

11249

4



ISSSTE

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**  
**I. S. S. S. T. E.**

---

---

**"NUTRICION PARENTERAL Y CARNITINA EN EL  
RECIENTE NACIDO"**

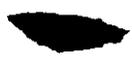
**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**SUBESPECIALIDAD EN**  
**NEONATOLOGIA**  
P R E S E N T A  
**DRA. EDITH GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ**

ASESOR: DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA

MEXICO, D. F.

2001

203989





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



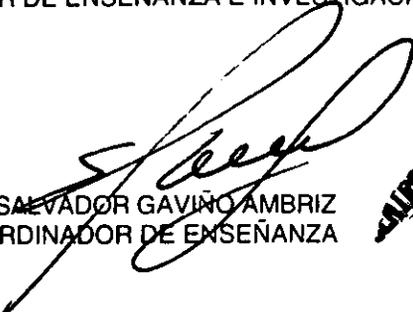
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

  
DR. HUMBERTO HURTADO ANDRADE  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

  
DR. SALVADOR GAVINO AMBRIZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

  
DR. RAUL GUTIERREZ GUTIERREZ  
COORDINADOR DE INVESTIGACION



  
DRA. MA. DE LOS ANGELES SEGURA ROLDAN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

  
DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA  
ASESOR DE TESIS

**NUTRICION PARENTERAL Y CARNITINA EN EL  
RECIEN NACIDO.**

**NOMBRE DEL AUTOR: EDITH G. CERVANTES SANCHEZ**

**SERVICIO: NEONATOLOGIA**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20.DE NOVIEMBRE"**

A MIS PADRES:

QUIENES ME OTORGARON  
EL PRIVILEGIO DE LA VIDA  
POR SU COMPRESION Y APOYO.

A TI CARLOS POR COMPARTIR  
DIA A DIA UN ESFUERZO MUTUO.

A BRENDA QUIEN MOTIVO CON  
SU NUEVA PRESENCIA, EL SER  
CADA DIA MEJOR.

A MI ASESOR Y MAESTRO  
DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA  
POR SU ORIENTACION Y ENSEÑANZA

A TODOS LOS PEQUEÑITOS  
POR SU PACIENCIA

## **I N D I C E**

	<b>PAG</b>
<b>1.- INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>2.- NUTRICION PARANTERAL TOTAL</b>	<b>2</b>
<b>3.- METABOLISMO LIPIDICO</b>	<b>4</b>
<b>5.- CARNITINA</b>	<b>6</b>
<b>6.- CARNITINA EN EL NEONATO</b>	<b>8</b>
<b>7.- BIBLIOGRAFIA</b>	<b>13</b>

## **INTRODUCCION:**

Por más de 20 años diversos investigadores se han planteado la hipótesis de que la carnitina es esencial en el neonato. Se ha demostrado que es una sustancia natural del cuerpo humano necesaria para el transporte de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial interna para la beta-oxidación y para la producción de energía así como también interviene en el metabolismo glucídico. Aunque los ácidos grasos no son la mayor fuente de energía para el feto, son un componente estructural central para el desarrollo celular y son requeridos para el depósito de triglicéridos en el tejido adiposo, además, los ácidos grasos, forman el sustrato para la actividad metabólica de tejidos tales como el corazón y riñon durante los primeros días de vida. Por lo anterior el suplemento exógeno de carnitina en el neonato puede tener influencia significativa para estimular la oxidación óptima de ácidos grasos, misma que obtiene de la leche materna ya que la síntesis hepática es apenas del 12 %. En base a lo anterior es claro suponer que el recién nacido que por algún motivo requiere ser alimentado en forma parenteral no recibe este cofactor y por ende puede presentar dificultad para un óptimo metabolismo lipídico y por consiguiente la probabilidad de afectar su crecimiento somático.

## NUTRICION PARENTERAL Y CARNITINA EN EL RECIEN NACIDO.

### **NUTRICION PARENTERAL TOTAL:**

Desde su introducción a final del decenio de 1960, la nutrición parenteral total (NPT) se ha convertido en un instrumento vital en el arsenal de la neonatología moderna.

Los neonatos más pequeños críticamente enfermos están sobreviviendo y requieren de apoyo nutricional prolongado.

La historia de la nutrición parenteral se remonta a 1665 cuando Sir Christopher Wren administró alcohol por esta vía. En 1969 Menzel y Perco estudiaron la administración parenteral de grasa en animales, siendo en la década de los cincuenta la primera administración intravenosa con éxito de una emulsión de grasa en Estados Unidos, cuando el Lipomul fué investigado clínicamente .

En 1904 se administró proteína digerida enzimáticamente por vía intravenosa. Los hidrolizados proteínicos proporcionados con mayor frecuencia son preparados a partir de caseína y fibrina. Sin embargo éstos han sido sustituidos por soluciones cristalinas de aminoácidos.

Es hasta 1968 en que Dudrikc y cols., describieron con éxito su técnica de alimentación intravenosa en sabuesos y después en un lactante y en el adulto.

La experiencia en todo el mundo ha apoyado el potencial de la nutrición parenteral para salvar la vida en lactantes y niños con función inadecuada del aparato digestivo.

La nutrición parenteral ha progresado durante los últimos 15 años hasta un punto en que puede mantenerse la integridad nutricional independientemente de la gravedad de la enfermedad o insuficiencia orgánica. Parte del éxito de la nutrición parenteral se debe a la amplia variedad de fórmulas nutrientes de alta calidad disponible en el mercado. Se puede elegir entre varias preparaciones de aminoácidos y grasas intravenosas y en épocas más recientes de aditivos

multivitamínicos completos. ( 1,2 ).

La nutrición parenteral se reserva para aquellos lactantes y niños cuyas vidas están amenazadas debido a que la alimentación a través del aparato digestivo es imposible, inadecuada o peligrosa.

La nutrición parenteral se ha empleado en lactantes pretérmino muy pequeños que, a pesar de tener un aparato digestivo normal, constantemente hay regurgitación de alimento, así mismo se ha utilizado para el tratamiento de la uremia y para el de la insuficiencia hepática y de la sepsis.

En un lactante cuatro o cinco días sin nutrición adecuada es una indicación para iniciar la nutrición parenteral.

El beneficio de la nutrición mejorada para reducir la mortalidad y morbilidad se debe valorar contra el riesgo de complicaciones graves especialmente sepsis secundaria a alimentación intravenosa. ( 3,4 ).

## NUTRICION PARENTERAL Y CARNITINA EN EL RECIEN NACIDO.

### **METABOLISMO LIPIDICO:**

El metabolismo de los ácidos grasos es de mucha importancia tanto en el desarrollo fetal como neonatal. Aunque los ácidos grasos no son la mayor fuente de energía para el feto, estos son un componente estructural central para el desarrollo celular y son requeridos para el depósito de triglicéridos.

Los lípidos de los alimentos se transforman en el interior del intestino en ácidos grasos y monoglicéridos, que a su vez son absorbidos por los enterocitos y reempacados en la forma de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad, los que a su vez llegan a la corriente sanguínea por el sistema linfático. El metabolismo ulterior incluye tres fases:

La primera que interviene necesariamente la lipoproteinlipasa endotelial es la separación de los triglicéridos en quilomicrones o de lipoproteínas de muy baja densidad, con formación de ácidos grasos libres, glicerol y un residuo.

La segunda es la catabolia de los tres elementos liberados. La catabolia se hace en el hígado, pero los ácidos grasos libres y el glicerol son metabolizados por varios tejidos.

La fase final es el transporte y el intercambio de fracciones lípidas entre las diversas clases de lipoproteínas que incluyen el intercambio de las porciones proteicas de dicha partículas, que son las apoproteinas; dicho intercambio puede adquirir importancia particular para activar las fases catabólicas ulteriores.

El sistema retículo endotelial, constituye una segunda línea de defensa para la biotransformación de lípidos ingeridos o transfundidos.

Si la capacidad del sistema metabólico de lípidos se excede, el lípido sobrante circulante se elimina de la circulación y de las células reticuloendoteliales. ( 1,2, ).

La actividad de la lipoproteinlipasa es afectada por varios factores. Se piensa que la glucosa la acrecienta pero dicho efecto puede ser mediado por la insulina,

sustancia que intensifica dicha actividad, también una concentración elevada de triglicéridos en sangre. El ejercicio favorece la actividad de la lipoproteinlipasa pero dicho efecto es al parecer mediado por la liberación concomitante de catecolaminas. La lipoproteinlipasa se liga a las células endoteliales de los vasos sanguíneos, pero puede ser liberada por la heparina, no obstante, dado que esta libera otras lipasas, lo que suele medirse es la actividad lipolítica postheparinica, que incluye no solo la de la lipoproteinlipasa sino la de otras lipasas.

Los ácidos grasos liberados por la lipoproteinlipasa se oxidan para producir energía, se incorporan en los lípidos de las membranas celulares, son reesterificados y almacenados en la forma de triglicéridos en el tejido adiposo ó transformado en otros ácidos grasos y demás compuestos biológicos importantes ( como las prostaglandinas ). La oxidación es un proceso mitocondrial que exige la presencia de CARNITINA, cuya síntesis endógena puede ser inadecuada en personas que solo reciben nutrimentos por vía parenteral.

Los ácidos grasos de cadena larga son esenciales para todos los tejidos de los mamíferos, como elementos constitucionales de los lípidos complejos necesarios para la integridad estructural y funcional de las células, así como una fuente importante de energía. En el recién nacido, son esenciales para el desarrollo encefálico.

Los ácidos grasos de cadena larga son transportados en la circulación en dos formas: como ácidos grasos libres fijados a la albúmina y como ácidos grasos triglicéridos dentro de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad.

La captación de ácidos grasos libres por tejidos individuales es; en un grado considerable, función de su concentración en la sangre y velocidad de flujo sanguíneo a través del tejido. Sin embargo, los ácidos grasos triglicéridos están contenidos en la parte central de partículas grandes que no pueden cruzar el endotelio vascular capilar; su retiro de la sangre depende, por tanto de su hidrólisis previa dentro de la luz capilar, reacción que es catalizada por la enzima lipasa de la lipoproteína. ( 5,6 ).

## NUTRICION PARENTERAL Y CARNITINA EN EL RECIEN NACIDO.

### **CARNITINA:**

La carnitina ( butirato de B- hidroxí - gama - trimetil - amonio ), (  $\text{CH}_3 \text{N} \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{COO}$  ) estimula la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga por las mitocondrias.

La actividad de los ácidos grasos de menor peso molecular puede ocurrir en el interior de las mitocondrias, independientemente de la carnitina.

La acetil Co - A de cadena larga no penetra a las mitocondrias, y no es oxigenada si no está presente la Carnitina. Una enzima, la Carnitina - Acil transferasa I, está asociada con el lado exterior de la membrana interna de la mitocondria, y permite que los grupos ácido de la cadena larga penetren las mitocondrias y ganen acceso al sistema de beta - oxidación de las enzimas.

La función de la enzima carnitina - acetil - transferasa es poco conocida pero puede facilitar el transporte de los grupos acetilo al exterior a través de la membrana de la mitocondria intercambiando acetil - carnitina con carnitina, lo que permite que toda la carnitina de la célula sirva para amortiguar todos los grupos acetilos formados en la oxidación de los ácidos grasos.

La limitación de los ácidos grasos y la capacidad oxidativa puede relacionarse con una disminución de acilcarnitina libre en neonatos y niños. ( 4,5 ) .

Durante la gestación la Carnitina es transportada hacia el feto por la placenta con cantidades adecuadas para el soporte metabólico.

La Carnitina es un amonio cuaternario derivado de la Lisina y la metionina, es una sustancia natural del ser humano necesaria para el transporte de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial interviniendo en la beta oxidación y producción de energía; además interviene en el metabolismo glucídico anaerobio.

La carnitina es muy importante; su metabolismo y función ha sido descubierta en años recientes con el reconocimiento de su papel catalítico en el transporte

intramitocondrial de los ácidos grasos. El transporte extramitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga, tales como el ácido palmítico que proceden de la dieta requieren de un sitio de beta-oxidación para introducirse a la matriz mitocondrial; esta acción depende de un enzima la palmitoil-CoA sintetasa. Tales ácidos de cadena larga tienen una limitada habilidad para atravesar la membrana mitocondrial pero esta se ve facilitada por medio de la transferencia carnitina-palmitoil la cual cataliza una transesterificación en cada molécula de CoA que es transferida del palmitoil a la carnitina formando la palmitoil carnitina. Una segunda transesterificación se lleva a cabo con la palmitoil transferasa localizada en el interior de la membrana mitocondrial regenerando palmitoil-CoA para la subsecuente beta-oxidación y liberación de carnitina para la repetición de esta ruta catalítica y sobre el transporte de ácidos grasos.

La carnitina fué aislada del músculo del ganado vacuno en 1905 y Frankel en 1948 evidenció su importancia en el metabolismo al demostrar que era necesaria para el crecimiento de la larva *Tenobrio molitor* y que su ausencia era letal por el acúmulo de grasas.

Ahora las vías de degradación de la carnitina se han identificado y la principal vía de eliminación es la vía urinaria. Hay reabsorción activa renal de carnitina con un umbral de excreción bien definido para regular los niveles plasmáticos. El punto final de la síntesis de carnitina se lleva a cabo en hígado y riñón. La reabsorción de carnitina en el túbulo renal proximal es mayor al 90 % del filtrado de carnitina en concentraciones normales fisiológicas, y la excreción aparentemente de carnitina libre es de 40 mmol/L; ésto con concentraciones normales en plasma ( alrededor de 50 mmol/ L ).

## **CARNITINA EN EL NEONATO:**

El metabolismo de los ácidos grasos es de gran importancia durante el desarrollo fetal y perinatal. Aunque los ácidos grasos no son el principal o la mayor fuente de energía para el feto si son un componente estructural central en el desarrollo celular y son requeridos para depósito de triglicéridos en tejido adiposo.

A los siete meses de gestación, el contenido graso en el humano es de 3.5 % del peso corporal,. Al nacimiento el tejido adiposo de un recién nacido a termino comprende aproximadamente 6 % del peso corporal. Además durante el último trimestre de la gestación hay grandes requerimientos para la lipogénesis y acumulación considerable de lípido en tejido adiposo El mecanismo de transporte de ácidos grasos de la placenta al feto es desconocido, pero se ha sugerido que los ácidos grasos de la placenta pueden ser transportados en fracciones muy pequeñas como acyl-carnitinas.

El recién nacido tiene muy pocas concentraciones de carnitina en comparación con el adulto. La carnitina puede ser detectada en más tejidos desde el nacimiento. Se ha sugerido que la placenta juega un rol importante en el transporte de la carnitina de la madre al feto; y que la sangre fetal así como el líquido amniótico y los niveles de carnitina en ambos, pueden reflejar retención de carnitina por los tejidos fetales.

Los niveles de carnitina pueden ser superiores en cordón umbilical generalmente mayor en arteria umbilical que en la vena.

Los niveles de carnitina varían con la edad y el sexo. Algunos estudios demuestran que la carnitina contenida en su totalidad en la leche materna, incrementa durante la primera semana posparto, después de el primer mes de lactancia los niveles de carnitina disminuyen a comparación de las muestras obtenidas en los primeros días posparto. Se a demostrado que después del destete los niveles de carnitina son regulados al menos en parte por estrógenos y andrógenos.

El neonato tiene una síntesis hepática de apenas un 12% y agota sus reservas de glucosa, por lo que su metabolismo depende de los ácidos grasos, lo cual es

facilitado por la carnitina de ahí su predisposición para la deficiencia; más aún si la madre ha tenido hipocarnitinemia durante su gestación. Diversos estudios han demostrado que se requieren niveles elevados de carnitina hepática para que se lleve a cabo la cetogénesis.

Si bien es cierto que los ácidos grasos y su oxidación no es la principal fuente de energía para el producto los ácidos grasos favorecen la producción de sustrato para la actividad metabólica tanto para el corazón y el riñón durante algunos días de vida.

Al final de la gestación aumenta la transferencia de carnitina materna al feto quien la acumula en los tejidos; hay reportes de una probable participación en la síntesis de surfactante pulmonar, influyendo así en la madurez pulmonar del feto, hecho de gran trascendencia en la medicina obstétrica y perinatal.

El crecimiento en el período neonatal es más rápido que el de cualquier otro grupo de edad, por lo que una inadecuada alimentación puede afectar el crecimiento somático. Por eso la alimentación del neonato de bajo peso y el prematuro plantean desafíos al médico encargado de su atención ya que los esquemas de nutrición adoptados pueden influir de alguna forma en la morbi-mortalidad infantil.

Los requerimientos de carnitina dependen de muchos factores como son la edad, dieta, dependencia de la beta oxidación y condiciones metabólicas como el estrés, actividad incrementada). El balance entre los requerimientos funcionales de carnitina y los déficit son cínicamente significativos. Se reporta que datos clínicos y bioquímicos sugieren que los niveles por debajo del 10-20% de los normales puede producir efectos clínicos significativos, catalogando a la deficiencia de carnitina como primaria y secundaria. ( 5,6 ).

La deficiencia primaria se define como una disminución de el contenido de carnitina intracelular que impide la oxidación de ácidos grasos y no ésta asociada a otras alteraciones sistémica que dependen de la carnitina en los tejidos. Los criterios para esta condición son: 1.- Disminución severa de los niveles de carnitina

en plasma o en los tejidos. 2.- Evidencias de que los bajos niveles de carnitina impiden la oxidación de ácidos grasos. 3.- Que los desórdenes clínicos se corrijan con la administración de carnitina y restauración de los niveles y 4.- Ausencia de defectos primarios en la oxidación de ácidos grasos.

Dependiendo de la distribución en los tejidos el bajo nivel de carnitina puede ser dividido en deficiencia de carnitina muscular o sistémica.

En la forma sistémica hay una profunda reducción de carnitina en plasma y también en los tejidos afectados, y en la muscular, el bajo contenido de carnitina exclusivamente es observado en músculo.

Posibles causas de la deficiencia sistémica de carnitina incluye defectos en la biosíntesis, degradación incrementada y defectos de transporte.

En este caso los pacientes parecen saludables al nacimiento pero posteriormente pueden presentar problemas clínicos como, eventos recurrentes de hipoglucemia, infecciones recurrentes de vías respiratorias, no hay predominio en el sexo.

Hay tres diferentes tipos de presentación clínica como es: miocardiopatía progresiva, encefalopatía hipoglicémica hipocetótica, y miopatía.

Siendo la miocardiopatía la más común clasificándose esta en tres tipos: Miocardiopatía hipertrófica, restrictiva y dilatada. ( 8, 12 ).

Ahora bien el recién nacido puede ser no capaz de llevar a cabo la síntesis sustancial de carnitina y de este modo ser dependiente de fuentes exógenas de carnitina. Hay reportes que revelan que los depósitos de carnitina disminuyen en recién nacidos que reciben nutrición parenteral por más de quince días, mismos que sugieren se introduzca el aporte en las misma con consecuente disminución de consecuencias metabólicas cuando la suplementación ha sido considerada. Estos disturbios metabólicos fueron observados en neonatos prematuros menores de 34 semanas de gestación que requieren de nutrición parenteral por mínimo de 5 a 9 días, mostrando incapacidad para la oxidación de ácidos grasos y cetogénesis relacionada a deficiencia nutricional de carnitina. Esto fué demostrado bajo consideraciones de incremento catabólico inducido por una mala tolerancia a

las grasas. Concluyendo en ese estudio la sugerencia de la suplementación con carnitina en los pacientes prematuros debido a la dificultad de estos pacientes para llevar a cabo la oxidación de ácidos grasos.

Otros autores coinciden en la influencia del papel de la carnitina en el mejor metabolismo de los ácidos grasos en neonatos alimentados parenteralmente con suplemento de carnitina aunque hay diferencias en cuanto a la ganancia de peso en los que en algunos reportes la diferencia no fué muy significativa en comparación del grupo control sin carnitina. ( 13,15 ).

Están bien establecidos los valores normales en plasma por grupos de edad, siendo estos aproximadamente 25 mmol/ L durante la infancia y 54 mmol/L, en la edad adulta considerando niveles menores de 20 mmol/L, como deficientes.

Hay un reporte de suplementación endovenosa 10-30 veces la usual resultando perjudicado el crecimiento en neonatos de muy bajo peso al nacer encontrando que la oxidación de grasas incrementada con consecuente excreción de nitrógeno urinario elevado lo que concluye que la suplementación no debe realizarse con dosis elevadas.

Por otro lado Azuaje y cols, realizan estudios comparativos con dosis de 100mg.k.día en neonatos de muy bajo peso al nacer con un resultado bastante favorable en el desarrollo pondoestatural, además demostrado que la carnitina no presenta efectos adversos a dosis tan altas como 15 grs por día con sugerencia de una dosis oral de 50 mg/k/día, y empleando en los niños con deficiencias establecidas de carnitina dosis de 100mg/k/d.

En otro estudio Bonner y cols coinciden demostrando una mejor tolerancia a la infusión de lípidos con la inclusión de carnitina en la alimentación parenteral de neonatos prematuros, además en este estudio se reporta sin diferencia significativa el incremento ponderal a comparación del grupo control con dosis suplementarias bajas de carnitina. Encontrando que si hubo diferencia en cuanto al peso en los neonatos alimentados con 100 mmol/k/día, el cual fué mayor al incrementar la dosis coincidiendo en que no se presentan efectos adversos con la

administración de carnitina endovenosa.

En conclusión la inmadurez hepática reduce la actividad de la lipoproteinlipasa con una disminución de ácidos grasos libres por el sistema reticuloendotelial, lo que traduce condicionando una hiperlipidemia condicionando un inadecuado desarrollo físico y mental además de una prolongada hospitalización de estos pacientes.

Los hallazgos descritos en las diversas series de estudios sugieren que la suplementación endovenosa con carnitina en la alimentación parenteral condiciona un mayor crecimiento y una mejor utilización de grasas en un grupo numeroso de neonatos de bajo peso al nacimiento por lo que se deduce que se harán más revisiones al respecto. ( 16,18 ).

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Stahl G., Spear M, Clin Perinatol " Administración intravenosa de emulsiones de lípidos a prematuros ". 1995;22:140-152
- 2.- Pscheidl E, Doz P, Hedwing-Geissing M, Winzer C, Richter S, Effects of chemically defined structural lipid emulsions on reticuloendothelial system function and morphology of liver and lung in a continuous low dose endotoxin rat model 1995; 19: 33-44
- 3.- Chris-Anderson D, Heimbürger D, Morgan F, Metabolic complications of total parenteral nutrition: Effects of a support service 1996;20:206-210.
- 4.- Cirugía Pediátrica Ashcraft Holder 2da edic. Ineramericana Mc Graw Cap 2 "Apoyo nutricional" 1990; 20-42.
- 5.- Bioquímica de Harper 12a edic. Manual moderno 1990 212-214.
- 6.- Carter L, LappD, Biosynthesis and metabolism of carnitine J child Neurol 1995;10(suppl):283-287.
- 7.-Broquist H,Borum P, Carnitine Biosynthesis Nutr Res 1982;;4:181-204.
- 8.- WinterS, Szabo-Aczel S, CurryC, Plasma carnitine deficiency AJDC 1987, 141:660-665.
- 9.- Gail A, Cha G, Schiff D Lipid metabolism in the neonate The journal of pediatrics 1978;92:995-997.
- 10.- AzuajeM, KisselevM, Casanova E, "Efectos de la L-carnitina en el desarrollo pondoestatural y psicomotor de neonatos a término de bajo peso Archivos venezolanos de puericultura y pediatría 1995;58(1)::51-56.

- 11.- Winter S, Jue K, Prochazka J, The role in pediatric cardiomyopathy J Child Neurol 1995,10(suppl):2845-2851.
- 12.- Pons R, De Vivo D, Primary and secondary carnitine deficiency syndromes H Child neurol 1995,10(suppl.):288-2824.
- 13.- Borrum P Carnitine in neonatal nutrition J Child Neurol 1995(supl):2825-2831.
- 14.- Smith R, Sachan D, Plattsmier J, plasma canitine in premature infants receiving various nutritional regimes Journal of parenteral and Enteral nutrition 1988;122::37-42.
- 15.- Takahashi M, Sawaguchi S, lipid metabolism in parentally alimented neonates:carnitine blood concentrations fat utilization. Indian J Pediatr 1983,50:161-168.
- 16.- Schmidt-Sommerfeld E, Penn-D, Wolf H Carnitine deficiency in premature infants receving total parenteral nutrition. Effect of l-carnitine supplementation The journal of pediatrics, 1988;102:931-935.
- 17.- Bonner C, De Brie K, LondrigenE, Taylor J Effects of parenteral l-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates The journal of Pediatrics 1995;126:287-292.
- 18.- Helms R, MauerE, Hay W, Cristensen M, Storm Effects of intravenous l-carnitine of growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1990; 14: 448-453.