



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**INP  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION**

**ACIDO LÁCTICO EN SANGRE Y DESARROLLO DE  
ENTEROCOLITIS  
NECROSANTE EN RECIEN NACIDOS SOMETIDOS A  
EVENTO HIPOXICO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA  
DRA. ADA ELIZABETH CONTRERAS ARITA**

**PARA OBTENCIÓN DE DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

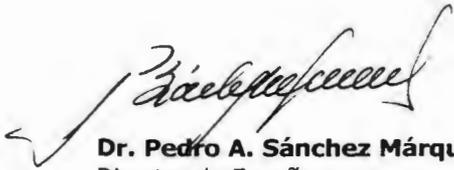
**TUTORA DE TESIS: CLAUDIA DE LA VEGA DURAN**

**MÉXICO, D.F.**

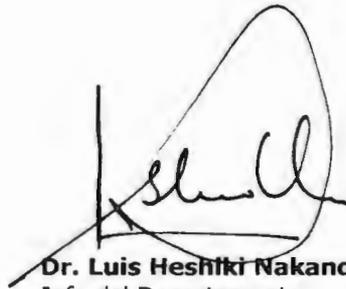
**2002**



**ÁCIDO LÁCTICO EN SANGRE Y DESARROLLO DE ENTEROCOLITIS  
NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A EVENTO  
HIPÓXICO**



**Dr. Pedro A. Sánchez Márquez**  
Director de Enseñanza



**Dr. Luis Heshiki Nakandakari**  
Jefe del Departamento  
de Pre y Posgrado



**Dr. Enrique Udaeta Mora**  
Profesor Titular de Curso



**Dra. Claudia de la Vega Durán**  
Médico adscrito de Neonatología  
Tutora de Tesis

## **INDICE**

INFORMACIÓN  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
Y DOCUMENTACIÓN

AGRADECIMIENTOS	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	4
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
HIPÓTESIS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS	14
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	19
RECOMENDACIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXOS	24

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios : por señalarme el camino y guiarme en el.

A Mamá y Papá: porque su ejemplo, su fé en mí y su apoyo han sido mi mayor motivación y mi más grande orgullo.

A Javier: nada que escriba expresaría el amor, el respeto y la admiración que te profeso. Gracias por no cortar mis alas.

A Estephanía, Javier Orlando y Guillermo: mis tres príncipes que borraron la distancia con sus risas y me enseñaron a ser fuerte para ellos.

A mi familia toda: por acompañarme en cada momento de alegría, debilidad, tristeza o miedo haciéndome sentir su cálido apoyo.

A esas leales amigas de ayer, de hoy y de siempre, gracias por cada palabra de aliento.

A mis maestros: por orientar mi aprendizaje.

A cada niño que la vida puso en mi camino para permitirme servirles y enseñarme con su pena cómo ayudar a otros.

## **RESUMEN**

El presente es un estudio de cohorte a realizarse a partir del primero de julio del 2001 a enero 20 del 2001 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Instituto Nacional de Pediatría. El objetivo es establecer si el ácido láctico, un marcador de hipoxia tiene valor predictivo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en recién nacidos con historia de evento hipóxico reciente. A todos los recién nacidos que cumplan el criterio de inclusión se les medirá el lactato sérico en un tiempo no mayor de 48 horas posteriores al evento hipóxico y por asignación ad-hoc de acuerdo a criterios del servicio se decidirá alimentación o condición de ayuno. Se observará el desarrollo o no de enterocolitis y se establecerá si existe la correlación planteada en las hipótesis.

## INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante es la patología gastrointestinal más frecuente del recién nacido en una terapia intensiva. Los reportes varían de un hospital a otro y puede presentarse en forma epidémica. Afecta del 2 al 8% de recién nacidos ingresados a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) (1), la mayoría prematuros menores de 2500 gramos (2,3). Sólo un 10% de casos se presenta en recién nacidos de término (1,2,4), y no se han observado diferencias en cuanto a sexo ó raza.

Se ha propuesto como una enfermedad multifactorial siendo la prematurez el factor de riesgo individual más importante (3,4). La enfermedad representa la manifestación clínica de un complejo proceso fisiopatológico que involucra básicamente cuatro factores (1,3,5,6):

- a.-** Injuria por hipoxia – isquemia – reperfusión.
- b.-** Presencia de sustrato en la luz intestinal, [97% de recién nacidos que presentan enterocolitis han sido alimentados]. (6,7)
- c.-** Mediadores inflamatorios.
- d.-** Bacterias.

Se sabe que durante eventos de estrés hipóxico fetal neonatal se produce un reflejo similar al de "sumersión" en el cual hay redistribución del flujo sanguíneo desviándola de órganos no vitales como piel, intestino y riñones hacia corazón, cerebro y suprarrenales (1), esto resulta en disminución del flujo mesentérico con aumento de la resistencia vascular e isquemia intestinal seguida de una lesión con aumento de la resistencia vascular e isquemia intestinal seguida de una lesión por reperfusión una vez que se restablece el flujo normal (3). Factores como policitemia y distensión abdominal pueden también reducir el flujo mesentérico glicólisis anaeróbica con producción de lactato como vía final (9,10). Al presente, la medición de lactato sérico representa una manera de monitorizar la oxigenación y puede tener una utilidad de valor pronóstico demostrada en diferentes estudios (4,10,11,12,13,14,15) para predicción de falla multiorgánica, sobrevivencia y desarrollo de secuelas neurológicas luego de hipoxia severa, encontrándose que en neonatos en quienes los valores séricos fueron menores de 15 mmol/l (135 mg/dl) el pronóstico era favorable, sin discapacidad, en seguimiento a un año de la injuria (13). A pesar de haber probado el lactato ser un excelente marcador de injuria hipóxica (16,17,18,19) y de saberse que no de los órganos más comprometidos durante estos eventos es el intestino, no hay estudios que lo correlacionen con el riesgo de desarrollar Enterocolitis necrosante una entidad en cuya etiopatogenia la hipoxia juega un papel principal.

## MARCO TEÓRICO

La patogénesis de la enterocolitis necrosante (ECN) es aún desconocida y se sugiere una etiología multifactorial en la que se implican cuatro factores principales: prematuridad, alimentación con fórmula láctea, isquemia intestinal y colonización bacteriana.- Éstos últimos favorecen la activación de la cascada inflamatoria que finalmente resulta en la necrosis intestinal (3).

### 1) PREMATUREZ

Es el mayor factor de riesgo (1,2,3,4).- El intestino del prematuro tiene condiciones de desarrollo y función que lo hacen susceptible a la ECN: (3,6)

**a.- La barrera mucosa es deficiente.-** Esto permite la traslocación bacteriana y el paso de antígenos de alimentos no procesados dentro de la lámina propia que pueden activar las células inflamatorias.

**b.- Déficit enzimático y hormonal.-** La deficiencia de la enzima acetilhidroxilasa del factor activador plaquetario (PAF) favorece la activación plaquetaria y ésta a su vez la lesión intestinal.- La enteroquinasa de la mucosa intestinal que estimula la activación de la tripsina, la cual activa además otras enzimas que causan la hidrólisis completa de las proteínas se encuentra en cantidades mínimas hasta las 28 semanas y puede limitar la hidrólisis proteica. También la lipasa pancreática es cuantitativamente inferior en los prematuros que en los neonatos de término y aumenta durante las primeras semanas de vida.

**c.- El sistema de defensa intestinal.-** Es inmaduro, incluyendo la respuesta de IgA secretora, función de neutrófilos, activación de macrófagos, producción y función de citoquinas. Se ha observado un incremento de la apoptosis epitelial al exponerse a la alimentación con fórmula.

**d.- La evidencia sugiere** que la autorregulación de la microcirculación mesentérica es deficiente y están expuestos a más fenómenos de cambios de flujo generados por episodios de apnea, conducto arterioso, uso de catéteres umbilicales e hipotermia.

**e.- Alteraciones en la motilidad intestinal:** La peristalsis disfuncional puede favorecer el sobre crecimiento bacteriano.

### 2) ALIMENTACIÓN

Más del 90% de pacientes con ECN han sido alimentados (6,7).

La incompleta digestión de la fórmula láctea puede proveer un sustrato para la proliferación bacteriana.- Se ha estudiado el efecto de la osmolaridad, el volumen diario de incrementos, la ruta nasogástrica o nasoyeyunal, el aporte en bolos o infusión y las diferencias entre fórmulas de prematuro, de término o leche humana en la incidencia de enterocolitis y solo la leche humana ha mostrado beneficio en reducir la incidencia de ECN cuando se compara con las fórmulas.

Muchos factores bioactivos potentes presentes en la leche humana pueden jugar un papel en la modulación de la cascada inflamatoria e influenciar la incidencia de ECN; entre estos: las inmunoglobulinas IgA, IgM, e IgG; leucocitos, enzimas, lactoferrina, factores de crecimiento, hormonas, nucleótidos y glucoproteínas específicas.

### 3) ISQUEMIA INTESTINAL

La isquemia mesentérica ha sido postulada por muchos años como el común denominador en la patogénesis de la ECN.- La lesión por reperfusión que sigue a la isquemia con liberación de radicales libres, proteasas; factor activador plaquetario (PAF), prostaglandinas y leucotrienos parece ser el mecanismo bioquímico de daño celular a la mucosa intestinal (1,3)

La circulación mesentérica es extremadamente vulnerable a los cambios hemodinámicos.- Ante un evento de compromiso hemodinámico o de oxigenación en la circulación sistémica, se incrementa la resistencia vascular reduciéndose el flujo a nivel intestinal.

El recién nacido y sobre todo el prematuro, está expuesto a situaciones de stress hipóxico y/o hemodinámico: Síndrome de dificultad respiratoria, apneas, asfixia y otros.

### 4) COLONIZACIÓN BACTERIANA

La colonización temprana del intestino puede tener un papel importante en la susceptibilidad a desarrollar ECN.- Las bifido bacterias y lactobacilos son organismos anaerobios facultativos que tienden a colonizar el intestino de neonatos alimentados con leche humana (3).- Usan la lactosa como fuente primaria de energía y productos metabólicos como ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato que promueven la diferenciación de las células epiteliales intestinales.- Estas bacterias interactúan directamente con carbohidratos complejos sobre las superficies apicales del epitelio iniciando señales de transducción y diferenciación.

En ausencia de la colonización por estas bacterias, varios organismos gram negativos enteropatógenos pueden sobrecrecer en el íleo intestinal.- La liberación de endotoxinas de estos gérmenes puede contribuir a la apoptosis acelerada y compromiso esplácnico hemodinámico.

## **DIAGNOSTICO DE ECN**

Los signos y síntomas son variables, puede ser desde intolerancia a la alimentación hasta una catástrofe abdominal fulminante con sepsis, choque, peritonitis y muerte (1,2).- Letargia, apnea e hipoperfusión pueden ser hallazgos prominentes.- Los signos de presentación temprana son : distensión abdominal (70 –98%), intolerancia a alimentos con incremento de residuo gástrico (>70%), vómitos (>70%), sangre macroscópica por recto (25% a 63%), sangre oculta gastrointestinal (22% a 59%), y ocasionalmente puede deberse a intestino necrótico; una masa palpable puede indicar perforación localizada o irritación peritoneal progresiva. Los hallazgos de laboratorio reflejan signos de sepsis que incluyen leucocitos, trombocitopenia, hiponatremia. La distensión de asas es la imagen radiológica mas frecuente, pero es la neumatosis intestinal la imagen patognomónica. Se ha clasificado en estadios de acuerdo a su presentación y severidad (Criterios de Bell modificado, 1978) (3)

<b>ESTADIO</b>	<b>SIGNOS SITEMICOS</b>	<b>SIGNOS INTESTINALES</b>	<b>SIGNOS RADIOLÓGICOS</b>
<b>I sospecha</b>	Signos no específicos incluyendo apneas, bradicardias, letargia e inestabilidad térmica.	Residuos gástricos y guayaco (+)	Normal o inespecifico
<b>II A leve</b>	Similares a estadio I	Distensión abdominal prominente con o sin hipersensibilidad, ausencia de ruidos intestinales y sangre macroscópica en heces.	Íleo con asas dilatadas y áreas focales neumatosis.
<b>II B moderada</b>	Incluye acidosis leve y trombocitopenia.	Edema de pared, hipersensibilidad con o sin masa palpable.	Neumatosis extensa y ascitis.- Puede haber gas en sistema porta.
<b>III A avanzado</b>	Acidosis metabólica y respiratoria, compromiso ventilatono, disminución o labilidad de presión arterial, gasto urinario disminuido, neutropenia y coagulación intravascular diseminada.	Escleredema, eritema e induración del abdomen.	Ascitis prominente, asa centinela sin perforación.
<b>III B avanzado</b>	Deterioro de los signos vitales e índices de laboratorio ,Síndrome de choque, desequilibrio hidroelectrolítico.		Evidencia de perforación.

### **Manejo de Enterocolitis.**

La mayoría requieren solo manejo médico, que incluye líquidos endovenosos, descompresión intestinal con sonda orogástrica, ayuno, nutrición parenteral, toma de cultivos e inicio de antimicrobianos contra flora entérica.- Manejo de acidosis, y apoyo con aminos si la hipoperfusión no responde a los líquidos.- Soporte ventilatorio según el caso y manejo de alteraciones hematológicas.

Aún con manejo médico oportuno y agresivo, 34% a 50% (3) de pacientes con ECN requerirán intervención quirúrgica, que puede ser laparotomía con resección de intestino necrosado y enterostomía, o parchar, drenar y esperar si hay múltiples segmentos afectados y perforados.- También se propone el drenaje peritoneal primario para prematuro de peso extremadamente bajo al nacer con perforación. La mortalidad en ECN varía desde 30% a 40% (1,2).

### **Complicaciones a largo plazo**

La formación de constricturas ocurre en 25% a 35% de los sobrevivientes después de la terapia médica, y el síndrome de intestino corto es la complicación post-quirúrgica más frecuente (25%)

### **Prevención**

Se centra en minimizar los múltiples factores contribuyentes en el huésped susceptible.- La mayoría de los observadores argumentan ser cautos en iniciar la alimentación enteral en prematuros muy pequeños y aquellos neonatos que han sufrido asfisia perinatal. Hacer incrementos en volúmenes pequeños cada vez, 20 ml/Kg/ día (3), y preferir leche humana antes que fórmulas artificiales.

## JUSTIFICACIÓN

La Enterocolitis es una patología que puede ser devastadora, conocemos únicamente factores de riesgo asociados como la prematurez, asfixia, policitemia y otros. Tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas y una vez que se sospecha obliga al médico a tomar una serie de medidas terapéuticas para evitar su progresión y que incluyen : descompresión gástrica, antibióticos de amplio espectro, apoyo nutricional endovenoso y suspensión de la vía enteral que va desde 10 a 14 días ó más según se asocien complicaciones.

Hasta hoy no hay forma de precisar si un recién nacido con uno ó varios factores de riesgo desarrollará ó no enterocolitis, el saberlo podría permitir una intervención temprana y/o evitar exponer al paciente a otros precipitantes tal como la alimentación con fórmula. El alimentar a un recién nacido que haya tenido una injuria intestinal podría precipitar la posibilidad de enterocolitis, por tanto el poder tener marcador de injuria (como la hipoxia) sería de gran utilidad para decidir si ese recién nacido puede alimentarse ó debe mantenerse en ayuno preventivo. El ácido láctico ha probado en múltiples estudios ser un excelente marcador de hipoxia tisular.

El poder demostrar en este estudio que la medición del lactato puede tener un valor para predecir qué posibilidad tiene un recién nacido de desarrollar enterocolitis tendría un gran impacto ya que nos permitiría manipular uno de los posibles factores involucrados y poder probablemente disminuir la incidencia de esta patología en los niños expuestos a factores de riesgo.

## **OBJETIVO**

Demostrar que en recién nacidos la elevación del ácido láctico sérico después de un evento hipóxico es un excelente predictor para riesgo de desarrollo de Enterocolitis Necrosante.

## **HIPÓTESIS**

**I.** La elevación del ácido láctico sérico en recién nacidos con antecedentes de evento hipóxico reciente tiene valor para determinar el mayor riesgo de desarrollar Enterocolitis Necrosante.

**II.** Los recién nacidos con evento hipóxico y lactato sérico medido mayor de 90 mg/dl tienen igual probabilidad de desarrollar enterocolitis independiente de la edad gestacional al nacer.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Es un ensayo clínico, prospectivo, prolectivo, en el que se incluirán a recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría, durante el período comprendido dentro el 1º de julio del 2001 al 20 de enero del año 2002, que cumplan con los criterios de inclusión.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Historia de evento hipóxico reciente: asumido como hasta 48 horas al momento de la toma.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Malformaciones gastrointestinales
- Choque séptico
- Sospecha ó diagnóstico de error innato del metabolismo
- Malformaciones cardíacas
- Que los padres no acepten ingresar a su hijo en el estudio

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que habiendo sido incluidos en el estudio se demuestre malformación gastrointestinal no sospechada al momento de su inclusión.

### **UNIVERSO**

- Todos los pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el período de estudio.

### **MUESTRA**

- Recién nacidos que cumplan el criterio de inclusión.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Calculado de acuerdo a proporción, la estimación de la varianza obtenida de estudio previo (referencia 16,20,21) donde :  $N = 2pq (z_a + z_b)^2 / d^2$

$$P_2 = (P_1 * r_m) / (1 * P_1 (R_M - 1)) \quad p_1 = 0.63 \quad R_M = 3$$

$$P_2 = 0.84$$

$$P = (p_1 + p_2) / 2 \quad p = 0.73$$

$$q = 0.27$$

$$z_a = 1.96$$

$$z_b = 0.84$$

$$d_1 = 0.88$$

$$d_2 = 0.64$$

$$N = 57.00$$

$$0.39$$

$$3.07$$

$$59.01$$

$$0.05$$

El tamaño de la muestra será de 57 pacientes.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Medidas de tendencia central tales como media, mediana y moda; medidas de dispersión: desviación estándar y si los datos lo permiten regresión lineal y t de student.- Los datos se agruparán en bloques de 8 para su análisis sobre la marcha.

## VARIABLES DE ESTUDIO:

### • VARIABLES INDEPENDIENTES:

- 1.- Evento hipóxico perinatal: definido como cualquier suceso antes ó después del parto que provoque interrupción de la adecuada oxigenación al recién nacido.
- 2.- Ácido láctico: producto de la glicólisis anaeróbica cuyos valores normales en sangre son:  
4.5 - 19.8 mg/dl (0.5 - 2.2 mmol/l).....en muestra venosa  
4.5 - 14.4 mg/dl (0.5 - 1.6 mmol/l)..... en muestra arterial
- 3.- Prematuro: nacido antes de las 37 semanas de gestación.

- **VARIABLES DEPENDIENTES:**

1.- Enterocolitis necrosante: patología intestinal de origen multifactorial, característica del recién nacido en la que hay cambios inflamatorios con posterior sobrecrecimiento bacteriano y desarrollo de neumatosis y / o perforación intestinal, 90% de casos se presenta en prematuros.

2.- Ayuno: condición de no alimentación por la vía enteral.

A todo recién nacido con historia de evento hipóxico reciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) le será tomada una muestra de sangre de 200 microlitros, venosa o arterial (periférica ó central) en un tubo de Microtainer que será colocada en hielo ó gel frío y enviado inmediatamente al laboratorio de bioquímica de este Instituto para determinación de ácido láctico por método calorimétrico (equipo Syncro Cx delta, Beckman).

Se llenará una ficha de información básica en la cual se consignarán datos generales, si es alimentado o no, el reporte de laboratorio y si durante su evolución, que para efectos de este estudio será observada por diez días posteriores a la hipoxia, y si desarrolló enterocolitis ó no (criterios diagnósticos en anexo 1):

La condición de ayuno ó alimentación será por asignación ad – hoc de acuerdo a los lineamientos establecidos en la unidad (ver anexo 2).

El diagnóstico de enterocolitis se establecerá si se cubren los criterios clínicos y radiológicos que serán concensados por el médico adscrito jefe del servicio.

Si un recién nacido ya incluido en el estudio presenta un nuevo evento hipóxico, se le llenará nueva ficha de recolección de datos y se iniciará el conteo de diez días a partir de ese evento.

## **ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS.**

El total de pacientes que se logró incluir durante el período de estudio fue de 16.- Uno de los casos falleció a las 48 horas de ingreso por Hemorragia ventricular y prematuridad extrema.- Se excluyó un paciente prematuro a quien el quinto día de vida se le diagnosticó íleo meconial con sospecha de fibrosis quística.

Los cuadros 1 y 2 muestran la distribución de los casos según sexo y edad gestacional de los pacientes incluidos.

**Cuadro N° 1**

Distribución de casos por sexo:

<b>MASCULINO</b>	<b>%</b>	<b>FEMENINO</b>	<b>%</b>	<b>TOTAL</b>
<b>9</b>	<b>56.2</b>	<b>7</b>	<b>43.8</b>	<b>16</b>

**Cuadro N° 2**

Distribución de casos según categoría de edad gestacional.

<b>Recién nacido prematuro</b>	<b>%</b>	<b>R/N de término</b>	<b>%</b>	<b>TOTAL</b>
<b>7</b>	<b>43.7</b>	<b>9</b>	<b>56.2</b>	<b>16</b>

El porcentaje mayor de casos en prematuros correspondió a pacientes de edades entre 34 y 36 semanas gestacionales (Cuadro 3).

**Cuadro N° 3**

Distribución de casos en prematuros de acuerdo a edad gestacional:

<b>Semanas gestacionales</b>	<b>N° Casos</b>	<b>%</b>
< 26	0	0
27 – 29	1	14.3
30 – 33	1	14.3
34 – 36	5	71.4
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>100 %</b>

La hipoxia secundaria a dificultad respiratoria fué el mayor evento reportado, seguido de apnea y Síndrome convulsivo. Se registraron 18 episodios de eventos hipóxicos, en la mayoría el lactato medido se reportó elevado (Cuadro 4); 10 de las muestras sanguíneas tomadas eran venosas y 8 arteriales, tomadas a diferentes momentos luego del evento (Cuadro 5) con una variación de tiempo amplia como de 4 hasta 48 horas.

**Cuadro N° 4**

Distribución de casos de acuerdo a valores de lactato medidos:

<b>LACTATO</b>	<b>N° CASOS</b>	<b>%</b>
NORMAL	5	27.7
ELEVADO	13	72.2
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100%</b>

\*Un paciente presentó 3 episodios de hipoxia durante su estancia (por SDR a su ingreso y 2 eventos de Neumotorax con dos días de diferencia).

### Cuadro N° 5

Distribución de valores de lactato según momento de toma de la muestra:

Horas post-evento hipóxico	Lactato	%	Lactato	%	TOTAL
	Normal		Elevado		
< 6 horas	1	0.5	1	0.5	2
6 –12 hrs	0	0	4	22.2	4
13 – 24 hrs*	1	0.5	7	38.8	8
25 – 36 hrs	2	11.1	0	0	2
37 – 48 hrs	1	11.1	1	11.1	2
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>27.7</b>	<b>13</b>	<b>72.2</b>	<b>18</b>

\*Las cifras más altas de lactato se reportaron en las muestras tomadas en estas horas.

La cifra más alta de lactato medido fué de 135mg/dl en muestras tomadas a las 12 y 15 horas en dos de los casos, y un valor bimodal de 40 y 57 mg/dl. Se procuró medir a la vez creatinina y deshidrogenasa láctica, (DHL) séricas, sustancias que se sabe suelen elevarse cuando hay compromiso tisular importante para correlacionar su alteración con la respuesta del lactato después de la hipoxia. No se evidenció correlación entre las respuestas de la creatinina y el lactato (Cuadro 6) pero sí con la elevación de la DHL. (Cuadro 7).

### Cuadro N° 6

Relación de lactato con valor sérico de creatinina:

LACTATO	CREATININA		TOTAL	%		
	Normal	%			Elevado	%
<b>NORMAL</b>	3	60%	2	40%	5	100%
<b>ELEVADO</b>	4	33.3	8	66.6	12	100%
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>		<b>10</b>		<b>17*</b>	

\*A un paciente no se le midió creatinina

### Cuadro N° 7

Relación de lactato con deshidrogenasa láctica sérica (DHL) medida en 10 casos

LACTATO	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)					
	NORMAL	%	ELEVADA	%	TOTAL	%
NORMAL*	0	0	1	100%	1	100%
ELEVADO	0	0	9	100%	9	100%
TOTAL	0		10		10	

\*Muestra tomada a las 46 hrs de vida.

Seis de los pacientes fueron alimentados: 5 de ellos porque estaban siendo lactados al momento del evento y no se encontró criterios clínicos para suspender la vía enteral, de éstos 4 recibían fórmula láctea de inicio al 13% y 1 leche materna, 1 tenía lactato elevado de 26 mg/dl y el resto lactatos normales. El otro paciente inicio alimentación a las 24 hrs de su ingreso con leche para prematuro al 16% a razón de 20 ml/Kg/día en bolos c/2 hrs, porque se consideró que su condición intestinal y general eran adecuadas; su valor de lactato era de 50 m/dl a las 15 hrs del evento hipóxico.- 48 hrs después de alimentarse desarrolló clínica de Enterocolitis; catalogándose en estadio I.- Se estableció manejo para éste y se resolvió sin complicaciones. La relación entre desarrollo de Enterocolitis y lactato elevado, o condición de alimentación se muestran en los cuadros 8 y 9.

### Cuadro N° 8

Distribución de casos de enterocolitis en relación a valor de lactato sérico

LACTATO	ENTEROCOLITIS		
	SI	NO	TOTAL
ELEVADO	1	12	13
NORMAL	0	5	5
TOTAL	1	17	18

### Cuadro N° 9

Enterocolitis y alimentación antes de las 24 hrs en 13 pacientes con lactato elevado

ENTEROCOLITIS	ALIMENTACION		
	SI	NO	TOTAL
SI	1*	0	1
NO	3	9	12
TOTAL	4	9	13

\*Valor de lactato venoso de 50mg/dL a las 15 hrs post-evento hipóxico.

## **DISCUSIÓN**

Este ensayo clínico no logró demostrar si el ácido láctico sérico puede tener un valor predictivo para desarrollo de Enterocolitis necrosante en recién nacido que ha sido expuesto a hipoxia perinatal.- Los datos obtenidos no son concluyentes ni significativos para establecer alguna correlación entre la elevación del lactato y presencia de la enfermedad en pacientes alimentados o ausencia de ella en aquellos sometidos a ayuno.

Aunque el hecho de que el único paciente a quien se alimentó tenía elevado el lactato en sangre y desarrolló enterocolitis podría inducir a pensar que sí es determinante, estadísticamente no tiene ninguna significancia.- La posibilidad de que éste paciente desarrollará la enfermedad es la establecida por el azar. El escaso número de pacientes del estudio no permite establecer correlación estadística.

Además sesgos como variabilidad en el tipo de muestra y en las horas de colección de las muestras impidió hacer comparaciones precisas. Sin embargo, con estos resultados tampoco puede afirmarse que el lactato no tiene ningún valor. Únicamente podemos inferir que para probar o descartar la hipótesis planteada se requiere de un mínimo mucho mayor de casos, incluso que la calculada significativamente en el diseño de esta investigación.

La ganancia de este estudio es que puso en evidencia sesgos que al ser evitados en un estudio futuro permitirá obtener resultados y conclusiones de mayor validez y calidad estadística.

## **CONCLUSIÓN**

Para que las hipótesis planteadas en esta tesis puedan probarse o descartarse debe considerarse un tamaño mucho mayor de muestra aun que la calculada para este estudio. Este estudio no es concluyente.

## **RECOMENDACIONES**

- 1.- Realizar este estudio en un período de tiempo mayor, al menos uno o dos años, y de ser posible multicéntrico para procurar resultados de mayor significancia estadística.
- 2.- Estandarizar el tipo de muestras a analizar, o venosas o arteriales, para eliminar sesgo.
- 3.- Evitar la variabilidad en las horas de toma de las muestras para poder establecer comparaciones, procurando las extracciones sanguíneas a horas prefijadas, por ejemplo, a las 6, 12, 24 horas posteriores al evento hipóxico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Spitzer, Alan R. MD "Necrotizing enterocolitis" in Intensive care of the fetus and neonate. Mosby 1996. Pg. 863 – 874.
- 2.- Sola, Augusto, MD "Enterocolitis necrozante" en Cuidados intensivos neonatales. 1986. Pag 400 – 420
- 3.- Caplan, MS, Md The pathophysiology of necrotizing enterocolitis. Neo Reviews; vol 2, may n° 5; 2001.
- 4.-Cloherty, John P, MD. "Enterocolitis necrozante" en Manual de cuidados neonatales. Masson 3ª. Edición 1999. PG. 683 – 690
- 5.- Marceux, G MD. "Oxygenation peripheral".- Clinics of Perinatology 26 (84) 1999. Pg.200 – 219
- 6.- Kosloske AM, Musemeche CA, Necrotizing of the neonate.Clinics of perinatology, 1989; 16: 97 – 111
- 7.- Kamitsuka MD; Horton MK, Wiliams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducign standardized feeding sechedules for infats between 1250 and 2500 gms. And less than 35 weeks of gestation. Pediatrics 2000; 105:379 – 384
- 8.-Bifano EM. Lactate levels in anemic preterm infants. (abstract 1622). Ped Res; 1991; 29 (pt 2) 273 A.
- 9.- Shai Israeli, MD. Et al. Lactic acid as predictor for erythrocyte transfusion in healthy preterm infants with anemia of prematurity. The journal of pediatrics, vol 122; n° 4, 629 631.
- 10.-Divatia JV, et al. Evaluation of a lactate sensor for rapid repeated measurements of blood lactate concentration. Anaesthesia and intensive care; vol 26; n°22, april 1998.
- 11.-Mullner M, et al. The asociación between blood lactate concentration, duration of cardiac arrest, nd functional recovery in patients resuscitated from ventricular fibrilation. Intensive care med; vol 23, n° 11; nov 1997, 1138 – 43.

- 12.- Amess PN MD. Early brain proton magnetic resonance spectroscopy and neonatal neurology related to developmental outcome at 1 year in term infants after presuntive hipoxic-ischaemic brain injuries. Div Med Child Neurol 1999, july, 41 (7), 436 – 445.
- 13.-Cheung Py, et al. Plasma lactate as predictor of early childhood neurodevelopmental outcomes of neonates with severe hipoxaemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 74 (1) Jan 1996, 47 – 50.
- 14.-Bakker RJ, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. American journal surgery, 1996; 171 – 221: 226.
- 15.-Herning RJ et al. Blood lactate as a prognostic indicator of survival in patients with acute miocardial infarction. Cirulatory shock; 1982; 9: 307 – 315.
- 16.-Marcaux G, et al. Blood lactate levels are better prognostic indicator than TNF and IL – 6 levels in patients with septic shock. Intensive care med, 1996; 22: 404 – 408.
- 17.-Mizock, Barry A; MD. Lactate and point – of care testing. Crit Care Med 1998; vol 26; bº 9: 1474 – 76.
- 18.-Grayck, EN; MD; et al. Elevated serum lactate correlates with intracranial hemorrhage in neonates treated with extracorporeal life support. Pediatrics vol 96; nº 5, november 1995: 414 – 417.
- 19.-Delfín, JRM; DR. Manual de protocolo de investigación. Editorial Auroch 2001. Pag, 31 – 39.
- 20.-Hulley, SBMD, et al. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico.

# **ANEXOS**

## ANEXO N° 1

### Criterios diagnósticos de enterocolitis

ESTADIO	SIGNOS SITEMICOS	SIGNOS INTESTINALES	SIGNOS RADIOLÓGICOS
<b>I sospecha</b>	Signos no específicos incluyendo apneas, bradicardias, letargia e inestabilidad térmica.	Residuos gástricos y guayaco (+)	Normal o inespecífico
<b>II A leve</b>	Similares a estadio I	Distensión abdominal prominente con o sin hipersensibilidad, ausencia de ruidos intestinales y sangre macroscópica en heces.	Íleo con asas dilatadas y áreas focales neumatosis.
<b>II B moderada</b>	Incluye acidosis leve y trombocitopenia.	Edema de pared, hipersensibilidad con o sin masa palpable.	Neumatosis extensa y ascitis.- Puede haber gas en sistema porta.
<b>III A avanzado</b>	Acidosis metabólica y respiratoria, compromiso ventilatorio, disminución o labilidad de presión arterial, gasto urinario disminuido, neutropenia y coagulación intravascular diseminada.	Escleredema, eritema e induración del abdomen.	Ascitis prominente, asa centinela sin perforación.
<b>III B avanzado</b>	Deterioro de los signos vitales e índices de laboratorio ,Síndrome de choque, desequilibrio hidroelectrolítico.		Evidencia de perforación.

## **ANEXO N° 2**

### **A.- Recién nacido de término estable:**

Inician a capacidad gástrica con leche materna, si

Se dispone, ó formula maternizada al 16%, realizándose incrementos diarios a razón de 30 cc/Kg/día hasta alcanzar el total de requerimientos calóricos (120 – 130 cal/Kg/día). La administración se hará por sonda nasogástrica si hay trastornos de la succión - deglución, frecuencia respiratoria mayor de 70 por minuto, dificultad respiratoria, intubación orotraqueal o apoyo de sistema CPAP (Continuos positive air pressure).

### **B.- Recién nacido pretérmino:**

1.- Enfermos y muy pretérmino: Se iniciará con pequeñas cantidades de 0.5 a 1 cc/Kg/hora de leche materna ó formula prematura la 16% con incrementos a igual razón diariamente hasta completar el total de calorías.

2.- Estables, saludables de más de 1000 gramos. Se comenzará con 10 a 20 cc/Kg/día e incrementos a igual proporción administrados por sonda orogástrica hasta el total de requerimientos calóricos (120 – 130 calorías). Recibirán aporte de calorías por vía parenteral hasta que se logre el total de requerimientos calóricos por vía oral.

Si la condición asignada es de ayuno: no recibirá ningún tipo de aporte oral durante 48 horas.

**ANEXO N° 3**

**ÁCIDO LÁCTICO EN SANGRE Y DESARROLLO DE ENTEROCOLITIS  
NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A EVENTO HIPÓXICO**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He sido informado (a) a plena satisfacción y estoy de acuerdo en participar de manera voluntaria en el estudio clínico que se desarrolla en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría y que evalúa el papel del ácido láctico ( un componente de la sangre normal) como predictor de desarrollo de enterocolitis necrosante.

Estoy enterado (a) que se extraerán 200 microlitros de sangre, los que serán utilizados en la determinación de éste compuesto en sangre.

También he sido informado que la realización de éste estudio no conlleva ningún riesgo para mi paciente, sólo la toma de la muestra sanguínea de una arteria ó vena, y que la no participación en el estudio no afectará el tratamiento y atención clínica en este Instituto.

Por esto, acepto la participación de mi hijo

(a) \_\_\_\_\_ -

\_\_\_\_\_ en este estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre del padre, madre ó tutor

\_\_\_\_\_  
firma

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
firma

Fecha: \_\_\_\_\_

**ANEXOS N° 4**

**ÁCIDO LÁCTICO EN SANGRE Y DESARROLLO DE ENTEROCOLITIS  
NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A EVENTO HIPÓXICO**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

No. Ficha \_\_\_\_\_

Condición asignada: a. Ayuno \_\_\_\_\_ b. Alimentación \_\_\_\_\_

Expediente \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_ Edad gestacional al nacimiento \_\_\_\_\_

Días de vida extrauterina \_\_\_\_\_ Edad corregida \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_

**Diagnóstico en la sala de recién nacidos**

Síndrome de dificultad respiratoria \_\_\_\_\_

Hipoxia perinatal \_\_\_\_\_

Apnea \_\_\_\_\_

Síndrome convulsivo \_\_\_\_\_

Sepsis neonatal \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

**Evento hipóxico evidenciado, referido ó sospechado al momento de su ingreso al estudio:**

\_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**Valor de ácido láctico**

Arterial \_\_\_\_\_ Horas post- evento \_\_\_\_\_

Venoso \_\_\_\_\_ Horas post - evento \_\_\_\_\_

**Condición al momento del evento:**

a.- Ayuno \_\_\_\_\_ Razón \_\_\_\_\_

b.- Alimentación: Sí \_\_\_\_\_ Tiempo en horas \_\_\_\_\_

**Esquema de alimentación:**

Fórmula maternizada: Volumen \_\_\_\_\_ Concentración \_\_\_\_\_ Horario \_\_\_\_\_

Fórmula prematuro: Volumen \_\_\_\_\_ Concentración \_\_\_\_\_ Horario \_\_\_\_\_

Leche Materna: Volumen \_\_\_\_\_ Concentración \_\_\_\_\_ Horario \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

## Enterocolitis

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico \_\_\_\_\_

Criterios diagnósticos:

a.- Clínicos:

Residuos gástricos patológicos \_\_\_\_\_ +?30% de lácteos \_\_\_\_\_

Biliosos \_\_\_\_\_

Porráceos \_\_\_\_\_

Distensión abdominal sí \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ Vómitos Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Deterioro estado general Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

b.- Radiológicos: Íleo Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Neumatosis intestinal Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Asa fija Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Resultado de Cultivos:

Hemocultivos (+) \_\_\_\_\_ (-) \_\_\_\_\_ germen aislado \_\_\_\_\_

Coprocultivos (+) \_\_\_\_\_ (-) \_\_\_\_\_ germen aislado \_\_\_\_\_

Urocultivos (+) \_\_\_\_\_ (-) \_\_\_\_\_ germen aislado \_\_\_\_\_

Otros resultados:

Creatinina \_\_\_\_\_

DHL \_\_\_\_\_

Fecha de llenado de ficha \_\_\_\_\_

Médico Responsable \_\_\_\_\_

ANEXO N° 5

CONCENTRADO DE DATOS

ÁCIDO LÁCTICO EN SANGRE Y DESARROLLO DE ENTEROCOLITIS  
 NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A EVENTO HIPÓXICO

N°	PESO	SEXO	SG	HORAS POST EVENTO	LACTATO		LDH	CREA	CONDICIÓN	ECN	OBSERVACIÓN
					V	A					
1	1920 gr	M	37	36 Hrs	17.6	-	-	0.54	-	X LM	-
2	3240gr	M	39	12 Hrs	-	26.2	-	0.53	-	X FI	-
3	4350gr	M	40	14Hrs	51	-	-	1.48	X	-	-
4	1880gr	F	34	9 Hrs	23	-	496	0.62	X	-	-
5	3040gr	F	41	48 Hrs	42	-	2574	2.11	X	-	-
6	3100gr	M	40	20 Hrs	42.9	-	-	0.56	-	X FI	-
7	2180gr	F	40	46 Hrs	-	14	1813	1.78	-	X FI	-
8	3380gr	F	40	4 Hrs	7	-	-	-	-	X FI	-
9	2000gr	M	33	18 Hrs	57	-	1033	1.57	X	-	-
10	2300gr	F	35.2	6 Hrs	25	-	612	0.75	X	-	-
11	1770gr	M	31.1	20 Hrs	39	-	-	1.25	X	-	Excluido pb. FQ
12	2900gr	F	38	15 Hrs	-	135	5032	1.32	X	-	-
13	1980gr	M	35	24 Hrs	-	43	426	1.1	X	-	-
14	1000gr	F	27.5	21 Hrs	-	19	-	.95	X	-	FALLECE A LAS 48 HORAS
15	2520gr	M	34	12 Hrs	-	135	1334	1.48	X	-	-
16	2239gr	M	34	15 Hrs	50	-	732	0.96	-	X	SI A LAS 24 HRS
17	1780gr	M	34	20 Hrs	20	-	-	1.1	-	X	-
4b				26 Hrs	-	10	-	0.51	X	-	-

INP  
 CENTRO DE INFORMACIÓN  
 Y DOCUMENTACIÓN