflamatorias, como IL-2, IL-3, IL-4 y TNF- α ; también inhiben la liberación de histamina y triptasa por los basófilos y disminuyen la activación de las células de Langerhans. El pimecrólino puede usarse en las fases prodrómicas e iniciales para evitar la progresión del brote y el tacrolimus en casos de intensidad moderada o grave, rebeldes al tratamiento convencional o en los que los corticoides tópicos están contraindicados. El ardor que producen tras su aplicación es menos frecuente con pimecrólino que con tacrolimus, si bien suele ser bastante molesto y durar entre 5 minutos y 3 horas. Se han comunicado algunos casos de cáncer de piel y linfoma en pacientes que estaban recibiendo alguno de estos productos, a pesar de que el riesgo teórico es bajo porque no hay evidencia de acumulación sistémica tras la aplicación tópica. En pacientes jóvenes con una relación más alta entre superficie corporal y peso y con anomalías en la epidermis puede tener una absorción percutánea significativa (14). Sobre la base de los datos actualmente disponibles no se puede concluir en qué medida el uso de estos productos puede asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfoma (15).

Los corticoides sistémicos sólo se emplean en exacerbaciones graves que no responden al tratamiento tópico conservador. En el paciente con eccema atópico crónico el corticoide sistémico únicamente proporciona un aclaramiento cutáneo de corta duración y al suspenderlo reaparece el eccema e incluso empeora. En casos extremos puede plantearse un tratamiento inmunosupresor sistémico. El uso de interferón gamma recombinante se apunta como una buena posibilidad terapéutica, ya que ha demostrado disminuir la gravedad de la clínica (16).

DERMATITIS SEBORREICA INFANTIL (DSI) (9, 17)

Es una erupción característica de los lactantes que aparece habitualmente entre la segunda y

la octava semanas de vida. No se ha establecido una relación causal clara con la excreción sebácea del lactante, con la *Malassezia furfur* (18) ni con un déficit de la enzima d-6-desaturasa (que convierte el ácido linoleico en gammalinolénico). Su relación con la DA sigue siendo motivo de debate porque un 6-30% de los pacientes con DSI durante el primer mes de vida desarrolla una DA típica en su evolución posterior.

CLÍNICA

Aparecen placas eritematosas de tinte rosado con morfología redondeada y bordes bien definidos, aisladas o confluentes, que se cubren de una descamación amarillenta de aspecto grasiento y que afectan principalmente a cuero cabelludo, frente, pabellones auriculares, cejas, pliegues retroauriculares y nasogenianos, párpados y cuello. No se acompaña de síntomas generales ni prurito. La forma más precoz de aparición de la DSI es la costra láctea, que se desarrolla en la primera o segunda semanas de vida y se manifiesta como una gran placa descamativa, con escamas grasientas y adherentes de color amarillento bajo las cuales se puede apreciar un eritema sin alopecia.

TRATAMIENTO

La DSI tiene una evolución benigna e incluso tendencia a la curación espontánea, por lo que el uso diario de emolientes como aceite mineral, vaselina o aceite de oliva y de champús sin prescripción médica puede mejorar el cuadro. A pesar de ello, se pueden utilizar corticoides tópicos de potencia moderada durante pocos días, corticoides orales en casos generalizados graves (prednisona a 0,5 mg/kg/día) asociado a corticoterapia tópica, queratolíticos en las lesiones del cuero cabelludo para disolver el componente costroso (vaselina salicílica al 3 o 5%), champús con azufre, piritionato de cinc o breas, antifúngicos debido al posible papel patogénico de *M. furfur* (ketoconazol al 2% en champú aplicado 2 veces/día durante 10-14 días) o aceite de borraja aplicado tópicamente, pues contiene un 24% de ácido gammalinolénico (19).

DERMATITIS DEL PAÑAL (20)

La dermatitis irritativa del área del pañal, que aparece en un 7-35% de los lactantes, es un proceso cutáneo irritativo e inflamatorio debido a las especiales condiciones de humedad, maceración, fricción y contacto con orina, heces y otras sustancias (detergentes, plásticos, perfumes, etc.) que se producen en la zona cubierta por el pañal. Aunque se desconoce la causa específica que ocasiona la irritación, se considera que el agente irritativo lo constituye una mezcla de diversos factores, como la fricción, la oclusión, la excesiva humedad, la capacidad irritante de la orina y las heces y el aumento del pH en la piel del área del pañal (20). Por todo esto se postula que existe una relación entre las cremas usadas en dicha área, la frecuencia de recambio del pañal y la aparición de diarrea en las 48 horas previas a la aparición de la dermatitis (21). El papel de las bacterias no se ha aclarado pero parece centrarse en su capacidad de transformar la urea en amonio y así elevar el pH de la piel; tampoco se sabe qué papel desempeña *Candida albicans* en el desarrollo de esta patología, aunque se ha asociado con dermatitis del pañal moderadas-graves.

CLÍNICA

Consiste en eritema, erosiones, fisuras y escamas en zonas genitales, regiones glúteas y perineo, si bien puede extenderse a toda la zona que cubre el pañal en el abdomen y en las raíces de los muslos. En casos más intensos aparecen eritema intenso, edema, vesículas, exulceraciones y costras serohemáticas y en casos muy crónicos liquenificación. Por lo general hay ardor y prurito (22).

PREVENCIÓN

Se aconseja realizar una buena higiene de la zona, que debe permanecer siempre seca y limpia, empleando agua tibia o un jabón ácido o neutro; se desaconsejan los perfumes. Se han de efectuar cambios frecuentes de los pañales e incluso se recomienda mantenerlos unas horas al día sin ellos. Se debe aplicar a cada cambio de pañal un producto protector, como pastas o pastas al agua con óxido de cinc que

aíslen la piel del contacto con el pañal. La maceración puede evitarse con polvos de talco u óxido de cinc, aunque estos polvos se desaconsejan en erosiones de la piel, pues pueden producirse granulomas cuando se administran en zonas ulceradas.

TRATAMIENTO (23)

En dermatitis moderadas o graves la aplicación de corticoides tópicos de baja o moderada potencia, como la hidrocortisona al 1% aplicada 2 veces/día durante un tiempo limitado, reduce o elimina la inflamación. El problema es que la absorción percutánea de los corticoides en la zona del pañal está incrementada por la oclusión y pueden darse efectos indeseables sistémicos. La sobreinfección por *C. albicans* es bastante frecuente; en muchos casos se benefician de la aplicación tópica nistatina o clotrimazol. Muchas veces la asociación de un corticoide suave con un antifúngico tópico resulta de gran utilidad. Los antibióticos tópicos deben emplearse en caso de sobreinfección bacteriana demostrada, pues su valor profiláctico no está demostrado y su aplicación sobre piel irritada puede hacer empeorar el cuadro (23).

Infecciones cutáneas bacterianas (24-26)

Se dividen clínicamente en primarias y secundarias. Las primeras presentan manifestaciones clínicas características y se localizan sobre áreas de la piel previamente sanas, mientras que las secundarias se dan sobre áreas de la piel dañadas por traumatismo, infecciones fúngicas, eccemas, etc. La enfermedad secundaria recurre una y otra vez hasta que la enfermedad de base se trata. Las infecciones de la piel causadas por bacterias piógenas, principalmente estafilococos y estreptococos, representan el diagnóstico dermatológico pediátrico más frecuente.

IMPÉTIGO

Es la infección cutánea más frecuente. Consiste en la infección superficial de la piel, vesicular o pustulosa que evoluciona hacia exudación y costra.

Existen dos formas clínicas características:

IMPÉTIGO NO AMPOLLOSO

Constituye la infección bacteriana más frecuente en niños. Representa un 70% de los casos de impétigo. La mayor parte de los casos los provoca *Staphylococcus aureus*, pero hasta en un 30% de los pacientes se puede aislar *Streptococcus pyogenes*. Es altamente contagioso y se propaga fácilmente por contacto directo. Durante los brotes epidémicos por *S. pyogenes* en los niños menores de 10 años pueden desarrollarse casos de glomerulonefritis, generalmente 3 semanas después del impétigo.

Clínica

Las lesiones consisten en pequeñas vesículas o pústulas que se erosionan con facilidad dando lugar a un exudado que se seca formando costras amarillas melicéricas. Las lesiones suelen propagarse por autoinoculación.

Diagnóstico

Se basa en el aspecto clínico de las lesiones (costras melicéricas o ampollas flácidas con superficie erosiva). La confirmación se realiza mediante cultivo y tinción de Gram del contenido líquido o de la superficie de la lesión. Debe establecerse un diagnóstico diferencial con herpes simple, tiña de piel lampiña y eccema agudo.

IMPÉTIGO AMPOLLOSO

Es el resultado de la acción de una toxina epidermolítica de *S. aureus*.

Clínica

Aparecen ampollas superficiales de paredes lisas con contenido inicialmente transparente y más tarde turbio. La ampolla se rompe con facilidad dejando una superficie erosiva eritematosa con apariencia exudativa que se cubre de una costra fina. Las lesiones aparecen agrupadas de 3 a 6 limitadas a una zona y, aunque pueden asentarse en cualquier área de la superficie corporal, lo más frecuente es que aparezcan en zonas expuestas de la cara, alrede-

dor de los orificios de boca o nariz y en las extremidades. Existe una tendencia a la curación espontánea sin cicatriz pero pueden dejar hipopigmentación residual.

Diagnóstico

Similar al del impétigo no ampolloso, también hay que establecer un diagnóstico diferencial con necrosis epidérmica tóxica por fármacos, picaduras con reacción ampollosa y epidermolisis ampollosa.

Tratamiento

La prevención se basa en una buena higiene general y las uñas cortadas. Establecida la lesión, la eliminación de las costras y la utilización de antisépticos tópicos no han demostrado evidencia clínica.

Como tratamiento específico se pueden usar antimicrobianos tanto tópicos como sistémicos. Respecto al tratamiento antimicrobiano tópico, existen múltiples preparados, pero dos destacan por su actividad y tolerancia:

- a. Ácido fusídico 2-3 veces/día durante 7-10 días.
- b. Mupirocina.

Ambos antibióticos limitan la transmisión y son el tratamiento de elección en las formas localizadas. Consiguen altas concentraciones en el estrato córneo y no se han descrito resistencias cruzadas con otros antibióticos.

El empleo de antibióticos sistémicos produce una curación más rápida y evita la enfermedad supurada más profunda. Sólo están indicados en el caso de:

- Formas de impétigo con múltiples lesiones o de gran extensión.
- Localizaciones difíciles de tratar (zonas periorales y pliegues).
- Si existen factores subyacentes, como DA o diabetes.

- Si afecta a varios miembros familiares o escolares (27).

Se debe prescribir antibióticos sistémicos efectivos frente a estafilococo y estreptococo: cefadroxiilo, amoxicilina + clavulánico, penicilina o amoxicilina (si es estreptocócico), cloxacilina (si es estafilocócico), o macrólidos en casos de hipersensibilidad a β -lactámicos.

SÍNDROME ESTAFILOCÓCICO DE LA PIEL ESCALDADA (SSS)

Es una enfermedad cutánea producida por la toxina exfoliativa del *S. aureus* grupo II, fagotipos 3A, 3B, 3C, 55 y 71, que afecta sobre todo a niños menores de 5 años debido al menor aclaramiento renal y la falta de maduración inmunológica.

CLÍNICA

Afecta preferentemente a la piel en torno a la boca, los genitales y el tronco. El inicio suele ser brusco, con fiebre alta, irritabilidad, hiperestesia cutánea (aumento de sensibilidad dolorosa característica y precoz) y eritema. En 24-48 horas se forman ampollas flácidas que se rompen con facilidad dando lugar a grandes erosiones y dejando una superficie húmeda, roja y brillante. El aspecto de la piel es el de un paciente con una extensa quemadura de segundo grado. La piel se denuda al mínimo roce tanto en zonas afectas como en las aparentemente sanas. Esta denudación se conoce como "signo de Nikolsky" y se define como un desprendimiento ampolloso en la capa granulosa de la epidermis por la acción de las exotoxinas que actúan rompiendo la unión entre desmosomas. A nivel periorificial se forman costras serosas y prominentes desde la boca, la nariz y los ojos pero no se afecta la mucosa oral. El pronóstico en general es bueno y el paciente suele recuperarse tras unos 10 días de tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Es fundamentalmente clínico junto al aislamiento del estafilococo en algún foco a distancia, como orofaringe, cordón umbilical o nariz, pero no en las lesiones ni en el hemocultivo. El

diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de Stevens-Johnson y sobre todo con el de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica provocada por fármacos. Este último síndrome resulta mucho más frecuente en el niño mayor y en el adulto, es más extenso y grave y afecta a las mucosas en un 90%.

TRATAMIENTO

Es hospitalario con cloxacilina endovenosa, fluidoterapia y curas tópicas como un gran quemado.

ERISPELA

Es una infección bacteriana aguda de la dermis y parte superior del tejido celular subcutánea causada por *S. pyogenes*. Se trata de una infección común y representa una causa importante de morbilidad y hospitalización. Se presenta característicamente en niños pequeños, aunque también ocurre en adultos.

CLÍNICA

Se manifiesta clínicamente por placas eritematosas y edematosas bien delimitadas acompañadas de síntomas generales. Las zonas más frecuentemente afectadas en niños son la pared abdominal y la cara, donde adopta una distribución característica en "alas de mariposa". El inicio del cuadro clínico suele ser brusco, con fiebre, escalofríos, cefalea y astenia, aparecen manifestaciones cutáneas 1-2 días después. Al inicio los pacientes notan escozor y enrojecimiento, que progresivamente se delimita en una placa caliente, roja y brillante. Debido a la importante afectación linfática, la placa presenta un aspecto en piel de naranja. En ocasiones pueden aparecer vesículas y ampollas de contenido hemorrágico (28).

DIAGNÓSTICO

Es clínico mediante la identificación de lesiones. Entre los datos de laboratorio destacan leucocitosis y neutrofilia.

TRATAMIENTO

En casos leves y no complicados la amoxicilina oral y la amoxicilina/ácido clavulánico son sufi-

cientes para resolver el problema. Para casos en los que la gravedad de la condición necesita hospitalización se usa preferentemente penicilina en inyección intravenosa y en pacientes alérgicos macrólidos, eritromicina o claritromicina.

No se recomienda tratamiento tópico de la erisipela a menos que curse con ampollas, costras o ulceraciones, en cuyo caso se utilizan fomentos antisépticos con sulfato de cobre, antibiótico o antiséptico tópico.

Infecciones cutáneas por virus

VIRUS DEL HERPES SIMPLE (VHS) (29, 30)

La infección por VHS es muy común entre los niños; llega a tener una prevalencia de un 30-60% en los menores de 10 años. Para su transmisión se requiere la replicación activa del virus y un contacto más o menos estrecho entre las personas infectadas y el hospedador susceptible, ya que se produce por inoculación directa de la piel o de las mucosas a partir de las secreciones infectadas. En general el VHS-1 produce infecciones mucocutáneas orales o queratitis y, menos habitualmente, genitales. El VHS-2 suele originar sobre todo herpes genital y también lesiones cutáneas y herpes neonatal.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas más frecuentes del primer acceso de infección por el VHS-1 son la gingivostomatitis y la faringitis (aunque la primoinfección resulta asintomática en la mayoría de los casos), mientras que en la reactivación de la infección la manifestación principal es el herpes labial recidivante. Tras un período de incubación menor de 7 días aparece un brote agudo de múltiples vesículas localizadas en labios, vestíbulo oral y encías que se acompaña de fiebre y linfadenopatías regionales. La primoinfección se resuelve en 10-21 días, tiempo durante el cual el virus latente se ha establecido en el ganglio sensorial correspondiente al área que inerva el lugar de infección, comúnmente el ganglio trigémino, por lo que su lugar de acción suele ser las zonas bucales. Cuando la primoinfección ocurre en dedos se denomina "panadizo herpético". Después de la

primoinfección algunos pacientes ante factores desencadenantes como estrés, fotoexposición, infecciones, etc., desarrollan recidivas de las lesiones de menor intensidad y duración que el episodio inicial sin sintomatología general asociada (31).

DIAGNÓSTICO

Se determina básicamente por la clínica por las múltiples lesiones vesiculosas típicas sobre un fondo eritematoso. También pueden realizarse estudio histológico, cultivo vírico, detección del antígeno por inmunofluorescencia o ELISA, detección del ADN vírico por PCR y determinación de anticuerpos circulantes en caso de primoinfección.

TRATAMIENTO

Existe una gran controversia en cuanto a la necesidad o no de tratar los herpes simples debido a que el tratamiento con antivíricos orales o tópicos puede acelerar la curación pero no resuelve la infección. Por vía tópica los antivíricos pueden ser útiles si se aplican precozmente puesto que la replicación vírica es máxima en las primeras 48 horas. El aciclovir tópico al 5% se emplea en el tratamiento en pacientes inmunocompetentes 5 veces/día respetando las horas de sueño durante 5-10 días. El penciclovir tópico al 1% está indicado en mayores de 12 años y se aplica c/2 horas durante el día durante 4 días. El sulfato de cinc puede ser útil en el herpes labial, en geles al 1% y también en soluciones al 0,1% en infusión de flor de saúco o la solución de sulfato de cobre.

VARICELA Y HERPES ZÓSTER (HZ)

La primoinfección por el virus de la varicela zóster (VZV) produce la varicela. Ocurre habitualmente en niños de 1 a 15 años, con una prevalencia en estas edades hasta del 90%. La incidencia de HZ en la población general es del 0,14% y su aparición resulta rara en pacientes inmunocompetentes antes de los 40 años.

CLÍNICA

La varicela se caracteriza por la presencia de fiebre y un exantema papulovesicular que con-

tiene una elevada cantidad de virus en su interior. Estas lesiones son muy pruriginosas y su localización inicial es el cuero cabelludo y el tórax. Se propaga de persona a persona a través de partículas aerosolizadas por la tos o el estornudo, aunque puede transmitirse también por contacto con pañuelos o directamente con las vesículas de la piel (9). Tras la infección el virus se queda acantonado en los ganglios de las raíces dorsales y se reactiva una o más veces en forma de HZ en un 15% de los individuos que han padecido la varicela, con mayor frecuencia en mayores de 65 años e inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO

Se realiza clínicamente por la erupción cutánea característica y los antecedentes del contacto. Cuando se precisa pueden emplearse las mismas técnicas que se usan en el VHS.

TRATAMIENTO

En el caso de la varicela el tratamiento tradicional es sintomático mediante el uso de lociones para aliviar el prurito y paracetamol para reducir la fiebre y el dolor. El niño puede y debe ser aseado por medio de baños tibios y secado posterior de forma muy suave sin frotar para evitar la ruptura de las vesículas. En caso de tratar la varicela con aciclovir el objetivo consiste en aliviar los síntomas más rápidamente (reducir el número de días con fiebre y el número máximo de lesiones), prevenir la replicación del VZV y reducir la gravedad de los síntomas de la infección, en especial en mayores de 2 años y adolescentes, siempre que se administre a las 24 horas de la aparición de la primera erupción. Dado que el fármaco sólo se absorbe por las células que están infectadas con el virus, el aciclovir tiene efectos adversos mínimos. Algunos efectos adversos que se han informado respecto a la administración oral del aciclovir incluyen náuseas, vómitos, diarrea y vértigo. A pesar de ello no se recomienda el uso generalizado del aciclovir entre niños pequeños inmunocompetentes debido a que la varicela es autolimitada y provoca pocas complicaciones (9, 32).

Con el uso de la vacuna parece que existe una tendencia a considerar que esta enfermedad es más leve en niños y adolescentes, aunque todavía no se puede asumir que la vacunación contra la varicela disminuye significativamente la incidencia de HZ en niños (33).

COMPLICACIONES

Aunque se clasifica como enfermedad benigna existen complicaciones que se desarrollan no sólo en niños inmunodeprimidos sino también en inmunocompetentes, como las sobreinfecciones bacterianas, complicaciones neurológicas, respiratorias, gastrointestinales, osteoarticulares, hematológicas, etc. (34).

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM (MC)

Es una infección vírica benigna causada por un poxvirus que afecta habitualmente a niños entre 2 y 5 años y alcanza unas tasas de incidencia del 5-8% en países desarrollados (35).

CLÍNICA

Tras un período de incubación variable entre 2 y 10 semanas se producen erupciones en forma de pápulas duras de color rosado con una depresión central típicamente umbilicada; aunque suelen estar agrupadas, a veces el afectado, por rascado de las lesiones, las transmite a otra zona (autoinoculación), favoreciendo su dispersión. En pacientes inmunocompetentes el MC es una infección autolimitada y la mayoría se resuelve espontáneamente en el transcurso de 6 meses a 4 años, por lo que no siempre se requiere tratamiento. En más de un tercio de los casos hay prurito, en el 10% aparece una reacción eczematosa alrededor de las pápulas llamada "dermatitis de molusco" y a veces hay complicaciones, como sobreinfección bacteriana y cicatrices; en regiones periorbitales pueden asociarse a conjuntivitis folicular crónica y a queratitis punteada superficial o a abscesos recurrentes (36).

Este virus no puede atravesar la piel sana, por lo que sólo infecta pieles heridas o eczematosas; también suele aparecer en niños

que tienen DA. Se localiza generalmente en cara, cuello, párpados, tronco, axilas y genitales (9).

TRATAMIENTO

Se deben aconsejar medidas de cuidado de la piel, tratar las complicaciones asociadas y explicar qué actividades no se pueden realizar mientras persisten las lesiones (piscina, deportes de contactos, etc.). Frente a la cantaridina, la combinación de ácido láctico y ácido salicílico y el imiquimod, el legrado es el tratamiento más eficaz y con menos efectos secundarios (se puede minimizar el dolor al aplicar 1 hora antes, bajo oclusión, el anestésico tópico mezcla de lidocaína y prilocaína o sólo de lidocaína) (36).

INFECCIONES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) O PAPILOMAVIRUS (29)

Las verrugas son lesiones hiperqueratóticas benignas de gran incidencia asociadas a ciertos tipos de VPH que aparecen en las capas superiores de la piel y en las mucosas, se transmiten por contacto directo e indirecto y su aparición se asocia a cierta susceptibilidad individual.

CLÍNICA

La característica clínica común de los VPH es la de producir lesiones vegetantes por inducción de la proliferación de la epidermis. Existen diversos tipos según su morfología y topografía:

- Las verrugas vulgares son lesiones papulosas de aspecto vegetante, coloración semejante a la piel adyacente y tamaño variable de pocos milímetros a centímetros. Su lugar más frecuente de aparición corresponde a las manos, con gran predilección por la zona periungueal o subungueal, aunque pueden aparecer en cualquier topografía.
- Las verrugas plantares son lesiones de aspecto papuloso, únicas o múltiples, que producen gran dolor a la presión, ya que la proliferación epidérmica es endofítica.

- Las verrugas planas son más frecuentes en edades infantiles y juveniles. Se trata de pápulas de mínimo relieve, de pocos milímetros, de coloración igual a la piel o hiperpigmentadas que se localizan en cara y manos.

TRATAMIENTO

Se deben evitar los agresivos ya que a menudo son muy dolorosos y pueden dar lugar a cicatrización debido a que la resolución de estas lesiones es espontánea al cabo de meses o pocos años. En las verrugas plantares dolorosas está justificado un tratamiento más activo. Entre las opciones terapéuticas están el ácido salicílico al 10-20% y el láctico en colodión en lesiones pequeñas; en lesiones grandes después del tratamiento anterior se puede utilizar un emplastro de ácido salicílico al 40% durante 1 semana. El tratamiento con imiquimod no está recomendado en niños. Si ya se han intentado los tratamientos habituales se puede optar por la criocirugía o electrocirugía (37).

Micosis superficiales

Suponen entre el 4 y el 10% de todas las dermatosis. Se pueden dividir en:

- Micosis superficiales: la infección se produce de forma exclusiva en la capa córnea superficial de la piel. Son características en la edad infantil las producidas por hongos dermatofíticos, que se conocen como "tiñas".
- Micosis intermedias: se dan cuando la parasitación se realiza tanto en piel como en mucosas. Son las candidiasis.
- Micosis profundas: se originan cuando la infección se disemina a estructuras profundas e incluso a vísceras.

DERMATOFITOSIS O TIÑAS

TINEA CAPITIS O TIÑA DE LA CABEZA

Es la infección del cuero cabelludo y del pelo causada por especies de los géneros *Microsporum* y *Trichophyton*. Es más frecuente en el medio rural y afecta principalmente a niños de 4-14 años. Existen dos variantes: no inflamatoria

e inflamatoria. La primera se caracteriza por producir una parasitación del pelo, que rompen, pero sin destruir el folículo, por lo que generan una alopecia reversible. La forma inflamatoria, el querión, puede dar lugar a la alopecia por cicatrización (pérdida del pelo) o a la calvicie permanente. Puede transmitirse por los seres humanos, los animales u objetos infectados. El tratamiento tópico es muy poco eficaz porque la micosis se encuentra en la raíz de los folículos del pelo, donde los fármacos tópicos no pueden llegar. La griseofulvina oral ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección a dosis de 10 mg/kg/día durante 6-8 semanas. Actualmente se considera cada vez más el uso de fármacos antimicóticos más recientes, como el itraconazol, la terbinafina o el fluconazol, en la *tinea capitis* causada por *Trichophyton* porque la duración del tratamiento resulta menor, aunque pueden ser más costosos (38). El tratamiento tópico se emplea como coadyuvante. Si presenta inflamación y exudado se puede aplicar sulfato de cobre o cinc al 1/1.000 o permanganato potásico al 1/10.000 por su acción astringente y cierta capacidad antifúngica. El champú de sulfuro de selenio se ha mostrado eficaz, sobre todo para eliminar escamas con esporas.

TINEA CORPORIS, TIÑA DEL CUERPO O HERPES CIRCINADO

Es una dermatofitosis localizada en tronco, miembros o zonas lampiñas de la cara. Habitualmente el proceso comienza como una lesión papulosa que tiende a crecer de forma excéntrica con un borde progresivo, papulovesiculoso y un centro escamoso que tiende a la curación. El tratamiento tópico es de elección en las lesiones recientes, localizadas. Habitualmente se emplean compuestos azólicos, eficaces y seguros dada su escasa penetración percutánea.

TINEA UNGUIUM U ONICOMICOSIS

Se localiza principalmente en la uña. Comienza en la zona proximal, donde la queratina es nueva y blanda, y avanza hacia la zona distal. El tratamiento recomendado es por vía oral por

que el tópico no resulta eficaz (9). La amorolfina presentada en forma de laca al 5% es útil como tratamiento coadyuvante.

TINEA PEDIS

Es la parasitación por dermatofitos de cualquier área del pie. Clásicamente este proceso se conoce como "pie de atleta" y se trata con tratamiento tópico.

CANDIDIASIS

Se trata de infecciones producidas por levaduras del género *Candida*. Tiene especial preferencia por pliegues, cavidad oral y mucosa vaginal. En la edad infantil es frecuente el intertrigo candidiásico en axila, ingles (con su variedad del eritema del pañal sobreinfectado) o interglúteo. La lesión inicial es una vesiculopústula que se rompe y se une a otras para formar una placa eritematosa, con zona limítrofe descamativa y presencia de lesiones satélite. Otra forma frecuente es el Muguet, formado por pequeñas manchas rojas que se convierten poco a poco en placas blancas confluentes con aspecto cremoso localizadas en lengua o mucosa bucal.

Los factores que favorecen su aparición pueden ser locales (humedad, maceración y oclusión), fisiológicos (lactantes y embarazo), patológicos (diabetes, inmunosupresión y enfermedades debilitantes) y/o iatrogénicos (corticoides e inmunosupresores) (29). El tratamiento es preferiblemente tópico; además existe facilidad de aparición de resistencias en los casos previamente tratados con fármacos antifúngicos en varias ocasiones. Se pueden utilizar indistintamente nistatina, imidazoles, naftifina, ciclopiroxolamina o terbinafina tópica durante 5-7 días. En el intertrigo son útiles los productos inespecíficos como astringentes, antisépticos y secantes (permanganato potásico al 1/10.000 y sulfato de cinc al 1/1.000). Se deben aplicar formas galénicas del tipo loción y a la vez evitar la humedad persistente y el resto de los factores condicionantes, como la poca ventilación, vestimenta oclusiva y mala higiene (39).

Parasitosis (37, 40, 41)

PEDICULOSIS

Existen tres especies de piojos que afecten al ser humano. *Pediculus humanus capitis* (piojo del pelo), *Pediculus humanus humanus* (piojo de los vestidos) y *Phthirus pubis* (ladilla).

Estos dos últimos son excepcionales en niños en nuestro medio, por lo que se detalla el tratamiento de la pediculosis del cuero cabelludo.

CLÍNICA

Es variable en intensidad; el prurito resulta el síntoma más común. Es posible la sobreinfección bacteriana de las lesiones, con supuración y formación de escamocostras. Cuando son muy extensas se denomina "plica polaca". Las lesiones por rascado son más intensas en la nuca y detrás de las orejas.

DIAGNÓSTICO

Requiere la visualización del adulto o las liendres, situadas principalmente cerca de la base del pelo.

TRATAMIENTO

Consiste en la aplicación de diferentes productos pediculicidas (derivados organofosforados o piretroides) en forma de champú o loción:

1. Lindane o gammahexacloruro de benceno al 1%: pediculicida con una capacidad ovicida del 70%. En forma de champú se deja actuar 10 minutos y se aclara (siempre se debe usar sobre el pelo seco). Se repite la administración pasados 7-8 días. Si se emplea en forma de loción debe dejarse actuar durante 6-12 horas, lo que aumenta el riesgo de toxicidad sistémica. Esta toxicidad es más importante en niños pequeños; consiste en convulsiones, vértigo e incluso fallo respiratorio. Esto es muy raro si se emplean dosis terapéuticas correctas. Se ha descrito un número creciente de resistencias a este producto.

2. Malation al 0,5% en alcohol isopropílico: pediculicida de acción más rápida y mayor capacidad ovicida (cercana al 100%). Se degrada

con el calor (secador o agua caliente). Se debe dejar actuar unas 12 horas. Se aconseja repetir el tratamiento a los 7 días. No se recomienda en menores de 2 años. El uso en forma de champú aumenta el riesgo de toxicidad. Se han descrito resistencias.

3. Carbaril loción al 0,05% o en champú al 0,25%: muy escasa absorción sistémica, es ovicida y sólo tóxico por inhalación (afecta al SNC). Hay que dejar actuar a la loción unas 12 horas y al champú 3-5 minutos. Puede haber alergias de contacto.

4. Permetrina al 1,5% en crema o loción: tratamiento de elección de la pediculosis, especialmente en niños. Se aplica en el cuero cabelludo seco y se cubre con gorro de plástico durante 1 hora. Posteriormente se aclara con agua sin champú. Se repite la aplicación a la semana. Algunos autores aconsejan utilizar permetrina al 5%.

ESCABIOSIS O SARNA

La variedad humana la produce el ácaro *Sarcoptes scabiei* variedad *hominis*.

CLÍNICA

El síntoma principal es el prurito, más intenso de noche y en ambiente cálido. La presencia de surcos acarinos es patognomónica. Se trata de lesiones lineales, elevadas 1-3 cm. El parásito se halla en la zona distal (eminencia acarina). Son más frecuentes en muñeca, caras laterales de los dedos y manos. En niños y lactantes se afectan palmas y plantas, zona periareolar y cuero cabelludo (muy raro en adultos). En adolescentes se puede afectar el escroto, formándose nódulos inflamatorios.

TRATAMIENTO

Consiste en la aplicación de permetrina al 5% en una única aplicación en crema por la noche desde el cuello hasta los pies y dejar actuar durante la noche; se repite la aplicación a la semana (en lactantes se debe aplicar en todo el cuerpo, incluida la cabeza pero respetando la zona perioral para evitar la ingesta del producto).

Se puede utilizar también el lindano al 0,3-1% en loción, pero es más eficaz y segura la permetrina.

En personas inmunocomprometidas mayores de 5 años se puede usar ivermectina en dosis única de 200 µg/kg peso v.o., sin efectos secundarios importantes, pero no está comercializada en España, por lo que hay que tramitar su importación a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Acné (37, 40, 41)

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea de etiología multifactorial y clínica polimorfa caracterizada por la formación de comedones, pápulas, pústulas y nódulos en cara y tronco. Resulta más frecuente durante la pubertad y afecta a la mayoría de los adolescentes; es más frecuente en varones, aunque en mujeres resulta de desarrollo más precoz. El 85% de las formas juveniles es leve. La duración del acné juvenil suele ser entre 3 y 6 años, aunque formas graves pueden persistir durante la edad adulta. La alteración básica consiste en una obstrucción del canal pilosebáceo, con aumento de la producción de sebo, cornificación ductal y modificación de la flora bacteriana con sobrecrecimiento de *Propionibacterium acnes*.

TRATAMIENTO

Tópico

1. Jabones limpiadores para pieles acnéicas: sólo como medida de higiene diaria.

2. Peróxido de benzoilo: se aplica 1-2 veces/día según tolerancia. Puede provocar quemazón al aplicarse y blanquear ropa y cabello. Actúa como seborregulador y antibacteriano, sin efecto anticomedogénico. Es eficaz en acnés leves-moderados.

3. Ácido azelaico al 15%: también sirve para acnés leves-moderados. Aunque mejor tolerado que el anterior, resulta ligeramente menos eficaz. Se aplica 1-2 veces/día. Tiene acción que-

ratolítica y seborreguladora y antiséptica. No se han descrito resistencias.

4. Antibióticos tópicos: se usan en acné leve de tipo pustuloso. Se aplican 2 veces/día. Se puede utilizar eritromicina al 2% o clindamicina al 1%. Las resistencias de ambos fármacos son cruzadas tanto por vía tópica como oral, aunque reversibles en unos 2 meses sin tratamiento. La asociación de peróxido de benzoilo y clindamicina reduce la aparición de resistencias y aumenta la eficacia de ambos fármacos por separado. Existen preparados comerciales con esta asociación.

5. Retinoides tópicos, como isotretinoína gel o adapaleno gel: se utilizan en acné comedoniano moderado. Son muy irritantes. Se aplican por la noche 1 vez/día o incluso en días alternos si hay mala tolerancia. El empleo de tazaroteno al 0,1% en gel durante 5 minutos 1-2 veces/día es eficaz al disminuir las lesiones con mucha menor irritación. Cabe recordar que todos los retinoides son teratogénicos, por lo que hay que valorar su empleo en mujeres fértiles, aunque las concentraciones plasmáticas tras el empleo tópico no son significativas.

6. Niacinamida: de acción antiséptica y antiinflamatoria, resulta útil en acné leve-moderado. No es irritante, teratogénico ni fotosensibilizante.

Sistémico

1. Antibióticos:

- Tetraciclinas por vía oral, como minociclina o doxiciclina: la minociclina (a dosis de 100 mg/día durante 60-90 días) tiene muy buena penetración en el folículo piloso y mayor poder antiinflamatorio y no genera resistencias pero posee mayor número de efectos secundarios que otras tetraciclinas y puede provocar la pigmentación de las cicatrices acnéicas. La doxiciclina a 100 mg/día o 100 mg/12 horas es igual de eficaz que la minociclina, aunque la aparición de resistencias es frecuente y tiene menor capacidad

de penetración en el folículo piloso. No produce pigmentación ni trastornos vestibulares. Las tetraciclinas, en general, provocan alteraciones en la osificación y pigmentación dentaria, por lo que no deben utilizarse en niños menores de 10 años. Todas pueden provocar fotosensibilidad dosis-dependiente e hipertensión intracraneal benigna.

- Eritromicina y azitromicina: son menos eficaces que las tetraciclinas, pero al carecer de efectos secundarios sobre la osificación y dentición resultan de elección en niños menores de 10 años. La azitromicina se utiliza en pauta de 500 mg/día durante 4 días y se repite c/10 días durante un total de 40, o en dosis de 250 mg 3 días/semana. La eritromicina se utiliza a dosis de 500 mg c/12 en ciclos de unos 3 meses. Las molestias gastrointestinales son frecuentes.

2. Retinoides orales: la isotretionina a 0,5-1 mg/kg/día hasta una dosis total acumulada de 120-150 mg/kg, espaciándose el tratamiento a lo largo de 6-8 meses o pautas con menor dosis y de mayor duración, reduce efectos adversos y evita el agravamiento inicial de las lesiones en acné inflamatorio (sobre todo en varones). Si existen recidivas se puede realizar un segundo o tercer tratamiento. El factor más importante para evitar recaídas es la dosis acumulada total, independientemente del tiempo tardado en alcanzarla. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran: elevación de triglicéridos y toxicidad hepática de carácter idiosincrático y farmacológico. Las transaminasas se elevan inicialmente en un 20% de los pacientes. Además, existe sequedad cutaneomucosa importante en todos los casos, que debe tratarse con emolientes no grasos, y los dolores musculoesqueléticos aparecen en casi la mitad de los pacientes tratados. El empleo asociado a tetraciclinas incrementa el riesgo de pseudotumor *cerebri*, por lo que no se deben combinar. Se trata de un fármaco teratogénico, por lo que es necesaria la anticoncepción en mujeres fértiles con al menos dos métodos anticon-

ceptivos hasta 1-2 meses después de terminado el tratamiento.

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica

La dermatología es la especialidad médica donde se prescriben y elaboran más fórmulas magistrales, por lo que a la hora de preparar una fórmula magistral tópica destinada a pacientes pediátricos hay que tener en cuenta las características anatómicas propias de la piel del niño, así como las especiales de la piel enferma, que son diferentes dependiendo de la patología y de la zona del cuerpo donde se produzca la lesión. Por ello los productos destinados a este fin deben cumplir unos requisitos básicos en el momento de su formulación: mantener el estrato córneo intacto, provocar la mínima irritación y la máxima inocuidad y asegurar la estabilidad y la seguridad de sus componentes.

Además, la alteración del estrato córneo en la piel enferma hace que la penetración de fármacos sea mucho mayor que en la piel normal. Junto con este hecho existen otros factores que determinan una alteración de la penetración de los fármacos, como se han detallado durante el capítulo. Entre ellos están la hidratación de la piel, que lleva a que en ingles y axilas se produzca mayor absorción, el espesor del estrato córneo, que varía entre las diferentes áreas del cuerpo, y la mayor relación superficie/peso corporal, que hace que los efectos sistémicos de los tratamientos tópicos sean más frecuentes en niños que en adultos. Estos hechos determinan la potencia y duración de los tratamientos tópicos, en especial los corticoides, y la elección de la forma farmacéutica más adecuada para cada tipo de lesión. Así, la hidrocortisona al 1% en crema tiene una penetración 13 veces mayor en la cara y 42 en las ingles en comparación con la absorción en el antebrazo, lo que explica la mayor incidencia de atrofia de la piel y efectos secundarios cuando se aplica en zonas inguinales. Por tanto, en general, cuando se precise tratamiento corticoideo en niños, se recomienda usar corticoides de baja o mediana potencia, como la hi-

drocortisona al 1%, y sólo en casos muy graves o en niños mayores corticoides de mayor potencia durante un período de no más de 2 semanas (42).

Por último, cabe destacar que las características anatómicas y funcionales propias de la piel sana infantil hacen que se produzcan alteraciones de su función de barrera que ocasionan cambios en la penetración, permeabilidad o difusión y absorción de sustancias. La relativa permeabilidad de la piel a determinados productos químicos utilizados en el cuidado de los niños puede provocar efectos tóxicos locales e incluso sistémicos. El conocimiento en el cuidado y la higiene de la piel infantil es un aspecto importante de la atención farmacéutica. Los jabones líquidos, geles de baño y champús tienen que presentar un bajo poder detergente y deslipidizante, estar dentro del intervalo de pH fisiológico para no deteriorar la piel y los folículos pilosos y evitar cualquier tipo de molestia o irritación ocular. Se buscan preparados de baja viscosidad con tensoactivos no iónicos o anfóteros, no irritantes y poco espumantes, y con sustancias suavizantes y sobreengrasantes para contrarrestar los efectos de los detergentes, modificadores de pH y conservantes. No se recomienda el uso de colonias debido a que un alto porcentaje de niños presenta reacciones alérgicas a ellas. En caso de utilizarlas no han de tener alcohol o han de poseer una gradación alcohólica muy disminuida junto con sustancias humectantes, como propilenglicol, glicerina, sorbitol o pantenol, para contrarrestar el efecto deshidratante propio del alcohol (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Eichenfield LF, Frieden LJ, Esterly NB. *Neonatal dermatology*. 2.^a ed: Elsevier: China; 2008.
2. Schachner L, Hansen R. *Pediatric dermatology*. 3.^a ed: Mosby: España; 2003.
3. García Delgado R, Escario Travesedo E, Sánchez Romero A. *Uso racional de la medicación tópica en dermatología*. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2004; 32: 39-44.

4. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 293-6.
5. Resnick SD. Principles of topical therapy. *Pediatr Ann.* 1998; 27: 171-6.
6. González MA. Terapéutica tópica. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-dermatologia>.
7. Shah VP, Behl CR, Flynn GL, Higuchi WI, Schaefer H. Principles and criteria in the development and optimization of topical therapeutic products. *Skin Pharmacol.* 1993; 6: 72-80.
8. Bickers DR. Xenobiotic metabolism in skin. En: Goldsmith LA (ed.). *Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin.* 2.ª ed. Oxford University Press: Nueva York; 1994. p. 1480-91.
9. Lucero Muñoz M. La piel infantil y sus cuidados. En: Herrera Carranza J, Montero Torrejón J (eds.). *Atención farmacéutica en Pediatría.* 1.ª ed. Elsevier: Madrid; 2007. p. 499-521.
10. Azparren Andía A. Corticoides tópicos. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.* Vol. 9; n.º 2; julio 2001.
11. Ferrándiz C. *Dermatología clínica.* 3.ª ed. Elsevier: Madrid; 2001.
12. Ridao Redondo M. Dermatitis atópica: clínica, diagnóstico diferencial y tratamiento. *Pediatr Integral.* 2008; 12: 259-66.
13. Carbone A, Siu A, Patel R. Pediatric atopic dermatitis: a review of the medical management. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 1448-58.
14. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1956-63.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. "Elidel®/Rizan® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus) y riesgo de tumores". 2006. Ref.: 2006/03.
16. Polo Fernández N. Dermatitis atópica. *JANO.* 2003; 64: 1680-2.
17. Morrell D, Burkhart C, Poindexter G. Therapies for pediatric seborrheic dermatitis. *Pediatr Ann.* 2009; 38: 333-8.
18. Kim GK. Seborrheic dermatitis and malassezia species: how are they related? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009; 2: 14-7.
19. Zambrano Pérez E, Torrelo Fernández A, Zambrano Zambrano A. Dermatitis seborreica. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-dermatologia>.
20. Adam R. Skin care of the diaper area. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25: 427-33.
21. Adalat S, Wall D, Goodyear H. Diaper dermatitis-frequency and contributory factors in hospital attending children. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24: 483-8.
22. Arenas R. Dermatitis de la zona del pañal. En: Arenas R (ed.). *Atlas de Dermatología. Diagnóstico y tratamiento.* 3.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: México; 2005. p. 49-51.
23. Humphrey S, Bergman JN, Au S. Practical management strategies for diaper dermatitis. *Skin Therapy Lett.* 2006; 11: 1-6.
24. Chiller K, Selkin BA, Murakawa, GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp. Proc.* 2001; 6: 170-4.
25. Darmstadt GL, Lane AL. Infecciones cutáneas bacterianas. En: Nelson RE, Behrman R (eds.). *Tratado de pediatría.* McGraw-Hill: Madrid; 1997. p. 2222-30.
26. Ausina V, Moreno S (eds.). *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* Editorial Panamericana: Madrid; 2005.
27. Sellarés E. Infecciones cutáneas bacterianas. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Dermatología. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-dermatologia>.
28. Guillén Barona C, Botella Estrada R, Sanmartín Jiménez O. *Manual de enfermedades de la piel. Volumen I.* Janssen Pharmaceutica EGRAF: Madrid; 1993.
29. Serna J, Vitales M, López MC, Molina A. Dermatología. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E (eds.). *Farmacia hospitalaria. Tomo II.* 3.ª ed. SCM: Madrid; 2002. p. 841-75.
30. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al (eds.). *Principios de medicina interna.* Harrison. 16.ª ed. McGraw-Hill/Interamericana de España: Madrid; 2005.
31. Chayavichitsilp P, Buckwalter JV, Krakowski AC, Friedlander SF. Herpes simplex. *Pediatr Rev.* 2009; 30: 119.
32. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, Belseck EM. Aciclovir para el tratamiento de la varicela en niños y ado-

lescentes sin otra enfermedad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2008; 2. Update Software: Oxford. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. John Wiley & Sons: Chichester, Reino Unido). Disponible en: <http://www.update-software.com>.

33. Chalco Orrego JP, Bada Mancilla CA, Rojas Galarza RA. En población infantojuvenil la vacuna contra la varicela parece disminuir poco la incidencia de herpes zóster aunque sí podría disminuir su gravedad. *Evid Pediatr.* 2010; 6: 14.

34. Pérez-Yarza EG, Arranz L, Alustiza J, Azkunaga B, Uriz J, Sarasua A, et al. Hospitalizaciones por complicaciones de la varicela en niños menores de 15 años. *An Pediatr (Barc).* 2003; 59: 229-33.

35. Martínez Carretero M, Villena Zálvez ME, Villena Ferrer A. Molluscum contagiosum. *Revista Clínica de Medicina de Familia.* 2009; 2: 312-4.

36. Monteagudo B, Cabanillas M, Acevedo A, De las Heras C, Pérez-Pérez L, Suárez-Amor O, et al. Molusco contagioso: estudio descriptivo. *An Pediatr (Barc).* 2010; 72: 139-42.

37. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. En: Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina general.* 7.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: Argentina; 2009.

38. González U, Seaton T, Bergus G, Jacobson J, Martínez-Monzón C. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2008; 2. Update Software: Oxford. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. John Wiley & Sons: Chichester, Reino Unido). Disponible en: <http://www.update-software.com>.

39. Martínez Roig A. Infecciones cutáneas micóticas. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Dermatología. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría.* [Consultado el 26 marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-dermatologia>

40. Macaya Pascual A. Guía de tratamientos dermatológicos. 3.ª ed. Jarpyo: Madrid; 2007.

41. Torrelo A. *Dermatología en Pediatría general.* 1.ª ed. Grupo Aula Médica: Madrid; 2007.

42. Raimer SS. The safe use of topical corticosteroids in children. *Pediatr Ann.* 2001; 30: 225-9.

Hipocrecimiento	422	Hipotiroidismo adquirido	436
Introducción	422	Introducción	436
Causas	423	Tratamiento farmacológico	437
Tratamiento farmacológico: hormona del crecimiento	425	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica en el hipotiroidismo	437
Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica	428	Hiperplasia suprarrenal congénita	438
Diabetes mellitus tipo 1 en la infancia y adolescencia	428	Introducción	438
Introducción	428	Etiología	438
Epidemiología	429	Formas clínicas	438
Etiopatogenia	429	Epidemiología	438
Clínica	430	Clínica	439
Tratamiento farmacológico: insulino terapia	430	Tratamiento farmacológico	439
Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica	434	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica	440
Hipotiroidismo congénito	435	Bibliografía	440
Introducción	435		
Clasificación	435		
Epidemiología	435		
Etiología	435		
Diagnóstico	435		
Tratamiento farmacológico	436		

Existen múltiples patologías del sistema endocrino que se manifiestan desde edades precoces, a veces incluso de forma congénita. Este capítulo se centra, por su relevancia en la edad pediátrica, en el déficit de crecimiento (hipocrecimiento), la diabetes tipo I, el hipotiroidismo y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

HIPOCRECIMIENTO

Introducción

El crecimiento longitudinal es un proceso biológico complejo en el que intervienen tanto factores endógenos (genéticos, hormonales y metabólicos) como exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales). La importancia relativa de cada grupo es difícil de medir, pero se estima que en la talla adulta los factores endógenos pueden influir entre un 50 y un 80% (1).

La progresión pondoestatural a lo largo del crecimiento presenta sucesivamente unos valores que configuran para cada edad cronológica la zona de normalidad. La distribución de estos valores se realiza según una campana de Gauss, es decir, se trata de una distribución normal, típica de variables sobre las que influyen de manera aleatoria varios factores. La talla de un niño en cada momento del desarrollo admite una variabilidad, existiendo un valor promedio (media o mediana) que resulta el más probable para esa edad. La amplitud de la campana la determina la desviación típica o estándar (DE). Hasta una separación de ± 2 DE se considera que un valor se encuentra dentro de la normalidad (2).

El hipocrecimiento se define como una condición en la que el niño presenta una talla inferior a 2 DE de la talla media para su edad, sexo y grupo de población de referencia.

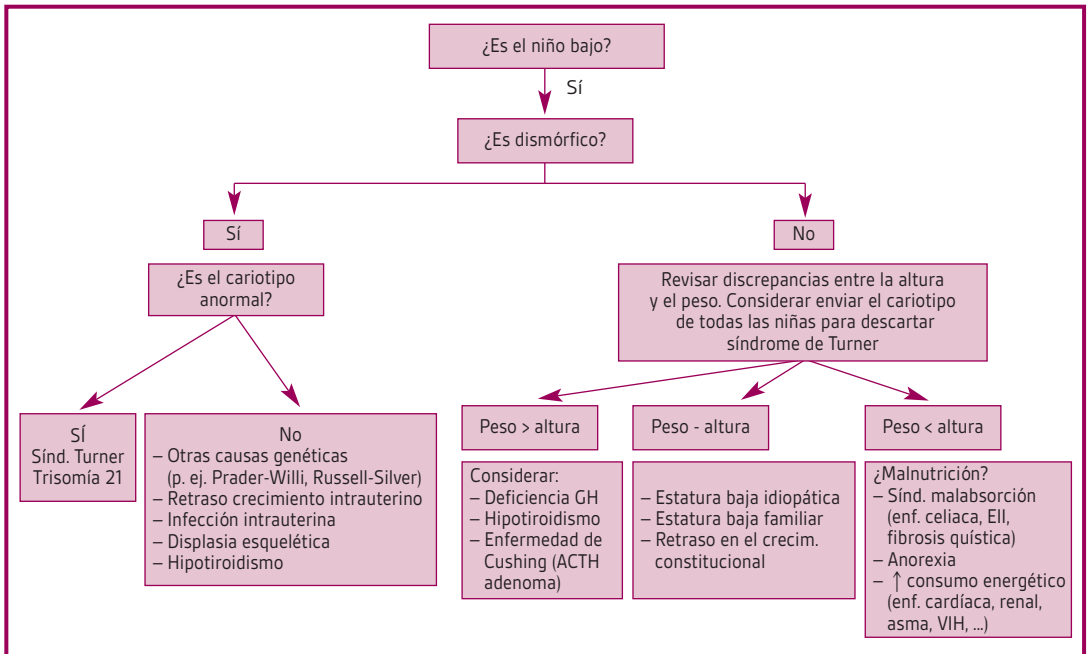


Figura 1. *Criterios diagnósticos del hipocrecimiento (3)*

Causas

Las alteraciones del crecimiento pueden clasificarse en primarias o secundarias según su localización. Las primeras las suele ocasionar un defecto intrínseco del hueso o tejido conectivo de origen prenatal o genético y se manifiestan a menudo como rasgos dismórficos. Las secundarias tienen que ver con enfermedades no relacionadas con el tejido óseo o conectivo, como alteraciones hormonales, renales, etc. (1). Es importante diferenciar un retraso en el crecimiento constitucional y la estatura baja familiar de otras causas patológicas de baja estatura. Las posibles causas de hipocrecimiento se recogen en la figura 1.

La mayor parte de los niños que acuden a la consulta de Endocrinología Pediátrica presentan una talla baja sin causa conocida o "talla baja idiopática" (TBI) (1). El diagnóstico se realiza por exclusión y además deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Talla al nacimiento normal para su edad gestacional.

- Sin evidencia de alteraciones endocrinológicas, enfermedades crónicas ni trastornos psiquiátricos.
- Alimentación correcta.
- Velocidad de crecimiento normal o enlentecida.

Entre las posibles causas de la TBI están la disminución de la secreción endógena de hormona del crecimiento (HC), alteraciones en la molécula o una menor sensibilidad de sus receptores (1).

La HC o somatotropina se sintetiza en condiciones normales en la adenohipófisis, concretamente en las células somatotropas. Sus receptores se hallan principalmente en el hígado, pero también en múltiples células del organismo. Entre sus efectos están una potente acción anabólica y promotora del crecimiento, así como un efecto diabetogénico cuando se encuentra en exceso. Posee un patrón de secreción pulsátil con picos que

se dan fundamentalmente en la fase profunda del sueño, aunque también durante las horas de vigilia, pero con menor intensidad. Este patrón de secreción de 24 horas es el resultado de la interacción de unos factores (sueño, ejercicio, vigilia, alimentación, etc.) que inducen o inhiben la producción de hormonas hipotalámicas, neurotransmisores y neuropéptidos (2).

Aparte del déficit de HC, otras condiciones patológicas, como hipotiroidismo, malabsorción o enfermedades crónicas (insuficiencia renal y cardíaca, etc.), pueden explicar las discordancias entre el peso y la altura del niño.

En otros casos, la apariencia dismórfica del paciente puede orientar definitivamente el diagnóstico hacia un trastorno del crecimiento por causa genética, como en el síndrome de Turner (ST) o el síndrome de Prader-Willi (SPW).

El ST es un trastorno cromosómico que se caracteriza por monosomía total o parcial del cromosoma X y unos rasgos fenotípicos característicos (talla baja, disgenesia gonadal con infantilismo sexual, implantación baja del cabello, aumento de pliegues de la piel, sobre todo en cuello, etc.). Su prevalencia está alrededor de 1/2.000 nacidos vivos fenotípicamente niñas (4). La mayoría de los fetos con cariotipo 45,X no llega a término y suele dar lugar a un aborto espontáneo durante el primer trimestre de embarazo (5). En la infancia es característica la presentación de un soplo cardíaco, motivo por el cual toda niña con talla corta que presenta esta alteración cardíaca debe considerarse para el diagnóstico diferencial de ST. Durante la adolescencia son frecuentes el retraso o la detención de la pubertad, con escaso desarrollo mamario y amenorrea primaria. No obstante, algunas mujeres con ST tienen menarquia. En las mujeres adultas suele manifestarse como infertilidad o alteraciones en la menstruación.

La presencia de hipocrecimiento en el ST puede deberse a la haploinsuficiencia o ausencia

de genes presentes en el cromosoma X, por lo que estas pacientes son candidatas al tratamiento con HC. Además suele prescribirse tratamiento estrogénico sustitutivo para la disgenesia gonadal con el fin de estimular el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el inicio de la pubertad (4, 5).

El SPW es una enfermedad genética que se caracteriza por la ausencia física o funcional de genes que se expresan sólo a partir del cromosoma 15 paterno y que no pueden ser complementados al estar estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 materno (6). Parece que estos genes están implicados en la síntesis de proteínas importantes para el desarrollo del SNC y su ausencia provoca disfunción hipotalámica. Su incidencia aproximada es de 1/15.000 nacidos vivos (7). No existen diferencias por sexo o raza.

En cuanto a sus manifestaciones clínicas, se caracteriza por una hipotonía grave en el período neonatal que dificulta la alimentación; posteriormente el niño presenta hiperfagia, que resulta en obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, retraso mental e hipogonadismo. Aproximadamente el 90% de los pacientes con SPW presenta talla baja. El mayor retardo del crecimiento se produce en la época puberal, ya que en este momento se añade el factor agravante del hipogonadismo, que hace que el desarrollo puberal no aparezca de forma espontánea o lo haga muy tardíamente. Por otro lado, la composición corporal también se encuentra alterada, con un incremento notable de masa grasa junto con una disminución de la masa muscular. La combinación de retardo de crecimiento, composición corporal anormal y disfunción hipotalámica en el SPW sugiere la existencia de un déficit de HC. Esta hipótesis se ve refrendada por la efectividad de la HC en estos pacientes, tanto en términos de incremento de talla como de disminución del índice de masa corporal (7).

Por otro lado, el crecimiento intrauterino retardado (CIR) tiene como resultado un déficit pon-

doestatural en el recién nacido que, si bien en la mayoría de los casos se resuelve en los primeros meses de vida extrauterina, en otros aislados permanece y se traduce en hipocrecimiento en la etapa infantil. Un recién nacido se clasifica como afecto de CIR después de compararlo con los estándares auxológicos adecuados para su sexo y edad gestacional (también se les denomina "pequeños para la edad gestacional"). La incidencia es difícil de evaluar, ya que la definición resulta poco precisa y depende de muchos factores fácilmente modificables, pero aproximadamente estaría en el 3-4% de la población (8). Las causas que pueden producir un CIR se clasifican en:

- Causas fetales: cromosomopatías, síndromes polimalformativos, deficiencias genéticas hormonales y displasias esqueléticas.
- Causas maternas: hipertensión arterial crónica, eclampsia, ingesta de alcohol, tabaco y medicamentos (inmunosupresores), enfermedades sistémicas graves y talla baja materna.
- Causas placentarias: anomalías en la vascularización, fibromas, metrorragias recidivantes y anomalías cromosómicas placentarias.
- Malnutrición calórico-proteica: la anorexia en estos niños suele ser habitual. Por otra parte, se recomienda una dieta baja en proteínas, ya que la ingesta elevada puede producir sobrecarga de fosfatos y productos de la degradación proteica, con elevación de urea en la sangre y daño renal directo.
- Trastornos hidroelectrolíticos: la acidosis crónica debida a una tubulopatía proximal (pérdida de bicarbonato), distal (alteración de la excreción de hidrogeniones) o secundaria a la retención de radicales ácidos por la insuficiencia renal existente constituye una importante etiología. Este fenómeno provoca elevación de la secreción de la paratohormona por las pérdidas urinarias de calcio y también interfiere en la actividad del cartílago en crecimiento, en la mineralización y maduración ósea y en la síntesis y maduración del colágeno.
- Osteodistrofia: puede ser motivo de enanismo renal cuando se trata de enfermos que llevan tiempo en insuficiencia renal y no han recibido tratamiento preventivo adecuado.

Tratamiento farmacológico: hormona del crecimiento

El tratamiento con HC se ha mostrado efectivo para inducir la recuperación (*catch-up*) de crecimiento, que se traduce en una evidente mejoría de la talla final (8).

Finalmente, los niños con insuficiencia renal crónica suelen mostrar un retraso en el crecimiento, que se presenta precozmente y conduce a un alto porcentaje de pacientes a una talla final muy por debajo de la zona de normalidad. También la patología del crecimiento puede persistir en el niño trasplantado, sobre todo por el empleo de los corticoides como terapéutica antirrechazo y la menor funcionalidad del órgano sometido a trasplante (9).

Entre los factores patogénicos que determinan un retardo del crecimiento se encuentran (9):

La importancia de la glándula pituitaria en el crecimiento se reconoció por primera vez en 1886, cuando se relacionaron los signos y síntomas de acromegalia con tumores pituitarios. En cualquier caso, la presencia de una hormona promotora del crecimiento en la hipófisis no se demostró hasta 1909, cuando en experimentos con animales se evidenció que el crecimiento se retardaba en ausencia de dicha glándula (10). Inicialmente, los científicos trataron de utilizar en clínica una preparación de HC extraída a partir de hipófisis procedentes de cadáveres. Algunos de los problemas que surgieron con estas preparaciones fueron:

- Presencia de otras hormonas hipofisarias como impurezas.
- Generación de anticuerpos capaces de inhibir el efecto.

INDICACIÓN	DOSIS	ESPECIALIDADES CON ESTA INDICACIÓN EN ESPAÑA
Déficit clásico de HC	0,025-0,035 mg/kg/día Obesos: 0,7-1 mg/m ² sup. corporal/día	Genotonorm®, Humatrope®, Norditropin®, Nutropin®, Omnitrope®, Saizen® y Zomacton®
Síndrome de Turner	1,4 mg/m ² sup. corporal/día	
Insuficiencia renal crónica	0,045-0,050 mg/kg/día o 1,4 mg/m ² sup. corporal/día	
Síndrome de Prader-Willi	1 mg/m ² sup. corporal/día (máx. 2,7 mg/día)	Genotonorm®, Omnitrope®
Crecimiento intrauterino retardado	0,035-0,067 mg/kg/día (no se recomienda sobrepasar 0,050 mg/kg/día)	Genotonorm®, Humatrope®, Norditropin®, Omnitrope® y Saizen®
Déficit de crecimiento por alteración del gen SHOX	0,045-0,050 mg/kg/día	Humatrope®

Tabla 1. *Indicaciones y posología de las especialidades de hormona del crecimiento*

Los métodos de extracción y purificación se fueron perfeccionando, de manera que para principios de la década de los 80 ya se había obtenido una preparación de HC de origen pituitario capaz de ser efectiva y muy poco antigénica, pero con los defectos de todo producto biológico: escasez de materia prima y posibilidad de transmisión de alguna enfermedad. De hecho, en 1985 apareció el primer caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en un adulto estadounidense que había sido tratado con esta preparación.

La aplicación de la tecnología del ADN recombinante para la obtención de HC supuso un gran avance, ya que permitió asegurar la producción ilimitada de un medicamento de alta pureza, en lotes reproducibles y con mejor perfil de seguridad (menor capacidad inmunogénica y ausencia de agentes infecciosos transmisibles).

ACCIONES FISIOLÓGICAS

La HC estimula el crecimiento del cartílago y el hueso. Además, afecta a muchos procesos metabólicos que tienen lugar en las células somáticas. Sin embargo, su efecto no se distribuye

de la misma forma entre los distintos compartimentos. Así, el contenido proteico corporal aumenta, disminuye la grasa corporal y existe una movilización de ácidos grasos libres desde los compartimentos periféricos hacia el hígado y el plasma. La actividad lipogénica de la insulina es antagonizada por la HC (10).

EFICACIA DEL TRATAMIENTO

La HC ha demostrado ser muy efectiva en niños si se administra a edades precoces; sin embargo, en algunos adolescentes puede que no se obtenga la respuesta deseada debido a que pueden presentar cierre parcial de las epífisis óseas. Cuando se da el cierre completo, el tratamiento con HC deja de ser efectivo.

Entre los factores que pueden ayudar a predecir la respuesta a la HC se encuentran (10):

- Sexo (los varones crecen más).
- Edad de inicio del tratamiento (a mayor edad, menos crecimiento).
- Inicio de la pubertad (cuanto más tarde, mayor crecimiento).
- Edad al final del crecimiento (cuanto mayor, mayor crecimiento).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS EN ESPAÑA

En la actualidad las indicaciones de la HC oficialmente aprobadas son las siguientes (11):

1. Niños con talla baja patológica secundaria a:

- Déficit clásico de HC.
- ST.
- Insuficiencia renal crónica en niños en el período prepuberal.
- SPW.
- CIR.
- Deficiencia del crecimiento por alteración del gen SHOX.

2. Tratamiento sustitutivo en adultos con deficiencia marcada de HC.

POSOLOGÍA

La dosis de HC ha de calcularse individualmente para cada paciente y normalmente en niños se realiza basándose en su peso o superficie corporal. En la tabla 1 se muestran los rangos posológicos oficialmente autorizados en España para cada indicación (11), así como las especialidades disponibles en cada caso.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

La obtención de HC recombinante ha marcado un antes y un después en la seguridad de este fármaco al eliminar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Sin embargo, los nuevos preparados de HC siguen presentando algunos inconvenientes, entre ellos la generación de anticuerpos, si bien en menor grado que los primeros preparados de origen extractivo, y sin efecto neutralizante de la acción de la HC.

El uso de la HC en pacientes deficitarios de esta hormona parece seguro a juzgar por la experiencia acumulada en todos estos años (12), pero para el resto de las nuevas indicaciones no se puede aseverar lo mismo, dado que el inicio de su empleo se remonta a tan sólo un par de décadas (ST) o menos (SPW y CIR), lo que conlleva la necesidad de seguimiento sobre su seguridad a corto, medio y largo plazo.

En este sentido, existen varios estudios farmacoepidemiológicos importantes, entre ellos el KIGS (13), iniciado en 1987 y que recopila datos de más de 56.000 pacientes pediátricos de Europa, Asia y Australia tratados con HC, lo que representa 173.000 años de experiencia; o el NCGS (14), iniciado en 1985 en EE. UU. y que acumula unos 50.000 niños (171.000 años de seguimiento).

Se distinguen dos tipos de efectos adversos en función del horizonte temporal en el que suelen aparecer (12):

1. Efectos adversos a corto plazo:

- Reacciones locales en la zona de inyección.
- Cefalea e hipertensión craneal benigna.
- Problemas ortopédicos (escoliosis y desplazamiento de la cabeza del fémur).
- Intolerancia a la glucosa y diabetes.
- Alteración de las hormonas tiroideas.

2. Efectos adversos a largo plazo: la terapia con HC se considera un tratamiento crónico, por lo que es importante seguir los posibles efectos adversos a largo plazo, tanto de niños que dejan el tratamiento al llegar a adultos como de los que al ser deficitarios de esta hormona deben continuarlo (12). La posible aparición de neoplasias a largo plazo se ha relacionado con el tratamiento con HC dada su actividad estimulante del crecimiento y la proliferación celular. Los datos procedentes del estudio KIGS indican que no existe una incidencia incrementada en pacientes sin riesgo (1,33; IC 95%: 0,8-2) pero sí en pacientes con factores de riesgo (19; IC 95%: 12,9-27). Entre los posibles factores de riesgo parece encontrarse haber sufrido una leucemia previa, como se demostró en otro estudio importante que analizó la presentación de recidivas y segundos tumores en niños supervivientes de cáncer y tratados con HC (15).

A finales de 2010 la Agencia Europea de Medicamentos ha iniciado un procedimiento de revisión de la seguridad de la somatropina tras conocer los resultados preliminares de un estudio epidemiológico en Francia que sugerían mayor índice de mortalidad en adultos tratados con HC durante su infancia respecto al de la población general (16). A buen seguro, los resultados de este estudio contribuirán a aumentar el conocimiento de la seguridad de la HC a largo plazo.

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica

La utilización de HC en España está sometida a unos criterios de uso racional que ha establecido el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de su Comité Asesor para la HC (11). A su vez, existen Comités autonómicos que, siguiendo las directrices del Ministerio, evalúan el inicio de los nuevos tratamientos, así como su continuación. Por tanto, para que un niño inicie el tratamiento debe cumplir todos los criterios auxológicos y analíticos para cada indicación. Así mismo, ha de cumplimentar el protocolo de empleo y remitirlo al Comité junto con las gráficas de crecimiento y el consentimiento informado. A la luz de todos estos datos el Comité decide si un paciente es candidato a iniciar tratamiento con HC y lo autoriza durante un tiempo limitado (normalmente 6 meses o 1 año). Posteriormente de forma periódica se envía el protocolo de seguimiento al Comité con los datos auxológicos y analíticos actualizados, a fin de que valore la continuación del tratamiento o su eventual suspensión.

Son criterios de suspensión:

- Velocidad de crecimiento anual inferior a 2 cm.
- Edad ósea adulta.
- Efectos adversos graves relacionados con la HC (escoliosis, diabetes, etc.).
- Patologías graves concomitantes (enfermedad sistémica grave, proceso tumoral activo, etc.).
- Incumplimiento del tratamiento.

En este sentido, hay que indicar la importancia de la atención farmacéutica en la adherencia al tratamiento. Las características de la administración (inyecciones subcutáneas diarias en régimen ambulatorio) hacen que en ocasiones sea difícil mantener un buen cumplimiento. Algunos preparados comerciales ya incluyen sistemas de monitorización del tratamiento que facilitan al profesional sanitario la evaluación del cumplimiento. No obstante, resulta indispensable una buena información antes y durante el tratamiento, para la cual, aparte del material educativo que suelen suministrar los laboratorios, el farmacéutico debe aplicar diferentes estrategias de educación sanitaria, como la entrevista al paciente o la información oral y escrita, con especial hincapié en los aspectos técnicos (conservación, manipulación, etc.) y de seguridad del tratamiento.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Bajo dicha denominación se engloba un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica consecuencia de una deficiencia en la secreción de la insulina, de la acción periférica de la insulina o de ambas. Si bien se afecta el metabolismo de todos los principios inmediatos, el mal control metabólico y el desarrollo de complicaciones a largo plazo se relacionan principalmente con la hiperglucemia mantenida (17, 18).

Los criterios diagnósticos se basan en la determinación de la glucemia en el plasma venoso. Habitualmente se hace por la mañana tras un período de ayunas superior a 8 horas. En la actualidad se considera que un paciente tiene DM si presenta repetidamente una glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl o a 200 mg/dl en cualquier otro momento del día. Una única determinación anormal en una persona, por lo demás asintomática, no permite efectuar el diagnóstico pero es suficiente en caso de que haya síntomas clásicos (poliuria, polidipsia y

pérdida de peso). Otro criterio diagnóstico es la glucemia a las 2 horas en la prueba de sobrecarga oral a la glucosa igual o superior a 200 mg/dl, pero no es una prueba rutinaria en niños y adolescentes. La determinación de la hemoglobina glicada se utiliza habitualmente para valorar el grado de control metabólico en pacientes diabéticos ya diagnosticados y en tratamiento. Su medida no se recomienda para el diagnóstico, aunque algunos estudios han demostrado su utilidad para este fin (17, 19).

La clasificación etiológica de la DM comprende cuatro grandes grupos (20):

- DM tipo 1, por destrucción de células β de los islotes pancreáticos; se subdivide a su vez en tipo 1A, autoinmunitaria, y tipo 1B, idiopática.
- DM tipo 2, relacionada con una menor sensibilidad a la insulina y, más tardíamente, con un descenso en la producción de insulina.
- Otros tipos específicos de diabetes, como alteraciones genéticas de la función de las células β (diabetes MODY y mitocondrial), o alteraciones genéticas de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), endocrinopatías (síndrome de Cushing, acromegalia e hipertiroidismo), inducidas por fármacos o sustancias químicas (glucocorticoides, tiazidas, pentamidina, agonistas β -adrenérgicos, ácido nicotínico, hormonas tiroideas, etc.), infecciones (rubéola congénita y citomegalovirus), formas infrecuentes mediadas por alteraciones inmunológicas u otros síndromes genéticos (aparición de diabetes en el síndrome de Down, el SPW, el síndrome de Klinefelter, el ST, el síndrome de Wolfram, ataxia de Friedrich, corea de Huntington, distrofia miotónica y porfiria).
- Diabetes gestacional.

Epidemiología

La DM tipo 1 es la endocrinopatía más frecuente en el niño, y en la infancia y adolescencia,

una de las primeras causas de enfermedad crónica. Su incidencia anual en España está en torno a 11 casos/100.000 niños de 0-14 años (19).

A escala mundial existen grandes variaciones geográficas en cuanto a la frecuencia. Se ha señalado una incidencia elevada en los países escandinavos, intermedia en los centroeuropeos y baja en los próximos al Ecuador. Estas cifras son las mismas para ambos sexos y la máxima incidencia se observa en el momento de la pubertad, aunque parece registrarse un incremento de la incidencia en los primeros 5 años de vida (17, 19). Este fenómeno sugiere el papel, aún mal conocido, de los factores de riesgo perinatales, que intervendrían muy precozmente en la vida. Así, la edad materna elevada, la preeclampsia, la dificultad respiratoria neonatal, las infecciones neonatales y las isoimmunizaciones antieritrocitarias durante el embarazo se relacionan positivamente con la aparición de la DM tipo 1 (17).

Etiopatogenia

La DM tipo 1A es una enfermedad autoinmune en la que uno o más estímulos ambientales desencadenan en ciertas personas genéticamente predispuestas una reacción autoinmunitaria que destruye selectiva y progresivamente las células β pancreáticas, productoras de insulina, durante meses o años a lo largo de un período preclínico denominado "prediabetes". Cuando más del 80% de células β se ha destruido se inicia la fase de diabetes clínica, caracterizada por una grave deficiencia de insulina y que precisa tratamiento indefinido con insulina para prevenir la cetosis y mantener la vida del paciente (17, 18).

Aunque la destrucción autoinmunitaria está esencialmente mediada por linfocitos T, la aparición de la enfermedad la indica la presencia de uno o varios anticuerpos circulantes, que pueden identificarse desde el principio mediante marcadores inmunológicos (17).

Las personas con riesgo de DM tipo 1 presentan diferentes marcadores genéticos. Se ha

propuesto un número elevado de regiones cromosómicas que albergan los genes de sensibilidad de la diabetes; la región de susceptibilidad número uno localizada en el brazo corto del cromosoma 6 es la de mayor importancia. Se ha estimado que en los parientes de primer grado de un niño diabético el riesgo de diabetes es aproximadamente del 6% frente a un 0,2% en la población general (17-19).

En el niño la destrucción selectiva de las células β secretoras de insulina es un fenómeno más rápidamente progresivo que en el adulto; probablemente se produce en unos meses, como sugiere la intensidad de la respuesta inmunitaria humoral a los diferentes antígenos de la célula β . Se conocen mal el efecto y la naturaleza del factor o factores desencadenantes. Entre estos factores se han implicado principalmente los enterovirus y la albúmina bovina. Entre otros implicados estarían las infecciones por coxsakievirus y citomegalovirus y la introducción precoz de la leche de vaca en la alimentación del lactante. La leche materna y los suplementos de vitaminas son fuentes importantes de antioxidantes y, en teoría, pueden reducir la concentración de radicales libres y, por tanto, el riesgo de la lesión de las células β (17, 19).

Clínica

Generalmente la DM tipo 1 en niños es una enfermedad de comienzo relativamente agudo. Más del 80% de los pacientes afectados presenta una historia clínica de menos de 3 semanas de evolución y en ocasiones inferior a 1 semana. En el resto de los casos la historia clínica puede ser más prolongada, con síntomas intermitentes o moderados de meses o años de duración (17).

El cuadro clínico es muy constante y los síntomas iniciales son poliuria, polidipsia y pérdida de peso. La poliuria se manifiesta habitualmente con nicturia o enuresis nocturna o ambas en un niño que antes controlaba sus esfínteres. Se produce cuando la hiperglucemia supera el dintel renal para la glucosa (generalmente de

180 mg/dl) y aparece glucosa en la orina. La poliuria produce un incremento de la osmolaridad plasmática que estimula el centro de la sed y produce polidipsia. La polifagia, muy frecuente en la diabetes del adulto, suele faltar en el niño, donde la anorexia es frecuente debido a la existencia de cetosis. La pérdida de peso se debe fundamentalmente a la existencia de glucosuria y al incremento de la lipólisis. Otros síntomas que se pueden presentar son dolor abdominal, astenia, disminución del rendimiento escolar, alteraciones del comportamiento, trastornos de la visión, cefaleas y ansiedad. Si la enfermedad no se trata adecuadamente, en una fase posterior podrán apreciarse síntomas de deshidratación y cetoacidosis, polipnea, vómitos y progresivamente depresión del SNC, que puede llegar a la somnolencia y el coma; ésta es la forma cetoacidótica que, con diversos grados de gravedad, representa entre el 10 y el 30% de los casos al inicio de la diabetes (17, 19) y se asocia a una mortalidad del 0,5-3% y a un mayor riesgo de secuelas neurológicas, relacionadas sobre todo con la aparición de edema cerebral (18).

Tratamiento farmacológico: insulino terapia

Los pilares básicos del tratamiento lo constituyen una alimentación y un ejercicio adaptados junto con una correcta insulino terapia y educación diabetológica a fin de lograr un desarrollo físico y psíquico normal, ausencia de complicaciones agudas, como hipoglucemias graves y episodios de descompensación cetoacidóticos, y evitar la aparición de complicaciones crónicas micro- y macrovasculares (18).

La administración subcutánea de insulina constituye la base principal terapéutica de la diabetes tipo 1. El objetivo del tratamiento insulínico es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena.

En los últimos 20 años se han llevado a cabo importantes cambios en el tratamiento insulínico. La insulina humana producida por recombinación de ADN está siendo desplazada por

CLASE/NOMBRE	INICIO	MÁXIMO EFECTO	DURACIÓN
Análogos de acción rápida			
Lispro	15 min	60 min	2-3 horas
Aspártico	15 min	60 min	2-3 horas
Glulisina	15 min	60 min	2-3 horas
Insulina regular	30-60 min	2-4 horas	4-6 horas
Insulina de acción intermedia			
Insulina NPH	30-60 min	4-6 horas	8-16 horas
Análogos de acción prolongada			
Glargina	90 min	Poco pico	20-24 horas
Detemir	90-120 min	Poco pico	12-20 horas

Tabla 2. *Características de las principales insulinas utilizadas en niños (21, 22)*

nuevos análogos sintéticos que poseen el mismo poder hipoglucemiante sin aumentar su capacidad inmunógena y un perfil farmacocinético más fisiológico. Existen análogos de acción rápida (AAR) y prolongada (AAP). La combinación de ambos permite imitar mejor el perfil de secreción fisiológica de la insulina con menor riesgo de hipoglucemia y se adapta mejor al estilo de vida de un niño o un adolescente. Los avances en los aparatos de infusión continua de insulina también han contribuido a mejorar su liberación subcutánea (21).

Se distinguen varios tipos de insulinas de acuerdo con sus propiedades farmacocinéticas. Las características de sus perfiles de acción se recogen en la tabla 2, aunque hay que tener en cuenta que existe variabilidad de acción intere intraindividual y es dependiente de dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y ejercicio físico, por lo que se requieren un control y un ajuste periódicos para alcanzar las metas propuestas (21).

INSULINA REGULAR

Se obtiene tras un proceso de cristalización de la insulina en medio ácido. Se puede usar asociada a la insulina de acción intermedia o a un AAP como bolo preingestión. Para este propósito debe inyectarse unos 20-30 minutos antes de la comida y hay que ingerir cierta cantidad de hidratos de carbono tras 2-3 horas de su

administración para evitar las hipoglucemias tardías. Está indicada también para el tratamiento por vía intravenosa de la cetoacidosis diabética.

La insulina rápida regular (Humulina Regular® y Actrapid®) no imita la secreción fisiológica de la insulina. Su inicio de acción es tardío, con un pico importante y una duración prolongada (21).

ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA

Presentan cambios de ciertos aminoácidos en su estructura. El primer AAR comercializado fue la insulina lispro (Humalog®), le siguió la insulina aspart (Novorapid®) y el último comercializado en España es la insulina glulisina (Apidra®), aunque de momento está indicada únicamente para niños mayores de 6 años (21).

Estos análogos presentan unas ventajas frente a la insulina regular humana: inicio de acción más rápido que permite su administración inmediatamente antes, durante o incluso después de las comidas (importante para la mejora de la calidad de vida), mejor control glucémico posprandial (suelen ser de elección para sistemas de infusores continuos) y menor riesgo de hipoglucemias, en especial nocturnas, debido a una rápida disminución de su concentración en el suero. Como inconvenientes están: mayor coste, posibilidad de necesitar

un incremento de dosis o del número de inyecciones de insulina basal y que su seguridad y sus beneficios a largo plazo no están totalmente establecidos (18, 21, 23).

INSULINAS DE ACCIÓN INTERMEDIA

Son NPH (Humulina NPH®, Insulatard NPH®) y NPL (Humalog basal®). Se obtienen tras la adición de protamina a la molécula de insulina. La insulina NPH se ha empleado mucho en el régimen basal/bolo en combinación con AAR o con insulina regular. Tiene un perfil de acción eficaz inferior a 16 horas, lo que hace que deba administrarse varias veces al día. A este problema se le añade una gran variabilidad de absorción, así como la existencia de un pico de acción pronunciado que incrementa el riesgo de hipoglucemias tardías, especialmente durante la noche, y obliga a establecer unos horarios de comida más rigurosos (21). La insulina NPL (lisproprotamina) presenta un perfil de actividad muy similar al de la insulina NPH.

ANÁLOGOS DE ACCIÓN PROLONGADA

Se han sintetizado con la idea de conseguir una concentración de insulina basal sin picos. La modificación del punto isoeléctrico de la insulina o la potenciación de su unión a proteínas (albúmina) a través de la adición de ácidos grasos a la molécula de insulina permite una lenta liberalización desde el tejido celular subcutáneo en el que se depositan (21).

El primer AAP comercializado en España fue la insulina glargina (Lantus®) y posteriormente la insulina detemir (Levemir®). Ambas presentan ventajas frente a la insulina de acción intermedia, NPH (clásicamente la más empleada en niños y adolescentes): menor variabilidad de acción inter- e intraindividual gracias a una farmacocinética más estable, administración 1-2 veces/día (generalmente dos veces en pediatría por las bajas dosis utilizadas), mejor control de la glucemia plasmática en ayunas, disminución del riesgo de hipoglucemias nocturnas y menor ganancia de peso (referida al detemir). En cuanto a los inconvenientes: no se pueden mezclar en la misma jeringa con

otras insulinas (se necesitan dos inyecciones), más dolor en el lugar de inyección (referida a la glargina), no están aprobadas para su uso en menores de 6 años (puede considerarse con el correspondiente consentimiento informado) y su seguridad y su beneficio a largo plazo no se han establecido totalmente (18, 21, 23).

ESQUEMAS DE ADMINISTRACIÓN: PAUTAS Y DOSIS

En la persona no diabética hay una sincronía estrecha entre los niveles plasmáticos de insulina y de glucosa entre comidas y durante la noche (secreción basal) y en respuesta a la ingesta de alimentos (secreción prandial). Asimismo, en relación con el ejercicio existe una disminución en la secreción. Este comportamiento de la insulina endógena debe tenerse presente para programar la terapia sustitutiva (21).

La actuación frente a la DM en el niño se divide en dos fases: una fase inicial de insulino terapia y otra de tratamiento a largo plazo.

Generalmente en el primer día de tratamiento, cuando sólo existe hiperglucemia y glucosuria sin cetonuria, la cantidad necesaria de insulina para llegar a la compensación metabólica suele ser escasa, alrededor de 0,5 UI/kg/día (repartido en 4-6 dosis), debido a que se mantiene la sensibilidad a esta hormona. La existencia añadida de cetosis, aún sin cetoacidosis, expresa cierta resistencia a la insulina y se pueden necesitar hasta 1,5 UI/kg/día (21). El tratamiento puede iniciarse con insulina regular o AAR (equipotentes desde un punto de vista molar pero con distinta farmacocinética). Tras 24-48 horas de la insulinización se calcula la cantidad de insulina requerida en las primeras 24-36 horas y posteriormente se repartirá en un 40-60% como insulina basal y el resto como insulina rápida (18). Estas dosis se ajustarán según los valores de las glucemias capilares preprandiales y posprandiales. Si en el momento del diagnóstico el niño presenta cetoacidosis, especialmente si es intensa, las necesidades de insulina serán elevadas, incluso superiores a 2 UI/kg/día administradas por vía i.v. continua (21).

	GLUCEMIAS PREPRANDIALES	GLUCEMIAS ANTES DE ACOSTARSE
Menores de 6 años	100-180 mg/dl	110-200 mg/dl
Niños de 6-12 años	90-180 mg/dl	100-180 mg/dl
Adolescentes de 13-19 años	90-130 mg/dl	90-150 mg/dl

Tabla 3. *Glucemias apropiadas preprandiales y antes de acostarse en niños y adolescentes (22)*

En cuanto al tratamiento a largo plazo, existen multitud de regímenes de insulino terapia subcutánea pero en la actualidad el de elección es el basal/bolos. Los requerimientos basales de insulina a lo largo de las 24 horas se cubren preferentemente con análogos de insulina de acción prolongada. Las elevaciones preprandiales de la glucemia se tratan con bolos de insulina de acción rápida, generalmente AAR, para cubrir las diferentes comidas a lo largo del día, según las características y circunstancias del paciente (18). Aunque este régimen proporciona mayor flexibilidad horaria, hay que tener en cuenta que supone mayor número de administraciones de insulina (como mínimo cuatro) e incremento en la monitorización de la glucosa.

La insulina glargina es la más usada en pacientes pediátricos. Se recomienda una administración al día, generalmente al irse a la cama, aunque si aparecen hipoglucemias nocturnas que no sean por exceso de dosis se puede administrar en el desayuno o en la comida. Si no se consiguen las glucemias basales deseadas puede repartirse en 2 veces/día (22). Cuando se cambia de una pauta con insulina NPH a insulina glargina la dosis inicial de ésta debe ser del 80% de las unidades aportadas como insulina NPH (18). La pauta con insulina detemir se suele iniciar con 2 dosis/día. Las hipoglucemias nocturnas y las graves parecen ser menores cuando se utiliza ésta como insulínemia basal. Al cambiar de insulina NPH a detemir la dosis inicial se calcula igual a las unidades aportadas como insulina NPH (18).

Un ajuste apropiado de la dosis de insulina es imprescindible para conseguir los objetivos glucémicos, especialmente en la edad pediátri-

ca, durante la cual los requerimientos hormonales varían con el crecimiento, la pubertad, los cambios de actividad e ingesta y las enfermedades intercurrentes. En general las necesidades de insulina en el niño oscilan entre 0,5 y 1 UI/kg/día. Los menores de 5 años usualmente requieren menores dosis y durante la pubertad, al existir cierta resistencia a la insulina, atribuida parcialmente al aumento de GH, se incrementan hasta 1,5 UI/kg/día (21).

Los objetivos glucémicos óptimos los estableció la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (año 2000), aunque después los han revisado la American Diabetes Association (ADA) y otras sociedades científicas. Estos objetivos se recogen en la tabla 3.

La realización diaria de glucemias capilares preprandiales y posprandiales y nocturnas resulta imprescindible. Se aconseja una media de 5-6 controles/día (18). Los incrementos de dosis correctoras deben ser aproximadamente del 10% y esperar 2-3 días para valorar el efecto, salvo casos de hipoglucemia grave, que precisan cambios más rápidos (18, 21).

La corrección de hiperglucemias accidentales debe hacerse con AAR. Puede emplearse para ello el cociente: glucemia actual – glucemia ideal/índice de sensibilidad (equivalente a 1800/dosis total de insulina al día) (18, 21).

El tratamiento con bombas de infusión subcutánea continua de insulina se está incrementando entre la población pediátrica. Supone una alternativa para pacientes motivados que no logran un buen control glucémico con otras pautas de insulino terapia, en caso de hipoglu-

cemias graves recurrentes, ante un importante fenómeno del alba o incluso para mejorar la calidad de vida de pacientes con 6 o más dosis/día (18, 22). Se trata de un sistema abierto que se programa para liberar insulina (preferentemente AAR) de forma continua en el tejido celular subcutáneo según las necesidades basales de cada momento y permite, mediante activación instantánea, la administración de bolos de insulina para cubrir las comidas y corregir las hiperglucemias. Aporta mayor flexibilidad horaria, cálculos más precisos de la dosis de insulina, menor tendencia a la hipoglucemia y la posibilidad de conocer las cantidades de insulina administradas en cualquier momento del día. Como inconveniente presentan mayores costes y cierto aumento de riesgo de cetoacidosis e infecciones. En niños pequeños se precisa la supervisión continua de un adulto (21).

En general el tratamiento con insulina no está exento de complicaciones, algunas bien conocidas, como las crisis hipoglucémicas por sobredosificación de insulina o cetoacidosis diabética, complicación precoz más frecuente y grave de la diabetes infantil, donde la glucemia supera los 300 mg/dl, los cuerpos cetónicos en el suero son superiores a 3 mmol/l y existe acidosis con pH menor a 7,3 y/o bicarbonato menor de 15 mEq/l. Entre las complicaciones locales están la lipohipertrofia, aumento de grasa subcutánea en los lugares de inyección cuya profilaxis y tratamiento consisten en variar éstos, y las reacciones alérgicas, excepcionales pero que pueden causar lesiones locales o sistémicas graves (21).

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica

A través de una correcta atención farmacéutica se consigue hacer un seguimiento farmacológico del paciente responsabilizándose junto con él de que el tratamiento con insulina le va a hacer el efecto deseado y de que aparezcan los mínimos efectos adversos. Para ello hay que tener en cuenta que la absorción subcutánea de insulina puede modificarse por

factores como el lugar y la profundidad de la administración.

La absorción es más rápida en el abdomen, seguido de los brazos, glúteos y muslos. Estas diferencias resultan menos pronunciadas tanto en los AAR como en los AAP, por lo que se recomienda administrar la insulina regular y AAR en el abdomen y la retardada en los muslos o glúteos. En niños muy pequeños debe evitarse la inyección en los brazos debido al escaso tejido subcutáneo en esas zonas; la administración en glúteos puede ser útil (24, 25).

Cuanto más profundo se inyecta la insulina, como ocurre en la vía intramuscular, más rápidamente se absorbe. Las agujas cortas reducen el riesgo de la inyección intramuscular. En general los niños y adolescentes han de usar agujas de 8 mm con una técnica de pinchazo con inclinación de 45° y los niños más pequeños agujas de 5 o 6 mm (24, 25).

Cuando una inyección es especialmente dolorosa o se observa líquido claro o sangre al retirar la aguja se debe aconsejar al paciente que aplique presión en esa zona durante 5-8 segundos sin frotar; ese día la monitorización de glucemias se realizará con mayor frecuencia (25).

Es necesario que se cambie el lugar del pinchazo cada día pero dentro de la misma zona para evitar la lipodistrofia.

Es deseable que la insulina la inyecte el propio niño en cuanto sea posible. La edad de iniciación depende de cada uno y puede estimarse hacia los 8-10 años. A pesar de que el niño pueda ser autosuficiente en su tratamiento, se aconseja que la familia conozca la técnica y acepte la responsabilidad del tratamiento durante toda la edad pediátrica.

Cuando no se consigue un control aceptable de la glucemia a pesar de una buena educación y atención a los reajustes de insulina hay que considerar la existencia de problemas psicosociales no detectados, enfermedades intercu-

rentes, deficiencias en las técnicas de inyección o cambios en las costumbres o los hábitos dietéticos.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HTC) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en pediatría y, a su vez, la primera causa de discapacidad psíquica prevenible, ya que las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral al actuar tanto en el período prenatal como en el postnatal (26). Para prevenir el retraso mental los niños afectados deben tratarse lo más precozmente posible tras el nacimiento, porque después del parto el recién nacido queda desprotegido de las hormonas tiroideas maternas (26, 27).

La glándula tiroides produce tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), mecanismo regulado por la tirotrópina hipofisaria (TSH), que a su vez está controlada por los niveles circulantes de T_3 y T_4 y por el factor hipotalámico liberador de tirotrópina (TRH). Las hormonas T_3 y T_4 se almacenan en el folículo tiroideo, en la molécula de tioroglobulina, y tras su liberación al torrente circulatorio se transportan unidas a proteínas. La hormona activa es la T_3 , que, salvo en un 10%, que proviene de la secreción directa tiroidea, se produce por la desyodación periférica de la T_4 circulante, según las necesidades locales de cada tejido (27).

Clasificación

El hipotiroidismo es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por una producción deficiente, bien por resistencia a su acción en los tejidos diana o alteración de su transporte o de su metabolismo (26, 27).

En función de la localización del trastorno causal el HTC se puede clasificar en tres grandes grupos: primario o tiroideo cuando la alteración radica en la propia glándula tiroides; hipotálamo-hipofisario o central cuando la causa se localiza en la hipófisis (déficit de TSH), en cuyo

caso se denomina "hipotiroidismo secundario", o en el hipotálamo (déficit de TRH), que se conoce como "hipotiroidismo terciario"; y periférico, cuando lo produce la resistencia a las hormonas tiroideas.

A su vez, el HTC puede ser esporádico y hereditario y, bajo el punto de vista evolutivo, permanente y transitorio (26, 27).

Epidemiología

Los programas de cribado neonatal han evidenciado una incidencia de HTC primario de 1 caso/3.000-3.500 recién nacidos (26). Los casos de HTC central e HTC periférico no se detectan en estos programas de cribado neonatal; su incidencia es mucho más baja: 1 caso/50.000-100.000 recién nacidos y 1 caso/50.000 recién nacidos, respectivamente (27). Debido a ello nos centraremos en el HTC primario.

Etiología

Alrededor del 90% de los casos de HTC primario son permanentes. Pueden estar causados por disgenesias tiroideas (80-90%) o por dishormonogénesis (10-20%). Las primeras se definen como alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroidea (agenesias, ectopia e hipoplasia), son habitualmente esporádicas y rara vez tienen causa genética. Las dishormonogénesis constituyen un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en el bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Las causas del HTC primario transitorio (10% restante de casos) pueden ser iatrogenia, déficit de yodo y alteraciones inmunitarias y genéticas (26, 27).

Diagnóstico

La ausencia de sintomatología clínica en la mayoría de los niños hipotiroideos durante los primeros meses de vida impide su sospecha y, en consecuencia, el diagnóstico clínico sería sinónimo de diagnóstico tardío y fracaso terapéutico. Por ello uno de los avances más importantes en el manejo del HTC es la puesta en

marcha de los programas de cribado neonatal a partir de la segunda mitad de la década de los años 70, ya que están permitiendo, mediante la detección y el tratamiento precoces, evitar el retraso mental de los niños que lo padecen. El otro gran avance experimentado en los últimos años lo está aportando la biología molecular con la identificación de los trastornos genéticos causantes del HTC (26).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento del HTC primario consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas. Actualmente el fármaco de elección es la levotiroxina administrada por vía oral. No se ha demostrado que añadir T_3 a la pauta de tratamiento mejore los resultados (28).

Los tres elementos fundamentales en el tratamiento son: inicio precoz, administración de una dosis inicial adecuada en el recién nacido y riguroso control evolutivo basado en el control clínico y en la monitorización de los niveles de T_4 libre y TSH séricos. Sólo así se consigue un crecimiento normal, un desarrollo intelectual y físico óptimo y una función neurocognitiva dentro de los rangos normales (26).

Del inicio precoz del tratamiento depende en gran medida el cociente intelectual (CI) futuro del niño, ya que la protección de la T_4 materna desaparece tras el nacimiento (27). Se debe instaurar el tratamiento con levotiroxina lo antes posible y en ningún caso más tarde de las 2 primeras semanas de vida (29). Diferentes estudios han puesto de manifiesto un CI total normal en niños con HTC respecto al grupo control, relacionado con un inicio precoz de la terapia a dosis adecuadas (30, 31).

La dosis inicial apropiada en el recién nacido es la que permite normalizar y elevar el nivel de T_4 lo más rápidamente posible y disminuir y normalizar el nivel de TSH en el primer mes, logrando un óptimo desarrollo del CI. Esta dosis es de 10-15 mcg/kg/día; dosis menores no consiguen estos objetivos y pueden provocar déficit cognitivos y motores (26).

Una revisión de 10 estudios evaluó el efecto de diferentes dosis iniciales de levotiroxina en el CI (32): en dos no se vio influencia y en otros dos las dosis más altas parecían tener un efecto negativo. Sin embargo, en los seis estudios restantes se puso de manifiesto que con dosis iniciales de levotiroxina de 10-15 mcg/kg/día se obtiene mejor CI que con dosis de 6-8 mcg/kg/día.

Respecto a la monitorización de los niveles séricos de T_4 y TSH, la Academia Americana de Pediatría y las Sociedades Europea y Española de Endocrinología Pediátrica proponen como protocolo para su realización:

- A las 2 y 4 semanas después de iniciado el tratamiento.
- Cada 1-2 meses durante los primeros 6 meses de vida.
- Cada 3-4 meses entre los 6 meses y los 3 años.
- Cada 6 meses hasta completar el crecimiento.
- A intervalos más frecuentes cuando se duda del cumplimiento o se obtienen valores anormales.
- Cuatro semanas después de cualquier cambio de dosis.

Las dosis de mantenimiento varían en función de la edad y la gravedad del hipotiroidismo y han de individualizarse en cada paciente basándose en la clínica y en los valores de T_4 y TSH (29). El tratamiento debe mantenerse a lo largo de toda la vida, excepto en aquellos casos en los que en la reevaluación diagnóstica a los 3 años se confirme hipotiroidismo transitorio (29).

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Introducción

A diferencia del HTC, aparece en edades más tardías de la vida y no ocasiona deterioro men-

tal permanente, si bien el retraso en el diagnóstico afecta al desarrollo físico del niño. Con frecuencia el trastorno es reversible y su tratamiento no siempre es de por vida (27).

Una de las causas es la tiroiditis, que puede deberse a agentes infecciosos o a mecanismos inmunológicos. Nos centraremos en la tiroiditis linfocitaria crónica (TLC) o enfermedad de Hashimoto porque es la tiroiditis más prevalente en pediatría y también la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en niños y adolescentes (26).

La TLC es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por una infiltración linfocitaria del tiroides y destrucción progresiva de la glándula (tiroiditis atrófica). Se presenta con más frecuencia en pacientes con cromosomopatías (ST, síndrome de Down y síndrome de Klinefelter) y enfermedades autoinmunes y endocrinológicas. Hasta un 20% de los pacientes con diabetes tipo 1 puede presentar anticuerpos antitiroideos (26). Al igual que en los adultos, es más prevalente en el sexo femenino (2:1); antes de los 5 años resulta excepcional y se produce un pico hacia los 10 años (27).

La presencia de bocio supone una de las manifestaciones más precoces de la enfermedad y aparece en más del 60% de los casos.

Los niños con TLC pueden permanecer eutiroideos o presentar hipotiroidismo subclínico o hipotiroidismo grave. En ocasiones se presenta una corta fase de tirotoxicosis (1-5 meses) (26).

Los síntomas son: desaceleración del crecimiento, cambios mixedematosos de la piel, estreñimiento, intolerancia al frío, hipoactividad, retraso puberal y amenorrea en adolescentes. El rendimiento escolar no suele afectarse, incluso en los niños con hipotiroidismo grave.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la TLC depende del tipo de afectación tiroidea. Así, aunque en los niños con hipotiroidismo subclínico el uso de levoti-

roxina es controvertido, hay autores que recomiendan tratar a estos pacientes para optimizar su crecimiento y desarrollo (26).

Respecto al tratamiento de niños con bocio eutiroideo, la levotiroxina también es tema de controversia. El estudio de Svensson (33) evaluó el efecto del tratamiento con levotiroxina en niños y adolescentes con TLC y aconsejó su utilización especialmente en casos de hipotiroidismo, pero también en niños eutiroideos.

Los pacientes hipotiroideos requieren terapia de reemplazo con levotiroxina. Las dosis diarias recomendadas en función de la edad son: 4-6 mcg/kg en niños de 1-3 años, 3-5 mcg/kg de 3-10 años y 2-4 mcg/kg en mayores de 10 años (34).

Con independencia del tipo de afectación tiroidea es necesario el seguimiento clínico y analítico en todos los casos (35).

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica en el hipotiroidismo

La atención farmacéutica se ha de centrar en proporcionar información a los padres sobre la forma de administración y la importancia del cumplimiento terapéutico para la consecución de un óptimo desarrollo intelectual en caso de HTC y de un óptimo desarrollo físico en ambos tipos de hipotiroidismo.

El tratamiento se administra en dosis única diaria unos 30 minutos antes de la toma de alimento para no interferir su absorción. Se dispone de dos formas de presentación por vía oral: comprimidos y, como medicamento extranjero, gotas (1 gota = 5 mcg), de más fácil administración en recién nacidos y lactantes. En estas edades, si se utilizan comprimidos, pueden triturarse y mezclarse con una pequeña cantidad de agua, leche materna o leche comercial sin soja. En caso de vómitos o intolerancia digestiva puede utilizarse levotiroxina parenteral a dosis del 50-75% de las empleadas por vía oral (36).

En cuanto a las interacciones, en niños alimentados con fórmulas infantiles que contienen soja se debe aumentar la dosis de levotiroxina hasta obtener niveles hormonales séricos adecuados a la edad (37). La absorción también puede reducirse en diversas circunstancias: consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles con semilla de algodón o nueces), procesos digestivos que reducen la superficie de absorción (intestino corto y cirrosis hepática) y fármacos concomitantes (carbón activado, hidróxido de aluminio, colestiramina, sulfato y gluconato ferroso y propranolol). Otros fármacos, como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, aumentan el metabolismo de la T_4 (26).

Las modificaciones en la dosis basándose en los resultados de la monitorización de los niveles séricos de T_4 y TSH se realizan aumentando o disminuyendo a razón de 12,5 mcg/día de levotiroxina (38).

No se han encontrado efectos adversos relevantes con la utilización de dosis de inicio entre 10 y 15 mcg/kg/día (29).

La hiperdosificación mantenida de levotiroxina puede producir hipertiroidismo subclínico inicialmente (analítico) y posteriormente síntomas de hipertiroidismo (tirototoxicosis). Entre los 8-13 años y raramente en la primera infancia se ha descrito la presentación de pseudotumor *cerebri*, que precisa tratamiento con dexametasona y acetazolamida (38).

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un conjunto de enfermedades hereditarias de carácter autosómico recesivo que implican un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal y que se deben a deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en la síntesis de cortisol (39, 40).

El déficit de cortisol, hecho común a todas ellas, produce por un mecanismo de retroali-

mentación negativa un aumento de la producción de corticotropina (ACTH) y, secundariamente, una hiperestimulación e hipertrofia/hiperplasia del córtex adrenal, motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático (39, 40).

La síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos puede alterarse global o parcialmente, dando lugar a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos que pueden manifestarse en el período neonatal, durante la infancia o incluso más tardíamente, durante la adolescencia y la edad adulta (39, 40).

Etiología

Se han descrito cinco déficit enzimáticos implicados en la aparición de HSC: déficit de 21-hidroxilasa (21-OH), 11- β -hidroxilasa, 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17- α -hidrolasa/17-20 liasa y déficit de proteína StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory protein*). La deficiencia de 21-OH es responsable del 90-95% de los casos de HSC (39), motivo por el cual será el único que se aborda en este tema.

Formas clínicas

La enfermedad presenta dos formas clínicas: formas clásicas o graves, de presentación neonatal, y formas no clásicas o moderadas, que se manifiestan en la infancia y adolescencia e incluso pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta. Las formas clásicas se dividen a su vez en pérdida salina y forma virilizante simple. Las formas no clásicas se subdividen en forma sintomática y forma asintomática o críptica (41, 42).

Epidemiología

La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1/15.000 recién nacidos y la de las formas no clásicas de 1/1.000 recién nacidos (39), si bien existen variaciones geográficas importantes. Los datos también varían según se extraigan de diagnósticos clínicos o de datos de programas de detección precoz, en los que las formas con pérdida salina representan el 75% y las virilizantes simples el 25% (41).

Clínica

La forma clásica implica la existencia de un hiperandrogenismo en época fetal que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos femeninos (estadios de Prader): desde una simple hipertrofia clitoriana hasta una masculinización completa con criptorquidia bilateral (39, 41). En la forma pérdida salina (expresión más grave de la enfermedad) existe un déficit tanto de cortisol como de aldosterona y se manifiesta en ambos sexos con crisis de insuficiencia suprarrenal en la época neonatal. Si no se diagnostican y tratan oportunamente evolucionan en poco tiempo a un cuadro grave de deshidratación hipotónica, shock y muerte. En la mayoría de los pacientes tienen lugar entre los días 7 y 14 de vida, por lo que los varones afectados son los de mayor riesgo, ya que generalmente tienen una apariencia fenotípica normal, lo que contribuye a un retraso en el diagnóstico y a un mayor índice de mortalidad (39, 41). En la forma clásica virilizante simple, a diferencia de la anterior, el déficit de aldosterona es menor, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio y no se presentan crisis de pérdida salina. Las niñas se identifican precozmente por la virilización de genitales externos. En niños el diagnóstico es complicado ya que puede no haber signos claros de hiperandrogenización hasta que no se da una virilización posnatal a los 2-4 años (39).

En ambos sexos el exceso de andrógenos sin tratamiento da lugar a: aumento progresivo del pene/clitoris, pubarquia precoz, incremento del desarrollo muscular y aceleración del crecimiento lineal con cierre precoz de epífisis, lo que da lugar a una estatura final baja (41).

La forma no clásica sintomática se caracteriza por la aparición tardía de síntomas hiperandrogénicos. Los síntomas más frecuentes en la infancia en ambos sexos son pubarquia precoz, acné quístico y aceleración del crecimiento y de la maduración ósea. En la adolescencia y la edad adulta las mujeres pueden presentar hirsutismo, irregularidades menstruales, acné, cal-

vicie e infertilidad. En los varones a veces se diagnostica una disminución de la fertilidad, aunque la mayoría son asintomáticos (43).

Tratamiento farmacológico

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

CON GLUCOCORTICOIDES

Todos los niños con déficit clásico de 21-OH, así como los pacientes sintomáticos de las formas no clásicas, deben tratarse con glucocorticoides (39, 40). El objetivo del tratamiento es reemplazar la deficiente producción de cortisol y disminuir la secreción de ACTH, minimizando así el exceso de secreción de andrógenos. El glucocorticoide de elección en niños en crecimiento es la hidrocortisona oral por su potencia, superponible a la del cortisol endógeno, y vida media biológica corta (42). Las dosis se han de ajustar en función de los niveles de andrógenos, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea (41).

Para el déficit clásico de 21-OH las dosis diarias de mantenimiento de hidrocortisona en función de las fuentes consultadas se encuentran entre 12-18 mg/m² (39, 44) y 10-15 mg/m² (40). Ambas fuentes recomiendan fraccionar la dosis en tres tomas.

En la HSC no clásica hay que individualizar a cada paciente; sólo los que presenten aceleración del crecimiento, aumento de la edad ósea y empeoramiento del pronóstico de talla se beneficiarán del tratamiento sustitutivo a dosis en torno a 10 mg/m²/día (42).

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

CON MINERALOCORTICOIDES

Se recomienda que todos los pacientes con HSC clásica reciban tratamiento con mineralocorticoides. El más utilizado es la 9- α -fluorhidrocortisona a dosis de 0,05-0,2 mg/día. Se requieren suplementos de cloruro sódico, 1-2 g/día, durante el primer año de vida (40).

SITUACIONES DE ESTRÉS

Los pacientes con HSC clásica no pueden incrementar la secreción de cortisol en respuesta

al estrés y requieren dosis superiores en situaciones tales como fiebre superior a 38,5 °C, gastroenteritis con deshidratación, cirugía bajo anestesia general y trauma mayor (40). Las directrices de dosificación consisten en duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona, siempre que exista una adecuada tolerancia oral (39). Si no la hay, se administra hidrocortisona parenteral. El ejercicio y el estrés psicológico no requieren el incremento de dosis de hidrocortisona (40).

Aspectos prácticos de la atención farmacéutica pediátrica

La atención farmacéutica ha de resaltar la importancia del cumplimiento terapéutico sobre el pronóstico de la enfermedad, así como la realización de los controles periódicos para el seguimiento clínico y la monitorización de niveles séricos hormonales para el ajuste de dosis.

Los pacientes y los padres deberían recibir información sobre cuándo y cómo se requiere la administración de "dosis de estrés" y todos los pacientes deberían llevar identificación con información sobre su enfermedad.

A pesar de utilizar glucocorticoides de acción corta en períodos de crecimiento, la talla final en pacientes con HSC es generalmente inferior a -1 o -2 DE respecto a la media poblacional y/o a la talla media parental (45). Esto refleja los efectos secundarios de los glucocorticoides durante el crecimiento o un aumento de la secreción androgénica. Para disminuir las dosis de corticoides y minimizar los efectos androgénicos se ha estudiado como alternativa terapéutica la asociación de fludrocortisona, hidrocortisona (dosis de 8 mg/m²/día), flutamida (antiandrógeno) y testolactona (inhibidor de la aromatasas). También se han usado análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas para controlar el progreso de la edad ósea y el desarrollo de la pubertad. Asimismo, en pacientes con un descenso importante de la velocidad de crecimiento o mal pronóstico de talla final se ha utilizado HC. Las nuevas terapias parecen prometedoras; sin embargo, se siguen conside-

rando tratamientos experimentales y se necesita obtener resultados a largo plazo para comprobar sus verdaderos beneficios (40, 41, 44).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.** *Hipocrecimiento. 5.º Curso de formación de postgrado. [Monografía en internet]. J&C Ediciones Médicas: Barcelona; 1999. [Consultado el 25 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=Publicaciones/hipocrecimiento.pdf>.*
2. **Vicens-Calvet E.** *La complejidad del fenómeno del crecimiento humano. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 33-4.*
3. **Dobrito A, García A, González P, Hernández Y, Sánchez B.** *Farmacoterapia endocrina. En: Pla Poblador R (coord.). Curso de formación continuada en farmacoterapia. Arán: Madrid; 2007. p. 46-7.*
4. **Vicens-Calvet E.** *Estrategias para la promoción de talla en el síndrome de Turner. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 155-65.*
5. **Galán Gómez E.** *Protocolo diagnóstico-terapéutico del síndrome de Turner. Protoc diagn ter pediatr. 2010; 1: 101-6.*
6. **Asociación Española de Pediatría.** *Síndrome de Prader-Willi. Protocolo diagnóstico y consejo genético. Protoc diagn ter pediatr. 2010; 1: 64-70.*
7. **Nosás R, Corripio R, Gabán E.** *Síndrome de Prader-Willi y terapéutica con hormona del crecimiento. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 245-6.*
8. **Vicens-Calvet E.** *El problema de la talla baja en el retraso de crecimiento intrauterino. ¿Efectividad global de la terapéutica con hGH? En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 167-9.*
9. **Vicens-Calvet E.** *Insuficiencia renal crónica (IRC). Tratamiento con hormona del crecimiento de la deficiencia estatural. En: Vicens-Calvet E (coord.). Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento. Prodisa: Barcelona; 2007. p. 181-4.*

- 10. Rogol AD.** *Treatment of growth hormone deficiency in children.* En: UpToDate, Rose BD (ed.). UpToDate, Waltham MA; 2011.
- 11. Comité Asesor para la hormona del crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo.** *Criterios para la utilización racional de la hormona del crecimiento en niños.* [Monografía en internet]. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid; 2008. [Consultado el 25 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/pdf/criteriosHCninos020908.pdf>.
- 12. Ulied A.** *Seguridad del tratamiento con hormona del crecimiento recombinante.* En: Vicens-Calvet E (coord.). *Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona del crecimiento.* Prodisa: Barcelona; 2007. p. 273-86.
- 13. Ranke MB.** KIGS: 20 years. *Horm Res.* 2007; 68 Suppl 5: 40.
- 14. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R.** *Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1704-10.
- 15. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al.** *Risk of disease recurrence and second neoplasm in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3136-41.
- 16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** *Inicio de la evaluación en Europa del perfil de seguridad de somatropina.* [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Madrid; 2010. [Consultado el 25 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2_2010-17_somatropina.htm.
- 17. Barreiro Conde J, Cabanas Rodríguez P, Castro Feijóo L, Pombo Arias M.** *Diabetes mellitus infantil: clasificación, diagnóstico, epidemiología y etiología.* En: Pombo M. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: Madrid; 2009. p. 748-55.
- 18. Bermúdez de la Vega JA, Bernal Cerrato S, García Martín M, Gentil González J.** *Diabetes mellitus de tipo 1 en el niño y el adolescente.* En: Herrera Carranza J. *Atención farmacéutica en Pediatría.* Elsevier: Madrid; 2007. p. 393-401.
- 19. Rodríguez Hierro F, Torres ML.** *Diabetes mellitus (I). Estudio general.* En: Argente Oliver J. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia.* 2.ª ed. Doyma: Barcelona; 2000. p. 1203-25.
- 20. American Diabetes Association.** *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* *Diabetes Care.* 2010; 33 (Suppl. 1): 62-9.
- 21. López García MJ, Oyarzábal Irigoyen M, Rodríguez Rigual M, Barreiro J.** *Tratamiento de la diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia.* En: Pombo M. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: Madrid; 2009. p. 756-70.
- 22. Levitsky L, Misra M.** *Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents.* En: UpToDate, Rose BD (ed.). UpToDate, Waltham MA; 2011.
- 23. Aragón A, Olivan B, Manzano P, Lucas T.** *Las nuevas insulinas: revisión.* *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 41-9.
- 24. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R; ISPAD.** *Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium 2009. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes.* *Pediatr diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12): 82-99.
- 25. Comisión de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.** *Insulinoterapia 2006.* [Monografía en internet]. Lilly: Madrid; 2006. [Consultado el 18 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=Publicaciones/INSULINOTERAPIA.pdf>.
- 26. Mayayo E, Santisteban P, Labarta JI, Ferrández A.** *Hipotiroidismo congénito.* En: Pombo M. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: Madrid; 2009. p. 367-85.
- 27. Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E.** *Patología tiroidea fetal y neonatal.* En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (dir.). *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia.* 2.ª ed. Doyma: Barcelona; 2000. p. 647-700.
- 28. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al.** *Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine?* *Pediatrics.* 2003; 111: 1055-60.
- 29. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica del hipotiroidismo congénito.** *Guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito.* Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t: Santiago de Compostela; 2008. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_422_Hipotiroidismo_guia.pdf.
- 30. Weber G, Mora S, Prina Cerai LM, Siragusa V, Colombini J, Medagliani S, et al.** *Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroid children.* *Neurol Sci.* 2000; 21: 307-14.

31. Bongers-Schokking JJ, De Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005; 147: 768-74.
32. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 559-78.
33. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1729-34.
34. LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA; 2011.
35. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Luche S; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/IS-PED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006; 149: 827-32.
36. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook. Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations.* 16.ª ed. Estados Unidos; 2009.
37. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 37-40.
38. Rodríguez MD, Rodríguez A, Pose AF, Rodríguez J. Tratamiento del hipotiroidismo. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 53-61.
39. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005; 365: 2125-36.
40. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4133-60.
41. Sánchez T, Bilharinho de Mendonca B. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana: Madrid; 2009. p. 662-73.
42. Oliver A, Ezquieta B, Gussinyé M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (dir.). *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia.* 2.ª ed. Doyma: Barcelona; 2000. p. 995-1042.
43. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4205-14.
44. Merke DP. Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children. *UpToDate*, Rose BD (ed.), *UpToDate*, Waltham MA; 2011.
45. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000; 21: 245-91.

22

PSICOFARMACOLOGÍA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Luis San Molina, Bernardo Sánchez Fernández, M^o. Dolores Picouto Fernández,
Jose Angel Alda Diez, Daniel Muñoz Samons, Montserrat Dolz Abadía,
Marta Pardo Gallego, Marta Espadas Tejerina y Belén Arranz Marti

Generalidades	443	Estimulantes y atomoxetina	457
Antipsicóticos	445	Introducción	457
Introducción	445	Metilfenidato	459
Antipsicóticos de primera generación	447	Atomoxetina	461
Antipsicóticos de segunda generación	450	Ansiolíticos y otros psicofármacos	462
Antipsicóticos de tercera generación	452	Introducción	462
Nuevos antipsicóticos	452	Tratamientos farmacológicos	463
Antidepresivos	453	Bibliografía	466
Eutimizantes	455		

GENERALIDADES

El origen de la psicofarmacología pediátrica data del año 1937, cuando Charles Bradley administró una mezcla de levoanfetaminas y dextroanfetaminas (benzedrina) a un grupo de 30 niños con síntomas mixtos conductuales y emocionales y observó que los caracterizados como "ruidosos, agresivos y dominantes" se encontraban más calmados. En el mismo año Mollitch y Eccles publicaron en el *American Journal of Psychiatry* el que quizás fue el primer estudio placebo-control en psiquiatría infantil. En él 93 niños descritos como delincuentes juveniles fueron asignados aleatoriamente a dosis graduales de benzedrina o placebo y el grupo tratado con benzedrina mostró mejoría del aprendizaje, control motor y memoria a corto plazo.

Desde la realización de estos dos estudios ha existido un claro progreso en la investigación psicofarmacológica en niños y adolescentes, aunque también se han presentado importantes vacíos entre la investigación y la práctica clínica. Algunos ejemplos son:

- Existen alrededor de 100 estudios placebo-control sobre la eficacia del metilfenidato en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) pero sólo unos pocos han evaluado sus efectos a largo plazo (1).
- El uso del metilfenidato en niños de 2 a 4 años se incrementó de 1-5/1.000 en 1991 a 4-11/1.000 en 1995, pese a la falta de estudios con metilfenidato en este grupo de edad (1).
- Existe un escaso soporte empírico para el empleo de fármacos en trastornos psiquiátricos como el autismo (2).
- A pesar de la eficacia demostrada y la seguridad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en niños y adolescentes, existen pocos datos sobre la duración apropiada del tratamiento (3).

Los niños y los adultos pueden mostrar respuestas divergentes a los mismos fármacos psicótropos (4). En primer lugar suelen meta-

bolizar y eliminar los fármacos del cuerpo más rápidamente que los adultos, obteniendo como resultado menor vida media del fármaco debido aparentemente a un mayor tamaño del hígado en relación con la proporción total del cuerpo y a una mayor eficiencia del porcentaje de filtración glomerular en los niños comparado con los adultos. Así, los niños requieren mayores dosis por peso para alcanzar concentraciones terapéuticas en comparación con los adultos. Por otra parte, existe la evidencia de que los tres principales sistemas de neurotransmisión implicados en la psicofarmacología están sujetos a los efectos de la edad:

a. Sistema dopaminérgico: los adolescentes presentan mayor riesgo de reacciones distónicas a los neurolépticos (5-7).

b. Sistema serotoninérgico: los niños prepuberales ofrecen un riesgo elevado de efectos activadores secundarios de los ISRS (8, 9).

c. Sistema noradrenérgico: las diferencias en el desarrollo madurativo de la vía noradrenérgica podrían explicar por qué los antidepresivos tricíclicos son menos efectivos en niños con depresión que en los adultos (8, 9).

La alta frecuencia de comorbilidad que se observa en la práctica clínica hace pensar que muchos de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes son probablemente heterogéneos respecto a su etiología. A veces no queda claro si estos síndromes mixtos representan una variante de un trastorno. Así, los tics son una característica comórbida común en los jóvenes con TOC; sin embargo, se ha sugerido que los tics relacionados con TOC son fenomenológicamente diferentes de la forma de TOC sin tics (10). En la misma línea, los niños con trastorno del desarrollo acompañado de hiperactividad, impulsividad y dificultades de atención presentan menor respuesta psicofarmacológica favorable que los niños únicamente con TDAH (11). Estos hallazgos apuntan a la importancia de llevar a cabo extensos estudios de tratamiento para identificar los subgrupos clí-

nicamente significativos y los predictores de respuesta positiva y negativa.

Uno de los desafíos de la psiquiatría infantojuvenil es la búsqueda de información a partir de múltiples fuentes: la de los niños y padres y, en muchos casos, la del profesor del niño u otros cuidadores (12). En el proceso de obtención de datos se pueden añadir cuestionarios de síntomas de conducta, cuestionarios autoaplicados a los niños e informes del clínico. Los primeros, efectuados por padres y profesores, permiten comparar al paciente con la población sana. Algunos cuestionarios de síntomas también pueden usarse para evaluar los cambios clínicos a lo largo del tiempo de tratamiento, pero nunca deben reemplazar la entrevista clínica y la observación directa de padres y niños. La integración de toda la información reunida permite identificar el síntoma diana y seleccionar la medicación más apropiada.

El incremento de nuevos fármacos psicotropos, su empleo extendido en poblaciones pediátricas y el incierto impacto de las medicaciones psicotropas sobre el desarrollo subrayan la importancia de valorar los efectos adversos en esta población. De todas formas, el tratamiento psicofarmacológico constituye una de las partes de un tratamiento multimodal que puede incluir otro tipo de intervenciones (13, 14).

La colaboración y el compromiso activo de la familia del niño son esenciales para el cumplimiento del tratamiento farmacológico. Se precisa una entrevista detallada con los padres sobre la recomendación de la medicación y las alternativas de tratamiento para iniciar un tratamiento psicofarmacológico. Una vez elegido, hay que revisar periódicamente la dosis pautada, los efectos secundarios, los resultados sobre los síntomas diana y el final del tratamiento. La entrevista clínica también ofrece una oportunidad para evaluar unas expectativas no realistas sobre la medicación. Los niños y los adolescentes dependen de sus padres en lo que respecta a la administración de la medicación, así que su aprobación por parte de los pa-

dres supone una práctica ética necesaria e imprescindible. La falta de participación de los padres en el tratamiento está estrechamente relacionada con un bajo cumplimiento en la prescripción, lo que determina el éxito o el fracaso de la intervención (14).

Todo plan de tratamiento debe basarse en evidencias empíricas. El International Algorithm Project ha proporcionado tres clases de métodos de tratamiento según su nivel de base empírica (15). Como ejemplo relevante en psicofarmacología pediátrica, existe un adecuado nivel de base empírica en los siguientes casos: estimulantes para el TDAH (1), fluvoxamina para el TOC y otros trastornos de ansiedad (3), sertralina para el TOC y fluoxetina para la depresión y el TOC (8). Dado el rápido desarrollo de la psicofarmacología pediátrica, los clínicos tienen la responsabilidad de incrementar la evidencia empírica disponible para asegurar la mejor opción entre los síntomas diana y las opciones terapéuticas.

La mayoría de los nuevos psicofármacos no tiene una indicación autorizada en menores de 18 años por falta de ensayos clínicos que demuestren su eficacia, pues el art. 13 de la Ley del medicamento de 1990 establece que "la eficacia de los medicamentos para cada una de sus indicaciones deberá establecerse mediante la realización de ensayos clínicos controlados por personas suficientemente cualificadas" (16). Por esta razón, para utilizar medicamentos en indicaciones no autorizadas el procedimiento legal previsto es el uso compasivo, que se regula en España actualmente a través del Real Decreto 223/2004, en cuyo art. 28 se define como "la utilización de medicamentos en investigación en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización" (17). Es decir, todo uso de un medicamento fuera de las indicaciones aprobadas en su ficha técnica en un paciente individual constituye un uso compasivo.

Para solicitar el uso compasivo de un medicamento es imprescindible el consentimiento informado del paciente o de su representante legal. El consentimiento informado se regula en el art. 7 del Real Decreto 223/2004, según el cual el sujeto debe otorgar su consentimiento para el empleo de medicamentos de uso compasivo después de haber entendido en la entrevista previa con el médico los posibles beneficios, riesgos e inconvenientes del empleo de la medicación, así como las alternativas existentes, y después de haber sido informado de su derecho a renunciar al tratamiento en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno (12-14).

La situación actual es que los trámites administrativos establecidos para la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas se omiten en múltiples ocasiones, sobre todo en los medicamentos que ya están comercializados con otra indicación o grupo de edad diferente al que se va a emplear.

ANTIPSICÓTICOS

Introducción

Desde la aparición revolucionaria para el tratamiento de la esquizofrenia de los primeros fármacos antipsicóticos a mediados del siglo pasado con la clorpromazina a la cabeza, la introducción de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en la década de los 90 (con la excepción de la clozapina en la década de los 70), con un espectro terapéutico más amplio y una mejora en su tolerabilidad, ha asociado un cambio masivo en los hábitos de prescripción propiciado por la definición de éstos como fármacos de primera elección en las guías terapéuticas internacionales en detrimento de los antipsicóticos clásicos o de primera generación.

Su primera utilidad terapéutica fue en el control de la agresividad, la excitación-hiperactividad y la agitación psicomotriz y representó el inicio de la psicofarmacología infantil. Tienen un efecto sedativo (que no induce coma ni anestesia con el incremento de dosis ni provo-

	BASAL	2 s	4 s	6 s	8 s	3 m	6 m	C/6-12 m
Medidas de los síntomas (CGI, PANSS y BPRS-C)	+	+	+	+	+	+	+	+
Efectos adversos: MOSES	+	+	+	+	+	+	+	+
Síntomas extrapiramidales: SAEPS, BAS y AIMS	+	+	+			+	+	+
Presión arterial, pulso, altura, peso e IMC	+		+			+	+	+
Medida de la circunferencia de la cintura	+		+			+	+	+
Analítica en ayunas: recuento hemático, glucosa, insulina, hemoglobina A1c, colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, prolactina, TSH, T ₄ , AST y ALT	+					+	+	+
ECG	+				+			
Ionograma urinario y microalbúmina en la orina								
Medidas funcionales (CAFAS, CGAS, YRS y CBCL)								
Batería neurocognitiva	+				+			+

AIMS: escala de movimientos anormales involuntarios; BAS: escala de acatisia de Barnes; BPRS-C: escala breve de valoración psiquiátrica para niños; CAFAS: escala de valoración funcional de niños y adolescentes; CBCL: listado de comprobación de la conducta infantil; CGAS: escala de valoración global de los niños; ECG: electrocardiograma; CGI: impresiones clínicas globales; IMC: índice de masa corporal; m: meses; MOSES: escala de control de efectos secundarios (*Monitoring Of Side Effects Scale*); PANSS: escala de síndromes positivos y negativos; s: semanas; SAEPS: escala de síntomas extrapiramidales de Simpson-Angus; T₄: tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides; YSR: autoinforme para jóvenes.

* No repetir si no presenta alteraciones.

Tabla 1. *Calendario de monitorización del tratamiento con fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia. La fase aguda o de titulación abarca hasta la semana 8*

ca dependencia), antipsicótico (síntomas positivos: alteraciones del pensamiento, del tono afectivo y sensorio-perceptivos; síntomas negativos: anhedonia, apatía, empobrecimiento del lenguaje, alergia y aislamiento), antimaníaco y útil en síntomas diana del autismo, como las estereotipias, la agresividad, las reacciones de frustración descontroladas, las autoagresiones y la hiperactividad. Tras un período caracterizado por su uso poco riguroso en cuanto a indicaciones, los fármacos antipsicóticos han presentado un incremento exponencial en su

empleo en niños y adolescentes en virtud fundamentalmente de su indicación en el tratamiento de cuadros clínicos no psicóticos.

La esquizofrenia de inicio precoz (entre los 13 y los 19 años) y aún más la de inicio muy precoz (con 12 años o menos) presenta más frecuencia de subtipos indiferenciados, menos síntomas positivos, más síntomas negativos, menor coeficiente intelectual e inicio predominantemente insidioso con sintomatología inespecífica durante 2 o 3 años (18). Su mayor deterioro

cognitivo, funcional y social se enmarca en una evolución crónica incapacitante (19). Los síntomas psicóticos de este grupo de esquizofrenia son más resistentes al tratamiento farmacológico (20), necesario a largo plazo y peor tolerado que en la población adulta en cuanto a problemas metabólicos, ganancia de peso (21-25), hiperprolactinemia, efectos secundarios extrapiramidales (26, 27), sedación y efectos adversos vegetativos (28). Desde este punto de vista la elección del fármaco antipsicótico supone una de las decisiones más importantes ante este grupo diagnóstico. El incumplimiento de la medicación se sitúa hasta en un 75% de los casos y se relaciona con altas tasas de recaída. Se recomienda la monitorización cuidadosa de la efectividad del tratamiento y de sus efectos adversos (29), así como la retirada supervisada del tratamiento tras 12 meses de período libre de síntomas (tabla 1).

Las indicaciones con evidencias suficientes para los fármacos antipsicóticos comprenden la esquizofrenia (30-32), el trastorno bipolar (TBP) (33-35), la irritabilidad asociada al autismo (36, 37), el trastorno de conducta con agresividad (38, 39) y el trastorno por tics crónicos. Otras indicaciones como tratamiento coadyuvante incluyen el trastorno afectivo unipolar y el TOC.

Los niños y adolescentes presentan importantes particularidades en cuanto a las indicaciones con evidencias suficientes y sin evidencias suficientes, disponibilidad de informes de seguridad y eficacia, dosis terapéuticas y máximas recomendadas, variables farmacocinéticas y farmacodinámicas y datos de tolerabilidad y efectos secundarios (40, 41).

Si es posible conviene definir la dosis terapéutica por kilogramo de peso y día. Dada la mayor sensibilidad a los efectos secundarios a menor edad del paciente, las dosis iniciales han de ser proporcionalmente más bajas, con incrementos más paulatinos y mayor fraccionamiento a lo largo del día, aunque la dosis terapéutica final sea proporcionalmente más alta que en la población adulta (42).

En el contexto favorable del desarrollo de la psiquiatría infantil y el aumento en la investigación psicofarmacológica en menores se están debatiendo y definiendo con mayor evidencia las supuestas ventajas de los nuevos fármacos antipsicóticos ahora que se dispone de más experiencia con ellos (26, 28, 43-46).

Antipsicóticos de primera generación

Su afinidad por el receptor dopaminérgico D_2 fundamenta su potencia antipsicótica.

CLORPROMAZINA

DOSIS Y FARMACODINAMIA

Se establece una dosis de referencia de 100 mg de este fármaco con la que se comparan el resto de los antipsicóticos en cuanto a afinidad por el receptor dopaminérgico D_2 y/o al perfil farmacocinético. El cálculo de dosis entre los 6 y los 12 años es de 0,5 mg/kg/4-6 horas v.o., de 1 mg/kg/6-8 horas por vía rectal y de 0,5 mg/kg/6-8 horas i.m. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 150-200 mg/día y para adolescentes de 225-375 mg/día. La ocupación de receptor D_2 relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos en la esquizofrenia es del 78-80%, que corresponde a una dosis de 100-200 mg y a unas concentraciones plasmáticas del fármaco de 10 nmol/l.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 25-65%, la unión a proteínas del 95-99% y la semivida de 16-30 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada con potencia alta es la 2D6 (también las 1A2 y 3A4) e inhibe las 1A2, 2D6, 2C19 y 2E1 (y débilmente las 3A4 y 2C9).

INDICACIONES

Indicación con evidencias suficientes para esquizofrenia aprobada por la FDA desde los 13 años. Indicaciones sin evidencias suficientes para esquizofrenia y trastorno de conducta aprobadas por la FDA desde los 6 años. Se dispone de informes de seguridad desde los 6 meses de edad. No se dispone de ensayos

clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

TRIFLUOPERAZINA

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 5-6 mg. El cálculo de dosis entre los 6 y los 12 años es de 1 mg/24 horas v.o. o 1 mg/12 horas v.o. de inicio y de 1 mg/24 horas i.m. o 1 mg/12 horas i.m. para sintomatología grave. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 2-10 mg/día y para adolescentes de 6-15 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 10-15 mg/día. La ocupación de receptor D₂ relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos positivos de esquizofrenia es del 75-80%, que corresponde a una dosis de 5-10 mg.

FARMACOCINÉTICA

Su unión a proteínas es del 95-99% y la semivida de 13 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada es la 1A2.

INDICACIONES

Indicación sin evidencias suficientes para esquizofrenia aprobada por la FDA desde los 6 años.

PERFENAZINA

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 8-10 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 6-12 mg/día y para adolescentes de 12-22 mg/día. La ocupación de receptor D₂ relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos positivos de esquizofrenia es del 79%, que corresponde a una dosis de 4-8 mg.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 25%, su unión a proteínas del 91-92% y la semivida de 9-21 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada con potencia alta y que además resulta inhibida por el fármaco es la 2D6 (también están involucradas e inhibidas 1A2, 3A4, 2C9 y 2C19).

INDICACIONES

Se dispone de informes de seguridad desde los 12 años.

FLUFENAZINA

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 2 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 1,5-5 mg/día y para adolescentes de 2,5-10 mg/día. El cálculo de dosis es de 0,04 mg/kg/día (intervalo desde 0,5 hasta 10 mg/día). No se dispone de información sobre la ocupación de receptor D₂ relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 1-50%, su unión a proteínas del 90-99% y la semivida de 13-58 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada es la 2D6 y la inhibe con potencia alta (y también las 1A2, 3A4 y 2E1).

INDICACIONES

Se dispone de informes de seguridad desde los 12 años.

PERICIAZINA

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 15 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 2,5-5 mg/día y para adolescentes de 5-30 mg/día. Se calcula un incremento de dosis de 1 a 3 mg por cada año de edad. No se dispone de información sobre la ocupación de receptor D₂.

FARMACOCINÉTICA

No se dispone de información acerca de su biodisponibilidad ni de su unión a proteínas. Su semivida es de 16-27 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada es la 2D6.

INDICACIONES

Se dispone de informes de seguridad desde los 5 años.

HALOPERIDOL

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 2 mg. El cálculo de la dosis entre los 3 y los 12 años (15-40 kg) es de 0,5 mg de inicio, incrementando la dosis 0,5 mg c/5-7 días (repartido en 2-3 tomas). Para trastornos psicóticos el cálculo de dosis es de 0,05-0,15 mg/kg/día y para trastornos no psicóticos de 0,025-0,075 mg/kg/día (0,025 mg/kg/día para trastornos de conducta, lo que equivale a aproximadamente 0,5-2 mg/día; y 0,044 mg/kg/día para trastorno por tics crónicos si se usa en tratamiento combinado, p.e. con trazodona; la dosis media empleada como monoterapia es de 3,5 mg/día entre los 7 y los 16 años). La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 1 a 4 mg/día y para adolescentes de 2 a 9 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg/día. La ocupación de receptor D_2 relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos positivos de esquizofrenia es del 75-89%, que corresponde a una dosis de 4-6 mg y a una concentración plasmática del fármaco de 6-13 nmol/l.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 40-80%, la unión a proteínas del 92% y la semivida de 20-24 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 3A4 (y débilmente las 1A2 y 2D6) e inhibe con potencia alta la 2D6 (y también la 3A4).

Además de la vía oral presenta la intramuscular.

INDICACIONES

Indicación con evidencias suficientes para esquizofrenia aprobada por la FDA desde los 13 años. Indicaciones sin evidencias suficientes para esquizofrenia, trastorno de conducta y trastorno por tics crónicos aprobadas por la FDA desde los 3 años. Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

PIMOZIDE

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 2 mg. El cálculo de la dosis de inicio es

de 0,05 mg/kg por la noche, incrementando la dosis c/3 días hasta un máximo de 0,2/kg/día (10 mg/día), lo que equivale a 3,4 mg/día de media en el tratamiento del trastorno por tics crónicos entre 7 y 16 años. El intervalo de dosis habitual está entre 1 y 5 mg/día. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 1 a 4 mg/día y para adolescentes de 3 a 8 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg/día. La ocupación de receptor D_2 relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos positivos de esquizofrenia es del 77-79%, que corresponde a una dosis de 4-8 mg.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 15-50%, la unión a proteínas del 97% y la semivida de 29-55 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 3A4 (y débilmente la 1A2) e inhibe con potencia alta la 2D6 (y también la 3A4).

INDICACIONES

Indicación con evidencias suficientes para trastorno por tics crónicos aprobada por la FDA desde los 12 años. Se dispone de informes de seguridad desde los 2 años de edad.

ZUCLOPENTIXOL

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 12 mg. El cálculo de la dosis de inicio es de 10-25 mg, incrementando 10-20 mg c/2-3 días y considerándose el intervalo terapéutico habitual entre 20 y 60 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 100 mg/día. No se dispone de información acerca de la ocupación de receptor D_2 .

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 44%, la unión a proteínas del 98% y la semivida de 12-28 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada y que además resulta inhibida por el fármaco es la 2D6.

Además de la vía oral presenta la intramuscular acufase o de acción aguda y la depot.

INDICACIONES

No dispone en la población infantojuvenil.

Antipsicóticos de segunda generación

Presentan afinidad por diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos distintos al D₂ y por receptores serotoninérgicos (fundamentalmente 5-HT_{2A}), lo que les confiere un nuevo perfil antipsicótico con mayor eficacia sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia y menores efectos adversos de tipo cognitivo (47), extrapiramidal (agudo y tardío) e hiperprolactinemia. Tienden a presentar una disociación del receptor dopaminérgico D₂ más rápida.

*CLOZAPINA**DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 200-250 mg. El cálculo de la dosis puede seguir la siguiente pauta: 6,25-12,5 mg el primer día y 25-50 mg el segundo, incrementando la dosis 6,25-12,5 mg/semana. La dosis abarca un intervalo entre 0,34 y 7,53 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a 50-450 mg/día. Se recomienda dividir las dosis a lo largo del día. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 100 a 350 mg/día y para adolescentes de 225 a 450 mg/día. La ocupación de receptor D₂ relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 38-68%, que corresponde a una dosis de 300-900 mg y a una concentración plasmática del fármaco de 600-2500 nmol/l. La ocupación terapéutica de receptor 5-HT_{2A} es del 85-94%, que se corresponde con dosis superiores a 125 mg. La ratio de afinidad 5-HT_{2A}/D₂ es 30/1.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 40-60%, la unión a proteínas del 95% y la semivida de 15-20 horas. En su metabolismo hepático las isoenzimas involucradas con potencia alta son la 1A2 y la 3A4 (y débilmente las 2D6, 2C9, 2C19 y 2E1) e inhibe las 2C9 y 2C19 (y débilmente las 1A2, 2D6 y 3A4).

INDICACIONES

Indicación sin evidencias suficientes para esquizofrenia resistente aprobada por la FDA desde los 6 años. Se dispone de ensayos clínicos controlados con resultados positivos en la población pediátrica.

*RISPERIDONA**DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 2-2,5 mg. El cálculo de la dosis puede realizarse con la referencia de 0,03-0,17 mg/kg/día, que corresponde a un intervalo de 0,25 a 9 mg/día (0,5-1 mg/día en el trastorno de conducta y 0,5-3 mg/día como coadyuvante en el TOC). Se recomienda iniciar el tratamiento con 0,25 mg/12 horas. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 1 a 2 mg/día y para adolescentes de 2,5 a 4 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg/día. La ocupación de receptor D₂ relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 60-75%, que corresponde a una dosis de 2 a 4 mg, y del 63-85%, que corresponde a una dosis de 2 a 6 mg y a una concentración plasmática del fármaco de 36-252 nmol/l. La ocupación terapéutica de receptor 5-HT_{2A} es del 60-90%, que se corresponde con una dosis de 1 a 4 mg. La ratio de afinidad 5-HT_{2A}/D₂ es 8/1.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 60-80%, la unión a proteínas del 88-90% y la semivida de 20-24 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 2D6 y también la 3A4 y ambas son inhibidas por el fármaco (la 3A4 más débilmente).

INDICACIONES

Indicaciones con evidencias suficientes para esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años y por la EMA desde los 15 años), TBP (aprobada por la FDA desde los 10 años), irritabilidad asociada al autismo (aprobada por la FDA desde los 6 años) y trastorno de conducta (aprobada por la FDA y la EMA desde los 5 años y durante 6 semanas). Indicaciones sin datos suficientes para trastorno por tics crónicos.

cos. Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

RISPERIDONA DEPOT

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 1,8-25 mg c/2 semanas. La ocupación de receptor D_2 relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 59-83%, que corresponde a una dosis de 50-75 mg c/2 semanas. No se dispone de información en cuanto al bloqueo 5-HT_{2A}.

FARMACOCINÉTICA

La unión a proteínas y el metabolismo hepático es equivalente a la risperidona por vía oral.

Su única vía de administración es intramuscular de acción prolongada.

INDICACIONES

No dispone en la población infantojuvenil.

OLANZAPINA

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 7,5-10 mg. El cálculo de la dosis puede realizarse con la referencia de 0,15-0,41 mg/kg/día y seguir la siguiente pauta: 2,5-5 mg/día de inicio, incrementando 2,5-5 mg c/semana. El intervalo de dosis habitual es de 2,5-20 mg/día. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 5-10 mg/día y para adolescentes de 10-15 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. La ocupación de receptor D_2 relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 55-80%, que corresponde a una dosis de 5 a 20 mg y a una concentración plasmática del fármaco de 59-187 nmol/l, y del 83-88%, que corresponde a una dosis de 30-40 mg. La ocupación terapéutica de receptor 5-HT_{2A} es del 90-98%, que se corresponde con una dosis de 5-20 mg. La ratio de afinidad 5-HT_{2A}/ D_2 es 50/1.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 57-80%, la unión a proteínas del 93% y la semivida de 30-36 ho-

ras. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada con potencia alta es la 1A2 (y débilmente la 2D6) y es inhibida por el fármaco la 1A2 (y débilmente las 2D6, 3A4, 2C9 y 2C19).

INDICACIONES

Indicaciones con evidencias suficientes para la esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años) y el TBP (aprobada por la FDA desde los 10 años). Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

QUETIAPINA

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 300-400 mg. El cálculo de la dosis puede seguir la siguiente pauta: 12,5 mg/12 horas de inicio incrementando 12,5-25 mg/día según la tolerabilidad y repartido en 2 tomas/día. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 150-400 mg/día y para adolescentes de 250-550 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 800 mg/día. La ocupación de receptor D_2 relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 20-44%, que corresponde a una dosis de 300-700 mg, con una ocupación terapéutica de receptor 5-HT_{2A} del 21-80%, que se corresponde con una dosis de 150-600 mg. La ocupación más alta de los receptores se produce entre las 2 y 12 horas posteriores a la toma. La ratio de afinidad 5-HT_{2A}/ D_2 es 1/1.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 10%, la unión a proteínas del 83% y la semivida de 7-10 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 3A4 (y también la 2D6).

INDICACIONES

Indicaciones con evidencias suficientes para esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años) y TBP (aprobada por la FDA desde los 10 años). Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

AMISULPRIDE

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 300-400 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 50-400 mg/día y para adolescentes de 300-600 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 800 mg/día.

FARMACOCINÉTICA

La semivida se sitúa entre las 12 y las 17 horas.

INDICACIONES

No dispone en la población infantojuvenil.

ZIPRASIDONA

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 40-80 mg. El cálculo de la dosis puede seguir la siguiente pauta: 5 mg/día de inicio e incrementar 12,5-25 mg/día. El intervalo de dosis habitual es de 40-160 mg/día (5-40 en el trastorno por tics crónicos). La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 40-100 mg/día y para adolescentes de 80-140 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 160 mg/día. La ocupación de receptor D_2 con eficacia clínica en la esquizofrenia es del 45-75%, que corresponde a una dosis de 40-80 mg, con una ocupación terapéutica de receptor 5-HT_{2A} del 80-90%, que se corresponde con una dosis de 40-80 mg. La ratio de afinidad 5-HT_{2A}/ D_2 es 11/1.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 30% (60% con comida), la unión a proteínas del 99% y la semivida de 7-10 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 3A4 y resultan inhibidas débilmente por el fármaco las 2D6 y 3A4.

INDICACIONES

Indicaciones sin evidencias suficientes para trastorno por tics crónicos. No se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

Antipsicóticos de tercera generación

Presentan actividad agonista parcial en el receptor dopaminérgico D_2 .

ARIPIPRAZOL

DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 5-10 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 10-15 mg/día y para adolescentes de 10-20 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 30 mg/día. La ocupación de receptor D_2 relacionable con la eficacia clínica en esquizofrenia es del 40-95%, que corresponde a una dosis de 0,5-30 mg. No se dispone de información acerca de la ocupación de receptor 5-HT_{2A}.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 30% (60% con comida), la unión a proteínas del 99% y la semivida de 7-10 horas. En su metabolismo hepático las isoenzimas involucradas son la 2D6 y la 3A4.

Además de la vía oral presenta la intramuscular, que no tiene aprobación para la población infantojuvenil.

INDICACIONES

Indicaciones con evidencias suficientes para esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años y por la EMA desde los 15 años), TBP (aprobada por la FDA desde los 10 años) e irritabilidad asociada a autismo (aprobada por la FDA desde los 6 años). Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

Nuevos antipsicóticos

PALIPERIDONA

Metabolito activo de la risperidona sin metabolismo hepático y con un perfil farmacocinético con menos oscilaciones en las concentraciones plasmáticas por su mecanismo de liberación osmótica. Dispone de indicación con evidencias suficientes para la esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años). No se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

ASENAPINA E ILOPERIDONA

No disponen de indicaciones en la población infantojuvenil ya que no existen ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

ANTIDEPRESIVOS

Los fármacos antidepresivos pueden estar indicados para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo del niño y del adolescente.

La depresión mayor es una patología frecuente en la edad pediátrica. Se estima que al final de la adolescencia aproximadamente un 20% de la población la habrá padecido pero sólo el 25% de los casos se diagnostican (48, 49). Detectar y tratar la depresión en la infancia y adolescencia es crucial puesto que se asocia a un aumento de riesgo de sufrir depresión, otros trastornos psiquiátricos (abuso de alcohol y drogas, trastornos de conducta y de personalidad y comportamientos suicidas) y desadaptación sociolaboral en la vida adulta (50, 51).

Las bases del tratamiento de la depresión mayor en niños y adolescentes no son farmacológicas. Las guías de práctica clínica españolas e inglesas (NICE) reservan un papel limitado a la farmacoterapia con antidepresivos y recomiendan su uso sólo en casos refractarios a psicoterapias o en casos de moderada-alta gravedad (51, 52). Actualmente no contemplan el uso de antidepresivos en monoterapia, sino que aconsejan en todos los casos asociarlos con psicoterapia y siempre bajo prescripción y estrecha supervisión de un psiquiatra. A día de hoy sólo la fluoxetina y el escitalopram han logrado la indicación de la FDA para el tratamiento de la depresión mayor en niños a partir de los 8 y 12 años, respectivamente. La agencia reguladora española "recomienda" el uso de fluoxetina y sertralina en la depresión en la infancia, pero no ha aprobado la indicación de uso para ningún antidepresivo.

Estas limitaciones en el empleo de los antidepresivos en la depresión en la infancia y adoles-

encia obedecen a que a pesar de haberse realizado múltiples ensayos clínicos en las últimas dos décadas los antidepresivos globalmente han demostrado limitada eficacia en la población pediátrica, especialmente en menores de 12 años (53, 54). Esto no se debe a que existan tasas bajas de respuesta en los grupos tratados con antidepresivos en los ensayos clínicos, sino principalmente a la altísima tasa de respuesta al placebo (30-60%), especialmente acentuada en estudios multicéntricos, que incluyen patología más leve y niños de menor edad (55).

La eficacia no es uniforme entre grupos de antidepresivos; los ISRS son los que han demostrado mayor eficacia. En un metaanálisis realizado en 2007 que incluyó 27 ensayos clínicos con ISRS realizados tanto en depresión (15 ensayos) como en TOC (6 ensayos) y en otros trastornos de ansiedad (6 ensayos), Bridge et al (56) estimaron que el *Number Needed to Treat to Benefit* (NNTB) para los ISRS en conjunto sería de 10 (IC 95%, 7-15), 6 (4-8) y 3 (2-5), respectivamente. Según una revisión sistemática de la Cochrane de 2009 (57) la eficacia resulta dispar entre los diferentes ISRS. La fluoxetina ha demostrado mayor eficacia (NNTB de 4-6 según el reputado estudio TADS [58]) y mejor perfil beneficio/riesgo y ha sido el único fármaco que ha evidenciado superioridad frente a placebo en la población menor de 12 años. Escitalopram, citalopram y sertralina arrojan datos contradictorios y la paroxetina no es superior al placebo, con un perfil de beneficio/riesgo claramente desfavorable. En 2010 también se publicó una revisión sistemática Cochrane que evalúa la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (59) en 13 ensayos clínicos que incluyen población infantil y adolescente. La revisión concluye que los ADT no son útiles en depresiones prepuberales pero puede existir un efecto marginal en adolescentes, aunque su magnitud es tan pequeña que el ratio beneficio/efectos secundarios no justifica su uso ni siquiera en esta población.

No sólo la eficacia sino también la seguridad del uso de antidepresivos en la infancia ha sido

<p>Antes de prescribir</p>	<p>Asegurarse de que la indicación de tratamiento farmacológico es correcta</p> <p>Proporcionar información verbal y escrita al paciente y su familia con los objetivos del tratamiento, expectativas realistas de mejoría y efectos secundarios</p> <p>Hacer una evaluación basal de sintomatología depresiva y del grado de limitación funcional. Cuando sea posible utilizar escalas validadas para la población infantil, como la CDRS-R (<i>Children Depression Rating Scale Revised</i>), C-GAS (<i>Children Global Assessment Scale</i>) o GAF (<i>Global Assessment of Functioning</i>)</p> <p>Hacer una evaluación basal de "efectos secundarios"; documentar la presencia de sintomatología ansioso-depresiva (irritabilidad, ansiedad, agitación, hostilidad, insomnio, hiporexia y somatizaciones gastrointestinales) y de ideación suicida que más tarde pueda malinterpretarse como efectos secundarios de la medicación</p> <p>Evaluar la existencia de contraindicaciones y la presencia de interacciones medicamentosas. La mayoría de los antidepresivos disminuyen la actividad del citocromo P-450 y pueden aumentar los niveles de fármacos como la atomoxetina, el diazepam, la pimocida y β-bloqueantes. Se recomienda revisar las interacciones de cada fármaco individualmente antes de prescribirlos</p>
<p>Elección del fármaco</p>	<p>Primera elección: fluoxetina, puesto que es el antidepresivo con mejor perfil riesgo/beneficio y el único que ha demostrado eficacia en niños prepúberes</p> <p>Segunda elección: escitalopram, sertralina o citalopram</p> <p>No se recomienda el uso de paroxetina, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos, IMAO ni hierba de San Juan</p>
<p>Dosis de inicio, escaladas de dosis y dosis diana</p>	<p>Comenzar con una dosis menor que en adultos (5-10 mg/día de fluoxetina, 5 mg/día de escitalopram, 5-10 mg/día de citalopram y 25 mg/día de sertralina)</p> <p>Los incrementos de dosis deben realizarse más lentamente que en adultos, dejando pasar 1-3 semanas entre cada aumento de dosis</p> <p>La dosis diana en adolescentes es similar a la de adultos (en niños prepuberales puede ser igual o algo menor que en adultos)</p>
<p>Seguimiento</p>	<p>Monitorización de sintomatología depresiva: se recomienda evaluar la presencia de cambios en síntomas depresivos c/4 semanas y esperar al menos 6-8 semanas de tratamiento (4 de ellas a dosis óptima) para determinar la eficacia. No es probable que tratando durante más tiempo mejore la respuesta si no se ha obtenido mejoría al cabo de 8 semanas de tratamiento o si la mejoría es sólo parcial al cabo de 12 semanas</p> <p>Monitorización de cambios en la capacidad funcional del paciente: una mejoría en la sintomatología depresiva debe acompañarse de un incremento en la capacidad funcional del paciente y, si no se produce, se ha de descartar la presencia de patologías comórbidas</p> <p>Monitorización del cumplimiento terapéutico: explorar creencias familiares acerca de la medicación y la presencia de efectos secundarios que puedan disminuir el cumplimiento</p> <p>Monitorización de efectos secundarios e ideación suicida: es crucial monitorizar la aparición o reagudización de ideación suicida y autolesiones, especialmente durante el primer mes de tratamiento. La FDA recomienda realizar evaluaciones semanales durante las primeras 4 semanas de tratamiento y con periodicidad quincenal pasado el primer mes</p>
<p>Duración del tratamiento</p>	<p>Mantener el tratamiento en la misma dosis que ha producido la mejoría durante al menos 6-12 meses desde que se alcanza la remisión sintomatológica (entendiendo como remisión la presencia de menos de dos síntomas depresivos en las últimas 8 semanas). Algunos autores recomiendan mantenerlo más tiempo en casos en los que se haya tardado mucho tiempo en alcanzar la remisión clínica, en depresiones recurrentes, en depresiones dobles y con altos niveles de comorbilidad y conflictiva sociofamiliar</p> <p>Durante la fase de mantenimiento se recomienda realizar revisiones cada 1-3 meses</p>
<p>Retirada del tratamiento antidepresivo</p>	<p>Es recomendable elegir un período de bajo estrés emocional, generalmente los vacacionales</p> <p>Para minimizar la aparición de sintomatología de retirada se recomienda suspender el tratamiento lento y progresivamente a lo largo de 6-12 semanas</p>

Tabla 2. Aspectos prácticos en el uso de antidepresivos en la infancia

objeto de un intenso debate en las últimas dos décadas, especialmente tras la publicación por las agencias reguladoras británica (MHRA) y americana (FDA) en 2003 y 2004 de una alerta ante la existencia de una asociación entre el uso de ISRS en niños y adolescentes y el aumento del riesgo de ideación suicida y autolesiones. A raíz de ello se revisaron y publicaron estudios que no habían salido a la luz y que resultaban negativos o desfavorables a los ISRS en su perfil de efectos secundarios (60). También se ha fomentado la realización de ensayos clínicos mejor diseñados, como el TADS (58), el TORDIA (61) o el ADAPT (62), no financiados por la industria, que incluyen a pacientes más graves y que están pensados para detectar de forma sistemática efectos secundarios relacionados con el suicidio. Estos estudios identifican una disminución de la ideación suicida con tratamiento con fluoxetina (63), aunque menor que con la psicoterapia cognitivo-conductual o la asociación de ambas. En su metaanálisis de 2007 Bridge et al (56) ya no identifican un incremento en el riesgo relativo de eventos relacionados con suicidio asociado al uso de ISRS. Otros metanálisis, como el de la Cochrane de 2009, identifican un pequeño aunque significativo aumento del riesgo (57). No obstante, estos datos son difíciles de interpretar puesto que contrastan con estudios epidemiológicos

que han identificado un incremento en la tasa de suicidios consumados desde la alerta de 2003-2004, fecha a partir de la cual disminuyen las prescripciones de ISRS.

Resumiendo, aunque la evidencia de eficacia de los antidepresivos en la depresión infantojuvenil es limitada, puede que sea mayor en pacientes más graves, que generalmente se excluyen en los ensayos clínicos. Su perfil riesgo/beneficio parece más favorable en trastornos de ansiedad y TOC (64) (tabla 2).

EUTIMIZANTES

Constituyen el conjunto de fármacos utilizados en el tratamiento del TBP. Se estima que un 20-40% de la enfermedad bipolar comienza en la infancia o adolescencia y afecta a un 1% de la población pediátrica (65). Aunque el uso de fármacos eutimizantes es normalmente el pilar del tratamiento del TBP en niños y adolescentes, el tratamiento debe ser integral y multidisciplinar y abordar también aspectos psicológicos y sociales de la enfermedad (66).

La evidencia de eficacia de fármacos en el TBP en la infancia resulta limitada. No son demasiados los estudios doble ciego controlados con placebo realizados en esta franja de edad y los efectuados se centran mayoritariamente en el

FÁRMACO	INDICADO POR LA FDA EN INFANCIA-ADOLESCENCIA (SÍ/NO; EDADES)	INDICACIONES DE LA FDA PARA TBP DE LA INFANCIA-ADOLESCENCIA
Litio	Sí; ≥ 12 años	Episodios de manía aguda Mantenimiento
Ácido valproico	No	Ninguna en la infancia
Carbamazepina	No	Ninguna en la infancia
Risperidona	Sí; ≥ 10 años	Episodios de manía/mixtos en TBP I
Olanzapina	Sí; ≥ 13 años	Episodios de manía/mixtos en TBP I de adolescentes
Quetiapina	Sí; ≥ 10 años	Episodios maníacos TBP I
Aripiprazol	Sí; ≥ 10 años	Episodios maníacos/mixtos en TBP I Mantenimiento

Tabla 3. *Indicaciones de la FDA para el tratamiento del TBP en la infancia-adolescencia*

FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS IMPORTANTES	MONITORIZACIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS	MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS	OBSERVACIONES
Litio	Náuseas, temblor, cefalea, acné, ganancia ponderal, disfunción tiroidea y diabetes insípida y teratogenicidad (anomalía de Epstein)	Peso, talla, IMC, presión arterial, hemograma, función tiroidea, función renal, calcio, análisis de orina y test de embarazo antes de comenzar el tratamiento y cada 3-6 meses	1 semana tras comenzar/cambiar de dosis hasta niveles estables; después c/3-6 meses Concentraciones terapéuticas: fase maniaca aguda: 1-1,5 mEq/l; mantenimiento: 0,8-1,2 mEq/l	AINE y fármacos/circunstancias que disminuyan el aclaramiento renal/deshidratación aumentan las concentraciones plasmáticas y pueden producir toxicidad
Ácido valproico	Sedación, cefalea, síntomas gastrointestinales, ganancia ponderal, pancreatitis, hepatotoxicidad, alopecia, trombocitopenia y síndrome del ovario poliquístico	Peso, talla, IMC, presión arterial, hemograma, función hepática, test de embarazo antes de comenzar el tratamiento y c/6 meses	C/3-6 meses o si existe falta de eficacia/dudas acerca del cumplimiento/signos de toxicidad	Monitorización de ciclos menstruales en mujeres
Carbamazepina	Rash, sedación, náuseas, mareo, agranulocitosis y anemia aplásica	Peso, talla, IMC, presión arterial, hemograma, función hepática antes de comenzar el tratamiento y c/6 meses	C/6 meses	
Risperidona	Somnolencia, ganancia de peso, diabetes tipo II, hiperprolactinemia y síntomas extrapiramidales	Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, hemograma, glucemia, perfil lipídico en ayunas y prolactinemia basal y c/3-6 meses		Monitorización de sintomatología extrapiramidal
Olanzapina	Somnolencia, síndrome metabólico, hiperprolactinemia y síntomas extrapiramidales	Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, hemograma, glucemia, perfil lipídico en ayunas y prolactinemia basal y c/3-6 meses		Discutir con el paciente y sus familiares los riesgos de síndrome metabólico antes de comenzar el tratamiento. Realizar glucemias en ayunas mensualmente
Quetiapina	Sedación, hipotensión ortostática y aumento de peso	Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, hemograma, glucemia, perfil lipídico en ayunas y prolactinemia basal y c/3-6 meses		
Aripiprazol	Acatasia y síntomas extrapiramidales dosis-dependientes	Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, hemograma, glucemia, perfil lipídico en ayunas y prolactinemia basal y c/3-6 meses		

Tabla 4. Monitorización de los efectos secundarios del tratamiento con eutimizantes

<p>Tratamiento de la fase de manía aguda</p>	<p>Retirar tratamiento con antidepresivos</p> <p>Tratamiento de primera elección: monoterapia con litio/ácido valproico/antipsicótico atípico (olanzapina/risperidona/quetiapina/aripiprazol)</p> <p>Elegir en función de la clínica y los efectos secundarios; evitar el ácido valproico en mujeres por riesgo de ovario poliquístico y los antipsicóticos atípicos si hay riesgo de síndrome metabólico</p> <p>En caso de respuesta parcial añadir otro agente de los recomendados como primera elección</p> <p>En caso de refractariedad a la politerapia con fármacos de primera elección considerar el tratamiento coadyuvante con fármacos sin aprobación de la FDA (ziprasidona, clozapina, etc.) o terapia electroconvulsiva</p>
<p>Tratamiento de la fase depresiva</p>	<p>Sólo introducir tratamiento antidepresivo una vez instaurado el eutimizante para evitar el viraje a manía</p> <p>Ningún fármaco ha demostrado eficacia en la depresión bipolar en la infancia. En adultos la combinación indicada por la FDA es olanzapina y fluoxetina</p>
<p>Tratamiento de mantenimiento</p>	<p>Sólo el litio y el aripiprazol tienen indicación de mantenimiento</p> <p>Tras la fase maníaca se recomienda mantener el mismo tratamiento que resolvió la clínica durante 12-24 meses</p> <p>No está claro cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento antidepresivo tras una fase depresiva</p>
<p>Monitorización de efectos secundarios</p>	<p>Seguir las recomendaciones de la tabla 2: monitorización de efectos secundarios del tratamiento con eutimizantes</p>

Tabla 5. Aspectos prácticos del tratamiento con eutimizantes en el TBP de la infancia y adolescencia

TBP I. Debido a esto la mayor parte de las recomendaciones de tratamiento se ha realizado para el TBP I y muchas veces a partir de estudios en adultos. Por ello deben aplicarse con cautela en el TBP II y el TBP no especificado (67, 68).

Como primera línea de tratamiento las guías de práctica clínica inglesas (NICE) y las de la asociación americana de psiquiatría infantojuvenil (AACAP) recomiendan utilizar monoterapia con estabilizadores del humor tradicionales (litio y ácido valproico) o antipsicóticos atípicos (66, 68). Las sales de litio y algunos antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol) han sido aprobados por la FDA para su uso en el TBP en la infancia (ver tabla 1 con indicaciones de la FDA) (67). No obstante, la mayor parte ha demostrado sólo eficacia antimaniaca y ninguno ha evidenciado eficacia en

todas las fases del tratamiento del TBP en la infancia. El ácido valproico tiene indicación de la FDA en la manía aguda en adultos pero no en niños y adolescentes. Otros psicofármacos sin indicación de la FDA (otros antiepilépticos, como lamotrigina, gabapentina, otros antipsicóticos atípicos, ISRS, etc.) pueden usarse como tratamiento adyuvante o para el tratamiento de trastornos comórbidos (tablas 3-5).

ESTIMULANTES Y ATOMOXETINA

Introducción

El TDAH es un trastorno de origen neurobiológico, se inicia en la edad infantil y afecta al 3-5% de niños en edad escolar. Los síntomas principales son la hiperactividad, la impulsividad y el déficit de atención y se presentan con mayor intensidad y frecuencia de lo esperado en los niños de su misma edad (69).

TIPO QUÍMICO	PRINCIPIO ACTIVO
Psicoestimulantes	Metilfenidato ^a
Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina	Atomoxetina ^b
Agentes adrenérgicos	Clonidina ^c
Antidepresivos	Bupropión ^c Venlafaxina ^c Antidepresivos tricíclicos ^c IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) ^c Reboxetina ^c
Agentes dopaminérgicos	Modafinilo ^c

^a Indicación aprobada para el TDAH en España.

^b Indicación aprobada para el TDAH en España el 07 de abril de 2006. Según el Real Decreto 1344/2007, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, el titular está obligado a incluir en todos los catálogos materiales promocionales y cualquier otro tipo de material para difusión a los profesionales sanitarios el pictograma amarillo durante los primeros 5 años desde su autorización.

^c Al no tener indicación aprobada para el TDAH, será de cumplimiento el Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Tabla 6. *Fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas del TDAH*

El tratamiento debe individualizarse en cada paciente en función de la frecuencia e intensidad de los síntomas, su repercusión en la vida familiar, social y escolar del niño y la presencia de otro tipo de trastornos que con frecuencia se asocian al TDAH (depresión, ansiedad, trastorno de conducta, fracaso escolar, etc.). El tratamiento ha de estar indicado y controlado por un facultativo (psiquiatra, psicólogo, neuropediatra o pediatra) con experiencia en el TDAH (70).

En la actualidad las principales guías de práctica clínica basadas en la mejor evidencia disponible recomiendan como la mejor opción terapéutica para los casos de niños y adolescentes con TDAH moderados y graves el tratamiento multimodal, que incluye tratamiento psicológico, psicopedagógico y farmacológico (70).

Las primeras descripciones del efecto terapéutico de las anfetaminas en niños hiperactivos las realizó en 1937 Bradley (71). En 1955 se comercializaron en EE. UU. tanto el metilfenidato como la dexanfetamina. En España en 1981 se comercializó por primera vez el metilfenidato de liberación inmediata (72).

Desde 2004 hasta la fecha, con la comercialización de las formas de liberación prolongada (Concerta XL[®] y Medikinet XL[®]) y de medicaciones no estimulantes como la atomoxetina (Strattera[®]), se ha producido un importante cambio en cuanto a las estrategias de tratamiento farmacológico disponibles para el abordaje del TDAH en España (tabla 6).

Los fármacos para el tratamiento del TDAH están entre los más estudiados y seguros de todos los que se utilizan en niños y adolescentes y son muy eficaces para el tratamiento de los síntomas del TDAH. El 70-80% de los pacientes responde de forma favorable al primer tratamiento utilizado. Los efectos secundarios ocurren fundamentalmente al inicio del tratamiento, son poco frecuentes, de escasa intensidad, transitorios y de poca gravedad. En muy raros casos obligan a suspender el tratamiento.

En estos momentos se dispone en nuestro país de dos grupos de medicamentos con indicación para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes, los estimulantes (metilfenidato) y los no estimulantes (atomoxetina), pero en otros países de nuestro entorno existen otras

PRODUCTO	CONCERTA XL®	MEDIKINET XL®
Tecnología	OROS	Pellets
Dosis	18, 27, 36, 54 mg	10, 20, 30, 40 mg
Acción inmediata	22% 4, 6, 8, 12 mg	50% 5, 10, 15, 20 mg
Acción prolongada	78% 14, 21, 28, 42 mg	50% 5, 10, 15, 20 mg

Tabla 7. *Presentación de psicoestimulantes de liberación prolongada disponibles en España*

presentaciones disponibles de fármacos estimulantes: presentación en parches, asociación de sales de estimulantes, etc.

En el presente apartado se revisan los principales tratamientos farmacológicos para el TDAH disponibles en nuestro medio.

Metilfenidato

Es un estimulante del SNC. El mecanismo de acción por el que reduce los síntomas en el TDAH no se conoce con precisión, aunque se cree que incrementa las concentraciones de noradrenalina y dopamina en la corteza frontal y en las regiones subcorticales asociadas con la motivación y la recompensa (73). Se produce una inhibición selectiva del transportador presináptico de dopamina que inhibe la recaptación para la dopamina y noradrenalina (74).

El metilfenidato es un fármaco indicado como parte del tratamiento integral del TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes cuando otras medidas son insuficientes (ficha técnica). En España está comercializado como formulaciones de liberación inmediata (Rubifen®) y prolongada (Concerta XL® y Medikinet XL®).

La absorción del metilfenidato es rápida (inferior a 30 minutos) y casi completa. Sin embargo, su biodisponibilidad absoluta resulta baja, alrededor del 30%, debido a un pronunciado primer paso. La unión a proteínas es del 15% y no hay metabolitos activos. Se metaboliza por deesterificación a ácido ritalínico (que no se

encuentra en las pruebas de detección de tóxicos en la orina) y parahidroxiMPH. No está afectado por el citocromo P450. Se excreta por vía renal y su absorción y biodisponibilidad varían de un individuo a otro. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de promedio entre 1 y 2 horas después de la administración de preparados de acción inmediata. Tiene una semivida relativamente corta, entre 1 y 4 horas. Por este motivo el de liberación inmediata requiere 3 dosis/día para conseguir una cobertura máxima efectiva de 12 horas/día.

La necesidad de administrar múltiples dosis conlleva varios problemas: el olvido de alguna toma, las dificultades de administración del fármaco en la escuela (cuándo administrarlo y dónde almacenarlo) y la estigmatización del niño al tomar la medicación delante de sus compañeros (75).

Estos problemas originaron la necesidad de desarrollar preparados de metilfenidato de liberación prolongada con el objetivo de conseguir mayor duración del efecto con una dosis única: Concerta XL® (aproximadamente 12 horas), Medikinet XL® (aproximadamente 8 horas). Estos fármacos se toman 1 vez/día por la mañana y logran un efecto inicial similar al de la administración de una dosis de metilfenidato de acción inmediata, seguido de una liberación progresiva de metilfenidato cuya duración oscila entre 8 y 12 horas según el preparado (tabla 7).

DOSIFICACIÓN

METILFENIDATO DE LIBERACIÓN INMEDIATA (RUBIFEN®)

Se debe iniciar con dosis bajas e ir incrementando progresivamente. Se empieza con 2,5 o 5 mg (en función del peso del niño o adolescente) 2-3 veces/día (desayuno, comida y merienda; no se debe dar más tarde de las 17:00 horas) y se va aumentando 2,5-5 mg/semana en función de la respuesta clínica y de la presencia de efectos secundarios. El rango de dosis es de 0,5-2 mg/kg/día y la dosis máxima de 60 mg/día, según prospecto. El efecto meseta se obtiene a las 3 semanas de tratamiento continuado. Para disminuir la anorexia se puede administrar con las comidas o después de ellas (70). Las presentaciones de metilfenidato de liberación inmediata disponibles en la actualidad en España son de 5, 10 y 20 mg.

Los preparados de acción prolongada consisten en una mezcla de metilfenidato, de acción inmediata y de liberación prolongada, diferenciándose unos de otros en la proporción de ambos y en el mecanismo de liberación empleado (72).

METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA CON TECNOLOGÍA OSMÓTICA (CONCERTA XL®)

En España está comercializado desde abril de 2004. El principio activo (metilfenidato) recubre y se encuentra en el interior del comprimido, cuya estructura permite su liberación gradual y paulatina a lo largo de unas 12 horas después de una toma única matutina (tabla 7). Se debe tomar por la mañana, tragado, no masticado ni fragmentado. La ficha técnica en España recomienda no sobrepasar la dosis de 54 mg/día pero no tiene en cuenta el peso del paciente. Algunos autores (76) y guías (75, 77) apuntan a dosis máximas más elevadas, hasta 2 mg/kg/día, sin sobrepasar los 108 mg/día.

METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA CON TECNOLOGÍA PELLETS (MEDIKINET XL®)

En España está comercializado desde finales de 2007. Se trata de un fármaco fabricado en Alemania que utiliza la tecnología pellets (ta-

bla 7). El efecto terapéutico empieza a los 30 minutos de la administración tras disolverse en el estómago la porción de liberación inmediata. La parte de liberación prolongada tiene una cubierta de protección gástrica que resiste el medio ácido, por lo que se produce la absorción al llegar al duodeno. Se administra en dosis única por la mañana y su acción se prolonga durante unas 8 horas. Las cápsulas se pueden abrir, lo que facilita su administración en pacientes que presentan dificultades para tragar, sin que por ello se modifique la biodisponibilidad (78). En este caso se espolvorea el contenido de la cápsula en una pequeña cucharada de yogur, compota, etc. Y se toma inmediatamente con algo de líquido.

A fin de garantizar la curva de concentración plasmática debe tomarse después de una comida, ya que hay que asegurar la permanencia en el medio ácido del estómago el tiempo suficiente para que los pellets de acción prolongada, dotados de un recubrimiento resistente al jugo gástrico, se disuelvan en el intestino delgado. Lo decisivo no es el contenido en grasas de la alimentación, sino que se trate de alimentos sólidos (p.e., muesli, pan o comida caliente). Se recomienda no sobrepasar la dosis de 2 mg/kg/día o una dosis total de 60 mg/día.

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes son: pérdida de apetito y de peso (sobre todo al inicio del tratamiento), insomnio, ansiedad, inquietud, nerviosismo, cefaleas, estereotipias motoras, tics e incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial; son mucho más raras las psicosis y la manía inducidas por el fármaco (79).

No existe ninguna evidencia científica que haya demostrado que el tratamiento con estimulantes produce adicción pero sí hay claras evidencias de que los pacientes con TDAH en tratamiento farmacológico presentan significativamente menos problemas de consumo de drogas en la adolescencia que quienes no reciben tratamiento farmacológico (80).

No está claro que el tratamiento farmacológico para el TDAH produzca un retraso del crecimiento. Los resultados de los últimos estudios no encuentran ninguna relación entre el retraso en el crecimiento y el TDAH o el tratamiento con psicoestimulantes (81). El retraso en el crecimiento es mayor en el primer año de tratamiento pero tiende a normalizarse posteriormente (77).

El consenso de la American Heart Association (82) recomienda la realización de anamnesis, familiar y del paciente, exploración física y electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento farmacológico. La Asociación Americana de Pediatría (83) consideró posteriormente que no es necesario el ECG debido a la falta de evidencia científica clara de asociación entre metilfenidato y muerte súbita. En nuestro entorno la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado una nota informativa (Ref.: 2009/01) en la que informa de los posibles efectos cardiovasculares del metilfenidato (entre los que se encuentran el incremento de la presión arterial y trastornos del ritmo cardíaco), por lo que se recomienda realizar un examen cardiovascular cuidadoso antes del inicio del tratamiento y un seguimiento durante éste. La GPC del SNS, recogiendo todas estas evidencias, no recomendaba la realización sistemática de exploraciones complementarias, salvo que la anamnesis o la exploración física lo indiquen (70).

Contraindicaciones del metilfenidato son: sensibilidad a los psicoestimulantes, glaucoma, enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, hipertensión y anorexia nerviosa.

Atomoxetina

Es un fármaco no estimulante indicado para el tratamiento de niños a partir de 6 años y adolescentes diagnosticados de TDAH. El mecanismo de acción en el tratamiento del TDAH no está del todo claro pero se cree que funciona por la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina en el espacio sináptico mediante el bloqueo del transportador presináptico de nor-

adrenalina. Parece que la atomoxetina actúa fundamentalmente en regiones de la corteza y, a diferencia de los estimulantes, apenas lo hace en las regiones subcorticales cerebrales asociadas a la motivación y la recompensa (75).

La atomoxetina se toma en una única dosis diaria por la mañana, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dividir la dosis en dos, por la mañana y por la tarde, o de tomar una sola dosis a primeras horas de la noche con el fin de reducir los efectos secundarios (70).

La absorción de la atomoxetina es rápida y completa tras la administración oral y alcanza la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x.}$) aproximadamente entre 1 y 2 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad de la atomoxetina tras la administración oral oscila entre el 63 y el 94%, dependiendo de las diferencias interindividuales en función del metabolismo de primer paso.

El promedio de la semivida de eliminación de la atomoxetina tras la administración oral es de 3,6 horas en los pacientes metabolizadores rápidos y de 21 horas en los lentos. Aproximadamente el 7% de los caucásicos tienen un genotipo que corresponde a ausencia de la función de la enzima CYP2D6 (CYP2D6 metabolizadores lentos). Los pacientes con este genotipo tienen varias veces mayor exposición a la atomoxetina en comparación con los que poseen una enzima funcional (metabolizadores rápidos).

Los metabolizadores lentos pueden ofrecer mayor riesgo de efectos adversos, por lo que se recomienda en estos casos un incremento de la dosis mucho más lento.

Una dosis inicial baja y un aumento lento de la dosis pueden reducir de forma considerable la aparición de efectos secundarios en el paciente.

DOSIFICACIÓN

La dosis inicial es de 0,5 mg/kg/día durante 7-14 días en toma única diaria por la mañana. La

dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles de la atomoxetina) en dosis única diaria por la mañana. En caso de efectos secundarios la dosis total de atomoxetina se puede administrar dividida en dos tomas (mañana y tarde-noche) o en una dosis única por la noche; esta última opción está especialmente indicada en caso de somnolencia diurna. La dosis máxima es de 100 mg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de administrar dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y dosis totales superiores a 1,8 mg/kg/día (70).

EFFECTOS ADVERSOS

Los principales son: somnolencia, dolor abdominal, náuseas o vómitos, pérdida de apetito y de peso, mareos, cansancio y un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial (79). Los efectos secundarios suelen ser transitorios y raramente conllevan la supresión del tratamiento (75).

Con muy escasa frecuencia se ha descrito hepatotoxicidad, que se manifiesta con incremento de las enzimas hepáticas y aumento de la bilirrubina y la ictericia. En caso de aparición de este efecto secundario se desaconseja su reintroducción posterior (Ficha técnica atomoxetina, 2007).

Se ha informado de comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En los ECA doble ciego las actitudes suicidas se dieron con una frecuencia del 0,44% en los pacientes tratados con atomoxetina (6 de los 1.357 pacientes tratados, 1 caso de intento de suicidio y 5 de ideas de suicidio). No hubo casos en el grupo tratado con placebo (n = 851). El rango de edad de los niños que experimentaron estos comportamientos fue de 7 a 12 años. Cabe destacar que el número de pacientes adolescentes incluidos en los ECA fue bajo.

Contraindicaciones de la atomoxetina son: glaucoma e imposibilidad de administrar con-

juntamente con IMAO y, en casos de hipersensibilidad, a la atomoxetina.

Las presentaciones de atomoxetina son cápsulas de 10, 18, 25, 40, 60 y 80 mg.

ANSIOLÍTICOS Y OTROS PSICOFÁRMACOS

Introducción

Los trastornos de ansiedad en la población infantojuvenil son un frecuente motivo de consulta tanto en la red de salud mental como en la asistencia primaria. También se ven a menudo en el ámbito hospitalario, rara vez como motivo de ingreso, pero frecuentemente de forma comórbida o secundaria, o como motivo de visita a las salas de urgencias. En ocasiones resulta difícil diferenciarlos del miedo y las preocupaciones normales en niños y adolescentes, cambiantes en función del momento evolutivo, así como de los miedos o preocupaciones secundarios a una situación de hospitalización pero que no constituyen un verdadero trastorno de ansiedad, para lo que se requiere que produzcan un deterioro significativo en la funcionalidad del paciente.

Se calcula que la prevalencia de los trastornos de ansiedad en la población infantil está en torno al 6-20% (84). La frecuencia es ligeramente superior en el género femenino. Los pacientes con un trastorno de ansiedad ofrecen mayor riesgo de padecer otro trastorno de ansiedad, depresión mayor, abuso de sustancias y fracaso escolar (85). Hoy en día se acepta que los trastornos de ansiedad en la infancia y adolescencia tienden a la cronicación y resultan altamente invalidantes, por lo que se necesita una rápida y al mismo tiempo efectiva intervención. Esta tendencia a la cronicación y las recaídas hace que haya que plantearse tratamientos farmacológicos a largo plazo o intermitentes, decisión en la que se debe implicar tanto al paciente como a la familia y determinar el lugar que ocupan los tratamientos psicológicos y otras alternativas no farmacológicas.

En muchas ocasiones la presentación de los cuadros de ansiedad es a través de síntomas físicos, como abdominalgias, cefaleas o tensión muscular. En estos casos se precisa un adecuado diagnóstico diferencial con las enfermedades médicas que también pueden producirlos. En otras ocasiones son los padres quienes relatan episodios de irritabilidad, explosiones de ira o llanto intensos en niños o adolescentes cuando son confrontados al estímulo ansiógeno, en cuyo caso deben diferenciarse de actitudes oposicionistas o inestabilidades del ánimo debido precisamente a este carácter contextual (86). También en función del contexto se ha de diferenciar entre los diversos trastornos de ansiedad específicos. En la actualidad se distinguen los siguientes trastornos de ansiedad en la población infantojuvenil:

- Trastorno de ansiedad por separación: el único específico de la población pediátrica en las clasificaciones actuales (DSM-IV). Refiere una inapropiada y excesiva angustia para su nivel de desarrollo cuando el niño es separado de sus figuras vinculares o de su hogar. Se preocupa por el alejamiento de los padres, le puede costar ir a la escuela o a hacer actividades, no quiere dormir solo y presenta frecuentes pesadillas en relación con la separación.
- Trastorno de ansiedad generalizada: preocupaciones crónicas y excesivas sobre diversas actividades o eventos (rendimiento académico, amigos, salud, familia, desastres naturales o hechos cotidianos). Encuentra dificultad para controlar sus preocupaciones.
- Fobia social: miedo intenso a situaciones sociales por preocupaciones sobre la evaluación por parte de otros. Se puede ver en la escuela, actividades, uso de WC públicos y acercamiento a desconocidos.
- Trastorno de angustia: ataques de angustia inesperados y sin causa evidente. Hay que diferenciarlos de las crisis de angustia contextuales que pueden aparecer en cualquier

trastorno de ansiedad. A menudo se asocian a agorafobia.

- Trastorno por estrés postraumático: revivir un episodio, con incremento del arousal y presencia de *flashbacks*, tras una experiencia traumática.
- Trastorno obsesivo-compulsivo: cada vez hay más dudas sobre su inclusión en este grupo. Posee unas características propias de curso y tratamiento que no se abordan en este capítulo.

Tratamientos farmacológicos

Existen diversas clasificaciones de los fármacos ansiolíticos. A continuación se muestra una (87) y se describen los de uso en la actualidad en la práctica clínica:

- Antidepresivos: ISRS e ISRN.
- Antihistamínicos.
- Azaspironas (buspirona).
- Barbitúricos (no se emplean en la actualidad).
- Benzodiazepinas.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Son los fármacos más usados en psiquiatría infantojuvenil para tratar los trastornos de ansiedad y los más avalados por estudios clínicos controlados y recomendados en las guías clínicas (88). Hasta la fecha sólo los ISRS y la terapia cognitivo-conductual han mostrado su eficacia frente al placebo en los ensayos clínicos controlados y depende de diversos factores optar por uno, otro o la combinación de ambos. Pese al incremento de la ideación suicida descrita en niños y adolescentes con trastornos depresivos y en tratamiento con ISRS, su perfil beneficio/riesgo se muestra claramente favorable para el tratamiento de los trastornos de ansiedad infantiles con una correcta monitorización (86). No hay evidencia empírica de que uno sea más eficaz que otro y la decisión clínica a menudo se basa en el perfil de efectos secundarios, la duración de acción o la respuesta

SEMIVIDA PLASMÁTICA		ANSIOLÍTICO	SEDATIVO/ HIPNÓTICO	ANTICONVULSIVANTE	POTENCIA
Corta	Triazolam	+	+++		Alta
	Midazolam	+	+++		
Intermedia	Lorazepam	+++	++	++	Alta
	Alprazolam	++	+	+	Alta
	Oxazepam	++	++		Baja
Larga	Clordiacepóxido	++			Baja
	Diazepam	+++	++	++	Media
	Cloracepato	++			Media
	Flurazepam	+	+++		Media
	Clonazepam	++	+	+++	Alta

Tabla 8. Clasificación de las BZD según potencia y semivida plasmática

a un ISRS particular en familiares de primer grado (89). No hay tampoco guías específicas en cuanto a las dosis, si bien se recomienda iniciar con dosis bajas y subirlas de manera gradual (90).

Para información más detallada, se remite al lector a la sección dentro de este capítulo específicamente dedicada a estos fármacos.

BENZODIACEPINAS (BZD)

Hasta la fecha no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados para los trastornos de ansiedad infantiles. Pese a ello, se utilizan frecuentemente para conseguir un alivio rápido de los síntomas de ansiedad solas o en combinación con ISRS mientras se espera que tenga lugar el efecto de éstos.

Farmacocinéticamente existe una marcada variación interindividual en función de diversos factores, como la edad, el consumo de tabaco, el uso de otros fármacos o la afectación hepática. En conjunto su absorción gastrointestinal es buena y la comida la retarda, aunque no modifica la cantidad absorbida. El inicio de acción depende de la velocidad de absorción y la liposolubilidad de cada una; el diazepam, el lorazepam y el alprazolam son los de inicio de acción más rápido. Dado que las BZD son fármacos altamente liposolubles, poseen una extensa redistribución en el tejido adiposo, lo que condi-

ciona su semivida plasmática, que tiende a ser menor en niños por tener menos tejido adiposo. El metabolismo hepático resulta más rápido en niños y preadolescentes, que requieren dosis más altas o la administración más frecuente de dosis más pequeñas. Su absorción intramuscular es errática e incompleta y sólo el lorazepam, no comercializado en nuestro país en esta presentación, se absorbe de manera correcta. En la tabla 8 se muestra la clasificación de las BZD en función de su semivida plasmática y de su potencia farmacológica (87).

Su mecanismo de acción consiste en la inducción de un aumento de la afinidad del receptor GABA, principal neurotransmisor inhibitor del SNC, por su neurotransmisor GABA.

El más común de los efectos secundarios es la generalización de su efecto sedativo, pues produce somnolencia en aproximadamente el 10% de los casos. De especial relevancia es la desinhibición conductual, otro frecuente efecto secundario observado en la población infantil, sobre todo en aquellos con afectación orgánica cerebral; ésta se puede manifestar de diversas maneras: acciones desinhibidas o provocadoras, irritabilidad, rabietas, insomnio, sobreexcitación, hiperactividad, ataques de rabia, conducta oposicionista o incluso agresividad; ésta se ha observado en jóvenes que ya presenta-

ban alteraciones de conducta antes. Dado su rápido aclaramiento en niños, las BZD de más alta potencia y semivida más corta son las de mayor riesgo de producir insomnio de rebote y síndrome de abstinencia, por lo que hay que tratar de evitarlas. Menos frecuentes son los mareos, la ataxia, la cefalea y los déficit cognitivos leves. Hay que tener presente la amnesia anterógrada, sobre todo en BZD de alta potencia o a altas dosis. Se ha observado algún caso de síntomas psicóticos, de confusión y de desorientación. Pueden producir efectos anticolinérgicos leves, como visión borrosa o boca seca e hipersalivación, descrita con el clonazepam, y que puede resultar relevante en niños con problemas de hipersecreción en enfermedades respiratorias crónicas. Estos efectos secundarios se incrementan en combinación con el consumo de alcohol u otros depresores del SNC.

Las BZD pueden ser motivo de abuso y dependencia, más frecuente si hay antecedentes de abuso de sustancias y cuanto más prolongada sea su prescripción. El síndrome de abstinencia puede durar de 2 a 10 días y su presentación depende de la duración del tratamiento, la dosis prescrita y el tipo de BZD. Los síntomas son más graves si la interrupción es brusca y especialmente ante BZD de semivida corta. El síndrome de abstinencia incluye síntomas como el insomnio, la ansiedad, el temblor, la diaforesis, la irritabilidad, los calambres, el tinnitus, las náuseas y, en casos extremos, cuadros confusionales y crisis convulsivas. Pese a ello, como regla general las BZD no causan tolerancia o dependencia si se utilizan durante períodos cortos de tiempo.

Las BZD sólo están contraindicadas de manera absoluta en caso de hipersensibilidad a las mismas, muy infrecuente. Se desaconsejan en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias (90) y se recomienda una especial precaución en caso de alteración hepática, trastornos cognitivos, enfermedades renales, depresión del SNC o miastenia gravis. Hay que evitarlas en el embarazo por el riesgo teratogé-

no y en la lactancia, pues al secretarse en la leche pueden producir disnea y bradicardia en los lactantes. Su toxicidad resulta escasa en monoterapia y se incrementa en asociación con otros depresores del SNC.

No existen guías clínicas específicas para el uso de las BZD en trastornos de ansiedad infantiles, si bien se recomienda que su prescripción sea siempre de corta duración.

BUSPIRONA

Es un fármaco con propiedades ansiolíticas claras y farmacológicamente no relacionado con las BZD. Actúa como agonista o agonista parcial de los receptores de la serotonina del tipo A1 (5-HT1) y de manera menos conocida sobre los de la dopamina; en cambio, no lo hace sobre el receptor GABA y se cree que es la causa de que no provoque dependencia/abuso. Se absorbe en el tracto gastrointestinal, su metabolismo es hepático y su eliminación renal. No alcanza las concentraciones plasmáticas máximas hasta los 60-90 minutos y debido a su corta semivida hay que administrarla 3 veces/día. A dosis terapéuticas es menos sedativa que las BZD, su velocidad de acción resulta lenta y el efecto ansiolítico no aparece hasta las 2-4 semanas.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Los más utilizados son la difenhidramina y la hidroxicina. Muy usados desde hace tiempo en psiquiatría infantojuvenil para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y los trastornos de conducta, se absorben por el tracto gastrointestinal y en los niños su metabolización es más rápida que en los adultos. Su corta semivida requiere que se administren 3-4 veces/día, con dosis máximas de 50-100 mg para la hidroxicina y de 300 mg para la difenhidramina.

Los efectos secundarios incluyen la sedación, la disminución de la coordinación motora, el mareo y la hipotensión. Se han descrito reacciones paradójicas con excitación y agitación. Otros efectos secundarios son los de tipo gastrointestinal (malestar epigástrico, náuseas, vó-

mitos y diarrea) o anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa y estreñimiento). Se recomienda evitarlos en embarazo y lactancia. Su acción se potencia si se combinan con anticolinérgicos, alcohol u otros depresores del SNC.

OTROS FÁRMACOS

HIPNÓTICOS NO BENZODIAZEPÍNICOS: ZOLPIDEM

El zolpidem actúa sobre el complejo GABA. Se absorbe bien y rápido tras la administración oral y alcanza las concentraciones máximas a las 2-3 horas. Posee una corta semivida (2-3 horas), aún menor en niños. Como efectos secundarios se han descrito la emesis, la somnolencia, el mareo y la disforia. Hay que tener precaución en madres lactantes y pacientes con enfermedades renales o hepáticas. La dosis habitual para el insomnio es de 10 mg/día. Sólo está indicado como hipnótico; disminuye la latencia del sueño y prolonga las horas de sueño total, con poco efecto sobre la arquitectura del sueño.

ANTAGONISTAS β -ADRENÉRGICOS:

β -BLOQUEANTES

Son fármacos que antagonizan de manera no selectiva los receptores B_1 y B_2 (propranolol y nadolol) o selectivamente los B_1 (atenolol). Esta actividad bloqueadora de los receptores β -adrenérgicos periféricos impide que puedan activarse por la adrenalina y noradrenalina periféricas, principales neurotransmisores del sistema nervioso simpático. Actúan sobre las manifestaciones de ansiedad físicas y vegetativas (frecuencia cardíaca, temblor, palpitations y sudoración). El más usado es el propranolol, bien como pauta fija, bien antes de la exposición a una situación ansiógena (sobre todo en la fobia social). Las dosis recomendadas son de 10-120 mg/día en 2-3 dosis/día debido a su corta semivida, con un escalado de dosis muy gradual, empezando por 10 mg/día en niños y 40 mg/día en adolescentes (91). También se emplean para el tratamiento de la agresividad en niños y adolescentes con afectación cerebral, el temblor inducido por litio o la acatisia por neurolepticos. Como efectos secundarios

pueden dar hipotensión, bradicardia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, cansancio, síndrome depresivo o insomnio. Muy raramente producen alteraciones del SNC, como agitación, confusión, síntomas psicóticos o convulsiones. Están contraindicados en caso de asma bronquial, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardiovascular y en la diabetes mellitus insulino-dependiente. Antes de iniciar su administración se recomienda realizar un ECG.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS: CLONIDINA

Y GUANFACINA

Usados en psiquiatría infantil en el síndrome de Gilles de la Tourette, el TDAH y el control de la agresividad, el más utilizado es la clonidina; se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar gradualmente para un menor efecto de sedación y cardiovascular; se aconseja no incrementar más de 0,3-0,5 mg c/3 días (8). Los efectos adversos más descritos incluyen boca seca, mareo, sedación y fatiga. Menos frecuentemente pueden producir nerviosismo, cefalea, agitación, pesadillas con despertares frecuentes, aumento de peso, náuseas y vómitos. Cardiovascularmente son frecuentes la hipotensión y la bradicardia y más raramente alteraciones en el ECG. Por todo ello se recomienda un examen cuidadoso de la historia médica y cardiológica antes de iniciar el tratamiento; incluso conviene hacer un ECG basal. La enfermedad de los nodos sinusal y auriculoventricular constituye contraindicación relativa para su uso, al igual que la enfermedad renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan G, Newcorn JH. *Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. Pediatr Clin North Am. 2011; 58: 99-120.*
2. Nazeer A. *Psychopharmacology of autistic spectrum disorders in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 2011; 58: 85-97.*
3. Chadehumbe MA, Greydanus DE, Feucht C, Patel DR. *Psychopharmacology of tic disorders in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 2011; 58: 259-72.*

4. **Theoktisto KM.** *Pharmacokinetic considerations in the treatment of pediatric behavioral issues.* *Pediatr Nurs.* 2009; 35: 369-74.
5. **Lewis R.** *Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms.* *Can J Psychiatry.* 1998; 43: 596-604.
6. **Carlisle LL, McClellan J.** *Psychopharmacology of schizophrenia in children and adolescents.* *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 205-18.
7. **Vitiello B, Correll C, Van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C.** *Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 629-35.
8. **Smiga SM, Elliott GR.** *Psychopharmacology of depression in children and adolescents.* *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 155-71.
9. **Thomas T, Stansifer L, Findling RL.** *Psychopharmacology of pediatric bipolar disorders in children and adolescents.* *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 173-87.
10. **Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, et al.** *Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades.* *Pediatrics.* 1998; 102 (1 Pt 1): 14-9.
11. **Aman MG, Langworthy KS.** *Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders.* *J Autism Dev Disord.* 2000; 30: 451-9.
12. **Malhotra S, Subodh BN.** *Informed consent & ethical issues in paediatric psychopharmacology.* *Indian J Med Res.* 2009; 129: 19-32.
13. **Kölch M, Ludolph AG, Plener PL, Fangerau H, Vitiello B, Fegert JM.** *Safeguarding children's rights in psychopharmacological research: ethical and legal issues.* *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 2398-406.
14. **Wohlfarth T, Kalverdijk L, Rademaker C, Schothorst P, Minderaa R, Gispen-de Wied C.** *Psychopharmacology for children: from off label use to registration.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 603-8.
15. **Jobson KO, Potter WZ.** *International Psychopharmacology Algorithm Project Report.* *Psychopharmacol Bull.* 1995; 31: 457-9, 491-500.
16. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** *Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes.* 26 de abril de 2005. Ref.: 2005/09.
17. **Real Decreto 223/2004,** de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE n.º 33* de 7 de febrero de 2004.
18. **Yang PC, Liu CY, Chiang SQ, Chen JY, Lin TS.** *Comparison of adult manifestations of schizophrenia with onset before and after 15 years of age.* *Acta Psychiatr Scand.* 1995; 91: 209-12.
19. **Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, et al.** *Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia.* *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 369-76.
20. **Robinson DG, Woerner MG, Alvir JMJ, Geisler S, Koren A, Sheitman B, et al.** *Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder.* *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 544-9.
21. **Correll C, Carlson H.** *Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45: 771-91.
22. **Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, et al.** *Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents.* *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2006; 15: 177-206.
23. **Correll C, Mughal T, Parikh U, Kane J, Malhotra A.** *Atypical antipsychotic-induced changes in body composition, lipid metabolism and insulin resistance in antipsychotic-naïve youth.* *Schizophr Bull.* 2007; 33: 496.
24. **Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra A.** *Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents.* *JAMA.* 2009; 302: 1765-73.
25. **Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, et al; en representación de CAFE investigators.** *Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study.* *Schizophr Res.* 2009; 111: 9-16.
26. **Armenteros JL, Davies M.** *Antipsychotics in early onset schizophrenia: systematic review and meta-analysis.* *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 15: 141-8.
27. **Findling RL, Steiner H, Weller EB.** *Use of antipsychotics in children and adolescents.* *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 29-40.
28. **Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, et al.** *Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia.* *Schizophr Bull.* 2008; 34: 60-71.

- 29. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al.** *Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics.* *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 308-16.
- 30. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al.** *A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia.* *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 1432-41.
- 31. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al.** *Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48: 60-70.
- 32. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al.** *Double-blind comparison of first- and second- generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorders: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study.* *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 1420-3.
- 33. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuadre RD, Jin N, Iwamoto T, et al.** *Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 1441-51.
- 34. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al.** *Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* *Bipolar Disord*. 2009; 11: 687-700.
- 35. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al.** *Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania.* *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1547-56.
- 36. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E.** *Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial.* *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 17: 1-8.
- 37. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al.** *Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder.* *Pediatrics*. 2009; 124: 1533-40.
- 38. Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M.** *Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 558-65.
- 39. Van Bellinghen M, De Troch C.** *Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial.* *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001; 11: 5-13.
- 40. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS (eds.).** *Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents.* Hogrefe & Huber: Cambridge; 2004. p. 90-135.
- 41. Greydanus DE, Patel DR, Feucht C (eds.).** *Pediatric psychopharmacology in the 21st century.* *Pediatr Clin N Am*. 2011; 58: 73-84, 85-97, 183-7, 205-18, 259-72.
- 42. Zhang-Wong J, Zipursky RB, Beiser M, Bean G.** *Optimal haloperidol dosage in first-episode psychosis.* *Can J Psychiatry*. 1999; 44: 164-7.
- 43. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst K, et al.** *Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS1).* *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1079-87.
- 44. Lieberman J, Stroup T, McEvoy J, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al.** *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* *N Engl J Med*. 2005; 353: 1209-23.
- 45. McClellan J, Sikich L, Findling RL, Frazier JA, Vitiello B, Hlastala SA, et al.** *Treatment of early onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS): rationale, design, and methods.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 969-78.
- 46. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al.** *Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison.* *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1050-60.
- 47. Woodward N, Purdon S, Meltzer H, Zald D.** *A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia.* *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8: 457-72.
- 48. Birmaher B, Brent D, Bernet W, Bukstein O, Bukstein O, Walter H, et al.** *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 1503-26.
- 49. Merikangas K, He J, Burstein M, Swanson S.** *Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the national Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement (NCS-A).* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49: 980-9.

50. **Birmaher B, Williamson D, Dahl R.** *Clinical presentation and course of depression in youth: does onset in childhood differ from onset in adolescence?* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 43: 63-70.
51. **Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y Adolescencia.** *Guía de práctica clínica sobre la depresión mayor en la infancia y adolescencia. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Ciencia e Innovación;* 2009.
52. **National Institute for Health and Clinical Excellence NICE.** *Depression in children and young people. Identification and management in primary, community and secondary care. NICE Guideline 28. The British Psychological Society: Leicester, UK;* 2005.
53. **Hetrick S, McKenzie J, Merry S.** *The use of SSRIs in children and adolescents.* *Curr Opin Psychiatry.* 2010; 23: 53-7.
54. **Usala T, Clavenna A, Zuddas A, Bonati M.** *Randomized controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis.* *Eur Neuropsychopharmacology.* 2008; 18: 62-73.
55. **Bridge J, Birmaher B, Iyengar S, Barbe RP, Brent DA.** *Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder.* *Am J Psychiatry.* 2009; 166: 42-9.
56. **Bridge J, Iyengar S, Salary C, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al.** *Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment.* *J Am Med Assoc.* 2007; 297: 1683-96.
57. **Hetrick S, Merry S, McKenzie J.** *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents (Review).* *Cochrane Database Syst Review;* 2009.
58. **March J, Vitiello B.** *Clinical messages from the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS).* *Am J Psychiatry.* 2009; 166: 1118-23.
59. **Hazell P, O'Connell D, Hethcote D, Henry D.** *Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Review).* *Cochrane Database Syst Review;* 2010.
60. **Wittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E.** *Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data.* *Lancet.* 2004; 363: 1341-5.
61. **Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al.** *Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TOR-*
- DIA randomized controlled trial.* *J Am Med Assoc.* 2008; 299: 901-13.
62. **Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al.** *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomized controlled trial.* *Br Med J.* 2007; 335: 142.
63. **Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, et al.** *Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): safety results.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45: 1440-55.
64. **Garland E, Kutcher S, Virani A.** *Position paper on using SSRIs in children and adolescents.* *J Canad Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008; 18: 160.
65. **Kowatch R, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M, et al.** *Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 44: 213-35.
66. **National Institute for Health and Clinical Excellence NICE.** *The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care. NICE Guideline 38. The British Psychological Society: Leicester, UK;* 2006.
67. **Pfeifer J, Kowatch R, DelBello M.** *Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: recent progress.* *CNS Drugs.* 2010; 24: 575-93.
68. **McClellan J, Kowatch R, Findling R.** *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007; 46: 107-25.
69. **American Psychiatric Association.** *DSM-IV TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV. Texto revisado. Masson: Barcelona;* 2001.
70. **Guía de práctica clínica sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes.** *Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid. Agència d' Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya;* 2010. *Guías Práctica Clínica en el SNS. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_tdah_hiperactividad_aiaqs2010_compl.pdf.*
71. **Bradley W.** *The behavior of children receiving Benzadrine.* *Am J Psychiatry.* 1937; 94: 577-85.
72. **Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al.** *European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade.* *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 13 (Suppl 1): 17-30.

- 73. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, et al.** Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1173-80.
- 74. Bezchlibnyk-Butler K, Virani A.** Drugs for attention deficit hyperactivity disorder. En: Bezchlibnyk-Butler K, Virani A (eds.). *Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescent*. Hogrefe & Huber Publishers: Ontario; 2004. p. 11-25.
- 75. National Institute for Health and Clinical Excellence.** Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. *The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist: Gran Bretaña*; 2009.
- 76. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al.** Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15: 476-95.
- 77. Pliszka S.** Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 894-921.
- 78. Mardomingo MJ.** Estimulantes de liberación prolongada. Comentario a la Guía Europea de tratamiento del TDAH. *Evidencias Científicas*; 2007.
- 79. Wolraich ML, McGuinn L, Doffing M.** Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety considerations. *Drug Saf*. 2007; 30: 17-26.
- 80. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al.** Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47: 21-31.
- 81. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV.** A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J Pediatr*. 2010; 157: 635-40.
- 82. Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, et al.** Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008; 117: 2407-23.
- 83. Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK.** Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008; 122: 451-3.
- 84. Costello EJ, Egger HL, Angold A.** Developmental epidemiology of anxiety disorders. En: Ollendick TH, March JS (eds.). *Phobic and anxiety disorders in children and adolescents*. Oxford University Press: Nueva York; 2004.
- 85. Woodward LJ, Fergusson DM.** Life course outcomes of young people with anxiety disorders in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40: 1086-93.
- 86. Sakolsky D, Birmaher B.** Pediatric anxiety disorders: management in primary care. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20: 538-43.
- 87. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS (eds.).** *Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents*. Hogrefe & Huber: Cambridge (MA); 2004.
- 88. Connolly SD, Bernstein GA; Work Group on Quality Issues.** Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 267-83.
- 89. Manassis K.** Childhood anxiety disorders: lessons from the literature *Can J Psychiatry*. 2000; 45: 724-30.
- 90. Birmaher B, Yelovich K, Renaud J.** Pharmacologic treatment for children and adolescents with anxiety disorders. *Pediatr Clin North Am*. 1998; 45: 1187-204.
- 91. Buitelaar JK.** Miscellaneous compounds: beta-blockers and opiate antagonists. En: Martin A, Scahill L (eds.). *Pediatric psychopharmacology*. Oxford University Press: Nueva York; 2003.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, HEPATITIS B Y C EN PEDIATRÍA

Aránzazu Linares Alarcón, Miriam Toca Muñoz y Ana Luna Higuera

Virus de la inmunodeficiencia humana	471	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	
Introducción	471	en estas patologías	482
Tratamiento farmacológico	473	Programa de Atención Farmacéutica	482
Hepatitis C	477	Adherencia al tratamiento antirretroviral	
Introducción	477	en pediatría	484
Tratamiento farmacológico	477	Información sobre fármacos antirretrovirales	485
Hepatitis B	479	Información sobre el tratamiento de la hepatitis C	485
Introducción	479	Información sobre el tratamiento de la hepatitis B	485
Tratamiento farmacológico	480	Bibliografía	491

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Introducción

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha ido evolucionando desde la monoterapia en la década de los 90 hasta la terapia combinada y los avances en prevención de la transmisión vertical, pero aun así la epidemia sigue su avance. Según el programa ONUSIDA en 2008 existían 2,1 millones (entre 1,2 y 2,9) de niños menores de 15 años infectados y se produjeron 430.000 nuevas infecciones ese mismo año.

La principal vía de transmisión en niños es vertical (madre-hijo); se ha conseguido en países desarrollados la disminución de la tasa desde un 40-45% hasta un 1-2% en los últimos años, pero estas cifras resultan diferentes en países subdesarrollados. Se ha identificado el virus en la leche materna, por lo que en todos los casos la lactancia materna está contraindicada.

En nuestro medio actualmente la realización de la serología VIH a la mujer embarazada per-

mite identificar nuevos casos y establecer medidas de prevención para evitar la transmisión vertical, así como realizar un diagnóstico precoz de los lactantes infectados antes de desarrollar signos clínicos.

La historia natural de la enfermedad, la respuesta inmunológica y la evolución de la carga viral (CV) son diferentes en la edad pediátrica y en la adulta (1) y por tanto las consideraciones no siempre son extrapolables en esta etapa de la vida al deber considerar siempre la edad.

Existen tres patrones clínicos de clasificación de evolución natural de la infección por transmisión vertical (2):

1) Enfermedad rápidamente progresiva (15-20%): con mayor probabilidad de desarrollar SIDA durante el primer año de vida.

2) Infección crónica (75-85%).

3) Pacientes no progresores (< 5%): en ellos la enfermedad no progresa.

	< 1 AÑO	1-5 AÑOS	6-12 AÑOS
Categoría inmunológica	Linfocitos CD4/mm ³ (%)		
Categoría 1: no inmunodepresión	> 1.500 (> 25%)	> 1.000 (> 25%)	> 500 (> 25%)
Categoría 2: inmunosupresión moderada	750-1.499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
Categoría 3: inmunodepresión grave	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)

Tabla 1. *Clasificación inmunológica de la infección por el VIH en el niño (3)*

Los principales factores pronóstico de la infección por el VIH en el niño son la situación clínica e inmunológica y la viremia y tienen un papel fundamental en el enfoque terapéutico.

Hay que tener en cuenta las particularidades inmunoviológicas de la edad pediátrica:

1. Los valores de linfocitos CD4 varían con la edad: para conocer la situación inmunológica según la edad y los valores de CD4 los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC) establecieron en 1994 un sistema de clasificación de la enfermedad por el VIH para los menores de 13 años (tabla 1).

2. El valor de la CV se expresa en copias/ml y es inversamente proporcional al pronóstico. El objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) es lograr y mantener un descenso de la CV a concentraciones indetectables, aunque esto no implica la supresión de la replicación viral en el tejido linfóide y no siempre es posible en niños, pues suelen tener una CV muy elevada como reflejo de la primoinfección e inmadurez inmunológica.

Los linfocitos CD4 y la CV son los más potentes predictores de progresión y de respuesta al TAR, por lo que se deben monitorizar periódicamente.

Los criterios para iniciar el TAR los determina la situación clínica e inmunológica del niño, por lo que resulta importante que esté definida la categoría clínica de cada paciente, ya que la intervención terapéutica ha de fundamentarse en ella (4).

Hay que tener en cuenta que la farmacocinética de los antirretrovirales (ARV) es distinta en los niños y puede modificarse a lo largo de las distintas etapas del desarrollo. Las dosis de ARV deben ajustarse a la edad y al grado de maduración de los pacientes.

Se requieren formas farmacéuticas específicas que permitan la dosificación adaptada a la edad, sencillas de administrar y de características organolépticas agradables para asegurar su aceptación y buena tolerancia.

Las dificultades para llevar a cabo ensayos clínicos en menores hacen que la mayoría de las pautas sea una adaptación de la experiencia previa en adultos. Los niños precisan generalmente dosis más elevadas de los fármacos en proporción al peso o a la superficie corporal. La administración de dosis subóptimas, en especial cuando existe un alto grado de replicación viral, facilita el fracaso terapéutico y la selección precoz de resistencias.

No siempre hay indicación absoluta de iniciar el TAR en niños y cada paciente debe valorarse individualmente; las tendencias actuales de inicio aceptadas internacionalmente son (5, 6):

1. Tratar cuando sea necesario:

- En menores de 12 meses: tratar siempre, no retrasar.
- En niños mayores de 12 meses con infección crónica: retrasar el TAR hasta la indicación absoluta (como en adultos).

2. Iniciar con régimen más potente y menos tóxico: según la situación clínica e inmunológica. Hay que usar el que previsiblemente consiga supresión virológica potente y duradera con la menor toxicidad.

3. No interrumpir el TAR una vez iniciado: no hay datos que apoyen el beneficio de retirarlo y debe mantenerse, salvo toxicidad o mal cumplimiento.

4. Simplificar cuando sea posible, una vez conseguidas la recuperación inmunológica y una óptima supresión virológica prolongadas.

Tratamiento farmacológico

El TAR en niños está basado en la actualidad en la combinación de tres o más ARV. Generalmente se utiliza la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos (ITINAN) o a un inhibidor de la proteasa (IP) (6).

En la tabla 2 se detallan los fármacos ARV aprobados para su uso en niños en España en la actualidad (enero de 2011) (7).

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES NO APROBADOS EN PEDIATRÍA

Muchos de los nuevos ARV no tienen establecidas las dosis para niños, por lo que no se recomienda su empleo por carecer de datos de farmacocinética y farmacodinamia en pacientes pediátricos. No obstante, en circunstancias especiales y en ausencia de otras opciones terapéuticas, debido a la gravedad de la enfermedad, los niños pueden precisar fármacos que no tienen indicación pediátrica. En tal caso deben seguirse las directrices del Real Decreto 1015/2009 (9), por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales:

- (ETV): ITINAN activo frente a cepas resistentes a nevirapina y efavirenz. No está aprobado para menores de 18 años pero puede uti-

lizarse en niños muy pretratados con multi-resistencias. La dosis en ensayo clínico en niños actualmente en curso es de 5,2 mg/kg/12 horas.

- Atazanavir (ATV): aprobado para mayores de 16 años, parece el IP con mejor perfil lipídico en niños y adultos. Las dosis ensayadas en niños han sido de 310 mg/m²/24 horas potenciado con RTV.
- Darunavir (DRV): IP no autorizado para su uso en menores de 18 años. Las dosis empleadas de DRV/RTV en el ensayo DELPHI (fase II) demuestran su eficacia cuando se utiliza a dosis de 11-19 mg/kg (más 1,5-2,5 mg/kg de RTV) 2 veces/día. Además los niveles séricos de colesterol y triglicéridos de los niños incluidos en este ensayo se mantienen en el rango normal durante las 48 semanas de estudio (10).
- Tipranavir (TPV): IP no aprobado en niños menores de 12 años, se está evaluando en un ensayo internacional en fase II-III en pediatría. La dosis de 290/115 mg/m² proporciona niveles equivalentes a la dosis estándar de adultos (500/200). Precisa potenciarse con dosis altas de RTV (200 mg/12 horas). Es, junto al DRV, el IP con mejor barrera genética, por lo que puede ser útil en casos de multiresistencia grave (> 20 mutaciones a IP).
- Raltegravir (RGV): primer inhibidor de la integrasa aprobado, con dosis para adultos de 400 mg/12 horas. En menores de 16 años no se ha establecido su seguridad y eficacia.
- Maraviroc (MRV): inhibidor de la entrada del virus (inhibidor de CCR5) no aprobado para menores de 18 años que se ha usado en acceso expandido a dosis de 300 mg/12 horas. Para que ejerza su actividad antiviral requiere la existencia de tropismo CCR5 positivo, que debe medirse por una prueba específica antes de iniciar el tratamiento.

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
<p>ITIAN</p> <p>Abacavir (ABC)</p> <p>Presentaciones asociadas: 300 mg ZDV/150 LMV/300 ABC 300 mg LMV/600 mg ABC</p>	<p>Solución: 20 mg/ml</p> <p>Comprimidos: 300 mg</p>	<p>No aprobado < 3 meses</p> <p>Niños: 3 meses-12 años: 8 mg/kg/12 horas</p> <p>D_{máx.}: 300 mg/12 horas</p> <p>Adolescentes (mayores de 12 años): Ajuste por peso</p> <p>D_{máx.}: 300 mg/12 horas</p>	<p>Reacciones de hipersensibilidad</p> <p>Vómitos, náuseas, fiebre, diarrea, cefalea, exantema cutáneo y anorexia</p>
<p>Didanosina (ddl)</p>	<p>Pollo para solución oral: 4 y 2 g</p> <p>Comprimidos masticables: 25, 50, 100, 150 y 200 mg</p> <p>Cápsulas gastrorresistentes: 125, 200, 250 y 400 mg</p>	<p>No aprobado < 3 meses</p> <p>Neonatos ≥ 4 meses: 50 mg/m²/12 horas</p> <p>Lactantes 4-8 meses: 100 mg/m²/12 horas</p> <p>Niños > 8 meses: 90-150 mg/m²/12 horas</p> <p>Adolescentes: > 60 kg: 400 mg/día < 60 kg: 250 mg/día</p>	<p>Diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos</p> <p>Pancreatitis y retinopatía pigmentaria</p>
<p>Emtricitabina (FTC)</p> <p>Presentaciones asociadas: 200 mg FTC + 300 mg TNF</p>	<p>Solución: 10 mg/ml</p> <p>Cápsulas: 200 mg</p>	<p>No aprobado < 4 meses</p> <p>Niños > 3 meses: 6 mg/kg/24 horas</p> <p>D_{máx.}: 240 mg de solución</p> <p>Peso > 33 kg: 1 cápsula de 200 mg</p> <p>Adolescentes: 200 mg/24 horas cápsulas 240 mg/24 horas de solución</p>	<p>Cefalea, mareos, astenia e insomnio</p> <p>Diarrea y náuseas</p> <p>Exantema cutáneo y pigmentación de la piel</p>
<p>Estavudina (d4T)</p>	<p>Pollo para solución oral: 200 mg (1 mg/ml)</p> <p>Cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg</p>	<p>La duración del tratamiento debe limitarse al menor tiempo posible y cambiar al tratamiento alternativo adecuado cuando sea posible</p> <p>Neonatos: 0,5 mg/kg/12 horas</p> <p>Niños: 1 mg/kg/12 horas (peso > 30 kg)</p> <p>Adolescentes: > 60 kg: 40 mg/12 horas 30-60 kg: 30 mg</p>	<p>COMUNICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS POTENCIALMENTE GRAVES: acidosis láctica, lipoatrofia y neuropatía periférica.</p> <p>Debido a estos problemas de seguridad d4T se selecciona para pacientes en los que no existe otra alternativa terapéutica y durante el período de tiempo más corto posible (8)</p>
<p>Lamivudina (3TC)</p> <p>Presentaciones asociadas: 300 mg ZDV/150 mg LMV 300 mg ZDV/150 LMV/300 ABC</p>	<p>Solución: 10 mg/ml</p> <p>Comprimidos: 150 y 300 mg</p>	<p>No aprobado < 3 meses</p> <p>Neonatos (< 30 días): 2 mg/kg/12 horas</p> <p>Niños: 4 mg/kg/12 horas</p> <p>Adolescentes: 150 mg/12 horas o 300 mg/24 horas</p>	<p>Cefalea, fatiga, náuseas, diarrea, dolor abdominal e irritación de piel</p>

<p>Zidovudina (ZDV y AZT)</p> <p>Presentaciones asociadas: 300 mg ZDV/150 mg LMV 300 mg ZDV/150 LMV/300 ABC</p>	<p>Solución: 10 mg/ml Cápsulas: 100, 250 y 300 mg Comprimidos recubiertos: 300 mg Infusión i.v.: 10 mg/ml</p>	<p>No aprobado < 3 meses</p> <p>Neonatos y < 6 semanas: v.o.: 2 mg/kg/6 horas o 4 mg/kg/12 horas i.v.: 1,5 mg/kg</p> <p>Prematuros: 1,5 mg/kg i.v. o 2 mg/kg v.o., administrado c/12 horas desde el nacimiento hasta las 2 semanas (en neonatos con edad gestacional > 30 semanas) o hasta las 4 semanas (en neonatos con edad gestacional < 30 semanas) y luego aumentar a 2 mg/kg/8 horas hasta completar las 6 semanas de profilaxis</p> <p>Niños > 6 semanas: v.o.: 160 mg/m²/8 horas. Fuera de indicación se utiliza a dosis de 180-240 mg/m²/12 horas i.v. (infusión continua) 20 mg/m²/hora</p> <p>Adolescentes: 200 o 300 mg/12 horas</p>	<p>Toxicidad hematológica: anemia y neutropenia y dolor de cabeza</p>
<p>ITINAN</p> <p>Efavirenz (EFV)</p>	<p>Cápsulas: 50, 100 y 200 mg Comprimidos: 600 mg No disponible en solución</p>	<p>No aprobado < 3 meses y > 13 kg</p> <p>Niños > 3 años: 10-15 kg: 200 mg 15-20 kg: 250 mg 20-25 kg: 300 mg 25 ≤ 32,5 kg: 350 mg 32,5 ≤ 40 kg: 400 mg ≥ 40 kg: 600 mg</p> <p>Adolescentes (> 17 años): 600 mg/día</p> <p>Niños < 8 años: 4 mg/kg/24 horas durante 14 días, seguido de 7 mg/kg/12 horas</p> <p>De 8 a 16 años: 4 mg/kg/24 horas durante 14 días, seguido de 7 mg/kg/12 horas</p> <p>D_{máx.}: 400 mg</p> <p>Adolescentes: 200 mg/24 horas durante 14 días, seguido de 200 mg/12 horas</p>	<p>Exantema cutáneo y efectos sobre el sistema nervioso: somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, alteración de la concentración, amnesia, agitación, alucinaciones y euforia</p>
<p>Nevirapina (NVP)</p>	<p>Suspensión: 10 mg/ml Comprimidos: 200 mg</p>	<p>Erupción cutánea (rash-síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), somnolencia, dolor de cabeza, diarrea y náuseas</p>	<p>Erupción cutánea (rash-síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), somnolencia, dolor de cabeza, diarrea y náuseas</p>

Tabla 2. Fármacos antirretrovirales aprobados en pediatría (7)

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	POSOLÓGIA	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
<p>IP Fosamprenavir (FPV)</p>	<p>Suspensión: 50 mg/ml Comprimidos recubiertos: 700 mg</p>	<p>No aprobado en < 6 años Niños > 6 años: 25-38 kg: 18 mg/kg/12 horas D_{máx.}: 700 mg > 39 kg adolescentes: 700 mg/12 horas</p>	<p>Vómitos, náuseas, diarrea, parestesias periorales, cefalea, erupción cutánea y dislipemias</p>
<p>Indinavir (IDV)</p>	<p>Cápsulas: 200 y 400 mg</p>	<p>No aprobado en < 4 años Niños > 4 años: 500 mg/m²/8 horas D_{máx.}: 2.400 mg (800 mg/8 horas) Adolescentes: 800 mg/8 horas</p>	<p>Náuseas, dolor abdominal, cefalea e hiperbilirubinemia asintomática</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)</p>	<p>Solución oral: 80 mg LPV/20 mg RTV/ml Comprimidos: 100 mg LPV/25 mg RTV 200 mg LPV/50 mg RTV</p>	<p>No aprobado en < 2 años Niños 2-12 años: Sin nevirapina o efavirenz: 230/57,5 mg/m²/12 horas Con nevirapina o efavirenz: 300/75 mg/m²/12 horas D_{máx.}: 400/100 mg/12 horas Adolescentes: 400/100 mg/12 horas</p>	<p>Diarrea, cefalea, astenia, náuseas y vómitos, alteraciones de los lípidos y síndrome de redistribución grasa</p>
<p>Nelfinavir (NFV)</p>	<p>Polvo: 50 mg/g Comprimidos: 250 mg</p>	<p>No aprobado en < 3 años Niños de 3-13 años: 50-55 mg/kg/12 horas o 20-30 mg/kg/8 horas Adolescentes: 1.250 mg/12 horas o 750 mg/8 horas</p>	<p>Diarrea, náuseas, vómitos y dolores de cabeza</p>
<p>INHIBIDOR DE LA FUSIÓN (IF) Enfuvirtide (T20)</p>	<p>Viales de 90 mg + disolvente + jeringas s.c.</p>	<p>No aprobado en < 6 años Niños > 6 años: 2 mg/kg/12 horas D_{máx.}: 90 mg/12 horas Adolescentes: 90 mg/12 horas</p>	<p>Reacciones locales en los lugares de inyección: dolor, eritema, molestias, nódulos, quistes e induración (no suelen persistir más de 3-7 días) Aumento de la frecuencia de neumonía</p>

Tabla 2 (cont.). Fármacos antirretrovirales aprobados en pediatría (7)

FÁRMACOS EN ESTUDIO PENDIENTES DE APROBACIÓN (11)

Son:

- Cobicistat: potenciador que aumenta las concentraciones de otros ARV. Inhibe el citocromo CYP3A4. Carece de efectos sobre el VIH.
- Elvitegravir: miembro de la familia de los inhibidores de la integrasa. Se administra vía oral y presenta resistencia cruzada con RGV. Actualmente se están evaluando su eficacia y su dosis adecuada en un estudio de no inferioridad frente a un IP potenciado con RTV en pacientes previamente tratados. De momento se ha tolerado bien y carece de toxicidades graves. Se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4.

HEPATITIS C

Introducción

Es una infección inflamatoria que ocasiona lesión del hígado de forma progresiva. Está causada por el virus de la hepatitis C (VHC), con envuelta y ARN monocatenario positivo perteneciente al género Hepacivirus (familia *Flaviviridae*).

Desde que a principios de la década de los 90 se inició el cribado de donantes de sangre por técnicas sensibles, en la edad pediátrica la infección por VHC se produce por transmisión madre-hijo de forma casi exclusiva. En el caso de los adolescentes la infección puede darse por transmisión sexual o por el uso de drogas de administración parenteral (12). La transmisión vertical ocurre aproximadamente en el 5% de las madres infectadas (ARN-VHC positivo en el momento del parto). Este riesgo de transmisión se ve aumentado si la madre presenta además infección por el VIH. No existen datos de que el VHC se transmita a través de la leche materna, por lo que la lactancia está permitida en el caso de madres infectadas por el VHC (13).

En la edad pediátrica la tasa de cronificación de la infección es del 80%. El VHC es en la ac-

tualidad el responsable de prácticamente todas las hepatitis crónicas de origen vírico en la infancia (14). En pacientes en los que tiene lugar la curación espontánea de la infección (el ARN-VHC pasa a ser indetectable y el anti-VHC persistente) suele ocurrir en la mayoría de los casos entre el primer y el tercer año de vida. Por ello la cronicidad de la infección la define la persistencia de ARN-VHC positivo más de 3 años tras el inóculo.

Se recomienda la determinación del genotipo de VHC antes de iniciar el tratamiento para ayudar a predecir la respuesta a éste (15).

La mayoría de los niños con infección crónica es asintomática. En el 10-20% de los casos aparecen síntomas inespecíficos y difíciles de distinguir de otras hepatitis víricas (náuseas, anorexia, dolor abdominal, etc.). Por lo general se detectan niveles elevados de transaminasas que tienden a disminuir con el paso del tiempo y oscilan con valores normales.

La detección de ARN-VHC es siempre positiva y variable. Esta variación no está relacionada con las alteraciones funcional e histológica.

Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento es la curación de la infección crónica, con respuesta viral sostenida, para evitar riesgos en la edad adulta (2). La respuesta viral sostenida la define la obtención de ARN-VHC negativo que se mantiene durante 6 meses después de finalizar el tratamiento. En estos pacientes la función hepática resulta normal y las lesiones inflamatorias desaparecen.

En niños con edades comprendidas entre los 3 y los 17 años con infección por VHC está indicado el tratamiento siempre que no exista ningún tipo de contraindicación. Los criterios que se han de seguir son los mismos que se utilizan para los adultos (16). En niños menores de 3 años está contraindicado por afectación neurológica.

VALORES DE LABORATORIO	REDUCIR SÓLO LA DOSIS DIARIA DE RBV ^a SI:	REDUCIR SÓLO LA DOSIS DE Peg-IFN α -2b ^b SI:	INTERRUMPIR LA TERAPIA COMBINADA SI:
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Leucocitos	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1 x 10 ⁹ /l
Neutrófilos	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	-	< 70 x 10 ⁹ /l	< 50 x 10 ⁹ /l
Bilirrubina directa	-	-	2,5 x LSN*
Bilirrubina indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl
Creatinina sérica	-	-	> 2 mg/dl
Aclaramiento de creatinina	-	-	Interrumpir el tratamiento con RBV si el CrCl < 50 ml/minuto
ALT o AST	-	-	2 x valor basal y > 10 x LSN ^b

* Límite superior de la normalidad.

^a La primera reducción de dosis de RBV es hasta 12 mg/kg/día y la segunda hasta 8 mg/kg/día.

^b La primera reducción de dosis de Peg-IFN α -2b es hasta 40 μ g/m²/semana y la segunda hasta 20 μ g/m²/semana.

Tabla 3. *Modificación de la dosis en niños y adolescentes (terapia combinada) basada en los parámetros de laboratorio*

Con los datos disponibles no hay diferencias en los resultados en cuanto a la edad de inicio del tratamiento. La edad más aconsejable para iniciarlo está entre 6 y 10 años. No se aconseja en la edad de crecimiento pubertal ya que en ocasiones el tratamiento puede interferir en el mismo año (17).

Desde que la FDA (2008) y la EMEA (2009) aprobaron el uso del tratamiento combinado con RBV e interferón α -2b pegilado (Peg-IFN α -2b) en niños, es el tratamiento empleado (18). Existen estudios de eficacia y seguridad de la RBV en combinación con el Peg-IFN α -2b pero su uso en pediatría no está autorizado por las agencias reguladoras (19).

Así, para el tratamiento de la infección por el VHC en niños mayores de 3 años que no se han tratado previamente, sin descompensación hepática y con ARN-VHC positivo, los fármacos y las dosis empleados son:

RBV (15 mg/kg/día v.o. repartido en 2 dosis) en combinación con Peg-IFN α -2b (60 μ g/m²/semana s.c.) (7).

La duración del tratamiento la determina el genotipo del VHC:

- Genotipos 2 y 3: la duración recomendada es de 24 semanas.
- Genotipos 1 y 4: la duración aconsejada es de 48 semanas. Se recomienda suspender el tratamiento en:
 - Pacientes que no muestran respuesta viral precoz: en la semana 12 la CV disminuye menos de 2log₁₀ respecto a la CV basal (antes de iniciar el tratamiento).
 - Pacientes con CV detectable en la semana 24.

De esta forma se evita prolongar el tratamiento y sus efectos adversos en pacientes que no responderán a éste de forma completa. Por lo general el tratamiento combinado es bien tolerado (20).

Los efectos adversos más frecuentes descritos en niños y adolescentes son:

- Pérdida de apetito, vómitos, náuseas y dolor de estómago.
- Caída del cabello, piel seca, dolor en articulaciones y músculos y enrojecimiento en el punto de inyección.
- Irritabilidad, sensación de cansancio, malestar, escalofríos, síntomas de tipo gripal y debilidad.
- Reducción del número de glóbulos rojos y de neutrófilos, mareos y dolor de cabeza.
- Afectación del crecimiento (no siempre con recuperación posterior al percentil basal), depresión, trastornos clínicos de la función tiroidea, etc.

Es posible que durante el tratamiento combinado se produzcan reacciones adversas graves o alteraciones de los parámetros de laboratorio.

Se deben modificar las dosis hasta que estos parámetros se normalicen. Puesto que la disminución de la dosis puede influir de forma negativa en la eficacia del tratamiento, hay que mantenerla lo más cerca posible a la recomendada. La reducción se hace según se recoge en la ficha técnica de los medicamentos, como se describe en la tabla 3.

TRATAMIENTOS EN ESTUDIO

En adultos existen nuevas líneas de investigación centradas en la optimización del tratamiento para la infección por el VHC:

- Inhibidores de proteasas NS3 (telaprevir y boceprevir): ambos son nuevos fármacos con actividad viral específica. Son activos en infecciones con genotipo 1. Se asocian al régimen terapéutico convencional y logran tasas de respuesta viral sostenida más elevadas, lo que permite reducir el tiempo de tratamiento (21, 22).
- Albinterferón α -2a (interferón unido genéticamente a albúmina): aumenta la eficacia y tolerabilidad del tratamiento (23).

- Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): se han identificado SNP cerca del gen del interferón lambda (IL28B) en el cromosoma 19. Fueron más comunes en los pacientes respondedores al tratamiento combinado (24, 25).

HEPATITIS B

Introducción

Esta infección está causada por el virus de la hepatitis B (VHB), de la familia *Hepadnaviridae*. España tiene una tasa de portadores de VHB entre el 0,5 y el 1,5%. La vacunación universal en recién nacidos o adolescentes está implantada desde la década de los 90 y junto con la vacunación en grupos de riesgo representa la mejor estrategia de control de la infección. La mayoría de los casos de hepatitis B actuales se da en niños inmigrantes no vacunados (2).

En España el problema del fracaso en la prevención de la transmisión vertical es poco frecuente. La tasa de gestantes portadoras del VHB es actualmente baja pero en las mujeres inmigrantes resulta superior, lo que implica mayor riesgo de infección.

La hepatitis B se transmite por contacto con sangre u otros líquidos corporales de una persona infectada. El VHB es de 50 a 100 veces más infeccioso que el VIH y puede sobrevivir fuera del cuerpo humano durante 7 días.

Sólo el 8% del total de infecciones ocurre en menores de 10 años, la mayoría neonatos que la adquieren por transmisión vertical madre-hijo en el momento del parto. El riesgo está relacionado con el estado de HBeAg de la madre y variando del 70-90% si la madre es HBeAg+ al 5-20% si es HBeAg-.

El VHB se encuentra en bajas concentraciones en la leche materna: el riesgo de transmisión no aumenta con la lactancia materna (26).

El período de incubación de la infección aguda es aproximadamente de 3 a 6 meses. Las mani-

HBsAg	Antígeno de superficie. Indicador precoz de infección aguda. Persiste indefinidamente en caso de infección crónica
Anti-HBs	Anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB. Indicador de recuperación clínica e inmunoprotección frente al VHB (infección pasada o inmunización)
Anti-HBc	Anticuerpo contra el antígeno del núcleo (antígeno core). Aparece en las primeras fases de enfermedad y persiste indefinidamente
HBeAg	Antígeno "e". Indicador de replicación viral activa y alta infectividad
Anti-HBe	Anticuerpo contra el antígeno "e". Aparece tras negativizarse el HBeAg. Su positividad indica evolución favorable y baja infecciosidad
ADN-VHB	Marcador más específico de replicación viral. Su positividad se asocia con la inflamación hepática, aunque sin correlación con el grado de lesión producido

Tabla 4. *Marcadores serológicos en la hepatitis B (14)*

festaciones clínicas varían desde la infección asintomática hasta una hepatitis fulminante. En la tabla 4 se muestran los marcadores serológicos y su significado.

La infección crónica es el principal problema en niños y se define como la presencia de HBsAg durante más de 6 meses. Se trata de un proceso dinámico con tres fases sucesivas: inmunotolerante, inmunoactiva e inactiva.

La edad en la que se adquiere es lo que principalmente determina la tasa de progresión de la infección aguda a crónica, que es aproximadamente del 90% en el período perinatal, del 20-50% en niños de 1-5 años y menos del 5% en adolescentes y adultos (27). Evolucionan a cirrosis o hepatocarcinoma el 25% de las hepatitis B adquiridas en la infancia (25).

Tratamiento farmacológico

El principal problema en el manejo de la infección por el VHB es la falta de guías específicas de tratamiento en niños; las decisiones son extrapoladas en ocasiones de las de adultos.

En niños resulta especialmente importante la adecuada selección de los pacientes que se van a tratar para impedir el desarrollo de resistencias que puedan perjudicar el tratamiento futuro. Evaluar si los niños con infección crónica son candidatos para el tratamiento es difícil

debido a la compleja y variable historia natural de la enfermedad y existe controversia en cuanto a los criterios de inicio de terapia.

Los regímenes actuales de antivirales excepcionalmente logran el aclaramiento de HbeAg. El objetivo último consiste en reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad por cirrosis y hepatocarcinoma.

La mayoría de los niños con infección crónica por VHB se encuentra en un estado inmunotolerante, con alta CV y estado HbeAg+ pero niveles normales de aminotransferasas (ALT), patrón mayoritario de los niños infectados en el nacimiento. No está claro si este grupo de pacientes debería tratarse, ya que la respuesta al tratamiento antiviral convencional es pobre, pero la tendencia actual es la no recomendación de tratamiento (28). Sí debe considerarse en caso de niveles de ALT al menos 2 veces el límite superior de la normalidad y evidencia de replicación viral activa (HbeAg+ y/o VHB DNA > 20.000 UI/ml) durante más de 3 meses. En pacientes con signos de descompensación hepática se recomienda comenzar el tratamiento no basado en interferón tan pronto como sea posible.

La respuesta al tratamiento se mide principalmente mediante el aclaramiento del marcador serológico de replicación (HBeAg). Otras medidas son: desarrollo de anti-HBe, aparición de anti-HBs, normalización en los niveles de ALT,

reducción de niveles séricos de ADN y mejoría histológica (25).

Actualmente son siete los fármacos aprobados en España para su uso en adultos con hepatitis B crónica. Se pueden clasificar en interferones (IFN- α 2b y peginterferón- α 2a) y análogos de nucleósidos o nucleótidos (lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir y telbivudina). El uso del interferón tiene una duración limitada; en cambio, la terapia con análogos de nucleósidos o nucleótidos puede ser a largo plazo, a menudo durante tiempo indefinido (29). Ninguno está formalmente indicado por la Agencia Europea del Medicamento en la edad pediátrica. Sólo de interferón convencional, lamivudina y adefovir se ha evaluado su eficacia y seguridad en niños y están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) (el interferón para mayores de 1 año, la lamivudina en mayores de 2 años y el adefovir en mayores de 12 años).

INTERFERÓN α -2b

Posee actividad antiviral y antiproliferativa y efectos inmunomoduladores.

Su eficacia resulta similar a la de los adultos; se obtienen seroconversión y normalización de niveles de ALT en aproximadamente el 30% y la oportunidad de eliminar la infección (aclaramiento de HBsAg) en el 3% del total de pacientes tratados. Sin embargo, la seroconversión de HBeAg en niños con infección perinatal y valores normales de transaminasas ocurre en menos del 10%.

La dosis recomendada en niños es de 6 MU/m² 3 veces/semana, con un máximo de 10 MU durante 24-48 semanas, con resultados similares para ambas pautas (17).

Las ventajas asociadas a la terapia con interferón son la duración definida del tratamiento y la falta de desarrollo de resistencias. Sin embargo se asocia a un peor perfil de efectos adversos.

Puede requerir reducción de dosis hasta en un 20% de los pacientes. Además, pueden experi-

mentarse una tasa de crecimiento reducida transitoria y casos de depresión (27).

No hay experiencia concluyente en el empleo del peginterferón α -2a en el VHB en niños.

LAMIVUDINA

Es segura y eficaz en niños pero su uso debe valorarse por el riesgo de aparición de resistencias. La tasa de aclaramiento de HBeAg y de niveles indetectables de ADN tras 52 semanas de tratamiento es del 23% (30).

La dosis recomendada para niños es de 3 mg/kg/día, con una dosis máxima de 100 mg/día. La duración de tratamiento es controvertida; se recomienda durante al menos 12 meses, pero se ha de mantener 6 meses más si se obtuvo seroconversión en ese período (27).

Los efectos adversos son menos frecuentes y más leves que con el interferón.

El inconveniente más importante es la inducción de resistencias, que se detectan hasta en un 64% tras 3 años de administración, y las mutaciones que se desarrollan podrían favorecer resistencia a los análogos de nucleósidos de nueva generación (31). La terapia con dos o tres análogos podría retrasar o prevenir la aparición de resistencia viral, pero se necesitan más estudios. La lamivudina se recomienda actualmente como primera línea de tratamiento en pacientes coinfectados con el VIH y trasplantados ya que el interferón puede ser peor tolerado en estos pacientes (27).

TRATAMIENTO COMBINADO INTERFERÓN + LAMIVUDINA

El tratamiento secuencial con lamivudina durante 8 semanas seguido de IFN α -2b durante 44 semanas se ha usado con éxito en el tratamiento de niños inmunotolerantes con infección perinatal (32).

ADEFOVIR

Se trata de un análogo de nucleósido con menor potencia antiviral que otros de su clase. Hay

aumento de la resistencia al adefovir en pacientes con resistencia previa a la lamivudina. Sin embargo, algunas cepas de VHB resistentes a la lamivudina son susceptibles al adefovir.

La necesidad de un tratamiento antiviral prolongado podría inducir resistencias al adefovir, favoreciendo también resistencias a análogos de nucleótidos mejores (tenofovir).

TELBIVUDINA

Es más eficaz que la lamivudina y presenta mejor tasa de resistencia viral que el adefovir, aunque no se recomienda como monoterapia. No hay estudios en niños. Sobre la base de los estudios en adultos la FDA ha aprobado la telbivudina para mayores de 16 años.

ENTECAVIR Y TENOFOVIR

Constituyen el tratamiento de inicio preferente en adultos naïve (26, 33). Son los fármacos más potentes en su acción antiviral. La dosis para adultos es de 0,5 mg/día (entecavir) y 300 mg/día (tenofovir). En los niños la dosis se adapta a la superficie corporal. Están aprobados por la FDA para los niños mayores de 16 años.

La toxicidad de los análogos es baja y las reacciones más frecuentes son de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea), neurológico (cefalea y mareo), dermatológicas, alérgicas y generales (astenia). Se han comunicado excepcionalmente casos de acidosis láctica, rabdomiólisis y toxicidad renal (adefovir y tenofovir). Todos los antivirales frente a hepatitis B requieren modificaciones en la insuficiencia renal.

Las terapias en un futuro probablemente incluirán los agentes de preferencia actual en adultos, así como el uso de terapias combinadas. La limitación del empleo de fármacos a casos muy seleccionados es la opción más adecuada ya que las terapias actuales ofrecen sólo un 30% de efectividad en el mejor de los casos y el impacto a largo plazo del tratamiento en la infancia en las tasas de cirrosis y carcinoma hepatocelular resulta aún desconocido (34).

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN ESTAS PATOLOGÍAS

Programa de Atención Farmacéutica

Los fármacos que forman parte del tratamiento de estas infecciones se dispensan en los Servicios de Farmacia de los hospitales, por lo que el farmacéutico del hospital desempeña un papel fundamental en la educación e información tanto a los pacientes como a sus familiares/cuidadores acerca del tratamiento y manejo de los efectos adversos.

Se debe desarrollar un programa de atención farmacéutica sistematizado con el objetivo de identificar, prevenir y resolver los problemas relacionados con la medicación.

El procedimiento se ha de llevar a cabo a través de la realización de una entrevista semiestructurada como mínimo en el momento de inicio del tratamiento y siempre que sufra alguna modificación.

En la primera visita a la consulta de atención farmacéutica de pacientes externos, coincidiendo con el inicio del tratamiento, el farmacéutico del hospital debe proporcionar información tanto oral como escrita (fig. 1), de forma que permita al paciente y a familiares/cuidadores comprender correctamente todo lo relacionado con el tratamiento.

Además de los conocimientos técnicos acerca de la medicación, es muy importante prestar especial atención a las habilidades de comunicación, que deben ser diferentes si se está atendiendo a un cuidador, a un niño o a un adolescente.

Resulta imprescindible insistir y educar al niño y a la familia sobre la gran importancia que tiene el cumplimiento terapéutico durante todo el tratamiento, anticipando los efectos secundarios que pueden producir cada uno de los fármacos utilizados, indicando la forma de administración y advirtiendo de su sabor y tamaño, de su interacción con los alimentos, de su conservación y de otras particularidades.

PEGINTRON 50 MCG®

POSOLOGÍA

Acciones: Medicamento que aumenta las defensas del organismo para tener más resistencia frente a algunas enfermedades. Se utiliza para controlar el virus de la hepatitis C.

Composición: 50 mcg de interferón alfa-2b pegilado por jeringa.

Conservación: Conserve este medicamento en la nevera (nunca en el congelador). Estabilidad máxima fuera de nevera: 2 semanas a Tª inferior o igual a 25 °C.

Administración: Debe ponerse una inyección, por vía subcutánea, una vez a la semana (siempre el mismo día de la semana). Si se lo inyecta siempre a la misma hora le será más fácil recordarlo. En la consulta le explicarán la técnica para ponerse las inyecciones. Cada semana debe variar el sitio de inyección para evitar que la piel se irrite.

Olvido de dosis: Si ha olvidado la inyección 1 o 2 días después de lo previsto, inyéctese la dosis lo antes posible. Continúe con la siguiente inyección siguiendo el calendario previsto.

Si ha olvidado la inyección 3 o 5 días después de lo previsto, inyéctese la dosis lo antes posible y pase a inyectar las dosis siguientes en intervalos de 5 días hasta que se recupere el ritmo semanal previsto. Ejemplo: usted se inyecta Pegintron todos los viernes. Sin embargo, el martes se da cuenta de que se olvidó la inyección del viernes anterior (4 días de retraso). Debe inyectarse la dosis olvidada ese martes y la siguiente el domingo de la misma semana (5 días después del martes).

La próxima inyección tendrá lugar el viernes, 5 días después del domingo. Ya ha recuperado el ritmo semanal antiguo y podrá continuar inyectándose todos los viernes.

Si ha olvidado la inyección 6 días después de lo previsto, debe esperar e inyectarse la dosis al día siguiente para mantener su ritmo habitual.

NO use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Precauciones: Guarde una buena higiene personal, sobre todo si tiene usted alguna herida.

Si padece depresión o ha tenido problemas de corazón, riñón o tiroides no olvide comunicárselo a su médico. Mientras tome este medicamento no tome otros medicamentos sin consultar antes a su médico o farmacéutico.

Este medicamento puede producir somnolencia y mareos, por eso se aconseja que tenga cuidado al conducir o al manejar maquinaria peligrosa.

Efectos adversos: Al inicio del tratamiento se puede producir: una reacción de tipo gripal (con dolor de cabeza, cansancio, dolores musculares y/o fiebre), vómitos, náuseas, pérdida del apetito, diarrea, mareos, aumento de la sudoración, sequedad de boca, trastornos del gusto, caída de cabello, insomnio o somnolencia, irritación o depresión. Estos efectos secundarios suelen desaparecer a medida que el organismo se va adaptando a la medicación. Si persistieran o fueran más intensos consulte con su médico.

Es poco probable que se produzcan los siguientes efectos: dolor de pecho o tos persistente, palpitaciones, confusión, depresión, hormigueo en las manos, pies o cara, heces negras, sangre en la orina o hemorragia nasal importante. Si esto ocurriera consulte inmediatamente a su médico. Si notase cualquier otro síntoma que cree que puede ser causado por este medicamento, dígaselo a su médico.

Desayuno Comida Cena Dormir
6 8 10 12 16 18 20 22 24

Adminístrese 1 pluma cada semana (siempre el mismo día de la semana).
Administración subcutánea. Recuerde que debe guardarlo en la nevera.

Figura 1. Ejemplo de información escrita proporcionada al paciente desde el Servicio de Farmacia del Hospital Materno-Infantil H.R.U. Carlos Haya. Málaga.

La eficacia de los tratamientos depende en gran medida del cumplimiento terapéutico. Por este motivo es imprescindible desarrollar programas específicos que optimicen la adherencia al tratamiento en los pacientes pediátricos.

Hay que identificar y analizar los factores implicados en el cumplimiento, entre los que destacan:

- Factores relacionados con el niño: un factor primordial es la edad. Los niños menores tienen dificultad para la deglución y muchos fármacos producen intolerancia gastrointestinal, que acentúa el rechazo, por lo que los cuidadores tienen dificultades en la administración. En la adolescencia se producen grandes abandonos incluso

en niños cumplidores debido a los cambios hormonales y metabólicos de esta etapa de la vida.

- Factores relacionados con la familia: nivel socioeconómico y cultural, horario laboral de los cuidadores y nivel de conocimiento de los padres acerca de los fármacos (35).
- Factores dependientes del tratamiento: frecuencia y número de comprimidos o volumen de la solución, tolerancia, interacciones, efectos secundarios y toxicidad.
- Factores dependientes del equipo sanitario: mejora el cumplimiento la actitud cordial y accesible y el trato individualizado y continuado con equipos con experiencia y conocimientos actualizados sobre la patología.

ACTUACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO	ACTUACIONES SOBRE EL NIÑO Y LA FAMILIA
<ul style="list-style-type: none"> - Optar por las pautas más sencillas - Escoger las formulaciones galénicas adecuadas - Adaptar las tomas al horario del niño - Anticiparse a los efectos adversos - Vigilar y evitar interacciones farmacológicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Aportar información a la familia y al niño - Explicar la correcta administración - Adaptar el tratamiento a la estructura familiar - Analizar la experiencia familiar con el tratamiento - Advertir de los posibles efectos adversos y su frecuencia y manejo - Consejo dietético y nutricional

Tabla 5. *Estrategias generales para mejorar la adherencia al tratamiento (34)*

Los métodos de medida de la adherencia que se pueden incorporar a la práctica asistencial pasan por elaborar un programa de atención farmacéutica estructurado, como calcular la tasa de adherencia calculada por los registros de dispensación y realizar entrevistas estructuradas o cuestionarios; ambos son métodos indirectos que tienen sus limitaciones pero que son fáciles de usar, no requieren demasiados recursos y combinados permiten acercarse más a la situación real de adherencia (36).

Existen estrategias y recomendaciones generales que tienen como objetivo mejorar el cumplimiento terapéutico (tabla 5).

Adherencia al tratamiento antirretroviral en pediatría

En el caso del TAR se ha demostrado que el riesgo de fracaso virológico está directamente relacionado con el número de dosis omitidas, que facilita la aparición de resistencias y limita la eficacia de futuras pautas (37).

Existen diferentes métodos para evaluar el cumplimiento terapéutico, pero ninguno con una fiabilidad del 100% (38):

- La determinación de niveles del fármaco, aunque es uno de los métodos más fiables, presenta limitaciones, entre ellas que no se puede realizar para todos los fármacos y no se encuentra disponible en todos los centros.
- La entrevista estructurada o el cuestionario tiene valor cuando el paciente o la familia refieren incumplimiento, es decir, posee un alto valor predictivo, aunque muy baja sensibilidad. La mayoría está validado para la población adulta y no para la pediátrica y las respuestas pueden variar según se entreviste al niño o al cuidador.
- El control de la dispensación tiene el inconveniente de que no garantiza que la medicación se ha tomado.
- La estimación del equipo asistencial que realiza el seguimiento prolongado y personalizado de estos pacientes y sus familias proporciona muchos datos acerca del cumplimiento. Se suele sobreestimar el cumplimiento.
- La monitorización electrónica es un sistema sofisticado y caro que permite conocer en un período de tiempo cuántas veces y a qué horas se ha abierto el dispensador de medicación, pero no garantiza que se haya suministrado o ingerido. En investigación clínica ha demostrado una gran correlación con marcadores de eficacia del tratamiento, como la CV.
- El registro de farmacia con recuento de la medicación no permite comprobar la ingesta y consume mucho tiempo de personal de farmacia, pero es un método válido y sensible.

- El tratamiento directamente observado, sea en el domicilio, sea con ingreso hospitalario, es una estrategia que puede resultar útil al inicio del tratamiento para adiestrar y comprobar el cumplimiento adecuado, pero que no se puede mantener continuamente.

El incremento de la supervivencia de los pacientes pediátricos determina que sea necesario planificar y coordinar la transición de los adolescentes en unidades pediátricas a unidades de adultos.

Información sobre fármacos antirretrovirales

En la tabla 6 se recogen aspectos prácticos sobre la administración y conservación de los fármacos ARV.

Información sobre el tratamiento de la hepatitis C

RIBAVIRINA

En niños con un peso inferior a 47 kg o que no pueden tragar las cápsulas es preferible utilizar RBV solución.

Hay que mostrar al familiar y/o al cuidador la forma de dosificar correctamente con la jeringa la dosis exacta que se ha de administrar al niño.

Se debe administrar la dosis total dividida en 2 tomas/día junto con alimentos (desayuno y cena).

Después de 1 mes desde su apertura hay que desechar la solución de RBV.

PEG-INTERFERÓN α -2b

Se administra de forma subcutánea, 1 vez/semana, siempre el mismo día y preferentemente a la misma hora.

En la mayoría de los pacientes la dosis se ajusta a las presentaciones de pluma precargada. En ocasiones la administración de ésta puede llegar a resultar compleja, por lo que hay que informar bien de cómo hacerlo mediante una demostración, paso a paso, con una pluma de

prueba. Es conveniente que la primera inyección se realice bajo supervisión de un especialista.

Debe conservarse en frío (2-8 °C).

Es aconsejable sacar la pluma de la nevera 20-30 minutos antes de su administración.

MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO COMBINADO

Es importante informar al paciente y a los familiares/cuidadores sobre los efectos adversos más frecuentes que pueden aparecer durante el tratamiento y las recomendaciones y medidas higiénico-sanitarias que ayudan a su manejo (tabla 7).

Información sobre el tratamiento de la hepatitis B

INTERFERÓN α -2b

Se inyecta de forma subcutánea 3 veces/semana en días alternos. Hay que intentar hacerlo siempre a la misma hora.

Existen en dos presentaciones: vial para solución inyectable o pluma precargada, más cómoda para el paciente.

En ocasiones la administración de la pluma precargada puede llegar a resultar compleja, por lo que hay que informar bien de cómo hacerlo mediante una demostración, paso a paso, con una pluma de prueba. Es conveniente que la primera inyección se realice bajo supervisión de un especialista.

Debe alternar el sitio de inyección.

Ha de conservarse en frío (2-8 °C).

Es aconsejable sacar la pluma de la nevera 20-30 minutos antes de su administración.

En la tabla 8 se recogen aspectos prácticos sobre la administración y conservación de los análogos de nucleósidos y nucleótidos.

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	ALIMENTOS	CONSERVACIÓN	OTROS
ITIAN Abacavir (ABC)	No masticar los comprimidos Dosificar la solución oral con jeringa	Administrar con o sin alimentos Evitar comidas grasas	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 2 meses de su apertura	No reiniciar si se ha suspendido por reacción de hipersensibilidad Contiene saborizantes de fresa y plátano
Didanosina (ddI)	Los comprimidos deben masticarse Pueden aplastarse o dispersarse en agua antes de su ingesta No abrir las cápsulas Solución oral: reconstituir	Administrar con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de las comidas)	Solución oral: conservar a 2-8 °C y desechar a los 30 días de su reconstitución	Solución oral: reconstituir el polvo con agua hasta una concentración de 20 mg/ml. Añadir antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio) hasta una concentración de 10 mg/ml Agitar antes de usar
Emtricitabina (FTC)	No abrir las cápsulas Solución oral: administrar con un vasito dosificador	Administrar con o sin alimentos	Cápsula: temperatura ambiente Solución: 2-8 °C y desechar a los 45 días de su apertura	Las cápsulas y la solución tienen diferente biodisponibilidad 1 cápsula de 200 mg equivale a 240 mg de solución oral
Estavudina (d4T)	Las cápsulas se pueden abrir y tragar con 100 ml de agua Solución oral: añadir 202 ml de agua Agitar vigorosamente Administrar con un vasito dosificador	Administrar sin alimentos; si no es posible se puede tomar con una comida ligera	Polvo y cápsulas: temperatura ambiente Solución oral: agitar bien y guardar en nevera Tiempo de conservación: 30 días	Ver: comunicación de efectos adversos potencialmente graves (8)
Lamivudina (3TC)	Los comprimidos se pueden triturar y dispersar en agua Solución: dosificarla con jeringa	Administrar con o sin alimentos Preferiblemente sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 30 días de su apertura	La solución contiene 3 g de azúcar/15 ml Sabor artificial a fresa y plátano Disminución de la dosis en pacientes con la función renal afectada
Zidovudina (ZDV y AZT)	Las cápsulas se pueden abrir	Administrar con o sin alimentos Evitar comidas grasas	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 28 días de su apertura Solución i.v.: conservación en nevera 24 horas	Neutropenia o anemia: puede ser necesaria la interrupción de la terapia Reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática importante Bajar la dosis en pacientes con afectación renal grave
ITINAN Etravirina (ETV)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en un poco de agua	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	

Efavirenz (EFV)	Las cápsulas pueden abrirse pero el fármaco tiene gusto a pimienta Los comprimidos se pueden triturar	Puede tomarse con o sin alimentos Su biodisponibilidad aumenta un 50% tras una comida rica en grasas Evitar comidas grasas	Temperatura ambiente	Administrar una vez al día antes de acostarse al menos durante las primeras semanas para minimizar los efectos sobre el sistema nervioso (irritabilidad e insomnio)
Nevirapina (NVP)	Los comprimidos se pueden masticar Suspensión oral: agitar antes de usar Dosificar con jeringa	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la suspensión a los 6 meses de su apertura	
INHIBIDOR DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGO DE NUCLEÓSIDOS				
Tenofovir (TDF)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en al menos 100 ml de agua o zumo de naranja o uva	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	
IP Atazanavir (ATV)	Las cápsulas se pueden abrir y diluir en agua	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	Cuando se administra con didanosina, tomar ésta 2 horas después de administrar ATV
Darunavir (DRV)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en un poco de agua	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	Cuando se administra con didanosina, tomarlo 1 o 2 horas antes o después de administrar DRV
Fosamprenavir (FPV)	Suspensión oral: la primera dosis hay que agitar vigorosamente durante 20 s; el resto de las dosis se agita 5 s Los comprimidos se pueden triturar y dispersar en agua	Niños: suspensión oral con alimentos para mejorar el sabor Adolescentes: sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la suspensión a los 28 días de su apertura	Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir
Indinavir (IDV)	Las cápsulas se pueden abrir y diluir en agua	Administrar con agua o leche 1 hora antes o 2 horas después de las comidas (se puede administrar con comidas bajas en grasa)	Temperatura ambiente	Para asegurar una hidratación adecuada se recomienda beber abundantes líquidos (aproximadamente 1,5 l/día)
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	Solución: dosificar con una jeringa calibrada	Administrar con alimentos Las comidas ricas en grasa incrementan la absorción de LPV/RTV, en especial de la solución	Comprimidos: temperatura ambiente Solución: 2-8 °C. Una vez abierta se puede conservar a temperatura ambiente y desechar a los 42 días	La solución tiene mal sabor; puede enmascararse con batidos Contiene 42% V/V de alcohol

Tabla 6. Recomendaciones sobre administración y conservación de los fármacos antirretrovirales

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	ALIMENTOS	CONSERVACIÓN	OTROS
Nelfinavir (NFV)	Mezclar el polvo con agua, leche, fórmulas de soja, leche de soja, suplementos dietéticos o pudín No mezclar con zumos ácidos (naranja y manzana) No añadir agua al polvo ni mezclar en el bote	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente Una vez realizada la mezcla, administrar antes de 6 horas	Tiene 2 cucharas: blanca de 1 g y azul de 5 g; usar una segunda cuchara para retirar el polvo sobrante y enrasar
Tipranavir (TPV)	Cápsula blanda: no abrir; tragar entera y sin masticar	Administrar con alimentos	Conservar en nevera Una vez abierto se puede conservar a temperatura ambiente y desechar a los 60 días	Separar la administración de la de antiácidos
IF Enfuvirtide (T20)	Reconstitución: 1,1 ml de agua para inyección Inyección s.c. en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen		Temperatura ambiente Después de su reconstitución: conservación en nevera 24 horas	Puede tardar hasta 45 minutos en disolverse; para reducir el tiempo se puede hacer rodar el vial suavemente entre las manos hasta que esté completamente disuelto
INHIBIDOR DE LA INTEGRASA Raltegravir (RGV)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en un poco de agua	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente	
ANTAGONISTA DEL CCR5 Maraviroc (MRV)	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en un poco de agua	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente	

Tabla 6. (cont.). Recomendaciones sobre administración y conservación de los fármacos antirretrovirales

EFEECTO ADVERSO	SÍNTOMAS	RECOMENDACIONES	OBSERVACIONES
Síndrome pseudogripal	Fiebre, escalofríos, fatiga y dolor muscular y de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar la inyección en las últimas horas del día o en fin de semana para que los síntomas se atenúen y no interfieran en las actividades cotidianas - Beber abundante agua, zumos y bebidas isotónicas - En ocasiones el médico puede recomendar la administración de paracetamol en dosis fraccionadas 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción adversa debida a Peg-IFN α-2b - Aparece a las pocas horas de su administración - Suele desaparecer a las 2-3 semanas de tratamiento
Alteraciones gastrointestinales	Náuseas, vómitos, pérdida de apetito, etc.	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentar la ingesta de líquidos fuera de las comidas - Evitar comidas especiadas y grasas - Realizar comidas frecuentes en pequeñas cantidades - Si hay diarreas: dieta astringente 	
Problemas dentales y bucales	Sequedad de boca y sangrado de encías	<ul style="list-style-type: none"> - Cepillar bien los dientes 2 veces/día - Utilizar un cepillo dental suave 	Revisiones periódicas dentales para evitar complicaciones
Problemas oculares	Picor e irritación de las mucosas	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar lavados con suero fisiológico 	Si empieza a notar visión borrosa o pérdida de visión, acudir al especialista
Alteraciones dermatológicas y del cabello	Picor, sequedad, erupciones en la piel y caída del cabello	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar jabón y champú suaves - Emplear cremas hidratantes - Ducharse con agua tibia en lugar de caliente 	Proteger la piel del sol para evitar posibles reacciones de fotosensibilidad
Alteraciones psiquiátricas	Depresión, irritabilidad, insomnio y cambios de humor	<ul style="list-style-type: none"> - Si hay insomnio: medidas higiénicas del sueño 	Los niños y adolescentes son propensos a desarrollar depresión; acudir al especialista si aparecen algunos de los síntomas
Alteraciones endocrinas	Hipotiroidismo e hipertiroidismo		Mediante controles analíticos rutinarios el médico valora la necesidad de disminuir la dosis de alguno de los fármacos o discontinuar el tratamiento
Alteraciones hematológicas	Neutropenia, trombocitopenia y anemia		Mediante controles analíticos rutinarios el médico valora la necesidad de disminuir la dosis de alguno de los fármacos o discontinuar el tratamiento

Tabla 7. Manejo de los efectos adversos en pacientes que reciben tratamiento combinado

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS INTERFERÓN α -2b

Ver el manejo de los efectos adversos del síndrome pseudogripal en la tabla 7.

ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS/NUCLEÓSIDOS

La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave. Es necesario advertir al paciente de que ante la presencia de síntomas como sensación de malestar y mareo, náuseas y vómitos, debilidad o dificultad para respirar contacte con su médico inmediatamente.

FÁRMACO Y PRESENTACIONES	ADMINISTRACIÓN	ALIMENTOS	CONSERVACIÓN	OTROS
Lamivudina: - Comprimidos recubiertos con película: 100 mg - Solución oral: 5 mg/ml	El comprimido se debe tragar entero con agua Dosificar la solución oral con jeringa	Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente Desechar la solución a los 30 días de su apertura	La solución oral contiene sacarosa (4 g/20 ml) Sabor artificial a fresa y plátano
Adefovir: comprimidos de 10 mg Telbivudina: - Comprimidos recubiertos con película: 600 mg - Solución oral: 20 mg/ml	Los comprimidos se pueden triturar y dispersar en agua Dosificar la solución oral con jeringa	Administrar con o sin alimentos Administrar con o sin alimentos	Temperatura ambiente Temperatura ambiente Desechar la solución a los 60 días de su apertura	Contiene lactosa Sabor artificial a fruta de la pasión La solución oral contiene 4.7 mg de sodio/30 ml (debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio)
Tenofovir: comprimidos recubiertos con película de 245 mg	Los comprimidos se pueden triturar y deshacer en al menos 100 ml de agua o zumo de naranja o uva	Administrar con alimentos	Temperatura ambiente	
Entecavir: comprimidos recubiertos con película de 0,5 y 1 mg	Solución oral no comercializada	Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: con o sin alimentos Pacientes resistentes a la lamivudina: en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida)	Temperatura ambiente	Contiene lactosa

Tabla 8. Recomendaciones sobre administración y conservación de los análogos de nucleótidos y nucleósidos en la hepatitis B

BIBLIOGRAFÍA

1. **Duliege AM, Messiah A, Blanche S, Tardieu M, Griscelli C, Spira A.** Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory test on the bimodal progresion of the disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11: 630-5.
2. **Moreno Pérez D, Mellado Peña MJ, Ramos Amador JT.** *Infectología pediátrica. Guía de actuación diagnóstica-terapéutica.* Edika Med: Barcelona; 2007.
3. **Centers for Disease Control and Prevention.** 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWRRep* 1994; 43 (RR-12): 1-10.
4. **Marón G, Gaur AH, Flynn PM.** Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Infants and Children. *Pediatric Infect Dis.* 2010; 29: 360-3.
5. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2010; p. 1-219. [Acceso el 8 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/>.
6. **Welch S, Sharland M, Lyall EG, Tudor-Williams G, Tudor-Williams G, Niehues T, et al.** PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med.* 2009; 10: 591-613.
7. **Centro de Información online de Medicamentos.** [Base de datos en internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Madrid. [Acceso en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
8. **Centro de Información online de Medicamentos.** [Base de datos en internet]. Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios relativa a la restricción de la indicación de Zerit® (estavudina) debido a sus efectos adversos potencialmente graves. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Madrid. [Acceso el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>.
9. **Real Decreto 1015/2009,** de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *BOE n.º 174* (20 de julio de 2009).
10. **McKeage K, Scott LJ.** Darunavir: In treatment-experienced pediatric patients with HIV-1 infection. *Pediatric Drugs.* 2010; 12: 123-31.
11. **Soler Palacín P, Martín Nadal A, Marot Hernando M.** Antiretrovirales. En: Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. *Guía de antiinfecciosos en pediatría 2010.* 7.ª ed. Barcelona; 2010. p. 185-229.
12. **Long SS, Pickering LK, Prober CG.** *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* 3.ª ed. Churchill Livingstone: Filadelfia; 2008.
13. **American Academy of Pediatrics.** *Red Book: 2009 report or the Committee Infectious Diseases.* 28.ª ed. 2009. p. 357-60.
14. **Sociedad Española de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición Pediátrica y Asociación Española de Pediatría.** *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.* [Internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2010. [Acceso en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es>.
15. **Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, et al.** Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gast and Nut.* 2010; 50: 123-31.
16. **Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines.** Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1349-51.
17. **Jara P.** Avances en hepatitis B y hepatitis C. *Rev Esp Pediatr.* 2010; 66 (Supl. 2): 153-8.
18. **Di Marco V.** Chronic hepatitis C in children is a mild and curable liver disease. *Digest and Liver Dis.* 2010; 43: 266-7.
19. **Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al.** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010; 52: 827-31.
20. **Jara P, Hierro L, De la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, et al.** Efficacy and safety of peginterferon- α 2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 142-8.
21. **McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al.** Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1827-38.
22. **Kwo P, Lawitz E, Malone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, et al.** HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginteron/ribavirin in treatment naïve subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009; 1: 54.
23. **Neumann AU, Pianko S, Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Mishan M, et al.** Positive and negative prediction of sustained virologic response at weeks 2 and 4 of treatment with albinterferon alfa-2b or peginterferon alfa-2a in treatment-naïve patients with genotype 1, chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009; 51: 21-8.

24. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461: 399-401.
25. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuuru K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated nterferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009; 41: 1105-9.
26. Bower WA, Finelly L, Goldstein ST. Hepatitis B and hepatitis D viruses. En: Long SS. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 3.^a ed. Churchill Livingstone: Filadelfia; 2008. p. 1062-71.
27. Lok ASF, Mc Mahon BJ. AASLD practice guidelines. *Chronic hepatitis B: update 2009*. *Hepatology*. 2009; 50: 1-36.
28. Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, González-Peralta RP, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 399-404.
29. Sharma P, Varman M, Kessler AT, Kourtis AP, Sharma S. *Pediatric hepatitis B*. [Internet]. 2010. [Acceso en marzo de 2011]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/964662-overview>.
30. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1706-13.
31. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatol*. 2006; 43: 225-32.
32. D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined Lamivudine/interferon alpha treatment in immune tolerant children perinatally infected with Hepatitis B; a pilot study. *J Pediatr*. 2006; 148: 228-33.
33. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B*. *J Hepatol*. 2009; 50: 227-42.
34. Kurbegov AC, Sokol RJ. Hepatitis B therapy in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 3: 39-49.
35. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Febrero 2008. Disponible en: www.msc.es.
36. Barrueco N, Castillo I, Ais A, Martínez C, Sanjurjo M. Programa de atención farmacéutica a pacientes pediátricos en tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2005; 29: 367-74.
37. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. 1997; 11: 1665-70.
38. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Roby G, Zeichner S, et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 61-7.

Isabel Muñoz Castillo, Virginia Henares López y M.^o de los Ángeles Rosado Souviron

Introducción	493	Tratamiento	498
Marco legal	494	Manejo de la afectación respiratoria	498
Fisiopatología, manifestaciones clínicas y complicaciones	494	Manejo de la afectación gastrointestinal	500
Manifestaciones clínicas del aparato respiratorio	494	Nuevas opciones terapéuticas	501
Manifestaciones clínicas del aparato digestivo	495	Aspectos nutricionales	501
Diagnóstico y exámenes complementarios	496	Recomendaciones dietéticas	502
Test del sudor	496	Nutrición artificial	505
Mutaciones	496	Fármacos relacionados	506
Diferencia potencial nasal	497	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	506
Otras pruebas/determinaciones auxiliares	497	Antibióticos intravenosos	507
Cribado prenatal y neonatal	497	Aerosolterapia	507
Seguimiento	497	Suero salino hipertónico inhalado	507
		Atención farmacéutica en aspectos nutricionales	507
		Bibliografía	510

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) o mucoviscidosis es una enfermedad metabólica hereditaria con el rasgo genético autosómico recesivo. Se produce como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), lo que da lugar a un defecto en el transporte de iones cloro, que provoca que los pacientes tengan un sudor característicamente salado. Como curiosidad y relacionado con esto, antiguamente, en determinadas regiones del centro y norte de Europa, existía el dicho: "pobre niño aquel al que al besarle su frente sabe a sal, un embrujo pesa sobre él y no tardará en morir".

Asimismo, dicha mutación conduce a una deshidratación de las secreciones del tracto respiratorio, pancreáticas, hepáticas, intestinales y genitourinarias, que aumentan su viscosidad. Como consecuencia de estas alteraciones las principales manifestaciones clínicas se producen a nivel respiratorio y gastrointestinal.

La mayor prevalencia se da en la raza caucásica. La proporción es de 1:3.000 caucásicos,

1:9.200 hispanos, 1:10.900 nativos americanos, 1:15.000 afroamericanos y 1:30.000 estadounidenses de origen asiático (1). En España se estima una frecuencia que oscila entre 1:2.810 y 1:3.743 recién nacidos (2).

La frecuencia de individuos portadores en la población general oscila entre 1/25 y 1/30 y el riesgo de recurrencia en cada gestación es del 25% en mujeres homocigotas (3).

Aunque durante mucho tiempo se consideró una enfermedad exclusivamente pediátrica, actualmente se ve que su presentación se puede dar en cualquier estadio, desde el nivel prenatal hasta edades avanzadas, y las complejidades del manejo abarcan la mayoría de los sistemas orgánicos. Por tanto, los pacientes deben controlarse preferentemente en unidades especializadas integradas por equipos multidisciplinarios y con protocolos específicos de seguimiento clínico.

Los avances en el tratamiento en las últimas décadas han mejorado la supervivencia y el pronóstico de estos pacientes a más de

36 años (4) e incluso se estima que muchos sobrevivirán, alcanzando en algunos casos los 50 años o más (2).

MARCO LEGAL

Los servicios de farmacia han ido asumiendo las dispensaciones a pacientes ambulatorios en los últimos años, actividad que en poco tiempo ha sufrido un gran incremento.

El Sistema Nacional de Salud y las comunidades autónomas, con competencias transferidas en materia sanitaria, han ido emitiendo disposiciones en relación con la dispensación de medicamentos en los hospitales.

Así, el Servicio Andaluz de Salud, dadas las características especiales referentes al tratamiento de estos pacientes y siendo necesarios unos especiales vigilancia, supervisión y control por parte de un equipo multidisciplinar, a través de la Circular 20/1988, de 19 de julio, estableció que los Servicios de Farmacia se encargarían de la dispensación de los productos terapéuticos que estos pacientes necesitan durante la totalidad del proceso de tratamiento, de acuerdo con las indicaciones clínicas del médico responsable.

Otra disposición posterior referente a la dispensación hospitalaria a pacientes con esta patología es la Circular 8/1991, del Insalud, de 23 de abril, donde se adjudicó a los Servicios de Farmacia Hospitalaria la dispensación de medicamentos a los pacientes hemofílicos con marcadores de VIH positivos y a los pacientes de FQ.

Por ello, actualmente en los Servicios de Farmacia hospitalarios se dispensa la totalidad de medicamentos que necesitan estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

La enfermedad la causan mutaciones de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 que fue identificado en 1989 y codifica la proteína CFTR, formada por 1.480 ami-

noácidos. La función reducida o ausente de esta proteína ocasiona una alteración del transporte de sodio y cloro en las células secretoras epiteliales, dando lugar a la producción de un moco anómalo y espeso en todos los órganos, especialmente en los pulmones (causa más frecuente de morbimortalidad a consecuencia de las infecciones respiratorias), pero también en páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y conductos deferentes en los varones, interfiriendo en su funcionamiento.

Se han identificado hasta el momento unas 1.600 mutaciones de dicho gen, entre las que destaca una mucho más prevalente que el resto, ya que está presente en casi el 75% de todos los pacientes a nivel mundial (alrededor del 70% en las poblaciones de origen europeo y aproximadamente un 53% en España) (3). Se le llama "Delta F.508" porque se expresa por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 (5).

En cuanto a la frecuencia de aparición de mutaciones más predominantes, España posee una de las poblaciones con la heterogeneidad más elevada, mostrando claras diferencias entre el sur, el norte y el área mediterránea (3).

Manifestaciones clínicas del aparato respiratorio

Al nacer los pacientes con FQ presentan los pulmones histológicamente normales pero es frecuente que en algunos ya en los primeros meses de vida aparezcan tos seca y dificultad respiratoria, consideradas como bronquitis recidivantes o bronquiolitis.

En la edad preescolar o escolar se presentan infecciones respiratorias recurrentes y tos crónica productiva con expectoración purulenta o con asma bronquial y más tarde aparecen neumonías de repetición o bronquitis crónica progresiva con bronquiectasias que van evolucionando a una insuficiencia respiratoria (6).

La sobreinfección pulmonar es una constante en la trayectoria de la FQ y presenta una clara distribución de los gérmenes según la edad. Al

principio es más frecuente la presencia de *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, mientras que más tarde prácticamente todos los pacientes presentan colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que les lleva a un deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar. Se ha comprobado que en estos pacientes existe mayor adherencia de *P. aeruginosa* a las células epiteliales del pulmón, ya que producen una matriz (alginato) que les facilita formar colonias y al mismo tiempo actúa como barrera que impide a los antibióticos alcanzar concentraciones adecuadas.

Las principales complicaciones que se presentan a nivel respiratorio son:

- Neumotórax: presenta una incidencia en estos pacientes del 3 al 19% (6), resulta más frecuente en adultos y es generalmente un signo de mal pronóstico.
- Hemoptisis: la leve o esputo hemoptoico (< 30 ml/día) es rara en niños pequeños pero común en adolescentes; suele ir asociada a exacerbaciones pulmonares y se controla con el tratamiento de la infección respiratoria subyacente. La hemoptisis masiva (240-300 ml en 24 horas) se asocia a una mortalidad del 50-85% pero su frecuencia resulta mucho menor (el 1% de los enfermos puede presentar un episodio al año) (6).
- Atelectasias: se presenta en el 5-10% de los pacientes, pero es más frecuente en adultos (6).
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica: aparece en el 2-8% de los pacientes (más desde los 6 años). Sucede por respuesta inmune contra antígenos de *A. fumigatus*, colonizador del árbol bronquial, lo que causa sibilancias, disnea, infiltrados pulmonares, bronquiectasias y fibrosis (7).

Manifestaciones clínicas del aparato digestivo

En la FQ se ven alteradas las funciones principales de digestión, absorción y motilidad, ya

que afecta a todos los órganos abdominales con función secretora.

A NIVEL PANCREÁTICO

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

Presente en el 85-90% de los pacientes con FQ de raza blanca (sólo un 14% en los diagnosticados en la edad adulta) (8), se manifiesta con abundantes deposiciones de olor fétido y aspecto aceitoso por su alto contenido graso. Aparece también déficit de vitaminas liposolubles y a veces prolapso rectal.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA ENDOCRINA

Suele ser una manifestación más tardía y se da principalmente asociada con la insuficiencia exocrina, sobre todo en los casos de portadores de mutaciones más graves. La diabetes mellitus que aparece en estos pacientes no se puede clasificar en ninguno de los tipos clásicos, 1 o 2, sino que se suele denominar "diabetes mellitus relacionada con la FQ". Raramente conduce a cetoacidosis, por lo que suele ser asintomática en una proporción importante de los casos en el momento del diagnóstico (8).

A NIVEL HEPATOBILIAR

La patología más frecuente es la cirrosis biliar focal, presente en un tercio de los pacientes y cuya incidencia se incrementa en la niñez tardía hasta la adolescencia; aparece raramente tras los 18 años (9).

OTRAS ALTERACIONES DIGESTIVAS

Aproximadamente el 10% de los pacientes nace con íleo meconial, obstrucción intestinal secundaria al espesamiento del meconio en el íleon terminal y que se considera signo patognomónico de FQ (10).

También se da una prevalencia aumentada de reflujo gastroesofágico, pirosis, dispepsia y en niños mayores o adolescentes una elevada incidencia de esofagitis grave.

Las principales complicaciones que se presentan a nivel digestivo son:

- Pancreatitis: suele ser relativamente frecuente en pacientes suficientes pancreáticos (10%) (10) pero rara en aquellos con insuficiencia pancreática.
- Colonopatía fibrosante: se asocia normalmente a una ingesta excesiva de enzimas pancreáticas, aunque los laxantes también pueden suponer un factor de riesgo. Se presenta como una obstrucción intestinal que puede asociarse a diarrea sanguinolenta o a ascitis quilosa (11).
- Enfermedad hepática: su incidencia aumenta desde la niñez tardía hasta la adolescencia. Puede aparecer colestasis neonatal (suele ser un signo precoz de FQ), esteatosis hepática (67% de los pacientes) (8), cirrosis y a nivel biliar microlitiasis, dilatación vesicular, colelitiasis y colangiocarcinoma (11).

DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Según una revisión del Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (7) en 2009 basada en el consenso europeo de FQ (12) de 2006, se debe distinguir entre FQ "clásica" y "no clásica o atípica"; además, establece su diagnóstico cuando se dan las siguientes situaciones:

1. Uno o más rasgos fenotípicos característicos (4):
 - Enfermedad sinopulmonar crónica (colonización de patógenos típicos de FQ, tos crónica con esputo, alteraciones persistentes en placas de tórax, obstrucción de las vías aéreas y dedos en palillo de tambor).
 - Alteraciones gastrointestinales y nutricionales.
 - Síndromes de pérdida de sal.
 - Alteraciones genitales en varones (azoospermia obstructiva).
2. Historia familiar de la enfermedad (hermano con FQ confirmada).

3. Cribado neonatal positivo.

Además, deben mostrar evidencia de disfunción de CFTR mediante:

- a) Concentración de cloro en el sudor (elevada en dos o más ocasiones en la "FQ clásica" o resultado *borderline* en la "no clásica").
- b) Identificación de dos mutaciones causantes de la enfermedad (no clásica).
- c) Diferencia de potencial nasal anormal (no clásica).

Test del sudor

La determinación cuantitativa de electrolitos en la secreción sudoral, en concreto de cloruro por ser el electrolito principalmente afectado, continúa siendo la prueba de laboratorio más importante para confirmar o descartar la sospecha clínica de la enfermedad (4):

- Test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT): actualmente es la única prueba aceptada para confirmar el diagnóstico. Consiste en la administración transdérmica de pilocarpina para estimular la secreción de las glándulas sudoríparas, seguido de la recogida y cuantificación del sudor (7).
- Otros métodos: destacan los colorimétricos, la potenciometría indirecta o la medida de la conductividad eléctrica del sudor, aunque no están adecuadamente validados para análisis de muestras del sudor (7).

Mutaciones

Constituyen el complemento necesario al test del sudor. Existen *kits* comerciales que utilizan los laboratorios de diagnóstico molecular mediante los que se realiza un análisis de las mutaciones más frecuentes (6).

Se suele realizar a pacientes con resultados en el test del sudor intermedio o positivo (1). El análisis del ADN puede confirmar el diagnóstico si se encuentran dos mutaciones pero no

excluirlo. Este análisis también puede usarse para la detección de portadores de la enfermedad.

Diferencia de potencial nasal

En estos pacientes la diferencia de potencial nasal está elevada más del doble que en la persona sana (un valor inferior a -40 mV se considera patológico). Para la determinación se suele emplear amilorida, isoprenalina o fenoterol (13).

Este método está restringido a pacientes en los que existen dificultades diagnósticas en la prueba del sudor y/o en el estudio genético.

Otras pruebas/determinaciones auxiliares

FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Se suele determinar las grasas y el nitrógeno en las heces (de 72 horas) junto con la estimación concomitante de la ingesta. También se realiza la determinación en las heces de quimiotripsina y elastasa (9). Estas pruebas se hacen normalmente con menos frecuencia por ser incómodas, por el tiempo y por el coste que implican.

TEST DE FUNCIÓN PULMONAR

Sobre patógenos relacionados con la FQ se realizan lavado broncoalveolar, test de discinesia ciliar y determinación de inmunodeficiencia a (1).

Cribado prenatal y neonatal

PRENATAL

El objetivo es identificar a parejas en riesgo de tener hijos con FQ. El resultado del cribado puede utilizarse para prevenir el nacimiento de un niño afectado o para mejorar el pronóstico en caso del nacimiento (14).

NEONATAL

Se sabe que el diagnóstico precoz de FQ mejora su pronóstico. La primera prueba que se realiza en la mayoría de los programas de cribado neonatal es la determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) (elevada en recién nacidos con FQ), empleando una muestra de sangre del

talón (7). Debido a que estas concentraciones pueden ser elevadas también en niños sanos, se hace también un análisis genético de las mutaciones más frecuentes en la población de la que procede el individuo (12).

Otros marcadores bioquímicos que se pueden utilizar en el cribado son albúmina meconial, prueba del sudor y determinación de enzimas en el líquido amniótico (actualmente ha sido desplazada por los diagnósticos genéticos) (2).

SEGUIMIENTO

La periodicidad recomendada en las visitas de seguimiento es de 1 vez/mes en el primer año de vida, posteriormente c/2 meses y en los pacientes mayores de 6 años y estables c/3 meses. Debe basarse en:

- Clínica: se han de analizar signos o síntomas indicadores de exacerbación pulmonar, así como de insuficiencia respiratoria (tiraje, tórax abombado, cianosis, cifosis y acropaquia o dedos en palillo de tambor), malabsorción, déficit nutricional y cumplimiento farmacológico (7). Existen métodos para valorar la evolución clínica y funcional de estos pacientes.
- Pruebas de imagen: la más empleada es la radiografía de tórax, aunque la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) pone de manifiesto cambios radiológicos más precozmente y con mayor precisión (7). Se aconseja su realización en cuanto se diagnostique al paciente y posteriormente cada 6 meses-1 año o ante la sospecha de una exacerbación infecciosa (11).
- Microbiología: debe realizarse en cada visita y en las reagudizaciones respiratorias mediante cultivo de esputo. En los pacientes incapaces de expectorar se practica un frotis faríngeo con tos inducida, aspirado nasofaríngeo o esputo inducido (7).
- Función pulmonar y gases sanguíneos: se realiza un estudio funcional respiratorio o

espirometría en cada consulta en los pacientes mayores de 6 años (11). Existe una clara relación entre el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) y la clínica, progresión y mortalidad de la enfermedad. Al ir avanzando la enfermedad disminuye la presión arterial de oxígeno y aumenta la de dióxido de carbono, por lo que hay que medir la saturación arterial de oxígeno en reposo y, si es necesario, durante el ejercicio (7).

- Estado nutricional: se debe llevar a cabo un seguimiento detallado de la dieta habitual, anualmente en los pacientes estables y siempre que se dé pérdida de peso, fracaso del crecimiento o empeoramiento clínico.

TRATAMIENTO

Dado que la FQ es una enfermedad multisistémica, se debe contemplar su tratamiento de una forma integral con objeto de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Actualmente se aconseja que se traten en unidades especializadas, con equipos multidisciplinares formados por profesionales entrenados en el diagnóstico y seguimiento de esta patología.

El tratamiento se ha de instaurar lo más precozmente posible y se ha de hacer un seguimiento adecuado del paciente y de su sintomatología.

Manejo de la afectación respiratoria

ANTIBIÓTICOS

El tratamiento antibiótico constituye un elemento esencial, aunque por las características de estos pacientes en la mayoría de los casos sólo se consigue controlar el crecimiento de los gérmenes, pero no erradicarlos (5, 7).

Durante el seguimiento resulta fundamental hacer cultivos de esputo para identificar el microorganismo y seleccionar el antibiótico adecuado que, posteriormente y dependiendo de la situación clínica del paciente, se administrará por vía oral, inhalada o intravenosa.

Dado que los pacientes de FQ presentan una farmacocinética diferente, principalmente con los aminoglucósidos y los β -lactámicos, se deben utilizar dosis más altas de ellos y hacer seguimiento de sus niveles plasmáticos para evitar problemas de ototoxicidad o neurotoxicidad.

Ya se ha comentado que en las etapas iniciales de la enfermedad los microorganismos mayormente implicados son *S. aureus* o *H. influenzae*. Actualmente en la mayoría de los centros se tratan sólo las exacerbaciones agudas y según antibiograma.

Posteriormente, casi todos los pacientes presentan colonización por *P. aeruginosa*. Debido al papel fundamental de este patógeno en la FQ, se distingue en su tratamiento la siguiente pauta:

- Actitud ante la colonización en la fase inicial:
 - En cuanto se detecta una colonización por *P. aeruginosa*, aunque no vaya acompañada de sintomatología, se recomienda iniciar tratamiento con ciprofloxacino (15-20 mg/kg/12 horas v.o.) durante 3 semanas más un antibiótico vía inhalada (tobramicina o colistina).
 - Si pasado 1 mes el cultivo sigue siendo positivo, se administra un segundo ciclo de ciprofloxacino v.o. de 21 a 30 días y se continúa con el antibiótico por vía inhalatoria.
 - Si transcurridos 1-2 meses más el cultivo sigue siendo positivo se pasa a la administración i.v. durante 14 días y se considera que existe una colonización crónica.
- Actitud ante la colonización crónica en la fase estable:
 - El objetivo principal en esta fase es mantener la estabilidad, tratando de evitar exacerbaciones y pérdida de función pulmonar.

- Una modalidad de tratamiento de mantenimiento consiste en pautas programadas de antibiótico i.v. c/3-4 meses, que se administran al paciente aunque su situación clínica se encuentre estabilizada. Se trata de ciclos de 14 a 21 días combinando generalmente un β -lactámico y un aminoglucósido. Cada vez con más frecuencia estos ciclos i.v. los aplican el paciente o el familiar en su domicilio.
- Otra posibilidad consiste en la administración de antibióticos por vía inhalatoria diariamente mientras persista la colonización bacteriana.
- Actitud ante la exacerbación de la infección pulmonar:
 - Leve o moderada: se inicia tratamiento v.o., generalmente una quinolona (ciprofloxacino o moxifloxacino) o trimetoprim-sulfametoxazol.
 - Moderada-grave: se utiliza i.v. la combinación de dos antibióticos a altas dosis: un β -lactámico (ceftazidima o meropenem o imipenem en caso de resistencia) y un aminoglucósido.
- El suero salino hipertónico al 7% inhalado se utiliza para aumentar la hidratación de la vía aérea y conseguir un mayor aclaramiento mucociliar. Se recomienda precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial.
- En cuanto a los mucolíticos tradicionales, como la N-acetilcisteína, no han demostrado ser útiles en pacientes con FQ por vía oral o inhalada.

ANTIINFLAMATORIOS

El tratamiento con corticoides orales ha mostrado beneficios pero sus importantes efectos secundarios limitan su uso a largo plazo. Se pueden emplear puntualmente en exacerbaciones agudas a dosis de 1 mg/kg/día y en pautas cortas. Respecto a los corticoides por vía inhalada, no han demostrado beneficios a largo plazo, por lo que sólo se utilizan en pacientes con FQ y clínica de asma (7).

En cuanto a los antiinflamatorios no esteroideos, el ibuprofeno a dosis altas ha demostrado mejorar la función pulmonar, sobre todo en niños de 5 a 13 años, pero falta por aclarar sus efectos gastrolesivos a largo plazo (6).

Cada vez es más frecuente, debido al aumento de la esperanza de vida, que aparezcan infecciones por otros microorganismos que en muchos casos son multirresistentes (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans*, *S. aureus* resistente a meticilina, etc.), así como por *Aspergillus* spp, *Candida* y micobacterias atípicas.

AGENTES QUE ALTERAN LAS PROPIEDADES DEL ESPUTO

Son los siguientes:

- La DNasa recombinante humana reduce la viscoelasticidad del esputo purulento al hidrolizar el ADN extracelular procedente de la destrucción de neutrófilos y bacterias, facilitando así su eliminación.

Los macrólidos, principalmente la azitromicina, poseen una actividad inmunomoduladora que puede disminuir el número de exacerbaciones pulmonares en pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa*.

BRONCODILADORES

El uso de los inhalados (β -adrenérgicos y anticolinérgicos) es controvertido pero en general se recomiendan si se consigue una mejoría clínica o funcional.

FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

Su objetivo es limpiar las vías respiratorias de secreciones espesas y viscosas que contienen altas concentraciones de bacterias y citocinas. La técnica que se usa se selecciona basándose en la edad y las características del paciente.

El ejercicio físico resulta también muy importante ya que favorece la limpieza de las vías aéreas, mejora los parámetros cardiovasculares y proporciona bienestar psicológico. Se recomienda la práctica de un ejercicio aeróbico regular.

TRASPLANTE DE PULMÓN

Los pacientes de FQ con enfermedad pulmonar clínica y funcionalmente grave que presentan insuficiencia respiratoria irreversible son candidatos para un trasplante pulmonar, siempre que el resto de sus órganos vitales funcione adecuadamente y presenten un perfil psicosocial estable.

A nivel internacional supone el 55% del total de trasplantes en niños entre 6 y 11 años y el 69% entre los de 12 y 17 años (7).

En el período de mantenimiento postrasplante se suele emplear una combinación de fármacos que actúen a distintos niveles sobre la activación de los linfocitos T, de modo que se consiga la inmunosupresión. Normalmente se utiliza un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un fármaco antimetabolito (azatioprina, micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico) y corticoides (15). Actualmente el uso de tacrolimus, azatioprina, micofenolato y ácido micofenólico en esta indicación no aparece recogido en ficha técnica.

Manejo de la afectación gastrointestinal

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

EXOCRINA

El tratamiento con enzimas pancreáticas mejora la absorción de grasas, si bien esto no significa que se recupere la situación normal (9):

Enzimas pancreáticas: lipasa, amilasa y proteasa

La finalidad es controlar la sintomatología para mejorar la esteatorrea. Para la dosificación el método más práctico está en función del peso del paciente, aunque el cálculo basado en la grasa ingerida se considera más correcto (11):

- Lactantes: 2.000-4.000 UI de lipasa c/ 120 ml de fórmula o cada alimentación al

pecho. Los lactantes con alimentación materna deben recibir igual dosis de enzimas que los alimentados con fórmulas artificiales.

- Menores de 4 años: 1.000 UI de lipasa/kg/comida.
- Mayores de 4 años: 500 UI/kg/comida.

Si el cálculo se basa en la grasa ingerida, para todas las edades se establece en una media de 1.800 UI/g de grasa ingerida (entre 500 y 4.000 UI). En promedio, un lactante ingiere 5 g de grasa/kg/día y un adulto 2 g/kg/día. En el caso de comidas pequeñas se da la mitad de la dosis.

La respuesta a la administración de enzimas es muy variable en esta población. Los pacientes que reciben más de 2.500 UI/kg/comida deben ser evaluados. Se recomienda que no se administren dosis mayores a 10.000 UI/kg/comida o 4.000 UI/g de grasa ingerida/día puesto que dosis superiores a las referidas se han asociado a colonopatía fibrosante (8).

En España existen cápsulas con 10.000 UI de lipasa, 8.000 UI de amilasa (α) y 600 UI de proteasa.

Para disminuir la hiperacidez gástrica y el déficit en la excreción de sales biliares en los pacientes con elevado requerimiento enzimático se puede recomendar la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP), anti-histamínicos H_2 y ácido ursodesoxicólico (11).

ENDOCRINA

En principio debe prevalecer el empleo de los hidratos de carbono (HC) complejos, especialmente si el paciente tiene apetito. En situaciones de anorexia se pueden utilizar azúcares simples adecuando la medicación hipoglucemiante a la ingesta (9).

El tratamiento de la diabetes en pacientes con FQ es la insulina. La mayoría la requiere para las comidas y durante la noche a muy bajas

dosis; se utiliza normalmente insulina retardada o análogos lentos mezclada con ultrarrápida (8).

Parece que la adición precoz de insulina, en concreto glargina, puede detener el deterioro general y las complicaciones a largo plazo no relacionadas con exacerbaciones respiratorias (8). No existe evidencia acerca de la utilidad de los antidiabéticos orales en estos pacientes (16).

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El tratamiento consiste en agentes procinéticos, antihistamínicos H₂ e IBP. En caso de necesitar formas farmacéuticas líquidas de anti-H₂ o IBP se requiere emplear preparados oficinales, ya que no se encuentran comercializados.

AFECTACIÓN HEPATOBILIAR

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico a dosis elevadas (20 mg/kg/día) parece mejorar los niveles de transaminasas, la histología, la excreción biliar y el patrón alterado de ácidos grasos (8). No existen presentaciones líquidas comercializadas con este fármaco, por lo que si es necesario se elaboran preparados oficinales con este principio activo.

Nuevas opciones terapéuticas

Son las siguientes (17):

- Terapia génica: se basa en el desarrollo de vectores que conduzcan a la producción de un gen normal CFTR. Utiliza liposomas para la transferencia de plásmidos con ADN de CFTR funcional al epitelio respiratorio.
- Corrección de las alteraciones iónicas provocadas por la disfunción de CFTR:
 - Activación de canales alternativos de cloro: canales de calcio. Entre los fármacos en investigación se encuentran el defunisol y el lancovutide.
 - Inhibición de una excesiva absorción de sodio por la vía aérea producida por la ex-

cesiva activación de un canal de sodio epitelial, lo que produce deshidratación celular: se han realizado ensayos con amilorida pero no ha mostrado beneficios. Otras moléculas en investigación son las QAU145 y GS9411.

- Promoción del aclaramiento de las secreciones respiratorias: mediante agentes osmóticos, como manitol o xilitol, que actúen en la superficie de las vías aéreas y atraigan líquido hacia ésta.
- Antibióticos inhalados en aerosol: ciprofloxacino, fosfomicina y tobramicina combinadas, levofloxacino, amikacina liposomal o tobramicina en polvo.
- Tratamiento con anticuerpos antipseudomonas.
- Terapia antiinflamatoria:
 - Inhibidores del receptor de quimiocinas CXCR2: SB-656933 y SB-656933.
 - N-acetilcisteína oral y glutatión inhalado: debido a la disminución de radicales libres y del daño oxidativo a nivel pulmonar.
 - Simvastatina, basándose en las propiedades antiinflamatorias de las estatinas.
- α -1-antitripsina inhalada o su derivado sintético AZD9668: bloqueo de elastasas que destruyen proteínas endógenas implicadas en la función inmune.
- Sildenafil. por su actividad antiinflamatoria podría ser útil en la FQ.

ASPECTOS NUTRICIONALES

La nutrición es un componente fundamental en el manejo de los pacientes con FQ y el estado nutricional se asocia directamente tanto con el estado pulmonar como con la supervivencia (9).

Uno de los factores que influye sobre la desnutrición es la edad al diagnóstico de la enfermedad, ya que la prevalencia resulta notablemente mayor si la FQ se diagnostica en la infancia, puesto que condiciona fenotipos más graves de la enfermedad. Otro parámetro influyente consiste en la realización del cribado neonatal, pues se observa que los pacientes diagnosticados de este modo frente al tradicional presentan mejor estado nutricional durante la infancia y adolescencia e incluso una mejoría de la función pulmonar (8).

En los lactantes se debe prestar especial atención al crecimiento y a las posibles complicaciones metabólicas, como hipoproteinemia, hiponatremia y alcalosis; es importante en este período y especialmente en los 3 primeros meses de vida la monitorización de proteínas plasmáticas y de los electrolitos (11).

Recomendaciones dietéticas

ENERGÍA

Se debe proporcionar del 120 al 150% de las calorías recomendadas para personas sanas de su misma edad, sexo y composición corporal (9).

La lactancia materna se recomienda en la mayoría de los niños como principal fuente nutricional durante el primer año de vida. Normalmente durante el primer año de vida se aconseja un aporte calórico superior a 68 Kcal/100 ml, de modo que se puede suplementar la leche materna o la fórmula láctea con carbohidratos y ácidos grasos (18). Al dejar de amamantar se ha de promover una dieta rica en grasas (19).

HIDRATOS DE CARBONO

Se recomienda un aporte del 40 al 48% del valor calórico total (VCT), con un consumo mayoritario de HC complejos (20).

En lactantes que no progresen adecuadamente se puede valorar el uso de fórmulas sin lactosa o un hidrolizado de proteínas con suplemento de polisacáridos y aceites de cadena media (11).

PROTEÍNAS

Se recomienda un aporte del 15 al 20% del VCT, correspondiendo al menos dos tercios a proteínas de alto valor biológico (20).

Los 2 primeros años de vida son una etapa de crecimiento rápido y las pérdidas proteicas suelen resultar importantes, por lo que el aporte proteico debe evaluarse cuidadosamente (21).

LÍPIDOS

Se recomienda un aporte del 35 al 40% del VCT repartido como (9):

- Menos del 10% de ácidos grasos saturados (AGS).
- Menos del 10% de ácidos grasos poliinsaturados (AGP).
- Menos del 1% de ácidos grasos trans.
- El resto de ácidos grasos monoinsaturados (AGM).

En el caso de intestino corto, esteatorrea o colestasis puede ser útil la adición de triglicéridos (TG) de cadena media, que no necesitan enzimas pancreáticas ni sales biliares para su absorción. La administración debe comenzar con 1 ml/kg/día e ir aumentando hasta 4 ml/kg/día en lactantes (22).

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES (AGE)

En los pacientes con FQ suele ser frecuente el descenso de los niveles de AGE (derivados del ácido linolénico o serie omega 3: ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA] y los derivados del ácido linoleico o serie omega 6: ácido gammalinolénico [GLA]).

El DHA regula la incorporación del ácido araquidónico (AA), proveniente del ácido linoleico, a los fosfolípidos de membrana. Así, el déficit de DHA puede ser uno de los factores que influyan en el incremento de liberación de AA que se observa en el líquido broncoalveolar de

estos pacientes y que provoca mayor inflamación por la consecuente síntesis de eicosanoides (18).

Por tanto, para modular la respuesta proinflamatoria de estos pacientes se propone la suplementación dietética con DHA, EPA y GLA, aunque actualmente no existen recomendaciones basadas en la evidencia (9).

Se pueden utilizar aceites vegetales de lino, soja y pescado azul. Se recomienda la lactancia materna, ya que la leche materna contiene DHA (18). La ingesta elevada de aceite de pescado (rico en EPA y DHA) puede reducir la liberación de leucotrienos proinflamatorios, mejorando la función pulmonar (22).

FIBRA

Debe ser la misma que la recomendada para la población en general (g de fibra/día = edad en valor absoluto +5-10) (20).

VITAMINAS

LIPOSOLUBLES

Todos los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina deben recibir suplementos de vitaminas liposolubles A, D y E. La dosis que se ha de administrar se ajusta en función de los niveles plasmáticos (deben medirse al menos anualmente), y de los cambios de tratamiento de suplementación y de la malabsorción.

Vitamina A

Su importancia radica en el mantenimiento de la integridad celular, la influencia sobre el crecimiento, la función inmune y la visión (23).

Los niveles séricos de vitamina A están inversamente relacionados con ciertos reactantes de fase aguda, por lo que resulta importante verificar si los bajos niveles son secundarios a procesos inflamatorios o a un escaso aporte nutricional (24).

Los β -carotenos son precursores de la vitamina A con función antioxidante, cuyo suplemento puede ser importante en la FQ, ya que

se han observado bajos niveles en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática (18).

En España existen preparados comercializados de cápsulas blandas con 50.000 UI de retinol y también presentaciones combinadas con otras vitaminas.

Vitamina D

Actúa aumentando la absorción del calcio. Su déficit se ha demostrado en casos con escasa exposición solar (necesaria para el paso a la forma activa 1,25-dihidroxicolicalciferol o calcitriol), en dietas no equilibradas, en enfermedad hepatobiliar y en tratamientos prolongados con corticoides (23).

Se puede suministrar en forma de calcifediol, colecalciferol o vitamina D₃ (más frecuentes) o también de ergocalciferol (vitamina D₂, de origen vegetal) e incluso administrar fototerapia (20).

Vitamina E (α -tocoferol)

Es necesaria para un desarrollo normal, la estabilidad de la membrana celular, la prevención de hemólisis y como antioxidante (23). Los pacientes con déficit de esta vitamina presentan mayor riesgo de aparición de anemia hemolítica, degeneración neuromuscular, así como déficit cognitivos y en la visión (18).

Se aconseja ser prudente en su uso por los posibles efectos adversos de altas dosis de vitamina E (mayores de 400 UI) (8).

En España existen comercializadas cápsulas blandas de vitamina E de 50 (50 UI), 200 y 400 mg y también otros preparados en los que está presente esta vitamina en combinación con la A o en complejos polivitamínicos.

Vitamina K

Existe controversia sobre la suplementación con esta vitamina a todos los pacientes. Es obligado su suplemento en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina no controlada, hemoptisis, antibioterapia prolongada y hepatopatía grave o con resecciones colónicas amplias. Las dosis pa-

	VITAMINA A (UI)	VITAMINA E (UI)	VITAMINA D (UI)	VITAMINA K (mg)*
0-12 meses	1.500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 años	5.000	80-150	400-800	0,3-0,5
4-8 años	5.000-10.000	100-200	400-800	0,3-0,5
> 8 años	10.000	200-400	400-800	0,3-0,5

* La administración de vitamina K generalmente se hace 2 veces/semana.

Tabla 1. *Suplementación diaria de vitaminas (18)*

ra normalizar los niveles de protrombina no están bien definidas, pero su empleo a dosis muy elevadas no provoca toxicidad (8).

Las presentaciones comercializadas actualmente son de 10 mg/ml:

- Ampolla de 10 mg (1 ml): v.o. o i.v.
- Ampolla de 2 mg (0,2 ml): es la presentación pediátrica, aunque también se emplea en adultos. v.o., i.v. o i.m. por su pequeño volumen (tabla 1).

HIDROSOLUBLES

No existen recomendaciones específicas acerca de estas vitaminas en pacientes con FQ, tal vez porque existe evidencia que muestra que los pacientes con una dieta equilibrada no desarrollan este déficit, aunque la presencia de ciertas enfermedades, como la insuficiencia renal aguda o hepática, podría provocar su disminución (23). En caso de resección del íleon terminal puede requerirse suplementar con vitamina B₁₂ (100 mcg/mes) (24).

Se administran según las pautas habituales en forma de preparados polivitamínicos.

MINERALES Y ELEMENTOS TRAZA CLORO Y SODIO

Se recomienda un consumo de sal (cloruro sódico) elevado en la dieta (de 2 a 4 mEq de sodio/kg) para evitar alteraciones electrolíticas, ya que en estos pacientes está aumentada su

pérdida a través de la piel (18). Puede ser necesario el suplemento en casos de fiebre, ejercicio intenso, hipersudoración o elevada temperatura ambiental.

Es adecuado incluir sal en la dieta del lactante en las primeras papillas (11).

CALCIO Y MAGNESIO

Son importantes para el mantenimiento óseo. Se precisa el aporte de calcio junto con vitamina D en caso de dieta deficitaria. En pacientes en tratamiento prolongado con aminoglucósidos es recomendable el suplemento con magnesio. También deben ser controlados en estos pacientes los niveles de magnesio en casos de insuficiencia renal, baja densidad ósea o diabetes (23).

CINC

Está implicado en la función pulmonar, la inmunidad y el crecimiento. Su carencia suele provocar falta de apetito, alteraciones del gusto, en el crecimiento y en la función inmune. Estos pacientes presentan mayor tendencia al déficit de cinc debido a procesos de malabsorción y a pérdidas endógenas (23).

El déficit de cinc está relacionado con el estado de la vitamina A, por lo que su suplementación es justificable en pacientes con carencia de esta vitamina (18).

HIERRO

La incidencia de anemia ferropénica oscila del 33% en niños al 74% en adultos con FQ y pue-

de deberse a una deficiencia real de hierro o a una enfermedad crónica. La causa del déficit de hierro puede asociarse a ingesta inadecuada, incremento de las pérdidas gastrointestinales o esputo y a la propia supuración de la enfermedad pulmonar.

Se puede recomendar un aporte de 7 mg/día a partir del cuarto mes (3), aunque existe cierta controversia acerca de la suplementación con hierro, ya que algunos estudios refieren que puede favorecer el crecimiento de ciertas bacterias, entre las que se ha visto implicada *P. aeruginosa* (23).

SELENIO

Se sabe que tiene acción antioxidante, aunque no se ha visto que su suplemento en la dieta muestre alguna eficacia (23).

Nutrición artificial

SUPLEMENTACIÓN ORAL

Con ella se logra incrementar la energía total consumida sin reducir significativamente la ingesta calórica de alimentos. Sin embargo, el empleo de suplementos que aporten gran volumen de alimentos y con poca palatabilidad puede reducir el apetito.

Debe valorarse en casos de infecciones frecuentes, insuficiencia respiratoria, fracasos de desarrollo (percentiles < P25) y nutrición deficiente con disminución del crecimiento o índice peso/talla del 85-90% del peso ideal (21).

Las pautas empleadas normalmente son: en niños de 1 a 3 años 200-400 calorías/día; de 3 a 8 años 400-800 calorías/día y en mayores de 8 años 400-1.000 calorías/día (21).

PREPARADOS COMERCIALIZADOS

Se recomiendan los que aportan alta densidad energética (en fórmulas líquidas de 1,5 a 2 Kcal/ml). Las dietas poliméricas, que proporcionan proteínas enteras, son las de elección. Hasta los 5 años de edad se pueden emplear los preparados pediátricos y a partir de entonces utilizar los preparados para adultos. Tam-

bién existen presentaciones sólidas en forma de barritas con buen sabor y alta densidad energética (21).

En el caso de diabetes existen fórmulas específicas que aportan un elevado contenido lipídico, que oscila entre el 38 y el 50% del VCT (8).

Cuando no se toleran las dietas poliméricas se pueden emplear dietas oligoméricas o excepcionalmente elementales (suelen tener mal sabor), normalmente enriquecidas con TG de cadena media (absorción más fácil, sin necesidad de lipasa o sales biliares) (8). En estos casos se recomienda que inicialmente la administración sea más lenta y progresiva para evitar intolerancias y diarreas.

En el mercado existen dietas específicamente diseñadas para personas con FQ que aportan ácidos grasos de la serie omega 3 y omega 6. Suelen ser hipercalóricas e hiperproteicas y usan proteínas de alto valor biológico.

NUTRICIÓN ENTERAL POR SONDA

Sólo debe utilizarse cuando la administración oral no es posible, ya que se trata de un método invasivo. Debido a que se puede emplear durante largos períodos de tiempo, lo más recomendado es la gastrostomía en lugar de la sonda nasogástrica, ya que supone más complicaciones. Además, se puede usar en menores de 2 años en caso de cortos períodos de tiempo.

Los volúmenes pequeños y más concentrados se toleran mejor que a la inversa (9).

En cuanto a la proporción de nutrientes que se debe emplear, las recomendaciones son similares a la nutrición v.o. (8). Se ha descrito que la absorción de una dieta oligomérica sin aportar enzimas es similar a la de una dieta polimérica con suplemento de lipasas; incluso se ha observado que un ritmo de infusión lento puede favorecer la absorción de dietas poliméricas sin aporte enzimático. Algunos estudios sugieren una dieta hiperproteica, ya que favorece el depósito de proteínas (9).

Se debe vigilar si aparece intolerancia a los HC. Una vez alcanzado el objetivo nutricional, hay que vigilar la glucemia, añadiendo insulina en caso necesario (18). Además, se debe ser cuidadoso con el agregado de HC en las etapas de descompensación respiratoria con tendencia a la retención de CO₂.

En el caso de pacientes descompensados, estos suplementos se han de utilizar durante las 24 horas y emplear sólo por la noche conforme vaya mejorando la capacidad de alimentación.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Sólo está indicada en casos en los que no esté funcionando el tracto gastrointestinal o sea imposible acceder a él y esté indicado el soporte nutricional artificial (9). No existe evidencia que recomiende su empleo durante un tiempo prolongado, aunque tampoco inferior a 1 semana, y debe mantenerse hasta conseguir una adecuada transición a la nutrición enteral.

La glucosa es el HC utilizado en la nutrición parenteral. Para el aporte proteico se usan soluciones de aminoácidos cristalinos. Los lípidos, por su baja osmolaridad, pueden administrarse por vía periférica; se pueden emplear LCT, mezclas físicas de LCT y MCT, soluciones con ácido oleico o mezclas estructuradas que incluyen también omega 3, etc. En cuanto al calcio y el fósforo, su aporte está limitado por su solubilidad, aunque el uso de fuentes orgánicas de fosfato (glicerofosfato sódico) ha permitido mayores aportes con bajo riesgo de precipitación. Además, debe contener vitaminas hidro- y liposolubles y es recomendable la inclusión rutinaria de cinc, cobre, selenio, cromo y manganeso para evitar las deficiencias (25).

Fármacos relacionados

Existen fármacos indicados en otras patologías que esporádicamente se pueden utilizar en estos pacientes, aunque es necesaria la realización de más estudios que confirmen su beneficio:

- Estimulantes del apetito, como acetato de megestrol, ciproheptadina, dronabinol y anti-depresivos, que además tienen efectos inmunomoduladores.
- Hormona del crecimiento (GH), que puede mejorar el estado nutricional y la condición clínica en niños prepuberales con retraso del crecimiento, aunque no tiene efecto sobre la función pulmonar y actualmente no se emplea en estos pacientes (20).

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La atención farmacéutica es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y en el seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. Para llevarse a cabo es necesario establecer una relación entre el farmacéutico y el paciente que permita un trabajo en común para buscar, identificar, prevenir y resolver los problemas que puedan surgir durante el tratamiento farmacológico.

En la FQ son muy amplias las posibilidades que tiene el farmacéutico de colaborar activamente formando parte del equipo multidisciplinario que atiende a estos pacientes.

Cada vez con mayor frecuencia, y siempre que su estado lo permita, se tiende a que reciban gran parte de su tratamiento de forma ambulatoria o en su domicilio, incluidos los antibióticos i.v. o inhalados.

Dado que recogen periódicamente toda su medicación en los Servicios de Farmacia de los hospitales, se posibilita que se establezca una comunicación fluida con el paciente o sus padres, que se les informe adecuadamente de los aspectos particulares que se han de considerar con los tratamientos instaurados y que se les conciencie de la importancia de hacerlo correctamente (26).

Es importante que entiendan que el objetivo básico del tratamiento consiste en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad con objeto de evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible, que será el principal marcador del pronóstico.

Para ello se debe insistir en:

- La importancia del seguimiento periódico con las pruebas y los controles que haya establecido el médico.
- Lo fundamental que es realizar diariamente la fisioterapia respiratoria.
- Mantener una nutrición adecuada.
- Fomentar hábitos de salud positivos que incluyan ejercicio físico.
- Mantener una buena adherencia al tratamiento farmacológico instaurado.

Dada la gran variedad de medicamentos que pueden llevar estos pacientes, es importante que se les informe adecuadamente de cómo deben administrarse y hacerles un seguimiento farmacoterapéutico, incidiendo en la importancia de un buen cumplimiento.

Antibióticos intravenosos

Ya se ha visto que a estos pacientes se les administran antibióticos con un estrecho margen terapéutico, como los aminoglucósidos, y el farmacéutico puede intervenir en la monitorización de los niveles plasmáticos elaborando un informe farmacocinético que ayude a ajustar de forma individual su dosis y el intervalo de administración óptimos para lograr el máximo beneficio terapéutico con la mínima toxicidad.

Asimismo, en los programas domiciliarios puede suministrar información referente a los cuidados que hay que tener en cuenta con la medicación i.v., especialmente en cuanto a la preparación en condiciones asépticas.

Aerosolterapia

La forma ideal de inhalar los aerosoles consiste en una respiración lenta y profunda, con una parada al final de la inspiración para permitir una mayor sedimentación del producto en las vías aéreas más periféricas.

En el caso de niños que no son capaces de utilizar los dispositivos habituales se suelen usar cámaras espaciadoras, que facilitan la administración de los medicamentos. Al inicio se emplean con mascarilla, pero tan pronto como sea posible, aproximadamente a los 3 años de edad, se debe intentar que el niño lo realice por medio de una boquilla, ya que así se evita la pérdida del 80% del producto por el filtrado nasal.

Se deben administrar siempre a las dosis y en los horarios pautados y es importante que se siga el orden adecuado en la inhalación de los aerosoles prescritos, así como utilizar la técnica que se haya indicado.

Para evitar problemas bucales (candidiasis) se recomienda, tras la administración de los inhaladores, hacer enjuagues con agua bicarbonatada y/o lavarse los dientes con pasta dentífrica.

Suero salino hipertónico inhalado

Se suele utilizar a una concentración del 7% y un volumen de 5-10 ml/día. Normalmente se empieza con concentraciones más bajas (4%) y se va aumentando progresivamente según la tolerancia del paciente.

Se recomienda precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial.

Atención farmacéutica en aspectos nutricionales

El objetivo del tratamiento nutricional de estos pacientes no es sólo proporcionar las calorías adecuadas para garantizar la supervivencia, sino optimizar la ingesta de nutrientes para conseguir un crecimiento normal y un adecuado estado nutricional, evitar deficiencias y controlar la inflamación, empleando una dieta equilibrada, variada, agradable y adecuada a su edad (23).

Además de esto, es fundamental el aprendizaje, conocimiento y manejo del tratamiento farmacológico, ya que favorece una buena evolución de la enfermedad, del estado del paciente y de la calidad de vida; es aquí donde el farmacéutico tiene un papel fundamental.

Desde el momento del diagnóstico se debe instruir a los padres y a los propios pacientes para asegurar una ingesta adecuada, tanto en los momentos de remisión como en las exacerbaciones. Debido a que los requerimientos nutricionales están aumentados, es importante el conocimiento del aporte calórico de los alimentos, de modo que puedan ingerir alimentos apetecibles y suplementos calóricos de forma natural (5).

Se debe tratar al paciente de forma individualizada, considerando edad, apetito, estado de la enfermedad, estado nutricional, preferencias alimentarias, estilo de vida y situación socioeconómica. Por ejemplo, en la etapa de los 2 a 5 años se debe ir enseñando a tomar las cápsulas sin abrirlas. La adolescencia es una etapa de alto requerimiento energético debido a la elevada velocidad de crecimiento, desarrollo y alto nivel de actividad física. Además, en este período son frecuentes las infecciones respiratorias, lo que incrementa aún más los requerimientos (11). Por todo esto resulta fundamental concienciar al paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento, así como a una adecuada nutrición, y revisar periódicamente la conformidad de éste con su tratamiento, de modo que se asegure un adecuado cumplimiento.

HIDRATOS DE CARBONO

No se recomienda la restricción de su consumo, sino que se contabilice su contenido total en cada toma.

Por otro lado, el control de la diabetes mejora con modificaciones en el tratamiento con insulina en lugar de imponer restricciones dietéticas, que pueden afectar negativamente al estado nutricional (9).

LÍPIDOS

Se recomienda un aporte calórico elevado; la proporción de lípidos (35-40%) es ligeramente superior a la recomendada en la población general (8).

Se aconseja incrementar el consumo de aceite de oliva (crudo y/o cocinado) y de frutos secos. Se deben evitar las restricciones de grasas, ya que provoca que la dieta sea menos calórica y agradable. La tendencia actual es ofrecer dietas con aportes elevados en grasas, que aumentan la cantidad de calorías, mejoran el sabor de los menús y aportan TG de cadena larga y AGE (21).

Por ello se permite incrementar el consumo de productos con alto contenido calórico, como batidos, chucherías, bollería industrial, frutos secos, aperitivos, cremas, fritos, aceite añadido a las comidas elaboradas, etc. Además, se observa que a pesar de esto la mayoría de los pacientes mantienen un perfil lipídico normal o incluso descendido respecto a la población sana.

ADMINISTRACIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

Debido a que la dosificación se hace frecuentemente basándose en la cantidad de grasa ingerida, es importante instruir a los padres sobre el contenido en grasa de los alimentos.

Las enzimas tienen una cubierta entérica que se disuelve en medio básico, por lo que no se han de mezclar con alimentos o productos con pH básico, como lácteos o antiácidos (8).

Se recomienda que se administren con comidas grasas, que son prácticamente todas, excepto las que sólo necesitan las enzimas del borde en cepillo de la mucosa intestinal para su digestión, como frutas, zumos de frutas, ciertas verduras, etc.

Por otro lado, es importante advertir a los pacientes que no mastiquen o machaquen las cápsulas.

Debido al tiempo que tarda en liberarse el fármaco (30-40 minutos), la administración debe ser antes de las comidas, aunque también puede ser durante ellas si se trata de muchas cápsulas (11).

En lactantes y en niños pequeños se recomienda abrir las cápsulas inmediatamente antes de las comidas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas, como zumos.

Debe advertirse al paciente que no deben quedar restos de enzimas en la boca, ya que pueden ser irritantes para la mucosa (11).

Por otro lado, es importante asegurar la hidratación adecuada de todos los pacientes mientras estén tomando este medicamento, ya que una hidratación inadecuada puede agravar el estreñimiento (27).

VITAMINAS

VITAMINA A

Se recomienda que las cápsulas se tomen enteras en las comidas con un poco de agua u otro líquido.

Las fuentes naturales donde se encuentra la vitamina A son verduras, frutas, huevos, mantequilla, hígado, calostro y leche materna (28).

VITAMINA E

Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua u otro líquido durante o después de las comidas.

Se ha de advertir a los pacientes que las cápsulas de 200 y 400 mg contienen como excipiente tartrazina, lo que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma bronquial, en determinados individuos, especialmente en los sensibles al ácido acetilsalicílico. Las cápsulas de 50 mg no contienen dicho excipiente.

Las fuentes naturales donde se encuentra la vitamina E son los frutos secos, las legumbres, las verduras de hoja verde, los cereales y los aceites vegetales (28).

VITAMINA K

El mismo medicamento se puede utilizar tanto v.o. como por vía parenteral.

Por v.o. se puede emplear directamente midiendo con una jeringa la cantidad necesaria. La presentación pediátrica contiene un dispensador oral para facilitar la administración.

Esta vitamina se encuentra en la leche de vaca, el hígado, la soja y la alfalfa. En menor cantidad se halla en las espinacas, el tomate y la coliflor (28).

CALCIO

Se recomienda que se tome con las comidas con el fin de que se una al fosfato de los alimentos. El comprimido debe masticarse o chuparse.

MAGNESIO

Se aconseja que se tome con una cantidad suficiente de líquido después de cada una de las tres comidas.

HIERRO

No debe tomarse con comidas, alimentos vegetales, leche o derivados lácteos, café, té o bebidas que contengan calcio; lo más adecuado es separar al menos 2 horas la toma de hierro de las comidas.

OMEPRAZOL

Se debe administrar preferiblemente por las mañanas. Las cápsulas se han de tragar enteras con un poco de líquido. Los pacientes con dificultad para tragar pueden abrir las cápsulas y tomar el contenido o vaciarlo en un líquido ligeramente ácido. En caso de mezclarlo en un líquido debe tomarse antes de 30 minutos. También se puede tragar directamente el contenido de las cápsulas, pero nunca masticar ni triturar los gránulos.

ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Se debe administrar preferentemente con las comidas. Los comprimidos o las cápsulas han de tragarse enteros. La dosis prescrita se sue-

le repartir en dos tomas y en caso de un número impar de comprimidos o cápsulas la dosis más alta se toma por la tarde o noche (también se ha de hacer así en el caso de una dosis única).

SUPLEMENTACIÓN ORAL

Los suplementos no deben utilizarse coincidiendo con las comidas principales. Se recomienda que se tomen a media mañana, por la tarde (1 o 2 horas después de la comida) o antes de acostarse (1 o 2 horas tras la cena), de forma que no sustituyan a los alimentos naturales (8).

NUTRICIÓN ENTERAL

Se debe presentar como una forma de tratamiento y como terapia de apoyo para mejorar el estado nutricional y la calidad de vida del paciente. Lo más adecuado es que las familias conozcan este concepto en el diagnóstico o en el curso precoz de la enfermedad, de modo que, llegado el momento de su utilización, lo acepten con normalidad.

Los familiares han de contar con información concreta sobre las sondas y los sistemas de alimentación, así como sobre las distintas fórmulas que se van a emplear (18).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Uptodate.** [Sede web]. Katkin JP. *Cystic fibrosis: clinical manifestations and diagnosis*. Publicado el 18 de agosto de 2010. [Actualizado en septiembre de 2010; consultado el 4 de enero de 2011]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>.
2. **Paz-Valiñas L, García-Vega FJ.** *Cribado neonatal de la fibrosis quística*. Servicio Gallego de Salud, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t: Santiago de Compostela; 2004.
3. **Federación Española contra la Fibrosis Quística.** *Libro blanco de atención a la fibrosis quística*. Valencia. Federación Española contra la Fibrosis Quística: Valencia; 2002.
4. **Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al.** *Guidelines for diagnosis of*

cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153: S4-14.

5. **Escobar Castro H, Sojo Aguirre A, Gil Ortega D, Nadal Ortega JM.** *Fibrosis quística*. En: *Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica/Junta Directiva de la SEGHP. Protocolos de gastroenterología, hepatología y nutrición*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2010. p. 77-84.

6. **Jiménez Treviño S, Bousoño García C, Ruiz del Árbol P.** *Protocolos de patología respiratoria: patología pulmonar en la fibrosis quística*. *Bol Pediatr*. 2007; 47 (Supl. 2): 7-13.

7. **Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística.** *Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística*. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 250-64.

8. **Olveira G, Olveira C.** *Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo*. *Nutr Hosp*. 2008; 23 (Supl. 2): 71-86.

9. **López-Legarrea P, Martínez JA.** *Nutrición en el enfermo con fibrosis quística*. *Nutr clin diet hosp*. 2010; 30: 13-9.

10. **Uptodate.** [Sede web]. Julie Katkin P, Schultz K. *Cystic fibrosis: overview of gastrointestinal disease*. Publicado en septiembre de 2010. [Actualizado en octubre de 2010; consultado el 4 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

11. **Segal E (coord.).** *Consenso de fibrosis quística*. *Arch Argent Pediatr*. 1999; 97: 188.

12. **De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al.** *Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms*. *Thorax*. 2006; 61: 627-35.

13. **Domingo Ribas C, Bosque-García M.** *Nasal potential difference test to diagnose cystic fibrosis*. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 33-8.

14. **Uptodate.** [Sede web]. Wenstrom KD. *Cystic fibrosis: prenatal genetic screening*. Publicado el 22 de diciembre de 2009. [Actualizado en septiembre de 2010; consultado el 4 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

15. **Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.** *Trasplante pulmonar*. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37: 307-15.

16. **Onady GM, Stolfi A.** *Insulina y agentes orales para el tratamiento de la diabetes relacionada con la fibrosis quística*. (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 N.º 4*. Update Software: Oxford. (Traducida de *The Cochrane Library, 2008 Issue 3*. John Wiley & Sons: Chichester, UK). Disponible en: <http://www.update-software.com>.

17. **Uptodate.** [Sede web]. Simon RH, Sisson TH. Cystic fibrosis: investigational therapies. Publicado el 15 de septiembre de 2010. [Revisado en septiembre de 2010; consultado el 4 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
18. **Borowitz D, Baker RD, Stallings V.** Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 246-59.
19. **Minasian C, McCullagh A, Bush A.** Fibrosis quística en neonatos y lactantes. *Neumol Pediatr.* 2006; 1: 14-20.
20. **Sojo Aguirre A, Bousoño García C.** La fibrosis quística en la actualidad (II): aspectos nutricionales. *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69: 31-7.
21. **Escobar Castro H.** Tratamiento nutricional en la fibrosis quística. En: Comité de Nutrición de la Asociación española de Pediatría/Suárez Cortina L/Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla La Mancha. *Manual práctico de nutrición en pediatría;* 2007. p. 348-52.
22. **Lezana Fernández JN (ed.).** Fibrosis quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Asociación Mexicana de Fibrosis Quística: México; 2008.
23. **Michel SH, Maqbool A, Hanna MD, Mascarenhas M.** Nutrition management of pediatric patients who have cystic fibrosis. *Pediatr Clin N Am.* 2009; 56: 1123-41.
24. **Dodge JA, Turck D.** Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 531-46.
25. **Moreno Villares JM, Gutiérrez Junquera C.** Nutrición parenteral. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica/Junta Directiva de la SEGHP. *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.* 2.ª ed: Ergón: Madrid; 2010. p. 393-401.
26. **Asensio O, Bosque M.** Fibrosis quística. Manifestaciones respiratorias. Manejo y seguimiento. *Pediatr Integral.* 2004; VIII: 137-48.
27. **Ficha técnica de Kreon®.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Revisada en abril de 2010). [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58719&formato=pdf&formulario=FICHAS>
28. **Lázaro Almarza A, Meavilla Olivas SM.** Déficit de vitaminas y oligoelementos. En: Comité de Nutrición de la Asociación española de Pediatría/Suárez Cortina L/Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla La Mancha. *Manual Práctico de Nutrición en Pediatría;* 2007. p. 299-314.

Púrpura trombocitopénica inmune	512	Anemia del prematuro	523
Introducción	512	Introducción	523
Diagnóstico, fases y gravedad de la enfermedad	513	Fisiopatología	523
Objetivo terapéutico. Definición de la respuesta	513	Tratamiento: transfusión sanguínea	
PTI refractaria	514	y eritropoyetina	524
PTI en la infancia	514	Eritropoyetina	525
Atención farmacéutica	521	Hierro	527
		Conclusiones	529
		Bibliografía	529

Las patologías hematológicas seleccionadas en este capítulo, anemia del prematuro y púrpura trombocitopénica inmune, son entidades con las que pediatras y neonatólogos se enfrentan en su día a día y en las que, a día de hoy, se sigue debatiendo el enfoque terapéutico más adecuado. En el caso de la anemia, uno de los aspectos más controvertidos es el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (EPOrh), mientras que en la púrpura la cuestión que probablemente esté siendo objeto de mayor atención es hasta cuándo mantener una actitud expectante antes de intervenir, tanto en los casos recién diagnosticados como en las formas crónicas de la enfermedad.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE

Introducción

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una de las enfermedades hematológicas autoinmunes más comunes en la infancia. En el documento publicado en 2009 por un grupo internacional de expertos cuyo objetivo era estandarizar la terminología, las definiciones y los criterios clínicos y de respuesta de esta patología fue rebautizada como púrpura trombocitopénica inmune (1). Así, "inmune" sustituyó a "idiopática" con la intención de destacar la im-

portancia de los mecanismos inmunológicos de la enfermedad. Se conservó el acrónimo ITP (*Immune ThrombocitoPenia*) debido a su extensiva utilización y difusión previas y para facilitar las búsquedas bibliográficas. La PTI consiste en una alteración autoinmune caracterizada por un descenso transitorio o persistente del componente plaquetario que se puede atribuir, según la visión más tradicional, a una acelerada destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos, a la que más recientemente se han unido complejos mecanismos en los que los linfocitos T y una producción alterada de plaquetas desempeñan papeles destacados.

Este consenso describe a la PTI primaria como una reducción aislada del número de plaquetas por debajo de $100.000/\text{mm}^3$ en ausencia de otras causas o alteraciones que puedan estar asociadas a la trombocitopenia, mientras que se consideran PTI secundarias las formas de trombocitopenia mediadas por mecanismos inmunológicos que no son PTI primarias. Esta diferenciación es importante clínicamente debido a que ambas entidades tienen una historia natural y un manejo diferentes. En el caso de la PTI secundaria el tratamiento la mayoría de las veces está dirigido a la enfermedad subyacente. Los signos y síntomas de la PTI son varia-

dos y pueden ir desde hematomas aislados o petequias hasta situaciones más graves, como una hemorragia gastrointestinal, cutánea, mucosa o incluso una intracraneal (HIC) (2).

Diagnóstico, fases y gravedad de la enfermedad

El diagnóstico de la PTI se realiza por exclusión. Hay que descartar otras causas de trombocitopenia, como enfermedad autoinmune (p.e., lupus eritematoso sistémico), vacunación reciente, infección sistémica (p.e., VIH y VHC), exposición a determinados fármacos (quinina y heparina) o enfermedades hematológicas primarias que afectan a la médula ósea, como las leucemias o los síndromes mielodisplásicos.

Se establece como punto de corte para orientar el diagnóstico un recuento plaquetario inferior a $100.000/\text{mm}^3$ frente al comúnmente utilizado de $150.000/\text{mm}^3$, ya que no es infrecuente que muchas personas sanas presenten una cifra de plaquetas comprendida entre 100.00 y $150.00/\text{mm}^3$. En cuanto a los términos empleados para describir las fases y la gravedad de la enfermedad, el adjetivo "aguda" de la división clásica de PTI en aguda o crónica se desestima y se introducen los términos:

- PTI de nuevo diagnóstico para describir todos los casos en el momento del diagnóstico.
- PTI persistente para agrupar a los pacientes en los que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico va de los 3 a los 12 meses.
- El término PTI crónica se conserva para clasificar a los pacientes que continúan con trombocitopenia 12 meses después del diagnóstico (aunque por el momento la mayoría de las publicaciones pediátricas conserva el punto de corte en 6 meses).

Hasta este consenso el criterio para clasificar la enfermedad en leve, moderada o grave se basaba en el grado de trombocitopenia. Sin embargo, éstos y muchos otros expertos consideran que no sólo la cifra de plaquetas, sino

también otros factores (edad, estilo de vida, comorbilidades que predispongan al sangrado, etc.), deben tenerse en cuenta para establecer la gravedad de la enfermedad y utilizan el término PTI grave para referirse a pacientes que presentan síntomas de sangrado lo suficientemente importantes para instaurar un tratamiento o cambiar la estrategia terapéutica en caso de que ya se hubiera iniciado algún tipo de terapia. No obstante, las herramientas disponibles para valorar estos síntomas no se han validado en estudios prospectivos de peso.

Objetivo terapéutico. Definición de la respuesta

El objetivo del tratamiento de la PTI no consiste en alcanzar únicamente un número de plaquetas que se sitúe dentro de los límites de la normalidad, sino el nivel de plaquetas seguro para cada paciente que prevenga la aparición de hemorragias y garantice su calidad de vida con la menor toxicidad posible. Por ello resulta crítico valorar con detenimiento si iniciar o no un tratamiento mientras los pacientes estén asintomáticos, independientemente del grado de trombocitopenia. Esto resulta especialmente importante en los niños, dado el carácter benigno y autolimitado que presenta la PTI en los mismos (3).

No obstante, no se debe olvidar que el recuento plaquetario es un parámetro objetivo, fácil de medir y comparar y de suficiente relevancia clínica para considerarse a la hora de evaluar la respuesta a un tratamiento, junto con los síntomas hemorrágicos y la calidad de vida del paciente. La definición de la respuesta a un tratamiento tiene en cuenta estos aspectos:

- Se define respuesta completa a un tratamiento como cualquier recuento plaquetario de al menos $100.000/\text{mm}^3$ en ausencia de sangrado.
- Respuesta significa alcanzar un nivel de plaquetas comprendido entre 30.000 y $100.000/\text{mm}^3$ que además sea el doble del valor basal, también en ausencia de síntomas de sangrado.

- Ausencia de respuesta supone una cifra de plaquetas inferior a $30.000/\text{mm}^3$ o inferior al doble del valor basal o presencia de hemorragia.

Es importante prestar atención al momento en el que se mide la respuesta plaquetaria, ya que está directamente relacionada con el mecanismo de acción del fármaco empleado. En el caso de practicarse una esplenectomía debe valorarse la respuesta en términos de cifras de plaquetas 1 o 2 meses después de la intervención y tras haber retirado cualquier tratamiento concomitante. Se define como tiempo de respuesta al tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento y la consecución de una respuesta o respuesta completa. La duración de la respuesta se calcula como el tiempo transcurrido entre el momento en el que se alcanzó una respuesta completa o respuesta hasta la pérdida de dicha situación, aunque en este contexto también hay que considerar si el tratamiento ensayado tenía por objetivo curar la enfermedad o alcanzar una remisión prolongada o si se trata de un tratamiento más orientado a su administración de forma continua o en dosis repetidas, una especie de terapia de mantenimiento.

PTI refractaria

Un paciente presenta PTI refractaria cuando ya se ha sometido a una esplenectomía tras la cual no alcanzó una respuesta o, de haberla alcanzado, posteriormente desapareció, y además presenta las características de una PTI grave o un riesgo de sangrado que requiere tratamiento desde el punto de vista clínico. En este caso la respuesta al tratamiento tiene que ver con su capacidad para mantener unas cifras de plaquetas suficientes para prevenir sangrados clínicamente significativos con la menor toxicidad posible. En el caso de los niños resulta más complejo establecer cuándo una PTI se vuelve refractaria, ya que en este grupo de pacientes la esplenectomía se retrasa todo lo posible en el tiempo dada la historia natural de la enfermedad. Por ello, tanto en pacientes adultos como en niños no esplenectomizados se describe como PTI refractaria a la que no

responde a uno o más agentes empleados para su tratamiento.

Los pacientes con PTI refractaria pueden necesitar tratamiento a demanda, que es aquel que se utiliza para elevar temporalmente la cifra de plaquetas antes de someter al paciente a un procedimiento invasivo o después de un traumatismo o una hemorragia grave (SNC, gastrointestinal o genitourinario). En este caso, la respuesta a la terapia se define como el control del sangrado ante la situación específica, de manera que las plaquetas se eleven lo suficiente para llevar a cabo la intervención o reducir al máximo la hemorragia postraumática en cuestión.

También pueden necesitar tratamiento adyuvante con fármacos que no son específicos de la PTI pero que reducen el sangrado, como los agentes antifibrinolíticos.

PTI en la infancia

Se aborda el tratamiento de la PTI centrándose en el grupo de población que interesa, los niños, si bien la mayoría de los fármacos que se citan se emplean tanto en adultos como en pediatría. No obstante, antes resulta interesante exponer algunas de las peculiaridades de la PTI en este grupo. La incidencia en niños con menos de 15 años es más alta que en los adultos; se sitúa en 4-5/100.000. La PTI afecta de igual manera a niños que a niñas, su comienzo suele ser repentino y frecuentemente precede a la aparición de la enfermedad una infección en el tracto respiratorio superior y en menor medida una infección de tipo vírico o la inmunización con vacunas (el riesgo de PTI tras la vacuna triple vírica se estima aproximadamente en 1/25.000 dosis [3]). También se ha observado una fluctuación estacional en cuanto al diagnóstico de la enfermedad, que alcanza un pico en primavera (4).

PTI DE NUEVO DIAGNÓSTICO Y PTI CRÓNICA: CUÁNDO Y CÓMO TRATAR

Aproximadamente un 20% de los niños con PTI desarrolla PTI crónica y hay suficiente eviden-

cia que defiende que la edad superior a 10 años, un comienzo insidioso de la enfermedad y el género femenino se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar PTI persistente o crónica. Por el contrario, en la mayoría, un 75-80%, se espera que la trombocitopenia entre en remisión a los 6 meses de su aparición (5), en muchas ocasiones sin recibir terapia específica. Además la mayoría de los niños con PTI de nuevo diagnóstico apenas presentan síntomas significativos de sangrado, por lo que muchas guías y sociedades recomiendan que en niños sin hemorragia o con un sangrado leve (definido como manifestaciones cutáneas, como hematomas o petequias) el manejo inicial sea la observación, independientemente del número de plaquetas, y consideren tratar solamente a pacientes con una hemorragia abierta y recuento plaquetario inferior a $20.000/\text{mm}^3$ o a aquellos con hemorragias que amenacen algún órgano o la vida del paciente, independientemente del número de plaquetas. Sí es necesario tratar si el paciente va a ser sometido a algún procedimiento o técnica que represente una amenaza de sangrado.

En el caso de la PTI crónica el objetivo fundamental del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente; el médico y el paciente/familiares deben consensuar el plan de tratamiento (6), teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas, las necesidades del paciente, su estilo de vida, los posibles efectos adversos y morbilidades asociados a los tratamientos, así como el nivel sociocultural de la familia y la distancia del domicilio a un centro hospitalario, entre otros.

En cualquier caso, es muy necesario que las familias y los niños conozcan los riesgos que conlleva una probable hemorragia, estén alerta ante cualquier signo relacionado, contemplen un estilo de vida, especialmente en lo referente a actividades deportivas o juegos, de acuerdo con la situación clínica y consideren la opción de portar algún tipo de identificación que alerte sobre la enfermedad en caso de emergencia médica. Se ha de valorar la hospitalización

cuando existe una hemorragia intensa, factores de riesgo de sangrado o recuento plaquetario inferior a $20.000/\text{mm}^3$ y un sangrado de mucosas que requiera intervención. En esta situación hay que evitar las punciones i.m. y las vasculares en vasos de difícil compresión, así como la administración de ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes.

La complicación más devastadora y temida de la PTI en niños es la HIC y su prevención constituye un objetivo prioritario (7). Su incidencia se sitúa entre un 0,1 y un 0,9% según la mayoría de los autores (8); no es posible predecir qué niños desarrollarán una HIC, aunque se sabe que son factores de riesgo la presencia de un traumatismo craneoencefálico, el empleo de fármacos antiagregantes y malformaciones arteriovenosas. Tampoco hay evidencia de que el tratamiento farmacológico reduzca la incidencia de HIC.

TRATAMIENTO INICIAL. PTI DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Corticoides

Fundamentan su eficacia en términos de recuperación plaquetaria, pero no en cuestión de morbilidad o mortalidad. Toda la información sobre corticoides en niños con PTI procede de ensayos realizados en casos de comienzo reciente, no en la PTI crónica. Cuando se prescriben corticoides como tratamiento inicial no hay evidencia que apoye un esquema posológico concreto. El tratamiento prolongado con este tipo de fármacos debe ser evitado en la población pediátrica debido a sus conocidos efectos adversos.

El mecanismo de acción es el siguiente:

- Inhiben la fagocitosis y síntesis de anticuerpos antiplaquetarios. Interfieren en el aclaramiento de plaquetas cubiertas con anticuerpos.
- Mejoran la producción plaquetaria y aumentan la estabilidad endotelial microvascular.

En cuanto a la posología, los esquemas más empleados o esquemas de altas dosis son los

NOMBRE COMERCIAL	CONCENTRACIÓN	INDICACIÓN AUTORIZADA	POSOLOGÍA
KIOVIG® solución para perfusión PRIVIGEN® solución para perfusión	100 mg/ml	Sí	0,8-1 g/kg el día 1, pudiendo repetir la dosis en los 3 días siguientes o 0,4 g/kg/día de 2 a 5 días
OCTAGAMOCTA® solución para perfusión FLEBOGAMMA® solución para perfusión	50 mg/ml	Sí	0,8-1 g/kg el día 1, pudiendo repetir la dosis en los 3 días siguientes o 0,4 g/kg/día de 2 a 5 días
GAMMAGARD® polvo	50 o 100 mg/ml (según reconstitución)	Sí	0,8-1 g/kg el día 1, pudiendo repetir la dosis en los 3 días siguientes o 0,4 g/kg/día de 2 a 5 días

Tabla 1. *Presentaciones comerciales IgIV autorizadas en la PTI*

que consisten en la administración de aproximadamente 4 mg/kg/día v.o. o vía parenteral de prednisona o un corticoide equivalente:

- Prednisona v.o., diversos esquemas:
 - 1-2 mg/kg/día (máximo de 60-80 mg/día) durante 14-21 días.
 - 4 mg/kg/día durante 7 días seguido de reducción gradual de la dosis hasta el día 21.
 - 4 mg/kg/día durante 4 días sin descenso escalonado de la dosis.
- Metilprednisolona: 30 mg/kg/día v.o. o i.v. durante 3 días. Más común en casos de mayor urgencia por sangrado.

Los efectos adversos más comunes son: dolor estomacal, hiperglucemia, ganancia de peso, irritabilidad, acné, etc. Otros más graves son: retraso en el crecimiento, osteopenia, hipertensión, mayor riesgo de infecciones, úlcera gástrica, sangrados y reflujo.

Se recomienda administrar con comidas para reducir las molestias gastrointestinales.

A favor tiene que es una medida coste-efectiva y en contra que en caso de ser necesario retratar a un paciente o tratar más de 2-3 semanas

puede inducir efectos adversos graves. Si los corticoides son el tratamiento de primera elección se recomienda realizar un examen de médula ósea para descartar un posible caso de leucemia encubierto, en cuyo caso la utilización de corticoides sería fatal (9).

El tiempo aproximado hasta la recuperación plaquetaria es de 2-7 días. Un 60-70% de los pacientes alcanza las 20.000 plaquetas a las 48 horas.

Inmunoglobulina humana normal intravenosa (IgIV) (tabla 1)

Se ha observado que los niños con PTI aguda previamente no tratados experimentan una elevación del nivel de plaquetas más rápidamente con IgIV que con corticoides. Las IgIV desarrollan su acción tanto si el paciente ha sido sometido como si no a una esplenectomía previa.

El mecanismo de acción es el siguiente:

- Enlentecen el aclaramiento de la circulación de las células sanguíneas cubiertas con anticuerpos mediante la inhibición de la actividad de las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial; bloquean los receptores Fc de los macrófagos.
- Inducen la expresión de los receptores inhibitorios Fc de los macrófagos.

El esquema más tradicional consiste en una dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días pero diversos estudios han sugerido que dosis más bajas son también efectivas:

- IgIV: 0,8-1 g/kg en dosis única, pudiendo repetir la administración de una dosis en función de la situación clínica del paciente y el seguimiento de la cifra de plaquetas.
- IgIV: 250 mg/kg/día durante 2 días.

Se recomienda premedicar con paracetamol o antihistamínicos.

Los efectos adversos más comunes son: síntomas pseudogripales, como dolor de cabeza, náuseas, vómitos o fiebre (15-75% de los pacientes). Otros menos frecuentes pero más graves son: anafilaxia, meningitis aséptica y fallo renal.

En contra está el coste y los largos tiempos de administración y a favor que el inicio de la respuesta es más rápido que con los corticoides.

El tiempo aproximado hasta la recuperación plaquetaria es de 1-2 días. El 70-80% de los pacientes alcanza cifras de 20.000 plaquetas/mm³ a las 48 horas.

Inmunoglobulina humana anti-D

El mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la función del sistema reticuloendotelial por secuestro de glóbulos rojos autólogos cubiertos por inmunoglobulina.

En cuanto a la posología, generalmente se recomienda una única dosis de 50 y 75 mcg/kg administrado como infusión i.v. o inyección s.c.

Actualmente en España existen dos presentaciones comerciales de inmunoglobulina humana anti-D, ninguna autorizada para esta indicación; ambas presentan una concentración de 750 UI (150 mcg/ml). La vía de administración recomendada es la i.v. en infusión corta o la s.c. Se recomienda premedicar con paracetamol y difenhidramina.

Los efectos adversos más comunes son: escalofríos, anemia grave, fiebre, dolor de cabeza,

	CORTICOIDES	IgIV	Anti-D
Ventajas	v.o. Bajo coste Administración ambulatoria Efectos adversos dependientes de la duración del tratamiento	No requiere examen de la médula ósea Respuesta más rápida que los corticoides	No requiere examen de la médula ósea Respuesta más rápida que los corticoides
Desventajas	Se requiere examen de médula ósea (en primera línea) Respuesta más lenta que la inmunoterapia	i.v. Administración en centro sanitario, generalmente con ingreso Coste elevado Requiere premedicación Mayor duración de la administración y monitorización postinfusión	i.v. Administración en centro sanitario Coste elevado Requiere premedicación Requisito: pacientes Rh (+) y no esplenectomizados
Coste	4 mg/kg/día = 0,018 €/kg/día	1 g/kg = 36,957 €/kg	75 mcg/kg = 9,274 €/kg
Niño de 20 kg	0,35 €/día	739,14 €	185,5 €

Tabla 2. Comparación de los tratamientos de primera línea. Precios de compra del Servicio de Farmacia obtenidos en marzo de 2011

TRATAMIENTO	INTERVALO DE LA DOSIS	DURACIÓN/FRECUENCIA	TIEMPO (DÍAS) HASTA LA RESPUESTA INICIAL	TIEMPO (DÍAS) HASTA LA RESPUESTA PICO
Prednisona	0,25-4 mg/kg	4 días c/4 semanas	4-14	7-28
Dexametasona	20-25 mg/m ² o dosis absoluta de 40 mg/día	4 días c/2-4 semanas	2-14	4-28
IVIg	0,25-2 g/kg	1-5 días	1-3	2-7
Ig anti-D	25-75 mcg/kg	1 día c/1-5 semanas	1-3	3-7

Tabla 3. Esquemas de tratamiento de primera línea en la PTI persistente/crónica

náuseas y hemoglobinuria. Menos común pero más grave es la hemólisis masiva.

A favor están el coste, inferior al de las IgIV, y el menor tiempo de administración y en contra se hallan los siguientes:

- Sólo se puede administrar a pacientes Rh positivos (los Rh negativos no responden al tratamiento) y en pacientes esplenectomizados se ha comprobado que es ineficaz.
- Es inevitable cierto grado de hemólisis, el descenso medio en los niveles de hemoglobina es de 0,5-1 g/dl, aunque la mayoría de los casos no precisa intervención. Parece que la vía s.c. se asocia con menor incidencia de reacciones hemolíticas graves. En ocasiones se produce una hemólisis intravascular grave (0,1-1,5%). Los niños y sus familias deben estar alerta sobre la necesidad de avisar en caso de aparición de síntomas y signos como cansancio excesivo, palidez cutánea u orina de color más oscuro.

En cuanto al tiempo aproximado hasta la recuperación plaquetaria, se ha visto que más del 50% de los niños responde en las primeras 24 horas y que hasta un 77% supera las 20.000 plaquetas a las 48 horas (tabla 2).

TRATAMIENTO DE LA PTI PERSISTENTE O CRÓNICA

Puede que parte de los pacientes que han recibido alguno de los tratamientos anteriores re-

caiga o no responda de forma definitiva. El objetivo en estos niños es alcanzar y mantener un recuento plaquetario óptimo y es muy probable que respondan de nuevo al agente empleado en primera línea, minimizando siempre el uso prolongado de corticoides (tabla 3).

Cuando la enfermedad se vuelve persistente, el paciente es intolerante a los tratamientos anteriores o presenta problemas de toxicidad, se dispone de las siguientes alternativas terapéuticas y/o quirúrgicas, lo que se puede considerar una segunda línea:

ESPLENECTOMÍA

Su objetivo es alcanzar una remisión definitiva; su indicación en la infancia resulta muy conservadora y, en todo caso, intenta retrasarse al máximo en el tiempo, dada la elevada tasa de remisiones espontáneas de la enfermedad en niños, el riesgo bajo de muerte por PTI (< 0,5%) y el pequeño, aunque no despreciable, riesgo de sepsis postesplenectomía, especialmente en niños menores de 6 años. No obstante, el riesgo de infección persiste durante toda la vida (10). También son frecuentes las complicaciones tromboembólicas. Las guías de práctica clínica británicas recomiendan la esplenectomía en casos de hemorragias vitales y en niños con PTI persistente más de 12-24 meses con síntomas de sangrado en los que la calidad de vida se ve claramente afectada (11).

La mayoría de los niños (70-80%) con PTI crónica alcanza una respuesta completa tras

la extirpación del bazo. El principal problema asociado es el riesgo de sepsis por microorganismos encapsulados después del procedimiento. Los niños que van a ser sometidos electivamente a esta intervención deben vacunarse 2 semanas antes frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*. Estas vacunas pueden administrarse en el mismo momento (10). Como la protección después de la inmunización es incompleta, se recomienda realizar una profilaxis diaria con una penicilina v.o. o un antibiótico equivalente en caso de alergia a β -lactámicos (500 mg/12 horas v.o. de eritromicina), en niños hasta 5 años de edad y al menos durante 1 año después de la esplenectomía; no obstante, su beneficio no está completamente probado. Lo que sí conviene es que paciente y familiares sean instruidos, preferentemente por escrito, sobre la prevención y el tratamiento de infecciones potenciales, que dispongan en los domicilios de antibióticos adecuados para utilizar en caso de aparición de fiebre y que el paciente porte algún documento que lo identifique en cualquier momento como asplénico.

RITUXIMAB

Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B dando lugar a una rápida depleción de células B que dura de 6 a 12 meses, no está autorizado su uso en la PTI. No se han llevado a cabo estudios aleatorizados controlados en niños ni adultos. El esquema más frecuentemente empleado es el de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas i.v. (aunque faltan estudios, se ha visto que dosis más bajas, de 100 mg/m²/semana o inferior, pueden ser efectivas) (3). La respuesta es bastante variable; sólo un tercio de los pacientes presenta una respuesta sostenida (12).

Inicialmente se pensó que podría ser una opción para evitar o retrasar la esplenectomía. Si el tratamiento fallase, habría que posponer la intervención quirúrgica hasta la reconstitución de la respuesta inmune. No obstante, dado que

la tasa de respuesta en niños es baja y su posible toxicidad, el Grupo Cooperativo Intercontinental para el estudio de la PTI recomienda ser más conservador a la hora de emplear este fármaco y reservarlo a pacientes en los que ha fallado la esplenectomía (13).

Los efectos adversos más comunes e inmediatos están relacionados con la infusión: escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, disnea, náuseas, prurito, urticaria, angioedema o hipotensión; generalmente se resuelven al disminuir la velocidad de infusión o al interrumpirla. También se puede presentar la enfermedad del suero, más frecuente en niños que en adultos, causa de suspensión del tratamiento. Existe a priori mayor riesgo de infección, especialmente de reactivación de infecciones crónicas latentes, aunque no se ha observado en niños. Efectos adversos menos comunes, recientemente descritos y que se deben vigilar estrechamente son la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la hipogammaglobulinemia (14).

Se recomienda premedicar con antihistamínicos, paracetamol y corticoides 30-60 minutos antes de la infusión y administrar a ritmo lento, en especial durante la primera hora.

OTROS TRATAMIENTOS

En el caso de pacientes refractarios con problemas graves de sangrado que no han respondido a los tratamientos anteriormente citados, así como aquellos en los que la esplenectomía está contraindicada o no han respondido a ella (10-20%), se han empleado muchos tratamientos alternativos, una especie de tercera línea de tratamiento, fármacos solos o en combinación, y sin indicación autorizada en la mayoría de los casos. Esta práctica procede directamente de estudios observacionales llevados a cabo en adultos. Apenas existen datos en niños y los pocos de los que se dispone muestran respuestas que no superan el 30-35% y son de duración limitada, así como efectos adversos que hay que vigilar estrechamente (15). Entre ellos, cabe destacar (4):

Azatioprina

La dosis recomendada se sitúa en 50-200 mg/m²/día v.o. Se debe mantener el tratamiento hasta 4-6 meses antes de considerar que el paciente no responde a él. Cuando se alcanza cierta respuesta se aconseja titular la dosis hasta bajarla al mínimo posible, manteniendo un recuento plaquetario hemostático.

Ciclosporina

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg/día v.o. repartido en dos tomas para alcanzar unos niveles plasmáticos de 200-400 ng/ml. Si después de 4 semanas de tratamiento no se observa respuesta, es preciso suspender la terapia.

Danazol

La dosis más habitual es de 300-400 mg/m²/día v.o. En general se necesitan al menos 2 meses de tratamiento para observar algún tipo de respuesta. El danazol puede resultar especialmente útil en adolescentes de mayor edad con menorragias.

Tacrolimus

La dosis inicial recomendada en niños es de 0,15-0,3 mg/kg/día v.o. repartido en dos tomas para alcanzar unas concentraciones en el plasma de 5-20 ng/ml.

Alcaloides de la vinca

Se han utilizado tanto vincristina, 1,5 mg/m² i.v. (dosis máxima de 2 mg), como vinblastina, 6 mg/m² i.v. (dosis máxima de 10 mg). Las dosis se repiten semanalmente durante 1 mes. Su eficacia es comparable. Si no se observa respuesta se desaconseja continuar con el tratamiento. Los niños que responden pueden requerir dosis de repetición a intervalos de 2-3 semanas.

Otros

Micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, dapsona y alemtuzumab son fármacos que también se han empleado pero cuyo uso ya no está justificado, dada la evidente falta de eficacia; tampoco han de usarse por su excesiva toxicidad

colchicina, interferón α y factor VIIa recombinante.

Esquemas combinados de quimioterapia

También se han empleado previamente en adultos con cierto éxito, con o sin trasplante autólogo de médula ósea.

Tratamiento de erradicación de H. pylori (6)

Se han realizado diversos estudios sobre la asociación entre la infección por *H. pylori* y la PTI crónica, con datos no demasiado concluyentes. En cualquier caso, no se recomienda realizar un cribado rutinario en niños; sólo en lugares de alta prevalencia de la infección o en casos de sospecha clínica importante (16).

Agonistas del receptor

de la trombopoyetina (TPO)

La FDA y la EMA han aprobado dos nuevas moléculas, romiplostim y eltrombopag, para el tratamiento de pacientes adultos esplenectomizados con PTI crónica refractarios a otros tratamientos; también se pueden considerar segunda línea en pacientes adultos no esplenectomizados en los que esté contraindicada la cirugía. El beneficio de ambos fármacos se ha probado en ensayos clínicos controlados, aleatorizados e internacionales en pacientes adultos con PTI refractaria. No obstante, su verdadero lugar en el esquema de tratamiento de la PT no está del todo claro. En las recientes guías de la Sociedad Americana de Hematología se recomiendan en pacientes con riesgo de sangrado que recaen tras la esplenectomía o en los que está contraindicada y que no han respondido al menos a un tratamiento anterior (5).

El romiplostim es una proteína de fusión que señala y activa las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la TPO para aumentar la producción de plaquetas. Se administra por vía s.c. 1 vez/semana. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo con romiplostim frente a placebo en 18 niños con PTI crónica y refractarios a dos o más modalidades de tratamiento a lo largo de 15 semanas. Los

autores concluyeron que el romiplostim fue bien tolerado y demostró un incremento en el recuento plaquetario sin que se registrasen efectos adversos graves ni episodios de sangrado (17). Pero es prematuro por el momento hacer ningún tipo de recomendación sobre el uso de estas dos nuevas moléculas en niños, a la espera de resultados más consistentes y robustos.

El eltrombopag, por su parte, interacciona con el receptor de la TPO induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea; se administra v.o. 1 vez/día (6).

Ambos son bien tolerados y presentan una toxicidad aceptable (cefalea y epistaxis, aunque también se han registrado casos de fibrosis medular reversible, y hepatotoxicidad, especialmente con eltrombopag), si bien todavía es pronto para hablar de efectos adversos a largo plazo. Si el tratamiento se suspende la trombocitopenia reaparece e incluso puede empeorar. No son tratamientos curativos sino que actúan como una terapia de mantenimiento que lleva asociado un coste económico importante.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos en niños pero todavía no se han emitido resultados definitivos (dos ensayos con romiplostim, con una fase I/II ya finalizada y una fase III en marcha; y una fase II reclutando a pacientes con eltrombopag).

TRATAMIENTO DE EMERGENCIA DE LA PTI

Aunque no es frecuente, en ocasiones pueden producirse hemorragias que ponen en peligro algún órgano o la vida del paciente. En estos casos es necesario tomar medidas que eleven rápidamente la cifra circulante de plaquetas. Se recomienda transfundir concentrados de plaquetas junto con corticoides por vía i.v. a altas dosis, generalmente metilprednisolona. Es frecuente administrar además una dosis de IgIV o inmunoglobulina anti-D o incluso en casos especiales ambas, ya que actúan por mecanismos de acción diferentes, potencialmente

sinérgicos. En circunstancias especiales también puede resultar útil practicar una esplenectomía de urgencia (2).

Atención farmacéutica

Presentación de un caso clínico (18).

A finales de octubre de 2010 una niña de 12 años y 4 meses acude a Urgencias por petequias y hematomas. Se le había diagnosticado de PTI en noviembre de 2009 en otro centro fuera de España. La familia adjunta un informe donde se indica que la niña padeció en 2009 dos sangrados, uno vaginal y otro anal, que ya recibió tratamiento con corticoides y que en 2008 dio positivo a infección por *H. pylori* y recibió tratamiento erradicador.

Al ingreso presenta 5.000 plaquetas/mm³ e ingresa para estudio:

- Analítica general y confirmación de grupo ABO (A) y Rh (+).
- Estudio de anticuerpos antiplaquetarios y coagulación.
- Estudio de inmunoglobulinas séricas.
- Test de *H. pylori* negativo.
- Peso de 38,8 kg y talla de 147 cm.

Se inicia tratamiento con prednisona 50 mg/8 horas v.o. de prednisona durante 3 días, junto con omeprazol como protector gástrico y paracetamol si hay dolor. Es dada de alta con 83.000 plaquetas/mm³ y se le recomienda continuar con prednisona 30 mg/8 horas de prednisona 3 días más.

Dos semanas y media después la cifra de plaquetas es de 3.000/mm³. Continúa con petequias en cara, tórax y espalda y un hematoma en el brazo donde anteriormente había recibido la vacuna estacional de la gripe. Se decide ingreso para administrar una dosis de 40 g de inmunoglobulina vía i.v., a pasar en 6 horas,

que se premedica con metilprednisolona. Es alta al día siguiente.

Una semana después se hace un nuevo control. La paciente refiere haber padecido febrícula, cefalea y vómitos 48 horas después de la IgIV que cedieron sin tratamiento. Se alcanza un valor de 15.000/mm³ plaquetas.

En posteriores controles, aproximadamente cada 2 semanas, el recuento plaquetario va descendiendo hasta alcanzar las 2.000 en enero de 2011. La paciente sigue presentando múltiples petequias, así como algún hematoma. Se decide avanzar con una tercera línea de tratamiento: gammaglobulina anti-D. El peso es de 41,2 kg. La paciente ingresa y recibe una dosis de 3.000 mcg diluidos en 100 ml de suero salino fisiológico que se administran en 1 hora. Se premedica con paracetamol. Al día siguiente las plaquetas suben a 171.000/mm³.

En el control al cabo de 1 mes (febrero 2011) el recuento plaquetario ha bajado a 12.000. Se decide ingreso para nueva dosis de anti-D, idéntica a la anterior. Hay buena tolerancia por parte de la paciente, que sólo refiere una breve cefalea.

En el siguiente control mensual (marzo 2011) las plaquetas bajan de nuevo, esta vez a 6.000. Se repite el mismo tratamiento del mes anterior, sin relevancia en cuanto a tolerancia.

Discusión:

- La paciente presenta una PTI crónica, ya que han transcurrido más de 12 meses desde su diagnóstico, y refractaria, pues aunque no ha sido esplenectomizada, no ha respondido a más de un tratamiento previo. No ha respondido de manera sostenida a corticoides ni a IgIV y, si bien la respuesta inicial a la gammaglobulina anti-D fue completa, no parece que se reprodujera de la misma manera en los ciclos posteriores.
- En este caso se confirman dos de los factores asociados a una mayor probabilidad de

presentar PTI crónica: género femenino y edad superior a 10 años.

- Pruebas realizadas: el test negativo para *H. pylori* descarta el tratamiento de erradicación. La confirmación de Rh (+) y el hecho de que no hubiese sido sometida a una esplenectomía en el pasado la convierten en candidata a ser tratada con anti-D.
- Durante el tratamiento con corticoides se recomienda que su administración tenga lugar con alimentos para evitar las molestias gástricas. Es necesario además vigilar cualquier signo de infección. La indicación de paracetamol como analgésico es correcta, ya que es un fármaco que puede emplearse sin riesgo en este tipo de pacientes, mientras que los AINE deben evitarse (10).
- La premedicación con corticoides, paracetamol o difenhidramina ha de preceder a la administración de IgIV, que debe ser lenta para evitar en lo posible los efectos adversos relacionados con la infusión. Es necesario monitorizar durante varios días después para comprobar que no se producen cefaleas o vómitos intensos que puedan estar asociados a una presión intracraneal elevada, lo cual requeriría realizar pruebas de urgencia para descartar una HIC o una meningitis aséptica (19).
- La administración de anti-D requiere que se tramite su utilización fuera de ficha técnica. Se recomienda premedicar y monitorizar especialmente el riesgo de anemia por hemólisis. En el primer ciclo la respuesta a este fármaco se produjo en 24 horas, lo cual coincide con los datos publicados al respecto.
- En caso de producirse un sangrado vaginal, como ya sucedió en 2009, y teniendo en cuenta la edad de la paciente, se sugiere la utilización de antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido aminocaproico) y, si después del episodio se produce una anemia grave,

	RECIÉN NACIDO A TÉRMINO	PREMATURO 1,2-2,5 kg	PREMATURO < 1,2 kg
Hemoglobina media al nacer (g/dl)	17 (14-20)	16,4 (13,5-19)	16 (13-18)
Hemoglobina nadir media (g/dl)	10,3 (9,5-11)	9 (8-10)	7,1 (6,5-9)
Edad del nadir de Hb	6-12 semanas	5-10 semanas	4-8 semanas

Tabla 4. *Valores mínimos de hemoglobina durante el primer año de vida*

con un descenso de hemoglobina superior a 2 g/dl, se podría valorar el tratamiento con estrógenos/progestágenos (10).

- Entre las recomendaciones que hay que dar a la familia destacan la de evitar fármacos como AINE o ácido acetilsalicílico, así como juegos/deportes que supongan un riesgo de traumatismo elevado.

ANEMIA DEL PREMATURO

Introducción

Todos los neonatos sufren un descenso “fisiológico” del hematocrito y la hemoglobina acompañado de una bajada de los niveles de EPO en las primeras semanas de vida. En los recién nacidos a término el nadir de hemoglobina raramente cae por debajo de los 10 g/dl a las 10-12 semanas, generalmente es bien tolerado y no suele llevar asociado síntomas de anemia. Es lo que se conoce como “anemia fisiológica del neonato”. Por el contrario, los niños con una edad gestacional inferior a 32 semanas sufren una caída de la concentración de hemoglobina mucho mayor: hasta 8 g/dl en niños con un peso entre 1 y 1,5 kg, que puede llegar a los 7 g/dl si el peso baja de los 1.000 g (20). Esto conduce a una anemia normocítica y normocrómica, con valores bajos de reticulocitos y de EPO. El nadir resulta inversamente proporcional a la edad gestacional (21). Entre los síntomas frecuentes se encuentran taquicardias, taquipneas, apnea y bradicardia, baja ganancia de peso, etc., que prolongan la estancia hospitalaria y el riesgo de complicaciones. Esta anemia en recién nacidos de bajo peso extremo ya no tiene tanto de “fisiológica”; se conoce como “anemia del prematuro” (tabla 4).

Fisiopatología

La hematopoyesis en el feto se divide conceptualmente en tres períodos: mesoblástico, hepático y mieloide. El hígado es el principal órgano implicado entre el tercer y sexto mes de gestación; en el tercer trimestre se produce la transición desde el hígado hasta la médula ósea, que pasa a liderar la formación de células sanguíneas. La eritropoyetina (EPO) es la hormona glicoproteica que interviene en la diferenciación de las células eritroides dando lugar a un aumento de la producción de hemoglobina. Además inhibe la apoptosis de células vasculares y neuronas y regula la angiogénesis. Mientras que en el adulto el 90% es sintetizada en el riñón, en el feto la producción de EPO tiene lugar casi de forma exclusiva en el hígado y la contribución de este órgano es tanto mayor cuanto menor resulta la edad gestacional. El hígado es mucho menos sensible que el riñón a la hipoxia tisular. Sin embargo, esta disminución de la producción de EPO en el feto supone en realidad una ventaja para él mismo, pues de no ser así los niveles normales de hipoxia de las condiciones uterinas dispararían la producción de EPO conduciendo a una eritrocitosis exagerada y, en consecuencia, a un estado de hiperviscosidad sanguínea. En el feto el relevo del hígado por el riñón como lugar de producción de EPO ocurre cerca del momento del parto.

Pero existen otros mecanismos responsables de los bajos niveles de EPO en el prematuro, donde la EPO sufre un aclaramiento plasmático elevado, un mayor volumen de distribución y una fracción de eliminación más rápida y permanece menos tiempo en circulación (20). En resumen, los bajos niveles de EPO del prematuro

ro constituyen el resultado tanto de una producción disminuida como de un catabolismo aumentado.

La historia natural de la anemia del prematuro se ve empeorada por múltiples factores externos, entre los que destacan las pérdidas de sangre para extracciones y determinaciones analíticas (22). Las pérdidas por flebotomía han tenido y todavía tienen un papel principal en este tipo de anemia. La neonatología moderna requiere una estrecha monitorización de los pacientes, lo que implica un gran número de estudios de laboratorio. También influyen otros factores endógenos, como el rápido crecimiento del niño, la menor vida media circulante de vida de los glóbulos rojos, etc.

El momento de la presentación de la anemia orienta de forma útil hacia su etiología (23):

- Si aparece en las 2 primeras semanas está más relacionada con causas hemolíticas o hemorrágicas: hemorragia oculta antes del nacimiento, fetomaterna o fetofetal (parto gemelar), accidente obstétrico o malformación de la placenta y el cordón umbilical, aunque en la mayoría de los casos se debe al gran número de extracciones sanguíneas.
- Si aparece a partir de la segunda semana (aunque es frecuente que se solape con la anterior) se trata propiamente de la "anemia del prematuro" o hiporregenerativa, más relacionada con los factores endógenos anteriormente citados y la deficiencia de EPO.
- Hacia el final del segundo mes de vida la anemia suele deberse a un déficit de hierro, con hipocromía y macrocitosis.

Tratamiento: transfusión sanguínea y eritropoyetina

La anemia del prematuro es cada vez más incidente debido al aumento en la supervivencia de prematuros de muy bajo peso y su tratamiento sintomático resulta cada vez más común (22). Durante años las transfusiones de

hematíes han sido el único tratamiento efectivo. Otras estrategias que se han seguido para prevenir y tratar esta patología son retrasar la sección del cordón umbilical para favorecer la transfusión placentaria, realizar autotransfusiones con sangre del propio cordón, hacer la suplementación proteica y/o vitamínica del neonato, administrar hierro enteral, etc.

Cerca de la mitad de los recién nacidos de extremado bajo peso (< 1.000 g) reciben su primera transfusión sanguínea en las 2 primeras semanas de vida y hasta el 95% recibe al menos una transfusión antes de que finalice su hospitalización (24). Pero las transfusiones no están exentas de riesgos, tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa (reacciones infusionales de tipo inmune, sobrecarga de volumen, hiperpotasemia y hemólisis) y, aunque la posibilidad de transmisión de hepatitis B o C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus o virus Epstein-Barr ha disminuido notablemente, siempre sobrevuela el riesgo de algún tipo de infección emergente. Desde hace unos años los bancos de sangre han comenzado a utilizar, siempre que sea posible, una única unidad de sangre por niño (dividida en alícuotas), lo cual reduce la exposición a donantes diferentes (22). No obstante, los criterios que se siguen para proceder o no a una transfusión son muy generales e inespecíficos y la práctica clínica varía (20). En general, una transfusión sanguínea está indicada para mantener unos niveles de hemoglobina o hematocrito óptimos para cada neonato según su particular condición clínica.

A partir de la década de los 90 los primeros estudios aleatorizados con EPO_{rh} para tratar este tipo de anemia pusieron de manifiesto que el simple hecho de establecer un protocolo normalizado para las transfusiones reducía su número, incluso en los brazos control de los trabajos. Pero a día de hoy siguen haciendo falta estudios adicionales que establezcan unas guías óptimas de transfusión en estos pacientes y está abierto el debate entre seguir criterios restrictivos u otros más abiertos que per-

	MOMENTO DE INICIO	DOSIS	FRECUENCIA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DURACIÓN TRATAMIENTO
EPOrh	3-7 días de vida	250 UI/kg	3 veces/semana	s.c.	4-6 semanas,
Hierro	3-7 días tras la EPOrh	2-12 mg/kg/día (media = 8 mg)	Diaria	v.o.	según la edad gestacional

Tabla 5. *Posología más habitual en la prevención de la anemia del prematuro*

mitan valores de hematocrito relativamente altos antes de la transfusión. Los primeros se han extendido más en la práctica clínica pero deben tomarse con cautela ya que un par de estudios concluyeron que se exponía a los niños a mayor riesgo de daño neurológico a largo plazo (20).

Los bajos niveles plasmáticos de EPO en el prematuro, así como unos valores adecuados de células precursoras eritroides, que además han demostrado *in vitro* ser sensibles a la acción de la EPOrh, son las razones que dieron lugar a la utilización de esta hormona sintética en los recién nacidos de bajo peso con el fin de reducir y/o eliminar las transfusiones. En los estudios iniciales se comprobó que la administración de EPOrh daba lugar a un incremento del hematocrito y el número de reticulocitos. Además, en varios de ellos se observó que muchos prematuros que recibían EPOrh necesitaban menos transfusiones de hemáties. No obstante, dos décadas después, tras muchos más estudios y algún metaanálisis, su utilización rutinaria sigue estando en entredicho, pues aunque ha conseguido reducir el número de transfusiones no las ha eliminado por completo, así como tampoco la exposición del prematuro a la sangre de múltiples donantes (25). De hecho, muchos autores han observado que los beneficios de la EPOrh en la disminución del número de transfusiones pueden ser igualados por unas guías de práctica clínica sobre transfusiones más restrictivas o conservadoras.

Por tanto, hay que redefinir el uso de la EPOrh en la anemia del prematuro. Un metaanálisis reciente concluyó que la administración tardía (desde los 8 días de vida en adelante) del empleo profiláctico de la EPOrh en prematuros

y/o niños de bajo peso reduce el número y el volumen de transfusiones pero tiene escasa trascendencia clínica (26). Un segundo metaanálisis comparó la administración precoz (antes de los 8 días de edad) frente a la tardía y sus autores concluyen que no se puede recomendar el uso precoz de EPOrh ya que no aporta beneficios sobre el tardío y, por el contrario, se asoció con mayor riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro. No justifican la necesidad de seguir comparando estos dos tipos de esquemas, sino que orientan las futuras investigaciones hacia el desarrollo de estrategias para reducir el volumen y el número de extracciones sanguíneas a las que se somete el neonato, así como el fomento de la preparación de múltiples alícuotas de sangre de un único donante (24). En general, la EPOrh incrementa la eritropoyesis y el recuento de reticulocitos pero no ha logrado demostrar un beneficio global en evitar o reducir el número de transfusiones y/o el volumen de sangre transfundida o la exposición a múltiples donantes.

Siguen haciendo falta estudios controlados y aleatorizados que confirmen la eficacia de la EPOrh y determinen su seguridad. Tal vez en niños cuyos padres son Testigos de Jehová sea más evidente su utilización, dado su rechazo a recibir transfusiones de sangre y derivados, pero, a pesar de ello, los padres deben ser informados puntualmente sobre los beneficios y riesgos de la EPOrh (25, 27).

Eritropoyetina

No existe un protocolo normalizado de su administración en el prematuro, y no sólo en lo referente a la edad del inicio, sino también a la dosis, la vía de administración (s.c. frente a i.v.),

la duración del tratamiento y la necesidad de administración concomitante de hierro y su dosis.

POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En nuestro país el esquema más extendido de administración de EPORh y hierro en la prevención de la anemia del prematuro (28) es el que se describe en la tabla 5.

En el tratamiento de la anemia tardía hiporre-generativa se utiliza EPORh a dosis más altas, 600-900 UI/kg/semana, el momento de inicio oscila entre los 14 y los 82 días de vida y la duración del tratamiento puede ir desde los 10 días hasta las 5 semanas.

En cuanto a la vía de administración, se ha visto que cuando se administra en perfusión intermitente vía i.v. la excreción de la EPORh se ve aumentada, con lo que su biodisponibilidad se reduce, así como su efecto sobre la eritropoyesis. Su administración en infusión continua de 24 horas o por vía s.c. produce mejor respuesta de la médula ósea (25). No obstante, hay que considerar las posibles consecuencias a largo plazo que los estímulos dolorosos de 3 inyecciones s.c./semana pueden tener sobre el cerebro en desarrollo. Queda descartada su administración v.o. mezclada con la alimentación enteral en dosis más elevadas (1.000 UI/kg/día), ya que no ha demostrado ser efectiva en comparación con la vía parenteral (23).

La única EPORh con indicación autorizada en nuestro país es epoetina β en solución inyectable en jeringa precargada (Neorecormon®) (29). La indicación concreta es la prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer de 750 a 1.500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas. Las presentaciones disponibles son jeringas precargadas de 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 o 6.000 UI en 0,3 ml y de 10.000, 20.000 o 30.000 UI en 0,6 ml. Ninguna de estas presentaciones se adapta por completo a las dosis habituales que requieren los prematuros, los mayores huérfanos terapéuticos entre toda la población pediátrica.

El fabricante recomienda su administración por vía s.c. a una dosis de 250 UI/kg 3 veces/semana e iniciar el tratamiento preferiblemente en los 3 primeros días de vida. Advierte que es probable que los niños que ya hayan recibido una transfusión antes no se beneficien tanto como los que no y recomienda que la terapia dure 6 semanas.

Cabe recordar que no se deben utilizar las presentaciones de epoetina β en viales multidosis ni en cartuchos ya que, además de no estar autorizados en esta indicación, ambas formulaciones contienen alcohol bencílico como conservante, contraindicado en lactantes o niños menores de 3 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En cuanto a las advertencias y precauciones especiales de empleo especialmente dedicadas a este grupo de pacientes, se recomienda controlar regularmente el recuento plaquetario, pues en niños prematuros puede producirse un ligero aumento de las plaquetas, en especial hasta los días 12-14 de vida. También se aconseja evaluar el nivel de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, ya que es más que probable que se administre concomitantemente, como se ve más adelante.

EFFECTOS ADVERSOS

Como reacciones adversas en prematuros es muy frecuente un descenso de los valores de ferritina sérica, pero en general los efectos secundarios observados en adultos resultan escasos o nulos, si bien se ha notificado la aparición de múltiples y pequeños hemangiomas, así como neutropenias o trombocitosis transitorias. Tampoco se han elevado las tasas de infección, mortalidad, estancia hospitalaria o complicaciones neonatales importantes, como la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante o la displasia broncopulmonar. Sí se ha observado cierta relación entre la EPORh y la aparición y gravedad de la retinopatía del prematuro, principal responsable de las alteraciones visuales del prematuro causada por una proliferación anómala de los vasos sanguíneos

de la retina. Se cree que la hipoxia y el daño por estrés oxidativo son las causas subyacentes de la retinopatía y entre los factores de riesgo asociados están la baja edad gestacional, el bajo peso al nacimiento, una oxigenoterapia excesiva, sepsis o un elevado número de transfusiones.

La EPO tiene, entre otras, propiedades angiogénicas y es necesaria para el desarrollo de la retina (30). Un metaanálisis reciente en el que los prematuros recibían EPOrh antes del octavo día de vida encontró que la EPOrh era un factor independiente de riesgo para el desarrollo de retinopatía grave (grados 3 y 4) pero no sucedía lo mismo en el metaanálisis en el que la EPOrh se administraba después del día séptimo de vida. Trabajos posteriormente publicados cuyo objetivo era determinar si la administración de EPOrh (siempre asociada a hierro) incrementaba el riesgo de retinopatía y su gravedad concluyeron en un caso que no existía esta relación (31) y en el otro que, si bien había una asociación con la aparición de retinopatía, era de grado 1, nunca de las formas más graves (30). Ambos trabajos, y también otros autores, ponen en evidencia el papel del hierro en esta cuestión, dada su capacidad para generar especies reactivas de oxígeno; y es que en el metaanálisis anterior el grupo en el que se observó la retinopatía de grado 3-4 había recibido un suplemento de hierro relevante.

Hierro

La necesidad de tratamiento con hierro en el prematuro ha sido cuestión de debate durante años. El 25-85% de los prematuros desarrolla déficit de hierro, típicamente en los primeros 6 meses de vida, a diferencia de los nacidos a término, que suelen desarrollarlo en la segunda mitad de la infancia (32). El hierro es un elemento principal en procesos bioquímicos básicos del organismo, como la eritropoyesis y el transporte de oxígeno a los tejidos (33). El sistema nervioso resulta especialmente sensible a la falta de hierro, aunque ésta también se relaciona con alteraciones gastrointestinales, pobre desarrollo físico, disfunción del tiroides,

etc. Pero el exceso de hierro también lleva asociado un buen número de efectos indeseables ligados al estrés oxidativo que afectan de manera destacada al cerebro. Uno de los factores que contribuye de manera importante a la sobrecarga de hierro en prematuros se refiere a las transfusiones sanguíneas, lo cual se ha asociado, entre otros, con la progresión de retinopatía y displasia broncopulmonar (34).

Diversos ensayos clínicos han establecido el beneficio clínico de los suplementos de hierro a través de la dieta mediante la fortificación de la leche materna o la utilización de fórmulas fortificadas o su suministro como un medicamento. Hay que tener en cuenta siempre el grado de absorción de este elemento según su fuente de administración: la absorción a partir de la leche humana es superior al 50%, desciende a un 4-12% en el caso de la leche de vaca y cuando se trata de hierro como fármaco, aunque su absorción depende de la edad y del estado de los depósitos de hierro en el niño, se ha demostrado que se absorbe aproximadamente un 25-30% (32).

Se considera que se requieren al menos 2-4 mg/kg/día para prevenir el déficit de hierro en prematuros de muy bajo peso no transfundidos. No obstante, es más recomendable elegir una dosis ajustada por edad gestacional y peso al nacer y tener en cuenta si el niño ya ha sido transfundido y en qué medida. En cuanto al inicio de la suplementación, se establece que debe empezar entre las 4 y 8 semanas de vida, aunque en los más prematuros quizás sería recomendable antes, ya que al mes de vida pueden ya presentar un balance negativo de hierro. Se recomienda que la duración de la suplementación continúe hasta los 12-15 meses de edad.

La vía i.v. no es la más utilizada ni la más práctica para una administración rutinaria de hierro; no obstante, a través de ella se consigue que casi todo el hierro administrado sea retenido por el organismo. Es más efectiva que la v.o. o la i.m. y resulta segura. La v.o. y la i.m. pre-

	SITUACIÓN	mg/kg/DÍA	INICIO	DURACIÓN
Academia Americana de Pediatría	Lactancia materna	2	4 semanas	12 meses
	Leche artificial	1		
	Tratamiento con EPOrh	Hasta 6		
Sociedad Pediátrica de Canadá	Peso al nacer \geq 1 kg	2-3	6-8 semanas	12 meses
	Peso al nacer < 1 kg	3-4		
Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas	Lactancia materna	2-2,5	Antes de las 8 semanas	12-15 meses
	Leche artificial	2-2,5		

Tabla 6. *Recomendaciones de ingesta enteral de hierro en prematuros (32)*

sentan la misma eficacia pero esta última se desaconseja por el dolor que produce, así como por otras complicaciones. El sulfato ferroso es la forma más empleada vía oral, es barata y fácilmente disponible; generalmente se administra 1 vez/día, lo cual facilita el cumplimiento.

SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO EN EL PREMATURO EN SITUACIONES ESPECIALES (32) *DURANTE LA TERAPIA CON EPOrh*

La suplementación con hierro en los prematuros que están siendo tratados con EPOrh es un aspecto crítico. La administración de EPOrh conlleva un gran consumo de hierro, de manera que para obtener una respuesta adecuada al tratamiento hay que administrar precozmente dicho elemento al prematuro para alcanzar y mantener unos niveles óptimos de ferritina sérica, superiores a 100 ng/ml, y un índice de saturación de transferrina por encima del 16% (23). De no ser así, y si los depósitos de hierro se vacían, la respuesta al tratamiento será insuficiente y dará lugar a un empeoramiento posterior de la anemia, en este caso por déficit de hierro. Se necesita considerar si el niño recibió o no transfusiones sanguíneas previas al inicio del tratamiento con EPOrh.

Parece suficiente una ingesta entre 3 y 8 mg/kg/día de hierro elemental; de esta manera es bien tolerado y no se relaciona con lesiones por estrés oxidativo. Pero también se ha visto que en ocasiones puede ser necesario un aporte mayor para sustentar la eritropoyesis y mantener los depósitos de hierro. Se han estu-

diado distintos esquemas con resultados óptimos:

- Aporte simultáneo de 9 mg/kg/día v.o. de hierro + 2 mg/kg/día i.v.
- 2-6 mg/kg/semana i.v. de hierro.
- 1 mg/kg/día i.m. o 12 mg/kg/semana de hierro.

El que no parece aportar ningún beneficio es el de dosis más altas (12-24 mg/kg/día v.o.).

PREMATUROS CON CONCENTRACIONES DE FERRITINA SÉRICA > 350 ng/ml

Este escenario se observa especialmente en niños que han recibido múltiples transfusiones o en los que sufren redistribución del hierro debido a procesos inflamatorios. Paradójicamente, estos niveles de ferritina no son incompatibles con una eritropoyesis deficiente por falta de hierro causada por la incapacidad de liberar el hierro almacenado en el hígado como ferritina hacia la médula ósea. Por tanto, hay que ser muy prudentes a la hora de suplementar con hierro a estos niños debido a la morbilidad que podría generar.

Una monitorización estrecha de los niveles de hierro puede ser suficiente en los prematuros ya transfundidos, ya que los niveles de ferritina suelen normalizarse de forma espontánea a los meses de edad corregida. A la vista de los escasos mecanismos antioxidantes de los que dispone el prematuro, algunos autores sugieren la administración de antioxidantes o quelantes

del hierro para reducir el daño oxidativo causado por él, pero no se ha probado su eficacia en niños previamente transfundidos. Se postula también sobre el teórico beneficio que podría tener precisamente la administración de EPORrh, dada su tendencia a reducir los valores de ferritina sérica.

Según diferentes sociedades científicas y en función de la situación clínica del prematuro, las recomendaciones de ingesta necesaria de hierro elemental son diferentes (tabla 6).

Conclusiones

En resumen, el manejo de la anemia del prematuro debe ser multifactorial y centrarse no sólo en buscar el mejor tratamiento para elevar los niveles de hemoglobina y hematocrito, sino que se debe hacer mayor esfuerzo en evitar y prevenir las pérdidas de masa eritrocitaria, independientemente de la etiología de la anemia (35). Resulta fundamental el desarrollo de dispositivos y técnicas, así como protocolos más restrictivos, que permitan minimizar las pérdidas de sangre para extracciones y pruebas de laboratorio. También son imprescindibles futuros estudios que clarifiquen la utilidad del tratamiento con EPORh, así como su posible toxicidad a largo plazo, incluidos los efectos de la administración de hierro en dosis elevadas, y establecer guías de práctica clínica sobre las transfusiones en el prematuro, intentando reducir su volumen, número y frecuencia, así como evitar la exposición a múltiples donantes mediante el uso de alícuotas de una misma bolsa o la propia sangre del cordón umbilical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group.* *Blood.* 2009; 113: 2386-93.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. *International consensus re-*

port on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115: 168-86.

3. Blanchette V, Bolton-Maggs P. *Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management.* *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010; 24: 249-73.
4. Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher D (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood.* 7.^a ed. Saunders: Filadelfia; 2009. p. 1553-90.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther M. *Clinical guideline update on "Immune thrombocytopenia: an evidence based practice guideline developed by the American Society of Hematology".* *Blood.* 2011. [Epub ahead of print].
6. Kalpatthi R, Bussel JB. *Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura.* *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 8-16.
7. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. *Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases.* *Blood.* 2009; 114: 4777-83. Epub 2009 Sep 18.
8. Shad AT, González CE, Sandler SG. *Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children: current concepts.* *Paediatr Drugs.* 2005; 7: 325-36.
9. Segel GB, Feig SA. *Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura.* *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53: 318-24.
10. De Mattia D, del Vecchio GC, Russo G, de Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, et al; AIEOP-ITP Study Group. *Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines.* *Acta Haematol.* 2010; 123: 96-109.
11. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy.* *Br J Haematol.* 2003; 120: 574-96.
12. Tamminga RY, Bruin MC. *Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP.* *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47 (5 Suppl): 714-6.
13. Tamary H, Roganovic J, Chitlur M, Nugent DJ. *Consensus Paper-ICIS Expert Meeting Basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia.* *Ann Hematol.* 2010; 89 (Suppl 1): S5-10.
14. Cooper N, Bussel JB. *The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia.* *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12: 94-100.

15. Laws HJ, Janssen G, Borkhardt A. Reassessment of treatment modalities for paediatric patients with chronic immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2009; 29: 171-6.
16. Calleja Gero ML, Sevilla J, Madero L. [What is the prognosis of chronic immune thrombocytopenia?]. *An Pediatr (Barc)*. 2011. [Epub ahead of print].
17. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*. 2011. [Epub ahead of print].
18. Bolton-Maggs PHB, Kok VSL. Chronic immune thrombocytopenic purpura—who needs medication? *Ann Hematol*. 2010; 89 (Suppl 1): S61-5.
19. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 97-103.
20. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev*. 2010; 24 (6): 221-5.
21. Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher D (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. 7.^a ed. Saunders: Filadelfia; 2009. p. 21-66.
22. Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the preterm infant: erythropoietin versus erythrocyte transfusion—it's not that simple. *Clin Perinatol*. 2009; 36: 111-23.
23. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Álvarez E. Erythropoietin and prematurity—where do we stand? *J Perinat Med*. 2005; 33: 277-86.
24. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3): CD004865.
25. Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Hum Dev*. 2008; 84 (8): 525-32.
26. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3): CD004868.
27. Ridley FC, Harris J, Gottstein R, Emmerson AJ. Is supplementary iron useful when preterm infants are treated with erythropoietin? *Arch Dis Child*. 2006; 91: 1036-812.
28. Figueras Aloy J. Erythropoietin in neonates. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73: 301-4.
29. Informe público de evaluación (EPAR). NeoRecomor[®]. [Consultado el 21 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=/menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.
30. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Morales-Ballus M, Salvia-Roiges MD, Moretones-Suñol G. Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73: 327-33.
31. Schneider JK, Gardner DK, Cordero L. Use of recombinant human erythropoietin and risk of severe retinopathy in extremely low-birth-weight infants. *Pharmacotherapy*. 2008; 28: 1335-40.
32. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009; 36: 27-42.
33. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics*. 2009; 123: 1208-16.
34. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010; 126: e874-83.
35. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol*. 2009; 33: 29-34.

26

FARMACOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Yolanda Hernández Gago, Beatriz Carmen Sánchez Lerma y Miguel Ángel Pérez Cruz

Artritis idiopática juvenil	531	Espondiloartropatías	542
Formas clínicas	532	Tratamiento	542
Tratamiento farmacológico	534	Vasculitis en la infancia	543
Lupus eritematoso sistémico	538	Púrpura de Schönlein-Henoch	543
Tratamiento	538	Enfermedad de Kawasaki	544
Dermatomiositis	538	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	
Tratamiento	539	pediátrica	545
Esclerodermia	539	Bibliografía	548
Tratamiento	539		

Las enfermedades reumáticas (ER) de la infancia, también llamadas “enfermedades del colágeno vascular”, constituyen un conjunto de trastornos que tienen como nexo común un proceso inflamatorio del tejido conjuntivo de diferentes órganos y sistemas y una patogenia autoinmune de base. Presentan una evolución crónica o recidivante, carecen de criterios diagnósticos precisos y en su mayoría son de etiología desconocida y sintomatología polimorfa.

Cada ER se manifiesta con unas características clínicas definidas; así, la artritis reumatoide se asocia a la artritis, la dermatomiositis a la inflamación de los músculos y la piel, la esclerodermia a la induración cutánea, etc. No obstante, cada enfermedad puede afectar a varios órganos y la superposición de los síntomas y signos hace en ocasiones difícil el diagnóstico (1, 2).

Las ER están en continuo cambio tanto en nomenclatura y concepto como en clasificación. En la tabla 1 se expone el espectro de ER más frecuentes en la edad pediátrica con incidencia relativa de las más relevantes. En cuanto a su incidencia, ocupa un lugar destacado la artritis

idiopática juvenil (AIJ), seguida del lupus eritematoso diseminado, la dermatomiositis, la esclerodermia, las espondiloartropatías y la vasculitis (2-4).

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Es un proceso inflamatorio que ocurre en menores de 16 años y se caracteriza por la presencia de artritis que afecta a una o más articulaciones. La sintomatología asociada incluye la existencia de dolor, calor, tumefacción e impotencia funcional y no es suficiente la artralgia. Antiguamente se hablaba de artritis crónica juvenil o artritis reumatoide juvenil, términos que además de no ser equivalentes excluían ciertas situaciones patológicas, por lo que actualmente se acepta que el término más correcto es el de AIJ, aplicable a cualquier artritis en niños o adolescentes que persiste durante más de 6 semanas y no tiene causa conocida (5).

Generalmente afecta más a las niñas y suele comenzar entre el primer y cuarto año de vida, aunque cada tipo de AIJ tiene preferencia por un grupo de edad y sexo diferente. Se ha descrito en todas las razas. La incidencia global es

ARTRITIS REUMÁTICAS DE LA INFANCIA	CONECTIVOPATÍAS	VASCULITIS (2%)
Artritis idiopática juvenil (75-80%)	Lupus eritematoso (5-10%)	Arteritis de Takayasu
Espondiloartropatías (3%):	Dermatomiositis (5%)	Arteritis temporal
Espondilitis anquilosante	Esclerodermia (3%)	Enfermedad de Kawasaki
Artritis reactivas (enfermedad de Reiter)	Síndrome de solapamiento	Poliarteritis nodosa clásica
Artritis asociadas a enfermedades inflamatorias intestinales	Enfermedad de Sjögren	Enfermedad de Schönlein-Henoch
Artritis psoriásica juvenil	Amiloidosis	Enfermedad de Churg-Strauss
	Enfermedad de Wegener	Enfermedad de Behçet
	Síndrome antifosfolipídico	Poliangeítis microscópica
ARTRITIS ASOCIADAS A INFECCIÓN		Vasculitis leucocitoclástica
Fiebre reumática		
Artritis postestreptocócica		
Enfermedad de Lyme		

Tabla 1. *Enfermedades reumáticas adquiridas en la infancia*

aproximadamente de 10 casos nuevos diagnosticados/año/100.000 niños menores de 16 años y se estima que 1/1.000 niños en el mundo padece artritis crónica (6).

En relación con su etiología, como su nombre indica, se desconoce y se presume que también es multifactorial. Entre sus determinantes se encontrarían:

- Factores genéticos: la presencia de ciertos tipos de HLA se asocia a mayor agresividad de la enfermedad y peor evolución. Por otro lado, también hay polimorfismos que parecen relevantes, como los situados en genes reguladores del TNF α o β .
- Factores ambientales: estudios epidemiológicos han demostrado cierto predominio estacional en la forma de inicio sistémico de la enfermedad, aspecto que podría implicar a agentes infecciosos en su etiología. Se discute el papel desencadenante de ciertos virus, como el parvovirus B19, la rubéola o el Epstein-Barr.
- Factores inmunológicos: la AIJ se asocia con ausencia de IgA y la de algunos factores del Complemento (C2 y C3). Esto último

se ha relacionado con una disminución del aclaramiento de los inmunocomplejos circulantes, con aumento de su depósito en las paredes de los vasos y posterior reacción autoinmune.

Es difícil precisar si otras alteraciones inmunológicas presentes ocasionalmente en la AIJ son primarias o secundarias a la enfermedad. Entre ellas, el descenso de los linfocitos T citotóxicos y el bloqueo de la apoptosis en la membrana sinovial favorecen la cronificación inflamatoria.

Formas clínicas

En 1970 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) definió criterios para clasificar la artritis reumatoide juvenil, en tanto que la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) hizo lo propio para la artritis crónica juvenil. Finalmente, en 1994 la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR) estableció como nomenclatura única el término AIJ y una clasificación que fue validada posteriormente en la ciudad de Durban en 1997, por lo que se le conoce con este nombre.

La clasificación de Durban establece siete categorías dentro de la AIJ (5, 7, 8):

	AIJ DE INICIO SISTÉMICO	PAUCIARTICULAR	POLIARTICULAR
Porcentaje de pacientes	10-15	50	30-40
Sexo	Sin predominio	Predominio femenino	Predominio femenino
Edad	Cualquiera por debajo de los 16 años	Pico a los 2-3 años; raro en mayores de 10 años	Pico entre los 2-5 años y los 10-14 años
Articulaciones afectadas	Cualquiera, múltiples	Pocas y grandes; raramente en las caderas	Cualquiera, múltiples
Fiebre, rash, linfadenopatía y esplenomegalia	Sí	No	No
Uveítis	Rara	20%	Menos frecuente
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Ausentes	Títulos bajos comunes	Títulos bajos comunes en los más pequeños
Factor reumatoide	Raro	Ausente	10-20% en mayores de 10 años
Artritis destructiva	Más del 50%	Rara	Más del 50%

Tabla 2. *Características de los principales subtipos de AIJ (7)*

1. AIJ de inicio sistémico (enfermedad de Still).
2. AIJ de inicio oligo- o pauciarticular:
 - a. Forma persistente (afecta hasta a cuatro articulaciones).
 - b. Forma extendida (más de cuatro articulaciones).
3. AIJ de inicio poliarticular:
 - a. Con factor reumatoide positivo.
 - b. Con factor reumatoide negativo.
4. Artritis psoriásica.
5. Artritis-entesitis.
6. Otras artritis:
 - a. Cumplen criterios para más de una categoría.
 - b. No cumplen criterios para ninguna categoría.

En la tabla 2 se reflejan las principales manifestaciones clínicas de las distintas categorías de AIJ.

La forma sistémica es la más grave y hasta un 25% de los pacientes evoluciona hacia AIJ po-

liarticular con limitación funcional. Dentro de las oligoarticulares, las de comienzo precoz cursan con moderada afectación articular, pero hasta un tercio de los pacientes desarrolla iridociclitis con posibilidad de daño ocular. En el caso de las de oligoarticulares tardías se ha visto que existe una clara relación con las espondiloartropatías, más que como una complicación, como el prelude de dichas patologías (5).

Las complicaciones más habituales son hipercrecimiento, osteoporosis, afectaciones oculares (uveítis e iridociclitis) e infecciones. Algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de AIJ, como los corticoides e inmunosupresores, contribuyen a la inmunosupresión. En las formas graves, de larga evolución (10-12 años), hay riesgo de amiloidosis renal y hepática. La insuficiencia cardíaca puede aparecer en las formas sistémicas. Por último, el denominado "síndrome de activación del macrófago", caracterizado por la aparición brusca de datos analíticos que recuerdan a la coagulación intravascular diseminada, es una complicación muy grave que se ha descrito en algunos pacientes.

AINE	DOSIS (mg/kg/DÍA)	DOSIS MÁXIMA
Salicilatos Ácido acetilsalicílico	80-100 mg/kg/día en 3 o 4 dosis	5.200 mg
Indolacéticos Indometacina Tolmetín	1,5-3 mg/kg/día en 3 o 4 dosis 20-30 mg/kg/día en 4 dosis	200 mg 1.300 mg
Arilpropiónicos Ibuprofeno Naproxeno	30-40 mg/kg/día en 3 o 4 dosis 10-20 mg/kg/día en 2 dosis	2.400 mg 1.000 mg
Arilacéticos Diclofenaco	2-3 mg/kg/día en 3 o 4 dosis	150 mg

Tabla 3. AINE en la artritis idiopática juvenil

En cuanto al pronóstico, la AIJ rara vez resulta mortal, incluso en casos de grave afectación sistémica. Se calcula que fallecen alrededor del 2% de los enfermos, muchas veces a consecuencia de las complicaciones asociadas, como en la amiloidosis. En el curso de la enfermedad pueden registrarse exacerbaciones y remisiones o persistencia de los síntomas durante años. No siempre remite al llegar a la pubertad, por lo que algunos pacientes continúan presentando artritis activa en la edad adulta y otros sufren exacerbaciones después de años de aparente remisión completa (2).

Tratamiento farmacológico

El principal objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación articular para evitar la destrucción del cartílago y, en segundo lugar, prevenir las complicaciones, entre ellas las relacionadas con los efectos adversos de los fármacos. En la actualidad se recomiendan terapias agresivas de inicio, ya que el cartílago se deteriora precozmente una vez instaurada la inflamación, y luego pasar a un tratamiento de mantenimiento que permita la mejor calidad de vida posible. La fisioterapia evita deformidades o incapacidades funcionales pero no permite controlar el proceso inflamatorio, por lo que su papel se limita a la rehabilitación (9).

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la AIJ pueden dividirse en:

- Agentes de primera línea: antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Agentes de segunda línea:
 - Corticoides.
 - Inmunomoduladores (FAME).
 - Agentes biológicos.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)
Constituyen la medicación más clásica, si bien no retrasan ni previenen el daño articular. Se utilizan para disminuir el dolor y la inflamación, ya que reducen la síntesis de prostaglandinas a través de su acción inhibitoria de la enzima ciclooxigenasa (COX).

Los AINE más utilizados en la AIJ se muestran en la tabla 3. Desafortunadamente no hay manera de predecir qué AINE es el más adecuado para cada paciente. El ácido acetilsalicílico era tradicionalmente el de primera elección, pero hoy ha sido relegado por otros más seguros, en particular por su asociación con el síndrome de Reye. La indometacina resulta especialmente útil en el control de la fiebre y el naproxeno es muy utilizado en las espondiloartropatías.

En cuanto a sus efectos secundarios, quizás en el niño sean menos intensos que en el adulto pero su frecuencia resulta muy similar. Destacan: alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad, que suele manifestarse con elevación

FÁRMACO	DOSIS	DOSIS MÁXIMA
Metotrexato	10-15 mg/m ² /semana v.o. o i.m.	15 mg/m ² /semana v.o.
Corticoides: prednisona	0,25-0,35 mg/kg/día v.o.	Se recomienda no superar 0,5 mg/kg/día v.o. y menos de 6 meses
Sulfasalazina	30-50 mg/kg/día en 2 dosis	2.000 mg
Sulfato de hidroxiclороquina	3-5 mg/kg/día en 1 o 2 dosis	400 mg
Ciclofosfamida	10 mg/kg c/2 semanas i.v.	
Azatioprina	1 mg/kg/dosis en 1 dosis durante 6-8 semanas e incrementar 0,5 mg/kg c/4 semanas, con un máximo de 2,5 mg/kg/día	
Ciclosporina	2,5 mg/kg/día en 2 dosis; se puede incrementar 0,5-0,75 mg/día si no hay respuesta después de 8 semanas, con un máximo de 4 mg/kg/día	
D-penicilamina	3 mg/kg/día durante 3 meses (< 250 mg/día) seguido de 6 mg/kg/día durante 3 meses en 2 dosis/día (< 500 mg/día) hasta un máximo de 10 mg/kg/día (< 1-1,5 g/día) en 3 o 4 dosis	

Tabla 4. *Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)*

de las enzimas hepáticas, así como proteinuria tubular transitoria. Además, se necesitan datos de seguridad a largo plazo, ya que algunos efectos adversos potenciales, especialmente los de tipo cardiovascular, pueden no aparecer hasta la edad adulta (10).

Los AINE en monoterapia no suelen controlar el proceso inflamatorio, por lo que en estos casos los agentes de segunda línea (corticoides, inmunomoduladores y biológicos) deben emplearse lo antes posible. Además, existe el riesgo de que el daño articular crónico se instaure mientras se espera a que aparezcan los beneficios de los AINE, por lo que en ensayos clínicos en curso se están estudiando los riesgos y beneficios de usarlos concomitantemente o incluso antes de los AINE.

CORTICOIDES

Su empleo en niños se ve limitado por su toxicidad, por lo que siempre han de utilizarse a dosis mínimas (no más de 0,5 mg/kg/día v.o. de prednisona o su equivalente) y durante el menor tiempo posible (máximo 6 meses) (10). En la AIJ pauciarticular también son útiles en forma de inyecciones intraarticulares de metilprednisolona

o triamcinolona (11). Normalmente se emplean en la fase aguda de la enfermedad, particularmente en niños que no han respondido a los AINE. Una vez estabilizados los síntomas, hay que retirarlos progresivamente y sustituirlos por un fármaco de segunda línea más apropiado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, como el metotrexato o algún agente biológico.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS

MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME)

El metotrexato es el agente de segunda línea más recomendado. Se usa a dosis de 10-15 mg/m² de superficie corporal/semana; en este rango actúa más como antiinflamatorio que como inmunosupresor. La adición de ácido fólico sirve para evitar la aparición de efectos adversos. En todo caso, si hay evidencia de toxicidad significativa se debe disminuir la dosis o retirar el tratamiento. Su principal inconveniente es que tarda en ser efectivo (4-8 semanas), por lo que en muchos casos se prefieren los agentes biológicos por su mayor rapidez de acción (12).

Otros fármacos inmunomoduladores que han demostrado ser efectivos en la AIJ se muestran en la tabla 4.

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	DOSIS EN NIÑOS	DOSIS MÁXIMA
Anti-TNF	Etanercept	0,4 mg/kg s.c. 2 veces/semana	25 mg/dosis
	Adalimumab	Peso de 15-30 kg: 20 mg s.c. en semanas alternas Peso mayor o igual a 30 kg: 40 mg s.c. en semanas alternas	40 mg/dosis
	Infliximab	3-5 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 6 y luego c/8 semanas	
Bloqueo de células T	Abatacept	10 mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 4 y después c/4 semanas	1.000 mg/dosis
Inhibidor de IL-1	Anakinra	1-2 mg/kg/día s.c.	100 mg/dosis
	Rilonacept	2,2-4,4 mg/kg/semana s.c.	
Inhibidor de IL-6	Tocilizumab	8 mg/kg c/2 semanas i.v.	
Anti-TNF e inhibidor de IL-6	Talidomida	2-5 mg/kg/día v.o.	
Anti-CD-20	Rituximab	750 mg/m ² /15 días (2 dosis) o 375 mg/m ² /7 días (4 dosis) i.v.	1.000 mg/dosis

Tabla 5. *Agentes biológicos para el tratamiento de la AIJ*

AGENTES BIOLÓGICOS

La aparición de fármacos que actúan sobre dianas biológicas (anti-TNF e inhibidores de citocinas IL-1 e IL-6) ha supuesto un gran cambio en el paradigma de tratamiento de la AIJ (13-15). Son altamente efectivos y en general presentan un inicio de acción más rápido que los inmunomoduladores clásicos, si bien se reservan para los casos más graves y refractarios a otros agentes de segunda línea. No obstante, algunos reumatólogos abogan por su uso antes del metotrexato, particularmente en casos graves de poliartritis, donde se requiere una acción rápida, así como en pacientes donde se prevea falta de respuesta al metotrexato o exista intolerancia al mismo.

Los agentes biológicos se han diseñado para inhibir citocinas implicadas en la patogénesis de la AIJ (TNF- α , IL-1 e IL-6) o bien en la respuesta proinflamatoria mediada por los linfocitos T y B (tabla 5).

Los anti-TNF se emplean en pacientes con AIJ grave y refractaria al metotrexato u otros in-

munomoduladores. Suelen ser muy eficaces pero se han asociado con un incremento del riesgo de infecciones y neoplasias (linfomas). Esto motivó que la FDA realizara una revisión de seguridad, en la que se concluyó que la mayoría de las neoplasias ocurrió en pacientes que habían recibido anti-TNF en combinación con otros inmunosupresores (12). Todos los anti-TNF inducen inmunogenicidad (especialmente el infliximab) y son más eficaces en combinación con el metotrexato.

Dentro de los inhibidores de la IL-1, la anakinra ha demostrado especial beneficio en niños con AIJ de inicio sistémico refractaria a los anti-TNF. Otros agentes con el mismo mecanismo de acción (rilonacept y canakinumab) se encuentran en investigación (10). El tocilizumab (inhibidor de la IL-6) también parece efectivo en este tipo de artritis, si bien se requieren más datos sobre su eficacia y seguridad para recomendar su uso rutinario en pacientes resistentes a la terapia convencional. El rituximab se ha utilizado con éxito para casos graves y multirresistentes de artritis de inicio sis-

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	% DE PACIENTES
Astenia, pérdida de peso, retraso del crecimiento y fiebre	96%
Mucocutáneas: eritema malar, fotosensibilidad, máculas eritematosas, úlceras orales y nasales y alopecia, fenómeno de Raynaud	96%
Alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia y trombopenia	91%
Renales: hematuria, proteinuria y síndrome nefrótico	84%
Musculoesqueléticas: artralgia y rigidez articular, tenosinovitis y miositis	82%
Pulmonares: poliserositis, neumonitis, hemorragia e hipertensión pulmonar	67%
Digestivas: hepatoesplenomegalia, peritonitis aséptica, pancreatitis y vasculitis	58%
Neurológicas: alteraciones de la personalidad, convulsiones, accidentes cerebrovasculares y neuritis periférica	49%
Cardíacas: pericarditis, miocarditis, endocarditis de Lieman-Sack y enfermedad coronaria	38%
Oculares	27%

Tabla 6. *Manifestaciones clínicas del LES*

témico pero por el momento no se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos, tan sólo series de casos. El abatacept ha evidenciado eficacia y seguridad en niños que no habían respondido a otros FAME, incluido al menos un anti-TNF. Por último, la talidomida es un agente único por sus múltiples mecanismos de acción (anti-TNF, inhibe la IL-6 y también la angiogénesis) que ha demostrado eficacia en la artritis de inicio sistémico, pero su toxicidad y potencial teratogéno hacen que su uso sea muy limitado.

TERAPIAS COMBINADAS

Existe cada vez mayor consenso sobre el uso de combinaciones de fármacos antirreumáticos para los casos más graves de AIJ. El empleo conjunto de AINE y metotrexato se encuentra en estudio en pequeñas series de casos (10). En todo caso, la terapia precoz y agresiva con combinaciones de estos fármacos se perfila como la mejor esperanza para estos pacientes.

No hay que olvidar que algunas combinaciones pueden presentar problemas de seguridad, como anakinra y anti-TNF por el aumen-

to significativo del riesgo de infección. Por ello se requieren ensayos clínicos más grandes para identificar qué combinaciones son efectivas y seguras, así como para determinar las dosis y la duración de estos tratamientos.

INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS (IgIV)

A pesar de que en estudios preliminares se describieron como muy efectivas en la AIJ, los ensayos controlados han demostrado que su beneficio es muy limitado. Se piensa que esto puede tener relación con la naturaleza crónica de la enfermedad. Por otro lado, su alto coste y potencial toxicidad hacen que actualmente no se recomienden en el tratamiento de la AIJ (10).

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Puede representar una alternativa terapéutica para niños con AIJ progresiva que no se controla a pesar de haber usado múltiples fármacos antirreumáticos. Sin embargo, no deja de ser una opción experimental y muy poco frecuente, dado que presenta una relación riesgo-beneficio mucho menos favorable que los agentes biológicos modernos (10).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad diseminada, asociada a procesos inflamatorios crónicos y fenómenos inmunitarios, de etiología desconocida, caracterizada por la afectación de múltiples órganos y sistemas, con cierta selectividad a la lesión renal, que en muchos casos condiciona el pronóstico de la enfermedad. (1, 2, 16).

Afecta a niños de cualquier edad y su máxima aparición ocurre entre los 10 y los 14 años. La proporción entre mujer/varón es de 8/1, lo que sugiere la influencia de factores endocrinos (1).

Los síntomas precoces más frecuentes son fiebre, astenia, pérdida de peso y exantema. La aparición de artritis en las articulaciones pequeñas e insuficiencia renal debe alertar de la aparición de LES. El exantema facial en "alas de mariposa" aparece en las dos terceras partes de los individuos; también son muy características las alteraciones neuropsiquiátricas, hematológicas y pulmonares. La mayor parte de los pacientes presenta anticuerpos antinucleares (ANA) (1, 2, 16, 17). Las manifestaciones clínicas más comunes se detallan en la tabla 6.

Tratamiento

Las medidas generales son reposo adecuado, cremas fotoprotectoras e inmunización reglamentaria, incluido el virus de la gripe.

En los pacientes con LES leve y sin afectación renal se recurre a los salicilatos y AINE para aliviar la artritis y otras molestias musculares. Los antipalúdicos, como la cloroquina y la hidroxicloroquina, se utilizan para aliviar las manifestaciones cutáneas y como adyuvante de corticoides en la afectación sistémica. En ocasiones es necesario asociar dosis bajas de corticoides (16, 17).

Los corticoides continúan siendo la terapia básica del tratamiento a las dosis apropiadas para controlar los síntomas y las posibles exacerbaciones de la enfermedad. Los pacientes con LES moderado requieren corticoides

orales a dosis altas, por lo que se suelen asociar al metotrexato oral semanal o a la azatioprina con objeto de disminuir la dosis del corticoide y, como consecuencia, sus efectos adversos en el niño; en pacientes con LES grave asociado a nefritis o afectación sistémica importante se recurre a pulsos intravenosos de metilprednisolona durante 3 días consecutivos (16, 17).

Se recurre a otros fármacos inmunosupresores cuando no se controlan los síntomas con dosis plenas de corticoides. Actualmente la administración de ciclofosfamida intravenosa ha supuesto mejores resultados a largo plazo en los pacientes que han desarrollado glomerulonefritis proliferativa difusa; no obstante, recientes estudios realizados demuestran que la administración de micofenolato de mofetilo podría ser una alternativa a la ciclofosfamida (16-19).

En pacientes en los que aparecen episodios recurrentes al suspender la ciclofosfamida no existe consenso sobre cómo abordar el tratamiento. Una opción es la asociación de ciclofosfamida con metotrexato intravenoso administrado mensualmente durante 1 año; otra alternativa es la administración de rituximab con o sin ciclofosfamida y corticoides (16, 17, 20) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en tabla 7) (16-21).

DERMATOMIOSITIS

La dermatomiositis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida que cursa con una miopatía no supurada del músculo estriado y lesiones cutáneas típicas.

Se manifiesta con una debilidad muscular de comienzo agudo o gradual que afecta a los músculos de las extremidades y se extiende incluso al cuello y a la cara, pudiendo afectar a la deglución. La afectación articular cursa con artritis o artralgias generalizadas. Las lesiones cutáneas son características y a menudo presentan un eritema heliotropo facial de color violáceo. Otros síntomas representativos son la

vasculitis mesentérica con necrosis, trastornos neurológicos y, en el 50% de los pacientes, calcificaciones de la piel, el tejido celular subcutáneo y las fascias intermusculares (1, 2, 22).

Tratamiento

Su objetivo es controlar la inflamación muscular y prevenir las complicaciones, como contracturas y calcinosis.

No existen ensayos clínicos randomizados que evalúen el tratamiento de la dermatomiositis juvenil, por lo que las recomendaciones actuales se basan en estudios observacionales y en la experiencia clínica.

En todos los pacientes con dermatomiositis juvenil se recomienda el uso de glucocorticoides a dosis altas; si el paciente no responde a la prednisona oral se utilizan los pulsos de metilprednisolona (23, 24).

Al igual que en el LES, se recomienda asociar la prednisona con otro fármaco inmunosupresor para disminuir las dosis del corticoide y así los efectos adversos. Normalmente se asocia al metotrexato o a la ciclosporina.

En pacientes que no responden y en los que se ve comprometida su vida con ulceraciones crónicas del tracto gastrointestinal y de la piel y afectación respiratoria se recomienda usar altas dosis de corticoides junto con ciclofosfámido intravenosa (23)

Existen varios estudios observacionales que avalan el uso de IgIV en pacientes resistentes o dependientes de corticoides (23, 24).

Por otro lado, hay diversos estudios de series de casos donde se ha constatado la eficacia del micofenolato de mofetilo, el tacrolimus y agentes biológicos como el rituximab y el infliximab en pacientes con dermatomiositis juvenil refractaria (23-26).

Se recomienda emplear como terapia adyuvante suplementos de calcio (1.000 mg/día) y vita-

mina D (400 unidades/día) para prevenir la osteoporosis.

No existe ningún tratamiento eficaz para tratar la calcinosis; se han realizado estudios de series de casos con probenecid, hidróxido de aluminio, alendronato y diltiazem con resultados contradictorios (23) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en la tabla 7) (21, 23-26).

ESCLERODERMIA

La esclerodermia es una enfermedad crónica multisistémica que cursa con alteraciones fibrosas, inflamatorias y degenerativas del tejido conjuntivo. Afecta clásicamente a la piel y al tejido subcutáneo produciendo esclerosis, que es lo que da nombre a la enfermedad; puede afectar a otros órganos, como corazón, pulmón, riñón, aparato digestivo y tejido sinovial.

La característica más destacada es la deposición de exceso de colágeno en los órganos afectados, que conlleva el desarrollo de fibrosis. El 70% de los pacientes presenta fenómeno de Raynaud.

Hay diferentes cuadros clínicos según la localización, la extensión y la intensidad de las lesiones; así, se puede distinguir la esclerodermia generalizada y la localizada, siendo esta última la variedad más frecuente en la población infantil (1, 2, 27, 28).

Tratamiento

Incluye tres líneas de actuación: terapia no farmacológica, que conlleva: cuidado de la piel, rehabilitación precoz para evitar contracturas permanentes y evitar la exposición al frío y al sol y los traumatismos; terapia farmacológica con inmunomoduladores y fármacos antifibróticos; y terapia dirigida hacia las complicaciones específicas de los diferentes órganos afectados.

Los fármacos utilizados se adaptan a las necesidades individuales del paciente basándose en su sintomatología (27, 29).

CORTICOIDES		OTROS INMUNOSUPRESORES		VARIOS		INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA		TERAPIAS BIOLÓGICAS	
Lupus eritematoso sistémico	Lupus leve Prednisona oral 0,3-4 mg/kg/día Lupus moderado Prednisona oral 1-2 mg/kg/día Lupus grave Pulsos de metilprednisolona: 20-30 mg/kg hasta un máximo de 1 g en 3 días consecutivos	CFM: Oral: 1-2 mg/kg/día IV 500-1000 mg/m ² /mes (6 meses seguido cada 3 meses hasta 30 meses) (17) Micofenolato de mofetilo oral: 942 mg/m ² /dosis/día; en 2 dosis o bien: 17-22 mg/kg/día; en 2 dosis (18) MTX oral 10-20 mg/m ² /semanal Azatioprina oral: 1-2 mg/kg/día	Antipalúdicos: hidroxicloroquina: dosis 3-5 mg/kg/día; dosis máxima 7 mg/kg/día o 400 mg/día Cloroquina: 3,5-4 mg/kg/día		Rituximab: 750 mg/m ² /15 días (2 dosis); o bien 350-450 mg/m ² (2 a 12 dosis) (19)				
Dermatomiositis	Prednisona oral 2 mg/kg/día; máxima 80 mg/día Pulsos de metilprednisolona: 30 mg/kg hasta un máximo de 1 g en 3 días consecutivos	MTX oral o SC: 15-20 mg/m ² /semanal CsA oral: 3-5 mg/kg/día (en 1 o 2 dosis) CFM IV: 500-750 mg/m ² /mes Micofenolato de mofetilo: 500 mg-1 g /12 h		2g/kg (máximo 70 g/ 15 días 5 dosis y luego mensual durante 2 años	Rituximab: 375 mg/m ² /7 días (4 dosis) (23) Infliximab: 3 mg/kg; la semana 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas D máxima 6 mg/kg (24)				
Esclerodermia	Prednisona: 0,2-0,4 mg/kg/día	MTX oral o SC: 10-15 mg/m ² /semanal CsA oral: 2,5 mg/kg/día CFM: oral: 1-2 mg/kg/día O bien en pulsos IV de 500-750 mg/m ² /mes	Tratamiento combinado de la esclerosis sistémica Nifedipino oral: 0,2-0,3 mg/kg/8 h. Dosis máxima de 10 mg/dosis Nicardipino oral: 20 mg/24 h hasta 20 mg/12 h Iloprost IV: niños 12-18 años: 30-120 ng/kg/hora administrados durante 6 h Sildenafil oral: 0,25-0,5 mg/kg/dosis (cada 4-8 h); dosis máxima: 2 mg/kg/4 h Bosentan: 10-20 kg: 31,25 mg/24 h (máx.: 31,25/12 h); 20-40 kg: 31,25 mg/12 h (máx.: 62,5/12 h); >40 kg: 62,5/12 h (máx.: 250/12 h)						

Captopril oral: lactantes: 0,15-0,3 mg/kg/dosis (1 a 4 dosis); niños: 0,3-0,5 mg/kg/dosis (2 a 4 dosis); máx.: 6 mg/kg/día
Enalapril oral: inicio 0,1 mg/kg/día (en 1 o 2 dosis); máx.: 0,5 mg/kg/día

<p>Espondiloartropatías</p>	<p>Para niños > de 12 años Acetónido de triamcinolona: intraarticular: 2,5-40 mg, repetir dosis si los síntomas reaparecen Hexacetónido de triamcinolona intraarticular: articulaciones grandes: 10-20 mg; en pequeñas: 2-6 mg; se puede repetir cada 3-4 semanas</p>	<p>MTX: 10 mg/m²/semana; pudiendo aumentar hasta 15-20 mg/m²</p>	<p>Sulfasalazina: 10 mg/kg/día; aumentar semanalmente 10 mg/kg/día; dosis habitual: 30-50 mg/kg/día en 2 dosis; dosis máxima: 2 g/día</p>	<p>Etanercept: 0,4 mg/kg 2 veces por semana Adalimumab: 40 mg/2 semanas Infliximab: 3 mg/kg la semana 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas (30)</p>
<p>Enfermedad de Kawasaki</p>	<p>En la EK refractaria: Metilprednisolona: 30 mg/kg administrada en 2 o 3 h durante 1 a 3 días</p>	<p>Ácido acetil salicílico En la fase aguda: 80-100 mg/kg/día en 4 dosis durante 2 semanas Luego 3-5 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas Dipyridamol: 3-5 mg/kg/día</p>	<p>2g/kg; si la fiebre persiste se administrará otra dosis de IgIV de 2 g/kg</p>	<p>Infliximab: 5 mg/kg</p>

CFM: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina A; IV: intravenoso; MTX: metotrexato; SC: subcutáneo.

Tabla 7. *Dosificación de fármacos en las enfermedades reumáticas (excepto AIJ)*

El agente inmunomodulador más contrastado en la esclerodermia localizada es el metotrexato asociado a corticoides. En pacientes con esclerosis sistémica con enfermedad pulmonar intersticial se ha utilizado con buenos resultados la combinación de corticoides con ciclofosfamida.

Los agentes antifibróticos se usan de forma precoz asociados o no a inmunosupresores. El uso de penicilamina es muy controvertido, por lo que no se debe recomendar su empleo de forma rutinaria. Se han realizado estudios con interferón gamma, iloprost y anticitocinas (TGF- β 1) pero con resultados discordantes (27-29).

En las manifestaciones vasculares, como el fenómeno de Raynaud, se administran fármacos vasodilatadores bloqueantes de los canales del calcio, como nifedipino y nicardipino. En pacientes con isquemia grave se recurre a los prostanoides intravenosos, como el iloprost.

La hipertensión pulmonar es una de las complicaciones que conlleva mayor mortalidad; en ella se han utilizado sildenafil, bosentán, sitaxentán (retirado del mercado debido a que se han producido casos de daño hepático agudo), prostanoides y sildenafil (27-29).

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captoprilo y enalaprilo) se usan en pacientes con función renal inestable, mientras que en las alteraciones gastrointestinales se emplean inhibidores de la bomba de protones (IBP) y procinéticos (27-29).

El tratamiento de las contracturas, poliartritis y miositis incluye el uso de corticoides y la terapia de la esclerosis en la piel se realiza con un régimen semanal de metotrexato combinado con dosis bajas de corticoides.

Como terapias experimentales se ha utilizado el micofenolato de mofetilo y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas en la

esclerodermia difusa con importante afectación pulmonar (29) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en la tabla 7) (21, 27-29).

ESPONDILOARTROPATÍAS

La espondiloartropatía juvenil comprende un grupo de enfermedades asociadas al antígeno HLA-B27 de inicio en niños menores de 16 años con las siguientes características comunes: artritis y entesitis periférica, asimétrica, con predominio en los miembros inferiores y afectación del esqueleto axial (columna lumbar y/o articulaciones sacroilíacas). Pueden aparecer formas extraarticulares con psoriasis, uveítis y síntomas digestivos.

La etiología se desconoce pero parecen involucrados varios factores, como los genéticos, agentes infecciosos y citocinas proinflamatorias (1, 2, 30).

Tratamiento

La terapia farmacológica se debe combinar con la física y ocupacional, soporte nutricional y apoyo psicológico; en ocasiones hay que recurrir a la cirugía.

Los AINE forman parte del esquema terapéutico inicial y de las reagudizaciones de la enfermedad. Los más utilizados son el ibuprofeno en niños pequeños y el naproxeno o la indometacina en mayores (30).

En los pacientes con manifestaciones sistémicas que no responden al tratamiento de 3 a 6 meses con AINE se emplean corticoides o sulfasalazina.

En los pacientes con HLA-B que desarrollan sacroileítis es necesario asociar la sulfasalazina o el corticoide con otro agente inmunosupresor, como el metotrexato.

Las infiltraciones locales con hexacetónido de triamcinolona están avaladas en pacientes con afectación oligo- y monoarticular, tenosinovitis, bursitis y entesitis (30, 31).

<p>Vasculitis con predominio de los grandes vasos</p> <p>Arteritis de Takayasu</p> <p>Arteritis temporal</p>	<p>Vasculitis con predominio de los vasos pequeños</p> <p>Enfermedad de Schönlein-Henoch</p> <p>Enfermedad de Churg-Strauss</p>
<p>Vasculitis con predominio de los vasos medianos</p> <p>Enfermedad de Kawasaki</p> <p>Poliarteritis nodosa de la infancia</p> <p>Poliarteritis nodosa cutánea</p>	<p>Poliangeítis microscópica</p> <p>Angeítis leucocitoclástica cutánea</p> <p>Enfermedad de Wegener</p> <p>Crioglobulinemia mixta esencial</p>
<p>Otras vasculitis</p> <p>Enfermedad de Behçet</p> <p>Vasculitis aisladas del SNC</p> <p>Síndrome de Cogan</p> <p>Secundarias a infecciones, tumores malignos o fármacos</p>	

Tabla 8. *Clasificación de las vasculitis en los niños*

En los pacientes en los que persiste la sinovitis se ha de recurrir al anti-TNF, como etanercept, adalimumab o infliximab. También se han realizado estudios con leflunomida en pacientes con espondiloartropatías con buenos resultados (30-32) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en la tabla 7) (21, 30-32).

VASCULITIS EN LA INFANCIA

Se caracteriza por la inflamación y necrosis de la pared vascular. La sintomatología varía dependiendo del tipo y de los vasos implicados, la extensión de la inflamación y el consiguiente daño vascular y la isquemia distal en los órganos irrigados por estos vasos (2, 33, 34).

Existen varios sistemas de clasificación; el más completo es el que han realizado diversas organizaciones de reumatología pediátrica atendiendo al tipo de vasos implicados e incluye vasculitis que no se pueden encuadrar en función del tamaño de los vasos afectados (aparece la clasificación en la tabla 8) (33, 34).

La prevalencia de esta enfermedad es baja; se ha determinado una incidencia de 12-53 nuevos casos/año/100.000 niños menores de

17 años. De las diferentes formas de presentación de la vasculitis, la enfermedad de Kawasaki (EK) y la púrpura de Schönlein-Henoch son los síndromes más frecuentes en la infancia, por lo que se ven con más profundidad en este tema (33).

Púrpura de Schönlein-Henoch

La púrpura de Schönlein-Henoch es la vasculitis leucocitoclástica más común de la infancia mediada por IgA y asociada a los vasos de calibre pequeño. Hay un aumento de inmunocomplejos circulantes de IgA y depósitos de IgA en biopsias de piel y riñón.

La etiología se desconoce, aunque algunos casos se han asociado a infecciones o a fármacos como la penicilina, ampicilina, eritromicina y quinina.

Se caracteriza por la presencia en el 80-100% de los casos de una púrpura palpable violácea de tipo urticarial, preferentemente en los miembros inferiores y los glúteos. Son comunes la artritis o artralgias transitorias, el dolor abdominal y/o la hemorragia gastrointestinal y la nefritis (33, 35).

TRATAMIENTO

Cuando la sintomatología es moderada sin afectación renal no precisa tratamiento más que reposo, observación y seguimiento clínico.

No existen ensayos clínicos prospectivos y controlados sobre la utilización de corticoides; no obstante, se han obtenido buenos resultados con el uso de prednisona en pacientes con artritis y dolor abdominal.

En pacientes que desarrollan nefritis grave se han empleado pulsos de metilprednisolona intravenosa seguido de prednisona oral para mejorar la nefritis y prevenir el desarrollo de la enfermedad. Otros autores han asociado los corticoides a la ciclofosfamida y azatioprina con resultados similares (35, 36).

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (EK), también llamada "síndrome ganglionar mucocutáneo", es una enfermedad multisistémica con vasculitis que afecta a los vasos de calibre mediano principalmente, propia de lactantes y niños (el 80% de los casos se da en menores de 5 años).

Las manifestaciones clínicas características de la EK son fiebre de más de 5 días de evolución junto con conjuntivitis bilateral no exudativa, lesiones orofaríngeas, eritema de manos y pies, exantema polimorfo y adenopatía cervical de $\geq 1,5$ cm de diámetro. Las complicaciones más relevantes son las alteraciones en las arterias coronarias, que pueden conllevar aneurismas, infarto de miocardio y muerte súbita en niños no tratados (37, 38).

TRATAMIENTO

En la fase aguda de la enfermedad se debe administrar IgIV, preferiblemente en los 10 primeros días del desarrollo de la enfermedad, para disminuir las alteraciones de las arterias coronarias. Se asocia a ácido acetilsalicílico por su efecto antiinflamatorio y antiagregante plaquetario, comenzando con dosis altas durante 2 semanas o hasta 48 horas después de que el paciente se encuentre afebril. Seguidamente se

disminuyen las dosis hasta que los marcadores de inflamación activa vuelvan a sus valores normales durante 6 a 8 semanas (37, 39).

La dosis de IgIV se puede repetir si la fiebre persiste. Desde la introducción de la terapia con IgIV se han disminuido las complicaciones cardiovasculares considerablemente, hecho menos evidente en pacientes que presentaban anomalías coronarias con carácter previo al tratamiento, produciendo un efecto antiinflamatorio generalizado y reduciendo la fiebre y los marcadores de inflamación activa. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud; puede estar relacionado con una regulación de la cascada de las citocinas (37, 39).

Se recomienda el tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico mientras se detecten anomalías en las arterias coronarias, con la adición o no de dipiridamol por su efecto vasodilatador. Hay autores que aconsejan realizar un tratamiento anticoagulante con heparina y warfarina en pacientes con aneurismas grandes o múltiples, sean obstructivos o no (37, 39).

En pacientes que desarrollen gripe o varicela se debe utilizar clopidogrel como alternativa al ácido acetilsalicílico para disminuir la probabilidad de riesgo de síndrome de Reye (39).

En la EK refractaria a IgIV y a dosis altas de salicilatos se han empleado dosis altas de metilprednisolona, aunque el uso de corticoides es muy controvertido y algunos autores llegan a contraindicarlo. Otra alternativa es la administración de fármacos anti-TNF o realizar plasmaféresis (37).

Entre los fármacos que actúan neutralizando el TNF se han realizado estudios con infliximab, etanercept o pentoxifilina debido a que pacientes con EK presentan niveles elevados de TNF. Según los estudios efectuados hasta el momento la alternativa más contrastada es la administración de infliximab (40) (se pueden consultar las dosis de los fármacos en la tabla 7) (21, 37-40).

Ciclosporina, ciclofosfamida, D-penicilamina y sulfasalazina	Control periódico de la función renal
Metotrexato, sulfasalazina y leflunomida	Control periódico de la función hepática
Ciclosporina, D-penicilamina y glucocorticoides	Control de la tensión arterial
Hidroxicloroquina y cloroquina	Realizar un examen oftalmológico
Agentes biológicos	Descartar enfermedad desmielinizante, serología VHB y VHC e insuficiencia cardíaca
Talidomida	Realizar un electromiograma
Metotrexato	Descartar la presencia de neumonitis
Glucocorticoides	Aparición de diabetes o dislipemia
Ciclofosfamida	Riesgo de cistitis hemorrágica

Tabla 9. *Controles específicos con agentes antirreumáticos*

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA PEDIÁTRICA

La información sobre el manejo de este amplio grupo de fármacos en la población pediátrica es escasa, de tal forma que las recomendaciones se basan en los consensos para pacientes adultos a tenor de que más del 40% de los fármacos prescritos en niños no tiene indicación en este grupo de pacientes (41). Así, teniendo en cuenta las particularidades de la población pediátrica (el continuo desarrollo y crecimiento, que determina diferencias fisiológicas importantes), es recomendable extremar las precauciones en el uso y seguimiento del tratamiento en los distintos grupos de edad pediátrica.

De forma general se aconseja realizar antes y durante el tratamiento hemograma y bioquímica completa al paciente, así como de forma periódica. Se debe descartar infección activa, citopenia, tumores y comorbilidades que puedan contraindicar el uso de estos fármacos (42).

No se recomienda la administración de vacunas con gérmenes atenuados o vivos junto con los agentes biológicos, metotrexato, leflunomida y corticoides (42-50).

De forma específica se han de hacer controles y establecer unas precauciones específicas pa-

ra cada fármaco (se detallan en la tabla 9) (42). Los efectos adversos más relevantes de los fármacos más utilizados en las ER se resumen en la tabla 10 (42, 50-55).

Respecto al tratamiento con glucocorticoides se debe realizar un seguimiento de los pacientes tratados para evitar retraso en el crecimiento y osteoporosis. Se recomienda que el paciente siga una dieta equilibrada, rica en fibra, baja en grasas, azúcares y sal y suplementada con calcio y vitamina D. En algunos casos extremos puede estar recomendado el empleo de hormona del crecimiento (42, 51). Algunos autores sugieren el uso de bifosfonatos orales, alendronato, aunque hay pocos datos sobre su eficacia y seguridad en pediatría (11, 21).

Para el metotrexato y otros fármacos hepatotóxicos se puede realizar una suspensión temporal si se produce un aumento leve y transitorio de las enzimas hepáticas; en caso de una hipertransaminasemia persistente hay que suspender el tratamiento (42).

No existe evidencia de que sea necesaria la suplementación con ácido fólico en la población pediátrica tratada con metotrexato pero hay regímenes que usan dosis de 2,5-5 mg/semana v.o. (56).

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS
Metotrexato	Estomatitis, alopecia, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad y toxicidad en la médula ósea
Corticoides	Hipertensión, dislipemia, diabetes, osteoporosis y glaucoma. Incremento de la toxicidad gastrointestinal al combinar con AINE
Sulfasalazina	Reacciones cutáneas, neutropenia, intolerancia gastrointestinal e hipersensibilidad
Sulfato de hidroxiquina	Toxicidad hematológica, hepática y ocular. Alteraciones intestinales y dermatológicas
Ciclofosfamida	Mielosupresión y cistitis hemorrágica
Azatioprina	Depresión medular, intolerancia gastrointestinal y hepatotoxicidad
Ciclosporina	Nefrotoxicidad, hiperuricemia, hiperpotasemia, hirsutismo e hipertrofia gingival
D-penicilamina	Reacciones de hipersensibilidad y discrasias sanguíneas
Leflunomida	Leucopenia, náuseas, diarrea y transaminasas altas
Talidomida	Somnolencia, fatiga, xerostomía, mareo, neuropatía y estreñimiento

Tabla 10. *Efectos adversos de los fármacos antirreumáticos*

Un 10-12% de los pacientes tratados con metotrexato puede desarrollar alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia), que se pueden paliar administrando la dosis por la noche, repartiéndolo en dos tomas con un intervalo de administración de 12 horas o utilizando la vía parenteral (56).

En el caso del grupo de los AINE es conveniente valorar las comorbilidades del paciente; así, en pacientes con riesgo gastrointestinal alto se debe evitar el uso de AINE, en caso de riesgo intermedio asociar un IBP y si el riesgo es bajo usar IBP en casos de dispepsia asociada a AINE (57, 58).

No existe bibliografía contrastada que evalúe la toxicidad cardiovascular de los AINE en pacientes pediátricos con dolor de origen musculoesquelético que presenten riesgo cardiovascular (57). Cuando existe un riesgo hepático o enfermedad hematológica se ha de emplear AINE a la dosis mínima necesaria y el menor tiempo posible, monitorizando las enzimas hepáticas y realizando hemogramas periódicos (58). Asimismo, se recomienda restringir los AINE en pacientes con riesgo de enfermedad renal (58).

En pacientes con LES se debe considerar la posible aparición de meningitis aséptica con el uso de AINE, en especial con el ibuprofeno (58).

En pacientes en tratamiento con ciclosporina o con otros fármacos considerados nefrotóxicos, en función de los valores de creatinina, se debe valorar reducir la dosis o incluso suspender el tratamiento. Hay que tener precaución con el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, como aciclovir, aminoglucósidos, anfotericina, IECA, vancomicina, etc. (42).

Para evitar la posible toxicidad de la ciclofosfamida (cistitis hemorrágica) se recomienda limitar la duración del tratamiento, reducir la exposición de la acroleína sobre la vejiga administrando la dosis de ciclofosfamida por la mañana, forzar la diuresis y utilizar dosis intermitentes más que diarias. Además se puede administrar 300 mg/m² de mesna simultáneamente a la dosis de ciclofosfamida seguido de una dosis de 150 mg/m² 4 horas después para inactivar la acroleína en pacientes con altas dosis de ciclofosfamida (2 g/m²) (59).

FÁRMACO	INDICACIÓN APROBADA	GRUPO DE EDAD	CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD
Abatacept (Orencia®)	AJJ poliarticular moderada-grave con respuesta inadecuada a otros FAME, incluido al menos un anti-TNF	Niños a partir de 6 años	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda su uso conjunto con anti-TNF, anakinra o rituximab - Infecciones graves, neoplasias y leucoencefalopatía multifocal progresiva. Reactivación de la hepatitis B - No se recomienda la administración simultánea de vacunas vivas o antes de 3 meses tras la última dosis de abatacept
Adalimumab (Humira®)	AJJ poliarticular en combinación con metotrexato cuando no ha habido respuesta adecuada a otros FAME En monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato no es posible	Adolescentes de 13-17 años (en febrero de 2011 se amplió a niños a partir de 4 años)	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones graves, algunas con fatal desenlace. Atención a pacientes inmunodeprimidos - Reactivación del virus de la hepatitis B. En tal caso, interrumpir el tratamiento e iniciar terapia antiviral - Enfermedad desmielinizante. Precaución en enfermos neurológicos. - Riesgo de linfomas, leucemias y enfermedades malignas. Citopenias y discrasias sanguíneas. Monitorización hematológica periódica - Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Contraindicado en ICC moderada o grave (clases III y IV de la NYHA). Inmunogenicidad - No se recomienda la administración conjunta con anakinra o abatacept
Anakinra (Kineret®)	Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos	No indicado en niños	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado su uso concomitante con otros anti-TNF - Infecciones graves y neoplasias. No se recomienda en inmunodeprimidos - No administrar vacunas de microorganismos vivos concomitantemente
Etanercept (Enbrel®)	Tratamiento de la AJJ poliarticular activa en pacientes no respondedores o con intolerancia al metotrexato	Niños a partir de 4 años y adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda el uso conjunto con anakinra o abatacept - Al igual que otros anti-TNF, se ha asociado con infecciones graves, neoplasias e inmunosupresión. Reactivación del virus de la hepatitis B y empeoramiento de la hepatitis C, discrasias sanguíneas, trastornos desmielinizantes del SNC e hipoglucemia en pacientes diabéticos - No debe usarse en el tratamiento de la hepatitis alcohólica ni de la granulomatosis de Wegener
Infliximab (Remicade®)	Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos	No indicado en niños	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones asociadas a la infusión: fiebre, vómitos, cefalea e hipotensión. Shock anafiláctico e hipersensibilidad tardía, inmunogenicidad, procesos autoinmunes, infecciones graves, neoplasias e inmunosupresión - No se recomienda su combinación con anakinra o abatacept
Tocilizumab (Roactemra®)	Tratamiento de la artritis reumatoide en adultos	FDA: Indicado en niños a partir de 2 años (abril 2011)	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones anafilácticas, hemorragia gastrointestinal, bronquitis y gastroenteritis. Poca experiencia en niños. - No se recomienda su uso junto con otros biológicos

Tabla 11. Agentes biológicos. Indicaciones y consideraciones de seguridad

Los fármacos anti-TNF α presentan de forma habitual reacciones en el punto de inyección durante las primeras semanas, con tendencia a desaparecer con el tiempo. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento pero, de necesitarlo, se pueden controlar los síntomas empleando analgésicos o corticoides tópicos.

Las reacciones en la infusión con agentes biológicos como el infliximab pueden darse hasta en un 20% de pacientes relacionado con una rápida velocidad de infusión (menos de 2 horas), aunque raramente hay que suspender el tratamiento. Si se presentan síntomas de urticaria, rash, fiebre y escalofríos se debe premedicar al paciente con antihistamínicos, paracetamol o corticoides (60).

La utilización de fármacos biológicos en niños viene a menudo marcada por el hecho de que no todos los agentes actualmente disponibles tienen indicación autorizada en esta población, lo que supone la necesidad de prestar especial atención a las condiciones de utilización y a la posible aparición de efectos indeseables. En la tabla 11 se muestran los principales agentes biológicos autorizados en nuestro país, junto con información relevante de seguridad (43-48).

En general se debe valorar suspender el tratamiento de cualquier fármaco en caso de eventos graves relacionados con el medicamento y valorar la suspensión temporal del tratamiento si hay infección o en el preoperatorio de cirugía mayor electiva (40).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Mateos M, Cruz M.** Enfermedades autoinmunes. Colagenosis. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R, Molina JA (eds.). *Manual de Pediatría*. Ergón: Madrid; 2003. p. 164-71.
2. **Green J.** Enfermedades reumáticas de la infancia. En: Behrman R, Kliegman R, Harbin A (eds.). *Nelson. Tratado de Pediatría*. 15.ª ed. McGraw-Hill: Madrid; 1997. p. 823-65.

3. **Grupo Español de Reumatología Pediátrica.** Registro Nacional de Enfermedades Reumáticas Infantiles. *En Esp Pediatr*. 1996; 45: 346-50.

4. **López MD.** Enfermedades reumáticas en la infancia. ¿Cuándo deben sospecharse? Su valoración inicial. *Pediatr Integral*. 2009; XIII: 11-9.

5. **Blanco A, Solís P.** Artritis idiopática juvenil. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R, Molina JA (eds.). *Manual de Pediatría*. Ergón: Madrid; 2003. p. 172-6.

6. **Sociedad Española de Reumatología.** ¿Qué es la artritis crónica juvenil? [Monografía en internet]. Sociedad Española de Reumatología: Madrid. [Consultado el 16 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folleto/03.pdf>.

7. **Lehman T.** Classification of juvenile arthritis. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.

8. **González Pascual E.** Concepto y clasificación de la artritis crónica juvenil (ACJ), ahora denominada "artritis idiopática infantil". En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado el 5 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.

9. **Inocencio J.** Tratamiento de la artritis crónica juvenil. Criterio de mejoría. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado el 5 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.

10. **Lehman T.** Systemic onset juvenile arthritis: treatment. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.

11. **Lehman T.** Pauciarticular onset juvenile arthritis. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.

12. **Lehman T.** Polyarticular onset juvenile arthritis: management. En: UpToDate, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.

13. **Hayward K, Wallace CA.** Recent developments in anti-rheumatic drugs in paediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: 216.

14. **McCann LJ, Woo P.** Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? *Acta Reumatol Port*. 2007; 32: 15-26.

15. **Hashkes PJ, Laxer RM.** Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294: 1671-84.

- 16. Lehman T.** Systemic lupus erythematosus in children. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- 17. García Consuegra J.** Lupus eritematoso sistémico. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.
- 18. Lehman T, Onel K.** Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2000; 136: 243-7.
- 19. Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A.** Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001; 28: 2103-8.
- 20. French Pediatric-Onset SLE Study Group.** Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2006; 148: 623-7.
- 21. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric Dosage handbook. Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations. 16th ed. United States; 2009.
- 22. Moreno P.** Dermatomiositis juvenil. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.
- 23. Hutchinsin C, Felman B.** Treatment and prognosis of juvenile dermatomyositis and polymyositis. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- 24. Wedderburn L, Rider L.** Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23: 665-78.
- 25. Cooper M, Willingham D, Brown D, French A, Shih F, White A.** Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis & rheumatism*. 2007; 56: 3107-11.
- 26. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA.** Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology*. 2008; 47: 877-80.
- 27. Athreya B.** Juvenile scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 2002; 14: 553-61.
- 28. Ibáñez M.** Esclerodermia sistémica de la infancia. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.
- 29. Zulian F.** Juvenile systemic sclerosis (sclerodermia). En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- 30. Rodríguez S, Gámir ML.** De la clínica al tratamiento: espondiloartritis en la infancia: formas de presentación, diagnóstico y tratamiento. *Reumatol Clin*. 2007; 3 Supl 2: S2-6.
- 31. Lehman T.** Spondyloarthropathy in children. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- 32. Sulpice M, Deslandre C, Quartier P.** Efficacy and safety of TNF α antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*. 2009; 76: 24-7.
- 33. Cabral D, Morishita K.** Classification and incidence of childhood vasculitis. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- 34. González E.** Vasculitis en los niños. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.
- 35. López L.** Púrpura de Schönlein-Henoch. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.
- 36. Dedeoglu F, Kim S, Sundel R.** Management of Henoch-Schönlein purpura. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- 37. Delgado A.** Enfermedad de Kawasaki. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Pediatría. Reumatología*. [Monografía en internet]. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2002. [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>.
- 38. Sundel R.** Inicial treatment and prognosis of Kawasaki disease. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.
- 39. Rowley A, Shulman S.** Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8: 197-203.
- 40. Sundel R.** Treatment of refractory Kawasaki disease. En: *UpToDate*, Rose BD (ed.), UpToDate, Waltham MA, 2011.

41. **BSAPR** *Guidelines on prescribing for children and young people, 2007*. Disponible en: http://www.bspar.org.uk/pages/clinical_guidelines.asp.
42. **Carmona Ortells L, Loza Santamaría E**. *Guía práctica para el manejo de las espondiloartritis (ESPO-GUIA 2009)*. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/Espoguia/Espoguia ESP.pdf>.
43. **Orencia®**. *Ficha técnica*. [Internet]. European Medicines Agency: Londres; 2010. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf.
44. **Humira®**. *Ficha técnica*. [Internet]. European Medicines Agency: Londres; 2011. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
45. **Kineret®**. *Ficha técnica*. [Internet]. European Medicines Agency: Londres; 2010. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf.
46. **Enbrel®**. *Ficha técnica*. [Internet]. European Medicines Agency: Londres; 2011. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
47. **Remicade®**. *Ficha técnica*. [Internet]. European Medicines Agency: Londres; 2011. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
48. **Roactemra®**. *Ficha técnica*. [Internet]. European Medicines Agency: Londres; 2011. [Consultado el 22 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf.
49. **Metotrexato-Wyeth®**. *Ficha técnica*. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
50. **Leflunomide-Winthrop®**. *Ficha técnica*. [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
51. **Efectos secundarios del tratamiento farmacológico**. *Información sobre enfermedades pediátricas reumáticas*. Disponible en: <http://www.primo.it/pediatric-rheumatology/information/Spagna/index.htm>.
52. **Dacortin®**. *Ficha técnica*. [Internet]. Agencia Española del Medicamento. 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
53. **Dolquine®**. *Ficha técnica*. [Internet]. Agencia Española del Medicamento. 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
54. **Imurel®**. *Ficha técnica*. [Internet]. Agencia Española del Medicamento. 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
55. **Sandimmun®**. *Ficha técnica*. [Internet]. Agencia Española del Medicamento. 2011. [Consultado el 25 de marzo de 2011].
56. **BSAPR**. *Guidelines on methotrexate use in paediatric rheumatology, 2007*. Disponible en: http://www.bspar.org.uk/pages/clinical_guidelines.asp.
57. **Sánchez Gómez LM**. *Eficacia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos en pacientes menores de 18 años con dolor de origen músculo-esquelético. Reumatología basada en la evidencia*. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/RevAINesnios.pdf>.
58. **Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa Á, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al**. *Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología*. *Reumatol Clin*. 2009; 5: 3-12.
59. **Clowse MB, Stone JH**. *General toxicity of cyclophosphamide and chlorambucil in inflammatory diseases*. En: *UpToDate*, Furst DE, Romain PL (eds.), *UpToDate*, Waltham MA, 2011.
60. **Martín Conde JA, Navarro González J, Callejón Callejón G**. *Inmunología y nefrología*. En: *Curso de formación continuada en farmacoterapia de la SEFH. Módulo I*. Arán: Madrid; 2006. p. 91-126.

Introducción	551	Hipertensión arterial en niños y adolescentes	562
Valoración de la función renal: función depuradora	552	Causas de hipertensión arterial	562
Valoración de la función renal mediante valores de urea	553	Tratamiento no farmacológico (cambios en el estilo de vida)	562
Valoración de la función renal mediante valores de cistatina C	553	Tratamiento farmacológico	562
Trastornos del tracto urinario	554	Enfermedad renal crónica	565
Infección	554	Etiología en la edad pediátrica	565
Reflujo vesicoureteral	556	Naturaleza progresiva	565
Nefropatía por reflujo	558	Nutrición	567
Síndrome nefrótico en la edad pediátrica	559	Enfermedad mineral ósea	567
Conceptos de evolución y clasificación clínica	559	Crecimiento	567
Tratamiento del SNI	559	Anemia	568
Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR)	560	Enfermedad cardiovascular	569
SN congénito	561	Uso de fármacos en niños con patología renal	569
Tratamiento general y de las complicaciones del SN	561	Farmacocinética en el paciente pediátrico con IR	570
		Ajuste de dosis en el paciente pediátrico con IR	570
		Monitorización de los niveles de fármacos	573
		Ajuste de dosis en pacientes en diálisis	573
		Fármacos nefrotóxicos	573
		Atención farmacéutica	574
		Bibliografía	575

INTRODUCCIÓN

Los riñones son órganos vitales, que no sólo eliminan líquidos y sustancias de desecho, sino que tienen otras funciones que mantienen un equilibrio en el organismo.

El riñón es un órgano que presenta diferentes funciones en el organismo:

1. Función excretora, depuradora (función principal):

- Mantener la homeostasis del medio interno (equilibrio hidroelectrolítico).
- Depurar la sangre de productos metabólicos endógenos (producto del metabolismo celular) y exógenos (de la dieta):
 - Metabolismo del agua.
 - Balance ácido-base.
 - Sustancias tóxicas (toxinas urémicas).

2. Función endocrina: el riñón tiene la capacidad de sintetizar diferentes sustancias con actividad hormonal:

- Control de la eritropoyesis: la eritropoyetina (EPO) se sintetiza en un 90% en el riñón, probablemente en células endoteliales de los capilares periglomerulares.
- Metabolismo de la vitamina D: en el epitelio tubular proximal se activa la vitamina D a 1-25 di(OH) vitamina D (calcitriol). La producción de calcitriol es estimulada por la hipocalcemia, hipofosforemia y parathormona. La hipercalcemia, en cambio, inhibe su síntesis. El calcitriol, por su parte, actúa sobre el riñón aumentando la reabsorción de calcio y fósforo, sobre el intestino favoreciendo la reabsorción de calcio y sobre el hueso permitiendo su formación.

- Sistema renina-angiotensina: secreta renina (en las células del aparato yuxtaglomerular), que transforma el angiotensinógeno en angiotensina I. En pulmón, riñón y lechos vasculares ésta es convertida en angiotensina II, forma activa, que actúa a diferentes niveles, estimulando la sed en el SNC, provocando vasoconstricción del sistema arteriolar y aumentando la reabsorción de sodio en el túbulo renal al estimular la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal.
- Eicosanoides: grupo de compuestos derivados del ácido araquidónico, entre los que se incluyen las prostaglandinas E2 y F2, prostaciclina y tromboxano. Se sintetizan en diferentes estructuras renales. Actúan en el control del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular (FG) (vasodilatación), ejercen un efecto natriurético, inhiben la reabsorción tubular de cloruro sódico, aumentan la excreción de agua, interfieren en la acción de la ADH y estimulan la secreción de renina.

3. Otras funciones:

- Regulación del volumen circulante efectivo y de la presión arterial (PA).
- Gluconeogénesis.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL: FUNCIÓN DEPURADORA

El FG es el mejor índice de función renal en personas sanas y enfermas y depende del número de nefronas funcionales. Puede medirse de manera indirecta; en la práctica clínica se estima habitualmente por el aclaramiento de creatinina (Clcr). La creatinina se filtra por el glomérulo, pero un pequeño porcentaje se secreta por el túbulo proximal. El FG y la creatinina tienen una curva parabólica (1) (varían en diferentes rangos, función renal baja, media o alta):

- Baja sensibilidad para detectar cambios en etapas iniciales: hay que reducir un 50% la función renal para que los valores de creati-

nina superen los límites considerados normales.

- Muchos pacientes con creatinina normal tienen insuficiencia renal crónica (IRC).
- Variaciones interindividuales: producción proporcional a la masa muscular.
- Se modifica por otros factores que no son el FG (tabla 1).

AUMENTAN	DISMINUYEN
Raza negra	Edad
Mayor masa muscular (culturistas)	Sexo femenino
Dieta hiperproteica	Amputación
	Malnutrición
	Dieta vegetariana
	Enfermedad neuromuscular

Tabla 1. Factores que afectan a los niveles séricos de creatinina (Ccr)

La nefrogénesis se desarrolla durante el período fetal hasta las 36 semanas de gestación. En el recién nacido a término (40 semanas) el FG fisiológico está disminuido y es de unos 12 ml/min/1,73 m² y aún inferior en el prematuro, que puede ser de 5 ml/min/1,73 m² (2). Durante los 2 primeros años de vida se produce la maduración de las nefronas y se consigue un FG similar al de los adultos, 100-120 ml/min/1,73 m². En la tabla 2 se detallan los valores normales de FG en pediatría para cada franja de edad.

La fórmula de Schwartz (3) es la más utilizada para el cálculo del FG en pediatría en función de los niveles séricos de creatinina (Crs) y la talla (m²) y ponderado por una constante en función de si se trata de un neonato, un lactante, un niño o un adolescente (fig. 1). Permite estimar el FG sin la necesidad de recoger la orina de 24 horas (medida difícil, especialmente en niños más pequeños).

Si los valores de Crs se determinan según el nuevo método enzimático, al ser una técnica

EDAD	FILTRADO GLOMERULAR	CREATININA PLASMÁTICA
Nacimiento		1,1 (creatinina materna)
A los 21 días	30	0,3
3 meses	58	0,4
6 meses	77	0,45
12 meses	103	0,5
2-10 años	120	0,5-0,7
> 10 años: varones/mujeres	132/119	0,95/0,85

Tabla 2. *Valores de FG³*

$FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = [talla \times K]/Crs \text{ (mg/dl)}$
 La constante sérica (k) se cambia dependiendo de la edad del paciente:
 Prematuro (0,33); primer año (0,45); 1-12 años (0,55); adolescente varón (0,7); adolescente mujer (0,57)

Figura 1. *Fórmula de Schwartz (3)*

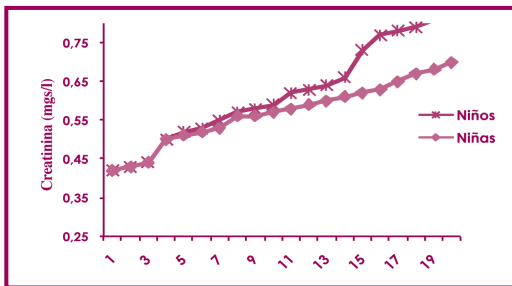


Figura 2. *Concentraciones de creatinina sérica según edad y sexo (3)*

más específica que la clásica por colorimetría (método Jaffe), el valor del FG está sobreestimado un 20% con los valores de la k de la fórmula de Schwartz. El valor de la k para los niños de 2-12 años es de k = 0,413 en lugar de k = 0,55 (3).

La creatinina plasmática en los niños aumenta de forma proporcional a medida que se incrementa su masa muscular y es igual para los ni-

ños y las niñas hasta la adolescencia, cuando ambas curvas se separan por un aumento importante de la masa muscular en el niño adolescente (fig. 2) (3).

Valoración de la función renal mediante valores de urea (3)

No es un marcador confiable de función renal porque sus niveles se modifican significativamente por situaciones diferentes de la IR (tabla 3).

AUMENTAN LA UREA	DISMINUYEN LA UREA
Dieta hiperproteica	Insuficiencia hepática
Hemorragia digestiva	Dieta hipoproteica
Tratamiento con corticoides	
Rabdomiólisis	

Tabla 3. *Situaciones que modifican los niveles de urea*

Valoración de la función renal mediante valores de cistatina C

La cistatina C (Cys C) es una proteína no glicosilada de bajo peso molecular de carga positiva a pH fisiológico producida por todas las células. Se filtra libremente y se reabsorbe casi totalmente de los túbulos proximales, donde es catabolizada.

CARACTERÍSTICAS DE LA VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL POR Cys C

Son:

- Buena aceptación para el cálculo de la función renal en niños.
- Mayor sensibilidad para la detección de reducciones leves del FG.
- Mayor sensibilidad que la creatinina en situación de masa muscular reducida (desnutrición, atrofia muscular y diabetes).
- En personas de 1-20 años su producción endógena no está influenciada por edad, sexo, peso o masa corporal.

- No aporta ventajas sobre la creatinina en estadios avanzados de IR.
- Técnica de detección de alto coste.

TRASTORNOS DEL TRACTO URINARIO

Infección

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en niños. Su prevalencia global en la población pediátrica es del 5% y resulta más frecuente en varones en los primeros 6 meses de vida, con un incremento progresivo con predominio en niñas a partir del año de vida. El porcentaje de recurrencias de la ITU es hasta del 30-40% (4).

La edad menor de 2 años, el retraso del tratamiento, la ITU recurrente, el reflujo vesicoureteral (RVU) superior a grado III y la uropatía obstructiva son los factores de mayor riesgo para el desarrollo de lesión renal permanente (cicatriz). El 10-20% de pacientes con cicatriz renal pueden desarrollar hipertensión arterial (HTA), así como proteinuria persistente e IRC.

El microorganismo que más frecuentemente invade la vía urinaria es *Escherichia coli* (90% de las ITU no complicadas). Ocasionalmente son responsables *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* y excepcionalmente *Salmonella* y *Shigella*. El estafilococo coagulasa negativo puede originar ITU en recién nacidos y *Staphylococcus saprophyticus* en mujeres jóvenes y adolescentes (< 5% de las ITU sintomáticas).

En los lactantes y niños menores de 2 años con fiebre (> 38 °C rectal) y sin foco hay que investigar la existencia de ITU, ya que no hay síntomas o signos específicos de ITU. Por el contrario, en niños de más de 2 años aparecen síntomas y signos característicos de pielonefritis aguda (PNA) y cistitis que hacen sospechar ITU (4, 5).

El cultivo de orina es el referente estándar para el diagnóstico de ITU, pero se obtienen los re-

sultados como mínimo al cabo de 18 horas. Para el diagnóstico inicial se utilizan métodos más rápidos, como el uroanálisis con tiras reactivas (esterasa leucocitaria, nitritos, sangre, proteínas, pH y densidad) y el examen microscópico en fresco para la identificación de células, bacterias y otros elementos formes y tinción de Gram.

TRATAMIENTO

En lactantes y niños pequeños con ITU febril y en escolares con manifestaciones clínicas de PNA se inicia el tratamiento antibiótico de forma empírica atendiendo a la etiología más probable, la supuesta sensibilidad antibacteriana y el patrón de resistencia local:

- PNA/ITU febril: en niños que se hospitalizan se recomienda tratar la PNA inicialmente con antibioterapia intravenosa: ampicilina + aminoglucósido, aminoglucósido solo o cefalosporina de tercera generación durante 3-5 días o al menos 72 horas tras la desaparición de la fiebre, seguido de tratamiento vía oral según el resultado del antibiograma, con cefixima, amoxicilina-clavulánico o trimetoprim-sulfametoxazol durante 7-14 días (tabla 4) (6, 7).

En niños mayores de 3 meses con ITU febril, estado general conservado y buena tolerancia oral se aconseja tratamiento vía oral durante 10 días.

- Afebril/cistitis: el tratamiento con un antibiótico oral durante 3-5 días es tan efectivo como la terapia estándar de 7-14 días (8).

PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA

La profilaxis antibiótica es práctica habitual en niños con ITU en caso de:

- a) PNA: hasta finalizar los estudios de imagen.
- b) Lactantes con ITU febril y lesión renal aguda: durante el primer año.
- c) Pacientes con RVU: mientras persiste.

CLÍNICA	ANTIBIÓTICOS	VÍA	DOSIS DIARIA (mg/kg)	FRACCIONES	DURACIÓN
ITU febril Pielonefritis aguda	Ampicilina	i.v., i.m.	100	4	7-14 días (i.v. 3-5 días o 2-3 días sin fiebre v.o.)
	Gentamicina ^a	i.v., i.m.	7 (2,5 mg/kg c/8 horas)	1	
	Tobramicina ^a	i.v., i.m.	7 (2,5 mg/kg c/8 horas)	1	
	Amikacina ^a	i.v., i.m.	15 (7,5 mg/kg c/12 horas)	1	
	Amox-clav ^b	i.v.	100	3	
		v.o.	50	3	
	Cefotaxima	i.v., i.m.	75-100	3	
	Ceftazidima	i.v., i.m.	75-100	3	
	Ceftriaxona	i.v., i.m.	50-75	1-2	
Cefixima	v.o.	8	1-2		
ITU afebril Cistitis aguda	Amox-clav	v.o.	50	3	4-7 días
	Cefalexina	v.o.	25-50	4	
	Cefaclor	v.o.	20-40	2-3	
	Cefadroxilo	v.o.	30	2	
	Fosfomicina	v.o.	100	4	
	TMP-SMX ^c	v.o.	8-12 TMP	2	

^a A partir de la tercera dosis, medir la concentración plasmática.

^b Amoxicilina-clavulánico, como amoxicilina.

^c TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol. En caso de susceptibilidad demostrada en el antibiograma.

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; v.o.: vía oral.

Tabla 4. *Opciones de tratamiento antibiótico en niños con ITU*

d) Bacteriuria asintomática recurrente: (≥ 3 episodios en el último año).

e) Niños con anomalías urológicas y riesgo de PNA: hasta la cirugía.

La profilaxis antibiótica consiste en la administración continua o discontinua de dosis reducidas de antibiótico con la finalidad de conseguir niveles urinarios suficientes para evitar la multiplicación bacteriana y el consiguiente ascenso de microorganismos hacia las porciones altas del tracto urinario. El principio del tratamiento profiláctico no es erradicar las posibles bacterias causantes de la ITU, sino disminuir su uropatogenicidad (9).

Los antibióticos empleados preferentemente son cotrimoxazol, trimetoprim o nitrofurantoina y con menor frecuencia otros de mayor espectro, como amoxicilina-clavulánico, cefalos-

porinas de primera generación o cefixima (tabla 5) (6, 9).

No existen estudios de suficiente calidad para establecer unas indicaciones precisas sobre la elección del antibiótico. La tasa de infecciones interrecurrentes durante la profilaxis es similar para los diferentes fármacos utilizados; aparecen únicamente diferencias en cuanto al agente etiológico.

El antibiótico seleccionado para la profilaxis debe cumplir una serie de requisitos: sensibilidad frente a los uropatógenos más frecuentes, buena tolerancia, no determinación de resistencias bacterianas en la medida de lo posible y producción del menor impacto posible sobre la flora bacteriana local. El antibiótico elegido no debe estar condicionado por el antibiograma del microorganismo responsable de la última ITU ni emplearse para su tratamiento.

ANTIBIÓTICOS	DOSIS DIARIA (mg/kg)	VÍA	OBSERVACIONES
TMP-SMX	2 TMP	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse No administrar en < 8 semanas de edad
Trimetoprim	2	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse No administrar en < 8 semanas de edad
Amoxicilina	15	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse No administrar en < 8 semanas de edad
Cefadroxiilo	10	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse
Nitrofurantoína	1-2	v.o.	Una dosis nocturna al acostarse No administrar en < 12 semanas de edad

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

Tabla 5. *Profilaxis con antibiótico en niños con ITU*

La rotación de antibióticos en profilaxis prolongadas es una opción para evitar la aparición de resistencias. Asimismo, la utilización conjunta de dos antibióticos, se recomienda en niñas que sufren infecciones intercurrentes a pesar de la profilaxis con un solo antibiótico (9).

En los últimos años se ha cuestionado el empleo de profilaxis para disminuir el riesgo de recurrencia, incluso en el caso de RVU, por la ausencia de datos sobre su eficacia real y el riesgo de incrementar las resistencias bacterianas (10). La evidencia para apoyar el tratamiento quirúrgico, antibiótico o ambos para la prevención de recurrencias de ITU y daño renal en niños con RVU sugiere que existe poco beneficio y que se limita a reducir las infecciones febriles pero sin efecto beneficioso sobre las tasas de ITU o de daño renal. Tampoco están claramente definidos la dosis baja óptima del antibiótico, la frecuencia de su administración o el período de tiempo que debe administrarse.

Reflujo vesicoureteral

Es el flujo retrógrado no fisiológico de la orina de la vejiga a los riñones y su aparición en el niño se debe a una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical. Está implicado en la lesión renal antes del nacimiento, así como en el desarrollo posnatal de infección urinaria y daño renal adicional. Se trata de

la anomalía de la vía urinaria más frecuente en niños, con una prevalencia aproximada del 1%.

El diagnóstico se realiza generalmente en el estudio de una ITU, tras diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria o en un estudio familiar de afectos de RVU (11).

Las clasificaciones del RVU se estratifican según la magnitud del paso retrógrado de la orina de la vejiga al uréter y de la capacidad de alterar la estructura anatómica de la vía urinaria. La clasificación más aceptada es la establecida por el *International Reflux Study Committee* en el niño (tabla 6) (12). En general, se acepta que los RVU de grados I y II son leves, el grado III moderado y los grados IV y V graves.

El RVU incrementa el riesgo de padecer infecciones urinarias y, si son febriles, puede producir daño renal permanente secundario. A mayor grado de RVU, mayor riesgo de aparición de daño renal y mayor extensión del mismo. El daño renal bilateral está asociado con riesgo importante de secuelas a largo plazo, como HTA y disminución de la función renal, que puede desembocar en IR terminal. A su vez, es conocida la evolución natural del RVU hacia la corrección espontánea, dependiendo del grado de reflujo, y que el RVU no suele dañar el riñón en ausencia de pielonefritis asociada (13).

GRADOS DE REFLUJO

- I. El reflujo sólo alcanza el uréter, sin dilatarlo
- II. El reflujo alcanza el uréter, la pelvis y los cálices renales, sin dilatarlos
- III. El reflujo produce una ligera dilatación del uréter, la pelvis y los cálices renales, con preservación de los fórnix
- IV. Moderada dilatación ureteropielocaliciliar con cierto grado de tortuosidad manteniendo la visualización de las impresiones papilares
- V. Gran dilatación ureteropielocaliciliar con tortuosidad grave, con pérdida de la morfología caliciliar normal y de la visualización de las impresiones papilares

Tabla 6. *Clasificación del RVU primario según el International Reflux Study Committee*

TRATAMIENTO

El abordaje tradicional del RVU se basa en dos opciones fundamentales (13):

1. Tratamiento conservador: medidas higiénicas generales y profilaxis antibiótica en espera de la resolución espontánea del problema.
2. Corrección funcional-anatómica del reflujo: cirugía.

El tratamiento observacional/conservador es el modelo terapéutico de elección inicial, ya que

el tratamiento quirúrgico no ofrece beneficios adicionales destacables (14). Se recomienda seguir unas medidas generales para evitar la proliferación de gérmenes en la orina: micciones completas y frecuentes (al menos cada 3 horas), ingesta de abundante líquido para estimular el vaciado frecuente de la vejiga y conseguir una orina hipotónica en la que los gérmenes sean más vulnerables y evitar el estreñimiento.

- RVU primario de grados I-III: no se recomienda de forma generalizada la profilaxis antibiótica; en ITU recurrentes y según la evolución, se puede considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.
- RVU primario de grados IV-V: se aconseja la profilaxis antibiótica durante un tiempo mínimo de 1 año o hasta el primer control cistográfico. Si se presentan ITU recurrentes, hay que considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.

Los antimicrobianos utilizados se revisan periódicamente y se cambian de manera rotativa en función de las sensibilidades de los urocultivos. La dosis en general es de aproximadamente una cuarta o quinta parte de la empleada para el tratamiento habitual de una ITU (tabla 7) (6). La dosis única se administra por

ANTIBIÓTICOS	DOSIS DIARIA (mg/kg)	VÍA	OBSERVACIONES
Nitrofurantoína	1-2	v.o.	A partir de los 3 meses. Molestias gástricas
Amoxicilina o amoxicilina-clavulánico	10	v.o.	Sólo en menores de 2 meses
Trimetoprim	2	v.o.	A partir de 2 meses. No administrar si ya recibió en los últimos 3 meses
Fosfomicina	50	v.o.	
Cefadroxilo	15	v.o.	
Cefaclor	10	v.o.	
Cefixima	2	v.o.	

Tabla 7. *Profilaxis del RVU*

la noche. Si aparece una ITU estando con profilaxis, al terminar el tratamiento, si se reinicia la profilaxis, hay que considerar el cambio de medicamento.

El antibiótico que se ha de utilizar en orden de preferencia es:

- Niños que pueden tomar comprimidos: furantoína.
- Lactantes mayores de 2 meses si no hay resistencias significativas en la sensibilidad local de los urocultivos: trimetoprim.
- Menores de 2 meses: amoxicilina asociada o no a clavulánico, aunque en el segundo caso tiene un amplio espectro y puede crear resistencias.
- Si no se pueden administrar los anteriores: fosfomicina o cefalosporina de primera, segunda o tercera generación como alternativa.

Nefropatía por reflujo

La nefropatía por reflujo (NR) es la presencia de cicatrices renales de distribución focal o difusa secundarias a un daño de carácter irreversible en el parénquima renal (15). Con el término de NR se denominan, al menos, dos tipos de lesiones cicatriciales:

1) Cicatrices primarias o congénitas: aparecen predominantemente en varones de corta edad y ponen de manifiesto áreas de displasia en el parénquima renal.

2) Cicatrices renales secundarias o adquiridas: las produce la coexistencia de ITU y RVU, con mayor incidencia en niñas escolares y adolescentes.

En la vida posnatal aproximadamente el 30% de los pacientes con RVU desarrolla NR, aunque el mecanismo patogénico no se conoce con certeza. La cicatriz renal es una consecuencia de la respuesta inflamatoria e inmu-

nológica reactiva a la propia infección (16). Distintos factores clínicos contribuyen al desarrollo de la cicatriz: edad al diagnóstico de la primera ITU y prontitud en el inicio del tratamiento, número de episodios de PNA, grado del RVU y existencia de reflujo intrarrenal, entre otros.

Durante la vida intrauterina la presencia de RVU de alto grado durante el desarrollo fetal del parénquima renal, por su posible componente de obstrucción funcional, puede alterar su desarrollo y producir displasia.

La NR se asocia a medio y largo plazo con complicaciones como: HTA, deterioro progresivo de la función renal y problemas durante el embarazo (15).

Para detectar precozmente las complicaciones con el fin de evitar o enlentecer la progresión del daño renal se realiza un seguimiento a todos los pacientes con NR, tanto en la edad pediátrica como a lo largo de su vida adulta (16).

MEDIDAS GENERALES

Son:

- Control periódico de la PA.
- Determinación urinaria de microalbuminuria (marcador más utilizado para la detección del daño renal) e índice urinario albúmina/creatinina c/6 meses.
- Control de los episodios de ITU y creatinina plasmática.

MEDIDAS ESPECÍFICAS

Se resumen en:

- Tratamiento de la IR y de la HTA.
- Tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) para el control de la proteinuria.
- Control del embarazo.

SÍNDROME NEFRÓTICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

El síndrome nefrótico (SN) se define por proteinuria $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ y albuminemia $< 2,5 \text{ mg/l}$.

La manifestación clínico-analítica es única y la definen la hipoalbuminemia, la proteinuria y los edemas junto a las consecuencias que esta situación provoca de forma secundaria:

- Situaciones de hipovolemia.
- Mayor susceptibilidad a las infecciones.
- Dislipemia.
- Hipercoagulabilidad-fenómenos tromboembólicos.

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es responsable de más del 80% de los SN en la infancia y del 20-25% en los adultos. Se trata de una enfermedad típicamente pediátrica cuya mayor frecuencia de aparición se sitúa entre los 2 y los 6 años, con mayor incidencia en varones. El sustrato histológico del SNI del niño lo constituyen las lesiones mínimas ($> 70\%$ de los casos), seguido de la glomerulonefritis segmentaria y focal y de la membranosa (17, 18).

Conceptos de evolución y clasificación clínica (6)

Son los siguientes:

- Remisión: desaparición de la proteinuria ($< 4 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ o índice proteína/creatinina $< 0,2$) o tira reactiva (labstix) negativo/indicios durante 3 días consecutivos.
- Recaída: aparición de proteinuria en tira reactiva de +++ durante 3 días consecutivos en cualquier momento evolutivo.
- Resistencia: persistencia de proteinuria a pesar del tratamiento con corticoides.

La clasificación del SN se basa en la respuesta al tratamiento con corticoides diferenciando los siguientes tipos:

1. Corticosensibles: el tratamiento inicial con corticoides determina la remisión completa del síndrome clínico y bioquímico. Según su evolución se diferencian cuatro categorías:

1a. Brote único: tras la remisión no se presentan recaídas posteriores.

1b. Recaídas infrecuentes: recaídas 1 vez/año o cada 2 años. Es la evolución más frecuente.

1c. Recaídas o brotes frecuentes: pacientes con ≥ 2 recaídas en 6 meses o > 3 recaídas en 1 año tras la manifestación inicial.

1d. Corticodependientes: pacientes con dos recaídas consecutivas al rebajar la prednisona o durante las 2 semanas siguientes a su supresión.

2. Corticorresistentes: persistencia de SN tras la corticoterapia.

Tratamiento del SNI (18-20)

Los corticoides son el tratamiento de elección. El SNI se caracteriza por su buena respuesta a este tratamiento, alta tendencia a las recidivas y buen pronóstico final, sin deterioro de la función renal. El curso de la enfermedad habitualmente es prolongado, con mayor o menor número de recaídas, y la elección del esquema terapéutico con corticoides y/o inmunosupresores tiene como objetivos básicos:

1) Inducción lo más rápidamente posible de la remisión.

2) Prevención de las recaídas.

3) Evitar la iatrogenia farmacológica inducida por la corticoterapia y la inmunosupresión.

El tratamiento inicial del SNI es con corticoides ($> 90\%$ remisión) y dura al menos 3 meses para evitar o disminuir el número de recaídas posteriores:

Se usa prednisona o metilprednisolona ($60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $2,5 \text{ mg/kg/día}$) durante 4 se-

manas, seguido de prednisona o metilprednisona (40 mg/m² c/48 horas o 2 mg/kg c/48 horas) durante 8 semanas, con supresión progresiva en 6 semanas. El tratamiento de la recaída es exactamente el mismo que el del brote inicial.

Tras el tratamiento inicial, menos del 20% de niños presenta nuevos episodios. Un 7-15% evoluciona como corticorresistente y el resto sufre recaídas múltiples.

El tratamiento del SNI corticodependiente, corticorresistente, brotes frecuentes o si aparecen efectos indeseables con los corticoides, es el inmunosupresor, con:

- Agentes alquilantes:
 - Ciclofosfamida (CFM): el tratamiento de elección (2-3 mg/kg/día durante 8 semanas). A esta dosis y con este tiempo no se supera la dosis tóxica gonadal, establecida en 170 mg/kg. Se aconseja controlar los leucocitos durante el tratamiento y reducir la dosis al 50% si aparece leucopenia y suspender si hay infecciones graves.
 - Clorambucilo (0,1-0,2 mg/kg/día durante 8 semanas): sin superar una dosis acumulativa de 8 mg/kg, presenta una eficacia similar, pero con mayores efectos secundarios. Si tras la administración persiste corticodependencia, resulta ineficaz repetir un nuevo ciclo y además se supera la dosis tóxica.
- Micofenolato mofetilo (MMF) (dosis de 600 mg/m² 2 veces/día o 20-25 mg/kg/día, dividido en 2 dosis): no está establecido el tiempo recomendado de tratamiento; si no hay efectos secundarios importantes, se mantiene durante 12 meses y se retira con disminución progresiva de la dosis a los 3-6 meses. Se inicia el tratamiento asociado a corticoides a dosis alternas y se suspenden a los 2-3 meses. Hay que monitorizar los niveles valle para aumentar la seguridad y eficacia.

- Si persiste la corticodependencia al suspender el MMF o éste resulta ineficaz, la alternativa es la ciclosporina (CyA) a la dosis de 5-6 mg/kg/día o 150-200 mg/m²/día, repartido en dos dosis (niveles plasmáticos de 50-100 ng/ml). La mayor parte de los pacientes son ciclosporin-sensibles pero ciclosporin-dependientes. La limitación en su uso la determina la nefrotoxicidad; se recomienda control con biopsia renal si la duración del tratamiento supera los 18 meses debido a que la ausencia de datos analíticos de nefrotoxicidad no descarta su existencia.

- Una alternativa reciente desde 2005 es el uso de rituximab, que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B e induce la muerte celular vía apoptosis. Los linfocitos B tienen un papel central en la patogénesis del SN por cambios mínimos y rituximab tiene utilidad en los pacientes corticodependientes y con brotes frecuentes. Se utiliza con el fin de inducir la remisión con tratamiento inmunosupresor convencional. El tratamiento con rituximab se asocia con al menos uno de los otros tratamientos inmunosupresores, con infusiones de 375 mg/m²/semana durante 2 o 4 semanas. A partir de la última infusión de rituximab se inicia el descenso del tratamiento inmunosupresor (21).

Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) (19, 22)

La corticorresistencia implica mal pronóstico, con un alto porcentaje de pacientes, alrededor del 50%, que evoluciona a IR.

No existe un tratamiento universalmente aceptado ni hay estudios suficientes que permitan hacer recomendaciones con alto nivel de evidencia. Se utiliza la CyA si el estudio genético es negativo, el cariotipo normal y el diagnóstico histológico de lesiones mínimas, glomerulonefritis mesangial difusa o glomerulonefritis segmentaria y focal. Con estos tratamientos se han conseguido un 30-80% de resultados positivos.

La CyA se inicia a 5-7 mg/kg/día y puede aumentarse progresivamente la dosis, salvo que aparezcan signos de toxicidad, para mantener niveles de 100-150 ng/ml. No se ha establecido el tiempo de administración, pero su máxima eficacia se observa a los 3-4 meses, por lo que si no hay respuesta significativa se suspende y se valoran otras alternativas, como el tacrolimus (Tc). La experiencia del tratamiento del SNCR con Tc es mucho menor pero parece similar a la CyA y con menos efectos secundarios cosméticos. Se inicia a dosis de 0,15 mg/kg/día (dividido en dos dosis) para mantener niveles de 5-10 µg/l. Con el Tc también se aprecian signos de nefrotoxicidad.

En los casos de SNCR con estudio genético positivo no está aconsejado el tratamiento inmunosupresor.

Cuando finalmente se han agotado los protocolos terapéuticos señalados y el SN permanece activo, el tratamiento de mantenimiento es: ácido acetilsalicílico, estatinas con o sin ezetimiba y antiproteinúricos (IECA y enalapril 0,2-0,6 mg/kg/día; ARA II losartán 0,7-2 mg/kg/día) a la máxima dosis tolerada, además del tratamiento general ya señalado. En casos excepcionales, con SN inmanejable se recurre a la nefrectomía quirúrgica.

SN congénito

Aparece antes de los 3 primeros meses de vida. La causa más frecuente es el de tipo finlandés (SNF). Se trata de una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia elevada en Finlandia (1/8.200 nacidos vivos), aunque se han observado casos en todo el mundo. Actualmente se ha identificado el gen responsable, NPHS1 (22). El problema básico en el SNF es la grave pérdida proteica iniciada ya durante el período fetal. Los signos y síntomas de la enfermedad son secundarios a la deficiencia proteica derivada de la proteinuria. La mayor parte de los niños afectados son prematuros. En el 90% de los casos el SN está presente en la primera semana de vida y el 25% lo presenta ya al nacimiento. Analíticamente se observan proteinuria

masiva, microhematuria y leucocituria. La proteinuria masiva lleva a la hipoproteinemia con albúmina plasmática (< 10 g/dl). Junto a la albúmina existen otras pérdidas proteicas: IgG, transferrina, apoproteínas, antitrombina III y ceruloplasmina, así como proteínas de unión a la vitamina D y a la tiroxina, lo que ocasiona alteraciones metabólicas.

El diagnóstico prenatal se realiza por la cuantificación de la α -fetoproteína en el líquido amniótico y la sangre materna o el estudio genético (NPHS1) en sangre, líquido amniótico o la biopsia de placenta.

TRATAMIENTO (23)

La enfermedad es resistente a los esteroides e inmunosupresores. El tratamiento debe dirigirse a obtener buena nutrición, control del edema y prevención de trombosis y procesos infecciosos hasta que el niño adquiera el peso necesario para recibir con garantías un trasplante renal, que es actualmente la única opción curativa.

Tratamiento general y de las complicaciones del SN (22)

Abarca los siguientes aspectos:

- Estudio de los factores predisponentes a estas complicaciones en la fase de recaída y en la de remisión.
- Dieta: normocalórica y normoproteica adecuada a la edad.
- Tratamiento del edema: restricción moderada de sal, pero no de agua. No se recomienda la administración de albúmina salvo en situaciones de hipovolemia clínica, edema incapacitante o ascitis a tensión.
- Tratamiento de las complicaciones infecciosas: no se aconseja la profilaxis antibiótica. El reconocimiento precoz de estas situaciones, la antibioterapia enérgica y la administración de vacunas de pneumococo y gripe conforman la actitud que se ha de seguir.

- Complicaciones tromboembólicas: la situación de hipovolemia y hemoconcentración, unido a alteraciones en los factores de la coagulación (aumento del fibrinógeno y del factor VIII), aumento de plaquetas, de su activación y agregación, favorece los procesos trombóticos, siendo la corticoterapia un riesgo adicional. Según los factores de riesgo en cada paciente, se inicia profilaxis con antiagregantes plaquetarios.
- Calcio y vitamina D: en pacientes con SN activo y tratamiento esteroideo sirve para evitar o disminuir los efectos secundarios de los corticoides en la reabsorción de calcio y su posible repercusión en el crecimiento del niño.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La definición de los valores de PA normal en los niños y adolescentes se basa en el percentil de distribución de la PA, debido a que no existe una relación definida entre valores de PA y enfermedad cardiovascular (24).

La PA es normal cuando la PA sistólica y diastólica son inferiores al percentil 90 para edad, sexo y talla. Los valores de PA sistólica y/o diastólica \geq percentil 90 pero $<$ percentil 95 se consideran prehipertensión; los adolescentes con PA \geq 120/80 mmHg aún por debajo del percentil 90 deben considerarse prehipertensos.

Se define HTA cuando las PA sistólica y/o diastólica están por encima del percentil 95 específico para edad, sexo y talla en \geq 3 ocasiones. Hay hipertensión en estadio 1 del percentil 95 al 99 más 5 mmHg e hipertensión en estadio 2 cuando el percentil $>$ 99 más 5 mmHg.

Causas de hipertensión arterial

Son las siguientes:

- HTA primaria o esencial: se asocia frecuentemente con historia familiar de hipertensión o enfermedad cardiovascular. En muchas ocasiones el paciente posee sobrepeso, que,

junto con valores altos de PA, forma parte del síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico (25).

- HTA secundaria: es más posible cuanto más joven es el niño y más altos los valores de PA y las causas más comunes son de origen renal, parenquimatoso o vascular (26).
- HTA monogénica: en un escaso porcentaje de pacientes con HTA se ha establecido la asociación familiar de herencia mendeliana, en la que la mutación de un gen lleva al aumento de la PA en una elevada proporción de los miembros de la familia (27).

Tratamiento no farmacológico (cambios en el estilo de vida)

En pacientes con prehipertensión se recomienda iniciar con cambios en el estilo de vida, al igual que en pacientes con HTA estadio 1, pero a veces en éstos es necesario prescribir tratamiento farmacológico. En pacientes con HTA estadio 2 se aconseja prescribir tratamiento farmacológico precoz, aunque los cambios en el estilo de vida constituyen una medida complementaria importante (28).

La pérdida de peso en adolescentes con sobrepeso se asocia con descensos en la PA y además disminuye otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la resistencia a la insulina. La actividad física regular, la restricción de las actividades sedentarias, los cambios en los hábitos alimenticios (incremento del consumo de frutas y hortalizas frescas y realizar comidas regulares, incluido un desayuno saludable) mejoran el control del peso y pueden prevenir un incremento excesivo en la PA con el tiempo (28).

Tratamiento farmacológico

Está limitado por la falta de datos disponibles de seguridad y eficacia y de formulaciones apropiadas de los medicamentos para la edad (29).

Las indicaciones del tratamiento farmacológico antihipertensivo en niños incluyen HTA sin-

GRUPO	FÁRMACO		DOSIS INICIAL (mg/kg/día)	DOSIS MÁXIMA (mg/kg/día)	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
IECA	Captopril	LT	0,15-0,3	6	c/6-8 horas
		N	0,3-0,5	6	c/6-12 horas
	Enalapril	LT	0,04-0,08	5 mg/día	c/12-24 horas
		N	0,08-0,58	40 mg/día	c/12-24 horas
	Fosinopril	N ≥ 6 años	0,1 (si > 50 kg: 5-10 mg/día)	0,6 (máx. de 40 mg/día)	c/24 horas
Lisinopril	N ≥ 6 años	0,07 (máx. de 5 mg/día)	0,6 (máx. de 40 mg/día)	c/24 horas	
	Quinapril	N	0,2 (5-10 mg/día)	20 mg/día	c/24 horas
ARA II	Irbesartán	N ≥ 6 años	75 mg	300 mg	c/24 horas
	Losartán	N ≥ 6 años	0,7	1,4 (max. de 100 mg/día)	c/24 horas
ACA	Amlodipino	N ≥ 6 años	0,05-0,1 (2,5-5 mg/día)	0,5 (5-10 mg/día)	c/24 horas
	Felodipino	N	0,1 (2,5 mg/día)	0,6 (10 mg/día)	c/24 horas
	Isradipino	N ≥ 6 años	0,15-0,2	0,8 (máx. de 20 mg/día)	c/6-8 horas
	Nifedipino retard	N ≥ 6 años	0,25-0,5	3 (máx. de 120 mg/día)	c/12-24 horas
	Verapamilo	N	3	8 (máx. de 320 mg/día)	c/6-8 horas
DIU	Amilorida	N	0,4-0,625	20 mg/día	c/24 horas
	Espirono-lactona	N	1	3,3 (100 mg/día)	c/6-12 horas
	Furosemida	LT, N	0,5-2	6	c/12-24 horas
	Hidrocloro-tiazida	LT, N	1	3 (max. de 50 mg/día)	c/12-24 horas
	Triamtereno	N	1-2	3-4 (máx. de 300 mg/día)	c/12-24 horas
VP	Hidralazina	LT	0,75	5	c/6 horas
		N	1 (máx. de 25 mg/dosis)	7,5 (máx. de 200 mg/día)	c/6 horas
	Minoxidilo	N ≥ 12 a	0,1-0,2 (5 mg/día) 5 mg/día	0,25-1 (50 mg/día) 100 mg/día	c/12 horas c/12-24 horas
ABB	Labetalol	N	1-3	10-20	c/12 horas
BB	Atenolol	N	0,5-1	2 (máx. de 100 mg/día)	c/12-24 horas
	Bisoprolol	N	2,5	10	c/24 horas
	Metoprolol	N	1-2	6 (máx. de 200 mg/día)	c/12 horas
	Propranolol	N	0,5-1	8	c/6-8 horas
AP	Doxazosina	N	1 mg/día	4 mg/día	c/24 horas
	Prazosina	N	0,05-0,1	0,4	c/8 horas
AC	Clonidina	N ≥ 12 a	0,2 mg/día	2,4 mg/día	c/12 horas

a: años; LT: lactantes; máx.: máximo; N: niños.

Tabla 8. *Recomendaciones de dosis para el tratamiento de la hipertensión en niños*

tomática, secundaria, daño orgánico por HTA, diabetes tipos 1 y 2 y respuesta insuficiente a cambios en el estilo de vida.

El objetivo del tratamiento antihipertensivo en niños con HTA primaria no complicada y sin daño orgánico es reducir la PA por debajo del percentil 95; en niños con enfermedad renal crónica (ERC), diabetes o daño orgánico por HTA debe ser menor al percentil 90.

Los grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la HTA son: diuréticos (DIU), β -bloqueantes (BB), α - β -bloqueantes (ABB), antagonistas α -adrenérgicos periféricos (AP), agonistas α -adrenérgicos de acción central (AC), vasodilatador periférico (VP), IECA, bloqueo selectivo de los receptores AT1 de angiotensina II (ARA II) y calcioantagonistas (ACA).

El tratamiento se inicia con la dosis más baja recomendada (tabla 8) (7, 24, 30) y se puede incrementar hasta alcanzar la PA objetivo. Una vez alcanzada la dosis más alta recomendada, si no hay suficiente control de la PA o si aparecen efectos adversos, se añade un segundo fármaco de diferente grupo (31). Cuando se utilizan las combinaciones es imprescindible que los fármacos tengan mecanismos complementarios para que puedan ser sinérgicos en su actividad antihipertensiva y no se superpongan sus espectros de efectos secundarios. Así, se puede combinar DIU, BB, VP (o los ACA, por su acción vasodilatadora) y un fármaco de acción central. Tras la instauración de un ACA, si no se consigue el control adecuado de PA, el fármaco más adecuado para su combinación es el BB o el IECA; del DIU no cabe esperar una acción sinérgica. Si se inicia con IECA, el último en añadir es un BB debido a que no cabe esperar una acción sinérgica (32).

CIRCUNSTANCIAS QUE ACONSEJAN INICIAR POR UN GRUPO DETERMINADO

Son las siguientes:

- DIU de asa: si existe disminución del FG y/o insuficiencia cardíaca congestiva.

- IECA: en presencia de insuficiencia cardíaca, en el período neonatal, en la enfermedad poliquística y en la enfermedad vasculorrenal, si no es bilateral o en riñón único. En todas existe gran actividad del sistema renina-angiotensina.

- ACA: en la HTA del trasplante renal, son especialmente efectivos en la HTA inducida por la CyA. En estos casos la HTA está mediada por la vasoconstricción de la arteriola aferente, donde actúan los ACA.

CIRCUNSTANCIAS QUE CONTRAINDICAN UN GRUPO FARMACOLÓGICO EN CONCRETO

Son las siguientes:

- IECA: están contraindicados en la estenosis de arteria renal bilateral o en riñón único y coartación aórtica. En todas estas situaciones se puede desencadenar una IR funcional que en cualquier caso es reversible al suprimir el fármaco. No se han de utilizar en las situaciones de hiperkaliemia, dado que se puede agravar, así como en las colagenosis, pues su administración puede desencadenar fenómenos autoinmunes (neutropenia, proteinuria, etc.).

- ACA y BB: se han de evitar en casos de insuficiencia cardíaca congestiva porque pueden deprimir la función inotrópica del miocardio. En el asma bronquial no se debe emplear BB, aunque sean cardiosselectivos (32).

En algunos niños puede aparecer hipertensión grave, sintomática con PA muy por encima del percentil 99, por lo general en niños con enfermedad renal subyacente, que requiere tratamiento inmediato.

Las emergencias hipertensivas en niños normalmente van acompañadas de signos de encefalopatía hipertensiva y convulsiones. Se tratan con un antihipertensivo por vía intravenosa, que puede producir una reducción en la PA controlada, con el objetivo de disminuir la presión en un 25% o menos durante las

GRUPO	FÁRMACO	DOSIS	VÍA	INICIO DE LA ACCIÓN	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	
ACA	Nicardipino	N	1-3 mcg/kg/min	Infusión i.v.	15 min	15-30 min
VP	Hidralazina	LT, N	0,2-0,6 mg/kg/dosis	i.v., i.m.	10-30 min	4-12 horas
	Nitroprusiato sódico	N	0,5-10 mcg/kg/min	Infusión i.v.	Segundos	Minuto
ABB	Labetalol	N	0,2-1 mg/kg/dosis (máx. de 20 mg/dosis) 0,5-3 mg/kg/hora	Bolus i.v. infusión i.v.	5-10 min	2-3 horas
	Esmolol	N	50-250 mcg/kg/min	Infusión i.v.	Segundos	10-20 min
AC	Clonidina	N	2-6 mcg/kg/dosis (máx. de 300 mcg)	i.v.	10 min	15-30 min
AD	Fenoldopam (ME)	N	0,2-0,8 mcg/kg/min	Infusión i.v.	15 min	15-30 min

AD: agonista receptores dopamina; LT: lactantes; máx.: máxima; ME: medicamento extranjero; N: niños.

Tabla 9. *Fármacos i.v. recomendados para el tratamiento de emergencias hipertensivas*

primeras 8 horas después del inicio; luego gradualmente provocan la normalización de la PA durante 26-48 horas (33).

Las urgencias hipertensivas se acompañan de síntomas menos graves, como dolor de cabeza intenso o vómito. Pueden tratarse con cualquiera de los antihipertensivos por vía intravenosa u oral, dependiendo de la sintomatología del niño. La tabla 9 contiene las recomendaciones de dosis para el tratamiento de la HTA grave en niños que requieren reducción inmediata de la PA (7, 24, 30).

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Es la pérdida gradual y progresiva de la capacidad renal de excretar desechos, de concentrar la orina y de mantener la homeostasis del medio interno, causada por una lesión estructural renal irreversible (pérdida de nefronas).

Etiología en la edad pediátrica

Las causas de ERC en niños son distintas a las de los adultos (34) y son:

- Anomalías estructurales congénitas (40%): hipoplasia-displasia, obstrucción, uropatía obstructiva y vejiga neurogénica.

- Glomerulonefritis (25%): SNCR, GN focal y segmentaria.
- Enfermedades hereditarias (20%): nefronoposis, poliquistosis y síndrome de Alport.
- Enfermedades sistémicas (10%): lupus, nefropatías vasculares y síndrome hemolítico urémico.
- Miscelánea (5%).

Naturaleza progresiva

La ERC es siempre una enfermedad progresiva. El objetivo clínico es minimizar la velocidad de dicha progresión e identificar y, si es posible, corregir precozmente los factores de riesgo (tabla 10).

Resulta de especial importancia evitar los factores de riesgo reversibles: menor flujo sanguíneo (deshidratación y/o shock), infecciones, obesidad, medicaciones nefrotóxicas y control de la hipertensión.

Se define como ERC el daño renal de más de 3 meses de duración (alteraciones estructurales o funcionales confirmadas mediante biopsia,

Obesidad	Proteinuria	Hiperlipidemia	Enfermedad renal subyacente
Tabaquismo	Hipertensión arterial	Retención de fosfatos	Raza afroamericana
Alta ingesta proteica	Diabetes mellitus	Acidosis metabólica	Sexo masculino

Tabla 10. Factores de riesgo de progresión de las enfermedades renales

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG*	SÍNTOMAS
1	Daño renal con FG normal	≥ 90	Función "normal"
2	Daño renal con caída discreta de la FG (ERC-leve)	60-89	Asintomático, aumento de los niveles de PTH
3	Caída moderada de la FG (ERC-moderada)	30-59	Hipocalcemia e hiperfosfemia
4	Caída grave de la FG (ERC-grave)	15-29	Acidosis metabólica, enfermedad ósea, anemia e hipertensión
5 5T 5D	Enfermedad renal terminal (ERT) - Paciente trasplantado - Paciente en diálisis (HD/DP)	< 15 (o diálisis)	"Uremia", hiperkaliemia, Hiponatremia y cardiovasculares

* Expresado en ml/min/1,73 m².

Tabla 11. Estadios de la enfermedad renal crónica

prueba de imagen o analítica), sin alteración necesaria del FG o con un FG < 60 ml/min/1,73 m² con o sin signos de daño renal. En la tabla 11 se definen los estadios de la ERC descritos en las *Guías de Práctica Clínica (GPC), The National Kidney Foundation's Kidney Disease (Guías K/DOQI)*, y los síntomas que aparecen en cada estadio (34).

A lo largo de su evolución la ERC presenta signos y síntomas diferentes a medida que se alteran las distintas funciones renales. Normalmente no se producen síntomas durante el período de disminución de la reserva funcional renal (el daño debe ser > 50% de pérdida de población nefronal), por lo que el diagnóstico de ERC en la fase inicial es casual a partir de una determinación rutinaria alterada de urea o creatinina o al estudiar otra enfermedad intercurrente.

Las manifestaciones clínicas de la ERC son el resultado del fallo en el balance de fluidos y electrolitos, la acumulación de metabolitos tóxicos, la pérdida de síntesis de hormonas (EPO

y calcitriol) y la alteración de la respuesta de la hormona del crecimiento. Inicialmente los síntomas son inespecíficos, como pérdida de peso, malestar general, debilidad, astenia y fatiga fácil. En los niños habitualmente el primer síntoma lo constituye el descenso de su velocidad de crecimiento hasta detenerse. Cuando la enfermedad está avanzada la mayoría de los síntomas corresponden a la fase de uremia (síndrome tóxico-urémico): anorexia, náuseas, decaimiento, vómitos y convulsiones. Los tratamientos deben ir enfocados a:

- Prevenir o tratar los síntomas y las consecuencias metabólicas de la ERC.
- Favorecer el crecimiento y el desarrollo normal.
- Retrasar la progresión de la enfermedad renal.
- Preparar el inicio del tratamiento renal sustitutivo: diálisis y/o trasplante.

Nutrición (35)

La malnutrición es una complicación frecuente de la ERC en el niño y causa de elevada morbimortalidad. Se manifiesta por retraso del crecimiento, especialmente en los períodos más críticos (lactante y adolescente). En casos graves puede producir retraso intelectual y psicomotor cuando aparece a edades precoces. Para evitar estas complicaciones se deben tomar las siguientes medidas, recomendadas por la guía KDOQI (35):

- Normalizar la cantidad de calorías y su distribución.
- Utilizar la vía oral siempre que sea posible; si no lo es, administrar alimentación enteral y usar suplementos dietéticos.
- Restringir el aporte de fósforo y potasio.
- Ajustar el sodio al balance corporal.
- Corregir la acidosis metabólica.
- Aportar oligoelementos y vitaminas.

Enfermedad mineral ósea (36)

La enfermedad mineral ósea en la ERC (EMO-ERC) se debe a la alteración del metabolismo calcio-fósforo. La disminución de la excreción renal de fósforo provoca un aumento de los niveles de fósforo en la sangre que produce una disminución de la calcemia y secundariamente un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) para elevar la excreción de fósforo. Debido a que la función renal está alterada, no se incrementa la excreción renal de fósforo y se produce un estado de hiperparatiroidismo persistente. Por otro lado, el metabolismo de la vitamina D, también alterado, reduce la hidroxilación en el túbulo proximal renal, por lo que está disminuido el calcitriol, metabolito activo de la vitamina D. El calcitriol favorece la homeostasis del calcio y aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado y la resorción ósea. En la población pediátrica la EMO-ERC provo-

ca alteraciones en la epífisis, con el consecuente retraso del crecimiento y la maduración ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son dolor óseo, deformidades, raquitismo y retraso del crecimiento.

TRATAMIENTO

Su objetivo es alcanzar una tasa normal de formación y modelado óseo, manteniendo niveles de PTH sérica que correspondan con la tasa normal de remodelado esquelético. Para ello en pacientes con ERC estadios 3-5 se mantienen los valores de fósforo y calcio sérico dentro de los rangos normales. En la actualidad se dispone de diferentes estrategias terapéuticas:

- Reducción en la ingestión de fósforo en la dieta.
- Sustancias ligadoras o quelantes del fósforo: reducen la absorción intestinal de fosfato. Si se administran con la comida el efecto es superior y el riesgo de hipercalcemia menor. Son sales cálcicas (carbonato y acetato), resinas de intercambio (Renagel®, Renvela®) y derivados de aluminio (Pepsamar®) y de lantano (Fosrenol®).
- Suplementos de calcio.
- Vitamina D nativa y derivados: colecalciferol (Vitamina D Kher®), alfacalcidol (Etalpa®), calcifediol (Hidroferol®), calcitriol (Rocatrol® y Calcijex®) y paricalcitol (Zemplar®).
- Tratamiento del hiperparatiroidismo con calcimiméticos: cinacalcet (Mimpara®).

Crecimiento

El hipocrecimiento es una manifestación característica de la ERC desarrollado en la infancia. El $FG < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ para niños mayores de 1 año se asocia a una marcada disminución de la curva de crecimiento. El 50% de los niños en diálisis tiene retraso estatural. Los niños sometidos a diálisis peritoneal crónica cre-

	MEDIA VALORES DE Hgb (g/dl)	VALORES DE ANEMIA (PC5) (g/dl)
Edad	Niños/niñas	Niños/niñas
< 1 año	14,7/13,2	12,1/11,4
1-2 años	12/12	10,7/10,8
3-5 años	12,4/12,4	11,2/11,1
6-8 años	12,9/12,8	11,5/11,5
9-11 años	13,3/13,1	12/11,9
12-14 años	14,1/13,3	12,4/11,7
15-19 años	15,1/13,2	13,5/11,5

Tabla 12. Valores de Hgb (g/dl) media y percentil 5 en niños de 1 a 19 años (37)

cen mejor que los pacientes en hemodiálisis. La edad de comienzo de la enfermedad renal es determinante y la pérdida de altura resulta más significativa cuanto más precoz es el inicio. Los factores patogénicos responsables del hipocrecimiento en la ERC son las infecciones repetidas, EMO-ERC grave, anemia marcada, acidosis metabólica, déficit nutricionales y alteración en el metabolismo de la hormona del crecimiento.

Las anomalías en el metabolismo de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento *insulin-like* 1 (IGF1) se deben a una baja amplitud de los picos secretores de GH, a bajos niveles circulantes de proteína transportadora de GH y a bajas concentraciones sanguíneas de IGF1 libre, a niveles altos circulantes de fragmentos insaturados de proteínas transportadoras IGF1 y a una resistencia intracelular a la acción del IGF1 con afectación de la transmisión de la señal y aumento del calcio citosólico.

TRATAMIENTO DEL HIPOCRECIMIENTO EN LA ERC

Incluye:

- Asegurar un estado nutricional adecuado.

- Tratar las complicaciones metabólicas y hematológicas susceptibles de interferir con el crecimiento normal.

- Tratar con hormona del crecimiento.

Anemia (37, 38)

Aparece desde las fases de ERC moderada (estadio 3) e incrementa su frecuencia y gravedad en los estadios más avanzados (estadios 4-5). Se define como la disminución de la concentración de hemoglobina (Hgb) por debajo de 2 DE respecto de la media para edad y sexo (percentil 5). En la tabla 12 se recogen los valores de referencia, basados en datos de las guías *K/DO-QI Anemia, 2006* (37).

La anemia en la ERC se caracteriza por ser normocítica y normocroma debido principalmente a una falta de síntesis renal de EPO y probablemente a una disminución de la vida media de los hematíes debido a las toxinas urémicas. También contribuyen a la aparición de la anemia un déficit nutricional (hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂), y la inflamación crónica. Por otra parte, los pacientes con ERC requieren tratamiento con bastantes fármacos, que puede contribuir a la aparición de la anemia.

En los niños la corrección de los niveles de Hgb mejora la calidad de vida, la función cognitiva, la capacidad para realizar ejercicio físico, la función cardiovascular, la progresión de la enfermedad renal y el crecimiento pondoestatural.

TRATAMIENTO: AGENTES INDUCTORES DE ERITROPOYESIS

Incluye:

1. EPO autorizadas en pediatría:

- rHuEPO (EPO recombinante humana): vida media de 48 horas. rHuEPO- α (Eprex® y Epopen®)/rHuEPO- β (Neorecormon®).
- Nuevas EPO: vida media más larga, de 7 a 14 días. Darboepoetina- α (Aranesp®).

Hay grandes diferencias en cuanto a la dosificación de la rHuEPO en niños. Muchos factores contribuyen a la amplia variabilidad de las necesidades de rHuEPO y es necesario establecer la dosis para cada paciente.

Los factores que afectan a la dosis de rHuEPO por peso (kg) son los siguientes (37, 38):

- Estadio de ERC (mayor dosis en el estadio 5).
- Vía de administración (mayor dosis la intravenosa que la subcutánea).
- Modalidad del tratamiento dialítico (mayor dosis en la hemodiálisis por las pérdidas sanguíneas).
- Nivel inicial y deseado de Hgb.
- EPO endógena.
- Edad del paciente (mayor en pacientes pequeños).
- Frecuencia de administración.
- Presencia de otras causas de anemia (hiperparatiroidismo).

Hay que tener en cuenta que el objetivo del tratamiento con rHuEPO es mantener el nivel de Hgb del paciente en el rango deseado (tabla 12). Se deben evitar los aumentos demasiado rápidos por el riesgo de hipertensión. En los pacientes cuyo nivel de Hgb se encuentra disminuido se ha de incrementar la Hgb 1-2 g/dl/mes. El nivel de rHuEPO debe aumentarse en un 25% si el valor de Hgb no se eleva < 1 g/dl durante el mes anterior. Asimismo, la dosis de rHuEPO ha de disminuirse si el nivel de Hgb ha aumentado > 2 g/dl durante el mes anterior. La complicación más observada en niños que reciben altas dosis de rHuEPO es la HTA.

2. Hierro (v.o./i.v.): su déficit es la causa más común de falta de respuesta al tratamiento

con rHuEPO. La deficiencia de hierro en el paciente con ERC es multifactorial (35):

- Dieta con inadecuado aporte de hierro.
- Pérdida en el circuito extracorpóreo en los pacientes en hemodiálisis.
- Sangrado gastrointestinal.
- Extracciones de sangre para estudios de laboratorio.
- Inadecuada absorción intestinal de hierro.
- Aumento de los requerimientos debido al tratamiento con rHuEPO.

Enfermedad cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular en los niños con ERC son la arterioesclerosis precoz, las calcificaciones vasculares, la HTA, la afectación cardíaca (hipertrofia ventricular y miocardiopatía dilatada), la dislipemia, la homocisteína, el ácido úrico y la inflamación. Algunos están presentes desde estadios precoces de la ERC.

USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS CON PATOLOGÍA RENAL

A través del riñón se eliminan muchos de los fármacos o sus metabolitos. Entre los factores que modifican el comportamiento de un fármaco en el organismo destacan de manera importante en el paciente pediátrico con enfermedad renal: los factores fisiológicos característicos del niño, y de manera más importante en pacientes de < 6 años y < 30 kg de peso, el grado de función renal, las características del fármaco, la posible nefrotoxicidad de estos o bien por la necesidad de ajuste de dosis en los que se eliminan de manera importante por vía renal.

La farmacocinética en los niños resulta significativamente diferente a la de los adultos debido a las características fisiológicas propias. De la misma manera, la farmacodinámica también

es distinta y cambiante a lo largo del desarrollo del niño por el crecimiento, el desarrollo y la maduración sexual. En ocasiones la extrapolación de las dosis por peso (kg) o superficie (m²) puede que no sea correcta, puesto que los pacientes pediátricos presentan un volumen de distribución mayor, una superficie de absorción intestinal proporcionalmente mayor y la función hepática y renal fisiológicamente inferior. Estas diferencias respecto al comportamiento de los fármacos en el adulto son más significativas en los neonatos y lactantes. La farmacocinética y farmacodinamia en el niño de menos de 1 año es fisiológicamente distinta a las del niño y adolescente e influyen en el ajuste de la dosis de los fármacos. Presenta diferencias en la absorción debido a cierta aclorhidria gástrica (pH aumentado) y a su vaciado gástrico más lento. También presenta una inmadurez de la función renal que se considera como IR fisiológica (7, 39).

Farmacocinética en el paciente pediátrico con IR

El grado de función renal en el paciente pediátrico es evidentemente un factor fisiopatológico importante que hay que tener en cuenta en el ajuste de la dosis. La variación de la cinética de los fármacos en los pacientes con enfermedad renal no sólo se debe a la esperada disminución de la eliminación de los fármacos, sino también a los cambios que se producen a nivel de la absorción, distribución y biotransformación. De esta manera, los pacientes con IR presentan un aumento del pH gástrico y un tiempo de vaciamiento gástrico disminuido, lo que puede provocar una alteración en la biodisponibilidad de algún fármaco, como en el caso del propranolol, en el que la disminución del vaciado gástrico provoca un aumento de la biodisponibilidad por incremento de su absorción a nivel gástrico. Los pacientes con IR también tienen alterada la distribución de los fármacos por la variación en el volumen de distribución, causada por la variación de los líquidos corporales (aparición de edemas, alteración de la volemia, hipoalbuminuria y consecuentemente aumento de la fracción libre del fármaco en la sangre). De la misma ma-

nera, la uremia puede modificar la estructura de la albúmina y alterar el grado de unión a proteínas plasmáticas. Esta alteración a la unión a proteínas plasmáticas puede ser clínicamente significativa en fármacos que, como la fenitoína, se unen en > 90% a proteínas plasmáticas. Por otra parte, si los pacientes con IR acumulan toxinas urémicas, se inhibe el metabolismo enzimático hepático, alterándose así la biotransformación de fármacos tales como el imipenem. Además de las posibles alteraciones farmacocinéticas explicadas, la disminución en la excreción renal de fármacos es el proceso farmacocinético mayoritariamente alterado y resulta directamente proporcional al grado de IR (7, 39).

Ajuste de dosis en el paciente pediátrico con IR

La IR, aguda o crónica, en los niños es de etiología multifactorial y se traduce en una disminución del FG. El FG se utiliza generalmente como parámetro para ajustar la dosis de los fármacos pero hay que tener presente que no tiene siempre una correlación directa con la tasa de eliminación de un determinado fármaco, ya que en la eliminación del fármaco pueden intervenir otros procesos, como la secreción tubular, como en el caso de la digoxina, o la reabsorción tubular.

La fórmula de Schwartz (3) es la más utilizada para el cálculo del FG para el ajuste de las dosis de los fármacos en función de los Crs y la talla y ponderado por una constante en función de si se trata de un neonato, lactante, niño o adolescente, como se detalló anteriormente.

El ajuste de dosis en pacientes con IR depende de muchos factores. Se debe realizar a partir de las recomendaciones de ajuste de dosis por peso (kg) o superficie corporal (m²) y la reducción de dosis o aumento del intervalo según el FG, así como el comportamiento del fármaco si el paciente se halla en diálisis, siempre teniendo en cuenta otros factores, como las posibles interacciones con otros fármacos.

Hay múltiples fuentes de información donde se pueden encontrar las recomendaciones de ajust-

FÁRMACO	DOSIS (FG: 40 ML/ MIN/1,73 M ²)	DOSIS (FG: 10 ML/ MIN/1,73 M ²)	DOSIS ANÚRICO	DIÁLISIS
Analgésicos/antiinflamatorios				
AAS	75%	50% (I)	50% (I)	
Metamizol	N	75%	75% (I)	
Paracetamol	N	50% (I)	50% (I)	
Tramadol	N	50% (I)	50% (I)	
Antibióticos				
Amikacina (M)	40% (1 dosis)	20% (1 dosis)	10% (1 dosis)	33% post-HD
Gentamicina (M)	60% (2 dosis)	10% (1 dosis)	5% (1 dosis)	15% post-HD
Tobramicina (M)	60% (2 dosis)	10% (1 dosis)	5% (1 dosis)	15% post-HD
Amoxicilina	N	30% (2 dosis)	15% (1 dosis)	30% post-HD
Amoxicilina + clavulánico	N	25% (2 dosis)	15% (1 dosis)	30% post-HD
Imipenem	75% (3 dosis)	25% (2 dosis)	15% (1 dosis)	
Cefazolina	75% (3 dosis)	30% (2 dosis)	10% (1 dosis)	
Cefixima	N	50% (1 dosis)	50% (1 dosis)	
Cefotaxima	N	60% (2 dosis)	60% (2 dosis)	
Ceftazidima	50% (2 dosis)	15% (1 dosis)	10% (1 dosis)	30% post-HD
Ceftriaxona	N	80% (1 dosis)	50% (1 dosis)	
Cefuroxima	N	50% (2 dosis)	15% (1 dosis)	30% post-HD
Cefuroxima-axetil	N	33% (1 dosis)	25% (1 dosis)	50% post-HD
Ciprofloxacino	N	50% (1 dosis)	33% (1 dosis)	
Azitromicina	N	N	N	
Claritromicina	N	50% (2 dosis)	50% (2 dosis)	
Metronidazol	N	50% (2 dosis)	50% (2 dosis)	
Clindamicina	N	N	75%	
Metronidazol	N	50% (2 dosis)	50% (2 dosis)	
Nitrofurantoína	C	C	C	
Teicoplanina (M)	40% (1 dosis)	10% (1 dosis)	M	
Vancomicina (M)	30% (1 dosis)	5% (1 dosis)	M	
Antifúngicos				
Anfotericina B liposomal	N	N	N	
Fluconazol	50% (1 dosis)	100% (c/72 horas)	C	100% post-HD
Ketoconazol	N	N	N	
Antivíricos				
Aciclovir	60% (2 dosis)	20% (1 dosis)	15% (1 dosis)	¿
Foscarnet	40% (2 dosis)	20% (1 dosis)	13% (1 dosis)	
Ganciclovir	40% (2 dosis)	10% (1 dosis)	C	1,25 mg/kg post-HD
Zidovudina	N	N	50%	
Antihipertensivos				
Captopril	40% (1 dosis)	20% (1 dosis)	10% (1 dosis)	
Enalapril	N	25% (1 dosis)	15% (1 dosis)	
Atenolol	N	25% (1 dosis)	25% (1 dosis)	
Propranolol	N	80% (2-3 dosis)	80% (2-3 dosis)	

Tabla 13. Recomendaciones de ajuste de dosis en la IR (6, 7)

FÁRMACO	DOSIS (FG: 40 ML/ MIN/1,73 M ²)	DOSIS (FG: 10 ML/ MIN/1,73 M ²)	DOSIS ANÚRICO	DIÁLISIS
Antihipertensivos				
Amlodipino	N	N	N	
Nifedipino	N	N	N	
Clonidina	N	75%	50%	
Doxazosina	N	N	N	
Losartán	N	C	C	C
Espironolactona	50% (1 dosis)	25% (1 dosis)	C	
Hidroclortiazina	C	C	C	
Cardiotóxicos				
Digoxina	75%	25%	35% (1 dosis)	
Gastrointestinales				
Ondansetrón	N	75%	60%	
Metoclopramida	N	50% (2 dosis)	60% (2 dosis)	
Omeprazol	N	N	N	
Ranitidina	N (C)			
Inmunosupresores				
Ciclosporina (M)	N	N	N	
Micofenolato mofetilo (M)	N	N	N	
Rapamicina (M)	N	N	N	
Tacrolimus (M)	N	N	N	
Antineoplásicos				
Ciclofosfamida	N	50%	40%	20% pos-HD
Azatioprina	N	N	N	
Cisplatino	C	C	C	C

C: contraindicado; HD: hemodiálisis; I: aumentar el intervalo; M: monitorizar niveles; N: no precisa reducción de dosis.

Tabla 13 (cont.). *Recomendaciones de ajuste de dosis en la IR (6, 7)*

te de dosis. En la tabla 13 se recogen algunas en el paciente pediátrico con IR, publicadas en el artículo "Drug dosage in children with reduced renal function", de Daschner M, publicado en *Pediatr Nephrol.* 2005 (39), con las recomendaciones de dosis estratificadas en tres grupos: FG de 40 ml/min/1,73 m², FG de 10 ml/min/1,73 m² y en pacientes anúricos. También se recogen las dosis posdiálisis en caso necesario.

Aun así, si no se dispone de recomendaciones publicadas en el paciente pediátrico con disminución de la función renal, se puede calcular la dosis ajustada o el intervalo de administración ajustado aplicando un factor corrector

(Q) (6) a la dosis (Q x dosis normal = dosis ajustada) o en el ajuste del intervalo (intervalo normal ÷ Q = intervalo ajustado). El factor Q se calcula a partir de la fracción de eliminación del fármaco y de los valores de aclaramiento de creatinina del paciente (Ccr paciente) y los valores de aclaramiento de creatinina de referencia (Ccr normal) (fig. 3).

$$Q = 1 - \left[\frac{\text{fracción de eliminación renal del fármaco} \times (1 - (\text{Ccr paciente} \div \text{Ccr normal}))}{1} \right]$$

Figura 3. *Cálculo del factor Q corrector de la dosis en la insuficiencia renal (7)*

El ajuste de dosis se realiza ajustando la dosis o el intervalo de dosificación en función de la relación de las concentraciones séricas y la respuesta clínica o la aparición de efectos adversos. En los fármacos cuyo efecto está relacionado con los niveles pico hay que ajustar el intervalo de administración (fármacos concentración-dependientes), como en el caso de los aminoglucósidos; por el contrario, se debe ajustar la dosis si el efecto del fármaco está relacionado con concentraciones mantenidas (fármacos tiempo-dependientes), como las cefalosporinas o la vancomicina.

Monitorización de los niveles de fármacos

Los fármacos que monitorizan los niveles sanguíneos son los que guardan buena relación entre las concentraciones séricas y el efecto farmacológico o la aparición de toxicidad.

Habitualmente la extracción de las muestras de sangre para determinar los niveles se realizan cuando el fármaco ha llegado al estado de equilibrio estacionario (4-5 semividas de eliminación). El momento más adecuado para la realización de la extracción de la muestra, dentro del intervalo de dosificación, es aquel que se encuentra a una concentración mínima (C_{\min}).

Ajuste de dosis en pacientes en diálisis

La diálisis significa un riesgo de toxicidad farmacológica debido a la mayor alteración de la fase cinética final, la excreción del fármaco.

Es importante disponer de información específica sobre la eliminación de los fármacos a través de la técnica de depuración renal utilizada (hemodiálisis, hemofiltración o diálisis peritoneal); esto implica una dificultad añadida, pues no siempre existe información específica sobre el comportamiento cinético en niños con diálisis (6). En general, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos en fármacos en los que se pueda realizar la determinación y se disponga de información de dosis, intervalo o cronología respecto a la diálisis.

Fármacos nefrotóxicos

La nefrotoxicidad por medicamentos es una causa común de IR aguda. Los mecanismos patogénicos de lesión renal son diferentes y dependen del fármaco. Habitualmente la toxicidad renal es reversible, por lo que resulta importante reconocer los fármacos nefrotóxicos y prevenir la aparición de IR aguda. Los mecanismos más comunes son (40):

- Los medicamentos con actividad anti prostaglandinas (AINE) o antiangiotensina II (ARA II) pueden interferir con la capacidad de los riñones para autorregular la presión glomerular y disminuir el GFR.
- La toxicidad celular tubular deteriora la función mitocondrial, interfiere con el transporte tubular e incrementa el estrés oxidativo y la formación de radicales libres (aminoglucósidos, anfotericina B, antirretrovirales, cisplatino, tinte de contraste, foscarnet y zoledronato).
- Cambios inflamatorios en el glomérulo, las células tubulares renales y el intersticio circundante derivan a fibrosis y cicatriz renal, lo que lleva a la glomerulonefritis y a la nefritis intersticial aguda o crónica.
- Nefropatía cristalina (antibióticos, antivirales, indinavir y metotrexato).
- Rabdomiólisis secundaria a un efecto tóxico sobre la función del miocito o directamente predisponiéndolo a lesión (estatinas).
- Lesión renal secundaria a microangiopatía trombótica inducida por medicamentos que incluyen una reacción inmune o una toxicidad endotelial (antiplaquetarios, CyA, mitomicina-C y quinina).

La nefrotoxicidad inducida por los fármacos se favorece en determinados pacientes y en situaciones clínicas específicas. Los factores de riesgo de aparición de nefrotoxicidad son: IR previa ($FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), depleción del volumen, diabetes, insuficiencia cardíaca y sep-

sis. Evidentemente, la medida preventiva más eficaz es utilizar, en la medida de lo posible, un fármaco alternativo no nefrotóxico (40).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Debe basarse en tres apartados fundamentales:

1. Detección de posibles problemas relacionados con la patología renal en pediatría: el farmacéutico ha de conocer los parámetros analíticos de referencia en función de la edad y las características del paciente pediátrico para valorar su estado clínico, detectar posibles défi-

cits y alteraciones y valorar la idoneidad de los tratamientos prescritos.

2. Conocimiento de la medicación utilizada en el tratamiento de las diferentes patologías renales en el paciente pediátrico, la monitorización farmacoterapéutica vela por que la terapia de un paciente sea más eficiente y segura:

- Posología: ajuste al inicio del tratamiento de la dosis y posología de los fármacos según peso o superficie corporal y función renal (Fg) y ajuste de la duración recomendada de los tratamientos.

FÁRMACOS	FACTORES DE RIESGO	ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN
Fármacos que alteran la hemodinámica intraglomerular		
IECA, ARA II Y AINE	IR, disminución de volumen intravascular y uso concomitante con ciclosporina/tacrolimus	(1) Alternativas analgésicas no nefrotóxicas (paracetamol); (2) corregir la depleción de volumen; (3) monitorizar la función renal
Ciclosporina y tacrolimus	IR, disminución de volumen intravascular Inhibidores del metabolismo de la ciclosporina o el tacrolimus	(1) Monitorizar los niveles séricos y la función renal; (2) utilizar la menor dosis efectiva
Fármacos asociados con toxicidad celular tubular		
Aminoglucósido	IR e hipoalbuminemia	(1) Dosis única diaria, administrada por la mañana. Mínima duración; (2) monitorización de los niveles séricos del fármaco y la función renal
Anfotericina B	IR, infusión rápida, dosis elevadas, nefrotoxicidad deoxicolato > lipídicas	(1) Hidratación salina antes y después de la administración; (2) infusión continua de 24 horas; (3) formulación liposomal; (4) limitar la duración del tratamiento
Medio de contraste	IR, diabetes, IC, disminución de volumen y exposiciones repetidas	(1) Contraste de baja osmolaridad; (2) evitar repetir dosis en 24-48 horas; (3) administrar antes y después solución salina o bicarbonato de sodio; (4) retirar AINE y diuréticos 24 horas antes y después del procedimiento; (5) premedicar con acetilcisteína
Fármacos asociados con nefropatía intersticial crónica		
Fármacos asociados con nefropatía cristalina		
Aciclovir y metotrexato	disminución de volumen, IR, dosis elevadas y vía i.v.	(1) Reducir la dosis; (2) asegurar una alta diuresis; (3) v.o.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonistas renina-angiotensina; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: enzima convertidora de angiotensina; IR: insuficiencia renal.

Tabla 14. Factores de riesgo y prevención de la nefrotoxicidad (4)

- Elaboración de fórmulas magistrales y adecuación de las especialidades farmacéuticas a las dosis pediátricas prescritas.
- Interacciones: evaluación de la medicación concomitante, fármacos inhibidores o inductores enzimáticos que alteren los niveles de fármacos.
- Problemas relacionados con la medicación: efectos adversos de la medicación utilizada en pacientes pediátricos con patología renal.
- Atención farmacéutica al alta hospitalaria: asesoramiento del circuito de obtención de medicación ambulatoria (ajuste a especialidades, elaboración de fórmulas, medicación de uso hospitalario y medicación de diagnóstico hospitalario). Elaboración de material de educación sanitaria sobre la correcta administración de los medicamentos y educación sobre modificaciones en el estilo de vida.

3. Valoración de la función renal, ajuste de dosis de los fármacos en la IR y prevención de problemas relacionados con la medicación debido a la función renal alterada: en la atención farmacéutica para el ajuste de dosis de los fármacos en el paciente pediátrico con alteración de la función renal hay que considerar los siguientes puntos:

- Estimar la función renal del paciente.
- Revisar la lista de fármacos y las dosis prescritas al paciente, incluyendo los productos naturales.
- Determinar qué fármacos presentan principios activos o metabolitos que se excretan mayoritariamente por el riñón.
- Valorar el porcentaje de eliminación renal del fármaco (si es superior al 25% puede necesitar ajuste de dosis por alteración de la función renal).
- Ajustar la dosis en función de las recomendaciones de la ficha técnica y bibliográficas o del factor de ajuste de dosis (Q) (7).
- Si el paciente está en diálisis, valorar la necesidad de suplementar la dosis posdiálisis.
- Monitorizar la respuesta terapéutica y los posibles efectos adversos.
- Monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos para los que se disponga de la técnica y los valores de referencia.

El farmacéutico debe conocer bien los fármacos nefrotóxicos, su mecanismo patogénico, los factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de nefrotoxicidad y las posibles medidas para la prevención de la aparición del daño renal (tabla 14) (41).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB.** *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-70.
2. **Aperia A, Broberger OR.** *Development of renal control of salt and fluid homeostasis during the first year of life. Acta Paediatr Scand.* 1975; 64: 393-8.
3. **Schwartz GJ, Work DF.** *Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1832-43.
4. **García-Fuentes M, González-Lamuño D.** *Infecciones del tracto urinario. En: Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. 9.ª ed. Ergón: Madrid; 2006.*
5. **Carballo Ruano E, Luaces Cubells C, Pou Fernández J, Camacho Díaz JA, Jiménez Llort A.** *Guía de práctica clínica de la infección urinaria en Pediatría. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Barcelona, 2004.*
6. **Protocolos de Nefrología. 2.ª ed. Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Nefrología Pediátrica. 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-nefrologia>.**
7. **Geary D, Schaefer F.** *Comprehensive Pediatric Nephrology. Mosby Elsevier: Filadelfia; 2008.*

- 8. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA.** Tratamiento antibiótico de corta duración versus estándar para la infección urinaria aguda en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, n.º 3, 2007. Update Software: Oxford. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. John Wiley & Sons: Chichester, UK). Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 9. Soler P, Figueras C.** Profilaxis antibiótica de la infección urinaria. Revisión de la literatura. *ActPediatr Esp*. 2002; 60: 244-9.
- 10. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R.** Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007; 298: 179-86.
- 11. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N.** Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int*. 1975. Suppl 4: S65-72.
- 12. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE.** International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children*. *Pediatr Radiol*. 1985; 15: 105-9.
- 13. Grupo de GPC para RVU. Asociación Española de Nefrología Pediátrica.** Guía de Práctica Clínica. Manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. Diciembre de 2008.
- 14. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF.** Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 785-92.
- 15. Navarro M, Espinosa L, Fernández C.** Nefropatía cicatricial. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Grupo Aula Médica: Madrid; 2006. p. 535-43.
- 16. Bailey RR.** Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 1993; 42: S80-5.
- 17. Report of the International Study of Kidney Disease in Children.** Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*. 1978; 13: 159-65.
- 18. Ulinski T, Aoun B.** Pediatric idiopathic nephrotic syndrome: treatment strategies in steroid dependent and steroid resistant forms. *Curr Med Chem*. 2010; 17: 847-53.
- 19. Peña A, Bravo J, Melgosa M, Fernández C, Meseguer C, Espinosa L, et al.** Steroid-resistant nephritic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1875-80.
- 20. Van Husen M, Kemper MJ.** New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011; 13.
- 21. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, et al.** Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1109-15.
- 22. Alcázar R, López Gómez JM, Rivera F.** Manejo general del síndrome nefrótico. *Nefrología*. 2007 (supl. 2): 15-32.
- 23. Schoeb DS, Chernin G, Heeringa SF, Matejas V, Held S, Vega-Warner V, et al; Paediatric Nephrologie (GPN) Study Group.** Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2970-6.
- 24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.** The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114: 555-76.
- 25. Reaven GM.** Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2399-403.
- 26. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children.** *Pediatrics*. 1987; 79: 1-25.
- 27. Lifton RP.** Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci*. 1995; 92: 8545-51.
- 28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al.** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-72.
- 29. Flynn JT.** Pediatric use of antihypertensive medications much more to learn. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2001; 62: 314-28.
- 30. Taketomo CK, Hodding J, Kraus DM.** Pediatric dosage handbook. 16.ª ed. Hudson LexiComp: 2009.
- 31. Guidelines Committee.** 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-87.
- 32. Blowey DL.** Antihypertensive agents: mechanisms of action, safety profiles, and current uses in children. *Curr Ther Res*. 2001; 62: 298-313.

- 33. Vaughan CJ, Delanty N.** Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000; 356: 411-7.
- 34. Warady BA, Chadha V.** Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatric Nephrol.* 2007; 22: 1999-2009.
- 35. National Kidney Foundation.** KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children in with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (suppl. 2): S11-104.
- 36. National Kidney Foundation.** KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46 (suppl. 1).
- 37. National Kidney Foundation.** K/DOQI Clinical Practices Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: S182.
- 38. Koshiy S.** Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 209-19.
- 39. Daschner M.** Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1675-86.
- 40. Naughton CA.** Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008; 78: 743-50.
- 41. Cynthia A.** Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008; 78: 743-50.

Introducción	578	Esquemas inmunosupresores	587
Bases fisiológicas: inmunología del trasplante	578	Terapia de inducción	588
Fisiopatología del rechazo	580	Terapia de mantenimiento	588
Rechazo hiperagudo	581	Minimización de la inmunosupresión	588
Rechazo agudo	581	Corticosteroides	588
Rechazo crónico	581	Inhibidores de la calcineurina	589
Farmacoterapia en pacientes pediátricos trasplantados	583	Complicaciones a corto plazo del trasplante pediátrico	589
Inmunosupresores en pediatría	583	Infecciones	589
Anticuerpos antiinflamatorios	583	Complicaciones a largo plazo del trasplante pediátrico	592
Anticuerpos antiinterleucina 2	584	Malignidad tumoral	593
Inhibidores de la calcineurina	584	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica en el paciente pediátrico trasplantado	593
Agentes antiproliferativos	586	Monitorización farmacocinética	593
Inhibidores de la proteína m-TOR	587	Información al paciente trasplantado	594
Corticosteroides	587	Adherencia al tratamiento	595
		Bibliografía	595

Desde que en 1952 el Dr. Michon realizó en París el primer trasplante de riñón a un paciente pediátrico, los avances en este campo han sido constantes. Gracias a la rigurosa selección de los receptores, a los avances de las técnicas quirúrgica y anestésica, a los mejores cuidados postoperatorios y al desarrollo de la inmunología y de la farmacoterapia (con la aparición de nuevos y más potentes medicamentos inmunosupresores, antibacterianos, antivirales y antimicóticos), las posibilidades de éxito se han incrementado espectacularmente en los últimos años. Hoy los trasplantes pediátricos son una realidad en un número cada vez mayor de centros en todos los países desarrollados.

INTRODUCCIÓN

Bases fisiológicas: inmunología del trasplante

Nuestro sistema inmunológico es capaz de detectar pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos de las proteínas del sistema *Human Leukocyte Antigen* (HLA). La composición de estas proteínas polimórficas difiere de unos

individuos a otros, lo que permite al organismo reconocer las propias y desencadenar una respuesta contra las ajenas con la finalidad de eliminar los elementos extraños.

La función fisiológica de las proteínas del sistema HLA está relacionada con la presentación de los antígenos a los linfocitos T por las células presentadoras de antígenos (APC). Las principales son los macrófagos y las células dendríticas.

Existen dos tipos de moléculas HLA: las de clase I y las de clase II. Las primeras están presentes en casi todas las células del organismo (excepto en los hematíes), aunque en diferente proporción. Su función es presentar péptidos de antígenos intracelulares a los linfocitos T CD8. Las de clase II están presentes sólo en macrófagos, linfocitos B y células dendríticas. Pueden expresarse también en endotelios vasculares y células epiteliales si éstos son expuestos a citocinas proinflamatorias. La función de las moléculas HLA-II es presentar los

péptidos en los que son fraccionadas las proteínas extracelulares extrañas.

Los receptores específicos del sistema inmunitario con capacidad para distinguir unas configuraciones peptídicas de otras son los receptores de los linfocitos T (TCR) y las inmunoglobulinas (Ig) específicas.

RECONOCIMIENTO ALOGÉNICO

El trasplante de un órgano implica que el sistema inmunitario del receptor se enfrentará a células vivas con moléculas HLA distintas de las suyas y por tanto susceptibles de reconocerse como extrañas. El reconocimiento alogénico se produce probablemente en los ganglios linfáticos del receptor por la migración de células dendríticas del donante y es el desencadenante principal de la cascada de reacciones que dará lugar al rechazo del órgano trasplantado.

Este reconocimiento puede realizarse fundamentalmente por dos vías:

- Reconocimiento directo: los linfocitos T del receptor pueden reconocer las moléculas del sistema HLA sobre las APC del donante sin necesidad de ser procesadas como antígeno. Este mecanismo de reconocimiento resulta especialmente relevante ya que el número de linfocitos T que prolifera tras reconocer a un aloantígeno por reconocimiento directo es aproximadamente 100 veces mayor que el que reconoce a un antígeno no alogénico, por ejemplo bacteriano.
- Reconocimiento indirecto: las APC del receptor pueden procesar las moléculas HLA del donante fraccionándolas en péptidos y presentarlos como péptidos extraños a los linfocitos T.

MECANISMO DEL RECHAZO

El reconocimiento alogénico induce la activación de diferentes tipos celulares, entre ellos:

- Linfocitos T colaboradores tipo 1 (TH₁): secretan mayoritariamente interleucina (IL) 2 e in-

terferón- γ (IFN- γ), son los primeros en activarse y facilitan la expansión clonal y la respuesta inflamatoria.

- Linfocitos T colaboradores tipo 2 (TH₂): secretan mayoritariamente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, son de activación más tardía y colaboran en la producción de Ig.
- Linfocitos T citotóxicos, generalmente CD8, pero también CD4: tienen actividad citolítica mediada por TCR, que matan a otras células por mecanismos que implican la fragmentación del ADN.
- Linfocitos B aloantígenos específicos que producen Ig.

La respuesta desencadenada por los antígenos HLA tiene dos componentes: celular y humoral. La respuesta celular ocurre casi siempre; es difícil de monitorizar y relativamente sensible a los inmunosupresores clásicos. Por el contrario, la respuesta humoral sólo es evidenciable en aproximadamente una cuarta parte de los receptores, resulta fácilmente monitorizable in vitro, especialmente antes del trasplante, y se inhibe poco por los inmunosupresores clásicos.

COMPONENTE CELULAR

El órgano injertado puede verse atacado por tres tipos de mecanismos celulares:

- Linfocitos T citotóxicos específicos: pueden ser CD8 o CD4. Su mecanismo básico de reconocimiento es mediante el TCR. Inducen la fragmentación del ADN y la apoptosis de la célula diana.
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos: en presencia de anticuerpos las células con receptores para éstos los pueden utilizar como elementos de reconocimiento, provocando la lisis de la célula diana por un mecanismo independiente del complemento.
- Actividad citotóxica natural o *natural killer* (NK): las células NK, al detectar mediante

sus receptores la ausencia de determinadas secuencias de aminoácidos en los antígenos HLA de las células del donante, pueden desencadenar su actividad citotóxica natural (1).

COMPONENTE HUMORAL

Cuando el sistema inmunitario de una persona entra en contacto con los antígenos HLA de otra por embarazo, transfusión o trasplante, el receptor puede desencadenar una respuesta con producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B. La activación de este tipo celular puede hacerse por varias vías, unas dependientes de linfocitos TH (con interacción CD40/CD40L) y otras de reconocimiento directo de los antígenos.

La existencia en el receptor de anticuerpos capaces de reaccionar contra el donante en el momento del trasplante determina la aparición del rechazo hiperagudo, en el que se acumulan polimorfonucleares y donde posiblemente interviene el fenómeno de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (2).

MECANISMO DE TOLERANCIA

Se entiende por "tolerancia" la aceptación de un órgano alogénico en ausencia de terapia inmunosupresora.

Para la activación de los linfocitos T hacen falta dos señales: el reconocimiento por el TCR del complejo HLA-péptido sobre la APC y una segunda señal coestimuladora sin la cual el linfocito entraría en un estado de anergia clonal con incapacidad para responder al mismo antígeno en el futuro o incluso en apoptosis. Esta segunda señal estimuladora la recibe generalmente a través del correceptor de superficie CD28, capaz de reconocer ligandos en la superficie de las APC. Sólo la simultaneidad de ambas señales, TCR y CD28, activa los genes que codifican los factores de crecimiento de los linfocitos T. Mientras que el CD28 lo expresan linfocitos inactivos, los linfocitos activados pueden expresar el *Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen 4* (CTLA-4), capaz de

proporcionar una señal inhibitoria al interactuar con los mismos ligandos.

Los ligandos con capacidad de activar la vía CD28 son CD80 y CD86 (también conocidos como "B7-1 y 2"), presentes en la superficie de las APC.

Otras moléculas coestimuladoras son CD40 (receptor de superficie presente en las células B y otras APC) y su ligando CD40L, presente en los linfocitos T activados. Ambas desarrollan un papel clave en la regulación de la función de las células B y la producción de anticuerpos.

CD4 y CD8 son correceptores que interactúan con zonas no polimórficas de HLA-II y HLA-I, respectivamente. Esta interacción estabiliza la unión intercelular.

Numerosos modelos de tolerancia se basan en la interferencia de las señales accesorias, concretamente CD28-CD80, CD40-CD40L y CD40-HLA-II, sea con anticuerpos monoclonales, sea con moléculas híbridas que las bloquean (como CTLA4-Ig o abatacept, ambos fármacos experimentales sin experiencia de uso en niños trasplantados) (3).

Aunque la habilidad del sistema inmune para responder ante antígenos extraños está presente en nuestra especie desde el nacimiento, los niños pequeños carecen de linfocitos de memoria (B y T), que necesitan menor estimulación para activarse (y menos señales coestimuladoras) y constituyen la base celular de una respuesta inmune rápida y vigorosa. Debido a esta carencia, los agentes terapéuticos que bloquean las vías de coestimulación de los linfocitos son más efectivos en niños pequeños. Por otro lado, y por esta misma razón, los niños son también más vulnerables a las infecciones víricas y fúngicas (2).

FISIOPATOLOGÍA DEL RECHAZO

Dependiendo de la histología de las lesiones y del tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición del rechazo, éste puede clasificarse en tres tipos:

Rechazo hiperagudo

Se produce muy rápidamente, minutos después de la reperfundación vascular del órgano trasplantado. Se debe a la presencia de anticuerpos en el receptor capaces de reaccionar contra el injerto y que pueden haberse producido de forma natural (p.e., incompatibilidad del sistema ABO sanguíneo) o haberse desarrollado a través de trasplantes previos, transfusiones de sangre o un embazo. El rechazo mediado por anticuerpos se asocia a un rechazo de componente eminentemente vascular, con vasculitis e infiltrado perivascular del injerto, y en el que en fases avanzadas pueden verse pequeños infartos, hemorragias y microtrombosis masiva, lo que produce un rápido deterioro de la función del órgano.

Los inmunosupresores clásicos resultan poco eficaces en este tipo de rechazo.

Una de las pocas estrategias eficaces para evitar el rechazo hiperagudo es la correcta selección del donante, evitando a los que posean alelos con los cuales reaccionen los anticuerpos del receptor.

En el momento previo al trasplante con un donante en concreto se confirma *in vitro* si los anticuerpos del receptor reaccionan con alguno de los antígenos HLA del donante mediante una prueba cruzada (*cross-Match*) que consiste en enfrentar suero del receptor con células vivas del donante en presencia de una fuente de complemento. Si las células mueren, la prueba es positiva y el trasplante está contraindicado para casi todos los órganos (el hígado es poco sensible al rechazo hiperagudo y una prueba cruzada positiva no contraindica su realización).

Rechazo agudo

Aparece desde unos días hasta los primeros meses postrasplante. Se produce fundamentalmente por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el órgano trasplantado.

Se asocia a alteraciones funcionales del órgano, pero su biopsia es el método más fiable y objetivo de diagnosticar el rechazo agudo (RA).

En este tipo de rechazo se produce un infiltrado intersticial por linfocitos, predominantemente T, que provoca una lesión del parénquima correspondiente. En las fases iniciales del rechazo se puede observar la presencia de polimorfonucleares y eosinófilos en el infiltrado intersticial, mientras que en fases más evolucionadas con destrucción celular predomina el infiltrado por macrófagos y monocitos.

La reversibilidad del rechazo se hace menos probable a medida que desaparece el componente celular y predomina el de fibrosis intersticial.

En la actualidad rara vez un episodio de RA ocasiona fallo del injerto trasplantado, pues los tratamientos inmunosupresores disponibles permiten revertir la mayoría de estos episodios. Sin embargo, el RA de aparición tardía resulta de peor pronóstico, posiblemente porque obedece a mecanismos inmunológicos distintos pero también porque su diagnóstico y tratamiento se suelen retrasar.

Rechazo crónico

Clínicamente se caracteriza por el deterioro lentamente progresivo de la función del injerto sin datos de RA y generalmente a pesar de un tratamiento inmunosupresor vigoroso. Además, el inicio suele ser asintomático en la mayor parte de los casos. Actualmente supone la forma más común de rechazo pero es la que menos se comprende. Histológicamente se observan alteraciones muy distintas a las descritas en el RA, aunque si ocurre un episodio de este último durante la evolución de un rechazo crónico (RC) se observa una superposición de lesiones.

La característica común del RC en todos los órganos es el desarrollo de una fibrosis obliterante en las estructuras huecas del injerto (vasos, bronquiolos y conductos biliares) con aparición de signos inflamatorios crónicos, fibrosis intersticial y arteriosclerosis.

En general, cuando el primer trasplante ha fracasado por el desarrollo de RC, la recidiva de esta entidad tras el retrasplante es mayor.

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	DOSIS HABITUAL	USO AUTORIZADO	AUTORIZADO EN NIÑOS	FORMULACIÓN ORAL PEDIÁTRICA
Anticuerpos policlonales	Timoglobulina® 25 mg/5 ml vial AteGe® 20 mg/ml vial	I: 1-2 mg/kg/día 4-5 días RA: 1,5-2 mg/kg/día 7-14 días	Riñón, médula ósea Riñón	No Sí	- -
Muromonab (OKT3)	Orthoclone® 5 mg vial	<12 años: 0,1 mg/kg/día 10-14 días <30kg: 2,5 mg/día 10-14 días >12 años: 5 mg/día 10-14 días	Riñón, hígado, corazón	No	-
Basiliximab	Simulect® 20 mg/5 ml vial	<35kg: 20 mg/día (en 2 tomas) 2 días >35kg: 40 mg/día (en 2 tomas) 2 días	Riñón	Sí	-
Ciclosporina	• Sandimmun neoral® 100/50/25 mg cáps. • Sandimmun neoral® 100 mg/ml solución • Sandimmun® 50 mg/ml vial	I: 14-18 mg/kg/día M: 5-15 mg/kg/día reduciendo hasta 3-10 mg/kg/día	Todos	Sí	Sí, solución oral.
Tacrolimus	Prograf® 0,5/1/5 mg cáps. Prograf® 5 mg/ml vial	I.V.: 0,03-0,15 mg/kg/día V.O.: 0,15-0,4 mg/kg/día (en 2 tomas)	Riñón, hígado, corazón	Sí	No. Las cápsulas pueden abrirse y dispersarse en agua.
Azatioprina	Imurel® 50 mg comp. Imurel® 50 mg vial	I: 2,5 mg/kg/día M: 1-4 mg/kg/día	Riñón, hígado, corazón	Sí	No. Los comprimidos pueden pulverizarse y dispersarse en agua.
Micofenolato de mofetilo	Cellcept® 1g/5 ml suspensión oral Cellcept® 500 mg comp.	M: 1200 mg/m ² /día	Riñón, hígado, corazón	Sí	Sí, suspensión oral.
Sirolimus	Rapamune® 1/2 mg comp. Rapamune® 1 mg/ml solución	< 40kg: 1-2 mg/m ² /día > 40kg: 2 mg/día	Riñón	No	Sí, solución oral.
Everolimus	Certican® 0,1/0,25 mg comp. dispers. Certican® 0,25/0,5/0,75/1 mg comp.	M: 0,8 mg/m ² /día	Riñón, corazón	No	Sí, comprimidos dispersables.
Prednisona Metilprednisolona	• Prednisona 2,5/5/10/30/50 mg comp. • Metilprednisolona 8/20/40/125/250/1000 mg vial • Metilprednisolona 4/16/40 mg comp.	M: 0,05-2 mg/kg/día RA: 5-10 mg/kg/día (máx. 1g)	Todos	Sí	No. Los comprimidos pueden triturarse y dispersarse en agua.

I: terapia de inducción; I.V.: vía intravenosa; V.O.: vía oral; M: terapia de mantenimiento; RA: rechazo agudo.

Tabla 1. Principales inmunosupresores utilizados en pediatría

En la medida en la que se va adquiriendo más seguridad en el manejo de los enfermos trasplantados, el RA y las infecciones reducen su frecuencia y el RC emerge como la causa más importante de disfunción y fracaso del injerto a largo plazo.

Existen unos factores de riesgo para el desarrollo de RC, como la infección por citomegalovirus (CMV), la nefrotoxicidad crónica por inmunosupresores, las alteraciones del metabolismo lipídico, la hipertensión arterial, las lesiones derivadas del síndrome de isquemia-reperusión y la necrosis tubular aguda en el caso del injerto renal. También hay factores inmunológicos, como el grado de incompatibilidad HLA y el de inmunosupresión y los episodios previos de RA (número, intensidad y si son o no corticorresistentes), que pueden considerarse factores de riesgo para el RC. Dado que en la actualidad no se dispone de una terapia eficaz para el tratamiento de este tipo de rechazo, la prevención y el control de estos factores puede tener un papel fundamental para disminuir el fracaso del órgano injertado.

FARMACOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRASPLANTADOS

La terapia inmunosupresora constituye uno de los pilares básicos del trasplante, pues resulta esencial para evitar el RA. El hecho de que la mayoría de las autoridades reguladoras apruebe los fármacos basándose en estudios realizados en adultos, junto con el pequeño número de trasplantes pediátricos que se llevan a cabo en comparación con éstos, determinan una limitación de la información acerca de los efectos de los inmunosupresores sobre la población infantil (4). Los fármacos inmunosupresores empleados actualmente en niños son los mismos que los utilizados para los adultos y los protocolos y las dosis se basan generalmente en la experiencia obtenida en éstos (tabla 1). Sin embargo, desde el punto de vista fisiológico los niños presentan diferencias importantes respecto a los adultos en cuanto a composición corporal, proteínas plasmáticas y actividad metabólica, lo cual condiciona un comportamiento farmacocinético distinto para

muchos medicamentos (5, 6). Estas diferencias farmacocinéticas, junto con una respuesta inmune más desarrollada en la población pediátrica, hacen necesaria en muchas ocasiones una terapia inmunosupresora más intensa, con el consiguiente riesgo de incremento de los efectos adversos y falta de cumplimiento (4). También en este sentido existen diferencias con los adultos; se ven más afectados los niños por los posibles efectos sobre el desarrollo, el crecimiento y los efectos cosméticos (5).

Inmunosupresores en pediatría

ANTICUERPOS ANTILINFOCITARIOS

ANTICUERPOS POLICLONALES

Producen lisis específica de linfocitos T dependiente del complemento, seguido de la posterior opsonización por el sistema reticuloendotelial. Se obtienen tras un proceso de purificación del suero de animales hiperinmunizados (caballo o conejo) con timocitos o linfocitos humanos. Pueden provocar escalofríos, fiebre, trombocitopenia y reacción anafilactoide (7). La dosificación empleada en niños es similar a la de adultos.

Globulina antitimocítica equina

La profilaxis del rechazo es de 15 mg/kg/día durante 3 semanas y el tratamiento de los episodios de rechazo de 10-15 mg/kg/día hasta la desaparición de los síntomas (8).

Globulina antitimocítica de conejo

La terapia de inducción, que se inicia en el momento del trasplante, es de 1-2 mg/kg/día durante 4 o 5 días. En el trasplante de médula ósea se administran 1,5-3 mg/kg/día 4 días consecutivos antes del trasplante.

El tratamiento de RA requiere 1,5-2 mg/kg/día durante 7-14 días (8). La dosificación varía ligeramente en función del órgano trasplantado y debe reducirse o incluso suspenderse la administración en caso de leucopenia o trombocitopenia.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Ofrecen una mejor alternativa de inmunosupresión que los policlonales debido a su homo-

geneidad y especificidad, su larga vida media y la baja incidencia de producción de anticuerpos dirigidos contra ellos.

MUROMONAB (OKT3)

Es un anticuerpo antilinfocitos T CD3. Fue el primer anticuerpo monoclonal introducido para uso clínico y ha probado ser altamente efectivo en el tratamiento del RA en trasplantes de órgano sólido (4).

En niños menores de 12 años se administran 0,1 mg/kg/día 1 vez/día durante 10-14 días y en niños mayores de 12 años y adultos 5 mg/día 1 vez/día durante 10-14 días.

Como alternativa puede dosificarse en pacientes de menos de 30 kg de peso 2,5 mg 1 vez/día durante 10-14 días y en niños de más de 30 kg 5 mg 1 vez/día durante 10-14 días (8, 9).

Como reacciones adversas destacan fiebre, taquicardia y escalofríos (7). Es importante tener en cuenta que el muromonab aumenta la concentración plasmática de ciclosporina y otros inmunosupresores, por lo que ha de reducirse la dosis de éstos un 50% si se emplean de manera concomitante (4, 8).

Actualmente no se encuentra comercializado en España.

ANTICUERPOS ANTIINTERLEUCINA 2

Se unen con gran especificidad a la subunidad α o Tac del complejo receptor de la IL-2 de alta afinidad (expresado en células T activadas) e inhiben la unión y la actividad biológica de esta citocina, impidiendo la activación de los linfocitos.

Aportan una inmunosupresión más específica que los anticuerpos dirigidos contra células T en trasplantes pediátricos. Se están usando de manera creciente en la inducción, reduciendo la incidencia de RA en más del 40% de los casos en trasplante de riñón, hígado, intestino y pulmón. Mejoran la supervivencia del injerto respecto a los regímenes libres de anticuerpos. También permiten emplear dosis menores de

inhibidores de la calcineurina disminuyendo la susceptibilidad a efectos adversos como la nefrotoxicidad, diabetes e hipertensión, característicos de los mismos (10). Su uso en niños está autorizado.

BASILIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante humano-ratón. Se emplea para la profilaxis del RA y su farmacocinética resulta similar a la observada en adultos, aunque se ha documentado mayor aclaramiento en el trasplante hepático que en el renal (4).

En niños que pesan menos de 35 kg la dosis total recomendada es de 20 mg dividida en dos dosis y en niños que pesan 35 kg o más coincide con la de adultos, es decir: una dosis total de 40 mg dividida en dos dosis. La primera dosis hay que administrarla 2 horas antes del trasplante y la segunda el cuarto día post-trasplante (10, 11).

DACLIZUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante. Es bien tolerado y efectivo en la prevención del RA del trasplante renal, hepático y cardíaco, pero se ha dejado de fabricar en 1999.

Tanto para adultos como para niños se administraba 1 mg/kg, la primera dosis dentro de las 24 horas previas al trasplante y las sucesivas a intervalos de 14 días hasta completar un total de cinco dosis (4, 10, 11).

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Se unen a las inmunofilinas presentes en el citoplasma celular. Estas moléculas participan en el plegamiento de proteínas implicadas en el crecimiento celular. El complejo fármaco-inmunofilina se une a la calcineurina inhibiendo su actividad, lo que da lugar a una inhibición de la respuesta inmune celular y, en menor medida, de la inmunidad humoral.

Se ha observado que la población infantil presenta mayor aclaramiento y volumen de distri-

bución de estos fármacos que los adultos, por lo que los niños requieren mayores dosis relativas (mg/kg) para alcanzar niveles terapéuticos similares. En niños menores de 7 años puede ser necesario incluso acortar el intervalo de dosificación (4, 6, 9, 11).

CYCLOSPORINA

Es un antibiótico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum* y un fármaco esencial en el postrasplante pediátrico, pues su uso ha demostrado reducir la incidencia de efectos adversos causados por las altas dosis de azatioprina y corticosteroides utilizadas en la era preciclosporina (4). Su empleo en pediatría está autorizado.

La primera dosis debe ser de 14-18 mg/kg administrados 4-12 horas antes del trasplante. Como dosis de mantenimiento se emplean 5-15 mg/kg/día divididos en una o dos tomas, disminuyéndose paulatinamente hasta administrar 3-10 mg/kg/día. Si se emplea la formulación intravenosa la dosis ha de ser un tercio de la oral (8, 9). Usualmente los niños requieren una dosis de ciclosporina sobre un 20-25% mayor que los adultos para alcanzar concentraciones equiparables (4).

La ciclosporina presenta una absorción variable e incompleta. Los alimentos pueden reducir su biodisponibilidad, por lo que hay que administrarla 1 hora antes o 2 después de las comidas (9). Los receptores de trasplante de hígado son más vulnerables a los problemas de absorción que los de otros trasplantes, particularmente en el primer mes postrasplante, cuando se ha observado una biodisponibilidad pobre e impredecible. La escasa absorción durante este período se puede mejorar con la administración de vitamina E, con lo que se pueden reducir así las dosis requeridas (4).

La forma Neoral® es una microemulsión que ha mejorado la absorción de la formulación convencional de ciclosporina. La recomendación de conversión entre ambas presentaciones es 1:1 por el hecho de producir concentraciones mínimas comparables, pero en ocasiones pue-

den necesitarse dosis menores de la microemulsión (11).

Su principal efecto secundario es la nefrotoxicidad a corto y largo plazo, por lo que puede requerirse disminuir la dosis en caso de deterioro de la función renal. También produce hiperplasia gingival, hipertensión, neurotoxicidad y hepatotoxicidad (7).

TACROLIMUS

Antibiótico macrólido obtenido de *Streptomyces tsukubaensis*. Es más potente que la ciclosporina y, aunque ambos fármacos tienen un espectro similar de efectos adversos, parece existir menor tendencia a la aparición de rechazo en los pacientes pediátricos tratados con tacrolimus.

La absorción tras la administración oral de tacrolimus es baja y variable, con una biodisponibilidad entre el 4 y el 89% (4).

No sólo es altamente efectivo en la inducción, sino que en algunos casos puede utilizarse como monoterapia de mantenimiento, lo que supone una gran ventaja al permitir reducir el uso de corticoides, que pueden interferir con el crecimiento y el desarrollo de los niños.

Sin embargo, la mayor ventaja del tacrolimus sobre la ciclosporina es la menor tasa de producción de hipertensión y de efectos adversos cosméticos, lo cual puede mejorar el cumplimiento a largo plazo. Por otro lado, su uso se ha asociado a mayor incidencia de enfermedad linfoproliferativa, lo que puede limitar su uso. Otros efectos adversos que comparten ambos son la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, la posibilidad de producir diabetes y una mayor susceptibilidad a las infecciones.

La tendencia actual es utilizar la vía intravenosa en el período inicial del trasplante y después cambiar a la oral. También se suele emplear junto con azatioprina o micofenolato o se opta por la triple terapia para emplear dosis más

bajas de tacrolimus en un esfuerzo para reducir la neurotoxicidad (11).

Se administran 0,03-0,15 mg/kg/día en infusión i.v. continua o 0,15-0,4 mg/kg/día v.o. dividido en dos tomas (8).

El tacrolimus no requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal pero sí en caso de insuficiencia hepática.

AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

AZATIOPRINA

Es un profármaco que tras ser metabolizado en el organismo da lugar a 6-mercaptopurina. Los metabolitos intracelulares (nucleótidos de tioguanina) generados por la 6-mercaptopurina son los responsables de la actividad inmunosupresora.

No todas las personas metabolizan por igual este fármaco. La existencia de metabolizadores rápidos y lentos se ha documentado ampliamente y es la razón de la gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de unas personas a otras. Esto también se ha relacionado con la aparición de efectos mielotóxicos.

Una alteración en la función renal parece no afectar la farmacocinética de la azatioprina, mientras que la disfunción hepática sí lo hace debido a la disminución de su metabolización y la consiguiente acumulación de metabolitos activos.

Se ha usado mucho como tercer componente, junto con la ciclosporina o el tacrolimus más un corticosteroide, en la llamada "triple terapia inmunosupresora" (4).

La dosis inicial el primer día del trasplante es de 2-5 mg/kg/día i.v. o v.o. y la de mantenimiento de 1-4 mg/kg/día (7, 8, 11). Las dosis empleadas en niños son las mismas que en adultos.

Su uso debe restringirse en caso de aparición de neutropenia. La azatioprina también puede producir hepatotoxicidad y pancreatitis (7, 11).

MICOFENOLATO

Es un profármaco del ácido micofenólico que presenta mayor biodisponibilidad que éste. Suprime simultáneamente la respuesta inmune humoral y celular mediante la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa.

En la actualidad el micofenolato de mofetilo está reemplazando a la azatioprina en las terapias inmunosupresoras con ciclosporina y tacrolimus, ya que reduce significativamente la incidencia de RA.

Los niveles plasmáticos de ácido micofenólico son mayores en la terapia conjunta con tacrolimus porque éste produce una potente inhibición de la excreción biliar y de la circulación enterohepática del micofenolato y sus metabolitos. Por esta razón se debe reducir la dosis de micofenolato un 50% cuando se emplee en esta combinación (4, 10-12).

El micofenolato se ha utilizado con éxito como agente inmunosupresor alternativo en pacientes con RC o en casos de toxicidad grave por inhibidores de calcineurina (9). También permite reducir la dosis empleada de corticoides y por tanto sus efectos adversos (10).

Como inhibidores de la síntesis de purinas, tanto el micofenolato como la azatioprina comparten la mielosupresión como efecto adverso relacionado con su actividad antiproliferativa. No se ha de emplear junto a ella por el riesgo aumentado de neutropenia e infecciones (11). Como ventaja hay que señalar que no es neurotóxico.

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo en niños es de 1.200 mg/m²/día dividido en dos tomas (dosis máxima de 2 g/día) y debe reducirse en caso de aparición de mielosupresión (8).

En general es bien tolerado, destacan como efectos adversos las molestias gastrointestinales y los efectos hematológicos. Si el paciente tiene problemas de tolerancia, la dosis

se puede dividir en tres o cuatro tomas durante el día. El cambio a la formulación líquida también puede mejorar la tolerancia gástrica (11).

En el mercado está disponible también el mico-fenolato sódico. Esta sal, en principio, produce menos efectos adversos gastrointestinales. La dosis recomendada es de 400 mg/m² 2 veces/día (8).

INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA M-TOR

Al igual que los inhibidores de la calcineurina, se unen a las inmunofilinas del citoplasma celular. El complejo fármaco-inmunofilina se une a la proteína m-TOR, inhibiendo su actividad.

SIROLIMUS = RAPAMICINA

Es un macrólido producido por *Streptomyces hygroscopicus* con una potente actividad inmunosupresora. Se introdujo en la práctica clínica en 1999 para la inmunosupresión de mantenimiento en trasplantes.

Los estudios realizados han mostrado mayor aclaramiento en niños de 5-11 años que en los de 12-18 años, por lo que se deben administrar dosis más altas a los primeros (4). Cada vez se utiliza más en pediatría, probablemente debido al intento de eliminar los esteroides de los protocolos para evitar los efectos no deseados relacionados con el crecimiento (5).

La posología es de 1-2 mg/m²/día en una o dos dosis. En adultos y niños de más de 40 kg se administran 2 mg/día (8, 9).

Parece que existe un efecto sinérgico al combinar sirolimus con ciclosporina, lo que permite reducir la dosis de ésta y sus posibles efectos adversos (10, 11).

EVEROLIMUS

Inhibidor de la proteína m-TOR análogo de sirolimus y usado como complemento inmunosupresor o para evitar los inhibidores de la calcineurina, se han utilizado dosis de 0,8 mg/m² en el trasplante renal (10).

CORTICOSTEROIDES

Su acción inmunosupresora la ejercen al inhibir la interacción monocito-macrófago bloqueando la liberación de IL-1, IL-6 y del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). En ausencia de IL-1 el linfocito T activado por el antígeno carece de capacidad para liberar IL-2, suprimiéndose así la proliferación de las diversas líneas celulares (9).

Los corticosteroides se emplean como terapia de mantenimiento junto con otros agentes. Además, han sido y siguen siendo fármacos de primera línea en el tratamiento del RA, aunque hay una tendencia a su eliminación o retirada precoz.

Los más utilizados como inmunosupresores son la prednisona y la metilprednisolona. El deflazacort es un corticosteroide tan efectivo como la metilprednisolona para la prevención del rechazo en pacientes pediátricos, pero con un perfil de efectos adversos más favorable (4).

Como efectos adversos destacan su interferencia en el crecimiento de los niños y el aumento de vulnerabilidad ante las infecciones. También pueden producir hipertensión arterial, obesidad, osteoporosis, miopatía, rasgos de cushing, diabetes y trastornos psicológicos (7).

Las dosis propuestas tanto para el RA como para el mantenimiento difieren de unos trabajos a otros. En líneas generales, los corticoides pueden usarse a dosis de 0,05-2 mg/kg/día en regímenes de mantenimiento. En el tratamiento del RA se emplean dosis de 5-10 mg/kg/día, con dosis máximas de 1 g (9).

Esquemas inmunosupresores

Es importante destacar que las combinaciones posibles son múltiples y que en cada centro se usan regímenes inmunosupresores diferentes. Además, los esquemas utilizados dependen del tipo de trasplante y de la situación concreta de cada paciente. Para lo que sí existe un acuerdo general es para asegurar que los nuevos regímenes no sólo prevengan el RA y el RC, sino

que sean compatibles con una buena calidad de vida (12).

TERAPIA DE INDUCCIÓN

Se lleva a cabo en el momento del trasplante y requiere niveles altos de inmunosupresión. Su objetivo es prevenir la activación de las células T, lo que puede lograrse mediante la depleción del *pool* de células T con anticuerpos policlonales o monoclonales o mediante la inhibición específica de la acción de la IL-2. En los últimos años se tiende a la reducción del uso de anticuerpos policlonales y monoclonales a favor de los antagonistas del receptor de IL-2. Su empleo permite prevenir de forma eficaz el RA retrasando el inicio de la terapia con inhibidores de la calcineurina, lo que resulta de especial importancia en caso de insuficiencia renal (12, 13). También se pueden administrar los mismos inmunosupresores que para la terapia de mantenimiento pero a dosis más altas.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Se utilizan dosis menores que en la terapia de inducción. De manera general se puede hablar de "monoterapia" cuando se usa un solo fármaco para el tratamiento crónico, normalmente tacrolimus, ciclosporina o micofenolato; de "doble terapia" cuando se emplea tacrolimus o ciclosporina, más micofenolato o azatioprina; y de "triple terapia" cuando se asocian éstos a corticoides (13).

Los regímenes inmunosupresores a largo plazo son más intensivos en trasplantes cardíacos y renales (en el 80% de los cuales se utiliza la triple terapia) en comparación con los trasplantados hepáticos, que están mantenidos con ciclosporina o tacrolimus en monoterapia o con terapia doble junto con dosis bajas de esteroides a días alternos para evitar retrasos del crecimiento (12).

El creciente uso del micofenolato o del sirolimus en los esquemas de mantenimiento está permitiendo reducir la dosis de ciclosporina para prevenir la toxicidad renal.

Minimización de la inmunosupresión

El uso emergente de fármacos más potentes en las terapias de inducción y mantenimiento ha permitido minimizar la terapia inmunosupresora en un intento de disminuir la toxicidad para el paciente, así como sus consecuencias directas o indirectas a largo plazo (14). Además, los estudios de minimización de inmunosupresores en niños indican que esta práctica puede ser beneficiosa también para el injerto.

Existen dos grupos de fármacos candidatos para la minimización o supresión:

CORTICOSTEROIDES

Las estrategias de minimización de esteroides ofrecen a la población pediátrica una mejora sustancial. Evitando la interferencia de éstos con el crecimiento, los pacientes pueden alcanzar mayor estatura en la edad adulta. Además, la eliminación de los efectos adversos cosméticos y la disminución del número de tomas diarias pueden suponer un incentivo de cara al mejor cumplimiento para los adolescentes (14, 15).

Las estrategias para la minimización de corticoides se pueden resumir en tres esquemas:

- Corticoides en días alternos: han demostrado mejorar el crecimiento en la población infantil. Sin embargo, este régimen se ha asociado a falta de cumplimiento accidental.
- Retirada después de una terapia inicial basada en corticoides: ciertos efectos adversos, como osteopenia, cataratas, hipertensión, alteraciones cardiovasculares y diabetes mellitas, aparecen muy pronto, por lo que una retirada posterior de los esteroides no impediría su presentación.
- Terapia sin esteroides: diversos estudios señalan que la eliminación de los esteroides del esquema inmunosupresor, en combina-

ción con una terapia de inducción intensiva con inhibidores del receptor de IL-2, minimiza el RA (11, 14, 15). Posteriormente estos niños pueden seguir una terapia de mantenimiento con tacrolimus y micofenolato de mofetilo, ambos a dosis más bajas que las usadas previamente en regímenes de triple terapia con esteroides.

La supresión de los esteroides, especialmente cuando se combina con una buena terapia de inducción, estabiliza la función del órgano, minimiza el RA y reduce la incidencia del RA refractario a esteroides. Estudios piloto de terapias libres de esteroides en adultos y niños han demostrado, además, menor incidencia de infección por CMV y virus de Epstein-Barr (VEB), postulando la posible implicación de las dosis de mantenimiento de esteroides en la replicación vírica (15).

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Aunque estos fármacos han supuesto un gran avance al reducir la incidencia de RA, pueden producir vasoconstricción y lesión fibrosa en el injerto, con pérdida de su funcionalidad. La eliminación de estos agentes del régimen inmunosupresor puede disminuir la incidencia de hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y lesión crónica no inmune del injerto, aumentando así su esperanza de vida. Para minimizar el uso de estos agentes se pueden asociar otros inmunosupresores más fuertes, como micofenolato de mofetilo o sirolimus, y así retirarlos precozmente, pero terapias sin inhibidores de la calcineurina desde un inicio no son recomendables en niños (11, 14, 15).

COMPLICACIONES A CORTO PLAZO DEL TRASPLANTE PEDIÁTRICO

Infecciones

La enfermedad infecciosa es una de las principales causas de morbimortalidad en los trasplantes de órgano sólido en la población pediátrica. Entre los múltiples factores de riesgo se incluyen la edad precoz, la malnutrición, la intubación endotraqueal, los catéteres, los días de hospitalización, la duración de la cirugía y

los factores relacionados con el tratamiento del paciente, como el régimen de inmunosupresión (16).

La edad es un factor determinante de la susceptibilidad a ciertos patógenos y la gravedad de la enfermedad. A menudo los niños pequeños carecen de inmunidad a muchos patógenos por diversas causas, como no haber completado aún el calendario vacunal. Por esta razón, en comparación con los adultos la población pediátrica presenta mayor riesgo de sufrir infecciones al ser sometida a un tratamiento inmunosupresor.

Las infecciones postrasplante tienden a seguir un patrón en función del tiempo transcurrido desde la cirugía en ausencia de tratamiento antimicrobiano. De esta manera, pueden diferenciarse tres tipos de infecciones:

INFECCIONES PRECOCES (0-30 DÍAS)

La mayoría se asocia a la técnica quirúrgica y es comparable a las que presenta cualquier cirugía mayor. Entre ellas se incluyen infecciones por *Candida* sp., neumonías e infecciones del tracto urinario.

Las bacteriemias postoperatorias se relacionan principalmente con la manipulación de catéteres, aunque también pueden ser consecuencia de la diseminación a partir de otro foco de infección, como una neumonía, una pielonefritis o una mediastinitis.

Otras causas de infección en este período son los patógenos presentes en el receptor antes del trasplante y que se reactivan como consecuencia del tratamiento inmunosupresor, como en el caso del virus del herpes simple (VHS). Otra posibilidad menos frecuente, aunque posible, es que la infección se transmita por un injerto contaminado.

Las infecciones nosocomiales causadas por virus respiratorios como el influenza, parainfluenza o sincitial (VRS) son más graves en este período precoz postrasplante (16).

INFECCIONES EN EL PERÍODO INTERMEDIO (1-6 MESES)

Son frecuentes las infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor y a las complicaciones postoperatorias, así como las originadas por una reactivación de organismos latentes en el receptor o en el injerto, como el CMV, el VEB o *Toxoplasma gondii*. El empleo de profilaxis frente al CMV puede modificar el período de aparición de éste, que puede manifestarse hasta en un tiempo superior a 6 meses posttrasplante.

INFECCIONES TARDÍAS

Este período está menos definido debido a que el tipo de infecciones que aparecen depende en gran medida del resultado del trasplante y del grado de inmunosupresión. El riesgo más alto de sufrir infecciones oportunistas graves se produce en pacientes con injertos con una funcionalidad deficitaria, con infección vírica crónica o comprometidos inmunológicamente. Por el contrario, el tipo y la gravedad de las infecciones observadas en pacientes con buena función de los órganos trasplantados resultan similares a los de los pacientes sanos.

Algunas infecciones pueden ocurrir en cualquier momento y están más relacionadas con el estado clínico e inmunocompetente del paciente:

INFECCIONES VÍRICAS

Las producidas por virus del tipo herpes, como el CMV, el VEB, el VHS y el virus de la varicela zóster (VVZ), entre otros, constituyen una causa importante de morbimortalidad en el paciente pediátrico trasplantado. Se caracterizan por su capacidad de permanecer latentes y reactivarse de manera intermitente y espontánea o tras su estimulación por diversos factores, como la inmunosupresión del paciente. Su identificación se ha visto muy favorecida por la disponibilidad de nuevas técnicas de diagnóstico molecular (16).

Citomegalovirus

La primoinfección por CMV ocurre habitualmente en las 2 primeras décadas de vida. Pue-

de presentarse como una infección asintomática o como un síndrome tipo mononucleosis (aproximadamente en el 50% de la población). La infección por CMV es una de las complicaciones infecciosas más importantes postrasplante.

Son varios los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de la infección; el principal es la infección primaria del injerto (donante positivo/receptor negativo).

En el paciente pediátrico trasplantado el tratamiento con anticuerpos antitimocíticos y anticuerpos monoclonales anti-CD3 incrementa el riesgo de infección por CMV.

Por otro lado, se ha visto que la infección por CMV eleva la susceptibilidad del paciente a padecer otras infecciones oportunistas, como la aspergilosis, o de tener en el futuro enfermedad linfoproliferativa, además de incrementar el riesgo de rechazo (17).

En los últimos años se han desarrollado técnicas para el diagnóstico del CMV. Actualmente se determina el estado serológico del paciente antes y después del trasplante.

El ganciclovir por vía intravenosa constituye la terapia de elección para el tratamiento de la enfermedad por CMV, aunque hay que ser cautos por la posible aparición de mielotoxicidad.

El foscarnet, un inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa vírica, y el cidofovir, un análogo de nucleótido con amplio espectro antivírico, son las alternativas terapéuticas en caso de resistencia al ganciclovir. Debe tenerse en cuenta que ambos fármacos pueden producir nefrotoxicidad.

El valganciclovir, profármaco del ganciclovir utilizado por vía oral, también ha demostrado su eficacia como profiláctico. Aún no se ha establecido su dosis óptima en niños, pero en estudios recientes ha probado ser tan seguro y

eficaz como el ganciclovir en la profilaxis de infecciones frente al CMV en pacientes pediátricos trasplantados de riñón, hígado o ambos (18).

El beneficio de añadir globulinas hiperinmunes frente al CMV sigue siendo discutido. En caso de infección también debe valorarse la reducción del tratamiento inmunosupresor.

A pesar del éxito del tratamiento la infección por CMV se repite en una tercera parte de los receptores de órganos sólidos. La incidencia de resistencias en los pacientes que reciben profilaxis se estima entre un 0 y un 13% (16).

Virus de Epstein-Barr

Es un herpes virus ubicuo en humanos que tiene capacidad para transformar e inmortalizar los linfocitos B, provocando una infección latente de por vida. En el huésped sano la proliferación de las células B inmortalizadas está limitada por los linfocitos T citotóxicos, pero en los receptores de trasplante la terapia inmunosupresora afecta a esta respuesta creando el potencial para una linfoproliferación incontrolada.

El VEB puede cursar como una infección asintomática, pero se ha asociado con un amplio número de enfermedades en el paciente trasplantado pediátrico, como la mononucleosis, la enfermedad linfoproliferativa y el linfoma (16).

La infección primaria por VEB se asocia con frecuencia al trasplante de un órgano de donante seropositivo a un receptor seronegativo, lo que implica un elevado riesgo de desarrollar enfermedad linfoproliferativa antes de los 12 meses siguientes al trasplante. La población pediátrica tiene un riesgo aumentado de desarrollar esta enfermedad.

En general, el objetivo del tratamiento es promover la regresión de la enfermedad con una mínima morbilidad preservando la funcionalidad del injerto. Está ampliamente aceptada la reducción de la inmunosupresión como estra-

tegia inicial en el manejo de la mayoría de las manifestaciones de la infección por VEB. El posible beneficio y el momento óptimo de iniciar la terapia con agentes antivirales, Ig intravenosas, anticuerpos monoclonales, IFN y/o quimioterapia siguen siendo puntos controvertidos.

Otros herpes virus

Por lo general, la reactivación del VHS se produce poco después del trasplante en personas seropositivas no sometidas a profilaxis antivírica. La infección primaria por transmisión desde el injerto es poco frecuente pero los niños seronegativos pueden adquirir el virus de contactos cercanos. Aunque resulta frecuente la manifestación orolabial del virus, también puede aparecer en forma de neumonitis, esofagitis o hepatitis. La profilaxis antivírica en los pacientes seropositivos para VHS durante los primeros 3 meses después del trasplante ha supuesto un gran avance en su manejo.

Los niños pequeños que no están totalmente inmunizados sufren riesgo de desarrollar infección primaria por VVZ en sus formas más graves después del trasplante, con afectación visceral, que puede producir encefalitis, neumonía o hepatitis, por lo que se recomienda que los niños sean inmunizados contra VVZ antes del trasplante. Las formas graves de infecciones por VHS y VVZ deben tratarse con aciclovir intravenoso (16).

Infecciones víricas adquiridas en la comunidad

Los virus influenza, parainfluenza y VRS son causantes habituales de infecciones del tracto respiratorio superior en los niños, pero en receptores de trasplantes se asocian con un alto riesgo de neumonía.

La inmunización contra el virus influenza se debe realizar anualmente, tanto al niño trasplantado como a los contactos cercanos, como familiares y profesionales sanitarios.

La profilaxis con el anticuerpo monoclonal específico contra el VRS, palivizumab, se recomienda en niños de alto riesgo menores de

24 meses. Algunos expertos apoyan su uso como profilaxis para menores de 1 año que vayan a ser trasplantados durante la temporada de VRS (16).

Polyomavirus o virus BK

La infección por *Polyomavirus hominis* tipo 1, también conocido como "virus BK", ocurre normalmente durante la infancia, quedando latente en las células renales y urogenitales (19). Su reactivación se da sólo en un 5% de personas sanas. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal su replicación se asocia con nefritis tubulointersticial y estenosis uretral. El tratamiento no está bien definido. En algunos estudios se ha empleado cidofovir a dosis bajas con buenos resultados, pero la evidencia disponible es aún débil. Una reducción prudente de la inmunosupresión y una vigilancia activa frente a un posible rechazo del injerto suelen dar buenos resultados.

INFECCIONES NO VÍRICAS

Las infecciones bacterianas y por hongos pueden ocasionar graves problemas después de un trasplante. A pesar de que las estrategias profilácticas han disminuido el riesgo de infección, en los últimos años han surgido bacterias multirresistentes difíciles de tratar, como bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y enterococos resistentes a vancomicina) o negativas (*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro ampliado [BLEE]).

Los procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos, los catéteres, las estancias hospitalarias prolongadas y el alto uso de antimicrobianos son factores de riesgo para contraer infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes. La vigilancia de los cultivos y antibiogramas, así como el conocimiento de los patrones locales de resistencia, pueden ser útiles en la orientación de la terapia antibiótica empírica.

Las infecciones fúngicas oportunistas se consideran una complicación importante en los receptores de trasplantes. La mayoría las causan especies de *Candida* y *Aspergillus* y son comunes

en el período precoz del postrasplante pulmonar. La aspergilosis es la causa más frecuente de absceso cerebral en los pacientes trasplantados y en pacientes con trasplante pulmonar puede causar RC. La infección por CMV puede predisponer a la infección por *Aspergillus* (16).

INFECCIONES OPORTUNISTAS

Pneumocystis jirovecii es una causa importante de neumonía en los pacientes inmunocomprometidos. Generalmente se presenta entre el primer y el sexto mes postrasplante, aunque es poco frecuente por el uso generalizado de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Ésta también podría realizarse con pentamidina, dapsona, atovacuona o clindamicina y pirimetamina si es necesario.

Otro patógeno oportunista en individuos inmunocomprometidos es el *Toxoplasma gondii*, que puede aparecer como primoinfección o por la reactivación de una infección latente, especialmente en receptores de trasplante cardíaco seronegativos con donante seropositivo. La fiebre suele ser el único síntoma clínico, aunque una diseminación del parásito al SNC puede producir síntomas de meningoencefalitis. La administración profiláctica de pirimetamina a receptores de trasplante cardíaco de donante seropositivo es de gran utilidad.

Aunque es poco común después de un trasplante, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* se asocia con una importante morbimortalidad y suele provocar afectación extrapulmonar. El tratamiento se plantea como un desafío ya que existen importantes interacciones entre los fármacos antituberculosos y los inmunosupresores, lo que eleva el riesgo de producir hepatotoxicidad. La profilaxis con isoniacida está indicada en la mayoría de los pacientes con evidencia de tuberculosis latente (16).

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE PEDIÁTRICO

Las principales complicaciones que presenta el enfermo trasplantado a medio y largo plazo son dos: hiperlipemia y nefrotoxicidad.

La hiperlipemia está causada principalmente por el tratamiento inmunosupresor, que favorece tanto la enfermedad cardiovascular como el RC. La nefrotoxicidad crónica, proceso grave, progresivo e irreversible, afecta a todos los tipos de trasplantes y se debe fundamentalmente al uso de inhibidores de la calcineurina y otros fármacos nefrotóxicos. El manejo clínico se basa en la reducción del empleo de inhibidores de la calcineurina con pautas alternativas de inmunosupresión.

También puede evitarse el uso de esteroides, lo que mejora los niveles de colesterol, la hipertensión arterial y la frecuencia de diabetes mellitus y, por tanto, la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares (20).

Malignidad tumoral

El desarrollo de tumores malignos es un importante problema al que se enfrentan los receptores pediátricos de trasplantes (21). La importancia de los mecanismos inmunológicos en la oncogénesis se pone de manifiesto en el estrecho vínculo entre la inmunosupresión crónica y el desarrollo de tumores malignos (19). Entre los factores de riesgo asociados a este problema se han asociado la edad del paciente en el momento del trasplante, el órgano trasplantado (resulta más frecuente en trasplantes de intestino, corazón y pulmón que en los de riñón e hígado) y la intensidad del tratamiento inmunosupresor.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO

Monitorización farmacocinética

CICLOSPORINA

La monitorización de sus niveles para optimizar el tratamiento inmunosupresor ha despertado gran interés y controversia. Hay cierto consenso internacional en cuanto a la determinación de la concentración mínima (C_{\min}), realizando la extracción dentro de la hora anterior de la dosis matinal, y en hacerlo a partir de muestras de sangre total, utilizando EDTA como anticoagulante.

Pero los últimos estudios multicéntricos coinciden en señalar que la C_{\min} no es un buen indicador de la exposición total al fármaco, como indica su baja correlación con el área bajo la curva (AUC), que se revela como un factor determinante en la evolución del injerto. La determinación del AUC es de difícil aplicación en la práctica diaria, ya que requiere un elevado número de extracciones y un coste analítico elevado.

La concentración a las 2 horas posdosis (C_{2h}) es el mejor predictor del AUC, por lo que en la actualidad se emplea este punto de muestreo para la monitorización de la ciclosporina, sobre todo en pacientes trasplantados de hígado, riñón y corazón. Los rangos terapéuticos propuestos para trasplantes de riñón e hígado se muestran en la tabla 2 (22).

TACROLIMUS

Al igual que la ciclosporina, la monitorización de sus concentraciones sanguíneas resulta muy útil para la optimización de la terapia inmunosupresora, pues minimiza el riesgo de producir efectos tóxicos. El tacrolimus presenta una elevada variabilidad farmacocinética (especialmente en el proceso de absorción) y un estrecho margen terapéutico.

La determinación de la C_{\min} supone la forma más sencilla y habitual de monitorización, ya que presenta una buena correlación con el AUC, pero su relación con los eventos clínicos no está bien establecida.

Los valores de C_{\min} deben encontrarse entre 10 y 20 ng/ml durante el primer año tras el trasplante y entre 5 y 15 ng/ml a partir de entonces.

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Cuando se comercializó no se recomendaba su monitorización periódica, pero se ha observado que la administración de dosis fijas da lugar a concentraciones plasmáticas muy variables. Esto, unido a las interacciones que presenta con otros inmunosupresores (ciclosporina, ta-

TIPO DE TRASPLANTE	TIEMPO DESDE EL TRASPLANTE	C _{2h} TERAPÉUTICA (ng/ml)
Hígado	0-3 meses	1.000
	3-6 meses	800
	> 6 meses	600
Riñón	1 ^{er} mes	1.700
	2. ^o mes	1.500
	3 ^{er} mes	1.300
	4-6 meses	1.100
	7-12 meses	900
	> 12 meses	800

Estas concentraciones (con un rango \pm 20%) deben alcanzarse a los 3-5 días postrasplante. Un tiempo de muestreo con una desviación de \pm 15 minutos es aceptable.

Tabla 2. Rangos terapéuticos de ciclosporina

crolimus y sirolimus), hace que la mayoría de los centros hayan optado por su monitorización rutinaria.

Según los últimos estudios, el AUC_{0-12h} parece ser el parámetro analítico más útil para la monitorización del ácido micofenólico en las estrategias de individualización posológica (23).

SIROLIMUS (RAPAMICINA)

Se precisa la monitorización de sus concentraciones para optimizar su tratamiento, ya que existe poca correlación entre la dosis administrada y la C_{min} o el AUC, en los que influye la edad del paciente (por los cambios en la expresión de la UDP-glucuronosiltransferasa durante el desarrollo del niño). Además, la semivida del sirolimus es más corta en niños que en la población adulta (24).

Información al paciente trasplantado

Educar e informar al paciente trasplantado sobre su medicación y su enfermedad es fundamental, ya que el fracaso del cumplimiento del tratamiento farmacológico causa inmediatamente el rechazo del órgano trasplantado. Además, estos pacientes suelen estar polimedicados por la presencia de patologías asociadas, como hipertensión, diabetes o hiperlipemia, que también requieren medicación.

Por otro lado, como ya se ha comentado, en los pacientes con tratamiento inmunosupresor el riesgo de infección es mayor, por lo que la administración de antiinfecciosos resulta habitual tanto para la profilaxis como para el tratamiento. De este modo, el paciente trasplantado presenta un elevado riesgo de interacciones medicamentosas.

La mayoría de los inmunosupresores se metabolizan a nivel hepático por el citocromo CYP3A. Cualquier fármaco que active, inhiba o sea sustrato de esta enzima es susceptible de interactuar con ellos. Existe además la posibilidad de interacciones farmacodinámicas, como la potenciación de la nefrotoxicidad de la ciclosporina o del tacrolimus por otros fármacos nefrotóxicos (como la eritromicina, los antiinflamatorios no esteroideos, los aminoglucósidos, la anfotericina B o el aciclovir).

Muchos de los inmunosupresores interactúan con los alimentos (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y micofenolato), por lo que debe recomendarse su administración 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimentos. Es importante que el farmacéutico conozca todas estas interacciones y se anticipe a ellas.

También resulta fundamental informar sobre la forma de administrar la medicación, ya que repercute directamente en la eficacia del tratamiento.

Algunos de estos fármacos presentan ritmo circadiano de metabolización; por ejemplo, la metabolización de la ciclosporina es, en general, menor por la noche, por lo que si el paciente está tratado con dosis diferentes a lo largo del día, es aconsejable administrar la dosis más elevada por la mañana. Con el tacrolimus ocurre al contrario y se aconseja administrar la dosis más alta por la noche.

Adherencia al tratamiento

Resulta esencial para la supervivencia del injerto a largo plazo. En general, los pacientes pediátricos y los adolescentes suelen ser malos cumplidores en comparación con la población adulta, lo que se asocia a una mayor tasa de fracasos del tratamiento inmunosupresor con pérdida del injerto (25).

Una manera de favorecer el cumplimiento es ajustar la posología en función de su estilo de vida y recomendar tomar la medicación siempre de la misma manera (se debe evitar el zumo de pomelo).

BIBLIOGRAFÍA

- Alegre ML, Florquin S, Goldman M.** Cellular mechanisms underlying acute graft rejection: time for reassessment. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19: 563-8.
- Cascalho M, Platt JL.** Basic mechanisms of humoral rejection. *Pediatr Transplant.* 2005; 9: 9-16.
- Tinckam KJ, Sayegh MH.** Transplantation tolerance in pediatric recipients: lessons and challenges. *Pediatr Transplant.* 2005; 9: 17-27.
- Del Mar Fernández De Gatta M, Santos-Buelga D, Domínguez-Gil A, García MJ.** Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 115-35.
- Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, Harmon WE, Hulbert-Shearon TE, Mendeloff EN.** Pediatric transplantation. *Am J Transplant.* 2004; 4 Suppl 9: 54-71.
- Medeiros-Domingo M, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, Delgado R, Varela-Fascinetto G, Muñoz-Arizpe R.** Renal transplantation in children. *Rev Invest Clin.* 2005; 57: 230-6.
- Bocardo G, Moreno J, Redondo E, Resel L.** Aspectos generales del trasplante renal infantil. *Clínicas urológicas de la Complutense* 1999. 1999; 7: 367-78.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** *Pediatric Dosage Handbook.* 14.ª ed. Lexi Comp. Ohio; 2008.
- Concha S, Guzmán A, Velasco CA.** Trasplante hepático pediátrico: complicaciones y agentes inmunosupresores. *Rev Gastrohnp* 2009. 2009; 11: 120-9.
- Tredger JM, Brown NW, Dhawan A.** Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation: opportunities, risks, and management. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 879-92.
- Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA.** Current immunosuppressive agents in pediatric renal transplantation: efficacy, side-effects and utilization. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 445-53.
- Kelly DA.** Current issues in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 712-20.
- Camino M, Maroto E, Greco R.** *Protocolos de la AEP. Cardiología: 18. Trasplante cardíaco pediátrico.* 2005. [Acceso el 25 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_trasplante_cardiaco.pdf.
- Sarwal M, Pascual J.** Immunosuppression minimization in pediatric transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7: 2227-35.
- Sarwal MM.** Out with the old, in with the new: immunosuppression minimization in children. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008; 13: 513-21.
- Fonseca-Aten M, Michaels MG.** Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *Semin Pediatr Surg.* 2006; 15: 153-61.
- Fishman JA, Rubin RH.** Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998; 338 (24): 1741-51.
- Lapidus-Krol E, Shapiro R, Amir J, Davidovits M, Steinberg R, Mor E, et al.** The efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir in the prevention of symptomatic CMV infection in children after solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010; 14: 753-60.
- Larosa C, Jorge Baluarte H, Meyers KE.** Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011; 15: 128-41.
- Silverstein DM, Mitchell M, LeBlanc P, Boudreaux JP.** Assessment of risk factors for cardiovascular disease

in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2007; 11: 721-9.

21. Gross TG, Savoldo B, Punnett A. Posttransplant lymphoproliferative diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 481-503, table of contents.

22. Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. *Transplant Proc.* 2000; 32 (3A Suppl): 45S-52.

23. Staats CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ

transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46: 13-58.

24. Filler G, Bendrick-Peart J, Christians U. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and sirolimus in children. *Ther Drug Monit.* 2008; 30: 138-42.

25. Meyers KE, Thomson PD, Weiland H. Noncompliance in children and adolescents after renal transplantation. *Transplantation.* 1996; 62: 186-9.

FARMACOTERAPIA EN ENFERMEDADES RARAS

Elsa Izquierdo García, Cristina Gastalver Martín, Carmen García Muñoz y

Vicente Javier Gallego Lago

Introducción	597	Enfermedad de Wilson	606
¿Qué es una enfermedad rara? Definición y características	598	Manifestaciones clínicas	607
Medicamentos huérfanos: definición y características	598	Diagnóstico	607
¿Hacia dónde nos dirigimos?	599	Tratamiento	607
Enfermedades raras en España	600	Síndromes autoinflamatorios: síndrome periódico asociado a la criopirina	609
Principales enfermedades raras	600	Manifestaciones clínicas	609
Déficit congénito de proteína C	600	Tratamiento	609
Manifestaciones clínicas	600	Síndrome de Lennox-Gastaut	609
Tratamiento	601	Manifestaciones clínicas	610
Cistinosis	601	Tratamiento	610
Manifestaciones clínicas	601	Angioedema hereditario	610
Tratamiento	602	Diagnóstico	611
Colestasis	603	Manifestaciones clínicas	611
Atresia biliar	603	Tratamiento	611
Colestasis intrahepática familiar progresiva	603	Enfermedades por almacenamiento lisosómico	612
Síndrome de Alagille	603	Enfermedad de Fabry	613
Tratamiento	604	Enfermedad de Gaucher	614
Inmunodeficiencias primarias	605	Mucopolisacaridosis tipo I	615
Manifestaciones clínicas	605	Mucopolisacaridosis tipo II (o enfermedad de Hunter)	616
Tratamiento	606	Mucopolisacaridosis tipo VI (o síndrome de Maroteaux-Lamy)	617
		Atención farmacéutica en las enfermedades raras	617
		Bibliografía	618

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras (ER), también llamadas “enfermedades de baja prevalencia”, son difíciles de diagnosticar y de tratar.

Las personas que las padecen siempre se han encontrado en una posición desfavorable al ser ignoradas por la sociedad en general y por la política sanitaria en particular debido, entre otras razones, a que no todas cuentan con tratamientos específicos para su patología, su evaluación resulta muy difícil y tienen que acudir a diferentes especialistas para ser diagnosticadas, además del rechazo social al que se ven sometidas por ser “raras”. Todo esto motivó la creación de asociaciones de pa-

cientes con ER, donde se difunden novedades, se fomenta la investigación y hay foros donde cada uno cuenta su experiencia, lo que sirve de ayuda para que las demás personas sobreleven mejor la enfermedad. La presión ejercida por las diversas asociaciones ha logrado llamar la atención de las autoridades de la Unión Europea. Tras el estudio de la situación, a finales de la década de los 90 los políticos europeos decidieron adoptar un acuerdo común para que el acceso a los tratamientos no fuera tan desigual respecto al de los pacientes con patologías más comunes. Para implantar estas políticas igualitarias se decidió adoptar una política común europea para todas las ER que pudiese aplicarse en todos los

países, ya que para patologías con tan poca prevalencia es muy difícil realizar a nivel nacional una política individual para cada una. De esta manera se crearon políticas comunitarias que permiten salir del aislamiento y proporcionar unas condiciones más igualitarias a estos pacientes, promoviendo además la investigación científica y biomédica. El primer objetivo fue asegurar la existencia de medicamentos para estas enfermedades. Así surgió el término de "medicamento huérfano", que es aquel que sirve para tratar las ER. Estos medicamentos tienen unas condiciones especiales para su fabricación y autorización, ya que la industria farmacéutica que los desarrolla difícilmente puede recuperar la inversión en ellos con su venta debido al escaso número de pacientes a los que están destinados (1).

¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD RARA? DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

Se considera ER a la que afecta a un número relativamente bajo de personas, menos de 1/2.000, pero la mayoría es aún menos frecuente, pues no llega a afectar a más de 1/100.000 habitantes. Aunque tienen una baja prevalencia si se analizan de forma individual, el total de personas afectadas por alguna ER asciende a 24-36 millones en toda la Comunidad Europea (un 6-8% del total) debido a que actualmente se conocen entre 5.000 y 8.000 ER diferentes (2).

Las ER se caracterizan por ser enfermedades graves, crónicas, degenerativas y que ponen en riesgo la vida del paciente. Estas patologías suelen llevar asociadas la invalidez de la persona, una calidad de vida disminuida y/o la pérdida de autonomía. Alrededor de un 80% de las ER es de origen genético, pero también pueden ser de origen alérgico, tóxico, degenerativo, neoplásico o infeccioso (bacterianas o víricas). En algunos casos (3-4%) la patología resulta visible y se suele detectar al nacimiento, como la osteogénesis imperfecta o algunas enfermedades lisosomales. Muchas otras, cerca del 50%, se detectan durante la infancia y otras, como la

enfermedad de Huntington o la de Crohn, no aparecen hasta la madurez. Un 50% de las ER afecta al sistema nervioso. Las afectaciones y los síntomas son muy diferentes entre las distintas ER y además puede haber variaciones sintomáticas entre personas con la misma patología, según su gravedad y evolución. Todo esto hace que las ER resulten difíciles de diagnosticar y, si se añade la falta de conocimiento científico que en general existe sobre ellas, la falta de conocimiento por parte de los profesionales sanitarios y su falta de práctica en ellas, se llega a una situación en la que obtener un diagnóstico es muy complicado. Además, en los casos en los que se consigue pasa mucho tiempo en el que el paciente está sometido a un sinfín de pruebas médicas y diagnósticos intermedios que le hacen sufrir tanto a él como a su familia (1).

Una vez alcanzado el diagnóstico, se observa que estas patologías tampoco son fáciles de tratar. Existen muy pocos medicamentos para su tratamiento y generalmente la mayoría no son curativos, aunque mejora los síntomas de la enfermedad, aumentando así la calidad y las expectativas de vida de los pacientes.

Todo esto da lugar a que las ER tengan un alto coste para los sistemas nacionales de salud, ya que el diagnóstico tardío provoca que se lleven a cabo múltiples pruebas médicas y la falta de tratamiento induce que el paciente ingrese de forma repetida y prolongada en los hospitales para la resolución de sus síntomas.

Medicamentos huérfanos: definición y características

Son los que se utilizan para el diagnóstico, la profilaxis o el tratamiento de las ER. Al estar destinados a una parte muy pequeña de la población, la industria farmacéutica se resiste a desarrollarlos bajo condiciones normales de comercialización, ya que los ingresos que les producirían serían mucho menores que los gastos que han tenido que realizar para desarrollarlos. Por ello, dado que las personas que padecen ER tienen los mismos derechos de

diagnóstico, profilaxis y tratamiento que otras que sufren cualquier otra enfermedad, los políticos de todo el mundo han decidido apoyar la investigación y comercialización de estos fármacos, proporcionando a las empresas que investigan y fabrican estos medicamentos unas condiciones especiales en los diferentes trámites para su aprobación, registro y comercialización. Así, la política de los medicamentos huérfanos surgió en 1983 en EE.UU. con la adopción del Acta de Medicamentos Huérfanos (*Orphan Drug Act*). El inicio de la política europea sobre medicamentos huérfanos surgió con la Regulación (CE) 141/2000 del Parlamento y del Consejo Europeo del 16 de diciembre de 1999 (2), donde se pusieron las bases para una actuación comunitaria sobre estos medicamentos. Para que una empresa pueda beneficiarse de estas condiciones, el medicamento debe cumplir las características de medicamento huérfano, es decir, que esté destinado a diagnosticar, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a no más de 1 persona/10.000 habitantes o que se destine a una enfermedad grave o incapacitante, aunque no cumpla el criterio de prevalencia, cuya comercialización sea improbable sin medidas de estímulo.

Para la evaluación de estas condiciones se creó dentro de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP), cuya función es asesorar a la Comisión Europea sobre cualquier tema referente a medicamentos huérfanos y valorar las solicitudes de medicamentos sobre los que se pide que se designen como tales. Este Comité tiene entre sus miembros a tres representantes de las asociaciones de personas con ER. Una vez que el medicamento se designa como huérfano y se somete a la evaluación estándar de medicamentos, puede beneficiarse de unas condiciones especiales que se basan en (2, 3):

- Asistencia en la elaboración de protocolos: asesoramiento científico y ayuda de la EMA en la preparación de los expedientes para que se cumplan los requisitos para la aprobación del producto.

- Acceso al proceso centralizado de forma directa: conseguida la aprobación de una sustancia por parte de la EMA, la industria adquiere de forma inmediata la autorización de comercialización para dicho medicamento en todos los países europeos.
- Exclusividad de comercialización durante 10 años tras la autorización de comercialización: aunque puede perderse si aparece un producto clínicamente superior, más seguro o eficaz, si su precio es muy elevado, si deja de cumplir las condiciones de medicamento huérfano o si no es capaz de suministrar la cantidad necesaria de producto.
- Exención de tasas: precio reducido de las tasas que se requieren para obtener un procedimiento centralizado.
- Subvenciones a la investigación.

¿Hacia dónde nos dirigimos?

La creciente preocupación y el interés por las ER en la Unión Europea dio lugar al *Programa de Acción Comunitaria sobre enfermedades poco comunes, incluidas las genéticas* (1999-2003), a partir del cual se crearon las leyes en las que se basa la política europea sobre las ER (CE 141/2000) y se implantaron las bases de acción comunitaria en este campo (CE 1295/1999). Este interés también se ha visto reflejado en los diferentes Programas Marco de Investigación de la UE, donde, a partir del V (1998-2002), se establecen las ER como un tema prioritario. Actualmente la UE está desarrollando diversas estrategias de acción comunitaria para orientar a los estados miembros en sus políticas y medidas sobre este tema, que se recogen en la Comunicación *Las enfermedades raras: un reto para Europa* y en la Propuesta de recomendación "relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras", adoptada definitivamente por el Consejo en 2009. También se están elaborando planes nacionales en el campo de las ER gracias al *Proyecto EUROPLAN* (Proyecto Europeo de los Planes de Desarrollo Nacionales para las ER), establecido

por la UE en 2008, por el que muchos países europeos, como Francia, Irlanda y Grecia, ya han establecido sus políticas en este ámbito. En el *Libro Blanco de la Comisión "Juntos por la salud: un planteamiento estratégico para la UE"* (2008-2013), la UE ha establecido una estrategia comunitaria destinada a coordinar los esfuerzos de los estados miembros. Para incrementar la cooperación entre los diferentes países se han creado las redes de referencia (RER), destinadas a favorecer la transferencia del conocimiento, la puesta en común de buenas prácticas y la identificación de centros especializados. Igualmente, se han elaborado medidas destinadas a la difusión del conocimiento sobre ER a través del apoyo al desarrollo de redes de información, registro y bases de datos y fomentando la generación de datos comparables a nivel europeo, todas ellas englobadas en el *Proyecto ORPHANET*. De esta manera se intenta aumentar y difundir el conocimiento sobre las ER e incrementar las aportaciones para su investigación, de forma que sea posible su prevención, diagnóstico y tratamiento. Para el seguimiento de todas estas acciones se prevé la creación del Comité Consultivo de la UE sobre ER (4).

Enfermedades raras en España

En España el número de personas afectadas por una ER asciende a 3 millones, por lo que se consideran un ámbito prioritario. Ya en la Ley General de Sanidad (Ley 14/1986, de 25 de abril) se garantiza el derecho de forma igualitaria y universal a la atención de los pacientes con ER, pero fue a partir de 2003, con la Ley de cohesión y calidad (Ley 16/2003, de 8 de mayo), y especialmente a partir de 2006 (5), cuando se realizaron acciones específicas en este campo, incluyéndose las ER en la cartera de servicios de la sanidad pública y en los centros, servicios y unidades de referencia. Destaca especialmente la creación de CIBERER como centro de investigación biomédica de las ER, financiado por el Sistema Nacional de Salud. En junio de 2009 se aprobó la *Estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud*, donde se establecen los objetivos y ac-

ciones de la sanidad española en este campo, basados en las Recomendaciones del Consejo Europeo (6).

PRINCIPALES ENFERMEDADES RARAS

Como se ha comentado anteriormente, existe un gran número de ER; entre todas sólo se van a destacar algunas que, entre otros tratamientos, se tratan con algún medicamento huérfano.

Déficit congénito de proteína C

La proteína C (PC) es un importante anticoagulante natural en el cuerpo. Se trata de una enzima serín proteasa dependiente de vitamina K que se activa a PC activada por acción de la trombina. La forma activada, conjuntamente con la proteína S y fosfolípidos como cofactores, degrada al factor Va y al factor VIIIa, lo cual ayuda a frenar la coagulación sanguínea.

La deficiencia congénita de PC es una enfermedad de herencia autosómica dominante causada por mutaciones en el gen PROC (2q13-14) (7). La prevalencia de esta enfermedad (formas homocigotas o heterocigotas compuestas) se estima en 1/500.000. El déficit parcial (formas heterocigotas) es mucho más frecuente (1/200-1/500) (8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con un nivel indetectable de PC por lo general manifiestan la enfermedad varias horas o días después de nacer con una púrpura fulminante o una trombosis venosa masiva. La púrpura fulminante es una manifestación muy grave que provoca coagulación diseminada y necrosis tisular. Los pacientes con un nivel bajo pero detectable de PC presentan síntomas leves, por lo general, parecidos a los de los heterocigotos. Habitualmente los pacientes heterocigotos permanecen asintomáticos hasta la edad adulta. Ciertas circunstancias, como la cirugía, el embarazo o una inmovilización, aumentan el riesgo trombótico. La manifestación más frecuente es la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, complicada o no con una embolia pulmonar. Puede ocurrir una trombosis venosa cerebral o mesentérica (8).

TRATAMIENTO

Los fármacos anticoagulantes (heparina y derivados cumarínicos) se emplean para tratar y prevenir una trombosis. Los concentrados de factor IX y los concentrados de complejo de protrombina ricos en PC (PCC) se han usado con éxito en estos pacientes. Sin embargo, el tratamiento de elección para la deficiencia congénita de PC siguen siendo los concentrados de PC (7). En los casos más graves se realiza el trasplante de hígado, con un alto índice de curación.

Los concentrados de PC se producen a partir de plasma humano congelado y siguen los mismos procesos de purificación e inactivación vírica que el resto de los hemoderivados. Contienen heparina, proteínas animales y sodio, lo cual se debe tener en cuenta en los pacientes con insuficiencia renal. La administración de 1 UI de concentrado de PC humana aumenta la actividad de la PC plasmática un 1,4%. La vida media varía entre 4,4 y 15,9 horas. La dosis inicial es de 60-80 UI/kg i.v., pero se ajusta basándose en la medición de la actividad de la PC. Los concentrados de PC humana se han empleado con éxito en el tratamiento de la púrpura fulminante neonatal, que necesita un manejo urgente, y ante el riesgo de necrosis cutánea inducida por cumarinas y también como profilaxis en pacientes que van a ser sometidos a cirugía y cuando se inicia la terapia con cumarinas o cuando la terapia con ellas resulta insuficiente o imposible. Debe considerarse una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en los pacientes que siguen este tratamiento. Además, como ocurre con el resto de los hemoderivados, se recomienda dejar constancia del lote administrado para mantener un registro entre el paciente y el lote del producto. A la hora de la administración, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, por lo que la velocidad de infusión ha de ser lenta. Como principal precaución hay que considerar la posibilidad de hemorragia en estos pacientes al administrarse frecuentemente estos concentrados de PC junto con heparina u otra medicación anticoagulante (9).

Cistinosis

La cistinosis nefropática es una ER de herencia autosómica recesiva asociada a una acumulación intracelular de cistina debido a un defecto en el transportador lisosomal de dicha sustancia (10). Se trata de la causa más frecuente de síndrome de Fanconi y afecta de 1/100.00 a 1/200.00 niños (11).

Se produce por una mutación en el gen CTNS localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (12). El diagnóstico se realiza mediante la detección del contenido de cistina en leucocitos polimorfonucleares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han descrito tres formas de cistinosis según los síntomas y la concentración intracelular de cistina; la infantil o nefropática es la que comprende el 95% de los casos y la más grave (13).

La cistina es un derivado disulfurado formado por la oxidación de dos moléculas de cisteína que en la cistinosis se depositan en el interior de los lisosomas en forma de cristales, permaneciendo normales los niveles plasmáticos de cistina. Se han identificado cristales de cistina en diversos tejidos, como riñón, córnea, páncreas, hígado, pulmón, intestino, bazo, médula ósea, músculos, SNC y tiroides. Esta alteración, que es progresiva, conduce a fallos de estos parénquimas, determinando tubulopatía e insuficiencia renal, erosión corneal y posteriormente ceguera retinal, hipotiroidismo, diabetes, hipertensión portal, hiperesplenismo, miopatía, deterioro intelectual y otros (11).

En su historia natural la cistinosis nefropática infantil no da síntomas antes de los 6 meses, por lo que hasta esa edad el crecimiento es normal. Posteriormente aparecen retraso ponderostatural, poliuria, polidipsia, irritabilidad, episodios de acidosis metabólica, deshidratación y fiebre como resultado de la tubulopatía. Después hay fotofobia y deterioro renal progresivo por daño glomerular. Inexorablemente estos niños deben tratarse con hemodiálisis y

trasplante renal debido a la degeneración del epitelio tubular y la esclerosis glomerular, lo que ocurre alrededor de los 9-10 años; no obstante, el trasplante renal no impide que se continúe depositando cistina en los distintos órganos.

TRATAMIENTO (14)

Su efectividad depende de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado durante la primera infancia para evitar el rápido desarrollo de la insuficiencia renal terminal.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Se basa en el control de los trastornos hidroelectrolíticos, asegurando un correcto estado nutricional e impidiendo el establecimiento del raquitismo, con lo que mejora el crecimiento. La alta pérdida de bicarbonato, sodio y potasio puede requerir aportes de bicarbonato sódico o citrato sódico/citrato potásico, con importantes cantidades de agua (1-3 l/día), corrigiendo así la pérdida de iones y la acidosis metabólica. Respecto al raquitismo, la pérdida de fosfatos precisa su aporte (1-4 g/día) además de la forma activa de la vitamina D para evitar el hiperparatiroidismo. En el curso del síndrome de Fanconi se ha evidenciado una pérdida de carnitina muscular y plasmática que puede requerir el aporte de L-carnitina (50-100 mg/kg/día). La indometacina, usada a dosis moderadas de 1-3 mg/kg/día, puede presentar una efectividad espectacular al corregir la poliuria y el estado de deshidratación crónica, pues aumenta la reabsorción proximal de sodio por inhibición de la secreción de prostaglandinas (11). También se ha utilizado la hidroclorotiazida para mejorar la acidosis tubular renal y el raquitismo. El importante retraso de crecimiento presente en la cistinosis justifica la utilización de hormona del crecimiento, a pesar de que no existe un defecto en su producción.

Sin tratamiento específico la evolución de la cistinosis es hacia la insuficiencia renal terminal a los 9-10 años. El trasplante renal es el tratamiento de elección en la insuficiencia renal terminal, lo que ha permitido una mejo-

ría importante de la esperanza de vida de estos niños.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

La cisteamina, también denominada "2-aminoetanol o β -mercaptoetilamina", es el grupo S-terminal de la coenzima A y el fármaco más utilizado actualmente. Su mecanismo de acción comprende la entrada de la cisteamina al interior del lisosoma a través de un transportador específico, reducción de la cistina a cisteína a través de la formación de un compuesto disulfuro mixto de cisteína y cisteamina, que puede salir del lisosoma a través del transportador de lisina, y ulterior reducción a la cisteamina y cisteína por el glutatión del citoplasma. Se ha demostrado que la instauración precoz del tratamiento con cisteamina retrasa el deterioro del filtrado glomerular y permite una mejoría del crecimiento. Con el uso de la cisteamina muchos pacientes con cistinosis han llegado a la tercera década de la vida sin necesitar trasplante renal. Sin embargo, la afectación tubular sigue presentándose. La utilización de cisteamina en forma de colirio se ha demostrado efectiva para el tratamiento de los cristales corneales.

La cisteamina está comercializada en España en forma de cápsulas de 50 y 150 mg de cisteamina base. En los niños hasta 12 años la pauta posológica debe ajustarse en función del área de superficie corporal ($\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$). La dosis recomendada es de $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{día}$ de base libre dividida en 4 tomas/día. En los pacientes mayores de 12 años y con un peso superior a 50 kg la dosis recomendada es de 2 g/día dividida en cuatro tomas. Para evitar intolerancias las dosis iniciales han de consistir en 1/4 a 1/6 de la dosis de mantenimiento prevista y aumentarse progresivamente durante un período de tiempo entre 4 y 6 semanas. No está recomendado el uso de dosis superiores a $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{día}$. El principal objeto es la reducción de la cistina intraleucocitaria a concentraciones inferiores a 1 nmol de hemicistina/mg de proteína. Los niveles leucocitarios deben medirse de 5 a 6 horas después de la administración de

la dosis y comprobarse frecuentemente al inicio del tratamiento (p.e., mensualmente) y c/3-4 meses cuando se alcance una dosis estable (9). Los efectos secundarios más frecuentes son de intolerancia digestiva (náuseas y vómitos) hasta en el 14%. En los niños pequeños incapaces de deglutir las cápsulas puede disolverse su contenido en zumo de fruta o leche. El fármaco es mejor tolerado después de las comidas o con ellas.

En resumen, la cisteamina debe emplearse lo más pronto posible y considerarse su uso en pacientes trasplantados con la esperanza de mejorar su calidad de vida (14).

Colestasis

Se define como un síndrome de disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar, definido analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa (> 2 mg/ dl). Los recién nacidos y lactantes sanos presentan una alteración de flujo biliar fisiológica hasta que se completa la maduración anatómica y funcional del hígado en la vida posnatal. Debido a esa "predisposición" para desarrollar una colestasis son muchas las posibles entidades clínicas que la pueden producir (15). Aquí se hace referencia únicamente a las de origen intrínsecamente hepático, especialmente a las consideradas ER.

ATRESIA BILIAR

Es un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extrahepática, así como con lesión del parénquima hepático y de la vía biliar intrahepática. Es la causa más habitual de colestasis crónica en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños. Si no se trata conduce a cirrosis precoz y ocasiona el fallecimiento antes de los 3 años de vida (15). Su incidencia varía de 5/100.000 a 32/100.000 recién nacidos vivos y es mayor en Asia y en la región del pacífico. La etiología se desconoce, aunque no es hereditaria. Tras el nacimiento la tríada clínica de la atresia biliar (AB) es: ictericia, heces descoloridas, orina oscura y hepatomegalia (16). El manejo clínico de estos pacien-

tes incluye dos pasos: la técnica de Kasai (portoenteroanastomosis), realizada en el período neonatal, que tiene como objetivo restaurar el flujo biliar; y el trasplante hepático para niños en los cuales la técnica de Kasai no tiene éxito. El diagnóstico y el tratamiento precoz son vitales en estos pacientes (16).

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades de herencia autosómica recesiva de la infancia debidas a mutaciones en los genes de los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos que perturban la formación de bilis y condicionan cuadros de colestasis de origen hepatocelular con prurito como rasgo clínico dominante (15). Se estima una incidencia de 1/50.000-1/100.000 nacimientos y afecta por igual a ambos sexos (17). Los diferentes tipos de colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) se agrupan según los niveles de γ -glutamil transferasa (GGT). Los tipos 1 y 2 tienen GGT normal y el tipo 3 elevada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las CIFP 1 y 2 destacan por el desarrollo de prurito intenso en los primeros meses de vida discordante con el grado de ictericia; ésta puede cursar en brotes. Hay hepatomegalia grande y firme, deterioro nutricional y retraso de talla llamativos. En la CIFP1 existen manifestaciones extrahepáticas (diarrea precoz crónica, pancreatitis y retraso del crecimiento marcado) y la CIFP3 se caracteriza por ictericia y acolia, prurito menos intenso que en los otros dos tipos y desarrollo precoz de hipertensión portal.

DIAGNÓSTICO

Se realiza principalmente mediante inmunohistoquímica en el tejido hepático y análisis genético de mutaciones.

SÍNDROME DE ALAGILLE

Es un trastorno autosómico dominante con gran penetrancia (96%) y expresividad variable (sólo el 50-55% de los casos cumple los criterios clínicos diagnósticos). Se caracteriza por

una hipoplasia de vías biliares intrahepáticas que puede manifestarse en el primer trimestre de vida, además de alteraciones cardíacas, oftalmológicas y vertebrales y facies peculiar (18). La prevalencia es de aproximadamente 1/70.000 recién nacidos vivos. En el 90% de los casos se han identificado mutaciones (hasta 340) en el gen JAG1, situado en el brazo corto del cromosoma 20 (15).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay escasez de conductos biliares interlobulares, con ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia y retraso en el desarrollo, con posterior aparición de prurito intenso y xantomas. También se dan alteraciones cardíacas (la más frecuente es una estenosis periférica de la arteria pulmonar), vertebrales ("vértebras en mariposa") y oculares (embriotoxon posterior) y una facies peculiar, con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente. Con menor frecuencia aparecen anomalías renales, en oído interno, dentarias o de la capacidad intelectual.

DIAGNÓSTICO

Actualmente se basa en criterios clínicos y realizarlo de forma precoz es vital. El diagnóstico genético es importante para pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos necesarios (15). La respuesta al trasplante hepático suele ser favorable (18).

TRATAMIENTO (19)

El de las colestasis debe estar orientado hacia los siguientes aspectos: mejorar el flujo biliar para reducir el prurito, la hipercolesterolemia y el daño en los hepatocitos causado por el acúmulo de ácidos biliares, vencer la malabsorción grasa secundaria a la disminución de la solubilidad intraluminal de los lípidos de la dieta y corregir los defectos nutricionales.

Para mejorar el flujo biliar se emplean los siguientes fármacos:

- Fenobarbital (3-5 mg/kg/día en tres dosis): tiene una acción colerética al aumentar el

flujo biliar independiente de las sales biliares. Puede resultar eficaz en el alivio del prurito, por su efecto colerético o sedante.

- Colestiramina y colestipol: son resinas de intercambio aniónico que ligan las sales biliares en la luz intestinal e interrumpen la circulación enterohepática. Favorecen el flujo biliar dependiente de sales biliares y elevan el nivel de ácido cólico, que es colerético. La colestiramina se da a una dosis inicial de 0,25-0,50 g/kg/día en 2-3 dosis hasta alcanzar una dosis de 8-12 g/día.
- Ácido ursodeoxicólico (15-30 mg/kg/día en tres dosis): es un ácido biliar hidrofílico relativamente no tóxico que desplaza a los ácidos biliares más tóxicos incrementando el flujo biliar y posee cierto efecto citoprotector sobre los hepatocitos.
- Otros agentes empleados para el prurito asociado a colestasis: rifampicina (10 mg/kg/día en dos dosis), naloxona y ondansetrón.

En cuanto a las medidas nutricionales, en los procesos que cursan con colestasis existe una dificultad para la absorción de grasa y vitaminas liposolubles. El lactante puede seguir tomando el pecho si es el caso. Para conseguir mejor absorción de la grasa, debe aportarse en parte como triglicéridos de cadena media (MCT), pues no requieren sales biliares para su absorción, y pasan directamente a la circulación portal. La dieta debe ser hipercalórica, normo- o hipoproteica (dependiendo de la gravedad de la hepatopatía) e hipograsa.

Los déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) han de corregirse. La vitamina E resulta especialmente importante por las graves consecuencias neurológicas que conlleva su déficit, que conduce a la desmielinización de los nervios periféricos. La dosis de vitamina E liposoluble es de 75-100 mg/día a 100 mg/semana. Debido a su naturaleza extremadamente hidrofóbica se absorbe muy mal por vía oral, por lo

que en colestasis graves se recomienda utilizar una preparación hidrosoluble o administrarla por vía parenteral (0,2-0,5 mg/kg/día). La vitamina E hidrosoluble (17 mg/kg/día de d- α tocoferol en forma de tocofersolán) es un medicamento huérfano. En este preparado la vitamina E aparece en forma de tocofersolán, profármaco cuyo metabolito activo es el d- α tocoferol. A bajas concentraciones el tocofersolán forma micelas que aumentan la absorción de lípidos no polares, como las vitaminas liposolubles. La hidrólisis de tocofersolán tiene lugar en la luz intestinal. Una vez captado por las células, la fracción α -tocoferol aparece en quilomicrones en la linfa de forma idéntica a la vitamina E absorbida a partir de la dieta (9).

La vitamina D₃ debe aportarse en dosis de 800-5.000 UI/kg/día y la K administrarse por el grave riesgo de hemorragia debido a su déficit (5-10 mg v.o. o i.v. 2-3 veces/semana). Respecto a la vitamina A, hay que suministrarla por ser liposoluble pero al producir metabolitos potencialmente hepatotóxicos la dosis ha de ser inferior a la de otras vitaminas liposolubles (5.000 UI/día). En todos los casos debe controlarse la administración de vitaminas liposolubles monitorizando la concentración sérica antes y durante el tratamiento. Las vitaminas hidrosolubles deben darse al doble de la dosis normal para prevenir el déficit. En algunos pacientes se precisa la suplementación con enzimas pancreáticas.

Inmunodeficiencias primarias

Conforman un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Pueden ser congénitas o adquiridas y en la actualidad se clasifican según el modo de transmisión hereditaria y en función de si el defecto afecta a células T, B o ambos tipos.

A excepción del déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA), que se da en 1/700 de la población, constituyen una patología poco frecuente. La incidencia global es de 1/10.000 recién na-

cidos vivos y un gran número de casos se diagnóstica en la edad pediátrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden ser muy variadas en función del defecto inmunológico. Normalmente se observan infecciones crónicas recurrentes, muchas veces debidos a gérmenes no habituales u oportunistas, lo cual repercute también en el desarrollo pondoestatural. Otras manifestaciones clínicas pueden ser dermatosis, diarrea u osteomielitis recurrentes. En los déficit de producción de anticuerpos la clínica se inicia a partir de los 5-6 meses de vida y habitualmente antes del año de vida porque hasta ese momento el lactante tiene IgG transferidas por la madre a través de la placenta (20).

Algunas inmunodeficiencias primarias (IDP) son:

- Inmunodeficiencia combinada grave (SCID): importante alteración de la inmunidad, tanto celular como humoral, con gran predisposición a infecciones devastadoras causadas por hongos, bacterias o virus. Es de herencia ligada al cromosoma X. Los afectados rara vez sobreviven después del primer año de vida sin tratamiento.
- Agammaglobulinemia: se debe a mutaciones (como la del gen para tirosinasa de Bruton), con la consecuente deficiencia de linfocitos B circulantes.
- Inmunodeficiencia variable común: afecta en su mayoría a pacientes adultos. Consiste en una producción deficiente de todas las clases principales de Ig. Aunque el número de linfocitos B es normal, son fenotípicamente inmaduros y no se diferencian a células plasmáticas maduras.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich: ligado al cromosoma X, se caracteriza por eccema, trombocitopenia e infecciones repetidas y lo causan mutaciones en el gen codificador de WASP, proteína que se expresa en células de

todos los linajes hematopoyéticos. Los lactantes masculinos afectados a menudo presentan hemorragia y la mayoría no sobrevive a la adultez porque muere por complicaciones de hemorragia, infecciones o cáncer linfoproliferativo.

TRATAMIENTO (21)

Se basa en tres puntos principales:

- Uso de IgG intravenosa (9): el tratamiento reconstitutivo con Ig humana es el pilar del tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos que padecen infecciones de repetición y presentan un déficit de IgG. Manteniendo los niveles séricos de IgG por encima de 6 g/l se evita la mayoría de las infecciones sistémicas en estos pacientes. Estos valores séricos pueden alcanzarse administrando la Ig de 400 a 500 mg/kg en intervalos de 3-4 semanas. La administración subcutánea de Ig es un medio de tratamiento alternativo viable, sobre todo en pacientes con riesgo de efectos adversos durante la administración intravenosa o en situaciones en las que resulta difícil el acceso a personal médico. En pacientes con deficiencia de IgG leve-moderada (3-5 g/l) o deficiencias aisladas de subclase IgG la decisión para tratar se basa en la valoración de los síntomas clínicos y las respuestas del anticuerpo al antígeno. Puesto que los preparados de Ig constan casi por completo de anticuerpos IgG, no son de utilidad para reparar deficiencias de Ig que no sean las de IgG. Los concentrados de IgG empleados en la práctica clínica se obtienen de sangre de donantes, con lo cual siguen los procesos de purificación e inactivación vírica del resto de los hemoderivados.

Algunos pacientes con déficit de Ig durante su administración manifiestan síntomas como diaforesis, taquicardia, dolor en la fosa renal e hipotensión. Esta reacción se soluciona disminuyendo la velocidad de infusión. También puede haber reacciones anafilácticas graves a causa de los anti-

cuerpos producidos por el paciente contra las Ig del donador, en particular contra IgA, por lo que las primeras administraciones deben hacerse bajo supervisión médica en un hospital.

En los pacientes con deficiencia de Ig existe un alto índice de infecciones, con lo cual es muy importante identificar los microorganismos causantes para seleccionar el tratamiento antibiótico adecuado. Puede requerirse antibioterapia prolongada para tratar infecciones senopulmonares por *Haemophilus influenzae* y prevenir el avance a fibrosis pulmonar y bronquiectasia. La infección por *Giardia lamblia* es una causa frecuente de diarrea crónica en los pacientes con déficit de anticuerpos y responde al tratamiento con metronidazol. Las infecciones por *Cryptosporidium* en pacientes con déficit del ligando de CD40 pueden responder al tratamiento prolongado con anfotericina B y flucitosina.

- Trasplante de médula ósea: en los niños con inmunodeficiencias graves después de una mielodepresión previa puede ser curativo. La probabilidad de éxito es mayor cuando se realiza durante la infancia.
- Terapia génica: se han obtenido resultados satisfactorios con el tratamiento genético a base de células germinativas hematopoyéticas en el tratamiento de los pacientes con SCID y deficiencia de adenosina desaminasa (ADA). También es importante evitar el uso de vacunas de virus vivos y de transfusiones sanguíneas, ya que pueden causar infecciones fatales y enfermedad de injerto contra hospedador en tales enfermos.

Enfermedad de Wilson (21)

Es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *ATP7B*, que codifica una ATPasa transportadora de cobre ligada a membrana. Su frecuencia es de alrededor 1/40.000 y la frecuencia de portadores de dichas mutaciones se acerca al 1%.

ESTADO DE LA ENFERMEDAD		1.ª ELECCIÓN	2.ª ELECCIÓN
Presintomático		Cinc	Trientina
Hepático inicial (hepatitis o cirrosis sin descompensación)		Cinc	Trientina
Descompensación hepática	Leve	Trientina y cinc	Penicilamina y cinc
	Moderada	Trientina y cinc	Trasplante hepático
	Grave	Trasplante hepático	Trientina y cinc
Neurológico/psiquiátrico inicial		Tetratiomolibdato y cinc	Trientina y cinc
Mantenimiento		Cinc	Trientina

Tabla 1. *Tratamiento de la enfermedad de Wilson (EW)*

La deficiencia de proteína ATP7B altera la excreción biliar de cobre, dando por resultado un balance positivo de este elemento, su acumulación en el hígado y efectos tóxicos por daño oxidante. El exceso de cobre hepático al principio se une a la metalotioneína, pero a medida que se sobrepasa su capacidad de almacenamiento comienza el daño hepático desde una edad precoz. La incorporación defectuosa de cobre en la apoceruloplasmina lleva a un catabolismo excesivo y a niveles sanguíneos bajos de ceruloplasmina. Los niveles de cobre en el suero suelen ser más bajos de lo normal por las bajas concentraciones sanguíneas de ceruloplasmina, que normalmente fija más del 90% del cobre sérico. A medida que avanza la enfermedad, aumentan los niveles de cobre sérico no ligado a ceruloplasmina (cobre "libre"), lo cual ocasiona la acumulación de este elemento en otras partes del organismo, como el cerebro, con los consecuentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las más frecuentes son hepáticas, neurológicas y psiquiátricas. Las alteraciones hepáticas se manifiestan con hepatitis, cirrosis o descompensación hepática en edades precoces o en la adolescencia. La forma de presentación neuropsiquiátrica es más frecuente en los adultos, aunque puede detectarse alguna alteración de este tipo hasta en la mitad de los adolescentes.

DIAGNÓSTICO

Los anillos de Kayser-Fleischer se presentan en más del 99% de los pacientes con formas neurológicas/psiquiátricas y en sólo un 30-50% de los diagnosticados en el estado hepático o presintomático. La determinación de cobre en la orina resulta útil para el diagnóstico porque típicamente existe una excreción urinaria de cobre mayor de 100 µg (1,6 µmol) en 24 horas, aunque se han descrito valores inferiores en el 25% de los pacientes presintomáticos. El análisis genético es una opción, si bien no todas las mutaciones genéticas están identificadas. El recurso diagnóstico por excelencia sigue siendo la biopsia hepática con análisis cuantitativos de cobre.

TRATAMIENTO

Es con penicilamina, trientina, cinc o tetratiomolibdato, dependiendo del estado de la enfermedad y de la disponibilidad del tratamiento (tabla 1).

La penicilamina era el principal fármaco como tratamiento anticúprico, pero actualmente desempeña un papel menor debido a su toxicidad y a que agrava el trastorno neurológico existente si se utiliza como tratamiento inicial por la movilización del cobre en las etapas iniciales del tratamiento. Además de su acción formando un quelato soluble con el cobre que favorece su eliminación urinaria, actualmente se cree que la penicilamina induce a la metalotioneína en el hígado, lo que permite fijar cobre y dismi-

nuir su efecto tóxico. Su mayor eficacia se consigue en las primeras semanas porque hay más cobre libre susceptible de ser quelado. Se emplea en niños en dosis de 10 mg/kg/día las primeras 2 semanas, que se aumenta a 20 mg/kg/día repartido en tres tomas, con un límite máximo de 1 g/día. Para favorecer el cumplimiento terapéutico, en pacientes con una función hepática ya normalizada puede espaciarse la administración c/12 horas. La penicilamina puede causar una deficiencia clínica de piridoxina, por lo que habitualmente se asocian 25-50 mg/día de piridoxina. Los efectos adversos más comunes son alérgicos con fiebre, exantema maculopapular, linfadenopatía, leucopenia o trombopenia. El control de su toxicidad se realiza con el análisis periódico del hemograma, sedimento urinario y exploración física. Algunas manifestaciones de toxicidad, como urticaria o artralgias, pueden ceder con la asociación de esteroides o antihistamínicos durante unos días, suspensión de penicilamina y reintroducción gradual al controlar el efecto adverso (22).

La trientina es un quelante de cobre con una acción menos potente que la penicilamina pero resulta menos tóxica. Se utiliza en niños a dosis de 20 mg/kg/día repartido en tres tomas, separadas de las comidas (22). Actualmente en España se puede adquirir como medicamento extranjero.

Por su baja toxicidad el cinc (acetato de cinc) es el tratamiento preferente en pacientes con hepatitis o cirrosis, sin signos de descompensación hepática ni síntomas neurológicos o psiquiátricos (23). Su mecanismo de acción es dificultar la absorción intestinal de cobre por inducción de metalotioneína en el enterocito que se fija al cobre en el citoplasma y se elimina con las heces junto con las células intestinales descamadas en unos 6 días. Además también induce la metalotioneína en el tejido hepático. Todos los pacientes presintomáticos deben tratarse en forma profiláctica a pesar de que los datos de utilización en niños menores de 6 años son limitados. La dosis recomendada en niños de 1 a 6 años es de 25 mg/12 horas,

en niños de 6-16 años con menos de 57 kg de 25 mg/8 horas y en los de peso mayor de 57 kg de 50 mg/8 horas. La dosis debe ajustarse según los niveles de cobre; la dosis máxima es de 50 mg 5 veces/día (9). Su único efecto secundario importante es el ardor gástrico o la náusea, que ocurren en casi el 10% de los pacientes, por lo general con la primera dosis matutina debido a que se ha de tomar preferiblemente en ayunas. Esto puede mitigarse si se toma la primera dosis 1 hora después del desayuno o con una pequeña cantidad de proteína en forma de carne (24).

En estados más avanzados con descompensación hepática se utilizan trientina y cinc pero nunca deben ingerirse simultáneamente, sino separados como mínimo 1 hora (la trientina quela el cinc y forma complejos ineficaces).

Para el tratamiento neurológico inicial el tetratiomolibdato está surgiendo como el medicamento preferente gracias a su rápida acción, la conservación de la función neurológica y su baja toxicidad. Actúa formando un triple complejo con el cobre y proteínas en el intestino, donde previene la absorción de cobre, o en la sangre, donde hace que el cobre no esté disponible para las células (23). El tetratiomolibdato actualmente es un medicamento extranjero (fórmula magistral); si no se dispone de él, la trientina y el cinc se recomiendan durante 8 semanas y luego continuar con el cinc como tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento anticúprico debe ser de por vida. Con él la función hepática suele recuperarse después de más o menos 1 año, si bien suele haber daño hepático residual. Los síntomas neurológicos y psiquiátricos suelen mejorar tras 6-24 meses de tratamiento. Respecto a la dieta, algunos alimentos ricos en cobre deben evitarse, como chocolate, hígado, frutos secos, setas y mariscos (25). Se requiere el trasplante hepático en pacientes con descompensación hepática grave crónica o fallo hepático agudo (26).

Síndromes autoinflamatorios: síndrome periódico asociado a la criopirina

Los síndromes autoinflamatorios se caracterizan por recurrentes episodios inflamatorios genéticamente determinados y no mediados por autoinmunidad. Dentro de estos síndromes se encuentran el periódico asociado a la criopirina (CAPS: *Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*), que incluye síndromes con diferente gravedad, como el autoinflamatorio familiar por frío (FCAS: *Familial Cold, Autoinflammatory Syndrome*), y el de Muckle-Wells (MWS: *Muckle-Wells Syndrome*) y la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID: *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*), también conocida como "síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular" (CINCA: *Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular syndrome*) (27). Estos síndromes se han asociado con distintas mutaciones en el gen CIAS1, localizado en el cromosoma 1 (1q44), que codifica la proteína criopirina, relacionada con la regulación de la inflamación y la apoptosis a través de la producción de interleucina 1 (IL-1). En dichos síndromes se observa una sobreproducción incontrolada de IL-1 β , citocina proinflamatoria producida principalmente por los fagocitos mononucleares en respuesta a las infecciones y lesiones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varían con los distintos síndromes, pero todos se acompañan de fiebre y elevación de los reactantes de fase aguda durante las crisis (28). El síndrome más leve es el FCAS, donde se presentan escalofríos, fiebre, cefaleas, artralgias, conjuntivitis y una erupción similar a la urticaria como reacción a la exposición generalizada al frío. En el MWS, de gravedad intermedia, se advierte una erupción similar, aunque no suele ser inducida por el frío y además puede aparecer fiebre, dolores abdominales y de extremidades, artritis, conjuntivitis y, con el paso del tiempo, pérdida auditiva neurosensorial. El CINCA, el más grave, incluye meningitis aséptica crónica, una artropatía característica y una erupción urticariana (21).

TRATAMIENTO

Actualmente existen dos medicamentos huérfanos que pretenden neutralizar la actividad de la IL-1 previniendo la activación de su gen y la producción de mediadores inflamatorios.

El rilonacept es una proteína de fusión dimerica que bloquea a la interleucina 1 β (IL-1 β). Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico son las infecciones de las vías respiratorias altas, la cefalea y reacciones en el lugar de la inyección. Está indicado en adultos y niños mayores de 12 años (27). La dosis inicial es de 4,4 mg/kg (máximo de 320 mg), seguido de inyecciones de 2,2 mg/kg/semana (máximo de 160 mg).

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-1 β que se une con alta afinidad a la IL-1 β y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con sus receptores. Está indicado a partir de los 4 años de edad y con un peso superior o igual a 15 kg (2 mg/kg para pacientes con peso entre 15 y 40 kg y 150 mg para pacientes con más de 40 kg). Se administra c/8 semanas mediante inyección subcutánea. Si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria (resolución de la erupción y otros síntomas inflamatorios generalizados) transcurridos 7 días desde el inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis. Si en lo sucesivo se logra una respuesta completa al tratamiento, hay que mantener el régimen con una dosis doble (300 mg o 4 mg/kg) (9). Los efectos secundarios más frecuentes son nasofaringitis, vértigo y reacción en el lugar de inyección.

Síndrome de Lennox-Gastaut (29)

Es una forma grave de epilepsia que afecta a los niños. No se conoce su incidencia, pero se estima que puede explicar del 1 al 10% de todas las epilepsias en la niñez. Se presenta con más frecuencia en varones y comienza por lo general antes de los 8 años de edad, con un pico entre los 3 y los 5 años. Se clasifica en dos categorías: el grupo criptogénico (25% de los casos), sin antecedentes de epilepsia, anormali-

dad neurológica o retraso del desarrollo anterior a la aparición del síndrome, y el grupo sintomático, asociado con trastornos como la parálisis cerebral, la esclerosis tuberosa y la displasia cortical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por múltiples tipos de convulsiones (generalizadas tónico-clónicas, atónicas y de ausencias atípicas), descargas de punta-onda lenta y otras anomalías en el EEG y generalmente alteración de la función cognitiva (21). Con frecuencia el lenguaje se ve afectado y existen dificultades en la función motora. Casi siempre se presentan trastornos conductuales graves (hiperactividad, agresividad y tendencias autistas) y de personalidad. Existe también una tendencia al desarrollo de psicosis. El pronóstico a largo plazo resulta malo; aunque la epilepsia mejore, es raro estar libre de convulsiones, y por tanto los trastornos mentales y psiquiátricos tienden a empeorar con el tiempo.

TRATAMIENTO

El óptimo permanece incierto y ningún estudio hasta la fecha ha demostrado que algún fármaco sea altamente eficaz. El ácido valproico se considera la primera línea de tratamiento a pesar de no tener estudios que evalúen su uso en estos pacientes. La lamotrigina, la rufinamida, el topiramato y el felbamato pueden ser útiles como tratamientos complementarios (30). Benzodiazepinas, levetiracetam y zonisamida (este último sólo en adultos) pueden usarse como segunda línea de tratamiento, aunque no tienen aprobada actualmente dicha indicación (31).

Las convulsiones pueden estar relativamente bien controladas en un principio con los antiepilépticos convencionales, pero la resistencia a dichos tratamientos aparece rápidamente (10 años después del primer diagnóstico las convulsiones persisten diaria o semanalmente en dos tercios de los pacientes).

La rufinamida es un fármaco antiepiléptico derivado de la carboxamida que actúa modulan-

do los canales de sodio, prolongando el estado inactivo, lo que limita el disparo de potenciales de acción dependientes de sodio en las neuronas. Está indicado como terapia adyuvante en pacientes mayores de 4 años. Ha demostrado ser eficaz junto con lamotrigina, topiramato y felbamato. Su absorción es limitada y su biodisponibilidad dosis-dependiente: al aumentar la dosis, disminuye su biodisponibilidad. La variabilidad en su tiempo máximo de actuación (1,5-10 horas) depende a su vez de la ingesta de alimentos, ya que las comidas con alto contenido de grasa incrementan el área bajo la curva un 30-40% en comparación con su administración en ayunas, por lo que se recomienda tomarlo durante las comidas.

Los medicamentos inductores (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) y la vigabatrina reducen las concentraciones plasmáticas de rufinamida y a su vez ésta incrementa las de fenitoína y fenobarbital y disminuye las de carbamazepina (depende de la concentración de rufinamida); los inhibidores enzimáticos como el ácido valproico elevan las concentraciones séricas de rufinamida (32). En niños la dosis de inicio recomendada es de 10 mg/kg/día administrado en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la tarde. Dicha dosis puede ajustarse según respuesta y tolerabilidad hasta 45 mg/kg/día (dosis máxima de 3.200 mg/día). Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, mareos, fatiga, náuseas, vómitos y somnolencia. Hay que tener precaución en pacientes con síndrome de QT corto debido a un posible acortamiento del intervalo QTc proporcional a la concentración (9).

Angioedema hereditario

Es una enfermedad de herencia genética autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1/10.000-1/50.000. Se debe a un déficit del factor C1 inhibidor del sistema del complemento (C1INH) por una mutación en el cromosoma 11. Existen dos variantes: tipo 1, donde hay una deficiencia de C1INH (85% de los pacientes), y tipo 2, donde existe una proteína disfuncional (15% de los pacientes)

(21, 33). Este déficit enzimático conduce a un aumento de la permeabilidad vascular debido a una activación incontrolada de enzimas de las cascadas del complemento, coagulación, fibrinólisis y los sistemas de cininas, que llevan a la liberación de bradicinina, lo que contribuye a la formación de angioedema (34). Ciertos factores pueden desencadenar los síntomas, como fármacos (estrógenos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), infecciones del tracto respiratorio superior, infección por *Helicobacter pylori*, traumatismos e incluso estrés psíquico (35, 36).

DIAGNÓSTICO

Se establece por sus manifestaciones clínicas, los antecedentes familiares, así como los resultados del laboratorio (disminución del C4 del complemento y del C1INH) y los estudios de genética molecular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la media de edad de comienzo de los síntomas está entre los 8 y los 12 años, el angioedema puede aparecer en el primer año de vida (36). Se caracteriza por recurrentes episodios de angioedemas subcutáneos (extremidades, cara, tronco o genitales) y submucoso (intestinos o laringe) sin urticaria ni prurito. Aunque los edemas se resuelven espontáneamente a los 2-4 días en ausencia de tratamiento, los ataques gastrointestinales con dolor, vómitos y diarrea pueden ser incapacitantes y el edema laríngeo puede causar asfixia, que se considera la causa de muerte de un 20-30% de los pacientes no tratados (36).

TRATAMIENTO

Consiste en la profilaxis a largo y corto plazo (prevención de las crisis agudas de edema previo a manipulación dental, cirugía oral, intubación, etc.) y tratamiento de emergencia de las crisis. Hay que tener en cuenta que generalmente no responde a antihistamínicos, glucocorticoides ni epinefrina.

El número de medicamentos utilizados para la profilaxis (andrógenos atenuados, antifibrinolíticos

y concentrado de C1INH) no ha cambiado durante décadas. Los andrógenos atenuados, como el danazol, corrigen el defecto bioquímico y tienen efecto profiláctico debido a que estimulan la producción del inhibidor en el hígado (el gen normal produce C1INH en cantidad suficiente para regular la activación espontánea de C1). Se pueden utilizar tanto para la profilaxis a corto como a largo plazo, aunque no detienen una crisis establecida. Los antifibrinolíticos, como ácido aminocaproico épsilon y ácido tranexámico, han demostrado actividad como profilácticos y proporcionan cierta inhibición de los ataques agudos, pero están contraindicados en los pacientes con tendencia trombótica. La administración de plasma fresco congelado, que contiene C1INH, se ha utilizado principalmente para el tratamiento de los ataques agudos (36).

La profilaxis a largo plazo raramente es necesaria en niños menores de 6 años porque la frecuencia de los síntomas resulta rara antes de esta edad. Su introducción se recomienda cuando los ataques edematosos son frecuentes (1 o más ataques/mes) o con historia de episodios graves que comprometan su vida. En los pacientes pediátricos se consideran de primera elección los agentes antifibrinolíticos por el menor número y gravedad de los efectos secundarios, principalmente el ácido tranexámico, que es mejor tolerado gastrointestinalmente que el ϵ -aminocaproico. En caso de no funcionar, es de segunda elección el concentrado C1INH, y en caso de no funcionamiento de ninguno de ellos, los antiandrógenos, aunque deben usarse con precaución por sus potenciales efectos en el crecimiento, la virilización y los desórdenes del comportamiento durante la infancia y por las irregularidades en la menstruación y la elevación de las transaminasas durante la adolescencia (37, 38).

La profilaxis a corto plazo con antifibrinolíticos y andrógenos atenuados puede aportar una protección adecuada. Sin embargo la profilaxis con concentrado de C1INH 1 hora antes de la intervención es la opción más segura en pa-

TRATAMIENTO		DOSIS EN PEDIATRÍA
Profilaxis a largo plazo	Agentes antifibrinolíticos	Ácido tranexámico 20-40 mg/kg/24 horas v.o. dividido en 2-3 tomas (máximo de 3 g/día)
	Concentrado C1INH Andrógenos atenuados	10-20 U/kg (500 U < 50 kg; 1.000 U > 50 kg) Danazol 2,5 mg/kg/24 horas v.o.; 50-200 mg/24 horas en días alternos o 2 veces/semana
Profilaxis a corto plazo	Concentrado C1INH	10-20 U/kg (500 U < 50 kg; 1.000 U > 50 kg) 1-24 horas antes de la intervención
	Plasma fresco congelado Antifibrinolíticos	10 ml/kg 1-24 horas i.v. antes de la intervención Ácido tranexámico 20-24 kg/24 horas i.v./v.o. durante las 48 horas previas o posteriores
	Andrógenos atenuados	Danazol 5 mg/kg/24 horas v.o. durante los 5 días previos y los 2 posteriores

Tabla 2. *Profilaxis del angioedema hereditario (AEH)*

cientes con historia de ataques graves. El plasma fresco congelado supone una opción razonable si el concentrado C1INH no está disponible (tabla 2) (36).

Existen tres posibilidades de tratamiento de los ataques agudos: concentrados de C1INH, ecalantida (inhibidor de la kalicreína plasmática, sólo disponible en EE. UU.) e icatibant (antagonista de los receptores B₂ de bradicininas, sólo disponible en la UE).

Los concentrados de C1INH han demostrado su eficacia en el tratamiento de los ataques agudos a una dosis de 10-20 U/kg porque mitigan los síntomas en 30-60 minutos y los eliminan completamente en 24-28 horas (38). Actualmente se recomienda su administración en niños con ataques graves (edema laríngeo y en cara, cuello o labios, ataque gastrointestinal o edema grave de las extremidades y el tronco). En los ataques leves se aconseja la medicación utilizada para la profilaxis a largo plazo al doble de dosis hasta que el paciente se encuentre asintomático durante 48 horas (36).

La ecalantida bloquea la producción de bradicinina inhibiendo la kalicreína plasmática. Tiene menos experiencia de uso en la población pediátrica que los preparados de C1INH y provoca reacciones anafilácticas en un

2,7% de los pacientes. El icatibant es un antagonista altamente específico de los receptores B₂ de bradicininas. Tras su administración subcutánea se observan reacciones urticariales, eritema y dolor en el lugar de la inyección, aunque todos los síntomas se resuelven espontáneamente (39). En la mayoría de los casos una sola inyección basta para el tratamiento de una crisis; en caso de alivio insuficiente o reaparición de los síntomas, se puede administrar una segunda inyección después de 6 horas (con un máximo de tres en 24 horas) (40).

No hay experiencia de uso de estos dos innovadores tratamientos en la población pediátrica, que difieren en dosis, mecanismo de acción y proceso de fabricación que las alternativas. La introducción de estos nuevos tratamientos de administración subcutánea y efecto inmediato se espera que sea beneficiosa en niños (38).

Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Los lisosomas son órganos subcelulares cuyo contenido de hidrolasas específicas permite el procesamiento o la degradación dirigidos de proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos. Hay más de 30 enfermedades por almacenamiento lisosómico, que se han clasificado basándose en el material almacenado (ta-

TRASTORNO	DÉFICIT ENZIMÁTICO	MATERIAL ALMACENADO	TRATAMIENTO ESPECÍFICO
Glucoesfingolipidosis neutras			
Enfermedad de Fabry (EF)	Galactosidasa α	Globotriaosilceramida (Gb-3)	α galactosidasa A
Enfermedad de Gaucher	Glucosidasa β ácida	Glucosilceramida	Imiglucerasa, velaglucerasa, taliglucerasa y miglustat (adultos)
Enfermedad de Niemann-Pick A/B	Esfingomielinasa	Esfingomielina	No
Mucopolisacaridosis			
Tipo I	α -L-iduronidasa	Heparán sulfato y dermatán sulfato	Laronidasa
Tipo II	Iduronato-2-sulfatasa		Idursulfasa
Tipo VI	Arilsulfatasa B	Dermatán-sulfato y condroitín-sulfato	Galsulfasa
Gangliosidosis			
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa β A	Gangliósidos GM2	No
Enfermedad de Sandhoff	Hexosaminidasas β A/B	Gangliósidos GM2	No
Leucodistrofias			
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Galactosilceramida y galactosilesfingosina	No
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Sulfato de cerebrósido	No
Déficit múltiple de sulfatasa	Arilsulfatasas	Sulfátidos y mucopolisacáridos	No

 Tabla 3. *Enfermedades por almacenamiento lisosómico más importantes*

bla 3). Aquí se revisan los trastornos más preponderantes que tienen tratamiento farmacológico.

ENFERMEDAD DE FABRY

Es un trastorno ligado al cromosoma X que resulta de mutaciones en el gen de la galactosidasa α . Las mujeres desarrollan diversas manifestaciones de la enfermedad según el número y la distribución de cromosomas X no defectuosos que hayan resultado inactivados. La prevalencia estimada en varones hemocigotos es de 1/40.000.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se manifiesta con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacidades corneales y del cristali-

no, acroparestesias (afectación neuropática en forma de dolor crónico en pies y manos, asociado o no a crisis agudas de dolor, llamadas "crisis de Fabry") y lesión de vasos pequeños de riñón, corazón y cerebro. Hasta el 70% de las mujeres heterocigotas tiene manifestaciones clínicas del SNC y del corazón, pero no suele desarrollar insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

Como medidas generales la carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina y fenitoína son tratamientos clásicos utilizados para el control del dolor neuropático y la metoclopramida para los síntomas gastrointestinales (41). El tratamiento sustitutivo enzimático (TSE) con α -galactosidasa A depura los lípidos almacenados en diversos tejidos, en

particular en las células de los endotelios vasculares renal, cardíaco y cutáneo. Desde 2001 se dispone de dos enzimas humanas recombinantes, la agalsidasa α , producida a partir de fibroblastos humanos, y la β , producida a partir de células de ovario de hámster chino. La primera se prescribe a dosis de 0,2 mg/kg y la segunda de 1 mg/kg, ambas en infusión i.v. c/14 días (9). La experiencia en niños menores de 6 años con la primera y de 7 con la segunda es limitada, por lo que no puede recomendarse ninguna pauta de administración ni régimen de dosificación en este grupo; en niños mayores de esa edad se recomienda la misma pauta que en el adulto. Ambos productos son eficaces tanto en la mejoría de los síntomas más debilitantes para la calidad de vida de estos pacientes como en los que afectan de forma importante a la morbimortalidad (lesión renal y cardíaca) y favorecen la estabilización de la progresión de la enfermedad debido a que reducen los depósitos tisulares de Gb-3. El fundamento del TSE es restaurar la actividad enzimática hasta un nivel suficiente para eliminar el sustrato acumulado en los tejidos de los órganos previniendo, estabilizando o revirtiendo así el declive progresivo en la función de esos órganos antes de que se produzcan daños irreversibles como los que ocurren a nivel renal, por lo que debe aplicarse a fases precoces de la enfermedad (41-44).

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto en la actividad de la glucosidasa β ácida que descompone la glucosilceramida, un componente fundamental de la estructura lipídica de las membranas celulares, en glucosa y ceramida. La acumulación de grandes cantidades de este sustrato dentro de los lisosomas de los macrófagos (denominados "células de Gaucher") da lugar a una patología secundaria generalizada por la localización de estas células en hígado, bazo y médula ósea y, ocasionalmente, en pulmón, riñón e intestino. La frecuencia de la enfermedad varía entre 1/1.000 en judíos asquenazí y menos de 1/100.000 en otros grupos étnicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las variantes de la enfermedad se clasifican basándose en la ausencia o presencia y gravedad de la afección neuropática:

- Enfermedad de Gaucher (EG) tipo 1: trastorno no neuropático con afección visceral lenta o rápidamente progresiva. Los pacientes más jóvenes tienen hepatoesplenomegalia y hematocitopenias más acentuadas, mientras que en el grupo de mayor edad es mayor la tendencia a la enfermedad ósea crónica.
- EG tipo 2: trastorno grave del SNC que provoca la muerte hacia los 2 años de edad.
- EG tipo 3 o neuropática crónica: puede presentarse en los primeros años de la infancia como la variante de tipo 1 pero con afección del SNC de avance lento o no progresivo, aparecer durante la adolescencia como demencia o hacerlo al principio de la edad adulta con convulsiones mioclónicas incontrolables y rápidamente progresivas y afección visceral leve.

TRATAMIENTO

El sintomático de las citopenias sanguíneas y las operaciones de restitución de las articulaciones sigue teniendo una función importante. El tratamiento de restitución hormonal disminuye la magnitud de la enfermedad ósea, pero no la elimina.

Sin embargo, en la actualidad el TSE es de elección para los pacientes gravemente afectados, pues disminuye la hepatoesplenomegalia y mejora la afección de la médula ósea y los problemas hematológicos con eficacia y seguridad. Algunos inconvenientes son su administración intravenosa y que no mejora las alteraciones neurológicas, ya que al ser proteínas no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) (45). La imiglucerasa es una forma modificada de la β -glucosidasa ácida humana producida a partir de células de ovario de hámster chino con modificación en la manosa dirigida a macrófagos. Está indicada en las variantes 1 o 3 que presentan

manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad. Las dosis deben ajustarse individualmente. Como norma general las iniciales de 60 U/kg c/2 semanas han conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado en todos los grupos de edad, sobre todo en los pacientes más jóvenes (46). La administración de dosis más bajas (15 U/kg c/2 semanas) ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos (9). Han aparecido en el mercado recientemente dos medicamentos biosimilares, la velaglucerasa α , producida a partir de fibroblastos humanos (indicada como TSE a largo plazo en la EG de tipo 1 con la misma pauta posológica que la imiglucerasa) (9), y la taliglucerasa α , producida como una glicoproteína recombinante expresada en células de plantas genéticamente modificadas (45). La primera se ha comercializado recientemente en nuestro país y se puede disponer de la taliglucerasa a través de su solicitud mediante la AEMPS como medicamento extranjero. El miglustat es un tratamiento oral indicado en pacientes adultos con EG de tipo 1 leve o moderado (9).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I

Es una enfermedad metabólica lisosomal producida por el déficit de α -L-iduronidasa, enzima encargada de la degradación de algunos glucosaminoglicanos (GAG), como el heparán sulfato y el dermatán sulfato. Esta enzima se encuentra en el gen IDUA, localizado en el cromosoma 4 (*locus* 4p16.3) (47, 48), y su transmisión se produce a través de un patrón autosómico recesivo. Las mutaciones de la enzima que más se han relacionado con esta patología son p.Trp402X y p.Gln70X (48), responsables de una actividad alterada de la misma. Según la actividad residual de la enzima se pueden distinguir tres subtipos, conocidos como "síndrome de Hurler", "síndrome de Scheie" y "síndrome de Hurler-Scheie", distintos en la gravedad clínica pero indistinguibles bioquímicamente (49). La prevalencia de esta enferme-

dad es de 1/100.000 para la forma grave (el 80% de todas las mucopolisacaridosis tipo I [MSP I]) y de 1/500.000 para las formas leves. La supervivencia de estos pacientes roza los 10 años de edad si no se administra ningún tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La acumulación del heparán sulfato y dermatán sulfato en las diversas células y los tejidos del organismo da lugar a una patología crónica y progresiva (50) que cursa con manifestaciones multisistémicas, las más graves en sistema cardiovascular, huesos e intelecto. La expresión en el sistema cardiovascular afecta principalmente a los pacientes con la forma grave, que presentan una gran afectación de las válvulas cardíacas que puede dar lugar a miocardiopatía, arritmias y afectación coronaria e incluso la muerte. Las manifestaciones óseas tienen un inicio precoz; se observan disostosis múltiples, sobre todo en caderas y costillas. La detención del crecimiento ocurre alrededor de los 3 años, con deformaciones en la columna que pueden llegar a provocar una mielopatía cervical. Los huesos largos están acortados y la artrosis y la rigidez de las articulaciones son universales en estos pacientes. La inteligencia se encuentra muy afectada en la enfermedad grave pero es poco notable en los pacientes con el subtipo leve. Otras manifestaciones características son la pérdida de audición y la afectación de la orofaringe, lo que contribuye a la aparición habitual de apnea del sueño. Son bastante frecuentes la hipertrícosis, la opacidad corneal, la hepatoesplenomegalia y la hidrocefalia (47).

DIAGNÓSTICO

La principal edad de diagnóstico de la MSP I corresponde a los 9 meses y la mayoría de los niños que sufren esta patología está diagnosticada antes de los 18 meses de edad. El diagnóstico de todas las MSP se realiza mediante pruebas específicas para la detección de las diversas manifestaciones clínicas y la medición de las concentraciones de GAG en la orina (48).

TRATAMIENTO

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), sea de médula ósea, sea de células de cordón umbilical, permite introducir enzimas con actividad normal en el paciente receptor que, gracias a los macrófagos, llegan a los lugares de depósito de los GAG. Este tratamiento, aunque no es curativo, permite modificar la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia en algunos niños. El éxito de esta técnica depende de la gravedad de la enfermedad y de la edad del niño en el momento del trasplante; se logra un gran éxito si se realiza antes de los 2 años (51). La TES resulta muy efectiva cuando se comienza en el inicio de la enfermedad. La administración de laronidasa a 100 UI/kg i.v. durante 4 horas/semana permite una disminución muy importante de las manifestaciones clínicas no centrales, ya que este fármaco no es capaz de atravesar la BHE. Requiere premedicación con antihistamínicos y antiinflamatorios. No se han observado efectos secundarios importantes, salvo la aparición de anticuerpos anti-IgG (47).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II (ENFERMEDAD DE HUNTER)

Es una enfermedad lisosomal provocada por un déficit de la enzima iduronato-2-sulfatasa que da lugar a la acumulación de los GAG dermatán sulfato y heparán sulfato. El déficit de esta enzima está producido por mutaciones en el gen *IDS* causadas por deleciones parciales o completas del gen, recombinaciones o mutaciones dentro del mismo, lo que da lugar a diferentes grados de actividad enzimática que causan los distintos fenotipos de la enfermedad. De esta forma la mutación c.1122C>T está asociada a un fenotipo atenuado (52), mientras que la deleción total del gen se asocia a un fenotipo grave, que cursa con afectación central (53). La transmisión de la enfermedad se produce ligada al cromosoma X, por lo que sólo la sufren los varones y las mujeres son portadoras. La prevalencia de mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) se encuentra entre 1/100.000 y 1/170.000

nacimientos de varones (54). La supervivencia para los pacientes está en torno a la primera o segunda décadas de la vida para las formas graves y el principio de la edad adulta para las leves (55).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Destacan las afectaciones neurológica, cardíaca y respiratoria. La primera es más predominante en la forma grave y da lugar a un deterioro cognitivo progresivo. En la forma leve la función cognitiva apenas se ve afectada, aunque, al igual que en la grave, existen graves alteraciones en el comportamiento (53). Las manifestaciones en el sistema cardiovascular se deben principalmente a que el corazón es anormal en la mayoría de estos niños, lo que resulta la principal causa de morbimortalidad. Las infecciones del tracto respiratorio superior constituyen el primer hallazgo en las MPS II. La acumulación de GAG provoca engrosamiento de la lengua y estrechamiento de la laringe, lo que da lugar a dificultades respiratorias que pueden provocar apnea del sueño y requerir traqueotomía. Hay que destacar también las afectaciones óseas, principalmente las causadas en las articulaciones, que producen unas contracturas en las falanges muy típicas de estos pacientes, así como el síndrome del túnel carpiano, el retraso en el crecimiento y la macrocefalia (55).

TRATAMIENTO

El de las manifestaciones clínicas es fundamentalmente sintomático. En los últimos años se ha comercializado la idursulfasa, enzima recombinante de la iduronato-2-sulfatasa, únicamente aprobada para pacientes mayores de 5 años y sin afectación comprometida del sistema respiratorio ni del SNC, ya que no atraviesa la BHE. La administración de idursulfasa es de 0,5 mg/kg mediante perfusión i.v. de 3 horas/semana. Se han descrito reacciones anafilácticas y otras relacionadas con la infusión que se pueden reducir con premedicación habitual. El TPH en estos pacientes es muy controvertido (56).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI O SÍNDROME DE MAROTEAUX-LAMY

Es una patología autosómica recesiva causada por el acúmulo en los lisosomas de los GAG dermatán sulfato y condroitina sulfato debido al déficit de la de enzima arilsulfatasa B (o *N*-acetilgalactosamina 4-sulfatasa). El gen que codifica esta enzima está situado en el cromosoma 5 (5q13-5q14) y las mutaciones en este cromosoma son responsables de una actividad enzimática ausente o disminuida. Según la actividad enzimática residual, se pueden diferenciar las (mucopolisacaridosis tipo VI (MPS VI) de evolución rápida y lenta, alcanzándose una supervivencia de 10-20 años en la forma rápida y superior a 30 años en la lenta. La prevalencia de esta enfermedad se sitúa alrededor de 1/43.200 y 1/150.000 nacimientos vivos (57).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son multisistémicas y progresivas, aunque se presentan en diferente grado de gravedad según la velocidad de evolución de la patología. Son características comunes a todos los pacientes baja estatura, dificultades en el movimiento, rigidez en las articulaciones, síndrome del túnel carpiano, opacidad corneal, compromiso de la función pulmonar y afectación cardíaca, que es la principal causa de muerte. En los pacientes con evolución rápida el crecimiento comienza a detenerse al año de edad y se anula entre los 3 y los 4 años, a la vez que pierde la movilidad (sobre los 10 años). Además presentan disostosis múltiple, destacando la desviación de la columna vertebral, que causa compresión medular con riesgo de parálisis, y la deformación de la cadera. Las manifestaciones más graves en la patología de evolución rápida son el compromiso pulmonar, producido por un estrechamiento del diámetro de los bronquios que da lugar a enfermedad pulmonar obstructiva, y la afectación cardíaca, que comienza en forma de valvulopatía y suele terminar en fallo cardíaco. En los pacientes de evolución lenta la enfermedad se hace evidente rozando la edad adulta debido a que los niveles acumula-

dos de GAG son menores, por lo que las manifestaciones clínicas resultan más leves. Todas las manifestaciones de la forma rápida están presentes, pero de forma más atenuada. En los pacientes con MPS VI la función cognitiva no se ve afectada (58).

TRATAMIENTO

Dentro del tratamiento de esta patología se contempla el TPH y la TES. En los últimos años se está estudiando la combinación de ambos. El TPH no se ha aplicado mucho en estos pacientes debido a los numerosos inconvenientes que conlleva, aunque en los casos en los que se ha hecho los resultados han sido buenos (67% de éxito). La TES se basa en la administración de galsulfasa a dosis de 1 mg/kg mediante una perfusión i.v. por vía central durante 4 horas, suministrando premedicación habitual. Este tratamiento, que goza de buen perfil de seguridad, permite una disminución en la progresión de la enfermedad y la mejora de los síntomas clínicos, excepto en ojos y articulaciones, donde la enzima no es capaz de llegar, como tampoco al SNC (57, 58).

Atención farmacéutica en las enfermedades raras

El papel del farmacéutico es indispensable para los pacientes que padecen ER ya que, como se ha reflejado a lo largo de todo el capítulo, uno de los principales problemas de estos pacientes es la dificultad de tratamiento, no sólo por la escasez de medicamentos destinados a ellos, sino también por la dificultad para conseguirlos. Esta tarea resulta especialmente importante cuando el paciente del que se trata es un niño, pues muchos de los medicamentos no están autorizados en pediatría, hay muy pocos estudios en este grupo de pacientes y las dosis comercializadas no permiten su administración directa, por lo que se necesita en muchas ocasiones la preparación de fórmulas magistrales para su tratamiento.

Se pueden clasificar en cuatro grupos las diferentes formas de obtención de un medicamento huérfano:

- **Medicamentos de uso hospitalario:** son los medicamentos huérfanos que están autorizados en España para el tratamiento de una ER y que se dispensan a través de las farmacias de los hospitales.
- **Medicamentos extranjeros:** son medicamentos huérfanos que están autorizados y comercializados en otro país para el tratamiento de una ER pero que no están disponibles en España. La autorización de uso y la dispensación se hace a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- **Medicamentos en situaciones especiales:** este caso ocurre cuando el medicamento que se necesita no está autorizado para la enfermedad que se quiere tratar o cuando aún no se ha autorizado pero se encuentra en fases avanzadas de investigación. Si el medicamento está autorizado para otro fin, su obtención para la ER o cualquier otra patología no autorizada se realiza a través de los servicios de farmacia de hospital mediante un informe sobre su aplicación en la enfermedad de la que se trate, con el que la Dirección del hospital correspondiente autorizará o no su uso en dichas condiciones. En el caso de medicamentos en fase de investigación la autorización de uso la concede la AEMPS.
- **Formulación magistral:** consiste en la elaboración por parte de un farmacéutico de ciertas dosis de medicamentos o formas farmacéuticas no comercializadas. Tiene gran importancia en el tratamiento de pacientes con ER, donde alrededor del 50% corresponde a pacientes pediátricos, por lo que el farmacéutico tiene que adaptar el medicamento a las necesidades del niño, sea en composición, dosis, propiedades organolépticas o forma farmacéutica.

Debido a las características de estos medicamentos, sobre todo de los medicamentos extranjeros y de las fórmulas magistrales, la información al paciente sobre ellos (posología, modo de conservación, posibles efectos adversos, interacciones, etc.) constituye otro aspecto

donde el farmacéutico desempeña un papel fundamental, ya que estos medicamentos no incluyen información al paciente o prospecto y, si lo hacen, suele estar en otro idioma o no adaptado a las condiciones para las que las va a usar el paciente. Además, algunos de estos tratamientos son de administración intravenosa y gracias a la educación por parte de todos los profesionales sanitarios es posible su administración en el domicilio, lo que mejora enormemente la calidad de vida de estos pacientes.

Por otro lado, la cronicidad de este tipo de patologías y por consiguiente la prolongación del tratamiento durante toda su vida hace imprescindible la explicación tanto a la familia como al enfermo de la trascendencia de la medicación. Un seguimiento frecuente reforzando ese hecho en cada visita a la farmacia del hospital resulta fundamental a todas las edades, sobre todo en los jóvenes o adolescentes por el riesgo de incumplimiento.

Por último, la adquisición de estos medicamentos por los servicios de farmacia hospitalaria hace imprescindible una buena gestión de los recursos debido al elevado coste de muchas de estas especialidades y a la actuación en situación de desabastecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Gallego-Lago V.** *Perspectivas y oportunidades de atención farmacéutica: medicamentos huérfanos.* CombinoPharm-SEFH. Eds. Mayo, 2003.
2. **Reglamento (CE) n.º 141/2000, del Parlamento Europeo y del Consejo, del 16 de diciembre de 1999.** DOCE L18 del 22 de enero de 2000, sobre medicamentos huérfanos.
3. **Reglamento (CE) n.º 847/2000, de la Comisión, del 27 de abril.** DOCE L103 del 28 de abril, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y definición de los conceptos "medicamento similar" y "superioridad clínica".
4. **García-Sánchez I, Páez Muñoz E.** *La estrategia global comunitaria para enfermedades raras 2008-2011.* Observatorio de Salud en Europa de la Escuela Andalu-

za de Salud Pública, Granada; Informe Estratégico "La UE y el SSPA N.º 2-2009".

5. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

6. Estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud. En: *Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Junio de 2009.*

7. Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. *Biologics.* 2010; 4: 51-60.

8. Goudemand J. Hereditary thrombophilia due to congenital protein C deficiency. 2009. [Consultado el 28 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.orpha.net>.

9. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. [Internet]. [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/con-saem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

10. Hoff WG, Ledermann SE, Waldron M, Trompeter RS. Early-onset chronic renal failure as a presentation of infantile nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9: 483-4.

11. Puentes R, Ibáñez S, Solar E, Valenzuela A, Aracena M. Cistinosis nefropática infantil. *Rev Chil Pediatr.* 2000; 71: 122-7.

12. McDowell GA, Gahl WA, Stephenson LA, Schneider JA, Weissenbach J, Polymeropoulos MH, et al. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet.* 1995; 10: 246-8.

13. Romero E, Del Campo AB, Esteban R, Perán F. Colaboración interdisciplinaria en el diagnóstico y tratamiento de cistinosis nefropática. *Nefrología.* 2007; 27: 384.

14. Pintos G. Cistinosis: desde los cristales de cistina a la cistinosis. *Nefrología.* 2003; 23 Suppl 1: S60-70.

15. Frauca E, de la Vega A. Colestasis en el lactante. *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría.* [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>.

16. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 28.

17. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familiar intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 1.

18. Zubillaga DM, Blázquez CI, Mendoza BH, Fernández CR, Armentia SLL. Síndrome de Alagille y trasplante hepático. *Bol Pediatr.* 2008; 48: 276-8.

19. Navas V, Blasco J, Sierra C. Manejo del niño con hepatopatía crónica. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHP-AEP.* [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/hepatopatia.pdf>.

20. Español T, Marco T, Hernández M. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protocolos de Inmunología Clínica y Alergología. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría.* [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-inmunologia-clinica-y-alergologia>.

21. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. (eds.). Principios de medicina interna. Harrison. 16.ª ed. Madrid: S.A. McGraw-Hill/Interamericana de España; 2005.

22. Jara Vega P, Hierro Llanillo L. La enfermedad de Wilson: formas de presentación en la infancia. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29: 560-7.

23. Wiggelinkhuizen M, Tilanus M, Bollen C, Houwen R. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 947-58.

24. Brewer G. Novel therapeutic approaches to the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7: 317-24.

25. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet.* 2007; 369: 397-408.

26. Pabón V, Dumortier J, Gincul R, Baulieux J, Ducerf C, Trépo C, et al. Long-term results of liver transplantation for Wilson's disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008; 32: 378-81.

27. Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 1129-38.

28. Horcada Rubio ML, Delgado Beltrán C, Armas Ramírez C. Trastornos autoinflamatorios: un nuevo concepto en síndromes de fiebre recurrente hereditaria. *An Med Interna.* 2004; 21: 143-7.

29. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13: 493-504.

30. Hancock EC, Cross HHJ. Tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus 2009. N.º 3. Update Software: Oxford.* (Traducida de *The Cochrane Library, 2009 Issue 3. Art n.º CD003277. John Wiley & Sons: Chichester, UK*). Disponible en: <http://www.update-software.com>.

31. Wisniewski CS. Rufinamide: A new antiepileptic medication for the treatment of seizures associated with

Lennox-Gastaut syndrome. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 658-67.

32. Ferrie CD. Rufinamide: a new antiepileptic drug treatment for LennoxGastaut syndrome. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10: 851-60.

33. Sheffer AL. Hereditary angioedema: optimal therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 756-7.

34. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 941-7.

35. Nso Roca AP, Mora MF, De Murcia Lemauiel S, González de Dios J. Angioedema hereditario: una entidad a recordar. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71: 376-7.

36. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics.* 2007; 120: 713-22.

37. Pedraz J, Dauden E, García-Díez A. Manejo práctico del déficit de C1 inhibidor. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98: 240-9.

38. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6: 18.

39. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1497-1503.

40. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6: 24.

41. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30.

2. Calvo JAH. Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología.* 2008; 1: 13-9.

43. Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ, Barba Romero MÁ. Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática. *Med Clin (Barc).* 2006; 127: 481-4.

44. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figueroa LE, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med.* 2010; 12: 713-20.

45. Cox TM. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics.* 2010; 4: 299-313.

46. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease de-

velops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis.* 2011; 46: 66-72.

47. Lorne A, Clarke M. Mucopolysaccharidosis Type I. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR (eds.). University of Washington: GeneReviews Seattle (WA); 1993. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Bookshelf ID: NBK1116 PMID: 20301295.

48. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009; 123: 19.

49. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004; 144 Suppl 5: S27-34.

50. Morell NA, Masip TC, Serra JD. Mucopolisaccharidosis tipo I: evolución clínica de 2 pacientes tras 30 meses de tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65: 241-5.

51. Tolar J, Park IH, Xia L, Lees CJ, Peacock B, Webber B, et al. Hematopoietic differentiation of induced pluripotent stem cells from patients with mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome). *Blood.* 2011; 117: 839.

52. Muenzer J, Beck M, Eng C, Escolar M, Giugliani R, Guffon N, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics.* 2009; 124: 1228-39.

53. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* 2008; 10: 508-16.

54. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 1011-7.

55. Maurizio Scarpa M. Mucopolysaccharidosis type II. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al (eds.). University of Washington: GeneReviews Seattle (WA); 1993. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Bookshelf ID: NBK1116 PMID: 20301295.

56. Araya K, Sakai N, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Hashii Y, et al. Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2009; 98: 255-63.

57. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 5.

58. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007; 120: 405-18.

30

ASPECTOS LEGALES DEL USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

Seguridad asociada al uso de fármacos en niños	621	Repaso a la bibliografía: los "usos compasivos" en números	630
Marco legislativo	623	Papel del farmacéutico pediátrico en la investigación y el uso compasivo de fármacos	632
Reglamento pediátrico	624	Bibliografía	633
Evolución conceptual: del "uso compasivo" al "uso en condiciones diferentes a las autorizadas"	626		

SEGURIDAD ASOCIADA AL USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS

El crecimiento y desarrollo constantes en la edad pediátrica marcan las especiales características que tiene el uso de fármacos en los niños (1):

- Los medicamentos pueden alterar, detener y/o retrasar el crecimiento en la infancia.
- Los rápidos cambios de masa, forma y composición corporales constituyen un desafío para conseguir la dosificación adecuada.
- Existen pocos o muy limitados datos sobre reacciones adversas a medicamentos extraídos de ensayos clínicos bien diseñados realizados en niños. Además, es muy frecuente que los datos de seguridad se extrapolen de estudios cuyo objetivo primario es obtener datos de eficacia, por lo que sus tamaños muestrales no resultan suficientes para la detección de efectos adversos con bajas incidencias, por debajo de 1/10.000 (2). En muchas ocasiones estas reacciones adversas se consideran infracuantificadas por su difícil captura debido a que en las edades más precoces se debe interpretar su aparición exclusivamente por el lenguaje gestual.

- Ciertas reacciones adversas sólo se observan en la infancia por la maduración, el crecimiento y el desarrollo de los niños. Así, las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas marcan que los desórdenes sean cualitativa y cuantitativamente diferentes de los equivalentes en adultos, lo que puede afectar tanto al beneficio como al riesgo del empleo de los fármacos, con una repercusión final en el balance beneficio/riesgo que en muchos casos puede inclinarse hacia la no utilización de un medicamento en este grupo poblacional. Incluso cabe considerar la especial sensibilidad que presentan los niños por el uso de determinados excipientes.

Hay reacciones adversas con largos períodos de latencia para cuya detección se precisan tiempos de seguimiento muy prolongados (las relacionadas con problemas musculoesqueléticos, del comportamiento, del aparato reproductor, del sistema inmune o con la madurez intelectual) (3). Por otro lado, es preciso conocer que muchos fármacos pueden provocar la aparición de efectos permanentes cuando se emplean durante la denominada "ventana crítica", en el período gestacional. Por último, hay que considerar que los pacientes crónicos tienen mayor probabilidad de sufrir efectos per-

manentes por los tratamientos de larga duración.

La mayor parte de los efectos adversos asociados al uso de fármacos, observados en estudios prospectivos, afecta fundamentalmente a la piel (rash y urticaria) y al sistema gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos), pero también pueden observarse reacciones sistémicas y otras asociadas con el SNC (1).

Los fármacos más relacionados con la aparición de efectos adversos son los utilizados comúnmente en los pacientes más jóvenes, como vacunas, antibióticos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y productos específicos para procesos catarrales y algunos fármacos para tratar patologías relacionadas con el tracto gastrointestinal y el metabolismo (1).

Los estudios publicados sobre la prevalencia de acontecimientos adversos relacionados con medicamentos (AAM) en la población pediátrica son escasos y con una metodología de detección y definición muy diversa, por lo que los resultados son muy dispares y en muchas ocasiones están infravalorados. Un estudio diseñado para el desarrollo de una herramienta eficaz para la detección de AAM en hospitales pediátricos concluyó que se pueden llegar a producir hasta en un 9,5-11% de los pacientes ingresados, siendo un 22% prevenible (4) y un 12% potencialmente letal (5).

Todo lo anterior hace que sean varias las complicaciones que pueda presentar el uso de fármacos en la edad pediátrica y neonatal que no se pueden obviar:

- Los medicamentos se utilizan en unas condiciones distintas a aquellas para las que fueron inicialmente autorizados en porcentajes que rondan el 50% en la pediatría general, aunque se pueden alcanzar porcentajes hasta del 90% en el área neonatal. Este empleo no autorizado se ha visto que se asocia a la aparición de una mayor tasa de errores en su utilización (6).

- No existe información adecuada respecto a su uso en pediatría ni en las fichas técnicas ni en los prospectos.
- No hay formulaciones galénicas apropiadas para la población pediátrica.
- No existen datos pediátricos respecto a farmacocinética, eficacia y seguridad fundamental en neonatos y niños, pues la población pediátrica resulta especialmente sensible.

Las barreras que han impedido que hasta la fecha se haya llevado a cabo una labor apropiada de investigación sobre el desarrollo de fármacos para pediatría son bien conocidas; entre ellas se encuentran: el coste de realización de los estudios correspondientes, muy elevado teniendo en cuenta el tamaño limitado del mercado al que irán dirigidos esos fármacos, lo cual implica que las compañías farmacéuticas nunca obtienen un retorno de lo invertido; las dificultades para el diseño de los ensayos, como el reducido número de pacientes pediátricos que cumplan los criterios de inclusión y la ausencia de controles adecuados para cada grupo de edad; el tiempo necesario para completar los períodos de estudio contemplados en los protocolos para niños, muy superiores a los de los adultos; los largos procesos de aprobación; los complejos y específicos aspectos éticos que rodean toda investigación en niños; y lograr la obtención de un consentimiento que contemple el balance beneficio/riesgo en pacientes que no pueden darlo por sí mismos.

De esta manera, los ensayos clínicos en pediatría en muchos casos comienzan varios años después de que se hayan probado en adultos (7). Además, para estos ensayos en la mayor parte de los fármacos que se van a emplear en la edad pediátrica no se han llevado a cabo estudios para la optimización de la dosis que se va a utilizar en los rangos de edad incluidos en esta población. Como consecuencia, las dosis inicialmente empleadas a menudo derivan de la escalada de dosis de adulto y su adaptación

según la respuesta clínica (8, 9). Así, esta situación conlleva el riesgo de encontrarse situaciones de aparición de efectos adversos por sobredosificación o casos de ineficacia por infradosificaciones. Para paliarlo, a medida que ha ido aumentando la experiencia clínica de uso de fármacos en niños, han ido apareciendo guías de dosificación que marcan globalmente las pautas empleadas en muchos territorios.

Cuando estos ensayos se van a poner en marcha, en muchos casos los fármacos ya no están bajo patente y por ello los incentivos que el laboratorio farmacéutico podría recibir han caducado. En cualquier caso, hasta ahora se retrasa el acceso a los medicamentos innovadores en pediatría.

En nuestro medio muchos estudios han descrito la mayor susceptibilidad pediátrica a la aparición de errores (10-13); dentro de la pediatría los neonatos y niños, sobre todo menores de 4-5 años, acumulan un mayor número de errores de medicación respecto al valor esperado de acuerdo con el volumen de utilización de medicamentos (14, 15). Por tanto, los niños constituyen un grupo especialmente vulnerable sobre el que hay que extremar la vigilancia para conseguir los mejores resultados terapéuticos al menor riesgo.

Hasta ahora esta situación se paliaba mediante el empleo de fármacos en régimen de uso compasivo, entendido en ese momento como el "empleo de fármacos, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas por las autoridades sanitarias, cuando el médico, bajo su responsabilidad, considera indispensable su utilización" (16). Sin embargo, dicha situación ha cambiado desde la publicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, que se desarrolla más adelante.

Así, la seguridad en el uso de fármacos en niños es la razón fundamental por la que la legis-

lación ha ido evolucionando y por la que la vigilancia debe ser extrema cuando se trata del empleo de fármacos no indicados en niños.

MARCO LEGISLATIVO

La legislación en materia de investigación y autorización de medicamentos se introdujo para mejorar la seguridad de los humanos que recibían medicinas. Su objetivo, como el de cualquier proceso de autorización, es garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos antes de su comercialización por parte de la industria farmacéutica (17).

Los cambios legislativos tanto en Europa como en EE.UU. se han producido en respuesta a casos graves de toxicidad por fármacos. Dos de ellos afectaron a recién nacidos (uso de cloranfenicol y consiguiente desarrollo del síndrome del bebé gris) (18) y a fetos en proceso de desarrollo (empleo de la talidomida y la subsiguiente focomelia) (19). Todo ello provocó una sensibilización poblacional global sobre el problema de la ausencia de fármacos adecuadamente autorizados para su utilización en niños.

La legislación sobre investigación pediátrica ha ido evolucionando principalmente a lo largo de la última década, tanto en EE.UU. como en Europa. Fue la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Asamblea Mundial de la Salud, órgano supremo de decisión, la que reconoció los riesgos significativos que suponía para la población pediátrica el uso de fármacos no indicados para ella. Dicha Asamblea emitió la resolución WHA60.20 (20), que instaba a los 163 miembros de la OMS al desarrollo de medidas para mejorar la disponibilidad y el acceso de fármacos para niños. En nuestro medio comenzó a regularse en torno a 1997 con la formación de un Comité Europeo para el Registro de Productos Medicinales (CPMP), destinado a la evaluación de fármacos para empleo pediátrico y al desarrollo de la norma que definió inicialmente las condiciones para la realización de ensayos clínicos en niños, así como las necesidades de formulacio-

nes específicas para ellos (21). En 2004 se publicó un Reglamento por el cual se establecieron los incentivos y normas para la investigación de productos medicinales en pediatría (22).

La adopción de la nueva regulación pediátrica implicó varios años de preparación. La discusión sobre los aspectos que debía recoger se basó en la experiencia vivida en EE. UU. tras la implantación de unas medidas similares, aunque no iguales, que tuvo lugar en 1997 y que proveían incentivos por el desarrollo de fármacos para uso pediátrico (23).

En diciembre de 2000 el Parlamento Europeo votó la resolución que verificaba la necesidad de disponer de mejores medicinas para niños en Europa y solicitaba a la Comisión la elaboración de una nueva regulación. Los países miembros consideraron que además esa norma debería tener el más alto rango. Pasados 6 años vio la luz. Desde 2006, con la publicación de este "Reglamento pediátrico", se han producido los mayores avances en la promoción de la investigación en pediatría.

Reglamento pediátrico

Tiene como objetivo facilitar el desarrollo y el acceso a los medicamentos de uso en la población pediátrica, asegurar que los medicamentos utilizados para tratar a la población pediátrica estén sujetos a una investigación ética y de alta calidad y sean autorizados apropiadamente para su empleo en la población pediátrica, estando en todo momento disponible la información relativa al proceso de autorización. Dichos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios ni retrasar la autorización del medicamento para otros grupos de edad de la población (24).

Este Reglamento, que entró en vigor el 26 de enero de 2007, constituye el marco jurídico que ha de permitir aumentar la disponibilidad de medicamentos específicamente diseñados y autorizados para los niños.

Desglosando cada uno de los tres objetivos fundamentales del Reglamento se puede analizar en mayor profundidad las medidas implantadas para lograrlo:

FACILITAR EL DESARROLLO Y EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS DE USO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

De alguna manera esta medida cambia la forma en la que se desarrollaban los fármacos en pediatría hasta la fecha, llevándolo a cabo incluso en subpoblaciones pediátricas más vulnerables y en las que no se habían probado con anterioridad. De hecho, este Reglamento recoge aspectos éticos que constituyen la razón por la que se crea la posibilidad de obtener una dispensa o una prórroga para el desarrollo de una determinada molécula en un grupo de pacientes en los que es o puede ser dañino o no efectivo cuando no es esperable un beneficio en este grupo de pacientes o cuando la patología que hay que tratar no aparece nunca en la infancia.

El primer punto clave para conseguir este objetivo es el contacto prematuro con la compañía farmacéutica en la etapa de desarrollo del fármaco mediante la exigencia de obtención de una autorización del proceso propuesto para el desarrollo de la nueva molécula, es decir, del denominado Plan de Investigación Pediátrica (PIP), que debe garantizar que se obtienen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que ha de autorizarse el uso de un nuevo fármaco en la población pediátrica. Para ello ha de incluir todas las etapas, los plazos y las medidas propuestas para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de la nueva molécula en todas las subpoblaciones. Asimismo, debe incluir las medidas necesarias para adaptar la formulación para su empleo en estos pacientes.

Ha de analizar los PIP un nuevo comité de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), compuesto por expertos de todo el territorio Europeo y denominado "Comité pediátrico" (25), que analiza y da consejo sobre todos los aspectos incluidos en los PIP. Cuando lo considera nece-

sario, este Comité puede exigir modificaciones o solicitar información adicional sobre los PIP y en qué momento deben presentarse dichos datos. En cualquier caso, el Comité, una vez que recibe un PIP, debe considerar si los estudios propuestos van a suponer un beneficio terapéutico para la población pediátrica. Si es así, la aprobación de estos PIP por parte del Comité es requisito indispensable para obtener tanto la autorización de comercialización como la posibilidad de acceder a los beneficios económicos derivados de su desarrollo.

En tercer lugar, teniendo en cuenta que por primera vez los laboratorios farmacéuticos están obligados a investigar sobre el uso de fármacos en pediatría, la regulación incluye un sistema de recompensas e incentivos. Para abarcar todos los medicamentos pediátricos, los divide en tres grupos y sobre todos establece prórrogas en las exclusividades de comercialización de fármacos de acuerdo con el cumplimiento y establecimiento de PIP:

- Medicamentos en desarrollo (todavía no autorizados): se obtienen 6 meses extra del certificado de protección.
- Medicamentos autorizados previamente pero fuera de patente: se habilita un nuevo tipo de autorización de comercialización, denominada genéricamente *Paediatric Use Marketing Authorization* (PUMA), que obliga a la investigación de una determinada indicación exclusivamente para población pediátrica, de acuerdo con un PIP, con el diseño de una formulación específicamente elaborada para su uso en niños. Mediante este nuevo procedimiento se pueden obtener 10 años de patente.
- Medicamentos huérfanos: se obtienen 2 años adicionales de patente.

Además, el Reglamento recoge la provisión para la financiación de los ensayos que hay que realizar en los fármacos fuera de patente debido a que tienen el menor interés comercial para los laboratorios farmacéuticos. Para orientar

el destino de dichos fondos se ha actualizado una lista de prioridades que indica las áreas y los productos que requieren desarrollo pediátrico y pueden recibir financiación por parte de la Comisión Europea. También, a través del Séptimo Programa Marco, incluye en sus líneas prioritarias la posible financiación de proyectos que incluyan ensayos realizados sobre esas moléculas de mayor antigüedad.

INCREMENTAR LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE CALIDAD

Los ensayos clínicos en la población pediátrica requieren experiencia y en ocasiones una metodología específica y unas facilidades especiales, por lo que, en cualquier caso, debe llevarlos a cabo personal experto. Con el fin de alcanzar este segundo objetivo se han implantado dos medidas: la creación de una Red Europea de Investigación Pediátrica y la provisión de fondos con fines de investigación. La EMA es responsable de la creación de esta Red que englobe todas las pequeñas redes, los centros y a los investigadores del área pediátrica. Los objetivos de la Red son coordinar los estudios que se realicen relativos a fármacos pediátricos y crear las competencias a nivel europeo, tanto científicas como administrativas, que eviten la duplicidad de estudios y pruebas en niños. La EMA está apoyando el desarrollo de esta estrategia mediante la provisión de consejo científico gratuito y de herramientas informativas (como el establecimiento de un inventario de necesidades terapéuticas, la información sobre los requerimientos de etiquetado o el establecimiento de una base de datos de acceso libre que incluya todos los ensayos clínicos), promoviendo la monitorización de la seguridad de todos los productos comercializados mediante la obligación de incluir planes de seguimiento a largo plazo de reacciones adversas y el requerimiento de proveer de datos poscomercialización para farmacovigilancia.

AUMENTAR LA TRANSPARENCIA Y LA INFORMACIÓN DISPONIBLE

Para lograr este tercer objetivo una de las medidas consiste en hacer que todos los ensayos

clínicos pediátricos disponibles en la base de datos de ensayos clínicos europea (EudraCT) estén accesibles al público, tanto para consultar el protocolo como la información relativa a los resultados. Además, todas las decisiones sobre aprobaciones o dispensas de los PIP emitidas por el Comité pediátrico se publican en la página web de la EMA. Por último, una vez que se ha obtenido la autorización, los resultados de los estudios pediátricos deben incluirse tanto en la ficha técnica como en el prospecto de los fármacos, tengan o no indicación pediátrica.

Junto con la entrada en vigor del Reglamento han surgido en estos últimos años otras normas importantes, como la Directriz del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, sobre el establecimiento de planes de farmacovigilancia para medicamentos empleados en la población pediátrica antes de su autorización (26), y unas guías publicadas en 2008 sobre el formato y contenido de los PIP (27).

En España la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado unas guías mediante las que se facilitan instrucciones detalladas dirigidas a la industria farmacéutica para la presentación a la Agencia de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimientos distintos al centralizado, esto es, procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado, en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 46 del Reglamento pediátrico (28).

Los efectos de la aparición de esta nueva regulación en cuanto a una mayor disponibilidad de fármacos para la edad pediátrica en Europa son muy deseados (29). Tanto las regulaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) como de la UE requieren que la industria farmacéutica desarrolle y pruebe formulaciones para su uso en niños y adolescentes. Para promover este desarrollo la EMA emitió un "documento de reflexión" (30) titulado "Formulaciones de elección para la población pediátrica" para que sir-

viera de fuente de información mientras se elaboraba una guía directiva con ese mismo fin. Ese documento indica que la disponibilidad de información publicada al respecto es limitada y sugiere que no se conoce en qué medida estos programas de desarrollo farmacéutico se pueden basar en evidencia clínica derivada de la bibliografía disponible (31).

EVOLUCIÓN CONCEPTUAL: DEL "USO COMPASIVO" AL "USO EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS"

El uso no autorizado de fármacos en pediatría siempre ha conllevado un riesgo para los pacientes por la ya comentada ausencia de datos sobre eficacia y seguridad en ellos. Los fármacos empleados siguiendo las especificaciones marcadas por su ficha técnica establecidas en el momento inicial de su autorización de comercialización tienden menos a producir efectos adversos que los fármacos cuyo uso en niños no está autorizado o está prescrito en condiciones diferentes a las marcadas por su ficha técnica (9). La propia EMA lo revisó y concluyó que la utilización de fármacos no aprobados incrementa la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a medicamentos (32).

Sin embargo, dado que el porcentaje de fármacos que no tienen indicación pediátrica es tan amplio (50-90%) y esto afecta aproximadamente al 20% de la población de la UE (en torno a 150 millones de personas menores de 18 años), el uso de fármacos bajo estas circunstancias resulta casi obligado. Es importante que a los niños no se les niegue el acceso a fármacos claramente beneficiosos. No es ni práctico ni apropiado restringir el uso únicamente de fármacos autorizados para este grupo de edad. Los profesionales sanitarios están obligados a tratar a los niños de la mejor manera posible, lo cual invariablemente implica el empleo no autorizado de fármacos o de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas (9).

Hasta ahora se definía el "uso compasivo" como la utilización de medicamentos en indica-

ciones o condiciones de empleo no autorizadas en pediatría. En el ámbito pediátrico este uso era muy amplio y el compasivo la única "vía legal" para emplear ciertos fármacos no autorizados. Así, hasta ahora bajo el epígrafe de "uso compasivo en pediatría" se incluían tres aspectos: la utilización de fármacos en indicaciones no autorizadas, es decir, el uso de ciertos fármacos cuya indicación no estaba autorizada, ni siquiera para la población adulta (uso compasivo por indicación); el empleo de ciertos fármacos en condiciones diferentes a las indicadas en su ficha técnica, es decir, el uso en niños de un fármaco para una indicación autorizada para la población adulta (uso compasivo por grupo de edad); y la utilización, aunque minoritaria, de fármacos en fase de investigación clínica.

Para el empleo de un fármaco en régimen de uso compasivo era preciso contar con el consentimiento informado del paciente o de su tutor legal, así como con un informe clínico justificando la necesidad de su empleo, la

autorización de la Dirección Médica del centro hospitalario y la de la AEMPS.

Sin embargo, recientemente se ha publicado el Real Decreto por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (33), que cambia el enfoque del término "uso compasivo", pues limita el empleo excepcional de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas a la esfera de la práctica clínica y, por tanto, al ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, no requiriéndose una autorización estatal caso por caso. No obstante, reconoce que existen ciertas situaciones en las que es recomendable que la Agencia Española de Medicamento emita una recomendación basada en la evidencia disponible en materia de eficacia y seguridad.

Así, ahora los términos que hay que tener en cuenta son:

- Uso compasivo de medicamentos en investigación: es la utilización de un medicamento

MOTIVO DE LA CONSIDERACIÓN DE USO EN CONDICIONES DISTINTAS DE LAS AUTORIZADAS	EJEMPLO: FÁRMACO	USO NO AUTORIZADO
Indicación	Propranolol Sildenafil	Hemangioma Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía
Dosis	Voriconazol Adrenalina	Dosis por encima de 8 mg/kg/día Dosis superiores a ficha técnica para laringitis
Edad	Linezolid Levetiracetam	MARSA grave en niños Convulsiones neonatales
Vía de administración	Adrenalina Cloruro potásico	Vía inhalatoria para el estridor Vía oral para suplementar potasio
Contraindicaciones	Ciprofloxacino Tetraciclinas	Infecciones graves Infecciones graves
Modificación de las condiciones de uso de un producto autorizado	Hidroxiurea Flecainida	Cápsulas para preparar suspensión oral en tratamiento de drepanocitosis Comprimidos para elaborar suspensión oral
Productos químicos empleados como medicamentos	Benzoato sódico Betaína	Solución para perfusión en tratamiento de hiperamonemias Tratamiento de metabopatías

Tabla 1. *Motivos por los que un fármaco se emplea en condiciones diferentes de las autorizadas*

AUTOR	PAÍS Y AÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	TIPO DE PACIENTES	N.º DE PACIENTES	EDAD	N.º DE PRESCRIPCIONES	% DE USO EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS	% DE PACIENTES CON FÁRMACOS PRESCRITOS EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS
McKinzie et al (37)	EE.UU. 1997	1 mes	Urgencias	359	< 18 años	-	-	43%
Turner et al (38)	Gran Bretaña 1998	13 semanas	Unidades quirúrgicas y médicas	609	4 días-20 años	2.013	25%	36%
Turner et al (9)	Gran Bretaña 1999	13 semanas	Unidades quirúrgicas, médicas, cirugía neonatal, cuidados intensivos cardíacos y pediátricos	1.046	1 día-18 años	4.455	35%	48%
Turner (39)	Australia 1999	5 semanas	Unidades quirúrgicas y generales	200	49 días-18 años	735	16%	36%
Gavrilov et al (40)	Israel 2000	2 meses	Pacientes ambulantes	132	1 mes-18 años	222	34%	42%
Comroy y Peden (41)	Gran Bretaña 2001	4 semanas	Unidades de cuidados agudos médicos y quirúrgicos	-	-	715	33%	-
Jong et al (42)	Holanda 2002	5 semanas	Unidades de cuidados intensivos pediátricos, neonatales y quirúrgicos	237	0-17 años	2.139	66%	92%
Pandolfini et al (43)	Italia 2002	12 semanas	Unidades de pediatría general de varios centros	1.461	1 mes-14 años	4.265	62%	89%
Jong et al (44)	Holanda 2002	5 meses	Neonatología y pediatría general	293	0-17 años	1.017	72%	92%
Comroy et al (45)	Gran Bretaña 2003	4 semanas	Oncología pediátrica	51	7 meses-16 años	569	45%	100%
Dick et al (46)	Gran Bretaña 2003	> 6 meses	Gastroenterología	308	20 días-17 años	777	49%	-
Neubert et al (47)	Alemania 2004	> 8 meses	Unidad de aislamiento	178	5 días-17 años	740	30%	52%
Serreau et al (48)	Francia 2004	6 meses	Psiquiatría	162	3-15 años	295	48%	-
Eliand y Knight (49)	EE.UU. 2006	6 meses	Pediatría general	403	3 días-18 años	1.383	31%	-
Di Paolo et al (50)	Suiza 2006	> 6 meses	Neonatología, cuidados intensivos pediátricos, cuidados medios, unidades médicas y quirúrgicas	60	0-13 años	483	49%	100%

Shah et al (51)	EE.UU. 2007	1 año	31 centros	355.409	< 18 años	-	-	79%
Chalumeau et al (52)	Francia 2008	1 día	Pediatría general	989	> 15 años	2.572	33%	56%
Hsien L et al (53)	Alemania 2008	6 meses	Pediatría general	417	3,6 años de media	1.812	31%	61%
Jain SS et al (54)	India 2008	2 meses	Pediatría general	600	1 mes-12 años	2.000	50,60%	90%
Barbosa et al (55)	Brasil 2008	5 meses	Pediatría general	272	0-16 años	1.450	43%	82,60%
Lindell-Osuagwu et al (56)	Finlandia 2009	2 semanas	Neonatología, cuidados intensivos pediátricos, cuidados medios, unidades médicas y quirúrgicas	141	< 18 años	629	49%	76%
Morales-Carpi et al (57)	España 2010	14 meses	Urgencias	462	0-14 años	667	50,6%	67,90%

Tabla 2 (cont.). Estudios publicados sobre uso de fármacos en pediatría en condiciones distintas a las autorizadas

AUTOR	PAÍS Y AÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	N.º DE PACIENTES	N.º DE PRESCRIPCIONES	% DE USO	% DE PACIENTES	FÁRMACOS MÁS HABITUALMENTE PRESCRITOS
Conroy et al (58)	Gran Bretaña 1999	13 semanas	70	455	294 (65%)	90%	Bencilpenicilina (por dosis)
Turner et al (9)	Gran Bretaña 1999	13 semanas	100	323	178 (55%)	-	-
Avenel et al (59)	Francia 2000	4 semanas	40	257	180 (70%)	-	Midazolam (por edad)
Barr et al (60)	Israel 2000	4 meses (muestras c/2 semanas)	105	525	418 (80%)	93%	Gentamicina (por dosis)
t'Jong et al (42)	Holanda 2001	5 semanas (muestras 1 vez/semana)	66	621	468 (75%)	90%	Tobramicina (por intervalo)
O'Donnell et al (61)	Australia 2002	10 semanas	101	1.442	833 (58%)	80% (93% < 1 kg)	Morfina (por indicación)
López-Martínez et al (62)	España 2005 (4 cortes transversales)	12 semanas	48	236	149 (63%)	-	Teofilina (por indicación)
Dell'Aera et al (63)	Italia 2007	2 meses	34	176	63%	88%	-

Tabla 3. Estudios publicados sobre uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en Neonatos y Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales

antes de su autorización en España en pacientes con una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden tratarse de forma satisfactoria con un medicamento autorizado. El medicamento debe estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización o estar siendo sometido a ensayos clínicos.

- **Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas:** se refiere a la utilización de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada. Tiene carácter excepcional y se limita a las situaciones en las que se carece de alternativas terapéuticas autorizadas, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y al protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento ha de justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento.

La gestión de un fármaco empleado como uso compasivo de medicamento en investigación señala el procedimiento que se ha de seguir, de acuerdo también con las directrices marcadas desde la EMA para la utilización de una alternativa terapéutica en pacientes de la UE con una patología para la que no existe un tratamiento satisfactorio comercializado y que no pueden entrar a formar parte de un ensayo clínico (34, 35).

Bajo el epígrafe de medicamentos empleados "en condiciones diferentes a las autorizadas" se incluyen ciertos términos anglosajones ampliamente utilizados cuyo contenido anteriormente consensuó un enorme panel de expertos en 2008; se trata de los términos *unlicensed* y *off-label* (36):

- ***Unlicensed use:*** lo definió dicho consenso y lo avaló el grupo pediátrico de trabajo depen-

diente de la EMA como el empleo de un fármaco que no ha recibido nunca una autorización europea de comercialización como producto medicinal para su uso en humanos, sea en adultos, sea en niños.

- ***Off-label use:*** lo definió el consenso como cualquier uso de un fármaco comercializado y no detallado en ficha técnica, incluyendo indicación, grupo de edad sobre el que se va a emplear, dosis, forma farmacéutica o vía de administración.

El ámbito pediátrico queda mayoritariamente bajo el empleo de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas. En la tabla 1 se incluyen todos los motivos.

Dado que el Real Decreto deja abierta la posibilidad de cumplimiento de ciertas recomendaciones generales, son las distintas comunidades autónomas las que tienen en sus manos especificarlas.

REPASO A LA BIBLIOGRAFÍA: LOS "USOS COMPASIVOS" EN NÚMEROS

Muchos son los trabajos relativos a la prescripción de fármacos en pediatría en condiciones distintas a las autorizadas que se han publicado tanto en Europa como en EE. UU. y Australia en el ámbito hospitalario, así como en atención primaria. En la tabla 2 se reflejan los principales estudios publicados sobre el uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en pacientes pediátricos en castellano y en inglés, que abarcan desde la década de los 90 hasta la actualidad.

Los estudios señalan que aproximadamente el 50% (16-72%) de los fármacos empleados en niños se utiliza en condiciones diferentes a las autorizadas (*off label* o *unlicensed*) y que en aproximadamente un 70% (36-100%) de los pacientes pediátricos al menos se prescribe un fármaco bajo esas condiciones.

El principal motivo para el uso en condiciones fuera de las autorizadas es la dosificación, dis-

AUTOR	PAÍS Y AÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	N.º DE PACIENTES	N.º DE PRESCRIPCIONES	% DE USO	% DE PACIENTES	FÁRMACOS MÁS HABITUALMENTE PRESCRITOS
Turner et al (64)	Gran Bretaña 1996	4 meses	166	862	31%	70%	-
Carvalho et al (65)	Brasil 2002	6 semanas	51	747	60%	88%	Furosemida (20% por dosis y frecuencia)
Gavrilov et al (66)	Irseel 2003	7 meses	158	874	81%	83%	-

Tabla 4. Estudios publicados sobre uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos

AUTOR	PAÍS Y AÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	N.º DE PACIENTES	N.º DE PRESCRIPCIONES	% DE USO	% DE PACIENTES	FÁRMACOS MÁS HABITUALMENTE PRESCRITOS
Bajceti et al (67)	Serbia y Montenegro 2005	2 años	544	2.037	1.197 (59%)	72%	Furosemida (por dosis), lincomicina (por dosis) y digoxina (por dosis y por edad)
Pasquali et al (68)	EEUU. 2008	1 año	31.432	-	60%	78%	Dopamina, lidocaína y mirirrona

Tabla 5. Estudios publicados sobre el uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en Unidades de Cardiología Pediátrica

tinta de la indicada en la ficha técnica del fármaco, seguido por la edad para la cual se autorizó.

Aparte queda el análisis de poblaciones o grupos especiales sobre los que se han hecho estudios específicos y cuyos resultados muestran una situación incluso más acentuada. Se trata de la población neonatal (tabla 3), donde aproximadamente el 65% (55-80%) de los fármacos se emplea en condiciones distintas a las autorizadas y en aproximadamente un 90% de los pacientes se prescribe al menos un fármaco bajo estas circunstancias.

En el campo de los cuidados intensivos pediátricos (tabla 4) los estudios recopilados son menos en número, aunque muestran una situación similar. Aproximadamente el 60% de los fármacos (31-81%) y el 80% (70-88%) de los pacientes emplean fármacos en condiciones no autorizadas.

En el caso de los fármacos prescritos en cardiología pediátrica (tabla 5) el 60% de los fármacos se usa así y al menos un 75% (72-78%) de los pacientes recibe un tratamiento fuera de las condiciones autorizadas.

PAPEL DEL FARMACÉUTICO PEDIÁTRICO EN LA INVESTIGACIÓN Y EL USO COMPASIVO DE FÁRMACOS

El farmacéutico debe combinar las labores propias de ser un especialista en el medicamento que domina los postulados de la medicina basada en la evidencia con las labores propias de ser un miembro más del equipo multidisciplinar implicado directamente en el cuidado al paciente, que maneja las necesidades reales de tratamiento de cada uno en el contexto de la situación clínica en cada momento y de las alternativas terapéuticas más adecuadas.

En muchas comunidades autónomas, una vez transferidas las competencias sanitarias, la legislación emitida da un enorme protagonismo a las decisiones, muchas veces vinculantes, emitidas tanto por las Direcciones Médicas de

los centros hospitalarios como por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los Hospitales o los comités suprahospitalarios regionales. En la mayor parte de las veces para la toma de estas decisiones se solicita un informe técnico sobre la posible eficacia/seguridad y el coste de estos tratamientos, y es ahí donde el farmacéutico ejerce un papel fundamental debido a su especialidad en el medicamento, aplicado al campo de la pediatría. En el primer aspecto, el farmacéutico debe ser un perfecto conocedor de las condiciones bajo las cuales están autorizados los fármacos que se manejan en el área pediátrica, de su evidencia científica, habitualmente escasa en el caso del empleo en pediatría, de los usos en condiciones no autorizadas y de la legislación vigente. De este modo, el farmacéutico asesorará convenientemente tanto a clínicos como a directivos.

En muchos casos se evidencia la necesidad de recurrir a un determinado fármaco pese a existir poca evidencia de su uso; pero hay pocas o ninguna alternativa terapéutica autorizada o la que existe resulta ineficaz o poco segura en cada caso. Así, en segundo lugar, el farmacéutico es miembro del equipo multidisciplinar y con los conocimientos prácticos que la asistencia provee maneja y debe ser capaz de identificar a la perfección los efectos adversos que los fármacos pueden producir, incluso los no descritos en los fármacos no autorizados pero de los que se sospecha una relación causal con ellos. En ese sentido, en los fármacos con menores niveles de evidencia de uso debe impulsarse la notificación de efectos adversos y promoverse la implantación y el desarrollo de programas de farmacovigilancia intensiva centrada en determinados grupos de pacientes o en determinados principios activos.

Globalmente, la función del farmacéutico pediátrico en los hospitales debe ser buscar el equilibrio entre las partes, velando por el cumplimiento de la ley, impulsando al mismo tiempo el desarrollo científico y técnico y, por último y más importante, buscando ante todo el interés de los pacientes, poniendo a su disposi-

ción las posibilidades terapéuticas con más garantías (legal frente a científica), siempre bajo el asesoramiento de las Comisiones de Ética e Investigación Clínica.

Para velar por el cumplimiento de la ley, el farmacéutico debe realizar tres labores:

- Mantener informado al prescriptor médico.
- Insistir en la obligación de informar a los pacientes/tutores legales y conseguir su consentimiento.
- Garantizar al menos que esto se lleve a cabo en los fármacos más nuevos, con menor experiencia de uso en estos pacientes en nuestro medio y/o con menor evidencia científica.

Para impulsar el desarrollo científico y técnico hay que ejercer una postura responsable y comprometida y realizar las siguientes funciones:

- Promover programas de farmacovigilancia intensiva entrada en los mismos grupos de fármacos anteriormente mencionados.
- Divulgar las experiencias de uso en nuestros centros, en congresos y en otras reuniones científicas y publicar en revistas de impacto.
- Integrarse en los equipos multidisciplinares de atención al paciente pediátrico y promover y participar desde allí en proyectos científicos de investigación pediátrica.
- Promover el desarrollo y la evaluación de protocolos de uso de fármacos en la población pediátrica, garantizar el uso de acuerdo con la evidencia científica y, al mismo tiempo, disminuir la variabilidad de la práctica médica al respecto.

Así, el papel del farmacéutico en la investigación y el uso compasivo pediátrico es conocer, informar y garantizar el uso racional del medicamento en pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Napoleone E.** *Children and ADRs (adverse drug reactions).* *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 4.
2. **Luo X, Cappelleri JC, Frush K.** *A systematic review on the application of pharmacoepidemiology in assessing prescription drug-related adverse events in pediatrics.* *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 1015-24.
3. **Luo X, Doherty J, Cappelleri JC, Frush K.** *Role of pharmacoepidemiology in evaluating prescription drug safety in pediatrics.* *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 2607-15.
4. **Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ.** *Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals.* *Pediatrics.* 2008; 121: e927-35.
5. **Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati, et al.** *Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 77-83.
6. **Conroy S.** *Association between licence status and medication errors.* *Arch Dis Child.* 2011; 96: 305-6.
7. **Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P.** *The european paediatric legislation: Benefits and perspectives.* *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 56.
8. **Johnson TN.** *The problems in scaling adult drug doses to children.* *Arch Dis Child.* 2008; 93: 207-11.
9. **Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I.** *Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: A prospective study.* *Acta Paediatr.* 1999; 88: 965-8.
10. **Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al.** *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients.* *JAMA.* 2001; 285: 2114-20.
11. **Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA.** *Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients.* *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65: 1254-60.
12. **Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR.** *Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry.* *Pediatrics.* 2007; 119: e77-85.
13. **Joint Commission (ed.).** *Preventing pediatric medication errors. [Monografía en internet]. The Joint Commission: Oakbrook Terrace, IL; 2008. [Citado el*

18 de enero de 2011]. Disponible en: http://www.joint-commission.org/sentinelevents/sentinelevent/alert/sea_39.htm.

14. National Patient Safety Agency (eds.). *Safety in doses.* [Monografía en internet]. NHS: Londres; 2009. [Citado el 17 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=61625>.

15. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. *Consejería de Sanidad y Consumo CM. Comunicación de errores en función de la edad del paciente. Boletín de la Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid.* 2007; 2007; 5: 2.

16. Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Capítulo 5, artículo 28 (6 de febrero de 2004).

17. Choonara I, Dunne J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child.* 1998; 78: 402-3.

18. Sutherland J. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *AMA J Dis Child.* 1959; 97: 761-7.

19. Lenz W. Epidemiology of congenital malformations. *Ann N Y Acad Sci.* 1965; 123: 228-36.

20. World Health Assembly (eds.). *Resolución WHA60.20: Better medicines for children.* [Monografía en internet]. World Health Organization: Ginebra, Suiza; 2007. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R20-en.pdf.

21. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.). *ICH topic E11: Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population- CPMP/ICH/2711/99.* [Monografía en internet]. European Medicines Agency: Londres; 2001. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002926.pdf.

22. Reglamento (CE) n.º 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (30 de abril de 2004).

23. Office of pediatric therapeutics (eds.). *Economic assistance and incentives for drug development.* [Monografía en internet]. US FDA: Silver Spring, MD; 1997. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/default.htm>.

24. Reglamento 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos para uso pediátrico (12 de diciembre de 2006).

25. Paediatric committee (eds.). *Rules of procedure- EMEA/348440/2008.* [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2008. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000124.jsp&mid=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9e.

26. Comité de Medicamentos de Uso Humano (eds.). *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population.* [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2005. [Citado el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003766.pdf.

27. European Commission (eds.). *Guidance of the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies.* [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2008. [Citado el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:243:0001:0012:EN:PDF>.

28. AEMPS (eds.). *Procedimiento relativo a la presentación a la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado.* [Monografía en internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Madrid; 2007. [Citado el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.aemps.es/indFarm/presenPediatri/proced_medPediaticos.htm.

29. Auby P. *Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU paediatric legislation: an industry perspective.* *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008; 2: 38.

30. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.). *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population-EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.* [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2006. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.

- 31. Van Riet-Nales DA, Schobben AF, Egberts TC, Rade-maker CM.** Effects of the pharmaceutical technologic aspects of oral pediatric drugs on patient-related outcomes: A systematic literature review. *Clin Ther.* 2010; 32: 924-38.
- 32. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.).** Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children-EMEA/126327/2004. [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2004. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf.
- 33. Real Decreto 1015/2009,** por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (19 de junio de 2009).
- 34. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.).** Artículo 83 de la regulación (EC) N.º 726/2004 sobre el uso de fármacos en investigación. [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2004. [Citado el 26 de diciembre de 2010]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_en.pdf.
- 35. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.).** Guideline of compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) N.º 726/2004-EMEA/27170/2006. [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2007. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007e691.
- 36. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al.** Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008; 58: 316-22.
- 37. McKinzie JP, Wright SW, Wrenn KD.** Pediatric drug therapy in the emergency department: does it meet FDA-approved prescribing guidelines? *Am J Emerg Med.* 1997; 15: 118-21.
- 38. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I.** Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 965-8.
- 39. Turner S.** Unregistered and off-label drug use in pediatric inpatients. *Australian J Hosp Pharm.* 1999; 29: 265-8.
- 40. Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R.** Unlicensed and off-label medication use in a general pediatric ambulatory hospital unit in israel. *Isr Med Assoc J.* 2000; 2: 595-7.
- 41. Conroy S, Peden V.** Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth.* 2001; 11: 431-6.
- 42. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, Van den Anker JN.** A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital. *Pediatrics.* 2001; 108: 1089-93.
- 43. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M, et al.** Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 339-47.
- 44. 't Jong GW, Van der Linden PD, Bakker EM, Van der Lely N, Eland IA, Stricker BH, et al.** Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the netherlands. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58: 293-7.
- 45. Conroy S, Newman C, Gudka S.** Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Ann Oncol.* 2003; 14: 42-7.
- 46. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd BW, et al.** Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 571-5.
- 47. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al.** The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27: 1059-67.
- 48. Serreau R, Le Heuzey MF, Gilbert A, Mouren MC, Jacqz-Aigrain E.** Unlicensed and off-label use of psychotropic medications in french children: a prospective study. *Paed Perin Drug Ther.* 2004; 6: 14-9.
- 49. Eiland LS, Knight P.** Evaluating the off-label use of medications in children. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63: 1062-5.
- 50. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al.** Unlicensed and off-label drug use in a swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136: 218-22.
- 51. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, et al.** Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 282-90.
- 52. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, et al.** Off label and unlicensed drug use among french office based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 502-5.

53. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Laer S. Off-label drug use among hospitalised children: Identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci.* 2008; 30: 497-502.
54. Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 1133-6.
55. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 1111-8.
56. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Taninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34: 277-87.
57. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 315-20.
58. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10: 115-22.
59. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr.* 2000; 7: 143-7.
60. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol.* 2002; 19: 67-72.
61. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2002; 110: e52.
62. López Martínez R, Cabanas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Drug use in a neonatal ICU: a prospective study. *Farm Hosp.* 2005; 29: 26-9.
63. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007; 29: 361-7.
64. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet.* 1996; 347: 549-50.
65. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Prescription of drugs not appropriate for children in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79: 397-402.
66. Gavrilov V, Berkovitch M, Ling G, Brenner-Zadda G, Ligshitz M, Gorodischer R. Unapproved prescriptions in two pediatric intensive care units in israel. *Curr Ther Res Clin and Exp.* 2003; 64: 734-42.
67. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61: 775-9.
68. Pasquali SK, Hall M, Slonim AD, Jenkins KJ, Marino BS, Cohen MS, et al. Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008; 1: 74-83.

Introducción	637	Aspectos prácticos. Documentos de referencia	642
Normativa de referencia	638	Normas de Buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95)	642
Códigos éticos de referencia	638	Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99) ICH Topic E 11	642
Principios éticos	638	Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use	642
Principios éticos y pediatría	639	Anexo 1	642
Autonomía y consentimiento informado	639	Aspectos prácticos. Documentos de referencia (extracto)	643
Beneficencia y valoración del balance beneficio/riesgo	640	Bibliografía	644
Riesgo y medidas adicionales de protección	641		
Justicia y distribución equitativa de cargas y beneficios de la investigación	642		

INTRODUCCIÓN

La población pediátrica es un grupo heterogéneo de individuos que incluye la parte de la población con edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años (1).

Las necesidades terapéuticas, la respuesta a los tratamientos, las condiciones de seguridad de los medicamentos varían a lo largo de este período de crecimiento y desarrollo y la utilización de medicamentos en niños con suficientes garantías de seguridad y eficacia requiere el desarrollo de medicamentos teniendo en cuenta las particularidades de este grupo heterogéneo de población.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) cifra en más de un 50% los medicamentos utilizados en niños en la UE no evaluados ni autorizados para su uso en este grupo de población.

El desarrollo de un medicamento es un proceso complejo que en sus distintas etapas incluye el desarrollo de formulaciones galénicas y la realización de ensayos clínicos de eficacia y seguridad. Los niños imprimen carácter a cada una de las etapas del proceso de desarrollo de un medicamento, aumentando su complejidad y dificultándolas en mayor o menor grado.

En enero de 2007 entró en vigor el Reglamento (CE) N.º 1901/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre medicamentos para uso pediátrico, Reglamento pediátrico, con el objetivo de mejorar la salud de los niños de Europa, garantizando la autorización de medicamentos específicamente desarrollados para su empleo en pediatría (1).

En el marco de este Reglamento se requiere de las compañías farmacéuticas el desarrollo de medicamentos pediátricos llevando a cabo

un Plan de Investigación Pediátrico (PIP) previamente establecido y aprobado por el Comité pediátrico de la EMEA.

La OMS ha adoptado Resoluciones similares, *Make medicines child size* (2), y también el Gobierno de EE. UU. mediante la FDA, *Amendments Act of 2007* (3).

Como consecuencia del reconocimiento actual de la necesidad de garantizar el uso seguro y eficaz de medicamentos especialmente diseñados para los niños llevando a cabo ensayos clínicos en este grupo de población, ha adquirido especial relevancia la revisión de los aspectos éticos relacionados con el desarrollo de medicamentos para niños y la aplicación práctica de los principios que rigen en investigación clínica a la población pediátrica.

NORMATIVA DE REFERENCIA

Es la siguiente:

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (4).
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (4).
- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (4).
- Reglamento (CE) n.º 1901/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (1).

CÓDIGOS ÉTICOS DE REFERENCIA

Son dos:

- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (5).
- Convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina o "Convenio de Oviedo" (6).

PRINCIPIOS ÉTICOS

Los básicos que rigen la investigación clínica en seres humanos emanan de los principios identificados en el Informe Belmont de la National Commission (7). El Informe enunciaba como principios particularmente relevantes para la ética de la experimentación con seres humanos los principios de respeto a las personas, beneficencia y justicia. Estos principios se han aceptado de manera general en nuestro ámbito cultural y están en la base de la normativa actual relativa a la investigación con seres humanos.

El principio de respeto a las personas incorpora que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos y todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a protección. Una persona autónoma es la que tiene la capacidad de deliberar sobre sus fines personales y obrar bajo la dirección de esta deliberación. El respeto a las personas exige que los sujetos entren en la investigación voluntariamente y con la información adecuada.

El principio de beneficencia se entiende como la obligación de asegurar el bienestar de los sujetos, además de no causar ningún daño, acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los posibles daños.

El principio de justicia hace referencia a la obligación de distribuir equitativamente las cargas y los beneficios derivados de la investigación.

La aplicación de estos principios lleva a la consideración de la obtención del consentimiento informado, de la valoración de los beneficios y riesgos de la investigación y de la selección equitativa de los sujetos de investigación.

La aplicación práctica de los principios éticos básicos que rigen la investigación clínica en seres humanos se ha formulado en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (5) y en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina (6), códigos éticos relativos a los principios que afectan a la investigación clínica en seres humanos.

PRINCIPIOS ÉTICOS Y PEDIATRÍA

Autonomía y consentimiento informado

Lo establecido en la Declaración de Helsinki respecto a las condiciones de consentimiento para la inclusión de menores en la investigación clínica ilustra la complejidad de la aplicación del principio de autonomía a la investigación clínica en pediatría y cómo ha ido evolucionando el posicionamiento de la comunidad científica al respecto.

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adoptada por la 18.^a Asamblea Médica Mundial en Helsinki en 1964 (8) acepta el consentimiento por representación en investigaciones clínicas con sujetos incapaces de consentir introduciendo la posibilidad de incluir a menores en este tipo de investigaciones:

(III,3.A) "La investigación clínica no puede realizarse en un ser humano sin su libre consentimiento después de haber sido informado; si se trata de un sujeto legalmente incompetente, se obtendrá el permiso del responsable legal".

En la revisión de Tokio en 1975 (9) se matizó el consentimiento por representación en los siguientes términos:

(11) "En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de acuerdo con la legislación nacional. En caso de incapacidad física o mental que haga imposible obtener el consentimiento informado o cuando el sujeto es menor, la autorización del pariente responsable sustituye la del sujeto de acuerdo con la legislación nacional".

La revisión de Venecia de 1983 (10) introdujo la necesidad de obtener el consentimiento del menor además del consentimiento del tutor legal:

(11) "En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de acuerdo con la legislación nacional. En caso de incapacidad física o mental que haga imposible obtener el consentimiento informado o cuando el sujeto es menor, la autorización del pariente responsable sustituye la del sujeto de acuerdo con la legislación nacional. En la medida en la que el menor sea capaz de dar el consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del tutor legal".

La revisión de Edimburgo en 2000 (11) introdujo la necesidad de obtener el asentimiento del menor:

(24) "Cuando la persona sea legalmente incapaz, inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces".

(25) "Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal".

En la última revisión de Seúl de 2008 (12) se reconoció además la necesidad de respetar el desacuerdo del menor en participar en la investigación:

(28) "Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante

legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado”.

La legislación española, en el Real Decreto 223/2004 (4), recoge lo establecido en la Declaración de Helsinki incorporando además la obligatoriedad de obtener el consentimiento en mayores de 12 años:

Artículo 7 del Real Decreto 223/2004. Del consentimiento informado (extracto):

“(…) 3. Cuando el sujeto no sea una persona capaz. (…)

Si el sujeto del ensayo es menor de edad.

1.º Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

2.º El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

3.º El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida”.

Beneficencia y valoración del balance beneficio/riesgo

La valoración del balance beneficio/riesgo está en la base de la aprobación ética y legal de los protocolos de ensayo clínico. El balance beneficio/riesgo ha de ser positivo para el ensayo.

La Declaración de Helsinki, en su revisión de Edimburgo en 2000 (11), introdujo restricciones a la investigación en niños en los siguientes términos:

(24) “Cuando la persona sea legalmente incapaz, inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces”.

En la revisión de Seúl de 2008 (12) se reconoció explícitamente la necesidad de protección especial para poblaciones particularmente vulnerables y se establecieron unas condiciones que orientaran la valoración del beneficio/riesgo de la investigación en estos casos:

(9) “La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Éstas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida”.

(17) “La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad sobre la que la investigación se realiza podrá beneficiarse de sus resultados”.

La legislación española recoge lo establecido en la Declaración de Helsinki en los siguientes términos:

Artículo 4 del Real Decreto 223/2004. De los ensayos clínicos con menores (extracto):

“(…) b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de

la sociedad y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.

(...) Artículo 6 del Real Decreto 223/2004. De los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos (extracto).

"(...) 2. En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:

a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.

b) Que las intervenciones a las que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.

c) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.

d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.

e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7".

Riesgo y medidas adicionales de protección

La valoración del balance beneficio/riesgo es un aspecto crucial en el planteamiento, la evaluación y el desarrollo de los ensayos clínicos. Las características de crecimiento y desarrollo de la población pediátrica influyen en los riesgos derivados de la participación en ensayos clínicos, que varían en función del grupo de edad y tienen connotaciones distintas de los riesgos en la población adulta.

La condición de vulnerables de los menores, en tanto que legalmente incapaces para consentir voluntariamente respecto a su participación en los ensayos, determina la obligatoriedad de establecer garantías adicionales de protección.

Al plantear un ensayo y antes de iniciarlo, deben considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad.

Se define "riesgo" como la posibilidad de que aparezca un daño como consecuencia de una acción. El daño puede ser físico, psicológico o social, de aparición inmediata o retardada. Debe evaluarse la probabilidad, la magnitud y la duración del posible daño.

El beneficio puede referirse tanto a mejoras en la eficacia y seguridad del tratamiento y a las posibilidades de diagnóstico o prevención de la enfermedad del menor o del grupo representado como a mejoras respecto a la vía de administración, la pauta terapéutica, el cumplimiento del tratamiento o la disponibilidad de formulaciones adecuadas.

Para los ensayos clínicos en pediatría se han establecido restricciones a la investigación según sea el grado de riesgo aceptable; dicho grado varía en relación con el beneficio esperado y la edad, el grado de madurez del niño, su condición clínica y el balance beneficio/riesgo de las alternativas de tratamiento disponibles. Para la identificación del riesgo derivado de la participación en un ensayo, de su probabilidad y de su magnitud, se han establecido categorías de riesgo. En la UE se identifican tres categorías de riesgo: riesgo mínimo, ligero aumento sobre el riesgo mínimo y más que un ligero aumento sobre el riesgo mínimo. Se considera que el riesgo es mínimo cuando la probabilidad y magnitud de daño físico o psíquico es como la que se encuentra normalmente en la vida diaria o en los exámenes médicos o psicológicos habituales (13).

En niños se aceptan: ensayos de riesgo mínimo con beneficio directo para el niño o para el grupo, ensayos con un ligero aumento de riesgo sobre el riesgo mínimo si hay un beneficio directo para el niño o para el grupo y siempre que el balance beneficio/riesgo sea por lo menos igual al de las alternativas disponibles y ensayos de riesgo mayor que un ligero aumento sobre el riesgo mínimo si hay un beneficio directo para el niño y este beneficio es claramente superior al de las alternativas disponibles.

Los ensayos que suponen un incremento importante de riesgo respecto al mínimo y sin perspectiva de beneficio directo para el niño no son aprobables.

El grado de riesgo puede variar a lo largo del ensayo y debe hacerse un seguimiento continuo del mismo.

Justicia y distribución equitativa de cargas y beneficios de la investigación

El planteamiento riguroso del diseño, de la metodología y de los criterios de inclusión y exclusión es condición necesaria para asegurar la aplicación del principio de justicia y la distribución equitativa de las cargas y los beneficios de la investigación a los ensayos clínicos en pediatría.

Los ensayos clínicos especialmente diseñados para niños generados como consecuencia de las medidas reguladoras adoptadas desde distintos ámbitos para promover el uso seguro y eficaz de los medicamentos en este grupo de población contribuyen a una distribución más equitativa de los beneficios de la investigación clínica.

ASPECTOS PRÁCTICOS. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Normas de Buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95) (14)

La guía de Buena práctica clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonization, ICH*) es una norma internacional de calidad ética y

científica aplicable al diseño, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. Su cumplimiento proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y de la credibilidad de los datos del ensayo clínico. Es de obligado cumplimiento.

Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99) ICH Topic E 11 (15)

La Guía identifica algunos aspectos críticos relacionados con el desarrollo de medicamentos en pediatría incluyendo orientaciones para el diseño y la realización de ensayos clínicos; cuándo y con qué datos de seguridad deben iniciarse los ensayos en los distintos grupos de edad y qué tipo de estudios han de realizarse. Expone la conveniencia de que los ensayos clínicos pediátricos los evalúen Comités éticos que cuenten con profesionales expertos en pediatría, que los protocolos se diseñen específicamente para el grupo de edad al que van dirigidos y que los lleve a cabo personal con suficiente experiencia en pediatría.

Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (13)

El Documento de la Comisión Europea con orientaciones para la práctica de los ensayos clínicos en pediatría incluye una propuesta de clasificación, según las categorías de riesgo definidas, de procedimientos habituales en la práctica clínica.

ANEXO 1

“La condición de vulnerables de los menores, en tanto que legalmente incapaces para consentir voluntariamente respecto a su participación en los ensayos, determina la obligatorie-

dad de establecer garantías adicionales de protección”.

Aspectos prácticos. Documentos de referencia (extracto)

La propuesta del ensayo debe documentarse de acuerdo con lo establecido en las Normas de BPC.

Los documentos básicos para la revisión son el protocolo propiamente dicho, el manual del investigador y los documentos de información y de consentimiento para la obtención del consentimiento informado.

El protocolo lo aprueba un Comité ético que cuenta con expertos en pediatría o tras haber solicitado el asesoramiento correspondiente.

El ensayo es pertinente habiendo tenido en cuenta la prevalencia de la patología que se va a tratar en la población pediátrica, su gravedad, la disponibilidad e idoneidad de tratamientos alternativos y habiendo valorado el perfil de efectos adversos y la eficacia de los tratamientos alternativos.

El protocolo, que no es una adaptación de protocolos diseñados para adultos, se ha diseñado especialmente para pediatría con la colaboración de expertos en pediatría o en el grupo de edad al que va dirigida la investigación.

Los protocolos para recién nacidos prematuros se han elaborado con la participación de especialistas en neonatología.

El investigador principal ha sido consultado para la elaboración del protocolo.

Se utilizan formulaciones apropiadas a la edad de los sujetos que se van a incluir.

Para ensayos en fases precoces del desarrollo del medicamento se aportan datos preclínicos suficientes para la utilización del medicamento en niños; según sea el perfil de efectos adversos se valora la conveniencia de disponer de datos en animales jóvenes.

El protocolo está diseñado de manera que se reducen al mínimo el número de participantes y también los procedimientos extra y se limitan las evaluaciones invasivas.

El protocolo describe, justifica y adecua a los grupos de edad las pruebas y los procedimientos invasivos que se van a realizar.

En los ensayos clínicos randomizados, en particular frente a placebo, al principio del ensayo existe auténtica incertidumbre acerca de la eficacia; ningún participante recibe tratamiento inferior a los tratamientos existentes.

En los ensayos clínicos controlados se justifica la elección del comparador.

El protocolo identifica los elementos que pueden influir en el riesgo del estudio.

Se establecen medidas para prevenir, minimizar y monitorizar los riesgos identificados en el protocolo.

Se han tenido en cuenta los posibles efectos sobre el crecimiento y desarrollo.

El protocolo describe las acciones que se van a realizar para la monitorización continua del grado de riesgo a lo largo del ensayo.

Se ha establecido una periodicidad de seguimiento del ensayo por parte del promotor proporcional al riesgo al que se exponen los sujetos del estudio.

Los beneficios esperados están claramente definidos y argumentados.

El protocolo describe de qué manera se pondrá a disposición de los sujetos el medicamento experimental cuando acabe el ensayo si el tratamiento ha sido beneficioso a título individual, el grado de identificación de los datos personales durante y una vez finalizada la investigación y cómo se va a garantizar la privacidad y la confidencialidad de los datos personales du-

rante el ensayo y en usos futuros de los datos obtenidos en la investigación.

El personal implicado en la realización del ensayo tiene formación y experiencia en pediatría y en el grupo de edad en el que se va a realizar el ensayo.

Las instalaciones y el entorno donde se lleva a cabo el ensayo son óptimos.

El protocolo describe de qué manera se llevará a cabo el proceso de obtención del consentimiento informado/asentimiento y quién facilitará la información oral y escrita.

En la información escrita para los padres/tutor legal se explica qué procedimientos son parte de los cuidados habituales y cuáles se llevan a cabo como consecuencia del ensayo.

En la información escrita para los padres/tutor legal se explica que se solicitará el consentimiento/asentimiento del menor y que si el niño disiente no se incluirá en el ensayo.

El contenido, el lenguaje y la forma de la información escrita para la obtención del consentimiento/asentimiento del menor son adecuados y están adaptados según la edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reglamento (CE) N.º 1901/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: http://europa.eu/legislation_summaries/index_es.htm.

2. WHO Make medicines child size. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/child-medicines/en/>.

3. FDA Amendments Act of 2007. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/federalfooddrugandcosme->

[tictactfdact/significantamendmentstotheftdcact/foodanddrugadministrationamendmentsactof2007/default.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/federalfooddrugandcosmetictactfdact/significantamendmentstotheftdcact/foodanddrugadministrationamendmentsactof2007/default.htm).

4. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/BPC.htm#marcoEtico>.

5. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

6. Convenio Europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.unav.es/cdb/coeconvenccion.html>.

7. Regulations and ethical guidelines. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>.

8. Declaración de Helsinki. (Recomendaciones para los médicos dedicados a la investigación clínica. Adoptada por la World Medical Assembly, Helsinki, Finlandia 1964). [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.colmed5.org.ar/Codigoetica/codigosetica2.htm>.

9. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964 and As Revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, 1975. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://jep.cls.cz/texty/Codes%20of%20Ethics%20Online%20World%20Medical%20Association.htm>.

10. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.cirp.org/library/ethics/helsinki>.

11. Declaración de Helsinki. 52.ª Asamblea General Edimburgo, 2000. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/documentos/HEL-SINKI2000.pdf>.

12. Declaración de Helsinki. 59.ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. [Acceso el 18 de abril de 2011].

Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.

13. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. *Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.* [Acceso el 19 de abril de 2011]. Disponible en: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/ftp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf.

14. ICH Topic E 6 (R1). *Guideline for Good Clinical Practice.* [Acceso el 19 de abril de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf.

15. ICH: E 11. *Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population – Step 5.* [Acceso el 19 de abril de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf.

Índice de palabras clave

- β-adrenérgicos, 161, 162, 173, 174, 181, 197, 362, 363, 364, 368, 429, 466, 499, 564
- β-lactámicos, 144, 214, 215, 218, 226, 227, 230, 347, 348, 375, 376, 377, 411, 498, 519
- 9α-fluorhidrocortisona, 439
- Abacavir (ABC), 474, 486
- Abatacept, 536, 537, 547, 580
- Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans, 499, 580
- Aciclovir, 127, 149, 224, 225, 233, 234, 239, 413, 420, 546, 571, 574
- Ácido docosaheptaenoico, 502
- Ácido eicosapentaenoico, 502
- Ácido linoleico, 17, 18, 409, 502
- Ácido linolénico, 502
- Ácido ursodesoxicólico, 328, 329, 335, 500, 501, 509
- Adalimumab, 536, 541, 543, 547
- Adefovir, 481, 482, 490
- Adherencia, 57, 59, 90, 93, 94, 156, 166, 240, 242, 382, 428, 471, 483, 484, 495, 507, 508, 578, 595
- ADME, 47, 133, 134, 141, 142
- Administración cerebroespinal, 75, 81, 235
- Administración intradérmica, 75, 262
- Administración intramuscular, 3, 74, 305
- Administración intravenosa, 73, 154, 345, 606, 614, 618
- Administración subcutánea, 75, 430, 606, 612
- Adrenalina, 80, 89, 137, 195, 196, 208, 300, 347, 368, 369, 370, 371, 372, 458, 459, 461, 466, 627
- Aerosol presurizado, 365
- Aerosolterapia, 493, 507
- AIJ de inicio sistémico, 533, 536
- AINE, 6, 60, 100, 101, 126, 129, 178, 180, 195, 210, 320, 344, 346, 361, 399, 402, 456, 491, 522, 523, 534, 535, 537, 538, 542, 546, 550, 573, 574, 576, 622
- Ajuste de dosis, 105, 106, 165, 395, 440, 551, 569, 570, 571, 572, 573, 575, 586
- Aldosterona, 146, 170, 343, 351, 439, 552
- Alimentación complementaria, 15, 18, 19, 20, 22, 23
- Alimento, 3, 8, 9, 16, 22, 23, 24, 25, 42, 66, 67, 88, 141, 143, 153, 154, 155, 156, 160, 164, 166, 176, 301, 324, 330, 331, 437
- Amantadina, 225, 236
- Amikacina, 52, 56, 218, 226, 236, 240, 241, 374, 501, 555, 571
- Amilasa, 48, 500
- Aminoglucósidos, 4, 47, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 61, 130, 137, 145, 146, 212, 214, 215, 218, 226, 236, 240, 377, 498, 504, 507, 546, 573, 594
- Amoxicilina, 89, 127, 143, 154, 180, 215, 216, 236, 375, 376, 377, 411, 412, 554, 555, 556, 557, 558, 571
- Amoxicilina-clavulánico, 89, 127, 215, 375, 376, 377, 554, 555, 557
- Ampicilina, 50, 123, 148, 154, 215, 216, 236, 376, 377, 543, 554, 555
- Anakinra, 536, 537, 547
- Anemia, 18, 29, 124, 137, 202, 230, 231, 232, 234, 272, 275, 313, 323, 351, 387, 388, 456, 475, 486, 489, 503, 504, 512, 517, 522, 523, 524, 525, 526, 528, 529, 530, 537, 556, 568, 569, 577
- Anfotericina β, 55, 56, 148, 154, 221, 231, 238, 241, 348, 546, 571, 573, 574, 594, 606
- Ansiolíticos, 50, 127, 154, 232, 397, 443, 462, 463
- Anti-TNF, 536, 537, 543, 544, 547, 548
- Anticatarrales, 180, 196, 197, 210
- Anticolinérgicos, 126, 138, 186, 187, 198, 206, 208, 367, 465, 466, 499
- Antidepresivos, 126, 132, 137, 186, 187, 188, 232, 334, 443, 444, 453, 454, 455, 457, 458, 463, 506
- Antídoto, 185, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 202, 205, 206, 207
- Antiepilépticos, 47, 54, 57, 69, 124, 125, 126, 129, 130, 145, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 390, 392, 394, 395, 397, 398, 399, 400, 402, 457, 610
- Antifibróticos, 539, 542
- Antifúngicos, 126, 212, 221, 231, 238, 240, 243, 373, 409, 416, 571

Índice de palabras clave

- Antiinfecciosos, 77, 82, 212, 213, 214, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 378, 491, 594
- Antipalúdicos, 243, 538, 540
- Antiparasitarios, 212, 221, 232, 238, 243
- Antipsicóticos, 127, 187, 206, 398, 443, 445, 446, 447, 450, 452, 457
- Antirretrovirales (ARV), 472
- Antituberculosos, 373, 374, 592
- Antivíricos, 212, 224, 233, 239, 240, 413, 571
- Arritmia, 53, 131, 161, 174, 175, 186, 187, 189, 190, 197, 198, 202, 205, 206, 207, 208, 232, 233, 338, 339, 341, 342, 344, 346, 348, 358, 387, 615
- Artritis idiopática juvenil, 531, 532, 534, 548
- Asma, 75, 80, 81, 173, 181, 186, 260, 330, 332, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 372, 376, 377, 407, 423, 466, 494, 499, 509, 564
- Aspectos prácticos, 1, 6, 11, 63, 77, 83, 92, 102, 104, 110, 116, 295, 313, 338, 356, 360, 365, 370, 373, 375, 379, 395, 403, 419, 422, 428, 434, 437, 440, 454, 457, 471, 482, 485, 493, 506, 531, 545, 578, 593, 637, 642, 643
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica, 495
- Atazanavir (ATV), 473, 487
- Atelectasias, 495
- Atención farmacéutica, 1, 6, 11, 27, 44, 47, 54, 59, 60, 61, 62, 63, 77, 78, 80, 83, 92, 102, 104, 114, 116, 119, 121, 128, 136, 141, 151, 160, 180, 208, 210, 212, 235, 239, 240, 243, 270, 293, 295, 313, 322, 335, 338, 356, 360, 365, 370, 373, 375, 377, 378, 379, 395, 401, 403, 419, 420, 422, 428, 434, 437, 440, 441, 471, 482, 484, 492, 493, 506, 507, 512, 521, 531, 545, 551, 574, 575, 578, 593, 597, 617, 618
- Atovacuona, 222, 232, 238, 592
- Atovacuona/proguanil, 222, 232, 238
- Azatioprina, 127, 157, 175, 500, 520, 535, 538, 540, 544, 546, 572, 582, 585, 586, 588
- Azitromicina, 127, 154, 219, 227, 228, 237, 376, 377, 418, 499, 571
- Bacilo de Koch, 370
- Benzimidazol, 223, 233, 238
- Biodisponibilidad, 1, 2, 3, 7, 17, 21, 48, 49, 69, 73, 74, 79, 122, 134, 135, 142, 143, 144, 145, 147, 155, 164, 165, 166, 189, 195, 214, 215, 231, 232, 234, 335, 354, 374, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 459, 460, 461, 486, 487, 526, 570, 585, 586, 610
- Bosentán, 354, 358, 540, 542
- Botiquín de emergencia, 315, 317, 318
- Bromuro, 362, 367, 371
- Bronquiectasias, 77, 235, 494, 495
- Bronquiolitis, 181, 360, 366, 368, 369, 370, 371, 372, 378, 494
- Bronquitis, 77, 127, 181, 219, 235, 343, 494, 547
- Burkholderia cepacia, 499
- Calcio, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 29, 32, 34, 36, 39, 44, 126, 143, 145, 147, 148, 149, 151, 156, 157, 161, 170, 171, 173, 186, 187, 192, 196, 205, 206, 301, 302, 327, 329, 346, 349, 351, 352, 353, 354, 387, 388, 393, 425, 456, 501, 503, 504, 506, 509, 539, 542, 545, 551, 562, 564, 567, 568
- Calendario vacunal, 245, 247, 249, 251, 252, 254, 261, 268, 589
- Capreomicina, 374
- Captoprilo, 125, 154, 158, 173, 333, 540, 542
- Carbapenes, 212, 218, 226, 236
- Cardiopatía, 28, 31, 124, 159, 171, 194, 328, 338, 339, 341, 342, 344, 345, 349, 355, 357, 367, 369, 569, 615, 627
- Carga viral, 471
- Casprofungina, 221, 231, 238
- Cefalea, 168, 172, 181, 187, 197, 202, 204, 205, 207, 226, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 275, 333, 367, 372, 374, 379, 389, 390, 391, 392, 393, 398, 399, 412, 427, 430, 456, 460, 463, 465, 466, 474, 476, 482, 521, 522, 547, 609, 610
- Cefalea tensional, 379, 398, 399
- Cefalosporinas, 50, 123, 126, 137, 212, 215, 217, 226, 227, 236, 241, 375, 377, 555, 573
- Cefazolina, 215, 217, 236, 571
- Cefixima, 149, 151, 217, 226, 236, 554, 555, 557, 571
- Cefotaxima, 217, 226, 236, 347, 376, 377, 555, 571
- Cefoxitina, 215
- Ceftazidima, 217, 226, 236, 241, 377, 499, 555, 571
- Ceftriaxona, 127, 217, 226, 236, 327, 347, 376, 377, 555, 571
- CFTR, 493, 494, 496, 501
- Ciclofosfamida, 127, 129, 138, 162, 176, 256, 271, 273, 279, 282, 283, 285, 287, 292, 520, 535, 538, 539, 541, 542, 544, 545, 546, 560, 572
- Cicloserina, 242, 374
- Ciclosporina, 53, 55, 56, 126, 127, 138, 145, 148, 154, 157, 159, 231, 346, 500, 520, 535, 539, 541, 545, 546, 560, 572, 574, 582, 584, 585, 586, 587, 588, 593, 594, 595
- Cidofovir, 224, 234, 239, 244, 590, 592
- Cinc, 21, 29, 36, 37, 329, 409, 410, 413, 415, 416, 504, 506, 607, 608

Índice de palabras clave

- Ciprofloxacino, 148, 151, 214, 219, 228, 237, 374, 498, 499, 501, 571, 627
- Cirrosis biliar, 327, 495
- Claritromicina, 219, 227, 228, 237, 376, 377, 412, 571
- Clindamicina, 126, 154, 212, 214, 220, 223, 227, 229, 233, 237, 418, 571, 592
- Cloro, 36, 137, 155, 171, 351, 493, 494, 496, 501, 504
- Cloroquina, 137, 206, 221, 222, 223, 232, 233, 238, 241, 535, 538, 545
- Cloxacilina, 52, 151, 214, 215, 216, 236, 346, 411, 412
- Colestasis, 33, 37, 39, 43, 44, 45, 127, 232, 308, 322, 327, 328, 329, 337, 496, 502, 597, 603, 604, 605, 619
- Colirios, 71, 72, 78, 197
- Colistimetato de sodio, 212, 220, 230, 237
- Colistina, 235, 498
- Colonopatía fibrosante, 496, 500
- Comprimidos y cápsulas, 7, 65, 67, 68, 79, 394
- Convulsión, 3, 53, 89, 124, 130, 138, 177, 181, 184, 186, 188, 189, 190, 191, 194, 195, 196, 197, 198, 200, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 215, 226, 230, 234, 235, 300, 334, 340, 367, 374, 379, 381, 384, 394, 416, 466, 537, 564, 566, 610, 614, 627
- Corticoides, 6, 49, 73, 77, 123, 127, 128, 131, 148, 149, 157, 181, 197, 256, 258, 277, 311, 325, 346, 355, 363, 364, 367, 368, 383, 384, 393, 408, 409, 410, 416, 419, 420, 425, 429, 440, 499, 500, 503, 515, 516, 517, 518, 519, 521, 522, 533, 534, 535, 538, 539, 540, 542, 544, 545, 546, 548, 553, 559, 560, 562, 585, 586, 587, 588, 611
- Corticotropina, 438
- Cortisol, 327, 438, 439
- Crecimiento intrauterino retardado, 124, 129, 424
- Cribado neonatal, 435, 436, 496, 497, 502, 510
- Cribado prenatal, 497
- Crisis epiléptica, 70, 162, 177, 379
- Cromoglicato sódico, 335, 364
- Cumplimiento terapéutico, 134, 143, 365, 370, 373, 374, 375, 382, 383, 395, 437, 440, 454, 482, 483, 484, 608
- Daptomicina, 212, 220, 230, 237
- Darunavir (DRV), 473, 487
- Déficit de 21-hidroxilasa, 438
- 302, 311, 317, 438, 611
- Dermatitis, 181, 233, 241, 330, 385, 403, 407, 408, 409, 410, 414, 420
- Dermatomiositis, 531, 532, 538, 539, 540, 549
- Diabetes mellitus, 124, 125, 139, 308, 355, 422, 428, 441, 466, 495, 566, 593
- Didanosina (ddi), 474, 486
- Dieta polimérica, 505
- Dietas hidrolizadas, 27, 43
- Dietas poliméricas, 27, 42, 43, 505
- Digoxina, 47, 49, 51, 52, 53, 59, 60, 87, 116, 117, 126, 130, 131, 137, 143, 144, 154, 158, 189, 205, 208, 329, 346, 349, 350, 351, 352, 357, 570, 572, 631
- Dispensador de polvo seco, 365
- Dnasa recombinante, 499
- Dosis relativa del lactante, 135
- Dosis teórica del lactante,
- Drogas ilegales, 180, 182, 203, 204
- Ductus arterioso, 6, 32, 47, 52, 338, 344
- Efavirenz (EFV), 475, 487
- Embarazo, 6, 40, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 135, 137, 139, 190, 234, 245, 259, 271, 416, 424, 429, 456, 465, 466, 558, 580, 581, 600
- Emesis, 183, 184, 199, 205, 207, 278, 279, 333, 466
- Emtricitabina (FTC), 474, 486
- Enalapril, 125, 540, 542
- Enfermedad de Hashimoto, 437
- Enfermedad de Kawasaki, 339, 357, 531, 532, 543, 544, 549
- Enfermedad renal crónica, 551, 564, 565, 566, 620
- Enfermedades raras, 295, 296, 312, 313, 318, 597, 599, 600, 617, 618, 619
- Enfermedades reumáticas, 531, 532, 541, 548
- Enfuvirtide (T20), 476, 488
- Ensayos clínicos, 165, 235, 293, 326, 333, 356, 368, 445, 449, 450, 451, 452, 453, 455, 463, 464, 467, 472, 520, 521, 527, 535, 537, 539, 544, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 630, 634, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 645
- Entecavir, 481, 482, 490
- Enzimas pancreáticas, 48, 153, 496, 500, 502, 508, 605
- Epilepsia, 121, 124, 157, 161, 162, 171, 177, 186, 202, 228, 230, 232, 332, 367, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 386, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 400, 401, 609, 610
- Eritromicina, 126, 127, 144, 148, 149, 151, 154, 214, 218, 228, 237, 323, 324, 334, 348, 376, 377, 412, 418, 519, 543, 594
- Eritropoyetina recombinante humana, 512
- Errores congénitos del metabolismo, 31, 295, 296, 297, 299, 303, 306, 318, 319,

Índice de palabras clave

- Errores de medicación, 11, 47, 74, 83, 84, 85, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 101, 102, 113, 119, 209, 239, 240, 271, 623
- Ertapenem, 218, 226, 236
- Esclerodermia, 341, 531, 532, 539, 540, 542, 549
- Espirometría, 361, 498
- Esplenectomía, 262, 514, 516, 518, 519, 520, 521, 522
- Espondiloartropatías, 531, 532, 533, 534, 541, 542, 543
- Estavadina (d4t), 474, 486
- Estrategias en la administración, 8
- Estreñimiento, 20, 23, 171, 322, 323, 324, 325, 326, 336, 355, 393, 437, 466, 509, 546, 557
- Estreptomina, 127, 129, 373, 374
- Etambutol, 127, 242, 373, 374
- Etanercept, 536, 543, 544, 547
- Etilenglicol, 180, 184, 185, 186, 189, 190, 195, 203, 204, 326, 329
- Etionamida, 374
- Etravirina (ETV), 486
- Eutimizantes, 443, 455, 456, 457
- FAME, 212, 230, 499, 534, 535, 537, 547, 554, 555, 556, 592
- Farmacéutico hospitalario, 245, 267, 268
- Farmacocinética, 1, 5, 6, 11, 14, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 61, 62, 86, 94, 103, 130, 131, 135, 136, 141, 142, 149, 152, 160, 209, 210, 213, 214, 242, 335, 356, 379, 387, 390, 391, 392, 394, 395, 397, 405, 431, 432, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 464, 472, 473, 498, 551, 569, 570, 578, 583, 584, 586, 593, 621, 622
- Fármacos nefrotóxicos, 55, 56, 546, 551, 573, 575, 593, 594
- Fenómeno de Raynaud, 537, 539, 542
- Fibrosis quística, 14, 28, 30, 31, 47, 51, 52, 55, 61, 75, 77, 153, 160, 219, 220, 226, 228, 230, 235, 241, 243, 327, 423, 429, 493, 495, 496, 510, 511
- Fisioterapia respiratoria, 499, 507
- Fluconazol, 126, 149, 221, 231, 232, 238, 243, 348, 415, 571
- Formulación magistral, 110, 111, 119, 161, 162, 163, 165, 167, 169, 178, 179, 317, 331, 335, 336, 357, 618
- Fórmulas para lactantes, 26
- Fosamprenavir (FPV), 476, 487
- Foscarnet, 225, 234, 235, 239, 571, 573, 590
- Función renal, 5, 31, 44, 51, 105, 106, 135, 136, 148, 170, 173, 193, 204, 205, 214, 220, 226, 345, 486, 542, 545, 551, 552, 553, 556, 558, 559, 567, 569, 570, 572, 574, 575, 585, 586
- Gammaglobulina anti-D, 522
- Ganciclovir, 123, 156, 225, 234, 235, 239, 240, 243, 571, 590, 591, 595
- Gen SHOX, 426, 427
- Gentamicina, 49, 52, 56, 126, 218, 226, 236, 240, 347, 348, 376, 377, 555, 571, 629
- Glargina, 431, 432, 433, 501
- Glucemia, 125, 142, 145, 148, 167, 204, 206, 299, 300, 428, 429, 432, 433, 434, 456, 506
- Glucopéptidos, 212, 218, 226, 230, 236, 240
- Gotas nasales, 69, 70
- Gravedad de los errores, 83, 84, 87, 88
- Grupos de edad pediátrica, 6, 165, 545
- Grupos de riesgo, 248, 249, 252, 253, 254, 273, 368, 370, 479
- Hábitos alimentarios, 15, 23, 24, 141, 152
- Haemophilus influenzae, 245, 249, 251, 495, 519, 606
- Heliox, 368, 378
- Hemoptisis, 495, 503
- Herbicidas, 180, 189, 201
- Hexacetónido de triamcinolona, 541, 542
- Hidrocortisona, 273, 300, 317, 363, 367, 408, 410, 419, 439, 440
- Hidroxicloroquina, 206, 535, 538, 540, 545, 546
- Hierro, 16, 17, 19, 21, 23, 25, 29, 36, 44, 143, 148, 151, 155, 184, 190, 441, 491, 504, 505, 509, 512, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 568, 569, 619
- Hiperglucemia, 33, 34, 39, 148, 200, 301, 310, 311, 367, 372, 387, 428, 430, 432, 433, 434, 516
- Hiperplasia suprarrenal congénita, 422, 438, 442
- Hipertensión, 6, 22, 45, 124, 130, 139, 162, 170, 171, 172, 173, 174, 188, 231, 284, 286, 333, 334, 353, 367, 461, 516, 546, 562, 563, 564, 565, 566, 569, 584, 585, 587, 588, 589, 594
- Hipertensión arterial, 121, 125, 162, 170, 173, 208, 338, 343, 352, 425, 551, 554, 562, 566, 583, 587, 593
- Hipocrecimiento, 422, 423, 424, 425, 440, 533, 567, 568
- Hipotiroidismo adquirido, 422, 436, 437
- Hipotiroidismo congénito, 422, 435, 441
- Hipoxia neonatal, 47, 52
- Hormonas tiroideas, 137, 185, 427, 429, 435, 436
- Ibuprofeno, 52, 132, 149, 152, 180, 195, 196, 345, 346, 399, 499, 534, 542, 546
- Íleo meconial, 495
- Iloprost, 354, 359, 540, 542
- Imipenem, 218, 226, 236, 499, 570, 571

Índice de palabras clave

- Indinavir (IDV), 476, 487
- Indometacina, 50, 52, 55, 56, 131, 148, 345, 346, 534, 542, 602
- Infliximab, 536, 539, 540, 541, 543, 544, 547, 548, 549
- Información al paciente, 1, 11, 141, 153, 160, 335, 370, 578, 594, 618
- Inhalador presurizado, 76, 77, 362, 365
- Inhaladores de polvo seco, 76
- Inhibidor de la proteasa (IP), 473
- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos (ITIAN), 473
- Inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos (ITINAN), 473
- Inhibidores de la bomba de protones, 156, 161, 168, 178, 324, 500, 542
- Inmunización, 213, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 260, 262, 267, 268, 429, 480, 514, 519, 538, 591
- Inmunoglobulina vía i.v., 521
- Inmunoglobulina humana, 516, 517
- Inmunología, 269, 550, 578, 619
- Inmunosupresión, 29, 137, 138, 255, 258, 367, 375, 416, 472, 500, 533, 547, 559, 578, 583, 584, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593
- Inmunosupresores, 53, 59, 127, 129, 138, 145, 153, 157, 161, 175, 231, 255, 346, 397, 416, 425, 533, 536, 538, 540, 542, 559, 560, 561, 572, 578, 579, 581, 582, 583, 584, 587, 588, 589, 592, 593, 594, 595
- Insecticidas, 180, 190, 200, 201
- Insuficiencia pancreática, 43, 52, 153, 495, 496, 500, 503
- Insuficiencia renal crónica, 352, 353, 425, 426, 427, 440, 552
- Insulina, 44, 125, 126, 137, 187, 206, 298, 301, 309, 311, 426, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 441, 446, 500, 501, 506, 508, 510, 562
- Interacción, 3, 5, 9, 57, 88, 89, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 308, 330, 397, 424, 482, 580, 587, 609
- Interferón, 408, 479, 480, 481, 492, 542
- Interferón α -2b, 478, 481, 485, 489
- Interferón α -2b pegilado (Peg-IFN α -2b), 478
- Ionización, 123, 133, 135
- Iontoforesis, 496
- Ipratropio, 127, 362, 367, 371
- Isoniazida, 127, 144, 155, 214, 242, 313, 372, 373, 374, 375
- Itraconazol, 143, 155, 221, 231, 232, 238, 415
- Ivermectina, 224, 233, 238, 417
- Jarabes, 65, 110, 193, 357, 377
- Lactancia, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 28, 121, 123, 125, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 204, 245, 259, 302, 341, 465, 466, 471, 477, 479, 502, 503, 528
- Lactancia artificial, 15, 17, 22
- Lactancia materna, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 136, 140, 204, 259, 302, 471, 479, 502, 503, 528
- Lamivudina (3TC), 474, 486
- Lavado gástrico, 183, 184, 189, 190, 196, 201, 202, 204, 205, 207, 208
- Lavado intestinal, 184, 195
- Leflunomida, 127, 129, 543, 545, 546
- Leucemia linfoblástica aguda, 60, 162, 176, 215, 257, 271
- Leucemia mieloblástica aguda, 275
- Levofloxacino, 219, 228, 237, 241, 242, 374, 501
- Levotiroxina, 125, 151, 436, 437, 438
- Linezolid, 49, 60, 212, 214, 220, 230, 237, 243, 348, 374, 627
- Linfocitos CD4, 472
- Lipasa, 20, 500, 505
- Liposolubilidad, 122, 132, 135, 136, 214, 464
- Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV), 476
- Lupus eritematoso sistémico, 513, 531, 538, 549
- Macrólidos, 126, 132, 137, 212, 214, 218, 227, 237, 377, 411, 412, 499
- Magnesio, 29, 32, 36, 44, 127, 144, 148, 189, 196, 323, 325, 335, 351, 486, 504, 509
- Manipulaciones de los medicamentos, 8
- Mantoux, 371
- Maraviroc (MRV), 473, 488
- Marcadores serológicos, 480
- Mebendazol, 224, 233, 239
- Medicamento huérfano, 303, 332, 598, 599, 600, 605, 617
- Medicamentos de alto riesgo, 74, 81, 83, 90, 94, 96, 99, 116, 209
- Mefloquina, 222, 232, 238
- Meropenem, 89, 215, 218, 226, 236, 499
- Metaneumovirus, 366
- Metanol, 180, 185, 186, 189, 190, 199, 203, 204
- Metilprednisolona, 363, 516, 521, 522, 535, 538, 539, 540, 541, 544, 559, 560, 582, 587
- Metotrexato, 60, 62, 126, 129, 130, 162, 175, 185, 273, 274, 277, 290, 535, 536, 537, 538, 539, 541, 542, 545, 546, 547, 550, 573, 574

Índice de palabras clave

- Metronidazol, 126, 127, 144, 212, 214, 220, 227, 230, 237, 312, 571, 606
- Micafungina, 221, 231, 238
- Micofenolato de mofetilo, 157, 500, 520, 538, 539, 540, 542, 582, 586, 589, 593
- Migraña, 138, 181, 332, 379, 389, 390, 398, 399
- Monóxido de carbono, 180, 202
- Monteleukast, 364, 368, 370, 372, 377
- Moxifloxacino, 499
- Mucoviscidosis, 493
- Mycobacterium tuberculosis, 370, 592
- N-acetilcisteína, 191, 194, 499, 501
- Naproxeno, 345, 399, 534, 542
- Nebulizador, 76, 77, 331, 362, 365, 371
- Nedocromilo, 364, 367
- Nelfinavir (NFV), 476, 488
- Neonato, 1, 2, 3, 4, 27, 28, 32, 33, 39, 40, 61, 74, 125, 135, 138, 161, 167, 176, 177, 191, 218, 300, 355, 523, 524, 525, 552, 570
- Neumonía, 56, 57, 77, 127, 181, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 223, 227, 230, 241, 325, 360, 374, 375, 376, 377, 378, 476, 589, 591, 592
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), 374
- Neumonía atípica, 218, 375
- Neumonía no clasificable, 375
- Neumonía típica, 227, 375
- Neumotórax, 39, 495
- Neuroblastoma, 270, 280, 281, 282, 283, 284, 294
- Nevirapina (NVP), 475, 487
- Nicardipino, 399, 540, 542, 565
- Niclosamida, 224, 233, 239
- Nifedipino, 145, 156, 161, 173, 208, 301, 352, 353, 354, 540, 542, 563, 572
- Nitrofurantoína, 126, 144, 212, 221, 231, 313, 555, 556, 557, 571
- Nomograma de Done, 195
- Nomograma de Rumack Matthew, 194
- Nutrición artificial, 27, 28, 38, 41, 141, 149, 493, 505
- Nutrición enteral, 27, 34, 35, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 89, 141, 149, 150, 151, 159, 309, 396, 505, 506, 510
- Nutrición parenteral, 27, 32, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 45, 46, 81, 151, 159, 327, 328, 333, 506, 511
- Off-label, 98, 180, 181, 209, 630, 633, 635, 636
- Oligo- o pauciarticular, 533
- Omeprazol, 161, 162, 166, 168, 169, 178, 323, 324, 333, 335, 336, 401, 509, 521, 572
- Oncohematología pediátrica, 270, 271, 293
- Oseltamivir, 225, 235, 239
- Osteosarcoma, 60, 270, 289, 290, 294
- Otros psicofármacos, 443, 457, 462
- Oxígeno, 30, 122, 173, 189, 191, 202, 208, 346, 347, 351, 362, 368, 369, 498, 527
- Pacientes críticos, 29, 33, 34, 39, 40, 44, 56, 61, 84, 92, 93, 95, 106, 195
- Palivizumab, 368, 370, 372, 591
- Pancreatitis, 38, 41, 356, 389, 456, 474, 496, 537, 586, 603
- Paraaminosalicílico, 374
- Paracetamol, 116, 126, 127, 137, 143, 152, 156, 180, 182, 191, 193, 194, 208, 210, 399, 413, 489, 517, 519, 521, 522, 548, 571, 574
- Parálisis cerebral infantil, 31, 379, 400, 402
- Paramomicina, 224, 233
- Parches transdérmicos, 8, 9, 73, 401
- PAS, 374
- Peginterferón α -2a, 481, 485, 489
- Penicilamina, 151, 156, 188, 335, 535, 542, 545, 546, 607, 608
- Penicilina G sódica, 148, 186, 215, 216, 236
- Penicilinas, 50, 51, 52, 126, 137, 145, 146, 212, 214, 215, 216, 218, 236, 347, 348
- Pentamidina, 223, 232, 238, 429, 592
- Piperacilina-tazobactam, 215, 217, 236
- Pirazinamida, 127, 242, 372, 373, 374, 375
- Pirimetamina, 223, 233, 238, 241, 242, 592
- Pirimetamina/sulfadoxina, 223, 233
- Plantas, 140, 180, 199, 205, 208, 211, 403, 407, 417, 615
- Poliarticular, 533, 547
- Polvos nasales, 69
- Pomadas oftálmicas, 71
- Potencial nasal, 493, 496, 497
- Praziquantel, 224, 233, 238
- Prednisona, 258, 273, 274, 279, 300, 311, 331, 346, 349, 363, 367, 409, 516, 518, 521, 535, 539, 540, 544, 559, 560, 582, 587
- Prematuro, 2, 3, 4, 6, 28, 48, 125, 129, 145, 167, 260, 261, 512, 521, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 552, 624
- Prescripción informatizada, 103, 105, 107
- Prevención de intoxicaciones, 185
- Primaquina, 222, 232, 238, 313
- Principios éticos, 637, 638, 639
- Productos del hogar, 180, 182, 198
- Protionamida, 374

Índice de palabras clave

- Prueba de la tuberculina, 371, 372
Pseudomonas aeruginosa, 61, 495, 554, 592
Psicoestimulantes, 458, 459, 461
Psicofarmacología en la infancia y adolescencia, 443, 444, 445,
PTI, 512, 513, 514, 515, 516, 518, 519, 520, 521, 522
Púrpura de Schönlein-Henoch, 531, 543, 549
Púrpura trombocitopénica inmune, 512
Quinina, 223, 233, 238, 513, 543, 573
Quinolonas, 126, 129, 144, 156, 212, 213, 214, 219, 228, 231, 237, 335
Rabdomiosarcoma, 270, 281, 285, 286, 287
Raltegravir (RGV), 473, 488
Ratio leche/plasma, 134
Rechazo, 59, 114, 162, 175, 255, 330, 342, 369, 483, 525, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 585, 587, 590, 592, 594, 597
Reflujo gastroesofágico, 20, 127, 162, 168, 169, 322, 336, 401, 495, 501
Reglamento pediátrico, 621, 624, 626, 637
Requerimientos nutricionales, 19, 27, 31, 508
Respuesta viral precoz, 478
Respuesta viral sostenida, 477, 479
Retinoblastoma, 270, 271, 288, 289, 294
Rhinovirus, 361
Ribavirina, 368, 485
Rifampicina, 50, 127, 132, 151, 156, 214, 329, 347, 348, 371, 372, 373, 374, 438, 604
Rituximab, 519, 529, 536, 538, 539, 540, 547, 549, 560, 576
Salbutamol, 180, 362, 363, 367, 368, 369, 370, 371, 372
Salicilatos, 50, 128, 180, 185, 194, 195, 207, 309, 348, 349, 534, 538, 544
Sarcoma de Ewing, 281, 290, 291, 292
Selenio, 19, 29, 36, 37, 415, 505, 506
Sildenafil, 158, 161, 162, 173, 174, 178, 354, 501, 540, 542, 627
Síndrome de Prader-Willi, 424, 426, 440
Síndrome de Turner, 423, 424, 426, 440
Síndrome nefrótico, 170, 537, 551, 559, 560, 576
Sistemas automatizados de dispensación, 95, 102, 120
Sistemas de dispensación en dosis unitaria y pediatria, 102, 107, 109, 111, 113, 117, 120
Sitaxentán, 542
Soluciones, 7, 9, 10, 65, 68, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 110, 115, 150, 179, 184, 185, 193, 407, 413, 506
Somatropina, 423, 428, 441
Sonda nasointestinal, 63, 68
Soporte nutricional, 27, 28, 30, 37, 38, 40, 43, 149, 160, 506, 542
Sprays nasales, 69
Staphylococcus aureus, 57, 410, 495, 592
Stenotrophomonas maltophilia, 499
Suero salino hipertónico, 368, 493, 499, 507
Sulfasalazina, 127, 535, 541, 542, 545, 546
Supositorios, 7, 8, 9, 71, 78, 106, 326
Sustancias altamente tóxicas, 180, 207, 208
Talidomida, 124, 128, 129, 536, 537, 545, 546, 623
Talla baja idiopática, 423
Teicoplanina, 218, 227, 236, 240, 571
Telbivudina, 481, 482, 490
Tenofovir (TDF), 487
Teofilina, 50, 51, 52, 53, 54, 87, 145, 151, 156, 177, 185, 207, 363, 364, 367, 629
Terapia directamente observada, 373
Terapia fetal, 121, 131
Terapia génica, 501, 606
Terapia tópica, 404, 409
Teratogenia, 128, 129
Terbutalina, 362, 363, 367
Test de función pulmonar, 497
Test del sudor, 493, 496
Tetraciclinas, 129, 144, 148, 156, 212, 219, 229, 237, 335, 418, 627
Tigeciclina, 212, 220, 229, 237
Tipos de errores, 83, 87, 88, 91, 94, 95, 104, 107
Tipranavir (TPV), 473, 488
Tiroiditis linfocitaria crónica, 437
Tirotopina, 435
Tiroxina, 125, 131, 151, 435, 436, 437, 438, 446, 561
Tobramicina, 52, 56, 77, 218, 226, 235, 236, 240, 498, 501, 555, 571, 629
Tocilizumab, 536, 547
Tracto urinario, 228, 551, 554, 555, 575, 589
Transfusión sanguínea, 512, 524
Transmisión vertical, 471, 477, 479
Trasplante de pulmón, 354, 500
Tratamiento antirretroviral (TAR), 472
Trimetoprim-sulfametoxazol, 212, 230, 554, 555, 556, 592
Triyodotironina, 435
Tuberculosis pulmonar, 360, 370, 378
Tumor de Wilms, 270, 283, 284
Tumores sólidos pediátricos, 277
Unlicensed, 98, 209, 630, 633, 635, 636

Índice de palabras clave

- Urgencias pediátricas, 180, 181, 193, 208, 209, 210, 242, 243, 378, 575
- Uso compasivo, 187, 230, 313, 314, 316, 317, 355, 445, 621, 623, 626, 627, 630, 632, 633
- Uso en condiciones diferentes a las autorizadas, 621, 626
- Valganciclovir, 156, 225, 234, 235, 239, 245, 590, 595
- Validación de la prescripción, 85, 91, 107, 109, 239
- Valoración nutricional, 27, 28
- Vancomicina, 47, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 57, 214, 218, 226, 227, 230, 236, 240, 241, 346, 347, 348, 546, 571, 573, 592
- Vasculitis, 339, 531, 532, 537, 539, 543, 544, 549, 581
- VHB, 257, 258, 327, 479, 480, 481, 482, 545
- VHC, 477, 478, 479, 513, 545
- Vía metabólica, 10, 296, 302, 303, 309
- VIH, 16, 62, 234, 251, 258, 259, 371, 423, 471, 472, 477, 479, 481, 492, 494, 513
- Virus influenza, 235, 361, 591
- Virus parainfluenza, 366
- Virus respiratorio sincitial, 361
- Vitamina A, 329, 503, 504, 509, 605
- Vitamina D, 16, 19, 36, 39, 157, 299, 302, 329, 356, 395, 403, 503, 504, 545, 551, 561, 562, 567, 602, 605
- Vitamina E, 36, 311, 313, 329, 337, 503, 504, 509, 585, 604, 605
- Vitamina K, 3, 36, 37, 49, 125, 131, 146, 147, 154, 186, 196, 298, 311, 317, 327, 329, 395, 503, 504, 504, 509, 600
- Vómitos cíclicos, 322, 332, 337
- Voriconazol, 214, 221, 231, 232, 238, 240, 241, 242, 243, 627
- Zidovudina, 149, 151, 156, 475, 486, 571

