

11237
29
177



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Hospital Infantil de México
"Dr. Federico Gómez"

USO DE DOPAMINA COMO MEDIDA DE PREVENCION EN
NEONATOS CON FACTORES DE RIESGO DE ENTEROCOLI-
TIS NECROSANTE.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
Especialista en Pediatría Médica
p r e s e n t a

Dr. Ernesto Ramírez Navarrete



Director de tesis: Dr. Javier Mancilla Ramírez

México, D. F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES	3
OBJETIVO	8
HIPOTESIS	9
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	16
DISCUSION	17
RESUMEN	19
REFERENCIAS	20
ANEXOS	24
CUADROS	28

INTRODUCCION :

(PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA)

La enterocolitis necrosante neonatal (ECN) es la emergencia adquirida más frecuente de las salas de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Constituye aproximadamente del 5% al 10% de las admisiones, implicando una mortalidad del 20% al 40% de los casos. Esto muestra que el tratamiento médico y/o quirúrgico están aún lejos de cubrir, en toda su magnitud, las eventualidades de la evolución que pueden llevar a la muerte a estos niños.

El hecho de manejar a los neonatos con sospecha de ECN como si tuvieran la enfermedad implica diversos riesgos, como el hecho de manejar alimentación parenteral, debido a las siguientes razones:

1. Implica un alto costo, que no se justifica cuando se considera parte de un manejo profiláctico.
2. Los recién nacidos (RN) sometidos a períodos prolongados de alimentación parenteral presentan un descenso en los niveles de hormonas gastrointestinales tróficas como la gastrina, enteroglucagon, motilina, y polipéptido pancreático. Esto condiciona un alto riesgo de atrofia intestinal (1).
3. La alimentación parenteral no previene la presentación de ECN, únicamente retarda el momento de aparición de las manifestaciones clínicas de ECN, debido a que se difiere el inicio de la alimentación por vía enteral (1).

Por lo anterior, consideramos necesaria la investigación de posibles medidas de prevención y tratamiento tempranos de la ECN, con el objetivo de prevenir efectivamente la presentación de la enfermedad y contar con una alternativa terapéutica en fases tempranas que pueda limitar la alta morbimortalidad de la ECN.

ANTECEDENTES :

La ECN es una enfermedad abdominal aguda de etiología multifactorial, que se presenta fundamentalmente en los primeros 21 días de vida (1,2). Se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, complicaciones, gravedad y mortalidad. La ECN puede manifestarse con signos gastrointestinales leves, no progresivos, que evolucionan favorablemente sobretudo con la aplicación de una terapéutica adecuada. También se puede presentar como un cuadro rápidamente progresivo con abdomen agudo, estado de choque y rápida evolución hacia la peritonitis y perforación intestinal (1). Es importante señalar que la ECN es la principal causa de perforación en el periodo neonatal; por arriba de entidades como la oclusión intestinal, perforación intestinal espontánea, enfermedad de Hirschprung, accidentes con las sondas de alimentación o drenaje y el Pleo neonatal (1).

La frecuencia de la ECN aumentó con el advenimiento de la Neonatología moderna, al lograr que los neonatos prematuros tuvieran mayor sobrevivencia, permitiendo de esta manera la expresión de esta entidad. La ECN se observa con mayor frecuencia en los RN de menor edad gestacional (1,3,4). El grupo de RN que presentan con más frecuencia ECN se encuentra entre los 1,000 gramos y 1,500 gramos. En los menores de 1,000 gramos el porcentaje de ECN es menor, pero debe señalarse que en este caso se trata de un sesgo estadístico, debido a que estos pequeños tienen mayor mortalidad y muchas veces mueren, antes de iniciar la alimentación por vía enteral. Esta condición conlleva un retraso en la manifestación de la ECN y menor frecuencia de presentación de la enfermedad (1).

Las manifestaciones clínicas de la ECN permiten que sea clasificada en tres estados clínicos, inicialmente propuestos por Bell y cols (5) y actual

mente modificados (1,3,6). En base a estos criterios se pueden establecer adecuadamente la conducta terapéutica y una evaluación pronóstica (1,6).

Existe una serie de factores de riesgo que se han relacionado con la presencia de la ECN: cateterización umbilical, Apgar menor de 5 al minuto o menor de 7 a los 5 minutos, hipotermia, persistencia del conducto arterioso y cardiopatías congénitas cianógenas, prematurez, policitemia-hiperviscosidad, alimentación con soluciones hiperosmolares, en grandes volúmenes o en infusión rápida; exsanguinotransfusiones, asfixia perinatal, insuficiencia respiratoria grave, hipotensión y choque, malformaciones congénitas gastrointestinales y hospitalización durante una epidemia de ECN (7-11).

La prematurez es el único factor de riesgo que se relaciona directamente con la presentación de ECN. Con motivo de esta asociación, se ha pensado en la ECN como la forma de respuesta de un intestino inmaduro a diversos tipos de agresión (3,6,11).

Estudios bien controlados han demostrado que no hay una asociación significativa en forma aislada de ninguno de los factores predisponentes descritos para la ECN (12-14). Diversas líneas de investigación han intentado extraer de los factores de riesgo la base etiológica del padecimiento, sin conseguirlo (11,15). La única condición que tiene una asociación significativa, entonces, es la prematurez, que se observa en el 90% a 93% de los casos. El 7% a 10% restante corresponde a neonatos de término (1).

En cuanto a la fisiopatología de la ECN, aún persiste la controversia; ya que mientras algunos autores proponen a la alimentación como el factor fundamental (9,10,16), otros explican la ECN en base al factor hipóxico-isquémico (11) y unos más en el factor infeccioso (13,17). Las tres líneas de estudio tienen bases para considerar un fundamento etiológico.

La tesis de la alimentación enteral como agente fisiopatogénico, se apoya por el hecho de que la única fuente de hidrógeno gaseoso en el hombre es la fermentación intestinal de los azúcares por las bacterias que principalmente se localizan en el intestino y es precisamente el hidrógeno el componente más abundante (30%) que se encuentra en las burbujas gaseosas que conforman la neumatosi intestinal observada en ECN (16). Los mecanismos que se han propuesto son los siguientes:

1. Pérdida del balance entre flujo sanguíneo a la mucosa intestinal, la absorción de nutrientes y el gasto de oxígeno en los procesos digestivos, lo cual resulta en isquemia intestinal.
2. Al excederse los límites de la capacidad enzimática, se determina la malabsorción de lactosa.
3. Proliferación excesiva de bacterias, favorecida por un exceso de sustrato.
4. Alteración de los potenciales locales de óxido-reducción, que permiten el surgimiento de un predominio de bacterias patógenas.
5. Reserva de sales biliares limitada, que restringe la capacidad de neutralizar endotoxinas bacterianas.

La principal objeción a esta línea de estudio es que un reducido número de RN que no han recibido alimentación también presentan ECN (1,9,10,16).

La hipótesis de la hipoxia-isquemia como factor etiológico principal, sostiene que el fenómeno del "reflejo de buceo" reduce drásticamente el flujo mesentérico durante un evento hipóxico. Estudios de flujo selectivo han demostrado que la mucosa intestinal es la capa del tubo digestivo que más daño hipóxico experimenta (1). El evento de vasoconstricción no daña al intestino directamente, pero cuando cede este evento, en el momento de la reperfu-

sión, se liberan radicales libres como el anión superóxido que producen daño celular por ruptura del glicocalix en el epitelio intestinal, con la subsecuente posibilidad de invasión bacteriana (1,11). La principal objeción en este caso es que en estudios clínicos controlados no se han observado diferencias significativas en la presentación de ECN entre grupos de pacientes neonatos que presentaban factores de riesgo condicionantes de hipoxia y los que no los presentaban (1,2,7,11).

El fundamento principal de la teoría infecciosa radica en que epidemiológicamente se ha observado la contención de los brotes epidémicos de ECN con la aplicación de medidas de control sanitario en las UCIH y salas de cunas, incluyendo el aislamiento de los casos índices. La falta de evidencia clínica o experimental concluyentes respecto a un agente infeccioso común impide fundamentar este factor como agente primario en la patogénesis de la enfermedad (1,3,17).

Santulli y cols (14) y Kostoske (15) consideran que no es posible imponer o descartar alguno de los tres factores y postulan que deben estar presentes cuando menos dos de ellos para que se manifieste la enfermedad.

Entre los esfuerzos para prevenir la ECN, se ha probado el inicio de la alimentación enteral de manera gradual, tanto en volumen como en concentración encontrando que no existe una diferencia significativa en la presentación de ECN entre grupos de RN con alimentación habitual y neonatos con alimentación graduada en volumen y concentración (7,12).

En relación al manejo del factor infeccioso, no se han obtenido resultados satisfactorios en neonatos con ECN que han sido manejados con antibióticos no absorbibles por vía enteral (1,2,6). Además, los riesgos de generar sobreinfecciones por microorganismos oportunistas o por agentes infecciosos con facto

res múltiples de resistencia antimicrobiana hacen que este tipo de "profilaxis tratamiento" no esté justificado (1). Si bien se han podido aislar agentes infecciosos comunes en epidemias de ECN de las UCIR (12,16), los microorganismos aislados son muy diversos, principalmente Escherichia coli (12,17), Klebsiella pneumoniae (18), Enterobacter cloacae (19), y varias especies de Clostridium - (12,20); así como agentes virales: Rotavirus (21), Coronavirus (22) y virus -- Coxsackie B2 (23).

Ya que el factor hipóxico-Isquémico a nivel Intestinal puede jugar un importante papel en la etiopatogenia de la ECN, surge la inquietud de estudiar el efecto benéfico que pueda tener el mejorar la perfusión esplénica mediante fármacos vasodilatadores del tipo de la dopamina, con la intención de prevenir o limitar en etapa incipiente las lesiones propias de la ECN.

La dopamina es una catecolamina natural, cuarto metabolito de la cadena sintética de la fenilalanina a la epinefrina. Constituye el neurotransmisor -- predominante en el sistema nervioso extrapiramidal de los mamíferos. Su aplicación farmacológica más común es para el tratamiento del estado de choque por -- presentar tanto actividad beta-agonista como alfa-agonista a nivel del sistema cardiovascular. Tiene además la propiedad específica de dilatar vasos renales y mesentéricos a través de su efecto en receptores dopa-agonistas; tal efecto no puede ser eliminado con beta-bloqueadores ni con simpaticolíticos de efecto alfa (25,26). En adultos se ha observado que con dosis mayores de 15 mcg/kg/minuto el efecto alfa predomina sobre el efecto beta, es decir suprime la vasodilatación periférica y supera además al efecto dopa que produce vasodilatación renal y mesentérica conduciendo así a una disminución del flujo renal (25).

En estudios prospectivos realizados en neonatos que han ameritado manejo con dopamina, se ha observado incremento de la presión arterial y del gasto

cardíaco desde dosis de 0.5 a 1.0 mcg/kg/minuto, atribuible al efecto beta-agonista y dopa-agonista de la dopamina, una vez descartado que sea debido a la liberación de catecolaminas (26).

En el neonato que ha requerido altas dosis de dopamina, por arriba de 20 mcg/kg/minuto, el gasto urinario no se ve afectado e incluso se incrementa. Este efecto se atribuye a inmadurez en los receptores adrenérgicos (25). El flujo arterial renal conservado, incluso con altas dosis de dopamina, refleja que la circulación esplácnica en los RN no disminuye por efecto de este medicamento. La inmadurez de los receptores adrenérgicos se fundamenta en la ausencia de complicaciones de tipo arritmias y taquicardia en los RN manejados con dosis altas de dopamina (25).

Tomando en cuenta que se considera que uno de los tres pilares de la fisiopatología de la ECN es la isquemia intestinal, este estudio pretende evaluar el efecto profiláctico de la dopamina en neonatos con factores de riesgo para presentar ECN. Se espera que su efecto vasodilatador del plexo esplácnico asegure el riego intestinal con un flujo sanguíneo conservado farmacológicamente.

OBJETIVO :

1. Evaluar el efecto de la dopamina, a dosis de efecto dopa, como medida profiláctica en neonatos con factores de riesgo para presentar ECN.

HIPOTESIS :

El uso de dopamina en los neonatos con factores de riesgo para enterocolitis necrosante disminuirá la frecuencia de esta enfermedad.

MATERIAL Y METODOS :

Se incluyeron 26 RN prematuros, menores de 37 semanas de edad gestacional (EG), establecida por valoración de Dubowitz y/o de Capurro B, así como por la fecha de última menstruación (FUM). Se consideró como criterio indispensable que presentaran uno o varios factores de riesgo (3,6) para ECN:

- Prematurez (EG menor de 37 semanas).
- Policitemia, diagnosticada por un hematocrito mayor del 65% en presencia de datos clínicos (rubicundez, taquipnea, insuficiencia cardíaca, cianosis e ictericia).
- Cateterización de vena o arterias umbilicales.
- Exsanguinotransfusión.
- Asfixia perinatal, considerada por un Apgar menor de 5 al minuto o menor de 7 a los 5 minutos, Silverman-Andersen menor de 3 al nacimiento o reanimación neonatal con presión positiva durante más de 3 minutos.
- Datos clínicos sugestivos de hipoxia neonatal: estado de coma, ausencia de movimientos oculares rotatorios, respiración periódica, crisis convulsivas en las primeras 12 horas de vida, paresia motora proximal de miembros superiores, opsoclonos, pupilas dilatadas y fijas.
- Alimentación enteral con soluciones o fórmulas que tengan una osmolaridad ma

- yor de 320 mOsm; con volúmenes en bolos superiores a la capacidad gástrica o administración de la alimentación a infusión rápida, mayor de 6 ml/kg/hora.
- Insuficiencia respiratoria grave, considerado por un Silverman-Andersen mayor de 6.
 - Hipotensión y/o estado de choque.
 - Hospitalización durante una epidemia de ECN.

No se incluyeron a los neonatos de término, mayores de 37 semanas de EG, a los neonatos con peso menor de 1,000 g, ni a los pacientes con cardiopatías congénitas cianógenas, para evitar posibles alteraciones hemodinámicas atribuibles a los efectos de la dopamina. No se incluyeron tampoco a los neonatos con datos de ECN.

Fueron excluidos del estudio los neonatos que presentaron hemorragia intracraneana activa, arritmias y/o manifestaciones de hipersensibilidad o alergia a la dopamina.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

1. Recién nacidos, menores de 28 días de edad.
2. De ambos sexos.
3. Prematuros menores de 37 semanas de EG.
4. Que presenten uno o varios de los siguientes problemas:
 - a) policitemia.
 - b) cateterización de vena o arteria umbilicales.
 - c) exanguíneotransfusión.
 - d) asfíxia perinatal.
 - e) datos clínicos sugestivos de hipoxia neonatal.

- f) alimentación enteral con soluciones hiperosmolares, con grandes volúmenes o a infusión rápida.
 - g) insuficiencia respiratoria grave.
 - h) hipotensión o estado de choque.
 - i) hospitalización durante una epidemia de ECN.
5. Consentimiento informado por escrito del padre o responsable legal del RN - (ver Anexo I).

CRITERIOS DE NO INCLUSION :

- 1. RN de término, mayores de 37 semanas de EG.
- 2. Peso menor de 1,000 gramos.
- 3. Cardiopatías congénitas cianógenas.

CRITERIOS DE EXCLUSION :

- 1. Hemorragia intracraneana activa.
- 2. Arritmias.
- 3. Manifestaciones de hipersensibilidad o alergia a dopamina.

SISTEMA DE EVALUACION :

A. Criterios de EXITO en la prevención:

Pacientes que evolucionaron bien, sin presentar datos clínicos y/o paraclínicos de ECN durante 21 días después del inicio de la administración de dopamina o del placebo.

B. Criterios de BUENA evolución en la prevención:

Pacientes a los cuales se suspendió la alimentación enteral por una causa no relacionada con ECN, después de que habían tolerado satisfactoriamente la leche.

C. Criterios de DUDA en la evolución:

Pacientes que presentaron ECN en las primeras 24 horas de manejo o pacientes en los que no se llegó a iniciar la alimentación enteral.

D. Criterios de MALA evolución:

Pacientes que evolucionaron hacia algún estadio clínico de ECN después de las primeras 24 horas de manejo.

DISEÑO DEL ESTUDIO :

Los 26 neonatos incluidos en el estudio se asignaron por medio de una tabla de números aleatorios en dos grupos:

Al primer grupo de 13 neonatos se le administró dopamina por vía intravenosa, a dosis de 5 mcg/kg/minuto, diluida en solución glucosada al 5%. Se in-

fundió a razón de un mililitro por hora por medio de una bomba de infusión con tñua. Este manejo se matuvo por un mínimo de 24 horas y se continuo el tiempo necesario hasta que el paciente toleró la alimentación por vía enteral con le-
che.

Al segundo grupo de 13 neonatos se le administró solución glucosada al 5% por vía intravenosa a un ritmo de infusión similar al del primer grupo, agre--
gando a la solución agua destilada en lugar del volumen correspondiente de do-
pamina.

En ambos grupos se inició la tolerancia de la alimentación enteral de la-
siguiente manera:

En los RN de peso mayor a 2,000 g se inició solución glucosada al 2.5% ca-
da 3 horas en un volumen correspondiente al 1% del peso corporal menos 3 ml. -
En los menores de 2,000 g se inició solución glucosada al 2.5% por infusión --
continua, a razón de 1 ml/kg/hora por medio de una sonda transilótrica de si-
lastic.

Se vigiló el perímetro abdominal cada 2 horas, tomando además labstix y -
clinítest en cada evacuación. Cuando se presentó distensión abdominal, se sus-
pendió la vía enteral por 4 horas, pero si ésta persistió o aumentó en presen-
cia de labstix con sangre moderada a alta y/o clinítest de ++ a +++, se consi-
deró como ECN grado I, y se calificó como evolución MALA.

Cuando se encontró buena tolerancia, se cambió cada 12 horas a solución -
glucosada al 5% y leche materna a media dilución o calostro (en su defecto le-
che maternizada) en orden secuencial; aumentando los volúmenes a razón de 10 -
ml/kg/dfa. Se aumentó entonces la concentración láctea al 15% y después se con-
tinuó incrementando el volumen hasta llegar a 150 ml/kg/dfa.

Se hizo un seguimiento durante 21 días a partir del ingreso al estudio para vigilar datos de sospecha o de certeza de ECN. Se tomaron radiografías abdominales en posición de pie con proyección anteroposterior cada 24 horas durante los primeros 3 días de manejo con dopamina o placebo y después solamente -- cuando el paciente presentó datos clínicos que indicaran tales estudios. Si durante este período el paciente no presentó datos de ECN (ver Anexo II), se consideró como ÉXITO. Se anexan hojas de recolección de datos (Anexo III y IV).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Los resultados se ordenaron para cada grupo según los diferentes criterios de evaluación ya mencionados en tablas de contingencia y se buscaron diferencias entre el grupo con dopamina y el grupo testigo mediante la aplicación de una prueba de varianza no paramétrica y se definieron las diferencias intergrupales mediante la prueba exacta de Fisher (27).

CONSIDERACIONES ETICAS:

Este estudio se rigió según las normas de investigación biomédica en seres humanos determinadas por las Asambleas Médicas Mundiales de Helsinki y de Tokio (28), para lo cual se informó al responsable legal del RN candidato a ingresar al estudio y se obtuvo un consentimiento informado por escrito según la forma anexa (ANEXO I).

Cualquier situación atribuible a los procedimientos necesarios para el estudio que pusiera en riesgo la integridad física del sujeto en estudio, fue suficiente para excluirlo del mismo.

Se vigiló la posibilidad de efecto colaterales de la dopamina durante su administración, tales como arritmias y reacciones de hipersensibilidad o alergia a este fármaco.

RECURSOS :

El universo de trabajo fue la UCIN del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Los recursos humanos que precisó el estudio fueron los del personal de la unidad y los médicos que contribuyeron al desarrollo del protocolo - fueron el Dr. Ernesto Ramírez Navarrete y el Dr. Javier Mancilla Ramírez, contando con la autorización de la Dra. Lucía Madrazo Báez, Encargada del Departamento de Neonatología en ausencia de la Dra. Dina Villanueva García, Jefa del Departamento de Neonatología.

Los recursos materiales fueron estrictamente los habituales de la UCIN, - puesto que lo único que se agregó al manejo habitual de los niños fue la dopamina o el placebo (Sol. glucosada al 5%).

RESULTADOS :

Las características de los sujetos de estudio se muestran de manera individual en los cuadros 1 y 2.

Los 26 RN prematuros que fueron incluidos en este estudio presentaban características similares de edad, que en el grupo que recibió dopamina fue de 1.23 ± 1.05 días, en tanto que en el grupo testigo fue de 1.08 ± 1.07 días. En cuanto a la EG, correspondió a 32.5 ± 2.2 semanas para el grupo dopamina (A) y 32.2 ± 2.4 semanas para el grupo testigo (B). El peso en el grupo A fue de 1.49 ± 0.416 kg, contra 1.54 ± 0.372 kg para el grupo B. Respecto al sexo observamos una distribución masculino:femenino de 5:8 en el grupo A y 8:5 en el grupo B. El grupo A tuvo un Apgar promedio a los 5 minutos de 7 ± 1.63 , versus 6.8 ± 1.47 en el testigo. No existieron diferencias entre ambos grupos en los parámetros mencionados (Cuadro 3).

El inicio de la alimentación enteral en el grupo A fue a los 5 ± 1.58 días, variando de 2 a 8 días; en tanto que en el grupo B fue de 4.25 ± 0.83 días, con variación de 3 a 5 días. La duración de la alimentación por vía enteral fue más prolongada en el grupo B, con 13.25 ± 4.29 días, contra 9.88 ± 4.78 días en el grupo tratado con dopamina. En 5 pacientes de cada grupo no se llegó a iniciar la alimentación por vía enteral por diferentes razones.

En el grupo A se presentaron 6 casos de ECN en diversos estadios clínicos 4 correspondieron a ECN grado I, 1 caso a ECN grado II y uno más al grado III. En el grupo B hubo 2 casos de ECN: 1 de grado I y el otro de grado II (Cuadro 4). En ambos grupos hubo defunciones, 5 en cada uno, sin embargo, ninguna de las muertes tuvo una causa directamente relacionada con ECN, como se puede apreciar en los cuadros 1 y 2.

La clasificación de la evolución clínica, de acuerdo a los criterios de evaluación establecidos para este estudio fue de la siguiente manera: EXITO, 3-casos en el grupo A y 5 en el grupo B; BUENA, 2 casos en cada grupo; DUDA, 5 -casos en ambos grupos; MALA, 3 casos en el grupo tratado con dopamina y 1 caso en el grupo testigo (Cuadro 5). Las diferencias no fueron estadísticamente sig-nificativas, como se puede apreciar por lo valores de la prueba de varianza de rangos de Friedman ($\chi^2 = 4.05$, para un valor de p mayor de 0.375) y el resulta-do de la prueba exacta de Fisher al comparar los resultados de EXITO contra MA-LA evolución resultó un valor de $p = 0.242$.

D I S C U S I O N :

Todos los RN de este estudio presentaban uno o más factores para ser con-siderados con alto riesgo de desarrollar ECH. El factor de riesgo para ECH que ha sido considerado como el más importante es la prematurez (1) y en este tra-bajo lo consideramos como criterio de inclusión indispensable.

Como puede apreciarse en los Cuadros 1 y 2, 16 de los RN presentaban pro-blemas asociados condicionantes de hipoxia: 5 de ellos tuvieron síndrome de --membrana hialina, 2 presentaron taquipnea transitoria del RN, 1 bronconeumonía 3 cursaron con periodos de apnea y 1 con asfixia severa al nacimiento. Además, 3 pacientes tuvieron policitemia y 1 más tuvo encefalopatía hipóxica. Todos es-tos factores han sido asociados en mayor o menor grado a una frecuencia más al-ta de ECH (7-11).

En cuanto al uso de catéteres umbilicales, sólo 2 pacientes fueron somet-i-dos a este procedimiento antes de ingresar a nuestro hospital, ya que nosotros

reservamos esta manobra sólo para el manejo inicial de RN graves dentro de -- las primeras 48 horas de vida extrauterina y se retira en un plazo de 24 a 48-- horas. De estos 2 pacientes, sólo uno desarrollo ECN grado I después de haber-- sido exsanguinado debido a hiperbilirrubinemia, utilizando un catéter i.v. en-- la vena yugular externa. De tal manera que, no observamos una asociación clara entre la presencia de catéter umbilical y el desarrollo de ECN en este pacien-- te. En cambio, de un total de 3 RN que fueron sometidos a exsanguinotransfu--- sión, 2 de ellos presentaron ECN. Este hallazgo va de acuerdo con la fuerte a-- sociación entre este procedimiento y la presentación más frecuente de ECN, tal como ha sido reportado por otros autores (1,2,6).

Los resultados del presente estudio muestran que los dos grupos, dopamina y testigo, tuvieron características generales homogéneas, por lo que son experi-- mentalmente comparables. En cuanto al resultado de la evolución clínica, en-- contramos que no hay diferencias significativas entre ambos grupos. De hecho,-- encontramos más casos de ECN en el grupo tratado con dopamina.

No podemos elaborar una conclusión definitiva en cuanto a la utilidad de-- esta medida que pretende ser profiláctica, ya que el número de sujetos investi-- gados en este estudio preliminar es pequeño aún. Aunque no tenemos diferen--- cias significativas en la comparación de ambos grupos, pudimos observar que to-- dos los casos de ECN grado I no progresaron a un estadio más avanzado. Planea-- mos continuar con una segunda fase, complementaria de este estudio, incluyen-- do RN con grado I de sospecha de ECN para evaluar el efecto de la dopamina en-- la prevención de ECN establecida (estadio II).

Por ahora, lo único que podemos inferir con nuestros resultados, es que -- la dopamina empleada en la prevención de la ECN no muestra diferencias compara-- da contra un efecto placebo. Esto concuerda con la hipótesis sostenida por San--

tull y cols (14) y Kosloske (15), sobre el hecho de que ninguno de los factores participantes en la fisiopatogenia de ECN son determinantes aisladamente en la presentación de esta enfermedad.

RESUMEN :

La enterocolitis necrosante (ECN) es el problema gastrointestinal más frecuente en las unidades de terapia intensiva neonatal (UCIN). Constituye un 5% a 10% de los ingresos a las UCIN y la mortalidad es de 20% a 40%.

Aunque la ECN es de etiología multifactorial, la hipoxia intestinal parece jugar un importante papel etiológico, por lo que decidimos probar el efecto en la prevención de ECN de un fármaco vasodilatador que mejore la perfusión esplénica.

En este estudio preliminar se incluyeron 26 recién nacidos (RN) prematuros, distribuidos en 2 grupos. El grupo A recibió desde su ingreso una infusión i.v. continua de dopamina, en tanto que el grupo B recibió solución glucosada al 5% sin dopamina. La meta de seguimiento de la evolución clínica fue de 21 días. Los resultados se evaluaron según los criterios de éxito, bueno, duda y malo.

En el grupo que recibió dopamina se presentaron 6 casos de ECN, mientras que en el grupo testigo hubo 2 casos. Hubo 5 muertes en cada uno de los grupos si bien en ninguno de los casos la muerte se relacionó con ECN.

Los resultados de este estudio no muestran diferencias en la prevención de ECN mediante el uso de dopamina cuando se comparó con un efecto placebo.

REFERENCIAS :

1. Kliegman, R.M.; Walsh, M.C.: Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987; 1: -- 218-288.
2. Kliegman, R.M.; Fanaroff, A.A.: Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* - 1984; 310: 1093-1103.
3. Walsh, M.C.; Kliegman, R.M.: Enterocolitis necrosante: Tratamiento basado en criterios de establecimiento de etapas. *Pediatr Clin North Am* 1986; 1: 187-209.
4. Thilo, E.H.; Lazarte, R.A.; Hernández, J.A.: Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* 1984, 73: 476-480.
5. Bell, M.J.; Ternberg, J.L.; Feigin, R.; Keating, J.P.; Mashall, R.; Barton, L.; Brotherton, T.: Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978; 187:1-7.
6. Mancilla-Ramírez, J.; Rodríguez-Suárez, R.S.; Santos-Preclado, J.I.: Enterocolitis necrosante neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987; 44: 552-563.
7. Gaynes, R.P.; Palmer, S.; Martone, W.J.; Holt, C.L.; Butcher, D.S.; Fralley, L.W.; Perlino, C.; Kanto, W.P.: The role of necrotizing enterocolitis. -- *AJDC* 1984; 138: 1118-1120.
8. Wilson, R.; del Portillo, M.; Schmidt, E.; Feldman, R.A.; Kanto, W.P.: -- Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000-grams at birth: A case-control study. *Pediatrics* 1983; 71: 19-22.

9. Book, L.S.; Herbst, J.J.; Atherton, S.O.; Jung, A.L.: Necrotizing enterocolitis in low birthweight infants fed an elemental formula. *J Pediatr* 1975, -87: 602-605.
10. Willis, D.H.; Chabot, J.; Radde, I.C.; Chance, G.W.: Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1977; 60:535-538.
11. Touloukian, R.J.: Etiologic of the circulation. Ed: Brown, E.G.; Sweet, -A.Y.: Neonatal necrotizing enterocolitis. Grune & Stratton, New York, U.S.A., -1980. pp 41-56.
12. Ostetug, S.G.; LaGamma, E.F.; Reisen, C.E.; Ferrentino, F.L.: Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. -----
Pediatrics 1986; 77: 275-280.
13. Kliegman, R.H.: Enterocolitis necrosante neonatal: Motivos para considerarla enfermedad infecciosa. *Pediatr Clin North Am* 1979; 2: 325-342.
14. Santulli, T.V.; Schullinger, J.N.; Heird, W.C.; Gongaware, R.D.; Wigger, -J.; Barlow, B.; Blanc, W.A.; Berdon, W.F.: Acute necrotizing enterocolitis in infancy: A review of 64 cases. *Pediatrics* 1975; 55: 376-387.
15. Kosloske, A.M.: Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: A hypothesis based on personal observation and review of the literature. -----
Pediatrics 1984; 74: 1086-1091.
16. Clark, D.A.; Thompson, J.D.; Weiner, L.B.; McMillan, J.A.; Schneider, A.-J.; Rokhar, J.E.: Necrotizing enterocolitis: Intraluminal biochemistry in human neonates and a rabbit model. *Pediatr Res* 1985; 19: 919-921.
18. Cushing, A.H.: Necrotizing enterocolitis with Escherichia coli heat labi-

le enterotoxin. Pediatrics, 1983; 71:626-630.

19. Hill, H.R.; Hunt, C.E.; Mutsen, J.M.: Nosocomial colonization with Klebsiella type 26, in a neonatal intensive care unit associated with an outbreak of sepsis meningitis, and necrotizing enterocolitis. J Pediatr, 1974; 85: 415-419.

20. Powell, J.; Bureau, H.A.; Paré, C.; Gaildry, M-L.; Cabana, D.; Patriquin, H.D.: Necrotizing enterocolitis. Epidemic following an outbreak of Enterobacter cloacae type 3305573 in a neonatal intensive care unit. Am J Dis Child, -- 1980; 134: 1152-1154.

21. Sherertz, R.J.; Sarubbi, F.A.: The prevalence of Clostridium difficile -- and toxin in a nursery population: A comparison between patients with necrotizing enterocolitis and a asymptomatic group. J Pediatr. 1982; 100: 435-439.

22. Rotbarc, H.A.; Levin, M.J.; Yolken, R.H.; Manchester, D.K.; Jantzen, J.: An outbreak of rotavirus-associated neonatal enterocolitis. J Pediatr, 1983; - 103: 454-459.

23. Roussel, S.; Moscovici, O.; Lebon, P.; Barbet, J.P.; Haladort, P.; Macé, B.; Barge, F.; Vinh, L.T.; Chany, C.: Intestinal lesions containing Coronavi--rus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: An ultrastructural analysis. Pediatrics. 1984; 73:218-224.

24. Johnson, F.E.; Ernic, D.H.; Simmons, H.A.; Lilly, J.R.: Association of fa--tal Coxsackie B2 viral infection and necrotizing enterocolitis. Arch Dis Child, 1977; 52: 802-804.

25. Pérez, C.A.; Reimer, J.M.; Schreiber, M.D.; Waburton, D.; Gregory, G.A.: - Effect of high-dose dopamine on urine output in new born infants. Crit Care --

Med 1986; 1045-1049.

26. Padbury, J.F.; Agate, Y.; Baylen, B.G.; Ludlow, J.K.; Polk, D.H.; Goldblatt, E.; Pescetti, J.: Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn - infants. J Pediatr 1987; 110: 293-298.

27. Siegel, S.: El caso de dos muestras independientes. La prueba chi-cuadrada para dos muestras independientes. En: Estadística no paramétrica, 2a ed. -- Trillas, México, 1972; pp 130-137.

28. Méndez, I.; Namihira, D.; Moreno, L.; Sosa, C.: Declaración de Helsinki. - En: El protocolo de investigación, lineamientos, para su elaboración y análisis. Trillas, México, 1984; pp 80-83.

ANEXO I.

HOJA DE CONSENTIMIENTO

He sido informado que mi hijo(a) está en riesgo de tener una enfermedad intestinal llamada enterocolitis necrosante.

Estoy de acuerdo en que se utilice un medicamento llamado dopamina para tratar de prevenir esta enfermedad en el recién nacido _____

actualmente hospitalizado en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

NOMBRE DEL RESPONSABLE: _____

FIRMA DEL RESPONSABLE: _____

PARENTESCO: _____

MEXICO D.F., A _____ DE _____ DE 198 _____.

ESTADIOS CLINICOS DE ECN*

Etapa	Signos generales	Signos intestinales	Signos radiológicos	Tratamiento
I Sospecha de ECN	Inestabilidad térmica Apnea y bradicardia Irritabilidad y apatía	Residuo gástrico ($\geq 30\%$). Distensión abdominal leve. Vómitos o regurgitación. Sangre en heces microscópica (labios moderado o alto; prueba de guisado positiva o franca)	Dilatación leve de asas intestinales; edema de pared intestinal; niveles hidroaéreos escasos	Ayuno, sonda OG Sol IV 80-150 mL/kg/día Antibióticos. Rx de abdomen c/8 horas Revaloración del manejo en 3 días
II A. ECN establecida.	Inestabilidad térmica Apnea y bradicardia con más frecuencia Letargia progresiva	Signos de etapa I más evidentes. Ausencia de ruidos peristálticos. Dolor abdominal.	Signos de etapa I más evidentes Neumatosis intestinal línar o en burbujas.	Ayuno, sonda OG. Antibióticos. Alimentación parenteral. Rx de abdomen c/8 horas por 24-48 horas. Revaloración de 7 a 10 días.
II B. ECN establecida con deterioro clínico.	Signos de etapa II A más acidosis metabólica. Plaquetopenia. Hiponatremia. Hipoproteíнемia.	Signos de etapa II A más dolor abdominal intenso Edema de pared abdominal Masa abdominal fija, palpable	Signos de etapa II A más: neumatosis portal Ascitis Asa intestinal dilatada fija	Ayuno, sonda OG. Antibióticos. Alimentación parenteral. Bicarbonato de sodio. Valorar manejo ventilatorio Rx de abdomen c/4 horas Valorar laparotomía o paracentesis Revaloración en 10 a 14 días.
III A. ECN avanzada.	Signos de etapa II B más acidosis metabólica y respiratoria combinadas Neutropenia. Hipotensión-choque Coagulación intravascular diseminada	Signos de etapa II B más evidentes Masa abdominal palpable, persistente. Praxton en cuadrante inferior derecho del abdomen	Signos de etapa II B más: asa intestinal dilatada fija (persistente) Incremento de la ascitis (abdomen blanco)	Ayuno, sonda OG. Antibióticos. Alimentación parenteral. Bicarbonato de sodio Manejo ventilatorio. Sol I V. ≥ 200 mL/kg. Dopamina 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Paracentesis. Valorar laparotomía. Rx de abdomen c/4 horas. Revaloración en 14 días.
III B. ECN avanzada con perforación intestinal.	Igual que la etapa III A	Igual que la etapa III A	Signos de etapa II B más: neumoperitoneo	Igual que III B, más: laparotomía con resección de segmentos intestinales necróticos y ostomía o enterocuanostomía.

Mancilla-Ramírez, J.; Rodríguez-Suárez, R. S.; Santos-Preclado, J. I.: Enterocolitis necrosante neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex 1987; 44: 552-563. (6)

Dopamina ()
 Testigo ()

DOPAMINA EN LA PREVENCIÓN DE ECN

Drs. Ramírez Navarrete, Marcelina Ramírez.

1. Nombre _____ 2. Registro _____ 3. Sexo _____
 4. Fecha de nacimiento _____ 5. Edad gestacional por FUM _____
 6. Edad gestacional por Dubowitz _____ 7. Edad _____ días
 8. Peso _____ 9. Fecha de ingreso al estudio _____
 10. Apgar _____, 11. Silverman-Andersen _____
 12. Reanimación perinatal (minutos) _____ 13. Datos clínicos sugestivos de hipoxia: estado de coma (), ausencia de movimientos oculares rotatorios (), respiración periódica (), convulsiones en las primeras 12 horas de vida () parálisis motora proximal de miembros superiores (), opsoclonos (), pupilas dilatadas y fijas (). 14. Alimentación enteral: soluciones hiposmolares (), grandes volúmenes () o infusión rápida ().
 15. Medicamentos por vía oral _____

16. Policitemia _____ 17. Cateterización de vena umbilical () arteria umbilical ()
 18. No. de exsangínetransfusiones _____

Fechas _____ 19. Insuficiencia respiratoria grave ():

Diagnóstico _____

20. Hipotensión () 21. Choque () 22. Sospecha de sepsis ()

23. Cultivos positivos:

SANGRE	fecha	agente	sensibilidad antimicrobiana
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

LCR _____

ORINA _____

COPROCULT. _____

OTROS _____

24. Manejo: Antibióticos	vía	dosis	días
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

27. Apoyo ventilatorio _____ días _____

28. Alimentación enteral: infusión () o bolos ()

29. Observaciones _____

ANEXO IV
DATOS CLINICOS Y PARACLINICOS

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
1. Distensión abdominal																							
2. Vómitos (número)																							
3. Sangre en heces																							
4. Residuo gástrico (> 30%)																							
5. Dolor abdominal																							
6. Ausencia de peristalsis																							
7. Eritema pared abdominal																							
8. Masa abdominal fija																							
9. Plastrón cuadrante inf, der.																							
10. Hipotermia																							
11. Hipertermia																							
12. Anxias																							
13. Bradicardias																							
14. Irritabilidad																							
15. Apatía																							
16. Letargia progresiva																							
17. Hipotensión-choque																							
18. Coag. intravasc. Disem.																							
19. Cuenta plaquetaria																							
20. Sodio sérico																							
21. Proteínas séricas																							
22. Acidosis metabólica																							
23. Acidosis respiratoria																							
24. Neutrófilos totales																							
25. Dilatación de asas																							
26. Edema pared intestinal																							
27. Niveles hidrocecos																							
28. Neumatosis intestinal																							
29. Neumatosis portal																							
30. Ascitis																							
31. Asa intestinal fija																							
32. Neumoperitoneo																							

CUADRO NO. 1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS RECIEN NACIDOS INCLUIDOS EN EL GRUPO DOPAMINA

NO.	NOM.	REG.	EDAD	E.G.	SEXO	PESO	A-5'	DIAGNOSTICO	B.	MUERTE/CAUSA
1.	nCS	646401	1d	30s	M	1.3	3	ECN-I, potencialmente séptico	B	S1/ obstrucción de cánula endotraqueal
3.	nCC	646405	nd	31s	M	1.25	2	Encefalopatía hipóxico-is- quémica	D	S1/ hemorragia intracraneana
5.	nMA	646726	1d	32s	M	1.14	2	Prematuréz	D	S1/ apnea refractaria
7.	nGR	646806	1d	31s	F	1.7	2	ECN-I, prematuréz	D	NO
9.	nJH	646858	1d	36.5	M	2.25	7	ECN-I, taquipnea transito- ria del recién nacido	D	alta voluntaria
11.	nRR	646922	1d	35s	F	1.8	6	ECN-I, potencialmente séptico	D	NO
13.	nHG	648191	3d	32s	F	1.05	7	Bronconeumonía y septicemia secundaria	B	S1/ Bronconeumonía y septicemia secundaria
15.	nHG	648287	3d	31s	F	1.0	6	Membrana hialina	B	S1/ Neumotorax y hemorragia pulmonar
17.	JSV	648716	3d	34s	M	1.7	7	Membrana hialina	E	NO
19.	PMCh	648787	1d	36s	F	2.15	2	Trauma obstétrico	E	NO
21.	nRR	648840	1d	34s	F	1.13	6	Prematuréz, policitemia	E	NO
23.	nMA	651175	0d	33s	F	1.64	6	ECN-II, potencialmente séptico	M	NO
25.	nCP	651193	0d	29s	F	1.1	9	ECN-III, potencialmente séptico	M	NO

No. = número/ Nom. = nombre/ d = edad en días/ E.G. = edad gestacional en semanas/ M = masculino/ F = femenino/
A-5' = Apgar a los 5 minutos/ R = resultado de la evaluación/ E = éxito/ B = buena evolución/ D = duda/ M = mala
evolución

CUADRO NO. 2.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS RECIEN NACIDOS INCLUIDOS EN EL GRUPO TESTIGO

NO.	NOM.	REC.	EDAD	E.G.	SEXO	PESO	A-5'	DIAGNOSTICO	R	MUERTE/CAUSA
2.	HLV	646526	1d	30s	M	1.35	7	ECH-II, prematuréz	A	NO
4.	nIU	646710	2d	32s	F	1.3	2	Astasia neonatal	D	SI/ hiperglicemia
6.	nRV	645762	0d	27s	M	1.2	1	Membrana hialina	D	SI/ apnea refractaria
8.	nMI	646126	1d	35s	F	1.6	6	ECH-I, taquipnea transitoria del recién nacido	D	NO
10.	nHC	646071	1d	31.5	F	1.05	2	Prematuréz, apneas	D	SI/ obstrucción de la cánula endotraqueal
12.	nBP	646265	3d	28s	F	1.12	4	Policitemia	E	NO
14.	nCM	646667	1d	35s	M	2.2	3	Membrana hialina	D	SI/ Neumotórax
16.	JRC	646750	2d	32s	M	1.52	7	Policitemia, potencialmente séptico	C	NO
18.	nMA	651019	0d	33.5	M	1.6	2	Membrana hialina	C	NO
20.	nRM	651077	3d	35s	M	2.3	2	Potencialmente séptico	E	NO
22.	nGJ	651190	3d	35s	F	1.7	2	Prematuréz	E	NO
24.	nLJ	651249	0d	31.7	M	1.3	2	Prematuréz, apneas	B	SI/ muerte súbita
26.	nVR	651260	0d	33.5	M	1.61	2	Prematuréz	B	NO

No. = número/ Nom. = nombre/ d = edad en días/ E.G. = edad gestacional en semanas/ M = masculino/ F = femenino/ A-5' = Apgar a los 5 minutos/ R = resultado de la evaluación/ E = éxito/ B = buena evolución/ D = duda/ H = mala evolución

ESTE MATERIAL
 DEBE SER
 ENTREGADO
 AL
 SERVICIO
 DE
 SALUD
 PUBLICA
 DEL
 ESTADO
 DE
 CALIFORNIA

CUADRO No. 3

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS RECIEN NACIDOS ESTUDIADOS

CARACTERISTICA	A. GRUPO DOPAMINA (13)	B. GRUPO TESTIGO (13)
EDAD (DIAS)	1.23 ± 1.05	1.08 ± 1.07
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	32.4 ± 2.2	32.2 ± 2.4
PESO (GRAMOS)	1,490 ± 416	1,540 ± 372
SEXO (M:F)	5:8	6:5
APGAR (5 min.)	7 ± 1.6	6.8 ± 1.5

CUADRO NO. 4

CASOS DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE DURANTE EL ESTUDIO

GRUPO DOPAMINA:

1. ECN-I	10 DIAS	1.3 kg	HALA	MUERTE
2. ECN-I	3 DIAS	1.7 kg	DUDA	CURACION
3. ECN-I	3 DIAS	2.2 kg	DUDA	CURACION
4. ECN-I	1 DIA	1.8 kg	DUDA	CURACION
5. ECN-II	11 DIAS	1.0 kg	HALA	CURACION
6. ECN-III	7 DIAS	1.1 kg	HALA	CURACION

GRUPO TESTIGO:

1. ECN-I	3 DIAS	1.6 kg	DUDA	CURACION
2. ECN-II	11 DIAS	1.3 kg	HALA	CURACION

CUADRO NO. 5

EVOLUCION CLINICA EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

GRUPO	CRITERIOS DE EVALUACION			
	EXITO	BUENA	DUDA	MALA
A. DOPAMINA	3	2	5	3
B. TESTIGO	5	2	5	1

* DIFERENCIAS NO SIGNIFICATIVAS POR ANALISIS DE VARIANZA Y PRUEBA EXACTA DE FISHER