

Administración de fármacos por vías no usuales

Xavier Demestre Guasch, Xavier Sagrera Felip y Frederic Raspall Torrent

SCIAS. Hospital de Barcelona. Grup Assistència

Resumen:

Se revisan las vías de acceso no usuales para la administración de fármacos en el período neonatal. Quedan excluidas, por considerarse habituales, las vía endovenosa, intramuscular y subcutánea. Se hace una descripción de las vías de acceso intraósea, rectal, nasal, intraventricular, endotraqueal, cutánea y ocular, así como los fármacos más frecuentemente utilizados por estas vías, su indicación y las precauciones o efectos adversos que pueden derivarse de su utilización. La vía de acceso endotraqueal es la de mayor aplicación con gran variedad de fármacos e indicaciones para los recién nacidos intubados, sea en el curso de la reanimación o en fases agudas o crónicas de enfermedad respiratoria. Se destaca también la gran utilidad de la vía intraósea en situaciones de extrema gravedad en las que es necesario disponer de un acceso vascular inmediato. Se trata de una técnica fácil y, prácticamente, exenta de riesgos, que permite la administración de cualquier tipo de fármaco. También se comenta la vía intraventricular para la administración de fibrinolíticos en casos de hemorragia intraventricular.

Palabras clave: Recién nacido, vía intraósea, vía rectal, vía nasal, vía intraventricular, vía cutánea, vía ocular, administración de fármacos.

Vía de acceso intraósea

Indicada en casos de emergencia vital en lactantes y niños; utilizada con éxito en recién nacidos prematuros y a término, sin complicaciones posteriores(1,2,3).

El lecho vascular intramedular está constituido por plexos venosos sinusoidales que tienen la propiedad de no colapsarse en caso de shock. Las sustancias inyectadas por esta vía alcanzan la circulación sistémica en menos de 10", con un comportamiento farmacocinético equivalente al de su administración por vía endovenosa.

Indicaciones:

Cuando sea precisa con urgencia una vía de acceso vascular:

- Paro cardiorespiratorio
- Situación de riesgo vital sin acceso venoso en menos de 2 min

Técnica: Se realizará con máxima asepsia, con aguja intraósea de 20-22 G o, en su defecto, con aguja de punción lumbar (20 G) o "butterfly" (19-20 G). Zona de punción: cara anteromedial de la tibia, 1-2 cm por debajo de la tuberosidad tibial superior, y justo por debajo de dicha tuberosidad en el prematuro. Los criterios de colocación correcta: 1) Disminución brusca de la resistencia al entrar en la cavidad medular. 2) Inmovilidad de la aguja en el hueso. 3) Aspiración de sangre o médula ósea. 4) Ausencia de extravasación tras administración lenta de 2 ml de suero fisiológico. 5) Ausencia de resistencia en la administración rápida de líquido.

Substancias de posible administración: Catecolaminas, expansores plasmáticos, concentrado de hemáties y derivados sanguíneos, bicarbonato sódico, gluconato cálcico, analgésicos, sedantes, relajantes musculares, glucosa, antibióticos.

La forma de administración: en bolus o en infusión continua. Duración: se ha descrito desde 20 min hasta 20 horas.

Contraindicaciones: osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, fractura, punciones repetidas en el mismo lado, shunt derecha-izquierda (riesgo teórico embolismo grasa)

Vía de acceso rectal

Paracetamol: La administración rectal de una dosis única de paracetamol a 20 mg/Kg (dosis aproximada) es segura y permite aliviar el dolor en los prematuros, sin aparentes efectos adversos. En los recién nacidos de 28 a 32 semanas, el intervalo de administración debe ser superior a las 8 horas para evitar concentraciones séricas progresivamente crecientes. La sulfatación es la principal vía de excreción.(4)

Acetilcisteína: En solución al 10% se utiliza en forma de enemas (10 ml cada 4-8 h) para el tratamiento del íleo meconial.(5)

Midazolam y Ketamina: Como medicación preanestésica, el midazolam (0,35 mg/Kg) y atropina (0,025 mg/Kg), seguido de inducción de la anestesia con ketamina (10 mg/Kg) y midazolam (0,2 mg/Kg) (6)

Resinas de intercambio iónico: en forma de enema para el tratamiento de la hiperkaliemia; el sulfonato sódico y cálcico de poliestireno-sorbitol no está exento de riesgo de perforación intestinal.(7)

Diazepam: rápidamente absorbido por vía rectal, alcanzando buenos niveles plasmáticos después de 5 min de ser administrado en forma de solución, con nivel máximo a los 15 min. La dosis inicial en el período neonatal es de 0,3 mg x Kg, que puede ser repetido 1 vez si la convulsión no ha cedido en 10 min.o recurre.(8)

Hidrato de cloral: como sedación previa a procedimientos diagnósticos y terapéuticos, por vía oral o rectal, a dosis de 25-50 mg/Kg(9)

Vía de acceso nasal

Vía no utilizada con frecuencia, pero que es la elegida para el tratamiento con **desmopresina** en la diabetes insípida. La preparación estandar de 100 µg/ml puede ser diluida con suero fisiológico a fin de disponer de una solución más manejable (10 µg/ml). La dosis inicial es de 1 µg diario, en 1 ó 2 dosis.(10)

Esta vía también puede usarse para inducción anestésica o sedación con **midazolam** (6)

Vía de acceso intraventricular

A pesar de la significativa disminución de la incidencia de hemorragia periventricular en el prematuro, persiste la inquietud ante la falta de un tratamiento eficaz y seguro para su complicación más grave, la hidrocefalia. A las secuelas de la patología subyacente, más acentuadas en los prematuros que precisan una derivación ventrículo-peritoneal (11), se añaden las complicaciones propias del dispositivo. Todo ello justifica la búsqueda de protocolos de actuación a fin de evitar la hidrocefalia posthemorrágica (HPH). Se ha intentado, sin éxito demostrado, la colocación precoz de una derivación (bloqueo, infección, ulceraciones de la piel), o de un drenaje externo (alta tasa de infección), así como las punciones lumbares repetidas, sin evidente mejora de la incidencia de derivaciones ni de mejora en la evolución neurológica.(12)

La hipótesis de que la fase inicial de la HPH está causada por la obstrucción de las microvellosidades aracnoideas por pequeños coágulos de sangre, ha llevado al estudio de la administración intraventricular de fibrinolíticos.

Inicialmente, se administró estreptoquinasa, con buenos resultados en los primeros ensayos, pero fracasando posteriormente(13,14). La potencial capacidad antigénica de la estreptoquinasa para estimular una reacción inmune en el cerebro, ha hecho abandonar su uso. Además, para ser efectiva, precisa una mayor concentración de plasminógeno en LCR que el factor tisular activador del plasminógeno (tPA).

Parece ser que la administración precoz de tPA, junto con drenaje ventricular, aceleraría la retirada de hematíes y la desaparición de la sangre intraventricular. El control de la coagulación evitará el riesgo de hemorragia. Las posibles causas de fracaso podrían ser la realización tardía del tratamiento o el déficit de plasminógeno(15).

Vía de acceso endotraqueal

El **oxígeno** es la "droga" más comunmente utilizado por esta vía. Su uso en la hipoxemia es indiscutible, pero cabe destacar la necesidad de controlar su dosificación para evitar la toxicidad. A la ya conocida sobre la retina y sobre la pared alveolar, se añaden los fenómenos de reoxigenación y reperfusión que siguen a situaciones de hipoxia-isquemia, que pueden generar la producción de radicales libres de oxígeno, con su potencial efecto tisular adverso. De ahí, especialmente en la reanimación neonatal, la recomendación reciente de utilizar aire ambiental (FiO₂ 0,21).(16) Probablemente, lo óptimo será realizar la reanimación en situaciones de hipoxemia con la FiO₂ necesaria, controlada por pulsioximetría, evitando hipo e hiperoxemias.

Para la reanimación, la vía endotraqueal es la indicada para la administración de **epinefrina**(17), **atropina** y **naloxone**(18).

La **tolazolina** por vía endotraqueal se ha utilizado para mejorar la oxigenación en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente, particularmente en los pretérmino. Esta vía evita los efectos adversos (hipotensión y enrojecimiento) de su administración sistémica.(19)

El tratamiento con **óxido nítrico inhalado (NOi)** mejora la oxigenación y evita en algunos casos la necesidad de soporte vital extracorpóreo ante situaciones de hipoxemia por hipertensión pulmonar persistente. Se ha avanzado en el conocimiento de dosis óptimas, potenciales efectos adversos y otras posibles indicaciones en el prematuro.(20,21) El NOi a dosis bajas, previene del efecto deletéreo del oxígeno sobre el surfactante y alivia el estrés oxidativo en conejos pretérmino sometidos a hiperoxia(22) y puede mejorar la oxigenación en algunos niños con enfermedad pulmonar crónica grave, sin efectos adversos.(23)

La inhalación endotraqueal continua de **Nitroprusiato Sódico (NS)** se ha mostrado eficaz en animales de experimentación (24) y en 10 recién nacidos con hipoxia severa.(25) Se consiguieron aumentos significativos de la oxigenación entre 1 y 6 horas después de iniciado el tratamiento, sin cambios en la presión arterial sistémica. Tampoco se apreciaron efectos secundarios tales como metahemoglobinemia o acúmulo de cianógeno. El NS, precursor del óxido nítrico, produciría una vasodilatación pulmonar selectiva y mejoraría la oxigenación, al igual que su administración endovenosa prevendría la vasoconstricción pulmonar inducida por los radicales libres de oxígeno.(26)

La instilación endotraqueal de **prostaciclina** (epoprostenol) mejora la oxigenación en pretérminos con hipertensión pulmonar persistente. Administrado en forma de bolus (50 ng x

Kg) consigue aumentar significativamente el índice de oxigenación, probablemente por reducción de la resistencia vascular pulmonar e inversión del cortocircuito extrapulmonar, sin cambios en la circulación sistémica ni otros efectos secundarios aparentes.(27)

Los recién nacidos con infección pulmonar presentan anomalías en la ventilación-perfusión en la fase aguda. La administración endovenosa de antibióticos puede no alcanzar los niveles óptimos de absorción a nivel pulmonar. La administración endotraqueal de **gentamicina** en animales de experimentación sometidos a ventilación líquida parcial se ha mostrado altamente eficaz. Consigue alcanzar, a la hora de su administración, niveles sanguíneos terapéuticos idénticos a los alcanzados tras administración endovenosa de gentamicina, mayores niveles a nivel tisular pulmonar y una distribución uniforme interlobar.(28,29)

La administración de **superóxido-dismutasa recombinante humana** mitiga los cambios inflamatorios, el daño oxidativo y las lesiones pulmonares agudas en la exposición a NOi y FiO2 al 90%, pero no parece mejorar la función del surfactante. Este hallazgo supone una implicación clínica importante en los niños tratados con oxígeno e NOi.(30)

La administración precoz de **dexametasona inhalada** no previene la displasia broncopulmonar, pero se ha asociado a disminución en las necesidades de ventilación mecánica y de corticoides sistémicos.(31) Los **broncodilatadores inhalados** (salbutamol, bromuro de ipratropio, cromoglicato sódico), asociados o no a esteroides, no parecen tampoco prevenir la enfermedad crónica pulmonar(32), siendo útiles en caso de enfermedad establecida.

La **furosemida** inhalada mejora la función pulmonar hasta 6 horas después de su administración, siendo sus efectos pulmonares independientes de su acción diurética.(33)

El **surfactante exógeno**, sea sintético o de origen animal, se ha mostrado ampliamente eficaz en el tratamiento de los prematuros con distres respiratorio, así como en otras patologías (aspiración meconial, hernia diafragmática, enfermedad pulmonar crónica, bronquiolitis, distres respiratorio del adulto).(34)

Vía de acceso cutánea

El grosor de la piel del recién nacido es 40-60% menor que en el adulto, y la relación superficie corporal/peso es hasta cinco veces superior. Esas características del recién nacido justifican el riesgo elevado de lesión cutánea, infección y toxicidad a partir de los agentes de aplicación tópica. La diferencia clínicamente más significativa entre la piel del prematuro y del recién nacido a término es la estructura del estrato córneo, siendo extremadamente fino en los nacidos antes de las 32 semanas, lo que favorece, además, pérdidas insensibles aumentadas, inestabilidad térmica i trastornos electrolíticos.

La utilización tópica debe ser estrictamente controlada, para evitar efectos indeseados. Son muchos los productos que deben proscribirse, entre ellos las soluciones yodadas, anilinas, componentes fenólicos, etc.(35)

La aplicación de **anestésicos locales** es eficaz para aliviar el dolor en las técnicas diagnósticas y terapéuticas en el recién nacido. Son fáciles de aplicar y causan mínimo trastorno. Proporcionan beneficio psicológico al niño, especialmente a aquel que requiere múltiples y repetidos procedimientos.

Un anestésico de aplicación tópica debe ser capaz de atravesar el estrato córneo y difundir a través de la dermis para actuar sobre las terminaciones nerviosas sensitivas. Uno de los más utilizados es la **EMLA** (mezcla eutéctica de lidocaína al 2,5% y prilocaína al 2,5%). Ampliamente utilizada en lactantes, no se utilizaba en menores de 3 meses por su potencial riesgo de metahemoglobinemia secundaria al metabolito de la prilocaína, la o-toluidina. Sin embargo, estudios recientes han demostrada la eficacia y seguridad de su aplicación en neonatos(36), a término y prematuros, siempre que no se repita la dosis.(37)

La aplicación tópica de **EMLA** se ha mostrado eficaz como analgésico en la circuncisión, punción venosa y arterial, colocación de catéteres percutáneos(37), pero no en la punción de talón con lanceta.(38)

Como agentes antiinfecciosos de aplicación tópica pueden incluirse una gran variedad de cremas, ungüentos y pomadas conteniendo diferentes antibióticos y corticoides, como por ejemplo, **nistatina** (hongos), **aciclovir** (herpesvirus) y **mupirocina** (bacterias)(39)

Vía de acceso ocular

Para la prevención de la oftalmia neonatorum, puede aplicarse eritromicina 0,5%, nitrato de plata 1% o solución de povidona yodada 1% y, para keratitis herpética, vidarabina.(39) En caso de infección por germen conocido, colirio o pomada según antibiograma.

Bibliografia

- (1) Nasimi A, Gorin P, Berthier M, Boussemart T, Follet-Bouhamed C, Oriot D. Utilisation de la voie intraosseuse chez un prématuré. *Arch Pédiatr* 1998;5:414-7
- (2) Ellemunter H, Simma B, Trawöger R, Maurer H. Intraosseous lines in preterm and full term neonates. *Arch Dis Child* 1999;80:F74-F75
- (3) Fiser RT, Walker WM, Seibert JJ, McCarthy R, Fiser DH. Tibial length following intraosseous infusion: a prospective, radiographic analysis. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:186-8
- (4) Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JME, et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1999;80:F59-F63
- (5) Johns Hopkins Hospital: Harriet Lane Handbook: A manual for Pediatric House Officers, 1993
- (6) Holm-Knudsen R, Sjogren P, Laub M. Midazolam and ketamine for rectal premedication and induction of anesthesia in children. *Anaesthesist* 1990;39:255-257
- (7) Bennet LN, Myers TF, Lambert GH. Cecal perforation associated with sodium polystyrene sulfonate-sorbitol enemas in a 650 gram infant with hyperkalemia. *Am J Perinatol* 1996;13:167-170
- (8) Neonatal Formulary, 1996. The Northern Neonatal Network. BMJ Publishing Group. P46
- (9) Jacqz-Aigrain E, Burtin P. Clinical Pharmacokinetics of Sedatives in Neonates. *Clin Pharmacocinet* 1996;31:423-443
- (10) Robinson AG. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. *N Eng J Med* 1976;294:507-511
- (11) Fletcher JM, Landry SH, Bohan TP et al. Effects of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus on the long-term neurobehavioral development of preterm very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:596-606
- (12) Ventriculomegaly Trial Group. Randomised trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 1990;65:3-10
- (13) Whitelaw A, Mowinckel MC, Larsen ML, Rokås E, Abilgaard U. Intraventricular streptokinase increases cerebrospinal fluid D dimer in preterm infants with posthaemorrhagic dilatation. *Acta Paediatr* 1994;83:270-272
- (14) Luciano R, Velardi F, Romagnoli C, Papacci P, De Stefano V, Tortorolo G. Failure of fibrinolytic endoventricular treatment to prevent neonatal post-haemorrhagic hydrocephalus. *Child's Nerv Syst* 1997;13:73-76
- (15) Whittelaw A, Saliba E, Fellman V, Mowinckel MC, Acolet D, Marlow N. Phase I study of intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus. *Arch Dis Child* 1996;75:F20-F26
- (16) Saugstad OD. Resuscitation with Room-Air or Oxygen Supplementation. *Clin Perinatol* 1998;25:741-756

- (17) Schwab KO, von Stockhausen HB. Plasma catecholamines after endotracheal administration of adrenaline during postnatal resuscitation. *Arch Dis Child* 1994;70:F213-217
- (18) Bloom RS, Cropley C. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. Dallas: American Heart Association, 1994.
- (19) Parida SK, Baker S, Kuhn R, Desai N, Pauly TH. Endotracheal tolazoline administration in neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol* 1997;17:461-464
- (20) Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in inhaled nitric oxide therapy of the newborn. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:121-125
- (21) Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:331-345
- (22) Issa A, Lappalainen U, Kleinman M, Bry K, Hallman M. Inhaled nitric oxide decreases hyperoxia-induced surfactant abnormality in preterm rabbits. *Pediatr Res* 1999;45:247-254
- (23) Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, Merrill J, Rychik J, Ballard RA. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1999;103:610-618
- (24) Yu XQ, Saugstad OD. Nebulization of sodium nitroprusside in lung-lavaged newborn piglets. *Pediatr Res* 1999;45:255-259
- (25) Yu XQ, Medbo S, Saugstad OD. Sodium nitroprusside prevents oxygen-free-radical-induced pulmonary vasoconstriction in newborn piglets. *Biol Neonate* 1999;75:319-326
- (26) Palhares DB, Figueiredo CS, Moura AJ. Endotracheal inhalatory sodium nitroprusside in severely hypoxic newborns. *J Perinatal Med* 1998;26:219-224
- (27) De Jaegere AP, Van den Anker JN. Endotracheal instillation of prostacyclin in preterm infants with persistent pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:932-934
- (28) Fox WW, Weis CM, Cox C, et al. Pulmonary administration of gentamicin during liquid ventilation in a newborn lamb lung injury model. *Pediatrics* 1997;100e5
- (29) Zelinka MA, Wolfson MR, Calligaro I et al. A comparison of intratracheal and intravenous administration of gentamicin during liquid ventilation. *Eur J Pediatr* 1997;156:401-404
- (30) Davids JM, Rosenfeld WN, Richter SE, et al. Safety and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Recombinant Human CuZn Superoxide Dismutase Administered Intratracheally to Premature Neonates with Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 1997;100:24-30
- (31) Cole Ch, Colton T, Shah BL, Abbasi S et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1999;340:1005-1010
- (32) Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V et al. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr* 1998;157:926-931

- (33) Prabhu VG, Keszler M, Dhanireddy R. Dose-dependent evaluation of the effects of nebulized furosemide on pulmonary function in ventilated preterm infants. *J Perinatol* 1998;18:357-360
- (34) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. February 28-March 2, 1994. *Year Book of Perinatology* 1994:xxi-xivi
- (35) Siegfried EC, Shah PY. Skin care practices in the neonatal nursery. A clinical survey. *J Perinatol* 1999;19:31-39
- (36) Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren GA. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998;101:E1
- (37) Koren G. Applications for local anesthetics in neonates and infants. *Research & Clinical Forums* 1998;20:55-60
- (38) Larsson BA, Jylli L, Lagercrantz H, Olsson GL. Does a local anaesthetic cream (EMLA) alleviate pain from heel-lancing in neonates? *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;23:1028-1031
- (39) American Academy of Pediatrics. *Report of Committee on Infectious Diseases (24Ed)* Elk Grove, Illinois 1997