

11237
75
29°



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**LA B-OXIDACION EN NIÑOS CON DESNUTRICION
ENERGETICO PROTEINICA TIPO MARASMO.**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A E L
DR. GERARDO JIMENEZ SANCHEZ**



INP

MEXICO, D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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

1. INTRODUCCION.....	1.
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5.
3. HIPOTESIS.....	6.
4. OBJETIVOS.....	7.
5. JUSTIFICACION.....	8.
6. MATERIALES Y METODOS.....	9.
6.1. Selección de pacientes.....	9.
6.1.1. Población objetivo.....	9.
6.1.2. Criterios de inclusión.....	9.
6.1.3. Criterios de exclusión.....	9.
6.1.4. Criterios de eliminación.....	10.
6.2. Equipo básico para cada prueba.....	11.
6.3. Fuentes de triglicéridos.....	12.
6.4. Determinaciones de laboratorio.....	12.
6.4.1. Determinación de glucosa.....	13.
6.4.2. Determinación de cuerpos cetónicos.....	13.
6.4.3. Determinación de triglicéridos.....	14.
6.4.4. Determinación de ácidos grasos no esterificados.....	15.
7. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	16.
7.1. Durante las primeras 24 horas de hospitalización.....	17.
7.2. Preparación para la prueba.....	19.
7.3. Realización de la prueba.....	19.

7.4. Actividades de cada participante.....	21.
7.4.1. Residente a cargo del protocolo.....	21.
7.4.2. Residente a cargo del paciente.....	22.
7.4.3. Enfermera I.....	22.
7.4.4. Enfermera II.....	23.
7.5. Ética y carta de consentimiento informado.....	23.
8. RESULTADOS.....	25.
8.1. Combustibles metabólicos en desnutridos al ingreso.....	25.
8.2. Generalidades sobre cargas de triglicéridos.....	36.
8.3. Cargas de triglicéridos de cadena larga.....	36.
8.4. Cargas de triglicéridos de cadena media.....	39.
8.5. Pacientes del GRUPO III.....	40.
8.5.1. Paciente B.....	40.
8.5.2. Paciente G.....	41.
8.5.3. Paciente H.....	41.
8.5.4. Paciente I.....	41.
8.5.5. Paciente J.....	42.
9. DISCUSION.....	76.
10. CONCLUSIONES.....	81.
11. BIBLIOGRAFIA.....	82.
12. ANEXO I.....	85.
13. ANEXO II.....	89.
14. ANEXO III.....	90.

1. INTRODUCCIÓN.

La desnutrición energético proteínica (DEP) es un estado patológico, inespecífico, sistémico y potencialmente reversible, que se origina como resultado de la deficiente utilización de los nutrimentos esenciales, por las células del organismo¹.

La DEP grave semeja al ayuno prolongado en la falta de sustratos energéticos. El ayuno es el período durante el cual el individuo no recibe un aporte exógeno de energía y utiliza sus reservas energéticas para mantener los niveles de glucosa en la sangre dentro de niveles normales y proveer de sustratos energéticos alternos a los órganos vitales como el cerebro, corazón y la corteza renal².

La grasa constituye una fuente alternativa de combustible metabólico y los productos de su oxidación, los cuerpos cetónicos, aumentan en el suero de los pacientes después de algunas horas de ayuno. La oxidación de ácidos grasos permite que los niveles sanguíneos de glucosa permanezcan dentro de límites normales, ya que estimulan la gluconeogénesis y permiten ahorrar en el consumo de glucógeno. Por esta razón en los errores innatos del metabolismo de la β -oxidación existe hipoglucemia no cetósica.

Aunque la mayoría de los niños con DEP de tercer grado pueden mantener sus niveles sanguíneos de glucosa dentro de niveles normales (>45 mg/dl) por más de 24 horas, algunos caen en hipoglucemia³. También hay algunos pacientes pediátricos con diarrea crónica que presentan hipoglucemia; éstos tienen una mortalidad significativamente más alta⁴.

La β -oxidación es la principal vía de oxidación de los ácidos grasos para la producción de energía. Los sustratos para la β -oxidación incluyen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (C4-C6), media (AGCM) (C8-C12), larga (AGCL) (C14-C20) y muy larga (AGCML) ($>$ C20), ácidos grasos dicarboxílicos de cadena media y larga, y el extremo carboxilo de los intermediarios de los ácidos biliares. Los AGCL son, por mucho, el sustrato más abundante y, por ello, son el único sustrato para la β -oxidación que tiene un papel importante en la homeostasis energética⁵.

La oxidación de ácidos grasos es un proceso muy importante para satisfacer los requerimientos energéticos. Se inicia en la fase posterior a la absorción de alimentos y aumenta su intensidad a medida que progresa el ayuno^{2,6,7}. En esta fase los AGCL se convierten en la principal fuente de energía para muchos órganos^{8,9}, tanto directamente como a través de sus productos intermedios: los cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato). Además de proveer de sustratos energéticamente ricos, la β -oxidación aporta energía (como NADPH) para gluconeogénesis y acetil CoA, que es un activador alostérico indispensable para la propionil CoA carboxilasa, la primera enzima de la vía gluconeogénica². Por estas razones, una oxidación adecuada de ácidos grasos es esencial para mantener la concentración sanguínea de glucosa dentro de límites normales y, cuando languidece, sobreviene la hipoglucemia¹⁰.

Para que un ácido graso pueda oxidarse por esta vía es indispensable que se active hacia su tioéster de CoA. Los AGCM y AGCC difunden libremente hacia la matriz mitocondrial en donde se encuentran las enzimas que los activan. Los AGCL, en cambio, son activados en el espacio intermembranal de la mitocondria a ésteres de acil CoA, compuestos que no son capaces de atravesar libremente la membrana interna. Por ello, para poder ser oxidados, requieren ser convertidos a ésteres de carnitina (capaces de cruzar libremente la membrana mitocondrial interna), por medio de una reacción catalizada por la enzima carnitino-palmitoil-transferasa I, produciéndose acil carnitinas de cadena larga que difunden hacia la matriz mitocondrial. Ahí se libera la carnitina quedando el AGCL activado y listo para servir como sustrato de la β -oxidación. Por ello, la vitamina carnitina es indispensable para la oxidación de los

AGCL^{11,12}. Además, para que esta oxidación se efectúe normalmente, se requieren el mono y dinucleótido de flavina (FAD, FMN), cuyo precursor es la riboflavina.

La DEP no solo semeja al ayuno prolongado en la falta de sustratos energéticos manifestada, por ejemplo, por la reducción del pániculo adiposo, sino además es posible que en la DEP la β -oxidación se lleve a cabo en forma inadecuada al haber un aporte insuficiente de carnitina y/o riboflavina, indispensables para su funcionamiento. También es posible que algunas de las enzimas que participan en esta vía metabólica se encuentren deficientes.

Algunos niños con DEP grave, especialmente tipo marasmo, presentan hipoglucemia¹³ cuyos mecanismos de producción, especialmente los relacionados a la utilización de combustibles metabólicos, no son bien conocidos. En un estudio reciente, 4.5% de los niños con diarrea presentaron hipoglucemia espontánea (glucosa sérica < 2.2mM), en casi la mitad de ellos mortal, después de un período de ayuno intermedio⁴. Estos pacientes produjeron una cantidad de cuerpos cetónicos significativamente menor comparada con niños de la misma edad sin diarrea en situaciones similares. Aunque no todos estos niños estaban desnutridos, esta observación plantea la posibilidad de que un factor importante en la aparición de hipoglucemia en desnutridos sea una deficiente β -oxidación de los ácidos grasos, combustible esencial en períodos de inanición y, como se señaló más arriba, proceso indispensable para la gluconeogénesis.

Un comportamiento similar (hipoglucemia con cetogénesis inapropiada y aciduria orgánica, especialmente a base de ácidos dicarboxílicos) ha sido descrito en pacientes con errores innatos del metabolismo de la β -oxidación, ya sea por deficiencia sistémica de carnitina o ausencia de alguna de las enzimas que participan en esta vía metabólica^{14,15}. Existen además causas adquiridas de deficiencia sistémica de carnitina como la ingesta de ácido valproico, antracíclicos, insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus, hipertiroidismo o isquemia, que pueden dar un patrón metabólico similar.

Nuestro grupo encontró, recientemente, acidurias orgánicas que semejan defectos de la β -oxidación, en pacientes con DEP severa tipo marasmo (manuscrito en preparación).

Hasta ahora, solo se conoce el estudio de Kerr³, como única evidencia de que algunos pacientes con DEP tienen una inadecuada movilización de ácidos grasos por deficiencia de epinefrina. Sin embargo, ningún estudio previo conocido demuestra una alteración de la β -oxidación en los pacientes con DEP, probando esta vía metabólica a través de una sobrecarga con exceso de sustrato y midiendo metabolitos intermedios periódicamente después de la carga. El presente estudio se diseñó con el fin de encontrar información bioquímica sobre el metabolismo energético en la DEP, y así contribuir al mejor entendimiento de sus complicaciones.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1. ¿Cuál es la frecuencia de hipoglucemia (Glucosa en suero ≤ 30 mg/dl) en niños con DEP de tercer grado tipo marasmo que ingresan al Instituto Nacional de Pediatría (INP)?
2. ¿Cómo se encuentran los niveles de combustibles metabólicos grasos (ácidos grasos y cuerpos cetónicos) en la sangre de esos pacientes hipoglucémicos?
3. ¿Existe una β -oxidación defectuosa (estudiada por medio de la producción de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos) en niños con desnutrición tipo marasmo?
4. ¿Hay alguna asociación entre hipoglucemia y β -oxidación defectuosa?

3. HIPÓTESIS.

1. Cuando menos el 10% de los niños con DEP de tercer grado tipo marasmo, tienen hipoglucemia (glucosa en suero ≤ 30 mg/dl) a su ingreso a un hospital pediátrico de tercer nivel de atención como el INP.
2. En algunos desnutridos los combustibles bajos se encuentran en niveles subnormales, con concentraciones desproporcionadamente más bajas de cuerpos cetónicos respecto a las de ácidos grasos libres.
3. En algunos marasmáticos hay una producción insuficiente de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos (triglicéridos). Hay un grupo cuya cetogénesis está menos alterada cuando los sustratos son ácidos grasos (triglicéridos) de cadena media, indicando una deficiencia de carnitina.
4. Existe una asociación entre hipoglucemia y β -oxidación defectuosa, la que se presenta frecuentemente en desnutridos marasmáticos.

4. OBJETIVOS

- 1. Determinar la frecuencia de hipoglucemia entre niños con DEP tipo marasmo que acuden al Servicio de Urgencias del INP.**
- 2. Conocer, en estos niños, los niveles sanguíneos de varios combustibles metabólicos.**
- 3. Inferir el estado de la β -oxidación por medio de la observación de cambios en las concentraciones sanguíneas de los cuerpos cetónicos después de la administración de triglicéridos de cadena larga (TgCL) y media (TgCM), en los niños con DEP que se hospitalizan en el Servicio de Nutrición del INP.**

5. JUSTIFICACIÓN.

La DEP es un estado patológico, inespecífico, sistémico y potencialmente reversible, que se origina como resultado de la deficiente utilización de los nutrimentos esenciales, por las células del organismo.

Este síndrome multicarenal constituye uno de los problemas mundiales de salud más importantes por su frecuencia y morbimortalidad, particularmente en la población infantil de países en desarrollo como México¹⁶. Se estima que la frecuencia de niños con déficit de peso para la edad mayor o igual al 40%, en algunas regiones es cercana al 20%¹.

El conocimiento más claro de la β -oxidación en los niños con DEP no solo permitirá detallar con mayor precisión su papel en las complicaciones de esta patología, sino que además puede dar información de gran utilidad en el manejo de la recuperación nutricia de estos pacientes, especialmente para aquellos en los que la falta de energía celular les puede llevar rápidamente a la muerte.

6. MATERIALES Y MÉTODOS.

6.1. SELECCION DE PACIENTES.

6.1.1. POBLACIÓN OBJETIVO.

Niños menores a 5 años de edad que ingresaron al INP con déficit de peso para la edad mayor o igual al 40%, con la variedad clínica marasmo.

6.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 5 años de cualquier sexo.
2. Déficit de peso para la edad mayor o igual al 40% según las tablas de peso para la edad de Ramos Galván¹⁷, correspondientes a niños mexicanos.
3. Datos clínicos de dilución, hipofunción y atrofia.
4. Consentimiento informado por escrito de los padres.

6.1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Enfermedad sistémica diferente de infecciones del tracto respiratorio, digestivo o de vías urinarias, detectada al ingreso por interrogatorio, o

por exploración física, biometría hemática, examen general de orina o radiografía simple de tórax.

2. Historia por interrogatorio de insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus, hipertiroidismo o ingestión de ácido valproico o antracíclicos en los últimos tres meses.
3. Datos clínicos de isquemia a cualquier nivel detectados mediante interrogatorio, exploración física y búsqueda de sangre microscópica en las evacuaciones.

6.1.4. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Intolerancia a la vía oral (vómitos o distensión abdominal) después del tercer día de inclusión al estudio.
2. Cuadro enteral activo después del tercer día de inclusión al estudio.
3. Que reciba transfusión de sangre o sus derivados durante los primeros cinco días de incluido en el estudio.
4. Que reciba alimentación parenteral durante el estudio.
5. Que se detecte alguna enfermedad sistémica concomitante a la desnutrición durante el estudio.
6. Alta voluntaria del estudio o del Instituto.
7. Fallecimiento del paciente.

6.2. EQUIPO BÁSICO PARA CADA PRUEBA.

Para la realización de la prueba se integró un equipo participante con tareas específicas para cada miembro. Este equipo estuvo integrado por el residente de pediatría a cargo del protocolo, el residente de pediatría a cargo del paciente, enfermera I y enfermera II. Las actividades específicas de cada uno se detallan en el capítulo DISEÑO EXPERIMENTAL.

El material básico requerido por el equipo de trabajo consistió en:

1. Mesa de trabajo.
2. Una hoja de "CONTROL DE LA PRUEBA" (Anexo I).
3. Una hoja de "SIGNOS VITALES" (Anexo II).
4. Un termómetro.
5. Un estetoscopio.
6. Un baumanómetro con un mango que debería cubrir dos tercios del brazo del paciente.
7. "SOLUCIÓN A" y "SOLUCIÓN B" debidamente preparadas y etiquetadas.
8. Cinco jeringas de insulina (una para purgar el catéter y cuatro para toma de muestras).
9. Dos ampollas de agua estéril.
10. Cuatro gasas estériles.
11. Una sonda de alimentación No. 17.
12. Un catéter percutáneo tipo Per-Q-Cath tamaño 1.9 Fr., marca GESCO20. INTERNATIONAL, número de catálogo PQ-483.
13. Cuatro tubos Eppendorf de 3.0 ml marcados como "0", "1", "2" y "3" sobre etiquetas anaranjadas.
14. Una gradilla para tubos Eppendorf.
15. Ocho capilares largos sin anticoagulante
16. Solución "GLUCOSA" (Calculada para cada paciente).
17. "SOLUCION TgCL" o "SOLUCION TgCM" (dependiendo de la prueba) en una jeringa.
18. Un frasco con tiras reactivas *Destrostix*^{MR}.
19. Resina Benjui.
20. Torundas con alcohol.
21. Cuatro formatos de requisición para el laboratorio de Urgencias debidamente llenadas con los datos del paciente solicitando determinación de glucosa, marcadas como "HORA 0", "HORA 1", "HORA 2" y "HORA 3".

6.3. FUENTES DE TRIGLICERIDOS.

Los TgCL utilizados en las pruebas se administraron en forma de aceite de girasol de uso casero marca *Mazola*^{MR} hecho en México.

Los TgCM utilizados en las pruebas se administraron en forma de *MCT OIL Medium Chain Triglycerides*^{MR}. Este material fué donado por Falim S. Akradawi, MD. PhD., Director Médico de Bryistol-Myers Squibb Company - Mead Johnson Nutritionals de Evansville, Indiana, Estados Unidos, para este proyecto.

6.4. DETERMINACIONES DE LABORATORIO.

En la Unidad de Genética de la Nutrición [Instituto de Investigaciones Biomédicas (UNAM) - Instituto Nacional de Pediatría (SSA)] se determinó, por microtécnicas en desproteinizado sanguíneo, glucosa por el método de glucosa oxidasa^{18,19} (Estuche comercial Diagnóstica Merk No. 3393). y cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato y acetoacetato) por el método de β -hidroxibutirato deshidrogenasa²⁰.

En el autoanalizador del INP se determinaron triglicéridos en suero por el método de lipasa²¹, utilizando un autoanalizador. Para ello se utilizó un equipo modelo SPECTRUM SERIES II utilizando los reactivos del estuche comercial Abbott Laboratories No. 1352.

En el laboratorio de la Clínica de Diabetes del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" a cargo de la Dra. Victoria Valles, se determinaron ácidos grasos no esterificados (AGNE) en suero por el método de Acil-CoA oxidasa^{22,23} (Estuche comercial Boehringer Mannheim Biochemica No. 1383 175).

6.4.1. DETERMINACION DE GLUCOSA.

La muestra de sangre (0.8 ml) se obtuvo, en el Grupo I por venopunción y en el Grupo II, a través de un cateter venoso (Ver Capítulo 7 para la descripción de los GRUPOS I y II). Inmediatamente fué desproteinizada mediante la adición de un volumen igual de ácido perclórico 1M frío. Se efectuó, por lo tanto, una dilución de 1:2. Después de ser mezclada y centrifugada, se separó el sobrenadante, mismo que fué almacenado a -70°C por 2 a 4 semanas mientras se completaba un lote de muestras para su procesamiento.

La glucosa se determinó por la técnica espectrofotométrica de la Glucosa Oxidasa¹⁸ (Merk 14365 GOD-PAP). Esta técnica emplea 100 μl de una dilución 1:5.5 del desproteinizado original, llegando así a una dilución final de 1:11. El control interno de calidad se realizó con una mezcla ("pool") de muestras de diferentes pacientes, a la cual se le determinó su valor promedio y desviación estándar, después de 25 determinaciones independientes en condiciones óptimas. Además en cada corrida se analizó un suero control comercial con una concentración conocida de los metabolitos (Kontrollogen-L, Behring).

6.4.2. DETERMINACION DE CUERPOS CETONICOS.

Los cuerpos cetónicos se determinaron con la técnica de Young²⁰ modificada. Esta técnica fluorométrica tiene una mayor sensibilidad sobre la espectrofotométrica del orden de magnitud de 10^4 . La cantidad de muestra que se empleó fué de 50 μl del desproteinizado original, alcalinizándose con carbonato de potasio (KHCO_3) 2M. Se dejó reposar durante una noche y, al día siguiente, se realizó la determinación de β -hidroxibutirato y acetoacetato. Para cada determinación se utilizaron 20 μl del desproteinizado alcalinado. Para el control de calidad de esta técnica se utilizaron la mezcla ("pool") de sangres desproteinizadas descrita previamente, así como dos sueros control comerciales, uno con concentración dentro de los límites normales y otro con concentraciones patológicas (Sigma H-2511).

Para la realización de estas técnicas se utilizó el siguiente material: pipetas Pasteur, tubos de vidrio Pyrex 100x12 y 70x9, vasos de precipitados de 25, 50 y 100 ml, matraces aforados de 10 ml, pipetas Eppendorf de 20, 100 y 1000 μ l, pipetas serológicas de 5 y 10 ml, Parafilm^{MR}, tubos Eppendorf, agitador magnético, barras magnéticas, congelador, ultracongelador Revco^{MR}, fluorómetro, espectrofotómetro, agitador tipo vortex y centrifuga.

Los reactivos empleados fueron los siguientes: agua desionizada, ácido perclórico, bicarbonato de sodio (NaHCO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), hidroxibutirato deshidrogenasa (HBDH) EC 1.1.1.30, sulfato de amonio, ácido 3-hidroxibutírico, fosfato de sodio monobásico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$), fosfato de potasio dibásico (K_2HPO_4), nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) 0.5 mM, ácido acetoacético ($\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_3\text{Li}$), estuche comercial para determinación de glucosa Merk 14365.

6.4.3. DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS.

Los triglicéridos en la muestra de suero se determinaron por un método enzimático espectrofotométrico en el que los triglicéridos fueron hidrolizados con lipasa hacia AGNE y glicerol. El glicerol resultante fué fosforilado en una reacción catalizada por glicerol cinasa en presencia de exceso de ATP. El ADP producido en la reacción de fosforilación se combinó con fosfenolpiruvato, con el fin de regenerar el ATP y producir piruvato en una reacción catalizada por piruvato cinasa. A continuación el piruvato fué reducido a lactato por lactato deshidrogenasa con la oxidación concomitante de NADH a NAD^+ . La diferencia en la concentración de NADH, observada a 340nm, es una medida estequiométrica del contenido de triglicéridos de la muestra.

6.4.4. DETERMINACION DE ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS.

Los AGNE se determinaron por un método enzimático colorimétrico optimizado, bajo el siguiente principio: Los AGNE son convertidos, en presencia de acil-CoA sintetasa, con adenosina-5'-trifosfato y coenzima A, en acil-coenzima A (Acil-CoA), produciéndose adenosina monofosfato y fosfato. La Acil-CoA reacciona con el oxígeno (O_2) en presencia de acil-CoA oxidasa para formar 2,3-enoil-coenzima A. El peróxido de hidrógeno resultante reacciona con ácido 2,4,6-tribromo-3-hidroxi-benzoico y 4-aminoantipirina produciendo un color rojo en presencia de peroxidasa. Este tono es leído en un rango visible de 546 nm. Para esta determinación se emplearon estuches comerciales de Boehringer Mannheim Biochemica (No. 1383 175).

7. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Los pacientes estudiados se dividieron en tres grupos: El **GRUPO I** constituido por los pacientes estudiados únicamente a su llegada al hospital (en el Servicio de Urgencias); el **GRUPO II** constituido por los pacientes que fueron sometidos a cargas de TgCL y TgCM cuando se encontraban desnutridos y una vez que se recuperaron nutrimentalmente, pero que no se estudiaron a su ingreso al hospital; y el **GRUPO III** constituido por aquellos pacientes que se estudiaron tanto a su ingreso en el Servicio de Urgencias, como posteriormente, por medio de las cargas de TgCL y TgCM.

Se informó claramente acerca de los criterios de inclusión, en forma verbal y por escrito, al personal médico y de enfermería del Servicio de Urgencias del INP, y se les solicitó avisaran por radio al médico residente responsable del protocolo, cada vez que se presentase un paciente candidato para el estudio. Durante el tiempo en que el médico residente responsable del protocolo llegaba al Servicio de Urgencias, se siguieron los pasos ya establecidos, por el Servicio, para la atención de dichos pacientes, incluyendo la toma de muestras de 1.8 ml de sangre total (0.8 ml para determinación de glucosa y cuerpos cetónicos, 0.8 ml para determinación de AGNE y triglicéridos y 0.2 ml para determinación de glucosa) [Grupo I].

El residente de pediatría responsable del protocolo evaluó personalmente a cada candidato y, en caso de cumplir los criterios mencionados y de que existiera una cama disponible en el Servicio de Nutrición, habló personalmente con los padres o responsables del paciente, en privado, cómodamente y sin presión de tiempo, explicando detalladamente y con un lenguaje accesible a los familiares la posibilidad de que su paciente se incluyera en el estudio, con el fin de que los responsables del paciente tuvieran un amplio conocimiento del

estudio y, con toda libertad, dieran su consentimiento informado por escrito si así lo consideraron conveniente (GRUPOS II y III).

A todos los pacientes estudiados se les asignó una clave dentro del protocolo. Esta clave está formada por la letra A para los pacientes del GRUPO I y por la letra B para los pacientes del GRUPO II. En ambos casos, las letras seguidas por un número progresivo (A001, A002, B001, B002, etc.). A los pacientes del GRUPO III se les asignó únicamente las letras B, G, H, I y J.

En caso de obtener el consentimiento informado por escrito, el paciente quedó excluido de cualquier otro protocolo de investigación y se dió paso a los trámites de hospitalización del paciente en el Servicio de Nutrición. En caso contrario, la decisión de hospitalizar al paciente en el Instituto quedó en manos del equipo médico a cargo en ese momento.

Una vez hospitalizados en el Servicio de Nutrición [Grupo II], los pacientes recibieron el tratamiento habitual establecido por el Servicio para la recuperación de los niños con DEP²⁴. Durante los primeros cinco días de hospitalización se le realizó, a cada paciente, una prueba de tolerancia a TgCL y otra a TgCM. Estas cargas se repitieron en los pacientes una vez que su déficit de peso para la talla fué menor al 14%, es decir, una vez recuperados nutrimentalmente. De esta forma cada paciente del GRUPO II fué su propio control.

7.1. DURANTE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE HOSPITALIZACIÓN.

El residente de cirugía participante colocó a cada paciente un catéter percutáneo tipo Per-Q-Cath tamaño 1.9 Fr, marca GESCO INTERNATIONAL, número de catálogo PQ-483. Este catéter tiene la característica de que su colocación se hace a través de una vena periférica, por medio de una venopunción con una mariposa neonatal, lo que prácticamente no ocasiona

molestias para el paciente y le evita punciones sucesivas para la toma de todos los productos sanguíneos necesarios durante su estancia hospitalaria.

Este tipo de catéteres están diseñados para permanecer instalados hasta 6 meses. Por otra parte, al retirar el catéter, la vena permanece funcional al igual que antes de la colocación del catéter. La curación y toma de productos a través del catéter estuvo a cargo, únicamente, de las dos enfermeras comisionadas al protocolo, para lo cual recibieron un entrenamiento especial previamente.

La vena se mantuvo permeable hasta que se realizaron las pruebas metabólicas, con una solución glucosada al 2.5%, a razón de 2 ml/hr, pasando un máximo de 1.2 gm de glucosa por 24 hrs. Una vez que se llevaron a cabo las primeras dos pruebas y siempre que no se requiriera más de un acceso vascular continuo, se heparinizó y cerró el catéter hasta la realización de las siguientes pruebas metabólicas, siendo manejado mientras tanto conforme a las indicaciones del fabricante.

El catéter no se retiró a menos que existieran datos de infección del trayecto del mismo (hiperemia local, aumento de temperatura local, secreción por la periferia del catéter, febrícula o hipertermia sin un foco infeccioso demostrado, patrón febril sin modificación después de 48 hrs de iniciado el manejo antimicrobiano para un foco infeccioso demostrado), trombosis del catéter o alta voluntaria del paciente.

Durante los primeros cinco días de hospitalización del paciente se realizaron dos pruebas metabólicas. En estas participaron el residente de pediatría a cargo del protocolo, el residente de pediatría a cargo del paciente y las dos enfermeras participantes en el protocolo. Estas pruebas se realizaron en el cubículo aislado del Servicio de Nutrición entre las 9 y las 15 hrs.

Estas pruebas metabólicas constituyen modificaciones de las pruebas descritas en la literatura para el estudio de la β -oxidación en pacientes con

errores innatos de esta vía metabólica²⁶, siguiendo los pasos que a continuación se describen:

7.2. PREPARACION PARA LA PRUEBA.

Para la realización de la prueba el paciente contaba con el catéter venoso central percutáneo que permitió la toma de muestras sanguíneas de flujo continuo.

En un tripié, junto a la cama del paciente, antes de iniciar la prueba, se colocó una solución previamente calculada y preparada en un metriset que contenía glucosa a dosis de 500 mg/kg en solución glucosada al 10%, para pasar a chorro en caso de hipoglucemia sintomática. Esta solución fue etiquetada como "GLUCOSA" usando una etiqueta de color rojo para la mejor identificación por los participantes.

El paciente se mantuvo en ayuno durante un período de 6 horas antes de dar inicio a la prueba. Durante este tiempo, el paciente recibió soluciones intravenosas por el catéter percutáneo, que aportaba sus requerimientos de líquidos y electrolitos sin aporte de glucosa.

Después de la cuarta hora de ayuno, se registraron sus signos vitales cada media hora, así como su estado clínico y cada hora su concentración sanguínea de glucosa por tira reactiva *Destrostix^{MR}*, datos que fueron registrados por las enfermeras participantes en una hoja diseñada especialmente para estas pruebas (ver Anexo I. "CONTROL DE LA PRUEBA").

7.3. REALIZACION DE LA PRUEBA.

Al momento en que terminó el tiempo de ayuno previo a la prueba, se le llamó "HORA 0" y marcó el inicio de la prueba. A partir de ese momento, cada hora posterior, se denominó "HORA 1", "HORA 2" y "HORA 3" sucesivamente.

A continuación se mencionan los pasos que se realizaron durante cada tiempo de la prueba.

HORA 0. Se tomó 1.8 ml de sangre total (0.8 ml para determinación de glucosa y cuerpos cetónicos, 0.8 ml para determinación de AGNE y triglicéridos y 0.2 ml para determinación de glucosa por el laboratorio de Urgencias). Posteriormente, por vía oral a través de una sonda de alimentación, se administró al paciente 1.5 gr de TgCL (primera prueba) o TgCM (segunda prueba) por kg de peso corporal. Esta dosis se ha usado en pacientes sin DEP con sospecha de un error innato de la β -oxidación²⁶.

HORA 1. Toma de 1.8 ml de sangre total (0.8 ml para determinación de glucosa y cuerpos cetónicos, 0.8 ml para determinación de AGNE y triglicéridos y 0.2 ml para determinación de glucosa por el laboratorio de Urgencias).

HORA 2. Toma de 1.8 ml de sangre total (0.8 ml para determinación de glucosa y cuerpos cetónicos, 0.8 ml para determinación de AGNE y triglicéridos y 0.2 ml para determinación de glucosa por el laboratorio de Urgencias).

HORA 3. Toma de 1.8 ml de sangre total (0.8 ml para determinación de glucosa y cuerpos cetónicos, 0.8 ml para determinación de AGNE y triglicéridos y 0.2 ml para determinación de glucosa por el laboratorio de Urgencias). Una vez tomadas las muestras, se ofreció al paciente su fórmula láctea correspondiente a esa toma. Se suspendieron las soluciones previas (solución glucosada 2.5% 2 ml/hr) y de inmediato se le administraron soluciones, previamente calculadas y preparadas, con sus requerimientos de calorías, líquidos, sodio y potasio, aportándole, al paciente, un mínimo de 5 mg/kg/minuto de glucosa. Estas soluciones se retiraron una vez que el paciente toleró adecuadamente la vía oral. Al término de la primera prueba (TgCL) el paciente recibió su alimentación habitual durante 24 hrs, posterior a las cuales se realizó la segunda prueba (TgCM). Finalmente, se heparinizó y cerró el catéter hasta la realización de las siguientes pruebas una vez recuperó el paciente.

Una vez realizadas las dos primeras pruebas metabólicas los pacientes continuaron el protocolo de recuperación en el Servicio de Nutrición, hasta que se redujo el déficit de peso para la talla a menos del 14%. Se repitieron entonces las pruebas metabólicas en la forma descrita anteriormente.

7.4. ACTIVIDADES DE CADA PARTICIPANTE.

7.4.1. RESIDENTE A CARGO DEL PROTOCOLO

1. Coordinar y planear el estudio, así como escribir las indicaciones de enfermería para la prueba, el día previo a la realización de esta:
 - Ayuno y soluciones calculadas en forma convencional a 100 ml por cada 100 calorías metabolizadas con soluciones 1:1 (agua destilada:solución fisiológica) y 4 mEq de potasio por cada Kg de peso (etiquetada como "SOLUCIÓN A") a partir de las 4 hrs de la mañana (6 hrs de ayuno antes del inicio de la prueba).
 - Calcular la solución Glucosada 10% a dosis de 500 mg/kg, que se etiquetó como "GLUCOSA" para usarse en caso de hipoglucemia sintomática durante la prueba.
 - Calcular las soluciones utilizadas al final de la prueba, hasta que el niño toleró nuevamente la vía oral (etiquetada como "SOLUCIÓN B").
 - Calcular la cantidad de triglicéridos que se administraban al paciente, etiquetándola como "SOLUCIÓN TgCL" o "SOLUCIÓN TgCM", dependiendo de la prueba de que se tratara, calculándose a 1.5 gr/kg/dosis.
2. Verificar que se encontrara completo el material para la prueba.
3. Coordinar a los participantes.

7.4.2. RESIDENTE A CARGO DEL PACIENTE.

1. Vigilancia estrecha del paciente a partir de las 8 hrs y hasta terminar la prueba con el fin de detectar datos clínicos de hipoglucemia (alteraciones en el estado de la conciencia, valorado con la escala de Glasgow modificada), diaforesis, alteraciones en la frecuencia cardíaca.
2. En caso de detectar signos de hipoglucemia, debería:
 - Tomar 1.8 ml de sangre (0.8 ml para determinación de glucosa y cuerpos cetónicos, 0.8 ml para determinación de AGNE y triglicéridos y 0.2 ml para determinación de glucosa por el laboratorio de Urgencias).
 - Conectar de inmediato la solución "GLUCOSA" y pasarla a chorro.
 - Suspender el resto de la prueba.

7.4.3. ENFERMERA I.

1. Preparar el equipo necesario para la prueba 24 hrs antes de realizarse. Responsable de que el equipo se encontrase completo antes de iniciar cada prueba.
2. Administrar por sonda orogástrica la "SOLUCIÓN TgCL" o "SOLUCIÓN TgCM" en la HORA 0, dependiendo de la prueba que se tratara.
3. Fué la responsable de llenar la hoja "CONTROL DE LA PRUEBA" (ver Anexo II).
4. Llevar el control de los signos vitales del paciente incluyendo temperatura axilar, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial, cada 15 minutos durante toda la prueba, anotándolos en la hoja

de "SIGNOS VITALES" (Anexo II) y comunicándolos en cada ocasión al médico residente a cargo del paciente.

7.4.4. ENFERMERA II

1. Preparar el equipo necesario para la prueba el día anterior a realizarse.
2. Responsable de cronometrar la prueba.
3. Toma de muestras sanguíneas en los tiempos que indicaba el protocolo de la prueba.
4. Centrifugar las muestras de inmediato y procesarlas inmediatamente para su congelación a -70°C .
5. En cada toma de productos llevó una alícuota de 0.2 ml al laboratorio de Urgencias para la determinación de glucosa. Recogió el resultado durante los siguientes 20 minutos y lo entregó al médico residente encargado del paciente y a la ENFERMERA I.
6. Responsable del manejo del catéter una vez terminadas las pruebas.

7.5. ETICA Y CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Previo a la inclusión del paciente al protocolo, se solicitó el consentimiento informado a los padres. En los casos en que aceptaron que su hijo(a) ingresara al estudio, firmaron la forma de "CONSENTIMIENTO INFORMADO" (Anexo III). La forma de consentimiento hizo hincapié en los siguientes puntos:

1. El estudio no sería de utilidad directa para el paciente.

2. Colocación de un catéter percutáneo para evitar punciones continuas para la toma de productos.
3. El estudio no representaría cargos a la cuenta del paciente.
4. La inclusión al estudio no condicionaba la atención que el paciente recibiría en el Instituto.
5. Derecho de alta voluntaria del estudio, en cualquier momento, sin repercusión alguna en la atención que recibiría el paciente.

8. RESULTADOS.

8.1. COMBUSTIBLES METABOLICOS EN DESNUTRIDOS AL INGRESO.

El **GRUPO I** incluyó 38 pacientes (Cuadro 1) con DEP variedad Marasmo a su llegada al Servicio de Urgencias del INP. El 65% fueron del sexo masculino y 35% femenino. Sus edades comprendieron entre 1 y 36 meses. En todos ellos se determinó glucosa, cuerpos cetónicos y AGNE (Tabla 1). Al mismo tiempo, se seleccionaron niños de la misma edad sin desnutrición y se determinaron los mismos combustibles metabólicos después de un número de horas de ayuno similar a las de los desnutridos. A este grupo se le denominó **GRUPO CONTROL** (Tabla 2).

Se analizaron comparativamente los resultados de ambos grupos, encontrándose diferencia estadísticamente significativa (*t de Student* $p < 0.05$) solo cuando se compararon los niveles de glucosa de ambos grupos [$t=2.81$, $p=0.006$] (Figura 1). Las diferencias entre desnutridos y controles para β -hidroxibutirato [$t=0.105$, $p=0.09$] y AGNE [$t=0.26$, $p=0.08$] no fueron estadísticamente significativas (Figuras 2 y 3).

En los pacientes del **GRUPO I** los valores de glucosa mostraron que tres (8.1%) de los 38 pacientes incluidos en este grupo, presentaron hipoglucemia (glucosa < 30 mg/dl) a su llegada al Servicio de Urgencias (Figura 4. [Pacientes A, B y C]). Tres pacientes más (8.1%) mostraron niveles normales bajos de glucosa sanguínea (30-50 mg/dl) (Figura 4. [Pacientes D, E y F]). Al comparar los niveles de glucosa contra las horas de ayuno que presentó cada paciente, se hizo evidente que dos de los pacientes (B y C) desarrollaron hipoglucemia después de un periodo corto de ayuno (3 hrs), y otro de los pacientes (A)

SEXO		EDAD (meses)			
M	F	1 - 6	7-12	13-24	25-36
65%	35%	51%	24%	19%	8%

GRUPO I
n = 38

CUADRO 1. GRUPO I. Niños con DEP a su llegada al Servicio de Urgencias.

SEXO		EDAD (meses)			
M	F	1 - 6	7 - 12	13 - 24	25 - 36
33%	67%	50%	34%	-	16%

GRUPO II
n = 8

CUADRO 2. GRUPO II. Niños con DEP que recibieron cuatro cargas de triglicéridos.

TABLA 1. Combustibles metabólicos en los pacientes del GRUPO I. (Parte 1).

Paciente	Glucosa (mg/dl)	CCT μ m	β HButirato μ M	Acetoacetato μ M	AGNE μ M	β -HB/AGNE	HORAS AYUNO
A001	109.8	85	40	45	200	0.20	25
A002	72.0	135	75	60	220	0.34	6
A003 (C)	27.0	50	40	10	130	0.31	3
A004	77.4	358	285	73	1050	0.27	3
A005	59.4	48	25	23	14	1.78	6
A006	109.8	85	40	45	11	3.63	3
A007	57.6	432	270	162	830	0.32	3
A008 (H)	68.4	165	120	45	690	0.17	4
A009 (D)	41.4	60	15	45	340	0.04	3
A010 (E)	41.4	687	60	87	260	0.23	24
A011	95.4	70	60	10	970	0.61	3
A012 (A)	14.4	1038	1025	13	1870	0.5	22
A013	68.8	782	620	162	154	4.02	1
A014	91.8	85	40	45	100	0.40	9
A015	64.8	50	40	10	50	0.80	6
A016	82.2	90	80	100	430	0.18	3
A017	64.8	90	86	100	250	0.34	1
A018	82.8	308	285	23	260	1.09	6
A019	61.2	870	40	47	270	0.14	4
A020	93.6	170	130	40	940	0.13	3
A021	99.0	420	354	66	470	0.75	3
A022	81.0	307	267	40	560	0.47	2

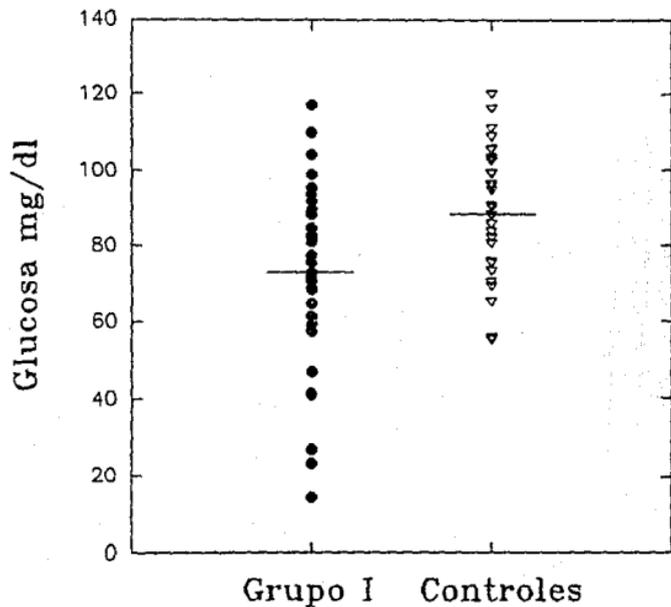
TABLA 1. Combustibles metabólicos en los pacientes del GRUPO I. (Parte 2).

Paciente	Glucosa (mg/dl)	CCT μm	$\beta\text{HButirato}$ μM	Acetoacetato μM	AGNE μM	$\beta\text{-HB/AGNE}$	HORAS AYUNO
A023 (F)	46.8	130	90	40	110	0.81	3
A024	89.6	1865	1622	243	1550	1.05	4
A025	117.0	466	386	80	630	0.61	4
A026	93.6	273	233	40	840	0.27	4
A027	88.2	414	354	60	200	1.77	3
A028 (G)	61.2	1671	1491	180	760	1.96	3
A029 (B)	23.4	1062	900	162	190	4.70	3
A030	93.6	354	267	87	760	0.35	2
A031	68.4	180	120	60	690	0.17	4
A032	99.0	307	267	40	1040	0.25	7
A033	72.9	409	386	23	550	0.70	7
A034	99.0	143	120	23	200	0.60	4
A035 (I)	70.7	203	186	23	700	0.26	4
A036	104.4	160	120	40	100	1.20	4
A037 (J)	84.6	716	607	109	200	3.03	6
A038	75.6	138	94	44	100	0.94	4

TABLA 2. Combustibles metabólicos en los PACIENTES CONTROL del GRUPO I.

Paciente	Glucosa mg/dl)	β HButirato μ M	AGNE μ M	HORAS AYUNO
Control 001	86.7	1715	1822	25
Control 002	94.6	360	470	6
Control 003	110.6	386	200	3
Control 004	80.6	230	210	3
Control 005	105.2	40	1110	6
Control 006	85.6	186	340	3
Control 007	103.3	120	700	3
Control 008	75.2	386	830	4
Control 009	96.3	186	18	3
Control 010	55.3	1120	1600	24
Control 011	82.1	75	22	3
Control 012	95.6	1560	1890	22
Control 013	108.5	120	130	1
Control 014	120.0	270	110	9
Control 015	99.3	60	946	6
Control 016	55.8	60	149	3
Control 017	99.2	19	270	1
Control 018	105.6	590	950	6
Control 019	102.4	45	265	4
Control 020	75.2	80	260	3
Control 021	89.9	40	56	3
Control 022	85.6	40	250	2
Control 023	83.6	270	430	3
Control 024	75.6	269	560	4
Control 025	102.6	120	623	4
Control 026	80.6	130	825	4
Control 027	35.3	50	112	3
Control 028	105.6	29	190	3
Control 029	49.3	90	690	3
Control 030	55.2	265	186	2
Control 031	88.2	90	750	4
Control 032	73.2	295	710	7
Control 033	120.0	860	581	7
Control 034	70.4	40	680	4
Control 035	90.6	270	110	4
Control 036	45.6	180	210	4
Control 037	88.2	360	300	6
Control 038	115.9	590	180	4

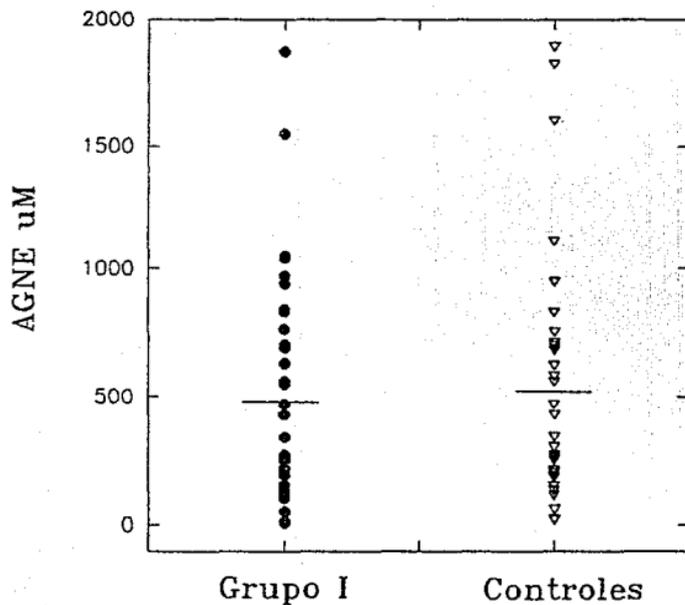
GLUCOSA SANGUINEA EN PACIENTES DEL GRUPO I Vs CONTROLES



p = 0.006

Figura 1

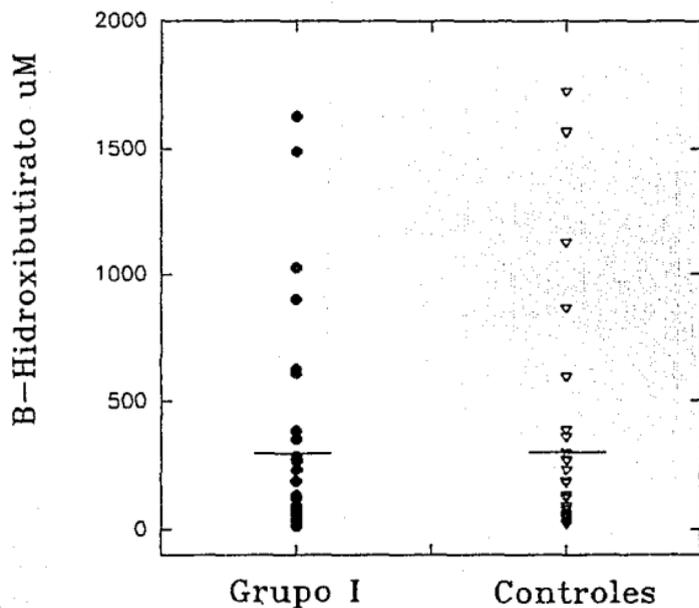
AGNE SANGUINEOS EN PACIENTES DEL GRUPO I Vs CONTROLES



p = 0.08

Figura 2

B-HIDROXIBUTIRATO EN PACIENTES DEL GRUPO I Vs CONTROLES



p = 0.09

Figura 3

PACIENTES DESNUTRIDOS A SU LLEGADA A URGENCIAS

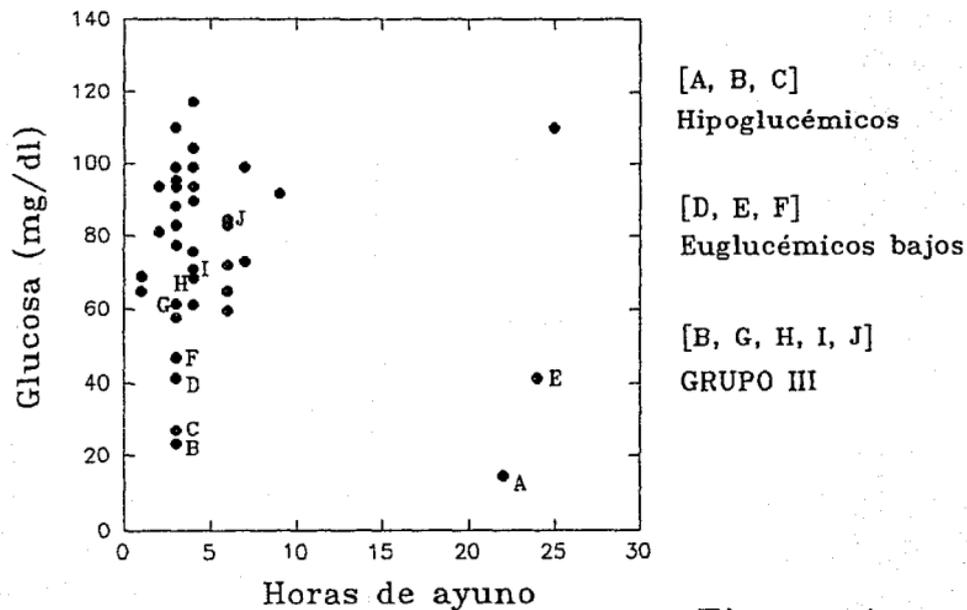


Figura 4

desarrolló hipoglucemia después de un período de ayuno más prolongado (22 hrs). Cabe señalar que la duración del ayuno se obtuvo por interrogatorio, por lo que este dato puede tener cierto grado de imprecisión. Además, ignoramos la magnitud de la ingesta calórica inmediata anterior al ayuno.

Al analizar la concentración de los AGNE en relación a las horas de ayuno de cada paciente (Figura 5), se observó que el paciente con hipoglucemia después de ayuno prolongado (A) tuvo niveles de AGNE mucho más altos que el resto de los pacientes. Los pacientes que desarrollaron hipoglucemia después de un ayuno corto (B y C) y los que tuvieron niveles de glucosa normales bajos (D, E y F) mostraron niveles de AGNE en el intervalo más bajo de lo observado en la población estudiada.

Los niveles de cuerpos cetónicos totales (CCT) se compararon con el tiempo de ayuno de cada paciente (Figura 6). Se encontró que dos de los pacientes que presentaron hipoglucemia (A y B) mostraron niveles de cuerpos cetónicos totales más altos que la mayoría de los niños estudiados. Sin embargo, uno de los pacientes (A), aún cuando parece haber movilizado adecuadamente sus AGNE, la cantidad de CCT producidos fué baja para la cantidad de AGNE movilizados, por lo que este paciente pudiera tener un problema de cetogénesis. El tercer paciente que presentó hipoglucemia (C) presentó niveles de cuerpos cetónicos extremadamente bajos comparado con todo el grupo de pacientes estudiados. Por otra parte, de los pacientes que mostraron los niveles normales bajos de glucosa, uno (E) mostró niveles intermedios, mientras que los otros dos (D y F) los tuvieron muy bajos. Llama la atención que el paciente hipoglucémico con respuesta cetogénica alta (A) llevaba 24 hrs de ayuno, mientras que los otros dos (B y C) solo llevaban 3 hrs de ayuno. También es interesante que A, que fué el único paciente hipoglucémico con ayuno largo, fué así mismo el único que tuvo una importante movilización de AGNE aunque la respuesta cetogénica no parece ser proporcional a la cantidad de AGNE movilizada.

PACIENTES DESNUTRIDOS A SU LLEGADA A URGENCIAS

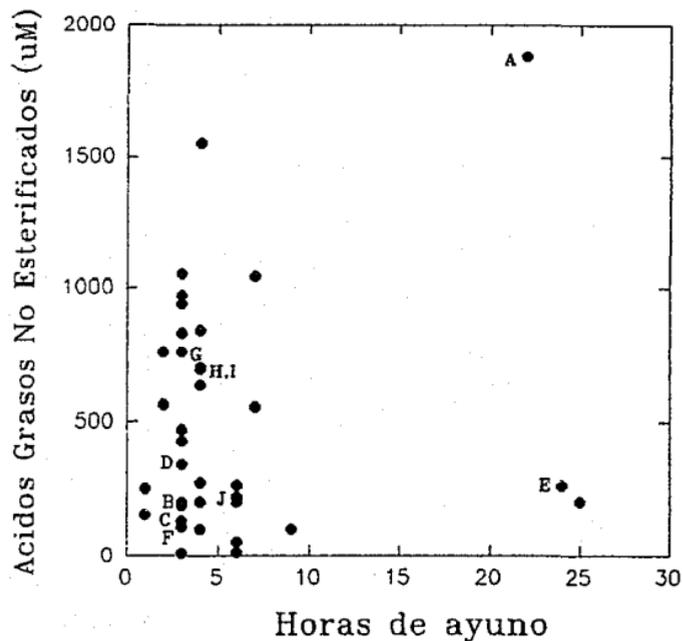


Figura 5

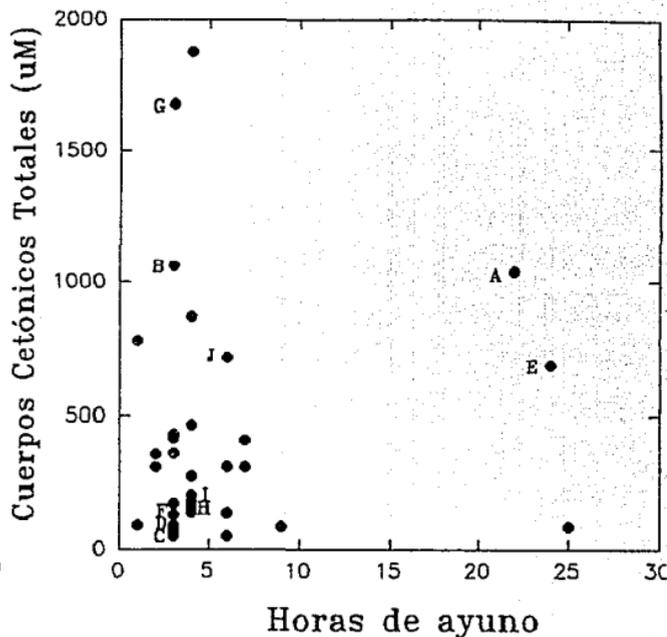


Figura 6

[A, B, C] Hipoglucémicos [D, E, F] Euglucémicos bajos [B, G, H, I, J] GRUPO III

8.2. GENERALIDADES SOBRE LAS CARGAS DE TRIGLICERIDOS.

Si bien el GRUPO II incluyó 13 pacientes, solo 5 de ellos (GRUPO III) fueron estudiados tanto a su ingreso al Servicio de Urgencias, como posteriormente administrándoseles cargas de triglicéridos. Los otros que integran el GRUPO II no fueron estudiados a su ingreso porque, o bien no se logró obtener la muestra, o porque no se debía sangrarlos excesivamente dadas su estado de salud.

En el GRUPO II se incluyeron 13 pacientes, de los cuales en 8 (Cuadro 2) se realizaron las cargas de TgCL y TgCM a su llegada, repitiéndose una vez que se recuperaron nutrimentalmente, por lo que los pacientes fueron sus propios controles una vez recuperados. En los cinco restantes únicamente se realizó una carga de TgCL y TgCM a su ingreso, ya que después fueron eliminados del estudio por diferentes razones. En cada carga se tomaron muestras de sangre (basal y cada hora por tres horas) para determinar glucosa, ácidos grasos no esterificados, cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato y acetoacetato) y triglicéridos. Los valores obtenidos en cada prueba se describen individualmente en las Tablas 3 a 28, y los promedios con error estándar se encuentran graficados en las Figuras de la 7 a la 29.

Se realizaron un total de 42 cargas de TgCL y TgCM, 26 de ellas al ingreso de los 13 pacientes del GRUPO II y 16 más en aquellos pacientes que completaron el estudio, ya que 5 pacientes fueron excluidos del protocolo antes de recuperarse nutrimentalmente por fallecimiento, o bien, por complicaciones infecciosas. En las Tablas 3 a 28 se muestran los resultados tanto de las cargas de TgCL como de TgCM.

8.3. CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA LARGA.

Al comparar el comportamiento después de la carga de TgCL, de los niveles de AgNE circulantes en los pacientes con DEP Vs en ellos mismos una

vez recuperados (Figuras 7 y 8), se observó que los primeros tuvieron niveles basales de cerca de 500 μM , o sea, más del doble de los niveles mostrados una vez recuperados. Esto constituye una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$; [$t = 2.76$, $p = 0.01$]). Es posible que este fenómeno se explique por el comportamiento hormonal del estado catabólico en el cual se encontraban los pacientes con DEP y que los niveles más altos sean consecuencia de una mayor movilización de grasa para ser utilizada como fuente de energía alterna a hidratos de carbono, posiblemente, deficientes. En otras palabras, es probable que los niveles de AGNE relativamente elevados, estén indicando una capacidad adaptativa aún presente en la mayoría de los desnutridos que les evita caer en hipoglucemia, tal como lo demostró Kerr^{3,27,28}. El mismo fenómeno se observó durante las cargas de TgCM (*vide infra*; Figuras 18 y 19)

Los pacientes con DEP mostraron un pequeño aumento de la concentración de AGNE en la Hora 2, posiblemente debido a la absorción de los TgCL administrados, mientras que una vez recuperados mostraron un ascenso continuo, observándose el punto máximo a la Hora 3 en que llegaron al mismo nivel que el máximo alcanzado cuando se encontraron gravemente desnutridos. En este estado, el incremento en la concentración de AGNE fué de apenas 20%, mientras que los mismos niños, una vez recuperados, tuvieron un incremento del 300% en sus niveles basales.

Se sabe que los desnutridos tienen malabsorción intestinal de grasas²⁹. Esto podría contribuir al cambio tan limitado en la concentración de AGNE después de la carga de TgCL en los desnutridos, en comparación con los niveles encontrados en ellos mismos, ya recuperados. Sin embargo, como se verá más adelante, los niños con DEP sí mostraron una buena respuesta cetogénica después de la carga, por lo cual se considerará otras explicaciones posibles.

Cuando se comparó la respuesta cetogénica (CCT) después de la carga de TgCL (Figuras 11 y 12) se observó que los niveles basales de CCT, durante la DEP, fueron más altos (30%) que en los mismos niños una vez recuperados. Esto apoya la interpretación de que los desnutridos graves, al menos los que

ingresan al Instituto Nacional de Pediatría, tienen una mayor movilización y utilización de grasa como parte de una adaptación para satisfacer sus requerimientos energéticos. Cabe señalar que los CCT tienden a mantener la proporción habitual 3:1 de β -Hidroxibutirato:Acetoacetato (Tabla 1) y (Figuras 9 y 10).

La respuesta cetogénica en los niños con DEP fué en franco ascenso posterior a la carga de TgCL -durante las horas estudiadas- hasta un 50% más de los niveles iniciales. Al comparar los puntos iniciales (Hora 0) con el final (Hora 3) de la curva se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) valorada con la prueba de t (Figura 17). Esto significa que la carga de TgCL constituye el estímulo para la producción de CCT, probablemente al aportar sustratos a una vía metabólica ya de por sí activada. El que los AGNE no se eleven en esta misma forma después de la carga puede deberse simplemente a que estos sean captados en forma rápida para su oxidación por órganos como el hígado y no necesariamente (o exclusivamente) a una menor absorción intestinal.

Al comparar las curvas de CCT en DEP con las de los pacientes una vez recuperados (Figura 17), si bien se encontró que la primera mantiene siempre niveles de CCT por encima de los recuperados, la tendencia mostrada es de ascenso en la primera, en tanto que la segunda prácticamente, permaneció sin cambios. Al analizar comparativamente cada uno de los puntos en los diferentes tiempos de la prueba, se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) a la Hora 2. Si bien parecen claras las tendencias de ambas curvas, llama la atención que el pico de concentración máxima de AGNE en DEP coincide en ser más alto en la Hora 2. Es posible que la máxima concentración de AGNE esté relacionada con la estimulación máxima de la cetogénesis.

Al observar la curva de AGNE y CCT en los pacientes recuperados después de la carga de TgCL (Figuras 8 y 12), se observó un rápido ascenso en los niveles de AGNE mientras que los CCT permanecieron prácticamente sin cambios durante toda la prueba. Esto sugiere que es posible que el estado energético de los pacientes recuperados no requiera de la magnitud de energía

que demandan los pacientes con DEP por lo que los AGNE no son oxidados hasta la formación de cuerpos cetónicos, sino que estos son depositados en el tejido adiposo, especialmente tomando en cuenta que el ayuno previo a la carga no fué muy largo (6 horas).

El comportamiento de los triglicéridos circulantes durante la prueba con TgCL en los pacientes desnutridos (Figura 22) no mostró diferencia significativa a lo largo de la prueba. Es decir, los niveles aunque mostraron un discreto ascenso después de la carga, la diferencia, entre el primero y los siguientes puntos de la prueba, no fué significativa, al analizarse con la prueba de *t*.

Los valores de glucosa sanguínea, en los desnutridos y en los recuperados no se modificaron sustancialmente durante las cargas de TgCM y TgCL (Figuras 13, 14, 24 y 25).

8.4. CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA.

Los niveles basales de AGNE en ambos grupos antes de la prueba con TgCM (Figura 18) fueron estadísticamente diferentes ($p < 0.05$). El grupo de pacientes con DEP tuvo cerca del doble de la cifra basal que se encontró en ellos mismos una vez recuperados. Esta diferencia ha sido ya comentada previamente. Sin embargo, una vez administrada la dosis de TgCM, los niveles de AGNE en los pacientes con DEP disminuyeron marcadamente. La diferencia entre su concentración inicial y su concentración final fué estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El valor final fué muy similar al que mantuvieron durante toda la prueba los pacientes recuperados. Esta concentración no cambió apreciablemente en ellos (los recuperados) durante la prueba (Figura 19). La Figura 28 muestra el contraste en los niveles de AGNE entre los desnutridos y los recuperados.

El comportamiento de los CCT durante la DEP prácticamente no mostró cambios durante la prueba (Figura 22), mientras que después de la carga, los

pacientes recuperados mostraron una respuesta cetogénica significativa, teniendo su pico máximo en la Hora 2 ($p < 0.05$) (Figura 23).

En los pacientes desnutridos, los triglicéridos permanecieron sin cambios durante el estudio, mostrando niveles siempre dentro de límites normales con variación mínima (Figura 26).

8.5. PACIENTES DEL GRUPO III.

Los pacientes que se incluyeron en el GRUPO III, es decir, los que participaron tanto en el primer estudio como en el segundo, mostraron el siguiente comportamiento durante las cargas con TgCL.

8.5.1. PACIENTE B. (A029 Y B003). Fué el único, de los tres hipoglucémicos al ingreso, que se pudo seguir en el Grupo II. El paciente presentó hipoglucemia a su ingreso después de un ayuno corto, tuvo una concentración baja de AGNE y, sin embargo, produjo una adecuada proporción de CCT para la cantidad de AGNE liberada (Figuras 37 y 38). Como puede observarse en la Figura 30, el paciente respondió adecuadamente a la carga de TgCL. Puede decirse del comportamiento de este paciente que tiene una buena capacidad cetogénica, especialmente cuando se compara su respuesta con el promedio de respuesta del GRUPO II (Figuras 7 y 11). Este paciente, si bien tenía niveles altos de AGNE después del ayuno de 6 hrs en preparación para la carga, el sustrato (AGNE) osciló durante el estudio, así como también lo hicieron los niveles de los productos (CCT) que se elevaron cerca de 6 veces a las 3 horas después de administrada la carga. Da la impresión de que este paciente no solo absorbió muy bien, sino que también lo oxidó adecuadamente hacia CCT. Debido a una complicación infecciosa falleció el paciente, por lo que no fué posible llevar a cabo las pruebas una vez recuperado nutrimentalmente. Por todo lo anterior, su hipoglucemia al ingreso no parece haber estado asociada a un trastorno del metabolismo graso.

8.5.2. PACIENTE G. (A028 y B001). Este paciente no presentó hipoglucemia a su ingreso (Figura 4). Las muestras le fueron tomadas después de un período de ayuno supuestamente muy corto, que incluso podría considerarse dentro del período postabsortivo; el paciente presentó una cetosis muy importante para los niveles de AGNE liberados (Figuras 37 y 38). Como en los demás pacientes, se ignora el consumo calórico previo al ayuno y la duración de éste está sujeto a las imprecisiones del interrogatorio. Este paciente fué estudiado en el Grupo II durante su desnutrición y una vez recuperado (Figura 31). Al someterse a la carga de TgCL durante la desnutrición, el paciente mostró un aumento muy importante en sus niveles de AGNE, mientras que sus niveles de CCT tuvieron una tendencia a disminuir después de la carga, llegando finalmente a niveles muy similares a los que mantuvo una vez recuperado. Esto sugiere que el paciente absorbió los triglicéridos adecuadamente, pero que no los oxidó, sino quizá los almacenó. Por otra parte, sus niveles de triglicéridos (Tabla 2, no graficados) no presentaron variaciones importantes, permaneciendo siempre dentro de límites normales.

8.5.3. PACIENTE H. (A031 y B002). Este paciente mostró niveles normales de glucosa a su llegada al Servicio de Urgencias, así como una adecuada movilización de ácidos grasos de acuerdo a su glucemia y, aparentemente mostró niveles de cuerpos cetónicos adecuados para los niveles de AGNE liberados (Figuras 35 y 36). Al observar el comportamiento de los AGNE y CCT durante las cargas de TgCL, se observó que después de la carga, los AGNE mostraron una franca tendencia hacia la disminución, llegando en tres horas a menos del 20% de los niveles iniciales. Los CCT no mostraron cambios significativos durante la prueba (Tabla 5 y Figura 32). Durante esta, los triglicéridos mostraron un discreto descenso, llegando a niveles del 50% de los iniciales.

8.5.4. PACIENTE I. (A0035 y B005). Este paciente mostró niveles normales de glucosa a su llegada al Servicio de Urgencias (Figura 4) después de cuatro horas de ayuno. Sus niveles de AGNE circulantes fueron normales para su glucemia y aunque los valores de cuerpos cetónicos se encontraban

bajos, no fué posible con estos valorar su capacidad cetogénica. Una vez que se le realizaron las cargas de TgCL durante la DEP, así como una vez recuperado nutrimentalmente (Figura 33), se observó que los niveles de AGNE tienden a disminuir una vez administrada la carga. Este paciente, si bien tenía niveles altos de AGNE después del ayuno de 6 hrs en preparación para la carga, el sustrato (AGNE) osciló durante el estudio, así como también lo hicieron los niveles de los productos (CCT) que fueron muy altos en comparación con el resto de los pacientes estudiados. Da la impresión de que este paciente absorbió adecuadamente los triglicéridos, y que además los oxidó en gran cantidad manteniendo niveles continuamente altos. Cuando se repitió el estudio, una vez recuperado nutrimentalmente, se observó que el paciente aumentó sus niveles de AGNE después de la carga. Los niveles de CCT permanecieron prácticamente sin cambios durante la carga (Figura 33). En este paciente, durante el período de desnutrición, los niveles de triglicéridos aumentaron paulatinamente hasta alcanzar el punto más alto, aún dentro de los niveles normales, alcanzando el punto más alto a la Hora 3 (Tabla 7).

8.5.5. PACIENTE J. (A037 y B007). A su llegada a Urgencias, este paciente mostró niveles de glucosa normales (Figura 4) y niveles bajos de AGNE y CCT (Figuras 35 y 36). Estos resultados no son suficientes para valorar su capacidad de liberación de AGNE y su capacidad para oxidarlos hasta sus productos finales (CCT). En este paciente solo fué posible llevar a cabo las cargas de triglicéridos durante la DEP, ya que por complicaciones infecciosas, el paciente falleció antes de completar su recuperación nutricional. Durante la carga de TgCL (Figura 34) se observó que los niveles de AGNE permanecieron altos y constantes, mientras que los CCT mostraron un claro ascenso una vez que se administró la carga de TgCL, con una respuesta parecida al promedio del grupo de desnutridos. Sus niveles de triglicéridos mostraron una curva de ascenso teniendo su pico máximo a la Hora 1 y con tendencia, posteriormente, a llevar los niveles hacia el punto basal (Tabla 15).

TABLA 3. Paciente B001. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	6.02	356	315	41	100	123
1 Hora	5.5	175	161	14	600	97
2 Hora	6.02	132	94	42	800	108
3 Hora	0.13	43	23	20	40	82

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	7.07	92	88	4	240	101
1 Hora	4.98	72	59	13	180	106
2 Hora	9.40	64	54	10	130	108
3 Hora	3.60	60	56	4	150	84

TABLA 4. Paciente B001. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	5.5	48	41	7	180	152
1 Hora	7.6	84	70	14	130	185
2 Hora	5.5	69	59	10	120	149
3 Hora	4.2	62	54	8	ND	194

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	6.8	118	110	8	290	52
1 Hora	9.7	568	524	44	270	99
2 Hora	7.3	265	240	25	140	230
3 Hora	5.2	154	142	12	220	169

TABLA 5. Paciente B002. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	6.3	69	58	11	1160	120
1 Hora	7.3	83	83	10	400	130
2 Hora	7.3	145	133	12	590	120
3 Hora	6.6	147	121	26	270	61

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 6. Paciente B002. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	3.8	125	71	54	440	91
1 Hora	5.0	448	438	50	510	47
2 Hora	4.5	145	126	19	420	129
3 Hora	6.8	129	113	16	360	36

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 7. Paciente B003. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	9.6	303	502	99	580	46
1 Hora	4.3	1482	1371	111	1060	47
2 Hora	7.8	957	846	111	500	42
3 Hora	3.3	1673	1566	108	1180	73

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 8. Paciente B003. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	7.8	600	430	170	330	63
1 Hora	12.6	403	228	178	320	62
2 Hora	10.1	273	101	172	510	62
3 Hora	6.1	314	109	205	500	45

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 9. Paciente B004. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	9.9	609	497	112	ND	-
1 Hora	4.9	444	330	114	100	52
2 Hora	5.3	733	624	109	100	84
3 Hora	4.9	654	552	102	670	131

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	3.5	378	343	35	140	137
1 Hora	3.5	412	388	24	440	116
2 Hora	3.5	347	329	18	440	90
3 Hora	4.9	433	384	49	950	99

TABLA 10. Paciente B004. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	5.3	481	357	124	1470	39
1 Hora	3.6	707	603	104	450	40
2 Hora	3.6	510	394	116	360	45
3 Hora	3.9	489	397	92	250	42

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	4.8	408	389	27	500	122
1 Hora	4.9	480	418	62	500	71
2 Hora	4.4	412	363	49	140	65
3 Hora	3.5	377	315	62	360	45

TABLA 11. Paciente B005. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	8.3	989	908	81	720	68
1 Hora	5.3	830	740	90	450	75
2 Hora	7.2	971	860	111	600	98
3 Hora	5.5	809	720	88	320	94

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	4.1	339	288	51	440	119
1 Hora	3.8	382	259	23	380	112
2 Hora	3.8	412	327	85	780	111
3 Hora	3.8	257	166	91	590	170

TABLA 12. Paciente B005. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	5.3	813	722	91	530	95
1 Hora	2.5	709	527	182	570	91
2 Hora	3.6	964	860	104	310	93
3 Hora	4.6	1214	1074	140	460	100

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	4.4	356	307	49	210	74
1 Hora	4.4	414	359	55	570	77
2 Hora	4.9	575	439	136	580	84
3 Hora	4.1	536	470	93	380	111

TABLA 13. Paciente B006. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	6.4	325	183	142	ND	-
1 Hora	6.4	322	228	94	250	99
2 Hora	4.2	659	543	116	360	95
3 Hora	5.3	842	743	99	320	98

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 14. Paciente B006. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	9.2	1339	1211	128	1360	92
1 Hora	5.8	1529	1398	131	490	81
2 Hora	4.2	1244	1109	135	950	86
3 Hora	4.2	1559	1437	122	790	95

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 15. Paciente B007. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	3.3	415	368	47	700	-
1 Hora	2.3	440	347	93	710	113
2 Hora	2.5	731	600	131	620	171
3 Hora	2.8	850	763	87	660	145

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 16. Paciente B007. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	2.5	717	591	126	760	83
1 Hora	6.1	1463	1348	1115	500	67
2 Hora	5.5	1106	980	126	340	74
3 Hora	0.6	1045	916	129	580	117

No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 17. Paciente B008. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	4.9	534	363	171	760	-
1 Hora	4.9	487	339	148	500	149
2 Hora	3.5	407	293	114	340	159
3 Hora	4.4	468	409	59	580	151

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	3.8	339	304	35	140	89
1 Hora	4.4	394	343	54	330	175
2 Hora	4.4	397	343	54	290	196
3 Hora	3.5	378	318	60	380	122

TABLA 18. Paciente B008. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	5.3	321	268	53	650	111
1 Hora	4.1	489	320	169	330	95
2 Hora	3.5	432	329	103	150	88
3 Hora	3.2	405	359	46	150	91

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	3.2	394	309	85	570	84
1 Hora	2.9	471	320	151	560	73
2 Hora	4.7	499	339	160	400	59
3 Hora	5.0	517	354	163	690	-

TABLA 19. Paciente B009. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	4.4	359	284	75	240	-
1 Hora	2.6	349	284	65	370	197
2 Hora	4.7	418	282	136	740	231
3 Hora	2.9	475	334	141	480	205

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	3.5	387	329	58	110	155
1 Hora	3.0	396	334	62	110	146
2 Hora	3.5	354	284	70	180	157
3 Hora	3.5	381	289	92	2660	134

TABLA 20. Paciente B009. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	2.6	399	327	71	730	138
1 Hora	4.4	457	275	182	480	154
2 Hora	2.9	426	309	117	440	145
3 Hora	3.5	459	348	111	110	168

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	3.8	396	348	48	200	173
1 Hora	4.7	450	368	82	250	101
2 Hora	3.2	502	325	177	280	94
3 Hora	2.6	430	295	135	210	-

TABLA 21. Paciente B010. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	4.7	507	443	64	100	-
1 Hora	4.1	373	318	55	390	100
2 Hora	4.9	414	345	69	660	137
3 Hora	4.1	376	275	101	400	90

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	3.7	219	194	25	50	-
1 Hora	4.0	234	198	37	60	-
2 Hora	4.3	198	184	14	60	-
3 Hora	4.6	308	283	25	480	-

TABLA 22. Paciente B010. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	4.4	240	126	114	820	184
1 Hora	5.3	207	132	75	450	150
2 Hora	5.5	263	179	84	700	136
3 Hora	4.4	290	186	104	130	137

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	3.7	309	261	48	160	-
1 Hora	4.3	515	467	480	170	-
2 Hora	5.8	2102	1907	195	120	-
3 Hora	4.6	897	792	105	60	-

TABLA 23. Paciente B011. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	4.4	367	282	85	340	-
1 Hora	2.9	485	407	78	520	113
2 Hora	3.8	479	395	84	1130	182
3 Hora	5.5	512	416	96	3280	174

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	4.4	410	307	94	100	172
1 Hora	4.1	494	411	83	660	145
2 Hora	4.4	371	245	126	660	110
3 Hora	4.34	436	323	113	590	126

TABLA 24. Paciente B011. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	4.9	432	368	64	640	185
1 Hora	4.4	540	393	147	780	176
2 Hora	3.8	546	377	169	660	176
3 Hora	3.2	570	398	172	250	153

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	6.1	377	300	77	600	183
1 Hora	5.5	480	286	194	460	110
2 Hora	5.5	477	289	188	340	123
3 Hora	5.3	491	280	211	280	-

TABLA 25. Paciente B012. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	3.5	0.387	0.309	0.078	0.28	-
1 Hora	2.9	0.334	0.293	0.041	0.69	177
2 Hora	4.1	0.402	0.325	0.077	0.83	236
3 Hora	4.4	0.416	0.330	0.086	0.69	248

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	4.6	253	223	30	50	-
1 Hora	4.3	253	223	30	150	-
2 Hora	5.5	334	289	45	310	-
3 Hora	6.2	488	429	59	1020	-

TABLA 26. Paciente B012. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	4.1	402	304	98	220	106
1 Hora	2.3	392	304	88	930	90
2 Hora	4.7	334	293	41	200	92
3 Hora	4.4	380	309	71	130	108

Paciente recuperado

Muestra	Gluc mM	CC Tot μM	β -HB μM	AcAc μM	AGNE μM	Triglic mg/dl
Basal	4.9	226	196	30	700	-
1 Hora	4.6	1805	1632	173	820	-
2 Hora	4.0	1904	1687	217	650	-
3 Hora	3.7	1511	1363	148	580	-

TABLA 27. Paciente B013. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena larga.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	4.4	382	253	129	510	-
1 Hora	6.4	368	265	103	370	104
2 Hora	3.8	428	295	133	360	86
3 Hora	3.5	393	270	123	320	113

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

TABLA 28. Paciente B013. Pruebas de tolerancia a triglicéridos de cadena media.

Durante la desnutrición energético proteínica

Muestra	Gluc mM	CC Tot μ M	β -HB μ M	AcAc μ M	AGNE μ M	Triglic mg/dl
Basal	3.5	307	251	56	120	85
1 Hora	2.9	266	235	31	1380	91
2 Hora	2.9	255	212	43	160	52
3 Hora	3.8	362	323	39	100	50

* No se llevó a cabo en el paciente recuperado.

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA LARGA

VALORES PROMEDIO CON ERROR ESTANDAR

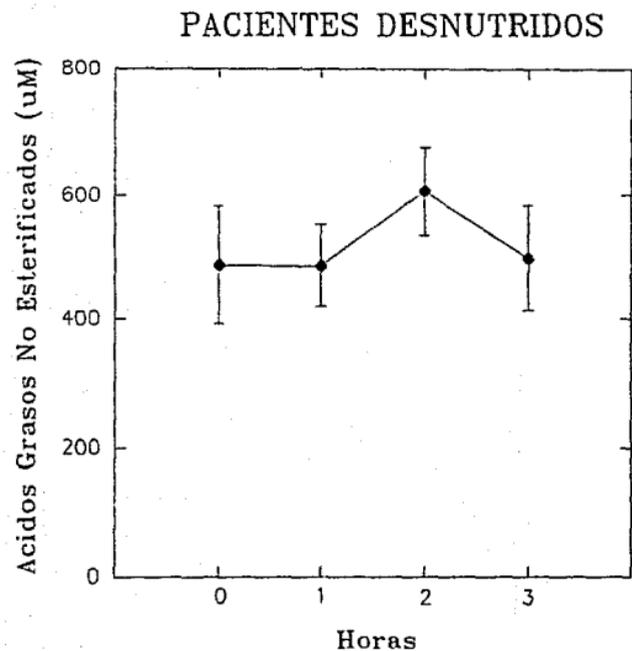


Figura 7

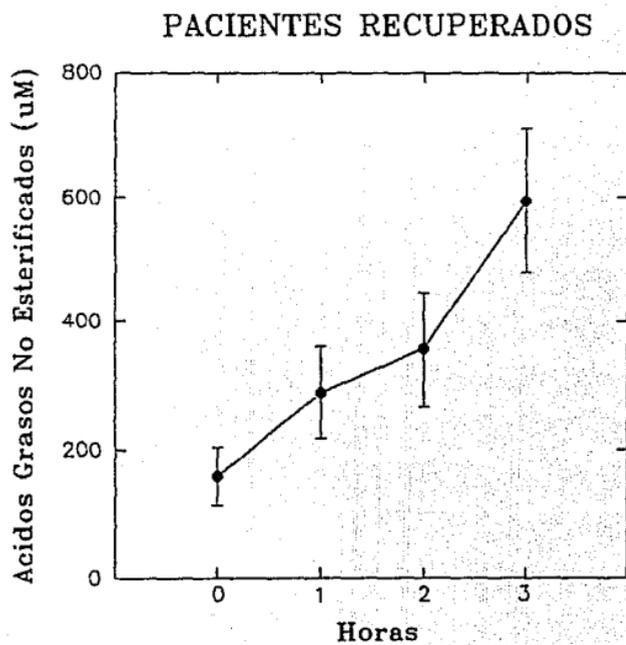


Figura 8

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA LARGA

VALORES PROMEDIO CON ERRORES ESTANDAR

PACIENTES DESNUTRIDOS

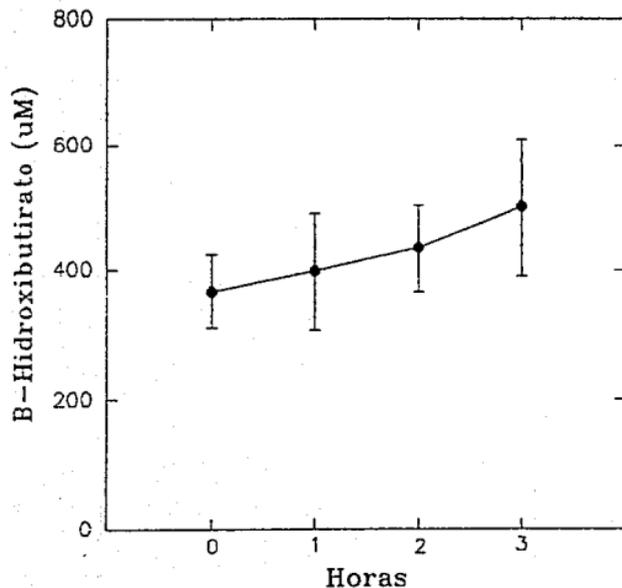


Figura 9

PACIENTES RECUPERADOS

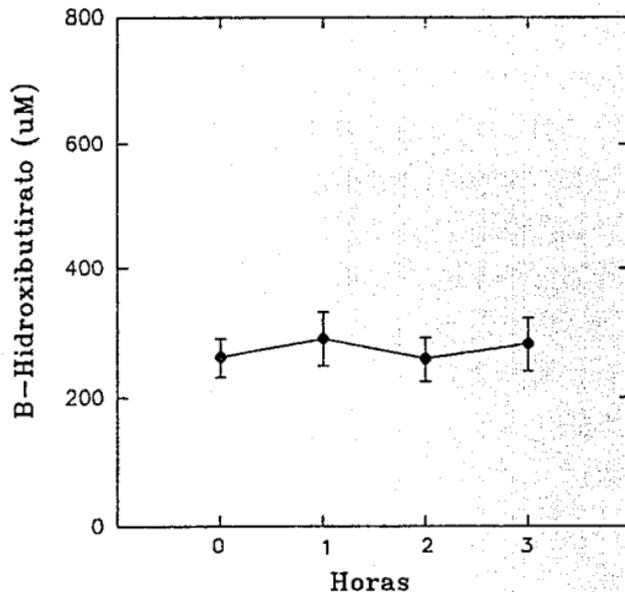


Figura 10

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA LARGA

VALORES PROMEDIO CON ERRORES ESTANDAR

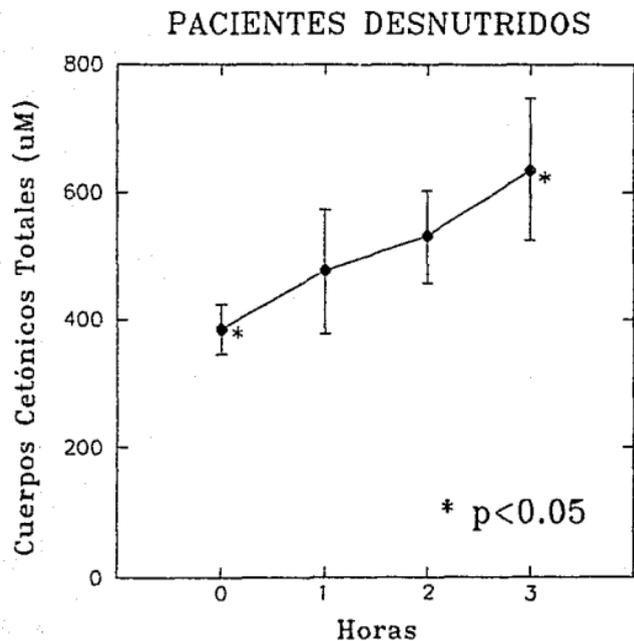


Figura 11

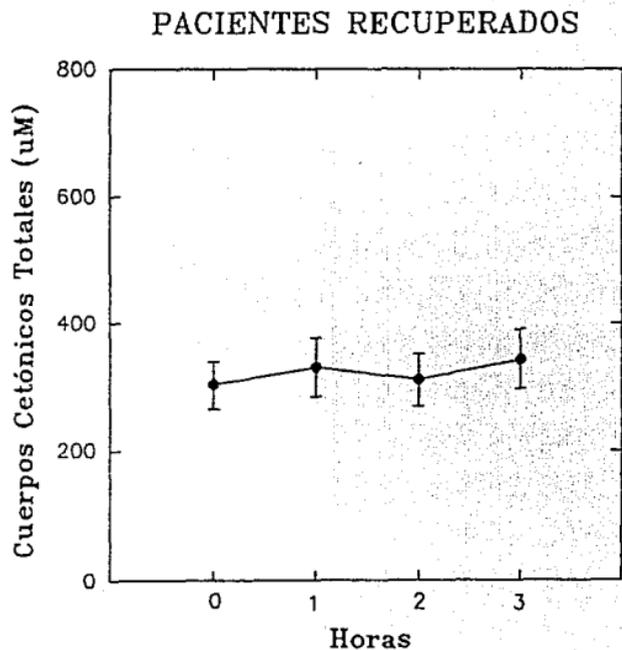


Figura 12

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA LARGA

VALORES PROMEDIO CON ERROR ESTANDAR

PACIENTES DESNUTRIDOS

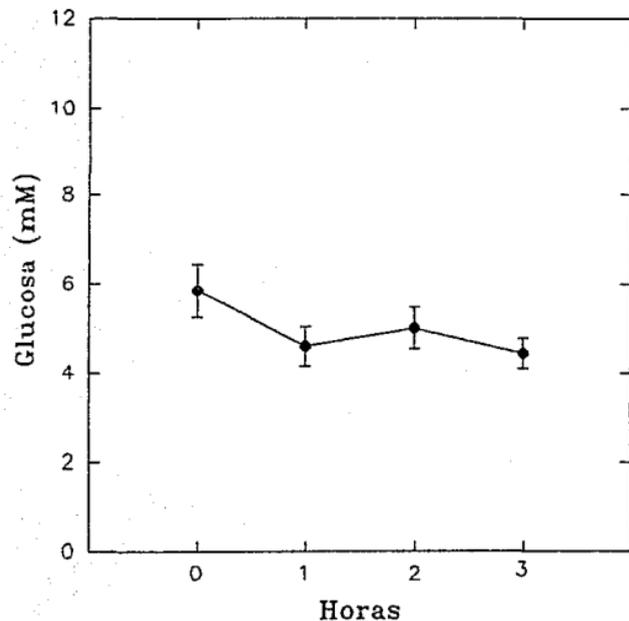


Figura 13

PACIENTES RECUPERADOS

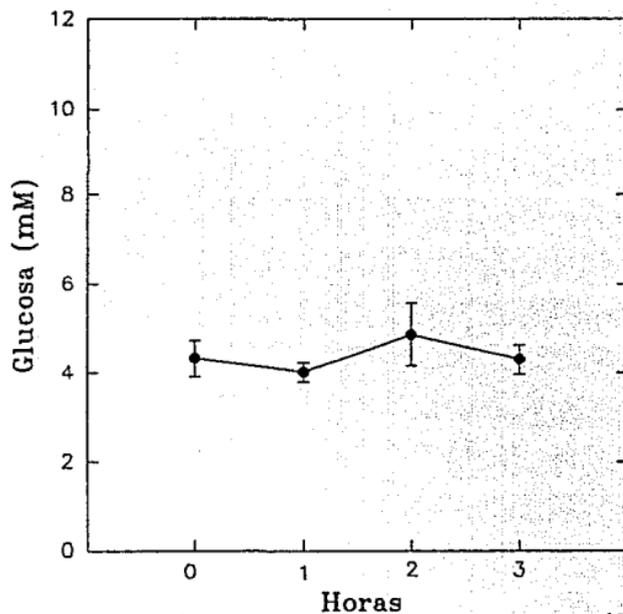


Figura 14

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA LARGA VALORES PROMEDIO CON ERROR ESTANDAR

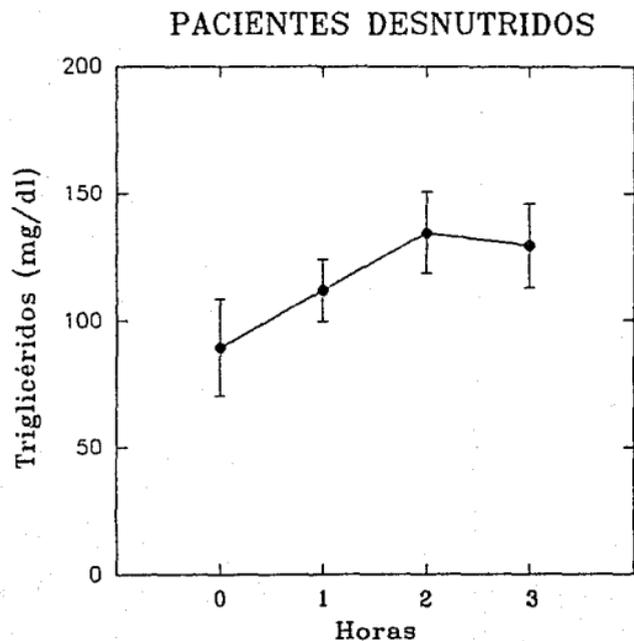


Figura 15

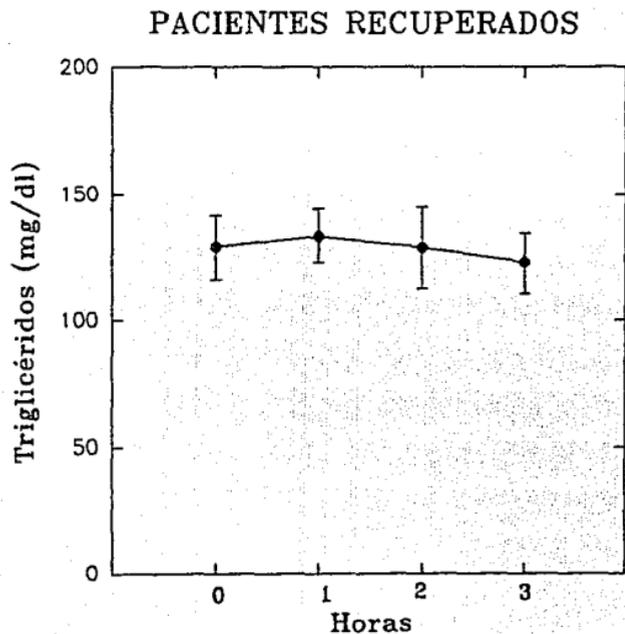


Figura 16

COMPARACION DE CARGAS DE TGCL EN PACIENTES VALORES PROMEDIO CON ERRORES ESTANDAR

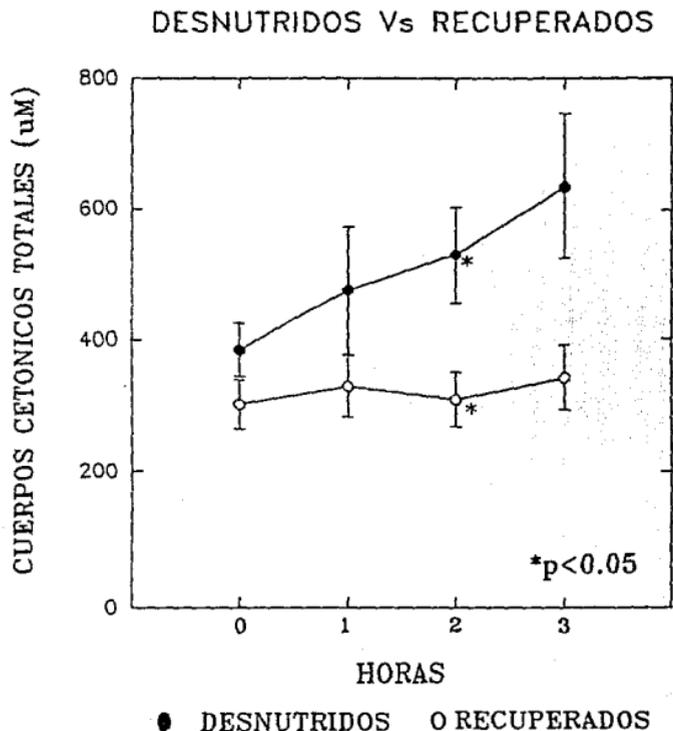


Figura 17

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA VALORES PROMEDIO CON ERROR ESTANDAR

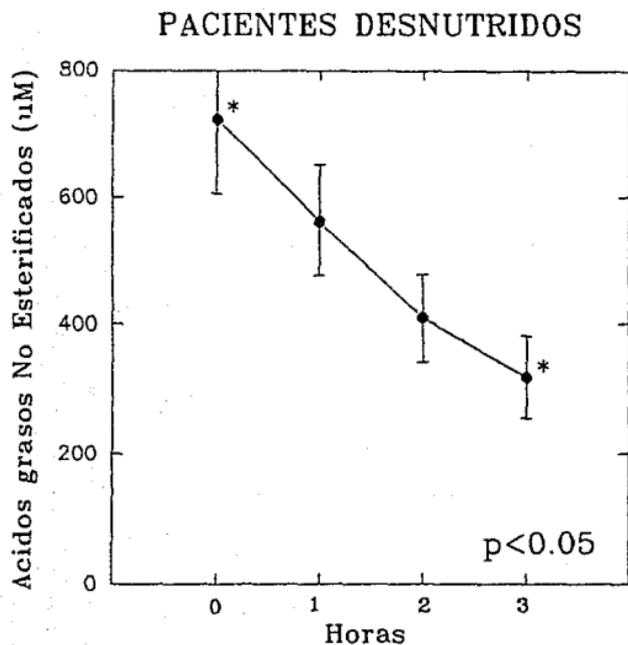


Figura 18

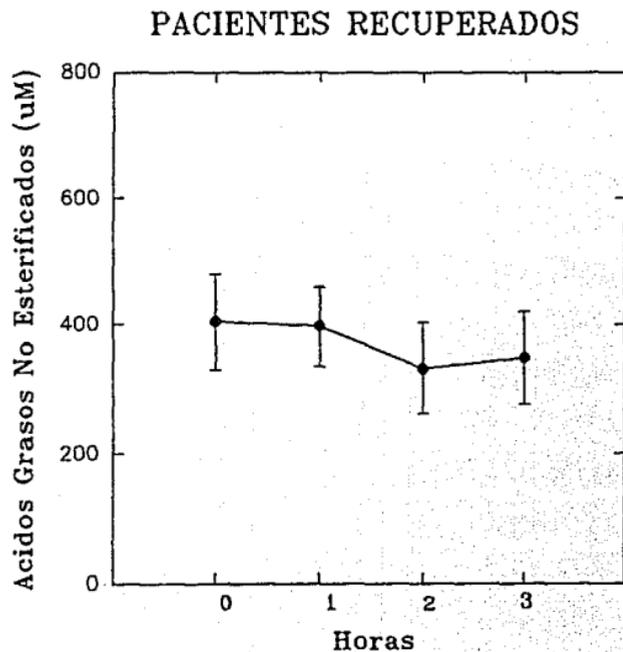


Figura 19

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA

VALORES PROMEDIO CON ERRORES ESTANDAR

PACIENTES DESNUTRIDOS

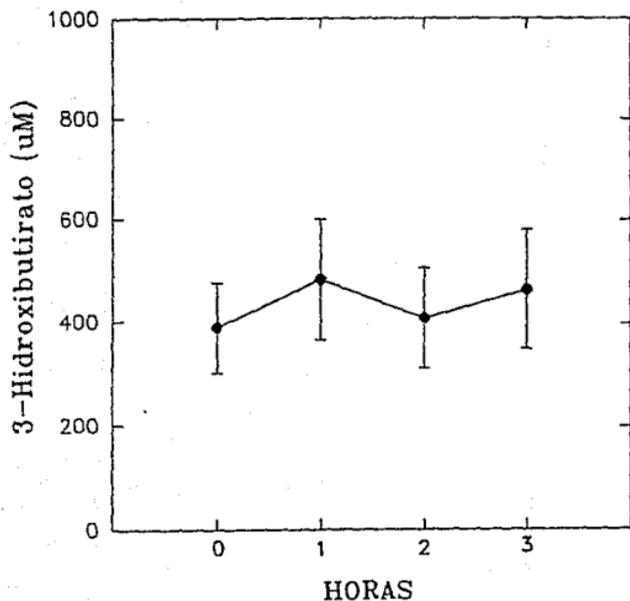


Figura 20

PACIENTES RECUPERADOS

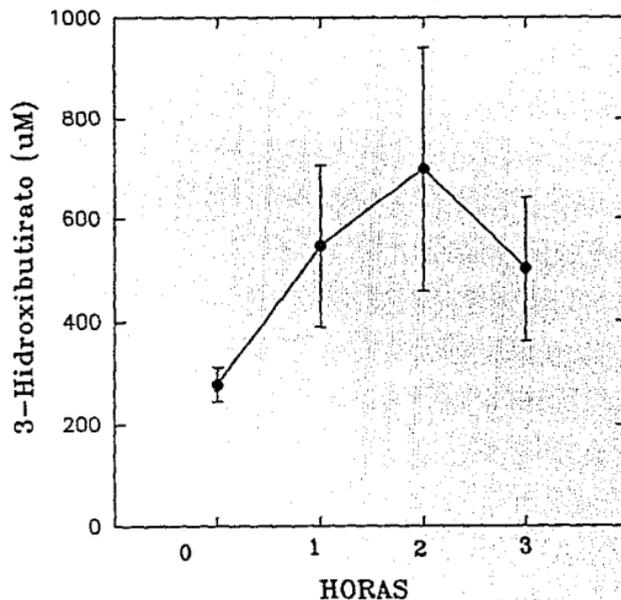


Figura 21

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA

VALORES PROMEDIO CON ERRORES ESTANDAR

PACIENTES DESNUTRIDOS

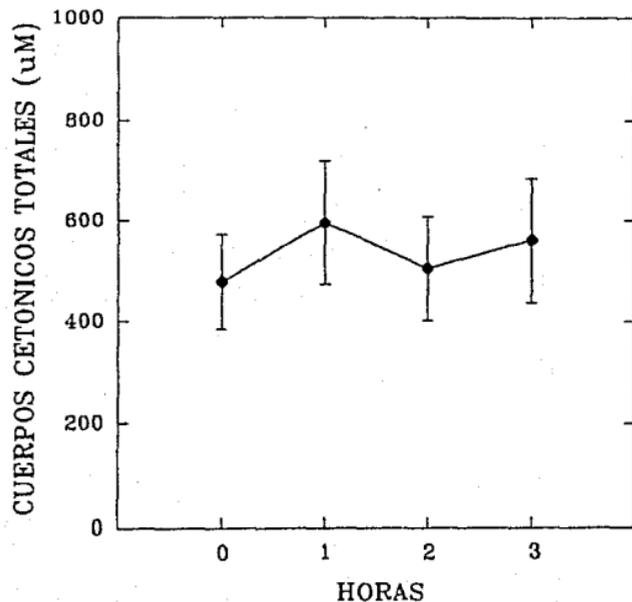


Figura 22

PACIENTES RECUPERADOS

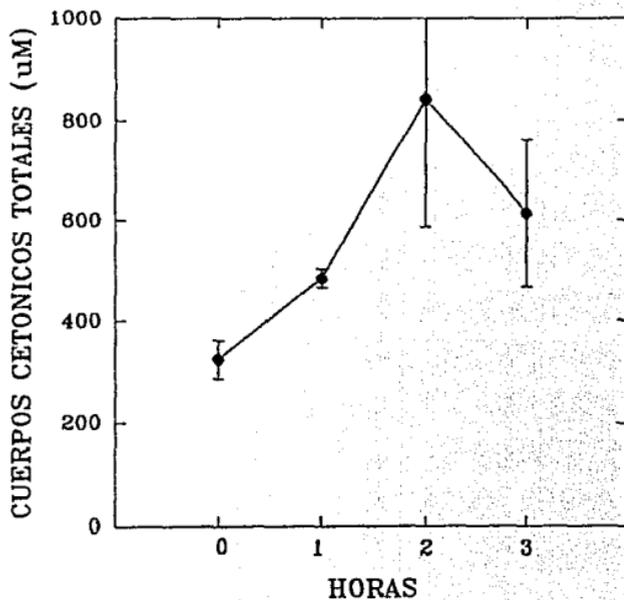


Figura 23

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA

VALORES PROMEDIO CON ERROR ESTANDAR

PACIENTES DESNUTRIDOS

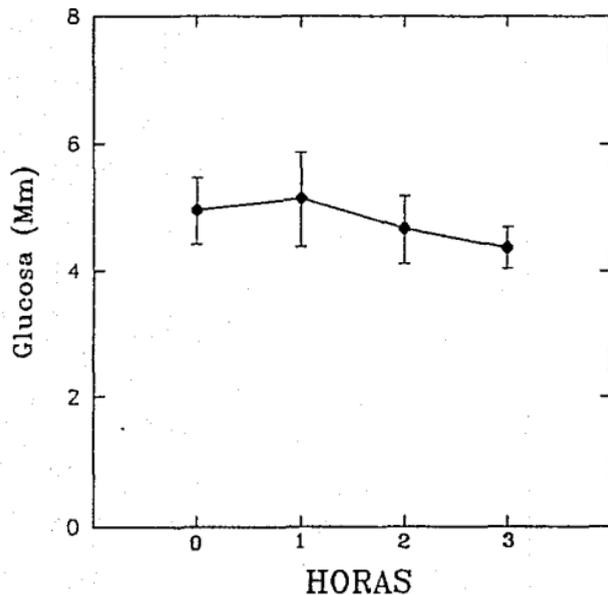


Figura 24

PACIENTES RECUPERADOS

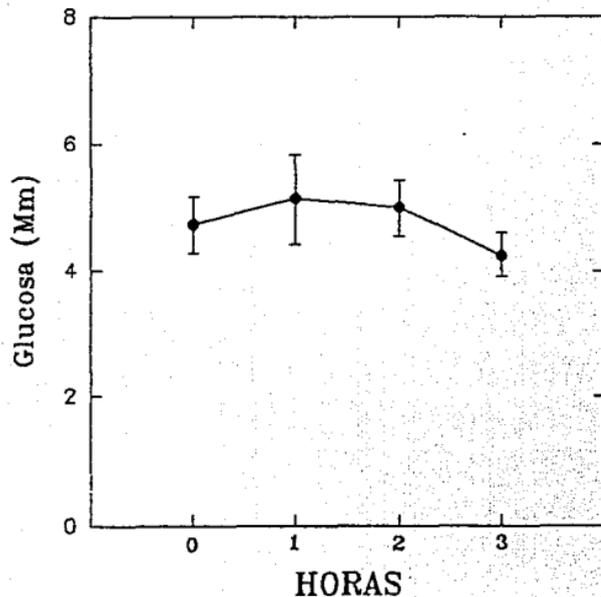


Figura 25

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA

VALORES PROMEDIO CON ERROR ESTANDAR

PACIENTES DESNUTRIDOS

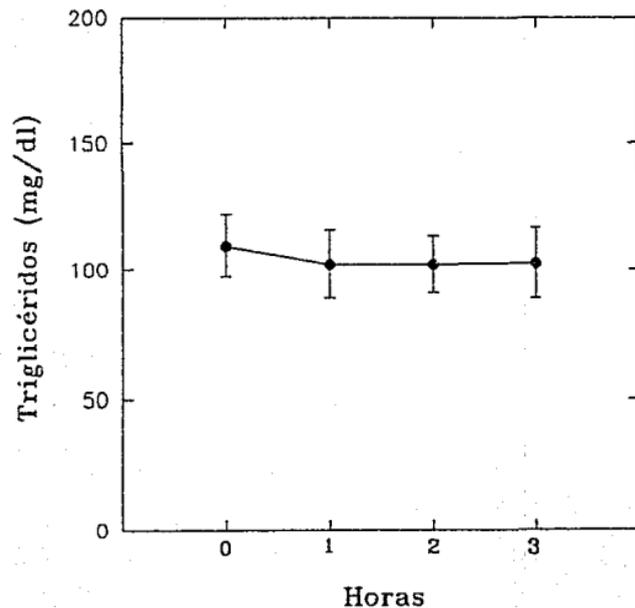


Figura 26

PACIENTES RECUPERADOS

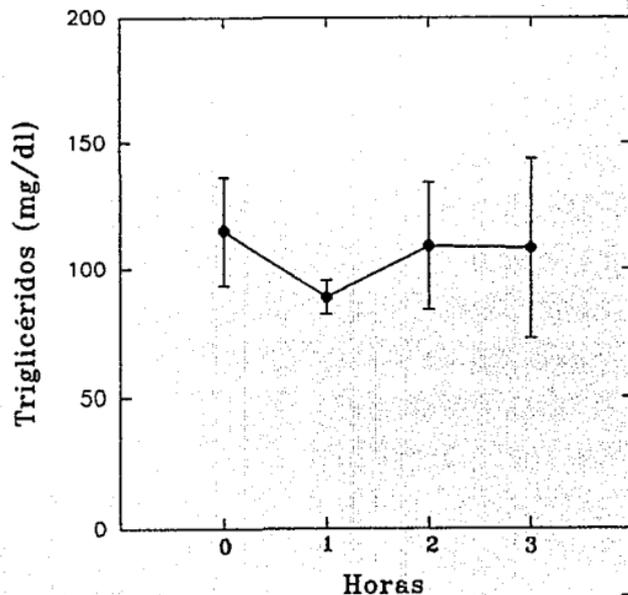
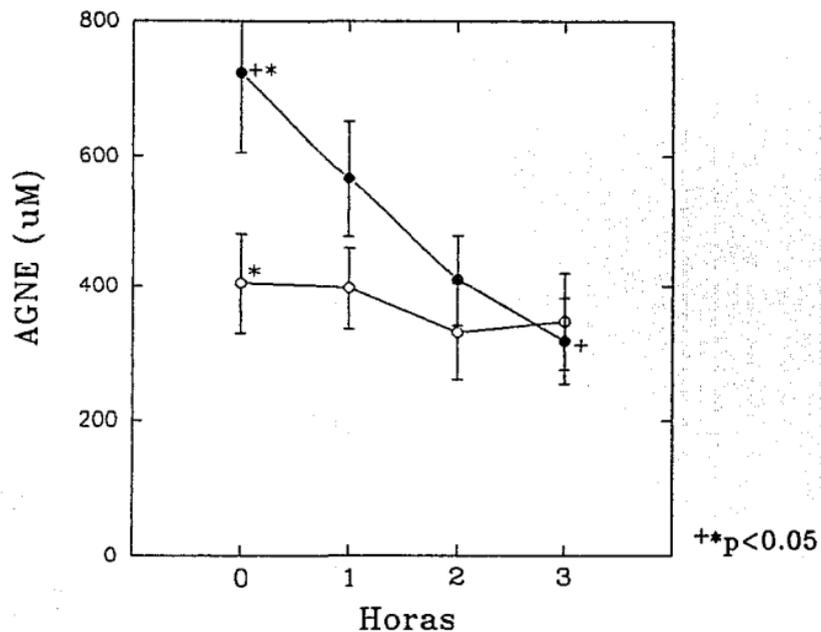


Figura 27

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA
AGNE EN DESNUTRIDOS VS RECUPERADOS
VALORES PROMEDIO CON ERRORES ESTANDAR

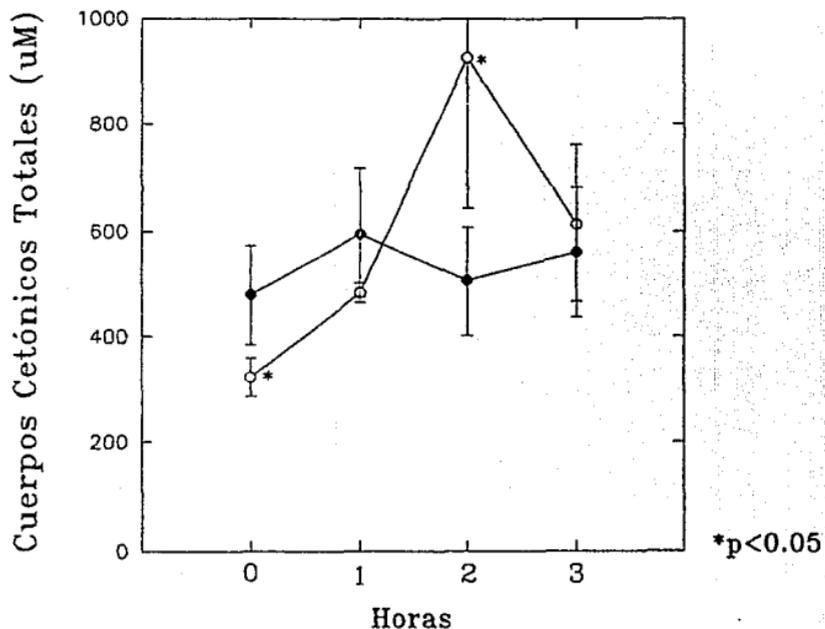


● DESNUTRIDOS

○ RECUPERADOS

Figura 28

CARGAS DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA CCT EN DESNUTRIDOS VS RECUPERADOS VALORES PROMEDIO CON ERRORES ESTANDAR



● DESNUTRIDOS ○ RECUPERADOS

Figura 29

PACIENTE B
RESPUESTA A CARGAS DE TGCL
PACIENTE DESNUTRIDO

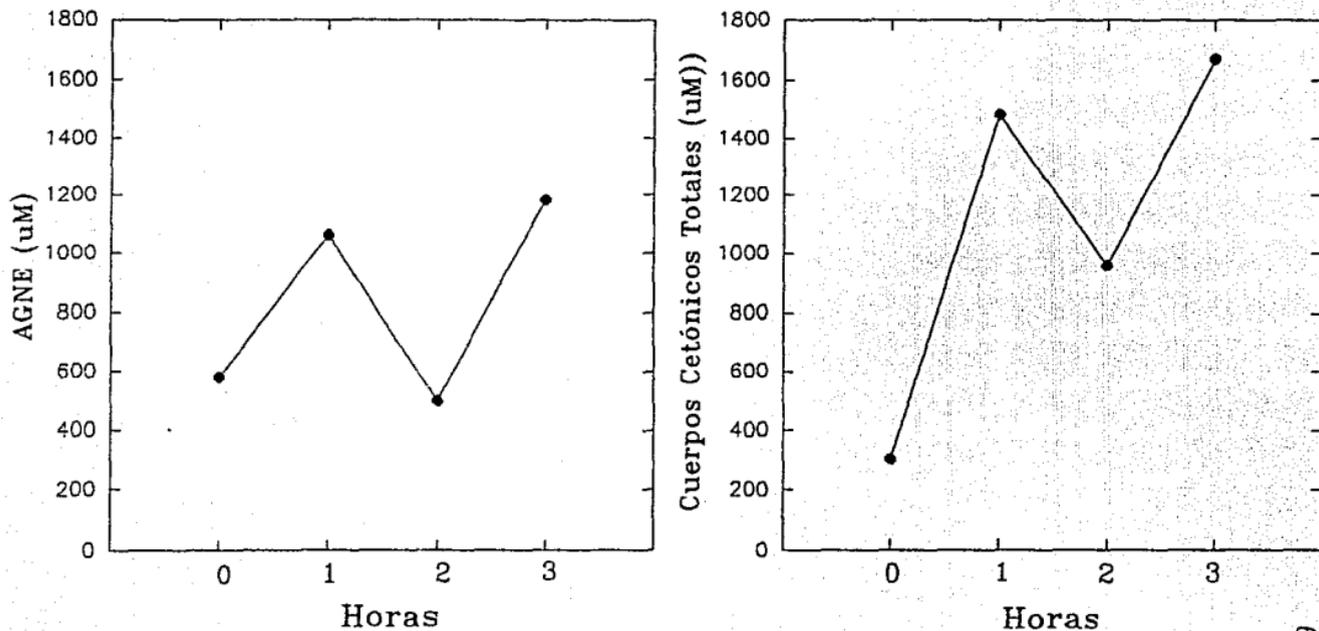


Figura 30

PACIENTE G
RESPUESTA A CARGAS DE TGCL
PACIENTE DESNUTRIDO

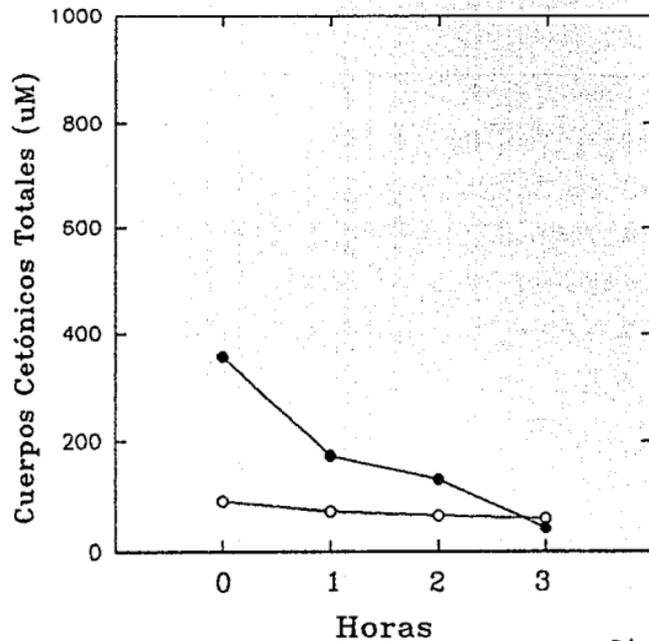
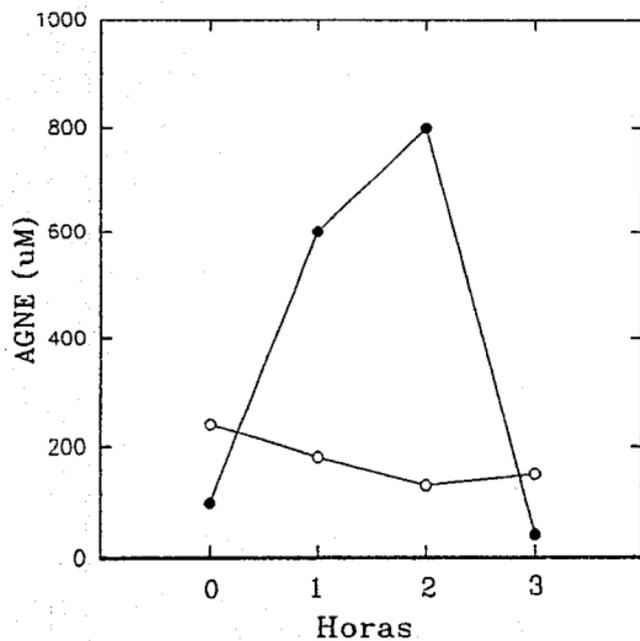


Figura 31

PACIENTE H
RESPUESTA A CARGAS DE TGCL
PACIENTE DESNUTRIDO

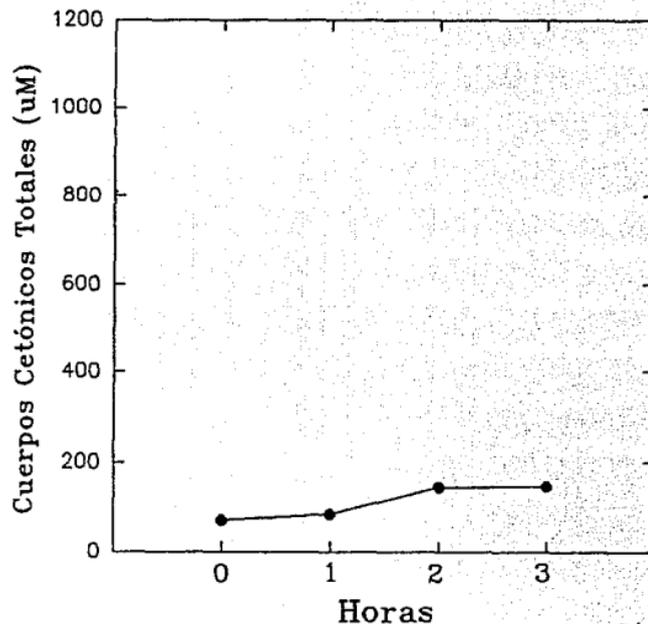
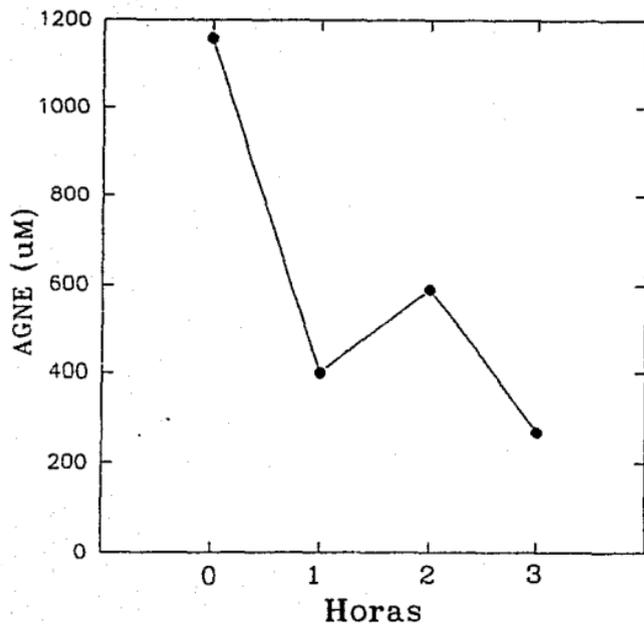
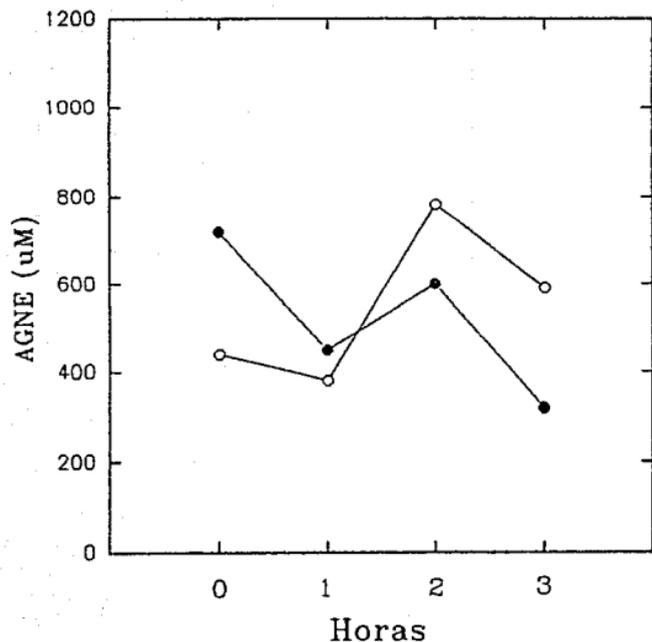


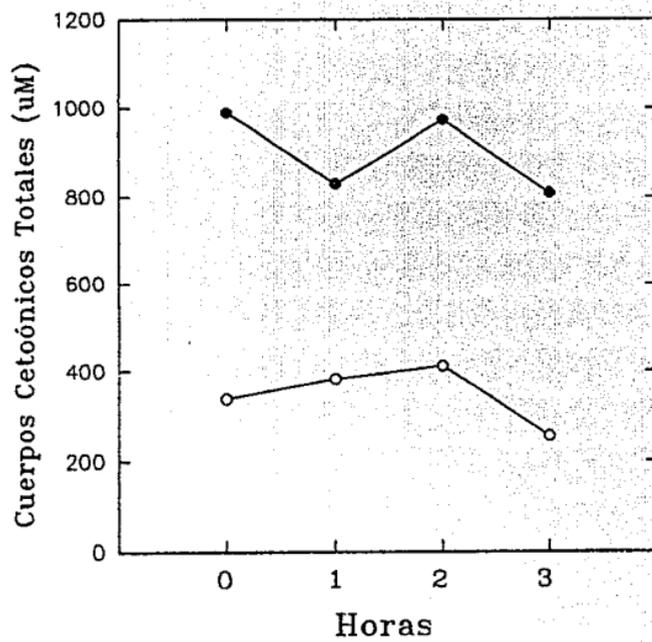
Figura 32

PACIENTE I

RESPUESTA A CARGAS DE TGCL



0 DESNUTRIDO



0 RECUPERADO

Figura 33

PACIENTE J
RESPUESTA A CARGAS DE TGCL
PACIENTE DESNUTRIDO

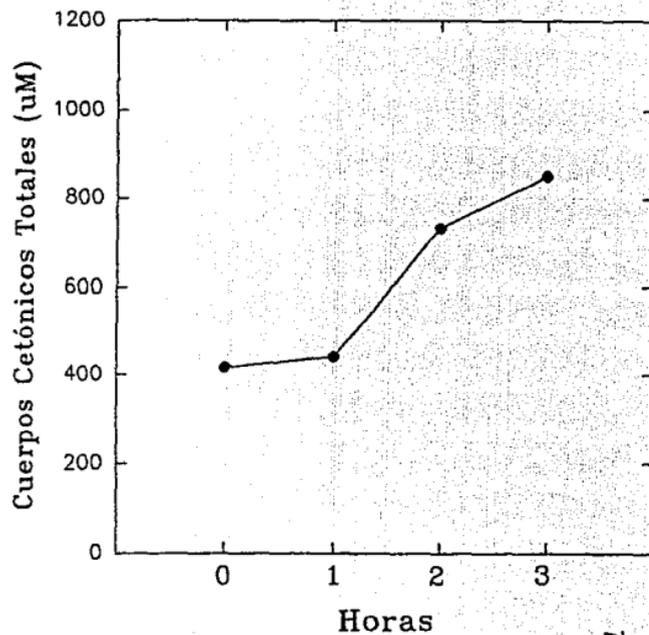
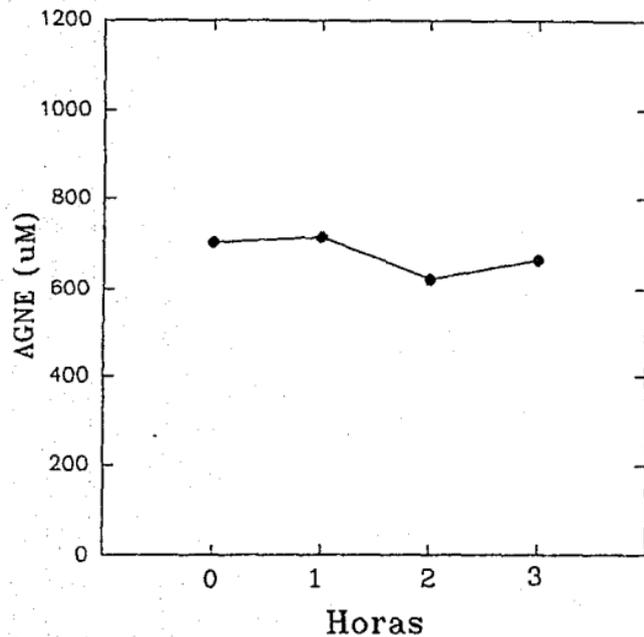


Figura 34

PACIENTES DESNUTRIDOS A SU LLEGADA A URGENCIAS

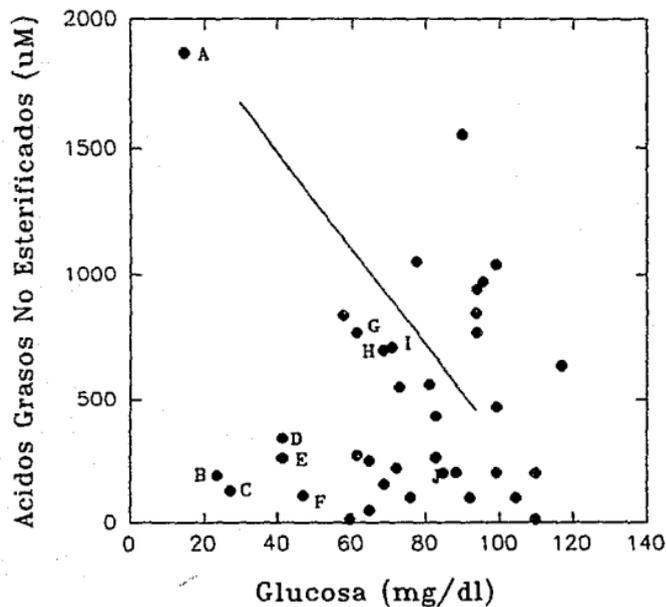


Figura 35

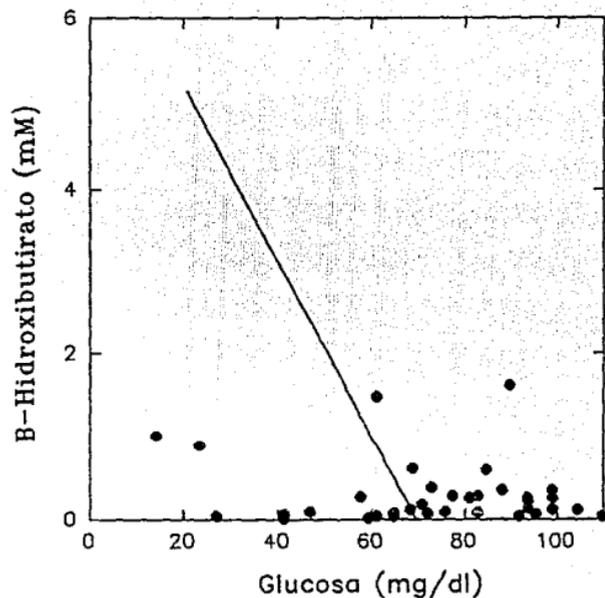


Figura 36

[A, B, C] Hipoglucémicos [D, E, F] Euglucémicos bajos [B, G, H, I, J] GRUPO III

La diagonal muestra movilización de AGNE o BHB de acuerdo a ⁷⁴
Glucosa en niños normales.

PACIENTES DESNUTRIDOS A SU LLEGADA A URGENCIAS

AGNE Vs CCT y LogCCT

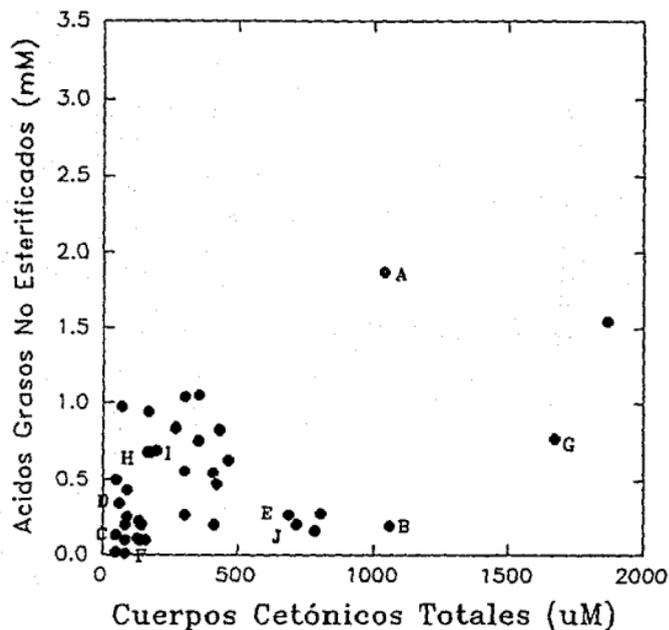


Figura 37

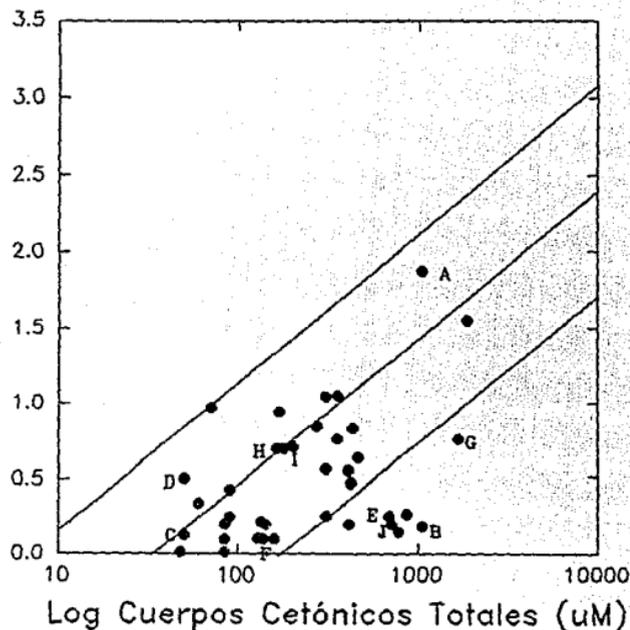


Figura 38

[A, B, C] Hipoglucémicos [D, E, F] Euglucémicos bajos [B, G, H, I, J] GRUPO III

El área entre las diagonales muestra valores en niños sanos²⁶

9. DISCUSIÓN.

El GRUPO I (Tabla 1, Figura 1) mostró que tres pacientes presentaron hipoglucemia (<30 mg/dl) a su ingreso. Uno de ellos pudo movilizar adecuadamente sus ácidos grasos no esterificados para sus niveles de glucosa y dos no lo hicieron. Estos dos comportamientos también se hicieron aparentes en los pacientes que no presentaron hipoglucemia.

Tres de los pacientes del GRUPO I se encontraban en ayuno prolongado al momento de estudiarse, sin embargo, solo uno presentaba hipoglucemia, el resto se encontraron euglicémicos. Por otra parte, dentro del grupo de pacientes que tenía muy poco tiempo de ayuno (3 hrs), dos de ellos desarrollaron hipoglucemia.

En las figuras 4, 5 y 6 se puede observar que los tres pacientes que presentaron hipoglucemia al ingreso se comportaron de manera diferente. El paciente A desarrolló hipoglucemia después de mucho más tiempo de ayuno que los pacientes B y C que desarrollaron hipoglucemia después de un corto ayuno que, incluso, podría considerarse dentro del período postabsortivo. Por otra parte, el paciente A movilizó ácidos grasos no esterificados en forma adecuada para su hipoglucemia mientras que los pacientes B y C no desarrollaron una movilización esperada para los niveles bajos de glucosa, aunque B movilizó más que C. El paciente A presentó hipoglucemia después de un ayuno prolongado, movilizó adecuadamente ácidos grasos no esterificados y los oxidó de manera adecuada para sus niveles bajos de glucosa. El paciente B presentó hipoglucemia después de un período de ayuno corto, no movilizó AGNE adecuadamente para sus niveles de glucemia y, sin embargo, presentó una cetogénesis adecuada para sus niveles de glucosa sanguínea. El paciente

C presentó hipoglucemia después de ayuno corto, no movilizó adecuadamente los AGNE y tampoco presentó una oxidación adecuada.

Al estudiar los niveles sanguíneos de glucosa con los niveles de AGNE circulantes y compararlos con los descritos en la literatura para niños sanos (Figura 35), se encontró que solo uno de los pacientes que desarrolló hipoglucemia, presentó niveles adecuados de ácidos grasos no esterificados para su glucemia (A), los otros dos (B y C) presentaron niveles circulantes muy bajos de ácidos grasos no esterificados. Los pacientes que presentaron niveles normales bajos de glucosa circulante (D, E y F) tuvieron niveles de ácidos grasos no esterificados en los límites bajos de los adecuados para su glucemia. En esta figura, la línea diagonal muestra el área de distribución normal de los valores de ácidos grasos para la glucemia obtenidos en niños normales³⁰.

Los valores de glucosa y β -hidroxibutirato fueron graficados de igual manera en que Hansen y Cols³¹ lo hicieron al estudiar pacientes normales sometidos a períodos prolongados de ayuno (Figura 36). De esta forma se observó que los pacientes que presentaron hipoglucemia (A, B y C) produjeron β -hidroxibutirato anormalmente bajo para sus niveles de glucosa. Los pacientes que tuvieron niveles normales bajos de glucosa circulante (D, E y F) se muestran en esta gráfica como un grupo intermedio que tiene niveles de β -hidroxibutirato bajos, aunque no tanto como los primeros, para sus niveles de glucosa circulante. La mayor parte de los pacientes estudiados se encontraron con niveles bajos de β -hidroxibutirato, aunque son apropiados para una concentración de glucosa entre 60 y 80 mg/dl. Además, se observó un grupo de pacientes con niveles de glucosa por arriba de 80 mg/dl en quienes no fué posible concluir sobre su capacidad de liberación de AGNE ni de oxidación, ya que estos niveles de glucosa en sangre cursan con una mínima movilización y oxidación de ácidos grasos.

Bartlett y Cols²⁸, después de estudiar la respuesta metabólica bajo diferentes niveles sanguíneos de glucemia, propusieron una gráfica (Figura 38) en la que se muestran los niveles de AGNE vs el logaritmo de CCT. Al referir los

datos de los pacientes estudiados a la gráfica de Bartlett, así como al comparar sus CCT vs AGNE (Figura 38), se pueden hacer las siguientes observaciones:

- El paciente A parece que sí movilizó AGNE pero debería producir más CCT para la cantidad de AGNE que liberó. Parece ser un buen candidato a tener un problema de cetogénesis.
- El paciente B parece que no hubiera movilizado AGNE. Es decir, parece que la falta de sustratos es muy importante, aunque su respuesta cetogénica es relativamente adecuada. Parecería que el paciente tuviese un problema con la movilización de AGNE.
- Al comparar al paciente B (hipoglucemia) con el E (niveles normales bajos de glucosa), el primero produjo mucho más CCT liberando casi la misma cantidad de AGNE. Llamó la atención que E permaneció mucho más tiempo en ayuno y no movilizó gran cantidad de AGNE pero no tuvo una gran respuesta cetogénica, sin embargo, no presentó hipoglucemia. Esto es explicable dado que hay otros factores que intervienen en el control de la glucemia durante el ayuno (Ej. hormonas, precursores de gluconeogénesis, reserva grasa, etc).
- El paciente C al parecer tiene alterada tanto la movilización de AGNE como su oxidación a CCT. Si se compara este paciente con el paciente B, parece como si el C tuviera alteraciones a dos niveles: el de movilización y el de oxidación.
- Los pacientes D y E liberaron una cantidad similar de AGNE y uno produjo más CCT que otro (E). Llamó la atención que, si bien ambos tuvieron niveles normales bajos de glucosa, uno fué estudiado después de un ayuno de 3 hrs (D) y el otro después de un ayuno prolongado de 24 hrs (E). Esto hace pensar que aún cuando la liberación de AGNE es limitada, la capacidad cetogénica se encuentra conservada en el paciente E y, seguramente, esto contribuyó a mantener los niveles normales de glucosa circulantes después de ayuno prolongado.

Con base en estos datos, parece quedar claro que, a excepción del paciente A, los pacientes con hipoglucemia o con niveles normales bajos de glucosa sanguínea, no movilizan adecuadamente los AGNE.

Llamó la atención la heterogeneidad encontrada en el grupo estudiado. Algunos pacientes parecen tener menos afectada su capacidad de oxidación, de liberación y/o de mantener la glucemia. Como se sabe, los mecanismos que regulan el metabolismo energético son muy complejos y resulta muy difícil precisar su alteración en un padecimiento tan multifactorial como la DEP. Por ello conviene adicionar otros parámetros para entender estos fenómenos en investigaciones futuras.

Existen pacientes con DEP que, por deficiencia de epinefrina, tienen una inadecuada capacidad de movilización de triglicéridos de su tejido adiposo³⁰. Estos tres pacientes podrían pertenecer a ese grupo.

Con el fin de explorar en más detalle estos resultados, se estudió la capacidad cetogénica de un segundo grupo de pacientes cuando se encontraban con DEP y una vez recuperados (GRUPO II). En estos pacientes encontramos que, cuando estaban desnutridos, la cetogénesis se encontraba claramente estimulada al dar una carga de TgCL, mientras que sus niveles de cuerpos cetónicos no cambiaron una vez recuperados los pacientes (Figura 17). Con base en estos resultados es posible suponer que la mayoría de los pacientes con DEP conservan su capacidad cetogénica.

Los pacientes con DEP después de 6 horas de ayuno, tuvieron niveles de AGNE más altos que cuando se recuperaron, lo que probablemente indica mayor movilización de sustratos. Además, tienen una capacidad cetogénica conservada ya que produjeron un incremento de los CCT con la carga de TgCL.

Por otra parte observamos que la carga de triglicéridos no modificó considerablemente los niveles de AGNE en los niños con DEP. Dichos niveles se incrementaron después de que los pacientes se encontraban nutrimentalmente recuperados (Figuras 7 y 8). Esta observación puede estar

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

relacionada con una malabsorción de TgCL, la cual mejora significativamente cuando el paciente se recupera nutricionalmente, aunque la falta de elevación podría deberse a una utilización acelerada, reflejada en el aumento descrito más arriba, de los CCT, cuyas concentraciones fueron ya de por sí elevadas en el momento de dar la carga. Por lo anterior se propone un modelo de estudio similar, en el que los triglicéridos se administren por vía intravenosa que permita "saltar" la barrera intestinal y así poder diferenciar claramente entre una malabsorción adquirida y un defecto de la β -oxidación.

Estos hallazgos hacen evidente el "esfuerzo" que tiene que hacer un paciente con DEP para mantener normales sus niveles de glucemia. En el caso de los pacientes recuperados, este modelo de estudio no permitió estudiarlos bajo un ayuno más prolongado que las 6 hrs de preparación para las pruebas, ya que el diseño fué elaborado extremando precauciones con los pacientes desnutridos y así evitar factores que pusieran en riesgo su vida. Sin embargo, sería interesante estudiar la respuesta de los pacientes una vez recuperados y sometidos a un ayuno más prolongado.

10. CONCLUSIONES.

1. Cerca del 10% de los niños con DEP hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México, desarrollan hipoglucemia.
2. Un subgrupo de niños con DEP con hipoglucemia presentan dificultad para movilizar ácidos grasos no esterificados de sus depósitos de grasa.
3. Es probable que algunos niños con DEP puedan tener una inadecuada respuesta cetogénica, la cual es reversible una vez que se han recuperado nutrimentalmente.
4. Durante la DEP los niños presentan una malabsorción adquirida a triglicéridos la cual es reversible cuando se recuperan nutrimentalmente.
5. Es posible que la capacidad cetogénica de los niños con DEP pueda estar influenciada no solo por falta de sustratos, sino también por deficiencias de cofactores de la β -oxidación (carnitina, riboflavina).

11. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹Alleyne GAO, Hay RH, Picou DI, et al. Protein-energy malnutrition. Edward Arnold Publishers, London. 1977.
- ²Newsholme EA, Leech AR. Biochemistry for the Medical Sciences. John Wiley & Sons. First Edition, United Kingdom. 1983.
- ³Kerr DS, Stevens MCG, Robinson HM, et al. Hypoglycemia and the regulation of fasting glucose metabolism in malnutrition. In: *Endocrine aspects of malnutrition*. (Gardner LI, Amacher P, Eds.) Proceedings of a Symposium Sponsored by The Kroc Foundation Symposia. Num. 1. The Kroc Foundation, Santa Ynez, California 1973.
- ⁴Bennish ML, Azad AK, Rahman O, et al. Hypoglycemia during diarrhea in childhood. *N Engl J Med*. 1990; 332:1357-1363.
- ⁵Mannaerts GP, Van Veldhoven PP. Fatty Acid Oxidation: General Overview. In: *Inborn Errors of Metabolism*. (Schaub J, Van Hoof F, Vis HL. Eds). Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol. 24. Nestlé Ltd., Vevey/Raven Press, Ltd., New York 1991.
- ⁶Lennon DL, Stratman FW, Shrago E, et al. Effects of acute moderate-intensity exercise on carnitine metabolism in men and women. *J Appl Physiol*. 1983;55:489-95.
- ⁷Carlin JI, Reddan WG, Sanjak M, et al. Carnitine metabolism during prolonged exercise and recovery in humans. *J Appl Physiol*. 1981;43:419-30.
- ⁸Vary TC, Reibel DK, Neely JR. Control of energy metabolism of heart muscle. *Ann Rev Physiol*. 1981;43:419-430.
- ⁹Haller RG, Lewis SF. Glucose-induced exertional fatigue in muscle phosphofructokinase deficiency. *N Engl J Med*. 1991;324:364-369.

- ¹⁰Van den Berghe G. The role of the liver in metabolic homeostasis: Implications for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 1991;14:407-420.
- ¹¹Mitchell, M. Carnitine metabolism in human subjects I. Normal metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1978;31:293-306.
- ¹²Bremer J. Carnitine: Metabolism and functions. *Physiol Rev.* 1983;63:1428-80.
- ¹³Frenk S. Protein-energy malnutrition. En: *Pediatric Nutrition.* (Arneil GC, Metcoff J. Eds). Butterworths. London. 1985:176-193.
- ¹⁴Van Dyke DH, Griggs RC, Markesbery W, et al. Hereditary carnitine deficiency of muscle. *Neurology.* 1975;25:154-159.
- ¹⁵Scholte HR, Rodríguez-Pereira R, De Jorge PC, et al. Primary carnitina deficiency. *J Clin Chem Biochem.* 1990;28:351-357.
- ¹⁶Bourges H. Nutritional status of the mexican population. In: *Nutrition in 1980s: Constraints on our knowledge.* Alan R. Liss, Inc, New York. 1988. 249-269.
- ¹⁷Ramos-Galván R. Gráficas de peso y talla para edad en niños mexicanos. En: *Nueva guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico.* (Romeo S. Rodríguez Ed.). Méndez Cervantes Editores. México D.F. 1985. p. 841-852.
- ¹⁸Barham D, Trinder P. Glucose determination by the glucose oxidase method. *Analyst.* 1972;97:142.
- ¹⁹Teuschner A, Richterich R. Glucose determination by the glucose oxidase method. *Schweiz Med Wschr.* 1972;101:345 y 390.
- ²⁰Young DAB, Renold AE. A fluorometric procedure for the determination of ketone bodies in very small quantities of blood. *Clin Chem Acta.* 1966;13:791-793.
- ²¹Wieland O. Glycerol. En: *Methods of enzymatic analysis.* (Bergmeyer HU, Ed). New York, Academic Press 1965. 211-220.
- ²²Shimizu S. et al. *Anal Biochem.* 1980;107:193-198.
- ²³Harris RJ. *J Pediatr.* 1974;84:578-584.

- ²⁴Perez-Ortiz B. Tratamiento dietético del niño desnutrido grave. *Criterios Pediátricos*. 1986;4:15.
- ²⁵Bougnères PF, Saudubray JM, Marsac C, et al. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency. *J Pediatr*. 1981;98(5):742-746.
- ²⁶Bartlett K, Aynsley-Green A, Leonard JV, Turnbull DM. Inherited disorders of mitochondrial β -oxidation. In: *Inborn Errors of Metabolism*. (Schaub J, Van Hoof F, Vis HL, Eds.) Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol 24. Nestlé Ltd., Vevey/Raven Press, Ltd., New York, 1991.
- ²⁷Kerr DS, Stevens MCG, Robinson HM. Fasting Metabolism in Infants: I. Effect of severe undernutrition on energy and protein utilization. *Metabolism*. 1978;27(4):411-435.
- ²⁸Kerr DS, Stevens MCG, Picou DIM. Fasting metabolism in infants: II. The effect of severe undernutrition and infusion of alanine on glucose production estimated with U-¹³C-Glucose. *Metabolism*. 1978;27(7):831-848.
- ²⁹Ramos-Galván R, Cravioto J. La desnutrición en el niño. *Bol Med Hosp Inf (Mex)*. 1958;15:763.
- ³⁰Kerr DS. Fasting energy utilization in the smaller of twins with epinephrine-deficient hypoglycemia. *Metabolism*. 1981;30(1):6-17.
- ³¹Hansen IL, Levy MM, Kerr DS. Differential diagnosis of hypoglycemia in children by responses to Fasting and 2-deoxyglucose. *Metabolism* 1983.32(10):960-970.



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS

Unidad de Genética de la Nutrición

ANEXO I



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOJA DE CONTROL DE LA PRUEBA

NOMBRE: _____

REGISTRO: _____

REG. EN EL PROTOCOLO: _____

FECHA DE INGRESO: _____

EDAD: _____

___ Consentimiento informado el día: _____

___ Colocación del catéter el día: _____

___ Toma de biopsia el día: _____

___ TGCL primera prueba el día: _____

___ Recolección de orina el día: _____

___ Toma de muestras sanguíneas: _____

___ TGCM segunda prueba el día: _____

___ Recolección de orina el día: _____

___ Toma de muestras sanguíneas: _____

___ TGCL tercera prueba el día: _____

___ recolección de orina el día: _____

___ Toma de muestras sanguíneas: _____

___ TGCM cuarta prueba el día: _____

___ Recolección de orina el día: _____

___ Toma de muestras sanguíneas: _____

OBSERVACIONES: _____



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

Unidad de Genética de la Nutrición

ANEXO I

ESTUDIO SOBRE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS EN LA
DESNUTRICIÓN ENERGÉTICO PROTEICA GRAVE TIPO MARASMO,
CON ESPECIAL REFERENCIA A LA CARNITINA.



CARGA DE TRIGLICÉRIDOS

HOJA DE CONTROL

Tg de cadena: _____ Fecha: _____

Nombre: _____

reg. Protocolo: _____ Reg. I.N.P. _____

ULTIMO ALIMENTO

Hora: _____

Contenido: _____

AYUNO

Hora de inicio: _____

Soluciones: _____

Observaciones: _____

TIEMPO 0

Hora: _____ 1.0 ml suero _____ 0.3 ml desproteinado _____

Hora en que inicia la recolección de orina: _____ termina: _____

Observaciones: _____

CARGA

Hora de administración: _____

Contenido: _____

Dosis: _____ (ml/kg/dosis)

Carga total: _____ (ml).

Observaciones: _____

HORA 1

Hora: _____ 1.0 ml suero _____ 0.8 ml desproteinado _____

Observaciones: _____

ANEXO I

HORA 2

Hora: _____ 1.0 ml suero _____ 0.8 ml desproteinado _____

Observaciones: _____
_____HORA 3

Hora: _____ 1.0 ml suero _____ 0.8 ml desproteinado _____

Observaciones: _____



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

Unidad de Genética de la Nutrición

ANEXO III



"ESTUDIO SOBRE LA OXIDACION DE ACIDOS GRASOS EN LA

DESNUTRICION ENERGETICO PROTEINICA GRAVE TIPO MARASMO CON
ESPECIAL REFERENCIA A LA CARNITINA"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____
(Nombre del padre o tutor)

que soy _____
(Relación con el paciente)

del niño(a) _____
(Nombre del paciente)

con registro _____, declaro libremente que el Dr.(a) _____

(Médico Informante)

me invitó a que mi hijo participe en el protocolo "ESTUDIO SOBRE LA OXIDACION DE ACIDOS GRASOS EN LA DESNUTRICION ENERGETICO PROTEINICA GRAVE-- TIPO MARASMO CON ESPECIAL REFERENCIA A LA CARNITINA". Esta investigación lleva por objeto conocer la forma como aprovechan la energía los niños - con desnutrición, enfermedad semejante a la que padece mi hijo(a). Este estudio consistirá en:

1. Obtener muestras de sangre durante una prueba en la que se dará previamente una cucharada de aceite especial. El volumen de sangre que se obtiene es mínimo y no causará consecuencias sobre el estado de salud del niño. Además no producirá dolor ya que se colocará previamente un equipo especial que le evitará ser puncionado más de una ocasión. El costo de dicho equipo no se cargará a la cuenta del paciente.
2. Obtener un fragmento de un músculo de la pierna del tamaño semejante a un grano de arroz. Este procedimiento no causará dolor al paciente ya que se hará bajo anestesia local y será realizado por personal especializado en una sola ocasión.

Sección Clínica 606-32-31 606-00-02 Ext. 332 / Sección Básica 606-34-89 606-35-58 FAX: 606-34-89

UGN-UNAM / Inst. Nat. de Pediatría / A.P. 101-48 México, D. F. 04530 / Telex 1760155 CICME

ANEXO III

Se me ha explicado claramente que los riesgos de este estudio son mínimos y están relacionados con la posibilidad de que se baje el azúcar en la sangre, lo que se solucionaría fácilmente ya que el paciente se encontrará permanentemente vigilado con lo que se corregirá el problema de manera inmediata mediante la aplicación de azúcar por la vena.

También se me ha explicado que este estudio no beneficiará directamente a mi hijo pero los conocimientos que se obtengan de él, servirá para el mejor tratamiento en los niños con una enfermedad semejante a la que presenta mi hijo.

Se me ha explicado que tengo plena libertad para aceptar la inclusión de mi hijo en este estudio y que la atención que reciba no estará condicionada, así como también tengo la libertad de retirar a mi hijo del estudio si así lo considero pertinente durante su estancia en el Instituto sin que esto menoscabe el tratamiento y atención que reciba.

Lo anterior me fué explicado en palabras sencillas y claras, así como también se me contestaron a mi entera satisfacción todas las dudas que manifesté. Por esto acepto que mi hijo participe en el estudio.

Atentamente

México D.F. a _____ de _____ de 1992.

(Nombre y firma)

Testigo
(Nombre y firma)

Testigo
(Nombre y firma)