

TEMA PEDIÁTRICO

Consecuencia de la introducción de nuevos tratamientos
en neonatología

Luis Jasso-Gutiérrez

Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

Se describen, en orden cronológico, 16 ejemplos de las consecuencias que en la historia de la neonatología ha tenido la introducción de nuevas medidas terapéuticas sin un suficiente análisis experimental en cuanto a sus riesgos. En ellos podrá identificarse la no realización de protocolos prospectivos de investigación específicos en neonatos, así como estudios de seguridad de varios de los medicamentos que se relatan. Lo anterior con la finalidad de que el lector reflexione sobre estos hechos, así como el considerar algunas recomendaciones que se mencionan al final.

Palabras clave. Neonatología; nuevos medicamentos; análisis experimental.



Solicitud de sobretiros: Luis Jasso Gutiérrez, Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 24-01-2007.

Fecha de aprobación: 22-03-2007.

Este trabajo está enfocado a relatar una variedad de ejemplos que cronológicamente se han presentado en la historia de la neonatología, cada uno de ellos resultado de la introducción de ciertas medidas terapéuticas que han tenido consecuencias desfavorables sobre los recién nacidos.

A principios del siglo pasado se encontró que, debido al sobrecalentamiento que producían las incubadoras en los prematuros, aumentaba la mortalidad. Lo anterior llevó a tomar una decisión equívoca, sustentada en que “debido a la predisposición innata de los neonatos prematuros a tener una temperatura subnormal”, era mejor mantener esa característica y evitar exponerlos al sobrecalentamiento, el cual implica mayores riesgos. Las consecuencias desfavorables sobre la mortalidad de los prematuros perduró hasta los años cincuenta, época en la que se demostró un significativo abatimiento en la mortalidad al mantener al neonato en la termoneutralidad.¹

Pierre Budin en Francia, en el año de 1900 recomendó con base en sus estudios, aplicar oxígeno dentro de la incubadora a todos los prematuros que presentaban cianosis,² lo que se reforzó en 1942, con el hallazgo aparente de que en un ambiente de oxígeno de 70% se lograba que las respiraciones irregulares de los prematuros disminuyeran significativamente.³ Y en el año de 1953, al menos en Estados Unidos de Norteamérica (EUA), se identificaron alrededor de 10 000 niños ciegos por la fibroplasia retrolental producida por el oxígeno, ahora denominada retinopatía de la prematuridad, cuya frecuencia en la actualidad es menor, así como la de la ceguera.

En Inglaterra y en los EUA, en los años cuarenta, existía la norma de que a los prematuros con o sin insuficiencia respiratoria, no se les iniciara la vía oral ni se les administrara líquidos endovenosos en las primeras 72 horas de edad, debido a que el edema que presentaban obedecía a un exceso de líquidos que debían perder.⁴ Este criterio estuvo vigente en el mundo hasta 1961, en que Usher⁵ en Canadá demostró que, previo al falleci-

miento de un prematuro con insuficiencia respiratoria, existía acidosis metabólica, hipoglucemia e hiperkalemia. Con base en lo anterior, inició tempranamente la administración endovenosa de suero glucosado y bicarbonato, logrando un notable descenso en la mortalidad de los prematuros.⁵

En 1939 se demostró que la enfermedad hemorrágica del recién nacido era evitable con la aplicación de vitamina K natural, por lo que a partir de 1940 su aplicación fue una norma imitada en todo el mundo.⁶ Sin embargo, en 1955, coincidiendo con la administración de 10 mg diarios, de un análogo sintético de la vitamina K, soluble en agua,⁷ muchos neonatos presentaron anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y kernicterus. La causa fue la utilización de vitamina K sintética aunada a las dosis empleadas, lo que llevó a la recomendación de utilizar sólo vitamina K natural, a dosis de 0.5 a 1.0 mg.⁸

En diciembre de 1952, la FDA recibió cerca de 300 reportes de neonatos sanos que desarrollaban crisis convulsivas consecutivas a la administración de leche líquida concentrada, situación que desaparecía si ésta era sustituida.⁹ Lo anterior fue consecuencia de que la empresa productora, con la finalidad de evitar una posible contaminación del producto líquido concentrado, implementó un nuevo método de esterilización de alta presión en autoclave, lo que disminuyó la concentración de la vitamina B6 de 200 $\mu\text{g/L}$, que es lo habitual en la leche natural, hasta 60 $\mu\text{g/L}$ en el concentrado líquido, motivo por el que se presentaron las convulsiones.^{10,11}

A pesar de que en el *British Medical Journal* de 1886¹² se describió el primer caso de metahemoglobinemia producida por el uso de un pañal que contenía un sello a base de un colorante constituido por cloruro de anilina, se continuaron presentando en la primera mitad del siglo pasado nuevos casos con otro tipo de pañales e incluso con las ropas con que se vestía a los bebés.^{13,14} En 1963 se reportaron 18 casos asociados al uso de triclorocarbenilida en el proceso de lavado de las

ropas y pañales de los bebés.¹⁵ El mecanismo de acción de estas sustancias obedece a la menor actividad enzimática que los neonatos tienen de la NADH metahemoglobina. No satisfechos con esas experiencias, en 1989, en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal de Copenhage, se detectó metahemoglobinemia condicionada por la introducción, dentro del humidificador de la incubadora, de una solución antiséptica a base de clorhexidina, la que al ser calentada en el humidificador a 100° C, provocaba que la sustancia se transformara en paracloranilina, causante del problema.¹⁶

Para la profilaxis de la infección neonatal se introdujo a principio de los años cincuenta el sulfisoxazol, decisión terapéutica responsable de un incremento nueve veces mayor de padecer kernicterus, y una mortalidad de 40% comparados con 20% de quienes habían recibido penicilina.¹⁷ Años después, O'Dell¹⁸ demostró que la sulfamida competía con la bilirrubina en su unión a la albúmina, lo que dejaba más bilirrubina indirecta libre, facilitando así la penetración por la barrera hematoencefálica y lesionando al cerebro. Después de esa catástrofe, se decidió que ningún medicamento que se fuera a utilizar en el neonato, debería competir con la bilirrubina en su unión a la albúmina, luego se identificó que la ceftriaxona también tenía ese riesgo.^{19,20} Cabe señalar sin embargo, que en la actualidad la FDA no exige ese requisito.

Con la misma idea de profilaxis de la infección neonatal en caso de antecedente de ruptura prematura de membranas, en 1959 se recomendó el uso del cloramfenicol. Poco después, se reportó en la universidad de Alabama que, quienes recibieron el medicamento, incrementaron la mortalidad a 144 por cada 1 000, comparado con sólo 29 por cada 1000, sin esa profilaxis.²¹ Esta elevada mortalidad continuó por dos años más, hasta que se redujo la dosis del cloramfenicol de 100 mg/kg/día a 20 mg/kg/día. La toxicidad del cloramfenicol se atribuyó a su mayor acumulación en sangre, por la menor glucoronización hepática del neonato.

En el mismo año de 1959, y preocupados por las epidemias nosocomiales causadas por *Staphylococcus aureus* y por su elevada resistencia antimicrobiana a la penicilina y la eritromicina, se pensó resolverlo con la administración de novobiocina, en cuestión de días, los neonatos que la recibieron, desarrollaron hiperbilirrubinemia que, por fortuna, no llegó al kernicterus, y fueron tratados satisfactoriamente con exanguinotransfusiones. La causa fue el retardo que producía la novobiocina en la depuración de la bilirrubina.²²

Debido a las epidemias por *S. aureus*, que producían necrólisis epidérmica, a principios de los años setenta, se decidió bañar a los neonatos con solución hexaclorofeno al 3%, lo que produjo la muerte de 64% de ellos, sobre todo los que habían sido expuestos a ese antiséptico por tres o más ocasiones. En la autopsia se encontró vacuolización de la formación reticular, conocida como mielinopatía esponjiforme. Situaciones similares también sucedieron con el uso de jabones de mano, o shampoo con hexaclorofeno. El efecto se atribuyó a un desacoplamiento de la oxidación celular y de la fosforilación.²³

Coincidiendo con la administración de una fórmula infantil a base de harina de soya, en 1976 se informó a la FDA cerca de 141 neonatos que tenían falla en el crecimiento y alcalosis metabólica. Las investigaciones demostraron que la baja concentración de cloro de esa fórmula, condicionaba disminución de sodio en el túbulo distal, promoviendo así una mayor excreción de iones hidrógeno a ese nivel.²⁴

En 1979 se reportaron 24 casos de niños menores de 1 500 g de peso, con obstrucción intestinal debida a la acumulación de un material extraño en el tracto intestinal denominado lacto bezoar, lo cual se asoció a la utilización de una fórmula láctea con un contenido de caseína de 80%, contrario a 20% que contiene la leche materna. Al cambiar la proporción de caseína a 40%, no volvieron a presentarse estos eventos, los cuales fueron atribuidos a la elevada concentración de la proteína,

la que producía retardo en el vaciamiento gástrico y facilitaba la formación del lactobezoar.²⁵⁻²⁷

Con la finalidad de mantener permeables los catéteres arteriales o venosos de los neonatos se utilizaba una solución salina normal. Sin embargo, en 1981 y coincidiendo con la adición del antiséptico benzil alcohol al 0.9% a la solución salina, se identificaron neonatos con acidosis metabólica grave, insuficiencia renal y hepática y signos de deterioro neurológico. La causa fue la elevación del ácido hipúrico sérico, debido a una baja en la conjugación hepática y renal del mismo en el prematuro. Se calculó que en los EUA fallecieron cerca de 1 890 neonatos, como consecuencia de la adición del benzil alcohol.²⁸⁻³⁰

A la nueva presentación de un producto multivitamínico endovenoso para nutrición parenteral aplicado en los neonatos, se les agregó en 1987 propilenglicol como solvente, y se encontró que éste producía convulsiones y hemorragia intraventricular, secundarios al incremento en la osmolaridad sérica más allá de los 300 mOsm/L.^{31,32}

En los años ochenta, con la finalidad de disminuir la aparición de fibroplasia retrolenticular, se recomendó utilizar el efecto antioxidante de la vitamina E, aplicada por vía endovenosa y a dosis repetidas. Meses después, un gran número de neonatos presentaron hepatomegalia, trombocitopenia, ictericia colestásica, ascitis y azotemia. Los estudios mostraron que los efectos tóxicos eran producidos por el polisorbato utilizado como solvente de la vitamina. Lo anterior ocasionó la muerte de al menos 40 neonatos, la disolución de dos compañías farmacéuticas y el encarcelamiento de tres importantes ejecutivos.³³

En 1999, ante una epidemia de tos ferina en los trabajadores de la salud de un hospital, la Academia Americana de Pediatría recomendó para los neonatos, profilaxis con eritromicina. Seis semanas después, un cirujano pediatra reportó, sólo en los casos que recibieron el antibiótico, la presencia de un número inusual de casos de estenosis pilórica.³⁴ El fenómeno ya había sido publicado

por los autores desde el año de 1976, cuando se describió una incidencia de hipertrofia pilórica en 1 de 160 nacidos vivos, en niños que habían recibido eritromicina, cifra muy por arriba de la habitual que es de 1 en 400 a 600 nacimientos.³⁵ La explicación fue el efecto, no conocido antes de esa época, de que ese antibiótico aumenta la motilidad antral y la contracción del bulbo pilórico.³⁶

Cabe mencionar que todos estos ejemplos, así como los exitosos, siempre han tenido como objetivo el deseo genuino de mejorar la salud de los neonatos. Esto ha llevado a una creatividad terapéutica y a la toma de riesgos que en la mayoría de las ocasiones han sido benéficos. Sin embargo, deben tomarse medidas precautorias para que no sucedan eventos adversos, lo cual puede ser alcanzado si se mantiene una actitud crítica y juiciosa en la incorporación de nuevos tratamientos en la práctica neonatal diaria.

Por todo lo anterior recomiendo, que cada vez que se introduzca un nuevo medicamento o sustancia que se piensa aplicar en los recién nacidos, se efectúen como mínimo, las siguientes acciones:

- Establecer un compás de espera observacional de al menos 12 a 24 meses, tiempo mínimo que a mi juicio permite revisar respecto al nuevo medicamento, las experiencias internacionales publicadas después de la comercialización, sustentadas en estudios controlados aleatorizados y doble ciego.
- Verificar que existan estudios experimentales en animales recién nacidos.
- Procurar que se tengan, de preferencia, estudios de farmacocinética y de farmacodinamia neonatal.
- Investigar que el nuevo medicamento cuente con la aprobación de los organismos regulatorios sanitarios de los países dueños de la patente, como podría ser el caso de la FDA o la Agencia de Medicamentos de la Comunidad Europea.

- Que el neonatólogo conozca la teoría que sustenta la medicina basada en evidencias, y que sea capaz de discernir si realmente ese nuevo tratamiento produce una modificación sustancial, al menos en la mortalidad, cuando se compara con otras medidas terapéuticas ya establecidas.

IMPACT OF THE INTRODUCTION OF NEW THERAPEUTIC MEASURES IN NEONATOLOGY

We describe in chronological order, 16 examples of the impact of the introduction of new therapeutic measures in neonatology without an adequate experimental analysis. In the examples chosen, neither specific prospective research protocols nor safety studies of the related drugs in newborns were performed. The reader is encouraged to carefully consider the importance of evidence based data before adopting new therapeutic modalities in newborn infants.

Key words. Neonatology; new therapeutic; experimental analysis.

Referencias

1. Blackfan KD, Yaglou CP. The premature infant: a study of the effects of atmospheric conditions on growth and development. *Am J Dis Child.* 1993; 46: 1175-236.
2. Bakwin H. Oxygen therapy in premature infants anoxemia. *Am J Dis Child.* 1923; 25: 157-62.
3. Wilson JL, Long SB, Howard PJ. Respiration of premature infants: response to variations of oxygen and to increased carbon dioxide in inspired air. *Am J Dis Child.* 1942; 63: 1080-5.
4. Davies DP. The first feed of low birth babies: changing attitudes in the twentieth century. *Arch Dis Child.* 1978; 53: 187-92.
5. Usher R. The metabolic changes in respiratory distress syndrome of prematurity seen as a failure of somatic compensations for asphyxia. En: *Ciba Foundations Symposium on Somatic Stability in the Newly Born.* London: Churchill; 1961. p. 92-116.
6. Committee on Fetus and Newborn. Standards and Recommendations for Hospital Care of Newborn Infants. 2nd ed. Evanston: American Academy of Pediatrics; 1954.
7. Laurance B. Danger of vitamin-K analogues to newborn. *Lancet.* 1955; 1: 819.
8. Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in the therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics.* 1961; 28: 501-7.
9. Nelson EM. Association of vitamin B6 deficiency with convulsions in infants. *Public Health Rep.* 1956; 71: 445-8.
10. May DC. Vitamin B6 in human nutrition: a critique and an object lesson. *Pediatrics.* 1954; 14: 269-79.
11. Coursin DB. Vitamin B6 deficiency in infants: a follow-up study. *Am J Dis Child.* 1955; 90: 344-8.
12. Rayner W. Cyanosis in newly born children caused by aniline marking ink. *BMJ.* 1886; 1: 294.
13. Graubart J, Bloom CJ, Coleman FC, Solomon H. Dye poisoning in the nursery: a review of seventeen cases. *JAMA.* 1945; 128: 1155-7.
14. Scott EP, Prince GE, Retondo CC. Dye poisoning in infancy. *J Pediatr.* 1946; 28: 713-8.
15. Fisch RO, Berlund EB, Bridge AG, Finley PR, Quie PG, Raile R. Methaemoglobinemia in Hospital nursery. *JAMA.* 1963; 185: 760-3.
16. Hjelt K, Lund JT, Scherling B. Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit. *Acta Pediatr.* 1995; 84: 365-70.
17. Silverman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York: Gruen & Stratton; 1980. p. 79-81.
18. O'Dell GB. Studies in kernicterus: I. The protein binding of bilirubin. *J Clin Invest.* 1959; 38: 823-33.
19. Brodersen R, Robertson A. Chemistry of bilirubin and its interaction with albumin. En: Levine RL, Maisels MJ, editores. *Hyperbilirubinemia in the newborn.* EUA: Report of the 85th Ross Conference of Pediatric Research; 1983. p. 91-8.
20. Brodersen R, Robertson A. Ceftriaxone binding to human serum albumin: competition with bilirubin. *Mol Pharmacol.* 1989; 36: 478-83.

21. Kent SP, Wideman GL. Prophylactic antibiotic therapy in infants born after premature rupture of membranes. *JAMA*. 1959; 171: 1199-290.
22. Sutherland JM, Kekker WH. Novobiocin and neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child*. 1961; 101: 447-9.
23. Anonymous. Neuropathology in newborn infants bathed with hexachlorophene. *MMWR*. 1973; 22: 93-4.
24. Roy S. The chloride depletion syndrome. *Adv Pediatr*. 1984; 31: 235-57.
25. Duritz G, Oltorf C. Lactobezoar formation associated with high-density caloric formula. *Pediatrics*. 1979; 63: 647-9.
26. Erenberg A, Shaw RD, Yousefzadeth D. Lactobezoar in the low-birth-weight infant. *Pediatrics*. 1979; 63: 642-6.
27. Schreiner RL, Brady MS, Franken EA, Stevens DC, Lemons JA, Gresham EL. Increased incidence of lactobezoars in low birth weight infants. *Am J Dis Child*. 1979; 133: 936-40.
28. Brown WI, Buits NR, Gipson HT, Huston RK, Kennaway NG. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet*. 1982; 1: 1250.
29. Anonymous. Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol – United States. *MMWR*. 1982; 31: 290-1.
30. LeBel M, Ferron L, Masson M, Pichette J, Carrier C. Benzyl alcohol metabolism and elimination in neonates. *Dev Pharmacol Ther*. 1988; 11: 347-56.
31. Glasgow AM, Boeckx RL, Milleer MK, MacDonald MG, August GP, Goodman SI. Hyperosmolality in small infants due to propylene glycol. *Pediatrics*. 1983; 72: 353-5.
32. MacDonald MG, Getson PR, Glasgow AM, Miller MK, Boeckx RL, Johnson EL. Propylene glycol: Increased incidence of seizures in low birth weight infants. *Pediatrics*. 1987; 79: 622-5.
33. Karp WB, Robertson AF. Vitamin E in neonatology. *Adv Pediatr*. 1986; 33: 127-47.
34. Honein MA, Paulozzi LJ, Himelrigh IM. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: A case report and cohort study. *Lancet*. 1999; 354: 2101-5.
35. San Fillippo JA. Infantile hypertrophic pyloric stenosis related to ingestion of erythromycin stolate: a report of five cases. *J Pediatr Surg*. 1976; 11: 177-80.
36. Peeters TL. Erythromycin and other macrolide as prokinetic agents. *Gastroenterology*. 1993; 105: 1886-99.

