



11249
**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

I.S.S.S.T.E.

SUBDIVISION GENERAL MEDICA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

*PREVENCION DE COLESTASIS INTRAHEPATICA EN
NEONATOS SOMETIDOS A NUTRICION
PARENTERAL TOTAL
¿ES POSIBLE?*

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. MA. DE LOURDES RAMIREZ BALDERAS



ASESOR DE TESIS:

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

MEXICO. D. F.

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

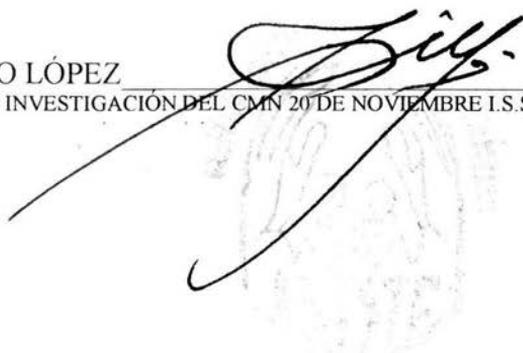
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.T.E



A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a faint circular stamp.

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.T.E. Y ASESOR DE TESIS.



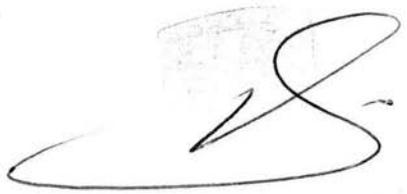
A handwritten signature in black ink, written over a faint circular stamp.

DRA. MA. DE LOURDES RAMIREZ BALDERAS

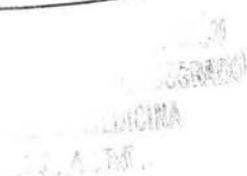
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIZACION EN NEONATOLOGIA.



A handwritten signature in black ink, written over a faint circular stamp.



A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a faint circular stamp.



A faint circular stamp with illegible text, located at the bottom right of the page.

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS por la bondad de dejarme participar de la vida y para la vida, por la oportunidad de obtener mi realización como profesional y a quien pido la gracia de aceptar con paz las contrariedades de la vida, las enfermedades y la misma muerte.

A mis padres por el amor y el apoyo que aún en la distancia siempre me acompañó. Les dedico todo lo que soy.

A mi amado esposo “Gil” y a mi pequeño “Alex” porque sin su apoyo, paciencia y amor mi vida no sería tan plena.

A todos mis maestros por darme la oportunidad de superarme en el área académica y brindarme siempre su apoyo incondicional

TITULO: PREVENCIÓN DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA EN
NEONATOS SOMETIDOS A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL
¿ES POSIBLE?

INVESTIGADORES.

PRINCIPAL: DRA. MA. DE LOURDES RAMÍREZ BALDERAS

ASESOR DE TESIS : DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

SEDE DE LA INVESTIGACIÓN:

AREA DE NEONATOLOGIA
CMN 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E

INDICE

	PAGINAS
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACION	7
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y METODOS	9
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	11
ANALISIS ESTADISTICO	12
RESULTADOS	13
DISCUSIONES	15
CONCLUSIONES	16
TABLAS	17
GRAFICOS	18
BIBLIOGRAFIA	26

PREVENCIÓN DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA EN NEONATOS SOMETIDOS A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL ¿ES POSIBLE?

Introducción: La etiología de la colestasis intrahepática neonatal es multifactorial, incluso la nutrición parenteral total (NPT) es considerada un factor de riesgo para su desarrollo. **Objetivo:** evaluar el efecto de adicionar L-Carnitina de forma temprana en la NPT para la prevención de colestasis intrahepática. **Material y Métodos:** se seleccionaron pacientes que requirieran de NPT y por aleatorización simple se asignaron al grupo I (seis neonatos) sin aporte de L-Carnitina en la NPT y al grupo II (seis neonatos) que recibieron L-Carnitina 20 mg/kg/día adicionada a la NPT. En ambos grupos se determinaron edad gestacional, peso, presencia de factores de riesgo para colestasis y días de ayuno. Al ingreso al estudio, se determinó el aporte máximo de nutrientes en la NPT y se realizaron exámenes de laboratorio al inicio, en el momento de aporte máximo de NPT y a su retiro. **Resultados:** El promedio de la edad gestacional para el grupo I fue de 36.3 semanas y para el grupo II de 37.1 semanas y para el peso fue de 2873 g para el grupo I y de 2658 g para el grupo II. El promedio de días con NPT 16 vs. 15.3 en tanto que los promedios mínimo y máximo de aportación de lípidos fue de 0.8-2.8 g vs. 0.9 a 2.8 g respectivamente. Al comparar el comportamiento de los resultados de laboratorio (bilirubinas totales y sus fracciones, triglicéridos y colesterol) no encontramos diferencias significativas en su comportamiento. Un paciente del grupo II desarrolló colestasis intrahepática durante su estancia. **Conclusión:** No encontramos estadísticamente diferencias como factor protector a la L-Carnitina en pacientes a quienes se les adicionó vs. el grupo de neonatos que no la recibieron.

PALABRAS CLAVE: Colestasis intrahepática, Nutrición Parenteral Total, L-Carnitina, Neonatos.

PREVENTION OF NEONATAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN NEONATES WITH TOTAL PARENTERAL NUTRITION, IS POSSIBLE?

Introduction: The etiology of the intrahepatic cholestasis is complex, even the total parenteral nutrition (TPN) is implicate. **Objective:** to determine the effect of additional L-carnitine in the TPN for prevent intrahepatic cholestasis. **Material and Methods:** Neonates requiring TPN were randomized into group I carnitine treatment 20mg/kg/d (six neonates) without L-Carnitine and control group II (six neonates), carnitine treatment 20 mg/kg/day, in both groups we determinate gestational age, weight, risk factors for cholestasis and fast days on the study. Maximum nutrition delivery and laboratory studies at start, maximum nutrition and retry of the TPN were determinate too. **Results:** for the groups I and II the mean for the age(in weeks) were 36.3 weeks and 37.1 weeks, for the weight 2873 gr. and 2658 gr., TPN days 16 and 15.3, with a minimum and maximum delivery of lipids g/k/d of 0.8 to 2.8 and 0.9 to 2.8 respectively. To compare the behavior of laboratory data (total bilirubin and fractions, triglycerides and cholesterol) we don't observed significant difference in her comportment. Only one neonate in the group II developed cholestasis. **Conclusion:** we don't found statistically difference how protector factor to L-Carnitine in both groups, patients with supplementation vs. the neonates without supplementation.

KEY WORDS: Intrahepatic Cholestasis, Total Parenteral Nutrition, L-Carnitine, Neonates.

INTRODUCCION

La colestasis intrahepática se define como un nivel de bilirrubina conjugada mayor de 1.5 mg/dl, en cuya etiología se involucran mecanismos secretores inmaduros, daño de la membrana del hepatocito canalicular o anomalías anatómicas de los conductos biliares; frecuentemente se asocia con enfermedad hepatocelular o puede deberse a daño hepático como el empleo prolongado de nutrición parenteral total (NPT) en neonatos prematuros. La excreción hepática de aniones orgánicos tales como la bilirrubina depende en parte de los movimientos de ácidos biliares y agua a través de la membrana canalicular, la ictericia se asocia con reducción del flujo biliar o colestasis. (1)

La NPT se ha convertido en un instrumento vital para el apoyo nutricional en pacientes críticamente enfermos que no pueden emplear la vía enteral como en anomalías congénitas del tubo digestivo o en la enterocolitis necrozante. (2) La colestasis asociada a NPT se reportó desde 1971 por Penden y colaboradores, quienes encontraron cirrosis y proliferación prominente de los conductos biliares en la autopsia de un prematuro que recibió NPT hasta su muerte y cursó con colestasis, posteriormente se realizaron múltiples estudios para estimar la frecuencia de colestasis asociada a NPT, el trabajo realizado por Beale se reportó en el 50% de 62 pacientes con peso al nacer < 1000gr, en 18% con pesos de 1000-1500 g. y solo en 7% con pesos de 1500-2000 gr., por lo que se propuso que la prematurez es un factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación, es decir, a menor edad gestacional mayor riesgo de desarrollar colestasis secundaria a NPT, ya sea debida a una función hepática inmadura o bien a un efecto hepatotóxico. (1)

La colestasis usualmente tiene un inicio insidioso y asintomático, y se desarrolla ictericia progresiva y hepatomegalia. La hiperbilirrubinemia en neonatos de muy bajo peso se superpone a la fase de hiperbilirrubinemia no conjuntada fisiológica, esto puede retrasar el reconocimiento de hiperbilirrubinemia conjugada relacionada a la NPT, a menos que se practique vigilancia de ambas fracciones de la bilirrubina en forma semanal. La detección de hiperbilirrubinemia es variable, encontrada en las semanas 1 a 4 de uso de NPT, la primer anomalía bioquímica detectable es un incremento en las concentraciones de ácidos biliares primarios en el suero (coliglicina) de 4 a 14 días antes del incremento en la bilirrubina conjugada, las transaminasas del suero suelen ser normales tempranamente en el curso de la colestasis

relacionada con NPT y solo se incrementan después de varias semanas del incremento de ésta, indicando daño hepatocelular. La fosfatasa alcalina se encuentra en la membrana canalicular del hepatocito y su incremento indica enfermedad obstructiva hepática, sin embargo no es muy útil en el periodo neonatal debido a que se encuentra elevada durante el periodo de crecimiento. La gamapeptidiltransferasa no es un indicador específico de enfermedad hepática mientras que la 5-nucleotidasa puede emplearse como marcador de daño hepático.

La fisiopatogenia de la colestasis relacionada a NPT es multifactorial, donde podemos incluir: [1]. *Inmadurez hepática*. Varios estudios han mostrado la presencia de inmadurez de la circulación enterohepática en el neonato, la fuerza principal que impulsa al flujo biliar es la secreción de ácidos biliares. [2]. *Falta de estimulación enteral*: Varios estudios han mostrado que la falta de estimulación enteral altera el grado de producción hormonal gastrointestinal del neonato dentro de los primeros 7 a 10 días de inicio de la NPT, después de la alimentación oral hay descargas de motilina, secretina, gastrina y glucagon además del papel que tiene en la motilidad gastrointestinal, es importante porque estimula el flujo biliar a través de la estimulación de la captación de ácidos biliares. [3]. *Papel de los nutrientes*: Desde hace varios años se asocia la colestasis con la sobrecarga calórica dependiente de carbohidratos y proteínas, esto se ha comprobado en diversos modelos experimentales en animales. (2)

[4]. *Deficiencia de nutrientes*: La colestasis puede ser causada por la deficiencia de algunos aminoácidos, debido a la inmadurez de vías metabólicas, ciertos nutrientes son esenciales para los neonatos, dentro de ellos la taurina, la colina y la carnitina. La taurina es un aminoácido (AA) esencial, es un sustrato importante para la conjugación de ácidos biliares ya que en el neonato los ácidos biliares se conjugan en su mayoría con éste, a diferencia del adulto que lo hace con la glicina. [5]. *Infección intraluminal o sistémica*: por medio de colangitis ascendente, endotoxemia portal o sistémica. En estudios experimentales en ratas se ha mostrado que las endotoxinas constituidas por lipopolisacáridos (LPS) de gérmenes gram negativos y positivos, y los peptidoglucanos de estos últimos, promueven la liberación de factor de necrosis tumoral y de interleucina 1 de las células de Kupffer causando inflamación y fibrosis hepática. [6]. *Toxicidad por NPT*: desde un inicio se propuso la teoría de toxicidad per se de la NPT. (2,3)

Dentro de las modalidades de tratamiento para esta entidad se han propuesto medidas generales como el inicio temprano de la vía enteral, prevención de sepsis y administración intermitente de NPT, así como fármacos incluyendo colecistoquinina que tiene el potencial para restaurar la integridad de la circulación enterohepática, previene la reducción del vaciamiento de las vías biliares asociada con NPT, pero no mejora la secreción de los ácidos biliares. El uso de ácido ursodesoxicólico, encontrado en el 1 a 5% de la bilis, menos tóxico que el ácido quenodesoxicólico y que el ácido cólico por sus propiedades hidrofílicas, con lo cual mantiene la integridad de membranas celulares, además de poseer un efecto citoprotector. Se sugiere que este ácido altera la circulación enterohepática al disminuir la absorción de los ácidos biliares primarios y por eso incrementa la habilidad intrínseca de los hepatocitos para excretar ácidos biliares.

El efecto protector del ácido Ursodesoxicólico contra la disfunción hepática se ha demostrado en cerdos que reciben NPT, por incremento de la actividad de la ATPasa de las membranas de los sinusoides biliares indicando aumento de la excreción de los ácidos biliares con normalización del flujo biliar basal estimulado la disminución de los niveles de bilirrubinas y la salida total de ácidos biliares, su efecto exitoso puede deberse a su uso profiláctico. (2)

La carnitina tiene un papel biológico fundamental como un transportador de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial y en la formación de cuerpos cetónicos, aunque la carnitina es sintetizada por el cuerpo normalmente, en ciertas circunstancias como la NPT o hemodiálisis se requiere un aporte suplementario. Diversas consideraciones sugieren que la carnitina es un verdadero nutriente esencial en la infancia y en otras situaciones donde los requerimientos energéticos son altos como el embarazo y lactancia también tiene múltiples funciones fisiológicas en las principales vías metabólicas que son esenciales para el crecimiento y desarrollo. (4)

Los recién nacidos dependen de los lípidos para la producción de energía y la oxidación de los ácidos grasos requiere el cofactor L-Carnitina; el niño pretérmino nace con reservas limitadas de carnitina, durante la NPT las concentraciones plasmáticas y tisulares de la carnitina disminuyen indicando que las tasas de biosíntesis de carnitina son inadecuadas. La habilidad del prematuro para oxidar ácidos grasos está relacionada al estatus de la carnitina. (4, 5)

Varios estudios sugieren una mejoría de la oxidación de ácidos grasos si la NPT es suplementada con L-Carnitina y el balance nitrogenado puede mejorar pero esto requiere de confirmación. (4)

Los recién nacidos prematuros así como los neonatos críticamente enfermos tienen reservas de ácidos grasos limitados y frecuentemente requieren nutrición parenteral por periodos extensos. La nutrición parenteral incluye emulsiones de lípidos y ácidos grasos esenciales para aportar calorías para el crecimiento. La Carnitina facilita el transporte de ácidos grasos a través de la membrana interna de la mitocondria por medio de sistema de enzima aciltransferasa que es requerido en el metabolismo de los ácidos grasos. Los neonatos tienen limitada la capacidad oxidativa de los ácidos grasos libres, lo cual puede relacionarse a los bajos niveles de acilcarnitina y Carnitina libre. La Carnitina es sintetizada en el humano en el hígado y riñón a partir de aminoácidos esenciales lisina y metionina. Estudios previos han mostrado que los neonatos que reciben nutrición parenteral sin Carnitina son incapaces de sintetizarla en suficiente cantidad para mantener concentraciones plasmáticas adecuadas a pesar de la presencia de estos aminoácidos en la nutrición parenteral. Por lo tanto los neonatos raramente pueden, sin aporte adecuado de Carnitina mantener reservas de ésta en forma adecuada. (1)

Si la carnitina es un nutriente esencial, la mayoría de neonatos con NPT en los Estados Unidos no reciben un soporte nutricional adecuado. Los neonatos alimentados al seno materno o que reciben fórmulas comerciales mantienen sus niveles de carnitina, no así en los que reciben NPT no suplementada con ésta por lo que se recomienda suplementar con L-Carnitina a todos los neonatos que se encuentren recibiendo NPT por más de 2 semanas. (6).

Se ha demostrado que el uso de L-Carnitina suplementaria en la NPT mejora la utilización de los lípidos a través de estimular la oxidación de ácidos grasos demostrándose que con esto el uso de la L-Carnitina mejora de modo positivo los niveles de beta hidroxibutirato y negativamente los niveles de ácidos grasos libres, lo que indica una utilización de ácidos grasos. (7, 8,10)

La depleción de reservas en los tejidos de Carnitina ha sido reportada en neonatos que reciben nutrición parenteral desprovista de Carnitina por un mínimo de 15 días. Estudios que evalúan el suplemento de Carnitina en varios campos han mostrado diversos resultados en el metabolismo de las grasas. Algunos han reportado un incremento en la cetogénesis, mientras que otros no han demostrado efectos.

El suplemento con Carnitina ha sido asociado con un modesto incremento en el crecimiento y un mejor balance nitrogenado posiblemente por una mejoría en la capacidad del neonato para utilizar energía de los ácidos grasos exógenos (7, 9, 11, 12)

Recientes estudios han reportado que la colestasis relacionada con NPT se desarrolla con mayor frecuencia en los neonatos con menor peso, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, otros factores de riesgo son la sepsis por la formación de endotoxinas hepatotóxicas, los eventos hipóxicos que pueden provocar daño canalicular biliar o la cirugía abdominal, incrementándose el riesgo de colestasis por el número de eventos quirúrgicos ya sea por el estrés quirúrgico per se o por la administración repetitiva de anestésicos. (13-14)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con lo expuesto anteriormente los autores de este trabajo nos preguntamos:

¿Se puede prevenir la colestasis intrahepática neonatal asociada a nutrición parenteral total con el uso de L-Carnitina?

JUSTIFICACION

En el CMN 20 DE NOVIEMBRE en el área de neonatología se encontró una prevalencia de 10 casos de colestasis intrahepática durante el periodo de julio del 2001 a julio del 2002, teniendo el antecedente todos los casos de haber recibido nutrición parenteral de ahí la importancia de este estudio que radica en administrar L-carnitina desde el inicio del manejo con nutrición parenteral a dosis de 20 mg/kg/día para valorar su papel como profiláctico en la colestasis intrahepática.

OBJETIVOS

GENERAL:

Evaluar si la administración temprana de L-carnitina a dosis de 20mg/kg/día previene la colestasis intrahepática en neonatos sometidos a nutrición parenteral total.

ESPECIFICOS:

Valorar el efecto del uso de L-Carnitina a dosis de 20 mg/kg/día de forma temprana en la NPT sobre el riesgo de colestasis neonatal intrahepática en comparación con pacientes sin aporte de L-Carnitina durante el manejo con NPT.

Valorar si existe correlación entre las pruebas de función hepática y la administración de L-Carnitina en forma temprana y a dosis de 20 mg/kg/día en pacientes manejados con NPT.

Valorar si existe correlación en las pruebas de función hepática y la falta de administración de L-Carnitina en pacientes con apoyo de NPT.

Valorar si existe variación en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol durante la administración de NPT tanto en pacientes sin aporte de L-Carnitina y pacientes con aporte de la misma en forma temprana y a dosis ya establecidos.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO

Neonatos que requirieron NPT en la unida de cuidados intensivos neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del 01marzo al 30 agosto del 2002

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron a todos los neonatos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales en el periodo de 01-marzo-2002 al 30 de agosto 2002 que requirieron apoyo con nutrición parenteral total (NPT)

DISEÑO

Prospectivo, longitudinal, comparativo, abierto.

CRITERIOS DE INCLUSION

Recién nacidos con edad gestacional de 27 a 41 semanas de gestación.

Todos los neonatos que por su patología de base no pudieron ser alimentados por vía enteral y por lo tanto para nutrirlos se requirió la nutrición parenteral total.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes referidos de otra unidad hospitalaria que ya cuenten con manejo con NPT.

Pacientes referidos de otra unidad hospitalaria con diagnóstico de colestasis intrahepática.

Pacientes con nutrición parenteral total y vía oral de inicio simultáneo

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes en quienes no se haya administrado L-Carnitina por falta del mismo.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo el estudio, asignando por aleatorización simple, seleccionando a aquellos recién nacidos que ingresaron al servicio de cuidados intensivos neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del periodo comprendido del 01 marzo al 31 de agosto del 2002 y que requirieron de NPT de la siguiente forma:

La población en estudio se distribuyó en dos grupos: Grupo I (tratado con nutrición parenteral sin L-Carnitina), Grupo II (tratado con nutrición parenteral total adicionada con L-Carnitina a dosis de 20 mg/kg/día desde el inicio hasta el término de la misma).

Se registraron al ingreso: sexo, peso (en gramos), semanas de edad gestacional (establecida por valoración de Capurro al momento del nacimiento), Apgar (evaluada a los minutos 1 y 5, con una escala de 0 a 10), días de administración de NPT, días de ayuno, evidencia de sepsis durante su estancia hospitalaria, intervenciones quirúrgicas, exposición a anestésicos, analgésicos y transfusiones.

Se hicieron determinaciones basales de bilirrubina indirecta, bilirrubina directa y bilirrubina total, AST, ALT, Colesterol total, triglicéridos, y fosfatasa alcalina, estos mismos exámenes se determinaron cuando la nutrición parenteral total alcanzó su aporte máximo de nutrientes (carbohidratos, aminoácidos y lípidos) y al retiro de la nutrición parenteral total.

ANALISIS ESTADISTICO

Se empleó estadística descriptiva; se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de los datos.

Se utilizó análisis de varianza por ANOVA para comparaciones entre los grupos.

Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

RESULTADOS

De acuerdo a los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales durante el periodo que comprende del 1º de marzo al 31 de agosto del 2002, se seleccionaron aquellos que habían recibido nutrición parenteral total (12 pacientes) asignándose por aleatorización simple la administración o no de L-Carnitina desde el inicio del apoyo nutricional parenteral.

El primer grupo se conformó por 6 pacientes a los cuales no se les administró L-Carnitina durante el uso de nutrición parenteral total, constituido por 2 mujeres y 4 hombres, con una edad gestacional promedio de 36.3 sdg (rangos 32-40 sdg), el peso promedio del grupo fue de 2873 gr. (rangos 1900-3900 gr.), los cuales recibieron en promedio 16 días de NPT (rangos 6-27 días), el aporte máximo de carbohidratos fue en promedio de 14 g/kg/día (rango 12-16g/kg/día) y el aporte mínimo fue de 7.5 g/kg/día en promedio (rango 6-10 g/kg/día), el aporte de lípidos máximo en promedio fue de 2.8 g/kg/día (rango 2.5-3 g/kg/día) y el aporte mínimo de lípidos en promedio fue de 0.8 g/kg/día (rango de 0.5-1 g/kg/día), en relación al aporte de aminoácidos estos fueron manejados al 10% con un aporte máximo de 2.8 g/kg/día en promedio (rango 2.5-3.5 g/kg/día) y el aporte mínimo proteico fue de 0.9 g/kg/día (rango 0.5-1 g/kg/día), todos los pacientes desde su ingreso fueron mantenidos en ayuno en un promedio de 11.1 días (rango 7 a 17 días), 5 pacientes desarrollaron sepsis durante su estancia intrahospitalaria, en este grupo fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por diferentes patologías (malformaciones intestinales, cardiopatías congénitas) 3 pacientes, así como recibieron anestésicos, relajantes musculares y analgésicos un total de 6 pacientes siendo los más comunes el fentanyl, midazolam, vecuronio y nalbufina. Se realizaron transfusiones en 4 pacientes. Se diagnosticaron eventos de hipoxia al nacimiento y durante su estancia intrahospitalaria en 3 pacientes.

El segundo grupo se conformó por 6 pacientes a los cuales se les administró L-Carnitina 20 mg/kg/día desde el inicio del uso de nutrición parenteral total, constituido por 4 mujeres y 2 hombres, con una edad gestacional promedio de 37.1 sdg (rangos 32.4-39.5 sdg), el peso promedio del grupo fue de 2658 gr. (rangos 1400-3650 gr.), los cuales recibieron en promedio 15.3 días de NPT (rangos 5-32 días), el aporte máximo de carbohidratos fue en promedio de

14.3 g/kg/día (rango 12-16g/kg/día) y el aporte mínimo fue de 7.6 g/kg/día en promedio (rango 6-10 g/kg/día), el aporte máximo de lípidos en promedio fue de 2.8 g/kg/día (rango 2-3.5g/kg/día) y el aporte mínimo de lípidos en promedio fue de 0.9 g/kg/día (rango de 0.5-1 g/kg/día), en relación al aporte de aminoácidos estos fueron manejados al 10% con un aporte máximo de 2.9 g/kg/día en promedio (rango 2.5-3.5 g/kg/día) y el aporte mínimo proteico fue de 1 g/kg/día (rango 1 g/kg/día), todos los pacientes desde su ingreso fueron mantenidos en ayuno en un promedio de 12.8 días (rango 4 a 41 días), 4 pacientes desarrollaron sepsis durante su estancia intrahospitalaria, en este grupo fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por diferentes patologías (malformaciones intestinales, cardiopatías congénitas) 4 pacientes, recibieron anestésicos, relajantes musculares y analgésicos un total de 5 pacientes siendo los más comunes el fentanyl, midazolam, vecuronio y nalbufina.

Se realizaron transfusiones en 5 pacientes. Se diagnosticaron eventos de hipoxia al nacimiento y durante su estancia intrahospitalaria en 2 pacientes.

Se realizaron determinaciones de laboratorio, la primera basal al inicio de la nutrición parenteral, la segunda cuando alcanzaban su pico máximo en el aporte de nutrientes de la NPT y la tercera al retiro de la misma. Los resultados obtenidos en ambos grupos, son en promedio (con rangos entre paréntesis) para cada una de las tres determinaciones las que se presentan en las tablas I y II y en las gráficas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

DISCUSION

Como se sabe, la Carnitina juega un papel clave en la oxidación de los ácidos grasos, sin embargo la mayoría de las soluciones de nutrición parenteral carecen de ésta, además de que la síntesis endógena de Carnitina por parte del recién nacido es insuficiente, lo que le predispone a la evolución hacia una colestasis intrahepática.

En el análisis de las variables en el grupo en el que se empleo L-Carnitina no se encontraron modificaciones en el perfil de laboratorio, ya que estos se mantuvieron dentro de rangos normales durante todo el tiempo en el cual se administró la L-Carnitina. Además ningún neonato desarrollo colestasis intrahepática.

En el grupo control si bien un neonato desarrolló colestasis intrahepática, al realizar el análisis de multivarianza no se encontró una p significativa comparada con el grupo que empleo Carnitina.

Al analizar el perfil de colesterol y triglicéridos en ambos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor del empleo de la L-Carnitina, tampoco se encontró que influyera el contenido calórico y la composición de la NPT para evitar ó favorecer el desarrollo de colestasis.

Aún cuando la L-Carnitina no protege se debe continuar adicionando por la deficiencia con la que cursan estos pacientes.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio el adicionar L-Carnitina a la NPT no logró demostrar un efecto hepatoprotector.

2. Dado que la colestasis intrahepática tiene una etiología multifactorial es probable que el paciente del grupo II que presentó colestasis se haya debido a las complicaciones que presentó durante su estancia (32 días)

3. Se requiere ampliar la muestra y estratificar a la población en estudio de acuerdo al protocolo original, con la finalidad de llegar a conclusiones más seguras.

RESULTADOS DE LABORATORIO DEL GRUPO CON L-CARNITINA

PARAMETRO	BASAL	MAXIMO APORTE	RETIRO DE NPT	VALOR DE p
B. INDIRECTA	3.53(0.5-7)	1.60(0.1-5.8)	4.45(0.4-12.9)	0.46
B. DIRECTA	0.25(0.2-0.4)	0.26(0.2-0.4)	3.26(0.1-18.29)	0.45
B.TOTAL	3.61(0.70-7.2)	4.57(0.2-6.1)	7.71(0.5-31.1)	0.42
TRIGLICERIDOS	100.5(26-213)	116(56-87)	126.5(49-218)	0.41
COLESTEROL	556(61-119)	154.66(95-194)	142.8(114-187)	0.015
AST	42(7-147)	26.8(12-45)	54.5(16-204)	0.77
ALT	36.83(8-86)	67.33(8-325)	26.16(9-6.7)	0.96
F. ALCALINA	117.1(74-212)	185.8(40-500)	178.8(76-267)	0.2

TAB. 1

VALORES PROMEDIOS,RANGOS EN PARENTESIS

RESULTADOS DE LABORATORIO DEL GRUPO SIN L-CARNITINA

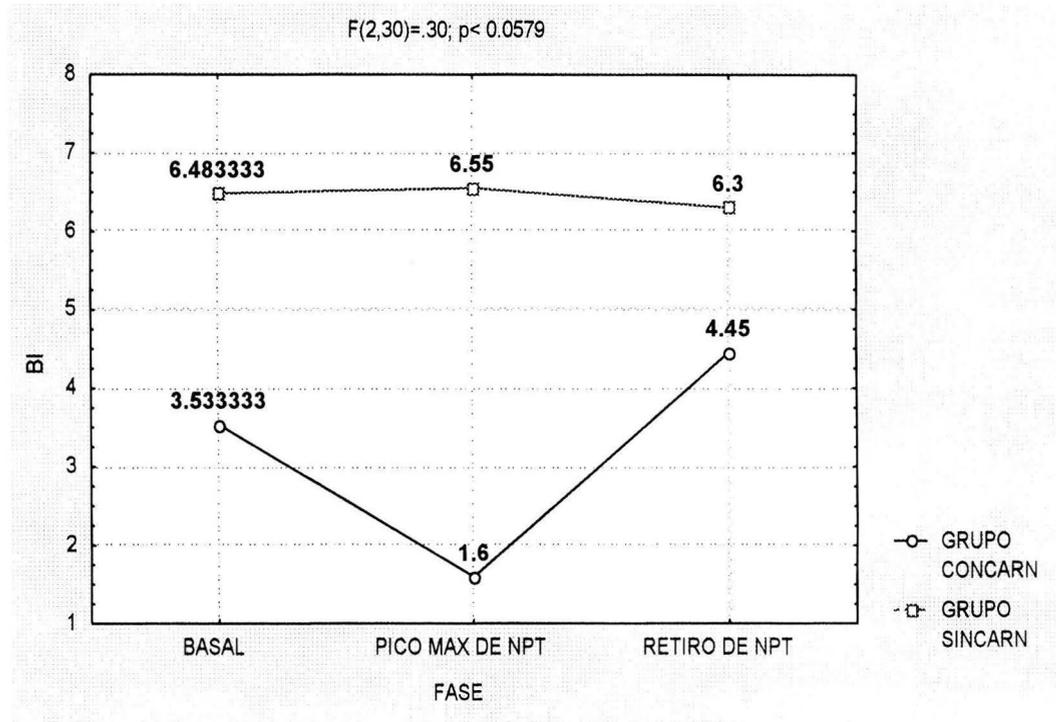
PARAMETRO	BASAL	MAXIMO APORTE	RETIRO DE NPT	VALOR DE p
B. INDIRECTA	6.48(0.3-13.2)	6.55(0.3-13)	6.3(0.3-13)	0.83
B. DIRECTA	0.36(0.2-1.0)	0.71(0.2-1.3)	0.77(0.1-2.4)	0.4
B.TOTAL	6.75(0.5-13.5)	7.26(0.8-13.3)	7.06(0.4-14.4)	0.97
TRIGLICERIDOS	52.6(27-91)	92.1(42-148)	90.1(34-235)	0.16
COLESTEROL	165.5(112-235)	154.1(118-197)	150.8(103-285)	0.55
AST	34.8(13-76)	49(5-136)	33.3(6-67)	0.93
ALT	24.8(6-67)	38(7-67)	27.3(13-71)	0.35
F. ALCALINA	177.6(114-373)	337.3(86-782)	278.8(72-632)	0.71

TAB 2

VALORES PROMEDIOS,RANGOS EN PARENTESIS

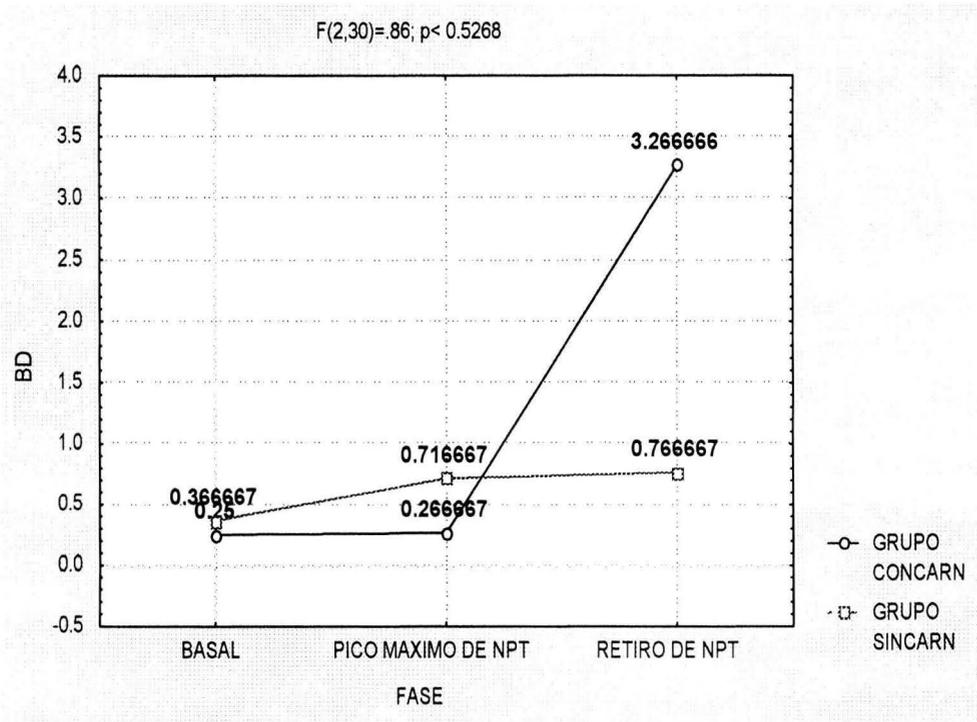
GRAFICA 1

Comparación de niveles promedio de bilirrubina indirecta en las tres determinaciones



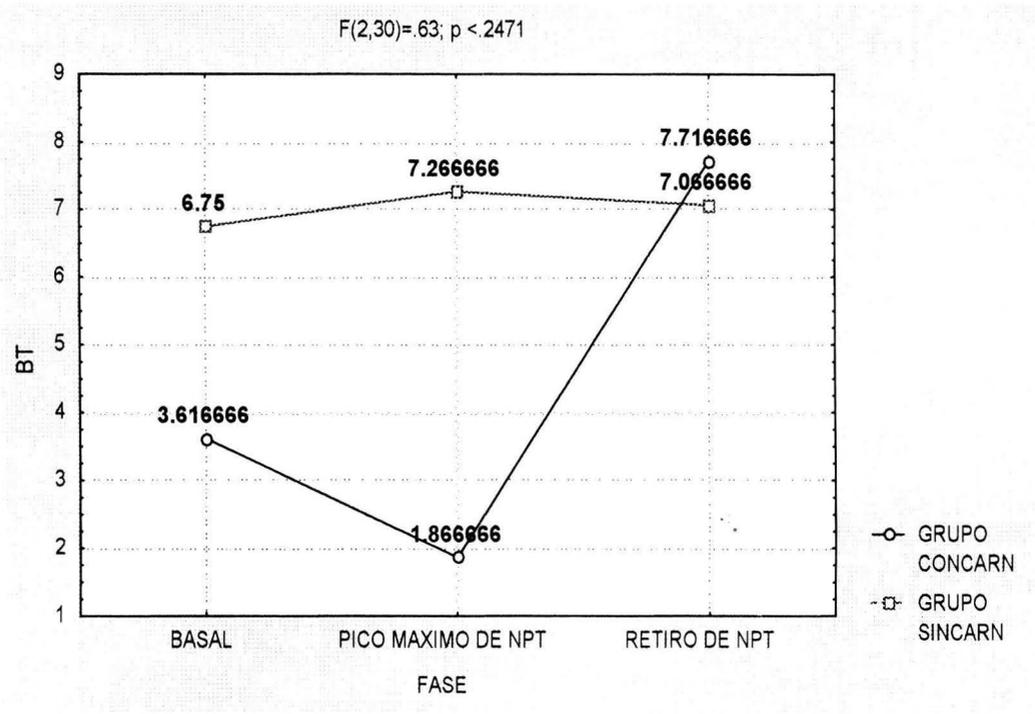
GRAFICA 2

Comparación de niveles promedio de bilirrubina directa en las tres determinaciones



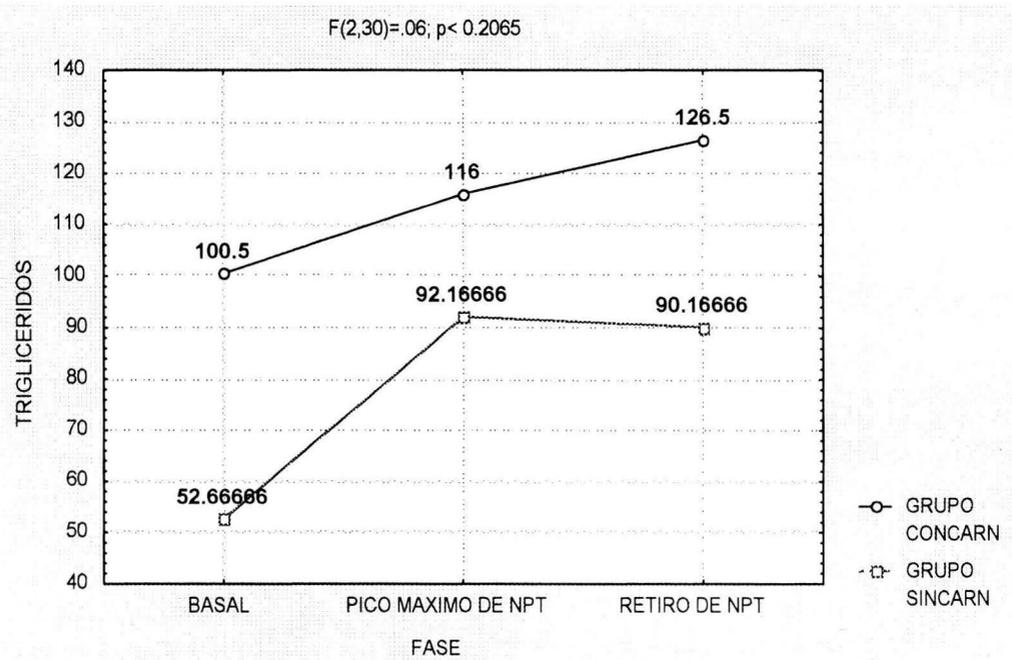
GRAFICA 3

Comparación de niveles promedio de bilirrubina total en las tres determinaciones



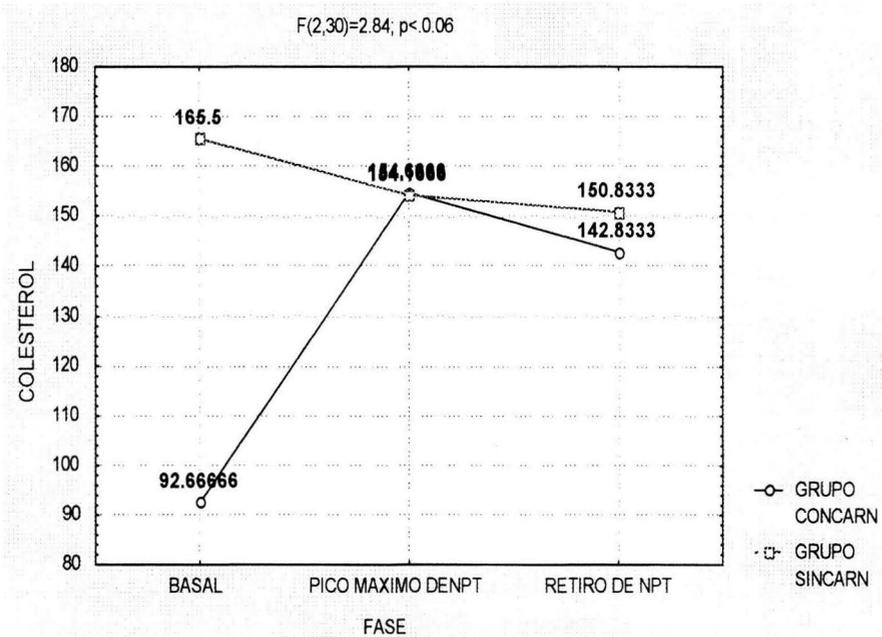
GRAFICA 4

Comparación de niveles promedio de triglicéridos en las tres determinaciones



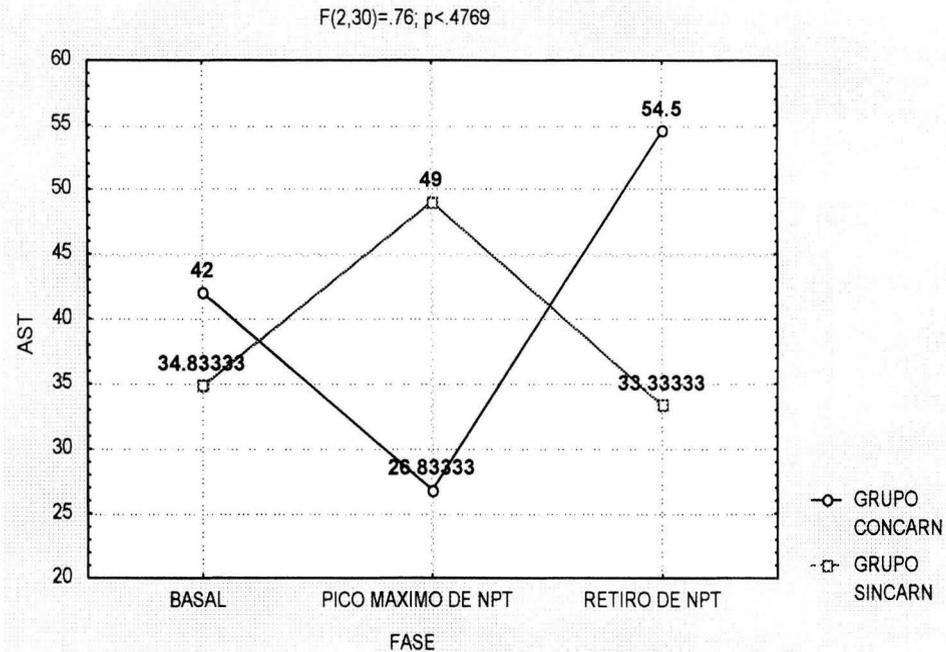
GRAFICA 5

Comparación de niveles promedio de colesterol en las tres determinaciones



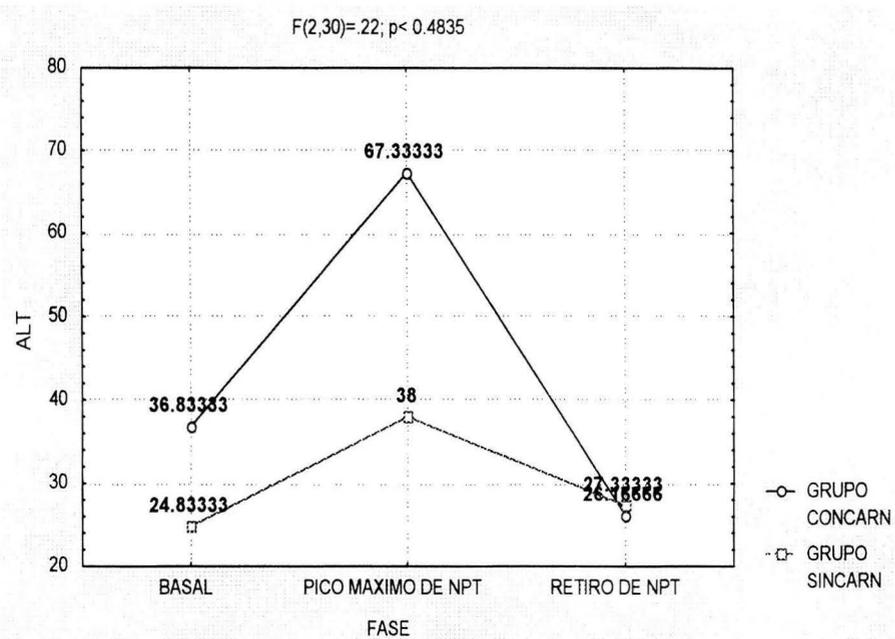
GRAFICA 6

Comparación de niveles promedio de Aspartato Aminotransferasa en las tres determinaciones



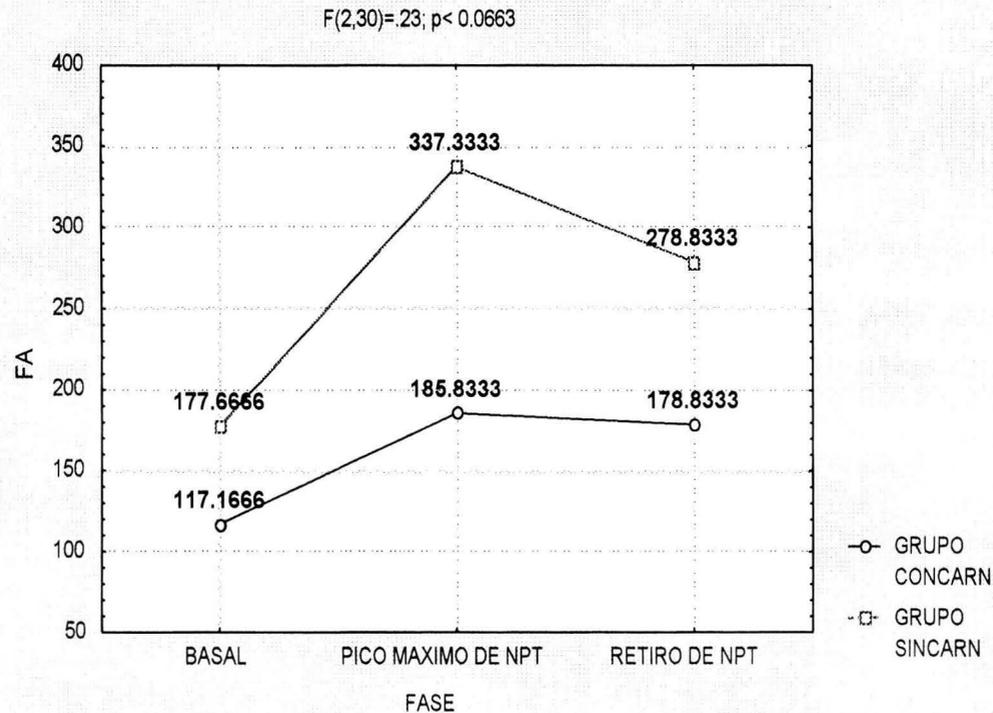
GRAFICA 7

Comparación de niveles promedio de Alanino Aminotransferasa en las tres determinaciones



GRAFICA 8

Comparación de niveles promedio de fosfatasa alcalina en las tres determinaciones



BIBLIOGRAFIA

1. Farell MK y Balistreri WF. Nutrición parenteral y disfunción hepatobiliar. *Clínicas de Perinatología*. 1986; (1):207-224
2. Merit RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5:9-22
3. Giovannini M, Agostoni C, Salari PC. Is Carnitine essential in children ? *J Int Med Res*. 1991; 19(2):88-102
4. Scaglia F, Longo N. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Seminars in Perinatology*. 1999; 23(2):152-161
5. Bonner CM, DeBrie KL, Hug G y cols. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates. *J Pediatr*. 1995; 126(2):287-294
6. Tibboel D, Delemarre FM, y cols. Carnitine deficiency in surgical neonates receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg*. 1990; 25(4):418-421
7. Helms RA, Mauer EC, Hay WW Jr, Christensen ML, y cols. Effect of intravenous L-Carnitine on growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates. *JPEN*. 1990; 14(5):448-453
8. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000
9. Schmidt-Sommerfeld E. Carnitine and total parenteral nutrition of the neonate. *Biol Neonate*. 1990; 58 S1: 81-88
10. Borum PR. Carnitine in neonatal nutrition. *J. Child Neurol*. 1995; S2:25-31

11. Shortland GJ, Walter JH, Stroud C y cols. Randomised controlled trial of L Carnitine as a nutritional supplement in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1998; 78:185-188
12. Magnusson G, Boberg M, Cederblad G, Meurling S. Plasma and tissue levels of lipids, fatty acids and plasma carnitine in neonates receiving a new fat emulsion. *Acta Paediatr*. 1997; 86(6):638-644
13. Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Curr Opin Paediatr*. 1997; 9(3):270-275
14. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr*. 2001; 90(1): 88-92
15. Angsten G, Boberg M, Cederblad G, Meurling S, Stiernstrom H. Metabolic effects in neonates receiving intravenous medium chain triglycerides. *Acta Paediatr*. 2002; 91(2): 188-197