

11249



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA**

**UTILIDAD DE LA L-CARNITINA SOBRE LA
PREVENCIÓN DE COLESTASIS ASOCIADA
A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN
NEONATOS PREMATUROS DE 750 g A 1500 g
(ESTUDIO PILOTO)**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**P R E S E N T A :
DR. CRISTÓBAL RAMÍREZ MACÍAS**

**PROFESOR TITULAR:
DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO**

MEXICO, DF.



2004



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

UTILIDAD DE LA L-CARNITINA SOBRE LA PREVENCIÓN DE COLESTASIS ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN NEONATOS PREMATUROS CON PESO AL NACIMIENTO DE 750 g A 1500 g (ESTUDIO PILOTO)

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DR RUBÉN BOLAÑOS ANCONA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DIRECCION DE ENSEÑANZA



DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA
SUBDIRECTOR DE NEONATOLOGÍA
Y PROFESOR TITULAR



DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO
TUTOR

INDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	
1.1 Antecedentes	5
1.2 Planteamiento del problema	8
1.3 Objetivos e Hipótesis	9
1.4 Justificación	10
2. Material y métodos	
2.1 Descripción del estudio	11
2.2 Metodología	12
2.3 Criterios de inclusión y exclusión	14
2.4 Variables en estudio	15
3. Resultados	17
4. Discusión	18
5. Conclusiones	19
6. Bibliografía	20
7. Anexos.	21

RESUMEN

Se valora la utilidad de la L-Carnitina en la prevención de colestasis asociada a nutrición parenteral total en neonatos prematuros con peso al nacimiento de 750 g a 1500 g.

Se enrolaron 22 pacientes nacidos en el INPer y se formaron dos grupos asignados de forma aleatoria y ciega, el grupo I (n=10) recibió L-Carnitina y el grupo II (n=12) fue el grupo control. Los neonatos participantes iniciaron alimentación parenteral con parámetros similares a las 24 horas de vida.

Se registraron variables demográficas y posibles variables confusoras como hipoxia neonatal, sepsis, días de ayuno y administración de medicamentos hepatotóxicos. Antes de iniciar la Nutrición Parenteral y de forma semanal se tomaron pruebas de función hepática, ferritina sérica, hematocrito y electrolitos séricos, además se determinó el peso, la velocidad media de crecimiento, la longitud supina y el perímetro cefálico mientras se mantuviera aporte con nutrición parenteral.

No hubo diferencia significativa en edad gestacional, peso, longitud supina, perímetro cefálico, índice ponderal, distribución de sexo o edad al ingreso. En el grupo experimento hubo un caso de colestasis y en el grupo control dos, sin embargo por el tamaño de la muestra no hubo diferencia significativa. La ferritina sérica y algunas enzimas hepáticas estuvieron significativamente más elevadas en el grupo control y la pérdida ponderal en la semana inicial fue menor en el grupo experimento y la ganancia ponderal en las semanas siguientes fue significativamente mayor la velocidad media de crecimiento en el grupo experimento. El resto de las determinaciones semanales no tuvo diferencia significativa.

La L-Carnitina constituye una alternativa para la prevención de colestasis neonatal y parece mejorar las pruebas de función hepática y los niveles de ferritina, además evita la excesiva pérdida ponderal inicial y mejora la velocidad media de crecimiento en las semanas siguientes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS:

La L-Carnitina (ácido 3-hidroxi, 4-N-trimetilaminobutírico), es un aminoácido cuaternario sintetizado en el riñón y el hígado humano a partir de los aminoácidos esenciales lisina y metionina,³ este proceso de síntesis es inversamente proporcional a la edad gestacional del paciente, lo que significa que mientras más prematuro es, menor cantidad de L-Carnitina podrá sintetizar.^{1,2} El prematuro durante el periodo agudo de la enfermedad, por lo general se encuentra en ayuno recibiendo NPT, carente de L-Carnitina debido a que los preparados comerciales no la contienen.⁴

Se ha reportado varios hallazgos recientes que nos llevan a concluir que la L-Carnitina tiene varias funciones que pueden favorecer al neonato pretermino, uno de ellos es el hecho de que con pequeñas cantidades de suplementación con L-Carnitina en lactantes, se puede obtener un balance nitrogenado positivo⁵. Otro punto a mencionar es que se ha observado que las demandas energéticas en los prematuros se encuentran incrementadas en las etapas de crecimiento rápido, por lo que no es de extrañar que los neonatos con NPT y en ayuno, sin suplementación de L-Carnitina, tengan sus reservas depletadas antes de las 2 semanas. Los efectos clínicos de la deficiencia de L-Carnitina en neonatos se asocia a déficit del crecimiento y desarrollo, encefalopatías, hipotonía muscular, infecciones recurrentes, miocardiopatías. Por otro lado, los neonatos con administración prolongada de nutrición parenteral sin suplementación de L-Carnitina, pueden presentar un incremento de los niveles séricos de ácidos grasos así como descenso en la velocidad del incremento ponderal por déficit de producción de energía y déficit de aprovechamiento de nutrientes lipídicos.^{3,4}

Otras funciones atribuidas a la L-Carnitina es la oxidación de los ácidos de cadena larga en los peroxisomas y músculo, oxidación de los ácidos grasos de cadena media a nivel hepático y la remoción de la acumulación del grupo acilo para evitar niveles tóxicos de este radical.

Considerando el objetivo propuesto, se han encontrado reportes acerca de la utilidad de la L-Carnitina a nivel hepático, como ya se mencionó este aminoácido se produce y actúa a nivel hepático, donde se requiere para el transporte de los ácidos grasos activados dentro de la matriz de la mitocondria del hepatocito y de los tejidos para su subsiguiente oxidación. Cuando existe deficiencia de L-Carnitina, se reduce la oxidación de los ácidos grasos y estos son desviados para formarse en triglicéridos particularmente en el hígado.⁸

Todos los recién nacidos que ameritan terapia intensiva, se encuentran bajo NPT, existen reportes de que los pacientes que reciben NPT pueden desarrollar infiltración grasa hepática, manifestándose como colestasis.⁹

El término colestasis es la reducción del flujo biliar, que se encuentra presente en diversos trastornos del hígado y vías biliares, y operacionalmente se define como la presencia de bilirrubina directa en concentraciones mayores al 20% del total de bilirrubinas o una concentración de bilirrubina directa mayor de 2 mg/dl.^{5,6}

Fisiológicamente el término "colestasis" se refiere a la reducción del flujo biliar, ésta reducción del flujo biliar puede estar causada por obstrucción extrahepática o bien por daño hepatocelular. La inmadurez del sistema secretor hepatobiliar, puede ser un factor para el desarrollo de la colestasis en neonatos prematuros, aunado a los eventos que rodean la fisiología de colestasis, está el uso incrementado de la NPT,⁷ la cual provoca la supresión del flujo biliar al quedar el paciente en ayuno, favoreciendo la estasis biliar hepática, desarrollándose colestasis.

Estudios en animales han reportado una reducción de la biosíntesis de la L-Carnitina, secundaria a cirrosis biliar, provocada en ratas al ligar el conducto biliar para suprimir el flujo biliar por 4 semanas (n=5) y (n=4) ratas control(sin ligar el conducto). Ambos grupos recibieron nutrición parenteral. A las 4 semanas se les midió la biosíntesis de L-Carnitina y sus precursores. Encontrando que la biosíntesis de L-Carnitina estuvo significativamente más disminuida en las ratas a quienes se les provocó cirrosis hepática con conducto ligado (0.45 ± 0.19 VS 0.93 ± 0.08 $\mu\text{mol}/100$ g de peso corporal) *versus* las ratas control respectivamente. De los 2 precursores de la L-Carnitina se encontró disminuido el butirobetano y la trimetilisina se encontró normal, sin embargo el butirobetano es el precursor inmediato para la conversión a L-Carnitina.⁸

El recién nacido, especialmente el prematuro, es particularmente sensible a éstas influencias debido a su inmadurez y por lo tanto tiene tendencia a desarrollar colestasis.^{2,9} Un hallazgo consistentemente patológico es el hecho de que en la colestasis inducida por NPT hay la presencia de pigmentos de lipofuscina en la células de Kupffer. La Lipofuscina resulta de la peroxidación de componentes de la membrana subcelular y se presenta en pacientes con deficiencia de antioxidantes.²¹

La deficiencia de L-Carnitina favorece la colestasis intra hepática.¹⁰ Sin embargo no se ha evaluado lo suficientemente en cuanto a que esta pueda reducir la esteatosis intra hepática. Kruhenbuhl¹¹ realizó una revisión bibliográfica acerca del metabolismo de la L-Carnitina y los problemas hepáticos crónicos, mencionando el daño del metabolismo hepático de la L-

Carnitina en pacientes y animales de experimentación con ciertos tipos de enfermedad hepática crónica.

Se ha descrito de la posibilidad de desarrollo de colestasis por deficiencia de L-Carnitina, sin embargo esto no ha sido estudiado suficientemente. La L-Carnitina se ha evaluado para ver su utilidad en cuanto a ganancia ponderal (a corto plazo); con utilización de dosis completamente diferentes en cada reporte y, por lo general ha sido evaluado a corto plazo. El Cochrane¹² reporta un metanálisis para evaluar su efectividad en cuanto a crecimiento, encontrando 14 artículos publicados de los cuales solamente 6 cumplieron los criterios de selección, la mayoría fue evaluada a corto plazo y cada uno con diferentes resultados. Solamente un artículo evaluó a largo plazo el crecimiento de los niños con administración durante los primeros 15 días de la L-Carnitina, por lo tanto era de esperarse no encontrar resultados satisfactorios, por lo que es necesario realizar ensayos clínicos a largo plazo.

Sekas G y Paúl HS.¹³ Realizaron un estudio *in Vitro* para evaluar si la bilis inhibe la enzima carnitina acetiltransferasa. Encontrando que existe una actividad inhibitoria de la enzima asociada con los ácidos biliares. La evidencia se encontró al medir la cantidad de la L-Carnitina en presencia de ácidos biliares individuales. El estudio cinético también mostró inhibición de la enzima carnitina acetiltransferasa por el ácido quenodeoxicólico con 520 micro molas de ácidos biliares.

La colestasis por lo general se manifiesta por una estasis inicial de ácidos biliares a nivel hepático por falta del estímulo de la vía enteral así como de la acumulación de la grasa a nivel del hepatocito, como se ha mencionado previamente, tanto ácidos biliares y ácidos grasos pueden estar implicados en la colestasis hepática. Los ácidos biliares reducen la concentración de L-Carnitina y si existe reducción de esta se puede alterar el metabolismo de lípidos a nivel hepático, lo que puede conducir a colestasis.

Las únicas contraindicaciones de la L- Carnitina son: hipersensibilidad a la L-Carnitina y las reacciones secundarias y adversas, a dosis terapéuticas no se han descrito a la fecha. En megadosis (300 mg/kg/dosis) puede ocasionar heces blandas o diarrea.²⁶

Siendo la L-Carnitina una sustancia que existe normalmente en el organismo humano, no presenta efectos adversos incluso a dosis tan altas como 15 g diarios.²⁶ Los estudios han demostrado que la L-Carnitina no es mutagénica, teratógena, ni tiene efectos sobre la fertilidad. No se ha reportado que por la vía enteral disminuya sus concentraciones. En el presente trabajo se evaluará su utilidad en la reducción de la colestasis, ya que la literatura reporta que la deficiencia de ésta favorece colestasis.¹⁴ Las dosis administradas han oscilado entre 25 mg/kg/día¹⁵ hasta 200 mg/kg/día¹⁶,

sin embargo con el antecedente previo de Azuaje⁵ quien además midió las concentraciones de la L-Carnitina, reportando concentraciones normales a dosis de 100 mg/kg/día, se pretende utilizar a esta dosis.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha descrito de la posibilidad de desarrollo de colestasis por deficiencia de L-Carnitina, sin embargo esto no ha sido estudiado suficientemente. Estudios en animales han reportado una reducción de la biosíntesis de la L-Carnitina, secundaria a cirrosis biliar, provocada en ratas al ligar el conducto biliar para suprimir el flujo biliar y determinar las concentraciones de los precursores de L-Carnitina, encontrando que el precursor principal para la biosíntesis de ésta se encuentra disminuido. La función de la L-Carnitina una vez que se produce a nivel hepático, actúa en ese sitio, donde se requiere para el transporte de los ácidos grasos activados dentro de la matriz de la mitocondria del hepatocito y de la mitocondria de los tejidos para su subsiguiente oxidación, por tal motivo nos hemos cuestionado si *el uso de L-Carnitina administrado a dosis de 100 mg/kg/día en la nutrición parenteral total puede reducir la frecuencia de colestasis neonatal secundaria al uso de nutrición parenteral total en pacientes con peso de 750 gr. a 1,500 g, con riesgo a desarrollara.*

1.3a OBJETIVOS

El objetivo principal fue evaluar la utilidad de la L-Carnitina sobre la frecuencia de colestasis neonatal en pacientes con nutrición parenteral total y peso al nacer de 750 g a 1,500 g. El objetivo secundario fue ver el efecto de este aminoácido en cuanto a ganancia ponderal.

1.3b HIPÓTESIS

La suplementación con L-Carnitina en la nutrición parenteral total, disminuye la frecuencia de colestasis asociada a nutrición parenteral al mantener cifras de Bilirrubina Directa por debajo de 2 mg/dl.

1.4 JUSTIFICACIÓN.

El estudio propuesto es relevante considerando que la utilización de L-Carnitina es de utilidad en la colestasis neonatal ya que esta es un problema frecuente en pacientes recién nacidos prematuros con administración prolongada de nutrición parenteral total. La colestasis es un problema que repercute directamente en la salud de nuestros pacientes traduciéndose en discapacidad y disfunción hepática, relacionándose en muchos casos además con retraso en el crecimiento, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia aunado a malnutrición. A través del presente estudio se pretende realizar el ensayo de una opción preventiva que ha sido escasamente estudiada hasta la fecha, contándose con la posibilidad de realizar un estudio significativo, pudiéndose encontrar con un universo amplio de trabajo, con amplio beneficio potencial para el paciente en términos de su salud y para la institución en términos de disminución de costos y tiempos de atención de acuerdo a lo comentado anteriormente.

2. MATERIAL Y METODOS.

2.1 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se enrolaron en el estudio los neonatos nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México en el periodo de Septiembre a Diciembre del 2003, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del mismo Instituto y cumplieron con los criterios de inclusión: (1) edad gestacional menor de 34 semanas, (2) peso al nacer de 750 g a 1500 g, (3) Edad menor de 3 días, (4) Nutrición parenteral total y (4) Consentimiento informado firmado por el familiar responsable (ANEXO I). Los criterios de exclusión fueron: (1) Malformaciones congénitas mayores (2) Cuando el familiar responsable no deseaba continuar con el estudio, (3) Desarrollo de colestasis por causa diferente a la administración de Nutrición Parenteral, (4) Fallecimiento en la primer semana de vida (5) Errores innatos del metabolismo o (6) problemas anatómicos de la vía biliar. Los neonatos participantes iniciaron alimentación parenteral a las 24 horas de vida, al principio con 36.5 kcal/kg/día de energía las cuales estuvieron dadas por 6 g/kg/día de carbohidratos, con incrementos de 2 gramos por día hasta 12 gramos, 3 g/kg/día de aminoácidos y 0.5 g/kg/día de ácidos grasos, con incremento diario 0.5 g/kg hasta 2 gramos, durante la primer semana de vida y se asignaron en forma aleatoria y ciega para formar los siguientes grupos de tratamiento:

Grupo experimento (I): Se le adicionó L-Carnitina en la Nutrición parenteral a dosis de 100 mg/kg/día (dosis usada por Azuaje en las que se mantenían concentraciones normales 0.02+ - 0.05 mmol/mL).

Grupo control (II): Recibió la Nutrición Parenteral de forma similar pero sin la administración adicional de L-Carnitina.

Se registraron variables demográficas y posibles variables confusoras como hipoxia neonatal, sepsis, días de ayuno y administración de medicamentos hepatotóxicos. (ANEXO II)

Antes de iniciar la Nutrición Parenteral y de forma semanal se tomaron pruebas de función hepática (bilirrubina directa, indirecta y total, TGO, TGP, Gamaglutamiltransferasa, Deshidrogenasa láctica, albúmina, colesterol y triglicéridos), ferritina sérica, hematocrito y electrolitos séricos (Sodio, Potasio, Calcio y Fosforo); además se determinó el peso, la velocidad media de crecimiento, la longitud supina y el perímetro cefálico mientras se mantuviera aporte con nutrición parenteral.

Análisis: Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo al tipo de variable.

Promedio y Desviación estándar para las cuantitativas continuas, para las nominales frecuencias, y para las ordinales mediana y cuartiles. La utilidad se evaluó mediante la determinación de RR con Intervalo de confianza del 95% así como reducción de riesgo (RRR) y el tamaño del efecto. Para la comparación entre grupos X2 para grupos independientes. Para determinar las posibles variables confusoras se realizó regresión logística.

2.2 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE INVESTIGACIÓN

EXPERIMENTAL

TIPO DE DISEÑOS

EXPERIMENTO O ENSAYO CLINICO

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

ANALITICO

LONGITUDINAL

PROSPECTIVO

METODO DE MUESTREO

Para los fines de este estudio se tomaron a todos los recién nacidos vivos que cumplieron con los criterios establecidos, incluyéndose en dos grupos de acuerdo a una tabla de números aleatorios hasta completar los casos necesarios de acuerdo al tamaño de muestra estimado para el grupo de estudio. Es decir, el método de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El tamaño de muestra requerido por grupo para comparación de medias de variables continuas para grupos independientes, se calculó mediante la siguiente formula:

$$N = [(1/q_1 + 1/q_2) S^2 (Z_a + Z_b)] / E^2$$

Donde E = Efecto

q1 = grupo 1

q2 = grupo 2

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20$$

Poder = 80%

Efecto: Se tomaron 10 niños sanos a los cuales se les determinaron cifras de bilirrubina directa durante el primer mes de vida obteniendo un promedio de 1.8 ± 0.57 , por lo cual se calcula un tamaño de muestra de 25 pacientes por grupo.

2.3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Recién nacido con peso 750 a 1,500g , con edad gestacional menor de 34 semanas de edad gestacional (FUM o nuevo Ballard) y Nutrición Parenteral. Consentimiento informado y firmado por el familiar responsable.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes cuyo familiar responsable no desee continuar en el estudio
Paciente que desarrolle colestasis secundaria a procesos infecciosos:
Hepatitis, Citomegalovirus, Toxoplasmosis. Etc...
Paciente que fallezca antes de la primera semana
Pacientes con errores innatos del metabolismo
Pacientes con problemas anatómicos de vías biliares

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Recién nacido con malformaciones congénitas mayores
Recién nacido con incompatibilidad al Rh
Recién nacido con patología quirúrgica abdominal.

2.4. VARIABLES EN ESTUDIO.

VARIABLE INDEPENDIENTE

Administración de L-Carnitina

VARIABLE DEPENDIENTE

Frecuencia de Colestasis

POSIBLES VARIABLES CONFUSORAS

Sepsis

Asfixia.

Días de nutrición parenteral.

Días de ayuno

Transfusiones.

Hipoxia neonatal.

2.5 DEFINICIÓN Y MEDICIÓN DE VARIABLES

Administración de L-Carnitina. Cualitativa nominal: si y no

Se suplemento a NPT con 100 mg/kg/día de L-Carnitina mientras el paciente tuvo nutrición parenteral.

Colestasis: cualitativa nominal: si y no

Se define colestasis como el incremento de la bilirrubina directa por arriba del 20% del total de la bilirrubina y/o más de 2.0 mg/dl de bilirrubina directa.

Peso: cuantitativa continua.

Se utilizó Balanza Marc: DETECTO (Cardinal) Modelo No. 6800, serie No. 9001-362-E. Volts: 12 Volts./3^ø, CAP. 40x0.2 Kg. Sensibilidad, variación en g. 0.3g.. Se midió en gramos

Longitud corporal en decúbito supino: Cuantitativa continua

Instrumento: Infantómetro seca.

Técnica: Un operador sostiene la cabeza adherida al extremo cefálico y el otro presiona las rodillas para mantener extendidos los miembros pélvicos, adhiriendo las plantas de los pies al extremo podálico.

Sepsis. Cualitativa nominal (dicotómica). Si y no.

Se considera como sepsis si el paciente presenta dos o mas signos de infección sistémica y dos o más alteraciones hematológicas de acuerdo a los criterios de Monroe y Rodwell con aislamiento bacteriano en cualquier liquido habitualmente estéril.

Transfusiones de concentrado eritrocitario. Cuantitativa discreta.

Número de transfusiones.

2.6 ASPECTOS ETICOS.

I. Investigación sin riesgo.

II. Investigación con riesgo mínimo

III. Investigación con riesgo mayor al mínimo. X

3 . RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a 22 pacientes prematuros elegibles para entrar en el estudio y se asignaron de forma aleatoria en 2 grupos, todos se capturaron antes de completar su primer día de vida, 10 en el grupo experimento y 12 en el grupo control, la distribución por sexos no mostró diferencias significativas entre ambos grupos 54.5% femeninos y 45.5% masculinos (ANEXO III).

Tampoco existieron diferencias clínicas significativas entre ambos grupos de estudio, lo cual nos permite afirmar que nuestra muestra es homogénea, al comparar la presencia de colestasis entre ambos grupos en el grupo experimento se presentó 1 caso y en el grupo control 2, lo cual no tuvo diferencia significativa (P 0.87) (ANEXO IV).

No existieron diferencias significativas en cuanto a la presencia de eventos de hipoxia (X^2 1.76), Asfixia (X^2 0.89), sepsis (X^2 1.87), número o tipo de transfusiones (X^2 de 0.93), intervenciones quirúrgicas (X^2 0.89) o tratamiento con medicamentos hepatotóxicos. A los 3 pacientes con colestasis se les realizó US abdominal como única herramienta adicional para el diagnóstico, tampoco existió diferencia en cuanto a los días de ayuno y la duración de la nutrición parenteral entre ambos grupos (X^2 0.62) (ANEXO IV)

Al determinar de forma semanal las pruebas de hematocrito, ferritina, pruebas de función hepática así como peso, longitud supina y perímetro cefálico se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los niveles en la primera semana de ferritina (P 0.02) y bilirrubina directa (P 0.04). En la segunda semana el grupo control tuvo cifras de AST mayores que el experimento (P 0.008), durante tres semanas la DHL estuvo más elevada en los pacientes del grupo experimento (P 0.04, 0.005 y 0.02 respectivamente). En cuanto a las mediciones antropométricas la pérdida ponderal durante la primera semana de vida fue significativamente mayor en los pacientes del grupo experimento y en las dos semanas siguientes la velocidad media de crecimiento fue mayor en el grupo del experimento (P 0.000, 0.000 y 0.03 respectivamente); el resto de las determinaciones no fueron significativas. ANEXO V

4 DISCUSIÓN

El ser humano dentro de su desarrollo intrauterino hasta el nacimiento está expuesto a múltiples estímulos de los cuales la madre es la principal fuente. Cuando por algún motivo se genera un nacimiento prematuro, este paciente no recibe dentro de lo que debiera ser el último trimestre del embarazo el aporte de nutrientes y micro nutrientes necesarios para un adecuado crecimiento y desarrollo, esto condiciona retraso morfológico, psicomotor, mayor susceptibilidad a infecciones y otros efectos deletéreos por la carencia o ausencia de algunos micro nutrientes como la L-Carnitina la cual es muy importante en esta etapa de la vida ya que se ausencia puede condicionar mayor morbimortalidad.

La L-Carnitina no se administra de forma rutinaria en la mayoría de los centros hospitalarios donde se atienden neonatos ya que los preparados comerciales de aminoácidos no la contienen, está bien documentado el hecho de que la L-Carnitina tiene efectos favorables en los pacientes prematuros como lo es el balance nitrogenado positivo⁵, la oxidación de los ácidos de cadena larga, la remoción de la acumulación del grupo acilo para evitar niveles tóxicos de este radical, etc.. Múltiples son los beneficios teóricos de la L-Carnitina en los neonatos prematuros, sin embargo estos beneficios hasta el momento han sido estudiados muy poco y las conclusiones hasta el momento no son contundentes ya que los trabajos son pocos, con muestras pequeñas y a muy corto plazo.

Dado que los pacientes prematuros gravemente enfermos, se someten a nutrición parenteral y además tienen déficit en la síntesis y la reserva de L-Carnitina se favorece la colestasis intra hepática,¹⁷ se realizó este trabajo que si bien no resulta significativo en cuanto a disminución de colestasis inducida por la nutrición parenteral (probablemente por la muestra tan pequeña) es evidente que si ofrece beneficios en cuanto a la disminución del peso durante la primer semana de vida, llama la atención también su posible efecto directo sobre las concentraciones de bilirrubina directa en los pacientes estudiados por lo que adición de este aminoácido a los preparados comerciales para nutrición parenteral sería una intervención adecuada que traduciría mejores condiciones en los pacientes críticos de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

5. CONCLUSIONES

El presente trabajo es un estudio piloto cuyos resultados deberán tomarse con reserva, sin embargo puede servir de plataforma para realizar un ensayo clínico con mayor número de pacientes y consecuentemente con resultados más confiables, hasta el momento se puede inferir que la suplementación con L-Carnitina es una opción viable en el manejo de pacientes críticos con muy bajo peso al nacer, con nutrición parenteral y riesgo de desarrollar colestasis por esta causa ya que aparentemente ofrece beneficios al mantener niveles séricos de bilirrubina directa y algunas enzimas hepáticas más bajos que en los pacientes no suplementados. Además posiblemente pueda disminuir el porcentaje de pérdida ponderal durante la primera semana de vida e incrementar la velocidad media de crecimiento en las semanas subsecuentes. Hacen falta pues un mayor número de ensayos clínicos encaminados a buscar de forma intencionada los beneficios potenciales de la L-Carnitina, para así estimular en un futuro su adición a la nutrición parenteral de los neonatos críticos.

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

REFERENCIAS

- ¹ Novak M, Wieser PB, Buch M, Monkus E. *Effect of nutrition on developmental changes of carnitine and acetylcarnitine plasma levels in newborn infants. Pediatr. Res.* 1978;12:4
- ² Bonner CM, Debie KL, Hug G, Landrigan E, Taylor BJ. Effects of parenteral L-Carnitine Supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates. *J Pediatr* 1995;21:25-30
- ³ Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992;67:357-65
- ⁴ Battistella PA, Vergani L, Angelini C. Tissue Levels of carnitine in human growth. *Perspect inherited metabol dis* 1979;3:151-62
- ⁵ Avery B. Neonatología. Editorial médica Pnamericana :a 3ª. Argentina 1992.
- ⁶ Farell MK, Balistreti WF. Nutrición Parenteral y disfunción hepatoiliar. *Clinicas de Perinatología. Clin Perinatol.* 1986;1:207-23
- ⁷ Fisher RL: Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutritio. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:645
- ⁸ Krähenbühl, S, Brass EP and Hoppel LH. Decreased carnitine biosynthesis in rats with secondary biliary cirrosis. *Hepatology* 2000;31:1217-23.
- ⁹ Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Ertzman DV. Intrahepatic Cholestasis Associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:342-47
- ¹⁰ Bowyer BA, Miles JM, Haymond MW , Fleming CR. L-Carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver tests and low plasma carnitine concentrations. *Gastroenterology* 1988;94:434-81.
- ¹¹ Kruhenbuhl S. Carnitine metabolism in chronic liver disease *Life Sciences* 1996;59:1579-99
- ¹² Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. www.nichd.nih.gov/ *Cochrane* 2000;1-18
- ¹³ Sekas G, Paul HS. Inhibition of carnitine acetyltransferase by bile acids: Implication by carnitine analysis. *Anal Biochem* 1989;2:262-7.
- ¹⁴ Alexander K, Van Way III CW. Nutrición Parenteral total central. En: *Secretos de la Nutrición* cap 38, ed primera, editorial McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES. P.210
- ¹⁵ Shortland GJ, Walter JH, Stroud C, Fleming PJ, Speidel BD, Marlow N. Randomised controlled trial of L-Carnitine as a nutritional supplement in preterm infants. *Arch Dis Child fetal Neonatal ed* 1998;78:F185-F188
- ¹⁶ Orzali A, Maetzke G, Donzelli F, Rubaltelli F. Effect of farnitine on lipid metabolism in the neonate. II. Carnitine addition to lipid infusion during prolonged total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1984;104:436-40
- ¹⁷ Bowyer BA, Miles JM, Haymond MW , Fleming CR. L-Carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver tests and low plasma carnitine concentrations. *Gastroenterology* 1988;94:434-81.

ANEXO I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES DEL PROTOCOLO DE UTILIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN DE L-CARNITINA PARA PREVENIR COLESTASIS EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS DE 750 A 1500 GRAMOS Y NUTRICION PARENTERAL TOTAL.

MÉXICO , D.F. A _____ DEL 2003

En el Instituto Nacional de Perinatología se esta llevando acabo un estudio de investigación sobre un medicamento que consiste en la administración de L-Carnitina (es una fracción de proteína) la cual normalmente se produce en el cuerpo, sin embargo los recién nacidos prematuros no pueden producirla en cantidades suficientes. Esta porción de proteína ayuda a metabolizar la grasa en el hígado. Como los recién nacidos prematuros están expuestos a muchos factores que pueden alterar la eliminación de bilis (colestasis) y por su gravedad no pueden comer leche por lo que se mantienen con una nutrición la cual puede transitoriamente afectar su hígado y provocar colestasis.

La L-Carnitina a la dosis que se administra no causa daño (100 mg por kilogramo por día).

Los pacientes que ingresen al estudio podrán ser incluidos en dos grupos diferentes. A un grupo se le administrara L-Carnitina en la nutrición que se administra en la vena. El otro grupo no recibirá L-Carnitina.

Los resultados que obtengamos serán absolutamente confidenciales y solo serán informados a Usted. Con estos resultados se podrá conocer más acerca de los beneficios de la L-Carnitina.

El estudio no tiene ningún costo extra para Usted, solamente se solicita su autorización para ingresar a su paciente al estudio. Podrá retirar a su paciente del estudio en cuanto Usted lo decida sin que por ello se vea afectada la atención medica de su bebe por el Instituto, si Usted tiene duda acerca del estudio estamos en la mejor disposición de aclararla en la extensión 437 con la Dra. Silvia Romero Maldonado

Después de haber leído y de haberme explicado los riesgos y beneficios, acepto que mi hijo (a) participen en el estudio.

FIRMA DEL FAMILIAR RESPONSABLE _____

NOMBRE (RECIEN NACIDO) _____ REGISTRO _____

INVESTIGADOR _____ FIRMA _____

TESTIGO _____ FIRMA _____

TESTIGO _____ FIRMA _____

TELEFONO DEL FAMILIAR _____

ANEXO II

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. PACIENTE _____ No. ALEATORIO _____

NOMBRE _____ REGISTRO _____ SEXO _____

FECHA DE NACIMIENTO _____ PESO _____ TALLA _____ IP _____ PC _____

TAMIZ METABOLICO SI () NO () DIA DE INICIO DE LA VIA ENTERAL _____

ASFIXIA SI () NO () HIPOXIA SI () NO () SEPSIS SI () NO ()

TRANSFUSIONES SI () NO () TORCH SI () NO ()

CIRUGÍA SI () NO () MED. HEPATOTÓXICOS SI () NO ()

NUMERO DE DIAS CON NPT _____

US ABDOMINAL SI () NO () GAMMAGRAMA SI () NO ()

BIOPSIA HEPÁTICA SI () NO ()

COLESTASIS SI () NO ()

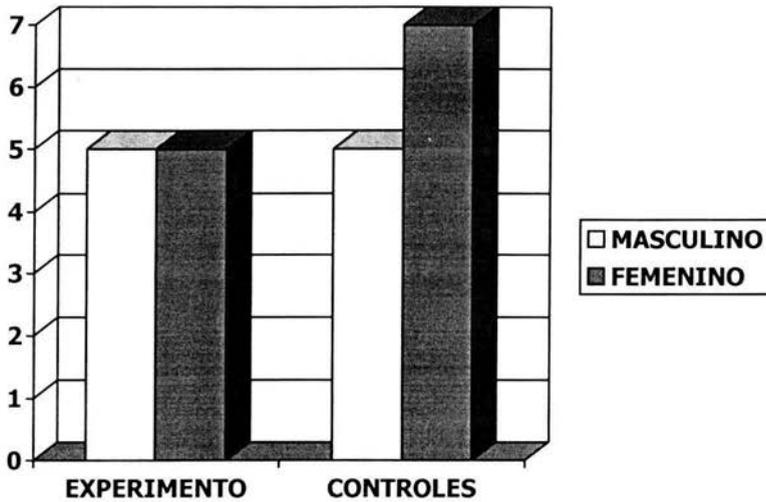
COMENTARIOS:

LABORATORIO Y ANTROPOMETRÍA

HEMATOCRITO	1	2	3	4	5	6	7
FERRITINA	1	2	3	4	5	6	7
BIL. DIRECTA	1	2	3	4	5	6	7
CALCIO	1	2	3	4	5	6	7
FÓSFORO	1	2	3	4	5	6	7
TGP	1	2	3	4	5	6	7
TGO	1	2	3	4	5	6	7
DHL	1	2	3	4	5	6	7
FA	1	2	3	4	5	6	7
TALLA	1	2	3	4	5	6	7
PC	1	2	3	4	5	6	7
VMC	1	2	3	4	5	6	7

ANEXO III

DISTRIBUCION POR SEXOS



GRUPO	SEXO		TOTAL
	MASCULINO	FEMENINO	
EXPERIMENTO	5	5	10
%	50%	50%	100%
CONTROLES	5	7	12
%	41.7%	58.3%	100%
TOTAL	10	12	22
%	45.5%	54.5%	100%

ANEXO IV

CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS

CARACTERÍSTICA	GRUPO	MEDIA	DESVIACIÓN STD.
<i>Edad gestacional</i>	EXPERIMENTO	29.850	1.7399
	CONTROLES	31.158	1.5222
<i>Peso (Gramos)</i>	EXPERIMENTO	1153.00	234.239
	CONTROLES	1175.83	251.340
<i>Talla (centímetros)</i>	EXPERIMENTO	37.800	2.5188
	CONTROLES	38.417	3.1683
<i>Perímetro Cefálico (cms)</i>	EXPERIMENTO	29.250	1.8295
	CONTROLES	29.833	1.9695
<i>Índice Ponderal</i>	EXPERIMENTO	2.1170	.19911
	CONTROLES	2.0775	.22943

COLESTASIS

Grupo	Edad al Diagnóstico			Total
	7-14	15 o +	nunca	
EXPERIMENTO	1	0	9	10
%	10.0%	.0%	90.0%	100.0%
CONTROLES	1	1	10	12
%	8.3%	8.3%	83.3%	100.0%
TOTAL	2	1	19	22
%	9.1%	4.5%	86.4%	100.0%

DIAS CON NPT

GRUPO	DIAS DE NPT		TOTAL
	7-14	>14	
EXPERIMENTO	5	5	10
%	50.0%	50.0%	100.0%
CONTROLES	4	8	12
%	33.3%	66.7%	100.0%
TOTAL	9	13	22
%	40.9%	59.1%	100.0%

ANEXO V

HEMATOCRITO

HEMATOCRITO	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
HTO. 1er. SEM	EXPERIMENTO	10	52.400	6.5524	0.58
	CONTROLES	12	51.083	4.5017	
HTO. 2da. SEM	EXPERIMENTO	10	41.550	8.3880	0.72
	CONTROLES	12	42.675	6.3399	
HTO. 3a. SEM	EXPERIMENTO	5	38.300	6.7971	0.66
	CONTROLES	8	37.000	3.7796	

FERRITINA

FERRITINA	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
FERRITINA 1er SEM	EXPERIMENTO	10	187.70	48.433	0.02
	CONTROLES	12	238.33	46.629	
FERRITINA 2da SEM	EXPERIMENTO	10	290.50	93.762	0.47
	CONTROLES	12	328.33	139.565	
FERRITINA 3er SEM	EXPERIMENTO	5	426.00	132.023	0.36
	CONTROLES	8	515.25	181.183	

BILIRRUBINA DIRECTA

BIL. DIRECTA	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
BD 1er SEM	EXPERIMENTO	10	.360	.1350	0.04
	CONTROLES	12	.575	.2927	
BD 2da SEM	EXPERIMENTO	10	.870	.4877	0.23
	CONTROLES	12	2.100	3.1456	
BD 3ra SEM	EXPERIMENTO	5	1.320	.6723	0.13
	CONTROLES	8	1.875	.5600	

CALCIO

CALCIO	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
Ca 1er SEM	EXPERIMENTO	10	8.100	1.3433	0.57
	CONTROLES	12	7.842	.7391	
Ca 2da SEM	EXPERIMENTO	10	9.137	1.5332	0.98
	CONTROLES	12	9.125	.7399	
Ca 3ra SEM	EXPERIMENTO	5	10.080	1.0663	0.58
	CONTROLES	8	10.350	.6845	

FOSFORO

FOSFORO	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
P 1ra SEM	EXPERIMENTO	10	5.180	.6088	0.56
	CONTROLES	12	5.358	.7775	
P 2da SEM	EXPERIMENTO	10	7.270	1.0467	0.22
	CONTROLES	12	6.658	1.2273	
P 3ra SEM	EXPERIMENTO	5	7.840	1.1929	0.70
	CONTROLES	8	7.563	1.2501	

TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRUVICA

ALT	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
ALT 1er SEM	EXPERIMENTO	10	39.70	10.791	0.39
	CONTROLES	12	43.25	8.368	
ALT 2da SEM	EXPERIMENTO	10	52.00	14.817	0.31
	CONTROLES	12	66.00	40.522	
ALT 3ra SEM	EXPERIMENTO	5	87.60	55.971	0.37
	CONTROLES	8	119.38	63.015	

TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACETICA

AST	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
AST 1ra SEM	EXPERIMENTO	10	50.50	8.045	0.81
	CONTROLES	12	51.50	11.422	
AST 2da SEM	EXPERIMENTO	10	67.30	12.356	0.008
	CONTROLES	12	81.50	10.077	
AST 3ra SEM	EXPERIMENTO	5	124.20	62.227	0.97
	CONTROLES	8	123.25	52.646	

DESHIDROGENASA LACTICA

DHL	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
DHL 1ra SEM	EXPERIMENTO	10	514.30	188.021	0.04
	CONTROLES	12	736.75	285.956	
DHL 2ra SEM	EXPERIMENTO	10	1319.50	237.958	0.005
	CONTROLES	12	1862.17	499.976	
DHL 3ra SEM	EXPERIMENTO	5	645.80	297.718	0.02
	CONTROLES	8	997.25	190.629	

FOSFATASA ALCALINA

FOS. ALCALINA	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
FA 1ra SEM	EXPERIMENTO	10	131.50	45.707	0.37
	CONTROLES	12	150.50	51.330	
FA 2da SEM	EXPERIMENTO	10	303.70	126.263	0.09
	CONTROLES	12	392.83	113.178	
FA 3ra SEM	EXPERIMENTO	5	414.40	110.219	0.77
	CONTROLES	8	396.00	107.747	

VELOCIDAD MEDIA DE CRECIMIENTO

VMC	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
VMC 1ra SEM	EXPERIMENTO	10	-1.740	1.8404	0.000
	CONTROLES	12	-7.850	1.7625	
VMC 2da SEM	EXPERIMENTO	10	16.360	1.8851	0.000
	CONTROLES	12	9.033	3.8384	
VMC 3ra SEM	EXPERIMENTO	5	22.900	3.2481	0.03
	CONTROLES	8	17.175	4.6677	

LONGITUD SUPINA

TALLA	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
LS 1er SEM	EXPERIMENTO	10	38.000	3.0185	0.68
	CONTROLES	12	38.542	3.0560	
LS 2da SEM	EXPERIMENTO	10	38.600	2.8363	0.69
	CONTROLES	12	39.125	3.2483	
LS 3er SEM	EXPERIMENTO	5	38.700	2.7523	0.96
	CONTROLES	8	38.625	3.1139	

PERÍMETRO CEFALICO

CALCIO	GRUPO	N	Media	Desviación Std.	P
PC 1er SEM	EXPERIMENTO	10	29.700	1.5670	0.79
	CONTROLES	12	29.917	2.1620	
PC 2da SEM	EXPERIMENTO	10	30.300	1.7826	0.92
	CONTROLES	12	30.375	2.0240	
PC 3er SEM	EXPERIMENTO	5	31.100	1.3874	0.47
	CONTROLES	8	30.313	2.1203	