



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**EFFECTO DE DOS SOLUCIONES ENDOVENOSAS DE AMINOÁCIDOS EN
LA CONCENTRACIÓN DE AMINOÁCIDOS PLASMÁTICOS Y
FRECUENCIA DE COLESTASIS EN RECIÉN NACIDOS.**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS**

P R E S E N T A

DRA. SILVIA ROSA MARÍA AGUILAR MONROY

**TUTORA: DRA. MARIA DE LOURDES BARBOSA CORTÉS
Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.**

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2015



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.

COMITÉ TUTORAL

**Dra. Cecilia Ridaura Saenz
Instituto Nacional de Pediatría**

**Dr. Miguel Angel Villasis Keever
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**Dra. Maria de Lourdes Barbosa Cortés
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**Dr. Miguel Klünder Klünder
Hospital Infantil de México**

**Dr. Enrique Segura Cervantes
Instituto Nacional de Perinatología**

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, en colaboración con el servicio de Nutrición Parenteral y Enteral Especializada y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro por la Comisión Nacional de Investigación Científica: 2009-785-080 y recibió financiamiento del Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, Número FIS/IMSS/PROT G10 840. El estudio fue registrado en la Plataforma Clinical Trials. gov (Registro No. NCT01062724).

INDICE

Resumen	7
Introducción	9
1. Antecedentes	10
1.1 El neonato	10
1.2 Nutrición Parenteral Total y Colestasis	10
1.3 Frecuencia de CANPT	11
1.4 Factores de Riesgo para CANPT	13
1.5 Metabolismo Hepático de los fármacos en el neonato	14
1.6 Fisiopatología	14
1.7 Mecanismos posibles de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral	15
1.8 Soluciones pediátricas de aminoácidos	16
1.8.1 Primene 10%	17
1.8.2 TrophAmine 10%	18
1.9 Papel de los aminoácidos Metionina, Cisteína y Taurina en Colestasis Asociada a NPT	19
1.9.1 Metionina	19
1.9.2 Cisteína	20
1.9.3 Taurina	21
1.10 Relación entre la concentración plasmática de aminoácidos Y la administración de soluciones intravenosas	22
2. Planteamiento del Problema	24
3. Justificación	25
4. Objetivo General	26
4.1 Objetivos Específicos	26
5. Hipótesis	27
5.1 Hipótesis Específicas	27
6. Material y Métodos	28
6.1 Diseño del Estudio	28
6.2 Población del Estudio	28

6.3	Criterios de Selección	28
6.3.1	Criterios de Inclusión	28
6.3.2	Criterios de Exclusión	28
6.3.3	Criterios de eliminación	28
6.4	Tamaño de la muestra	29
6.5	Aleatorización	30
6.6	Cegamiento	30
6.7	Definición de variables	31
7.	Descripción General del estudio	34
7.1	Procedimientos	35
7.1.1	Mediciones antropométricas	35
7.1.2	Aporte Calórico diferente a la Nutrición Parenteral	36
7.1.3	Determinaciones bioquímicas	36
7.1.4	Bilirrubina Conjugada	36
7.1.5	Cuantificación de aminoácidos en plasma	37
	Empleando Cromatografía de Ultra Alta Resolución	
7.1.6	Eventos Adversos y Complicaciones durante la intervención	39
8.	Aspectos Éticos	
8.1	Riesgo de la Investigación	40
8.2	Confidencialidad	40
8.3	Condiciones en las que se solicitó el consentimiento	
8.4	Forma de selección de los pacientes	41
9.	Plan de Análisis	42
10.	Resultados	43
10.1	Diagrama Consort	44
10.2	Características clínicas y demográficas de los neonatos	45
10.3	Características de la Nutrición Parenteral y Vía Enteral	47
10.4	Marcadores bioquímicos de la función hepática	48
	Figura 2	51
10.5	Análisis de la concentración plasmática de aminoácidos	52
10.5.1	Análisis de la concentración plasmática de aminoácidos entre grupos	52

10.5.2	Análisis de la concentración de aminoácidos intra-grupo	52
10.5.3	Comparación de los cambios absolutos en la concentración de metionina y taurina	54
	Figura 3	55
10.6	Incidencia de Colestasis	56
11.	Discusión	58
12.	Conclusiones	62
13.	Bibliografía	63
14.	Anexos	
	I Carta de Consentimiento Informado	73
	II Carta Comité Científico	77
	III Registro Plataforma Clínica Trial	78
	IV Carta Obtención financiamiento-Fondo de Investigación en Salud (FIS), IMSS	79
	V Descripción Solución Primene y TrophAmine	80
	VI Concentraciones de aminoácidos en sangre en el neonato de término alimentado con leche materna	81
	VII Fármacos que intervienen con el citocromo p 450	82
	VIII Expediente Clínico	83
	IX Calculo del Poder Estadístico	94

RESUMEN

Antecedentes: La incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral (CANPT) en neonatos es directamente proporcional a la duración de la nutrición parenteral total (NPT), 15.7% para aquellos que la reciben por menos de un mes y arriba de 60.9% para neonatos que reciben NPT por más de dos meses. Entre los factores relacionados, se ha propuesto a los aminoácidos como un factor de riesgo, principalmente el exceso de metionina y la deficiencia de cisteína y taurina. De acuerdo a la literatura, dosis altas de aminoácidos pueden dar como resultado concentraciones elevadas de algunos aminoácidos en sangre debido a la inmadurez de las rutas de degradación en el recién nacido. El presente trabajo comparó el efecto de administrar una solución endovenosa de aminoácidos pediátricos basada en el aminograma de la leche humana (TrophAmine10%) y una solución endovenosa de aminoácidos pediátricos basada en el aminograma del cordón umbilical (Primene10%) sobre la concentración plasmática de metionina, cisteína y taurina y la frecuencia de CANPT en el neonato que reciba NPT por dos semanas de acuerdo a la definición actual. **Material y Métodos:** Diseño del estudio: Ensayo clínico, controlado aleatorizado, doble ciego. Se incluyeron recién nacidos con un peso igual o mayor a 1000 g y edad gestacional mayor a 30 semanas, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional SXXI y que por su patología requirieron apoyo con NPT, como parte de su manejo. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a 2 grupos: Pacientes que recibieron la solución de aminoácidos basada en el aminograma del cordón umbilical (Primene 10%) y pacientes que recibieron una solución de aminoácidos basada en el aminograma de la leche materna (TrophAmine 10%). Se realizó la valoración clínica, antropométrica, la determinación de bilirrubina directa y de aminoácidos plasmáticos (metionina, cisteína y taurina) en los días 0, 7 y 14 del estudio. Se realizó la cuantificación de aminoácidos en plasma empleando Cromatografía Líquida de Ultra Alta Resolución. Para el análisis de los resultados se utilizó estadística paramétrica y no paramétrica según el comportamiento de las variables. Para las variables continuas las diferencias en las medias se calcularon utilizando la Prueba de T-Student. Las diferencias en las proporciones fueron evaluadas usando la Prueba Exacta de Fisher. Para el análisis de los grupos se realizó la prueba de U de Mann Whitney y la comparación intra grupo se realizó con la Prueba de rangos de Friedman y la prueba de los rangos con signo de

Wilcoxon. Las diferencias fueron aceptadas como estadísticamente significativas con $p < 0.05$. **Resultados:** De los 100 neonatos elegibles, se aleatorizaron 88, de los cuales 35 fueron analizados por protocolo, grupo Primene 10% (n=14) y grupo TrophAmine 10 % (n=21). Las características clínicas, demográficas y los factores asociados con la incidencia de colestasis como edad al inicio del estudio y administración de Kcal/d de los neonatos incluidos en el análisis final fueron comparables. En el día 14 de la NPT en el grupo de neonatos que recibió TrophAmine10%, la concentración de metionina fue significativamente mayor comparado con el grupo Primene 10% ($p = 0.044$). En contraste, la concentración de taurina fue significativamente menor en el Grupo TrophAmine 10% al día 7 y 14 de la nutrición parenteral ($p = 0.006$; $p < 0.0001$) comparado con el grupo Primene 10%. No se encontraron diferencias en la concentración de cisteína entre grupos. En los neonatos que recibieron Primene 10% la concentración de taurina plasmática se incrementó en un 61% y sólo un 7.5% en el los neonatos que recibieron TrophAmine 10%. Cuando se analizaron los cambios absolutos intra-grupo en la concentración de metionina del basal al día 7 y día 14 de la NPT, el grupo de neonatos que recibió la solución de Primene 10%, no mostró diferencias, mientras que el análisis del grupo de neonatos que recibió la solución TrophAmine 10%, mostró un incremento significativo, $p < 0.005$. El grupo de neonatos que recibio TrophAmine 10% mostró una disminución en la concentración de taurina cuando se comparó con los neonatos que recibieron la solución Primene 10 % tanto a los 7 como los 14 días de la NPT, $p < 0.05$. La incidencia observada de CANPT fue similar en ambos grupos (Primene 10%: 3/14(21.4%); TrophAmine 10%: 6/21(28.6%), $p = 0.47$). **Conclusiones:** En el grupo de neonatos que recibieron TrophAmine 10%, concentraciones altas de metionina y menores de taurina, pueden considerarse como otro factor de riesgo, además de los establecidos clínicamente, para presentar CANPT en esta población.

INTRODUCCIÓN

El aporte de una adecuada nutrición del recién nacido a término y pretérmino es uno de los aspectos más importantes del cuidado neonatal. Durante esta etapa algunos pacientes no pueden recibir nutrición enteral o los requerimientos por la misma no son suficientes para garantizar un crecimiento adecuado, lo cual hace indispensable la administración de la nutrición parenteral total.¹

La nutrición parenteral total (NPT) es el aporte de macro y micro nutrientes para cubrir los requerimientos energéticos y de crecimiento a través de una ruta exclusivamente endovenosa y se prescribe en pacientes con prematuridad extrema, falla intestinal de origen diverso o aporte insuficiente de nutrientes por vía enteral, pero su administración requiere considerar los beneficios contra los riesgos.^{1, 2}

No obstante que esta intervención ha demostrado su utilidad al disminuir la morbilidad del neonato, el uso prolongado de NPT se ha asociado con un aumento transitorio de las enzimas hepáticas, las cuales pueden normalizarse después de suspender la NPT.¹ Sin embargo, la NPT prolongada se relaciona con complicaciones que afectan el sistema hepatobiliar, tales como colelitiasis, esteatosis y colestasis.³

1. ANTECEDENTES

1.1 El Neonato.

Durante el periodo neonatal el niño es especialmente vulnerable ya que tiene que realizar una serie de ajustes fisiológicos que necesita para vivir fuera del útero. Las elevadas cifras de morbilidad y mortalidad neonatales expresan la fragilidad durante este periodo.⁴

De todas las muertes que se producen durante el primer año de vida, dos tercios afectan a recién nacidos. En relación a esta mortalidad neonatal, se observan 18,151 muertes, lo que representa 63% del total, mientras que el 37% corresponde a la mortalidad post neonatal (entre 29 días y un año de edad), con 10,696 muertes.⁵

La transición de la vida intrauterina a la extrauterina obliga al neonato a muchos cambios bioquímicos y fisiológicos. Al dejar de depender de la circulación materna a través de la placenta, el recién nacido requiere poner en marcha la función pulmonar para conseguir un intercambio respiratorio autosuficiente de oxígeno y dióxido de carbono. El neonato empieza a depender igualmente de su tubo digestivo para absorber los alimentos, de sus riñones para excretar los productos residuales y mantener la homeostasia química, de su hígado para neutralizar y excretar las sustancias tóxicas y de su sistema inmunitario para protegerse de las infecciones.⁶

1.2 Nutrición Parenteral Total y Colestasis

La literatura reporta una incidencia de complicaciones en pacientes que reciben NPT, que van del 30 al 40%, las cuales pueden poner en peligro la vida del paciente;⁷ entre las más frecuentes se encuentra la colestasis, la cual se determina con el aumento de la bilirrubina directa o conjugada mayor a 2 mg/dL o el valor de la bilirrubina directa que represente más del 20% de la bilirrubina total cuando esta sea mayor a 5 mg/dL.^{3, 8} La colestasis asociada a la nutrición parenteral total (CANPT), se caracteriza por concentraciones altas de bilirrubina después de las 2 primeras semanas en que se inició la NPT.^{9,10} Muchos problemas específicos del neonato que se deben a complicaciones tras el nacimiento a causa de enfermedades tales como, la asfixia, el nacimiento prematuro, las anomalías congénitas de alto riesgo y otros eventos adversos, son factores de riesgo para la presencia de colestasis.^{11, 12, 13} Los cambios histológicos de la hepatopatía por NPT son

inespecíficos y variables, además de que evolucionan con el tiempo. Los componentes principales son colestasis centro lobulillar, inflamación peri portal leve, esteatosis y fibrosis portal progresiva.¹⁴ El grado de colestasis histológica no siempre se correlaciona con la concentración sérica de bilirrubina directa.¹⁵ Aun cuando no se ha identificado causa directa de CANPT, los recién nacidos prematuros presentan mayor incidencia de colestasis asociada a inmadurez hepática, una disminución en la síntesis de ácidos biliares y alteración de la circulación entero hepática.^{16, 17}

Por otra parte, con respecto a los componentes de la NPT, se ha propuesto que los aminoácidos pueden ser un factor de riesgo para colestasis; principalmente el exceso de metionina y la deficiencia de taurina y cisteína.¹⁸

Los mecanismos que se han propuesto para que los aminoácidos induzcan a la colestasis es posible que se relacionen con la alteración del flujo canalicular y la permeabilidad de la membrana por un efecto directo de los aminoácidos en la membrana canalicular, produciendo una acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos.^{19, 20}

Inicialmente, los niños que recibieron soluciones de aminoácidos elaboradas para adultos, presentaron complicaciones significativas debido a que estas soluciones no cubrían sus necesidades metabólicas. Estas consideraciones contribuyeron a la elaboración de soluciones formuladas para reproducir el perfil plasmático de los aminoácidos en lactantes alimentados con leche materna.²¹ A partir del desarrollo de estas nuevas soluciones pediátricas se ha reportado la disminución en la frecuencia de CANPT en niños.²²

1.3 Frecuencia de CANPT.

No obstante, que este procedimiento terapéutico ha demostrado su utilidad al disminuir la morbilidad, letalidad, tiempo de estancia hospitalaria y costo de la atención médica, el uso prolongado de NPT, se asocia con el desarrollo de colestasis. La incidencia de CANPT en niños es directamente proporcional a la duración de la NPT (que va de 15.7% para aquellos que la reciben por menos de un mes y arriba de 60.9% para neonatos que reciben NPT por más de dos meses).^{16,23,24} Esta frecuencia también aumenta conforme disminuye la edad gestacional y el peso al nacer.^{25, 26}

La variación en las frecuencias reportadas de CANPT se deben al tipo de población de estudio (prematuros vs niños de término o mayores), la definición de disfunción hepática utilizada (valores basados a partir de marcadores bioquímicos o histológicos), la composición de la NPT (TrophAmine, Aminosyn, Primene), la duración del tiempo de administración de la NPT y las condiciones clínicas y/o quirúrgicas inherentes a los pacientes del estudio. ¹

En el trabajo realizado por Freund y cols. en neonatos que recibieron nutrición parenteral por más de una semana, el 15% desarrollaron CANPT; ²⁷ mientras que en el estudio realizado por Béale y cols., la frecuencia de CANPT en prematuros con un peso menor a 1000 g fue del 50%. Este mismo grupo reportó una incidencia del 80% de colestasis en aquellos niños que recibieron NPT por más de 60 días y hasta un 90% cuando el tiempo de administración fue mayor a los tres meses. ²⁸

Arnold, por su parte reportó que el 25% de los neonatos con alguna patología de tipo intestinal desarrolló CANPT después de 18 días de NPT. ²⁹ Los autores también señalan que el peso al nacimiento y cirugías que comprometen el sistema gastrointestinal fueron predictores significativos de CANPT. Por su parte Kelly y cols; reportaron que entre el 14% y 16% de niños con NPT a largo plazo desarrolló algún grado de disfunción hepática; el 85% de los niños con NPT por un periodo mayor a 10 días presentaron colestasis canalicular posterior a 3 semanas, la mayoría de los pacientes desarrollaron proliferación de canalículos biliares y el 80% presentaron fibrosis periportal. ¹⁷ Recientemente, Robinson y cols; en un estudio de casos y controles, en neonatos con menos de 34 semanas de edad gestacional y NPT por más de 7 días, reportaron que el 58% de los recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional desarrollaron colestasis. ²⁶

En España, Moreno y cols; realizaron un estudio en el cual estimaron la prevalencia de disfunción hepática en niños con NPT de corta duración, recibiendo TrophAmine 10% en menores de 1 año y Freamine en mayores de un año. Solo la duración de la NPT ($9,6 \pm 4,4$ vs $19,5 \pm 10,5$ días, $p < 0.0001$) y la presencia de sepsis (21% vs 55%, $p = 0,014$) se asociaron a disfunción hepática. Los autores concluyen que esta disfunción hepática precoz se presenta en más del 50% de los niños con NPT, siendo la concentración de Gamma Glutamyltransferasa (GGT) el marcador que se incrementa inicialmente. ³⁰

1.4 Factores de Riesgo para CANPT.

El riesgo de padecer esta complicación está en relación con diversos factores, entre los que destacan la inmadurez y el bajo peso al nacimiento, el inicio y duración de la NPT, sepsis, síndrome de intestino corto, eventos quirúrgicos así como el sexo masculino ¹¹ y la presencia de asfixia perinatal ¹². Por otra parte, el tiempo de administración prolongado de la NPT, puede contribuir al desarrollo de CANPT; debido a que los niños que la reciben por más de 2 semanas tienen mayor riesgo, particularmente, los que tienen enterocolitis necrosante y aquellos que permanecen en ayuno prolongado. ^{13, 14} Otros factores etiológicos de menor relevancia son las infecciones, la oxidación de los complejos multivitamínicos o la cirugía intestinal. Los prematuros que desarrollan colestasis, tienen un riesgo elevado de complicaciones hepáticas graves como enfermedad hepática terminal. Los pacientes más susceptibles son aquellos con síndrome de intestino corto debido a la dificultad para administrar una nutrición enteral total efectiva. ³¹ La CANPT se considera de origen tóxico y en general se correlaciona con la historia clínica del paciente. El incremento de la bilirrubina directa se debe a la alteración en el transporte y la excreción de las sales biliares y bilirrubina por los hepatocitos o alteraciones en el flujo de bilis a través de los conductos y canalículos biliares. Los niveles de bilirrubina total deben medirse en cualquier neonato que presente ictericia, de acuerdo a las recomendaciones de las diferentes sociedades internacionales como la Sociedad Canadiense de Pediatría (Canadian Paediatric Society), la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, (North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) y la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics). ³² Del 10 al 25% de recién nacidos presentan colestasis, especialmente los de bajo peso al nacimiento que reciben NPT por periodos prolongados y pacientes con enfermedades como el síndrome de intestino corto, que tiene como causa principal en neonatos, la enterocolitis necrosante. Otras patologías que se asocian con frecuencia, son atresia intestinal, gastrosquisis y vólvulos los cuales son problemas importantes en el primer año de vida del niño, especialmente cerca del periodo neonatal y que pueden impedir una ingesta adecuada por vía enteral. ³³

1.5 Metabolismo Hepático de los fármacos en el neonato.

Otro factor que puede influir en la aparición de CANPT, es la administración de fármacos que afectan la función hepática. La citocromo p450 hepática, juega un papel muy importante en el metabolismo de los fármacos, toxicidad y metabolismo de las mismas. La farmacocinética puede diferir enormemente entre adultos y neonatos debido a diferencias fisiológicas y la inmadurez de los sistemas enzimáticos y mecanismos de aclaramiento. Esto está relacionado con las vías mediadas por la citocromo p450, así como los sistemas de conjugación y de eliminación renal. Así, el neonato a término y prematuro, tienen 3 a 9 veces más vida media en este tipo de medicamentos comparado con el adulto.³⁴

Los ácidos biliares son moléculas detergentes, que cuando se retienen en los hepatocitos, alteran la composición y función de las membranas, alteran las organelas subcelulares, cambian las vías de señalización celular y la expresión de genes e inician la apoptosis. Algunos de estos cambios producen intentos de adaptación para reducir la toxicidad o concentración de ácidos biliares mediante mecanismos basados en el citocromo p450 (hidroxilación y conjugación) o en la exportación sinusoidal. La retención prolongada de ácidos biliares en los hepatocitos produce activación de las células de Kupffer, células estrelladas y miofibroblastos que aumentan la expresión de citocinas y la progresión de fibrosis hepática.³⁵

1.6 Fisiopatología.

El hígado secreta la bilis en dos fases. Los hepatocitos, secretan la porción inicial que contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos. Esta bilis pasa a los diminutos canalículos biliares situados entre los hepatocitos. La bilis fluye por los canalículos hacia los tabiques interlobulillares, donde los canalículos desembocan en los conductos biliares terminales, éstos se unen en conductos progresivamente mayores hasta que acaban en el conducto hepático y el colédoco. Desde éste, la bilis se vierte directamente al duodeno o es derivada durante minutos a horas hacia la vesícula biliar a través del conducto cístico. Una de las muchas funciones del hígado consiste en la secreción de bilis, la cual ejerce dos funciones importantes: los ácidos

biliares ayudan a emulsionar las grandes partículas de grasa de los alimentos, a las que convierten en múltiples partículas diminutas. La bilis, además, sirve como medio para excreción de varios productos de desecho importantes procedentes de la sangre, entre los que se encuentran la bilirrubina, producto final de la destrucción de la hemoglobina y el exceso de colesterol.³⁶

1.7 Mecanismos posibles de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral.

Los mecanismos que se han propuesto para que los aminoácidos induzcan colestasis, es posible que se relacionen con la alteración del flujo canalicular y la permeabilidad de la membrana por un efecto directo de los aminoácidos en la membrana canalicular, produciendo una acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos.^{19, 20}

Se considera que existen algunos mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de enfermedad hepática asociada a NPT. Se han identificado 3 principales alteraciones: una disfunción intestinal asociada a ayuno y falta de nutrimentos en el intestino que pueden complicarse más por obstrucción intestinal y sobre crecimiento bacteriano intestinal, falta de la válvula ileocecal y una circulación entero hepática ineficiente y alterada por resección intestinal y los componentes de la NPT que pueden ser hepato tóxicos potenciales. La composición de la NPT ha sido ampliamente estudiada y se ha sugerido que algunos mecanismos pueden ser responsables de daño hepático. El aporte elevado de proteínas se ha asociado a colestasis. La deficiencia de taurina, potencialmente esencial en el neonato para incrementar la secreción y conjugación de sales biliares a nivel hepato celular, puede ser importante y ha motivado el uso de soluciones de aminoácidos que contienen taurina.³³ En la colestasis existe disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares y aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis, bilirrubina, ácidos biliares y colesterol. Así mismo, los indicadores de la función hepática, como la concentración de bilirrubina directa, amino transferasas, fosfatasa alcalina y lípidos están elevados de una manera variable e inespecífica.³⁷ En la patogenia también se han implicado otros factores como el ayuno y el déficit de algunos nutrientes. En la histología se encuentran diversos grados de colestasis, con hiperplasia ductal y fibrosis portal que pueden progresar a la cirrosis.³⁸

1.8 Soluciones pediátricas de aminoácidos.

El neonato enfermo depende de la administración de NPT debido a que el tracto gastrointestinal puede no estar en condiciones para llevar a cabo la digestión y la absorción de los nutrientes. Actualmente, se ha demostrado que la NPT debe iniciarse lo más pronto posterior al nacimiento y en dosis elevadas de aminoácidos (alrededor de 2.5 g/kg/día), lo cual se considera seguro.³⁹ Así, la meta es aportar proteínas que limiten el catabolismo, mantengan la reserva proteica endógena y que sean capaces de mantener el crecimiento. Las proteínas son aportadas en soluciones de aminoácidos sintéticos. Estas soluciones contienen 9 aminoácidos esenciales y cisteína, tirosina, taurina y arginina como aminoácidos semi-esenciales. Sin embargo, el exceso en la administración de proteínas, puede causar un incremento en los niveles séricos de urea, de amonio y de aminoácidos potencialmente tóxicos, tales como fenilalanina. Se ha demostrado que con dosis mayores de aminoácidos a 3g/kg/d, en las primeras 24 horas de vida, se alcanza un balance positivo de proteínas. Sin embargo, aún la experiencia con dosis elevadas en neonatos es limitada.⁴⁰ Actualmente, la recomendación es iniciar con solución de aminoácidos parenteral en el primer día postnatal, con un aporte mínimo de 1.5g/kg/día, que es necesario para prevenir balance nitrogenado negativo. Se recomienda un aporte de un máximo de 4 g/kg/día.⁴¹ Este esquema de manejo se lleva a cabo por parte del servicio de nutrición parenteral del Hospital de Pediatría de CMNSXXI.

Las mezclas de aminoácidos que proveen tanto aminoácidos esenciales como no esenciales son componentes estándar de una nutrición parenteral completa que sea capaz de aportar a las funciones celulares, orgánicas y del esqueleto, así como el funcionamiento de los músculos de la respiración y de más funciones vitales. Todas las mezclas de aminoácidos para NPT, proveen 9 aminoácidos esenciales y cantidades que varían entre 38 y 57% del total de aminoácidos. Las mezclas de aminoácidos esenciales también contienen 43 a 62% de aminoácidos no esenciales. Las mezclas de aminoácidos comerciales también contienen cantidades de aminoácidos no esenciales que pueden llegar a ser condicionalmente esenciales bajo ciertas circunstancias.⁴²

En los últimos años se han desarrollado algunas soluciones de aminoácidos específicas para recién nacidos, con el propósito de apoyar un crecimiento y desarrollo normal y

concentraciones de aminoácidos en sangre lo más cercano al perfil de aminoácidos reportado en el niño de término, sano que recibe leche materna y con un mínimo de efectos colaterales.⁴³ Las soluciones actuales se han diseñado intentando reproducir el aminograma plasmático del cordón umbilical (Primene 10 %) o el aminograma de la leche materna (TrophAmine 10 %).^{44, 45} Sin embargo, estas soluciones difieren en el contenido de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) la proporción de N-acetil-L-tirosina, que es indispensable para derivar a tirosina (aminoácido condicionalmente esencial en el neonato) y también en el contenido de metionina, cisteína y taurina.⁴⁶

1.8.1 Primene 10%.

Es una solución mezcla de aminoácidos para nutrición parenteral en pacientes pediátricos y neonatos, diseñada para lograr niveles de aminoácidos en plasma observados en sangre de cordón umbilical de recién nacidos pretérmino y a término. Incluye un total de 20 aminoácidos: 8 aminoácidos esenciales, 4 aminoácidos condicionalmente esenciales (His, Cys, Tyr y Tau) y 8 aminoácidos no esenciales (incluyendo Ornitina). (Ver Anexo)

Primene 10% es una solución de aminoácidos formulada específicamente como aporte de nitrógeno de alta tolerancia para el tratamiento nutricional de recién nacidos. El perfil de aminoácidos responde cualitativa y cuantitativamente a las necesidades de aminoácidos de estos grupos de pacientes. La experiencia clínica demuestra que la administración de Primene 10% normaliza la concentración de aminoácidos en plasma. Igualmente, el aumento de peso, el equilibrio de nitrógeno y los niveles de proteína sérica reflejan un mejor estado nutricional. Incluye taurina, la cual se considera importante para los neonatos. Contiene también una cantidad considerable de cisteína (1.89 g/l), que proporciona $345 \pm 54 \mu\text{mol}$ de cisteína/kg/d con una ingesta de aminoácidos de $2.2 \pm 0.3 \text{ g/kg/día}$. La cisteína se considera un aminoácido semi-esencial para los neonatos, ya que en el feto y el neonato la ruta de la transulfuración que la sintetiza a partir de la metionina, está ausente o es reducida. Así, Primene 10%, está indicado cuando la nutrición por vía oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.⁴⁷ En relación a colestasis asociada a la administración de esta solución de aminoácidos, Aroor y cols., realizaron un estudio retrospectivo en 91 neonatos de bajo peso al nacer, que habían recibido esta

solución de manera temprana (14.3 horas posterior al nacimiento) y tardía (47.3 horas posterior al nacimiento), observando que en los primeros solo se presentó colestasis en 12.5% de los neonatos y en el segundo grupo, solo en el 12.1%, sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0.96$).⁴⁸

1.8.2 TrophAmine 10%.

TrophAmine10% fue formulado como un producto de aminoácidos específico para reproducir las concentraciones de aminoácidos plasmáticos de neonatos sanos, alimentados con leche humana, con crecimiento normal y de término. Este producto incluye taurina, ácido glutámico, ácido aspártico, N-acetyl-L-tirosina y cantidades mayores de aminoácidos esenciales que las soluciones estándar de aminoácidos. (Ver Anexo)

TrophAmine 10% está indicado en el soporte nutricional del neonato (incluyendo aquellos de bajo peso al nacer) y está indicada para prevenir la pérdida de nitrógeno y peso, o bien tratar el balance negativo de nitrógeno en neonatos en los que el tracto digestivo está alterado y no es posible la alimentación por vía oral, como en la gastrostomía o yeyunostomía y porque la absorción de proteínas está alterada o los requerimientos de proteínas se encuentran incrementados. TrophAmine10% produce la normalización de la concentración plasmática de aminoácidos semejante a la de neonatos alimentados con leche materna.⁴⁷

Camelo y cols; realizaron un estudio en 15 mujeres postparto y 15 recién nacidos de término, donde midieron y compararon las concentraciones de aminoácidos en plasma materno, espacio intervilloso placentario y vena umbilical. Los resultados mostraron niveles de metionina más elevados en espacio intervilloso placentario ($36\pm 20 \mu\text{mol/L}$), comparado con niveles de plasma materno ($18\pm 10 \mu\text{mol/L}$) con $p<0.05$. En cuanto a los niveles de cisteína en espacio intervilloso placentario también fueron superiores ($64\pm 53 \mu\text{mol/L}$), comparados con los niveles en plasma materno ($32\pm 14 \mu\text{mol/L}$), con una diferencia estadísticamente significativa, $p<0.05$. Los niveles de aminoácidos del espacio intervilloso placentario fueron similares a los valores de la vena umbilical excepto por la prolina, glicina y ácido aspártico, por lo que los autores concluyen que los niveles de aminoácidos en vena umbilical de neonatos de término pueden ser usados como un estándar de normalidad en cuanto a las mediciones de niveles de aminoácidos en el neonato.⁴⁹

1.9 Papel de los aminoácidos Metionina, Cisteína y Taurina en la Colestasis Asociada a NPT.

Como se ha mencionado, la colestasis es una complicación frecuente de la nutrición parenteral prolongada. Se ha sugerido que la composición de las soluciones de aminoácidos intravenosos altera la función hepática a través de su efecto en el transporte y conjugación de ácidos biliares. Existe controversia con respecto a los requerimientos nutricionales de los aminoácidos sulfurados (metionina, cisteína y taurina) en la etapa neonatal y sus efectos adversos.⁵⁰

1.9.1 Metionina.

La metionina es un aminoácido esencial y fuente de grupos metilo para diversas reacciones tales como la metilación de ácidos nucleicos, proteínas, aminas bio-génicas y fosfolípidos. La metionina también es una fuente de cisteína requerida para la síntesis de glutatión. El interés en el metabolismo de la metionina surge debido a que está involucrada con enzimas claves para la formación de cisteína, homocisteína (transulfuración) y que la cistationasa y liasa están ausentes en el hígado fetal y su actividad aparece en el inicio del periodo neonatal inmediato.⁴⁵ La metionina es un aminoácido esencial sulfurado que es metabolizado por las vías de transulfuración y transmetilación para la formación de cisteína, taurina y glutatión. Se conoce que la cistationasa se encuentra en cantidades inadecuadas en el neonato por lo que es posible que los productos de la vía de la transulfuración, que incluyen a la taurina y cisteína, sean deficientes si la metionina es el único precursor que se proporciona. Por otra parte, la deficiencia de taurina también se ha asociado a CANPT, debido a que una de sus funciones es la conjugación de los ácido biliares; este aminoácido es condicionalmente esencial en el neonato, como se mencionó anteriormente, tiene riesgo de deficiencia por la disminución en la actividad de la enzima cistationasa hepática, sumado a esto la pérdida importante de taurina que ocurre a nivel renal por la inmadurez del sistema, hacen que el riesgo de colestasis sea mayor.⁴⁶ La hipermetioninemia se ha observado frecuentemente en neonatos que reciben soluciones de aminoácidos parenterales de adulto o elevados aportes de metionina por vía oral, observando niveles por arriba de los observados en sangre de cordón umbilical o neonatos alimentados con leche materna.⁵⁰ Parimi y cols; en neonatos recibiendo diferentes dosis de aminoácidos

durante la nutrición parenteral, reportan que en el grupo de recién nacidos que recibió inicialmente 1.5 g/kg/d por 20 horas, seguido por 3 g/Kg/d por 20 horas, la concentración de metionina plasmática fue de $59 \pm 8.0 \mu\text{mol/L}$, concentración plasmática mayor a lo reportado en el recién nacido de término sano ($35.8 \pm 6.7 \mu\text{mol/L}$).^{51, 52}

Thomas y cols., realizaron un estudio en neonatos donde encontraron que la transulfuración de la metionina es evidente en el recién nacido en el periodo neonatal inmediato, lo cual sugiere que la cisteína no debe ser considerada como un aminoácido condicionalmente esencial para el neonato. La elevada tasa de metilación está relacionada con altas demandas de glutatión debidas a elevadas cantidades de metionina en mezclas de aminoácidos parenterales.⁵³

1.9.2 Cisteína.

La cisteína se considera un aminoácido condicionalmente esencial para los recién nacidos. Se ha sugerido que la cisteína es un aminoácido semi esencial para algunos neonatos sobre la base de la evaluación del balance nitrogenado, crecimiento y niveles plasmáticos de aminoácidos de niños alimentados por vía oral. Si la cisteína es parcialmente esencial en neonatos, es debido a la limitada capacidad de síntesis posterior al nacimiento, especialmente en los nacidos prematuramente. La actividad reducida de la cistationasa hepática, (esta enzima convierte la cistationina a cisteína) ha sido reportada en el feto y también en el neonato y esta actividad se incrementa durante el primer mes de vida. Sin embargo, los niveles normales se alcanzan alrededor de los 8 meses de vida.⁵⁰

En general, las soluciones parenterales para neonatos contienen cisteína en poca cantidad o no la contienen debido a su baja solubilidad, sin embargo, se ha recomendado la adición de este nutriente a las soluciones en una dosis de $1 \mu\text{mol/kg}$. Otro beneficio potencial de la adición de cisteína a las soluciones parenterales, es la de incrementar la solubilidad del calcio y del fosfato.⁵⁴ La cisteína se considera un aminoácido condicionalmente esencial en neonatos pretermino quienes tienen poca habilidad enzimática para obtenerla a partir de metionina (precursor sulfurado de la cisteína) en el hígado. Las mezclas de aminoácidos comerciales no contienen cantidades apreciables de cisteína debido a la inestabilidad de las soluciones, pero la metionina, como un aminoácido esencial, está presente en todas las

mezclas de aminoácidos. La cisteína tiene efectos dinámicos en el metabolismo y en el control del sistema redox. Algunos autores han mencionado que el requerimiento de metionina para llevar a cabo niveles plasmáticos de cisteína adecuados en nutrición parenteral son más bajos que las cantidades de metionina que se encuentran en algunas soluciones de aminoácidos actualmente.⁴²

1.9.3 Taurina.

Se han diseñado soluciones de aminoácidos específicas para neonatos, sin embargo muchas no contienen taurina, uno de los aminoácidos presentes en la leche humana. La taurina es un aminoácido que contiene sulfuro, el cual está presente principalmente en mamíferos. Actualmente se sabe que parte de sus funciones se relacionan con la conjugación de los ácidos biliares en el hígado siendo parte del producto final del metabolismo de la metionina y la cisteína. Existe evidencia de que la taurina puede ser un aminoácido condicionalmente esencial, debido a que es un componente que puede no ser esencial en las persona sanas, pero puede ser requerido en el neonato enfermo. Esto se ha sugerido debido a que el neonato tiene inmadurez de la enzima decarboxilasa la cual convierte cisteína a taurina y esta baja actividad enzimática puede llevar a una inadecuada síntesis endógena de taurina. Se han observado niveles plasmáticos bajos de taurina en la mayoría de los neonatos que reciben soluciones de aminoácidos sin taurina en la nutrición parenteral.^{50, 42} En el estudio realizado por Spencer y cols; en prematuros y neonatos críticamente enfermos ellos señalan un efecto protector de la suplementación de taurina en relación al desarrollo de CANPT.⁵⁵ El estudio de Parimi y cols; en neonatos recibiendo diferentes dosis de aminoácidos durante la nutrición parenteral, reportan $55 \pm 5 \mu\text{mol/L}$, en un grupo de recién nacidos que recibió inicialmente 1.5 g/kg/d por 20 horas, seguido por 3 g/Kg/d por 20 horas, la concentración de taurina plasmática fue menor a la concentración plasmática reportado en el recién nacido de término sano ($83.9 \pm 38.9 \mu\text{mol/L}$).^{51, 52}

1.10 Relación entre la concentración plasmática de aminoácidos y la administración de soluciones intravenosas.

Los neonatos presentan tasas elevadas de proteólisis y algunos autores consideran que los desbalances en las soluciones de aminoácidos, pueden ser en parte responsables de esta falta de habilidad de la nutrición parenteral para reducir dicha condición en estos pacientes. Algunos estudios han sugerido que la adición de cisteína puede reducir esta proteólisis y mejorar la acreción de proteínas en neonatos pretérmino.⁵⁷

Courtney-Martin y cols., realizaron un estudio en 15 neonatos postquirúrgicos los cuales fueron aleatorizados para recibir 1 de 18 dosis de metionina que iban de 10 a 120 mg/kg/d, y que fueron administradas en solución parenteral libre de cisteína. Se tomaron mediciones basales y después de la infusión de metionina, para medir metionina plasmática, homocisteína, cistationina y concentraciones de cisteína. Los niveles de metionina plasmática se incrementaron en forma lineal dependiendo del incremento del aporte de metionina ($p=0.0439$). La diferencia entre la concentración de homocisteína basal y en respuesta al incremento gradual del aporte de metionina estuvo afectado en forma importante por el aporte de metionina ($p<0.0001$). La homocisteína plasmática se incrementó linealmente en respuesta al gradual aporte de metionina, con un 68% de cambio entre el nivel basal y los cambios por el aporte de metionina. Sin embargo, no existió un efecto atribuible al aporte gradual de metionina en las concentraciones de cisteína plasmática. Los autores concluyen que los neonatos alimentados con nutrición parenteral libre de cisteína, son capaces de mantener un adecuado crecimiento y balance nitrogenado y que el requerimiento de metionina en este tipo de pacientes es más bajo que el aporte presente en soluciones parenterales comerciales.⁵⁸ Jadhav y cols; realizaron un estudio para investigar el impacto de la dosis y duración de aminoácidos parenterales, que incluían cisteína en 122 neonatos de bajo peso, con dosis de 1.5g/kg/d por un periodo mayor de 24 horas, o 3g/kg/d por 5 h, por 24 h y por 3 a 5 días. Se examinó el efecto en la gravedad de la enfermedad y morbilidades clínicas, específicamente en relación a la edad al inicio de la nutrición parenteral. Los neonatos incluidos en el estudio recibieron la solución TrophAmine al 10%, que contiene una mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, así como taurina y se adicione lisina y cisteína. Los neonatos con conducto arterioso grande tuvieron niveles más elevados de urea (26 ± 18 mg/dl, $p<0.05$) y tuvieron

mayor pérdida de peso (17% del peso al nacimiento), comparados con recién nacidos sin conducto arterioso, que también recibieron la solución. Los datos se obtuvieron a la edad de 0-3 días (n=43) o cuando los pacientes estuvieron clínicamente estables, a los 3 a 5 días (n=49). Los autores concluyeron que la gravedad del neonato no tuvo relación con la dosis que se administró de aminoácidos.⁵⁹

Existe dificultad para evaluar las diferencias en cuanto a las ventajas de diferentes soluciones de aminoácidos debido a que la mayoría de los estudios lo han hecho durante diferentes condiciones, a distintas edades gestacionales de los pacientes, así como distinto aporte de calorías y aporte proteico. Chessex y cols., estudiaron la influencia de dos soluciones de aminoácidos, en cuanto la respuesta metabólica y las concentraciones de aminoácidos plasmáticos, encontrando diferentes niveles de tirosina ($256 \pm 233 \mu\text{mol/L}$, rango 67 a $894 \mu\text{mol/L}$) y en la otra solución se encontraron elevados niveles de metionina ($114 \pm 39 \mu\text{mol/L}$, rango 53 a $260 \mu\text{mol/L}$), así como una elevada cantidad de glicina. Estos resultados sustentan la importancia de la composición de las soluciones de aminoácidos en la respuesta metabólica del neonato.⁶⁰ Christensen y cols; realizaron un estudio de 1366 pacientes que recibieron NPT por 14 días. CANPT fue diagnosticada en este grupo por ≥ 2 mg/dl de bilirrubina directa. Los neonatos que recibieron NPT por 14–28 días, 29–56 días, 57 a 100 días y >100 días tuvieron 14%, 43%, 72% y 85% de incidencia de CANPT, respectivamente. La mortalidad después de los 28 días fue más frecuente en aquellos neonatos con concentraciones mayores de bilirrubina ($P < 0.0001$). Los pacientes con peso menor a 750 g, aquellos con gastrosquisis y aquellos con atresia yeyunal fueron los que presentaron más frecuentemente esta complicación. Los autores consideran la importancia de realizar ensayos clínicos para estudiar mejor este tipo de pacientes, así como otras causas de CANPT.⁶¹

Los estudios realizados con respecto a la comparación entre TrophAmine y Primene, son limitados y han sido dirigidos a evaluar el efecto de estas dos soluciones sobre el recambio de leucina en niños pretérmino menores de 1500 gramos, la relación Calcio-fósforo o bien el papel de aminoácidos específicos como fenilamina, N-acetil-L-cisteína y N-acetil-L-tirosina.^{62,63}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el neonato críticamente enfermo, la nutrición parenteral total es esencial para cubrir el aporte de líquidos y necesidades nutricias durante los primeros días de vida. No obstante, que este procedimiento ha demostrado su utilidad al disminuir la morbilidad, el uso prolongado de la NPT se asocia con el desarrollo de complicaciones entre las cuales la colestasis se cuenta entre las más frecuentes y la cual puede llevar a falla hepática terminal y muerte. Las soluciones pediátricas actuales se han diseñado intentando reproducir el aminograma plasmático del cordón umbilical o el aminograma de la leche materna. Sin embargo, estas soluciones difieren en el contenido de metionina, cisteína y taurina, aminoácidos asociados a la presencia de esta complicación. El aporte de cada uno de los aminoácidos en las soluciones endovenosas debería resultar en un patrón de aminoácidos lo más cercano a el perfil de aminoácidos reportado en el neonato a término sano, alimentado con leche materna y una disminución de la CANPT. Debido a la inmadurez de las rutas de degradación hepática en el recién nacido, pueden presentarse altas concentraciones de aminoácidos en la sangre de neonatos que reciben soluciones de aminoácidos como Primene 10% o TrophAmine 10%, como parte de la nutrición parenteral, lo cual de acuerdo a la literatura también puede asociarse con la presencia de colestasis asociada a NPT. No existen estudios que comparen específicamente las concentraciones de metionina, cisteína y taurina plasmáticos en los neonatos que reciben estas soluciones de aminoácidos y su relación con la presencia de CANPT en el neonato, cuando se administra Primene 10% y TrophAmine 10%.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en las concentraciones plasmáticas de metionina, cisteína y taurina en neonatos que reciban una solución de aminoácidos basada en el aminograma del cordón umbilical (Primene 10%) en comparación de los que reciban una solución de aminoácidos basada en el aminograma de la leche humana (TrophAmine 10%)?

¿Existe diferencia en la frecuencia de CANPT en un grupo de recién nacidos que reciban una solución de aminoácidos basada en el aminograma del cordón umbilical (Primene 10%) en comparación de los que reciban una solución de aminoácidos basada en el aminograma de la leche humana (TrophAmine 10%)?

3. JUSTIFICACIÓN

La colestasis asociada a la nutrición parenteral total continúa siendo una causa importante de morbimortalidad en la etapa neonatal. De acuerdo a la literatura, la incidencia de colestasis asociada con NPT va de 15.7% a 60.9%.

Debido a la inmadurez a nivel hepático en el periodo neonatal condicionado por inmadurez de las rutas de degradación y de la función renal limitada para la excreción, se considera que las solución de aminoácidos pediátricos por largos periodos de tiempo, pueden condicionar concentraciones elevadas de aminoácidos en sangre que pueden condicionar daño hepático en este tipo de pacientes.

La solución de aminoácidos Primene 10%, contiene mayor contenido de taurina (aminoácido esencial en la eliminación de ácidos biliares (0.060 vs 0.025) y cisteína que TrophAmine10% y una menor concentración de metionina (0.24 g vs 0.34 g), lo cual de acuerdo a la literatura, se considera que puede ocasionar menor daño hepático y como consecuencia menor incidencia de CANPT.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, aproximadamente el 70% de los pacientes requiere nutrición parenteral debido a que su patología impide la alimentación enteral.

Dado que el daño hepatobiliar puede ser irreversible, llevando a cirrosis, falla hepática y muerte, se pretende identificar con cuál de dos soluciones de aminoácidos los neonatos presentan concentraciones plasmáticas más adecuadas de metionina, cisteína y taurina que nos lleven a reducir la CANPT.

4. OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto de la administración de dos soluciones de aminoácidos pediátricos sobre la concentración plasmática de metionina, cisteína y taurina.

4. 1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1.1. Determinar la concentración plasmática de metionina, cisteína y taurina en un grupo de neonatos que reciben una solución de aminoácidos basada en el aminograma del cordón umbilical (Primene 10%) en comparación de los que reciban una solución de aminoácidos basada en el aminograma de la leche humana (TrophAmine 10%).

4.1.2. Explorar la relación entre la concentración plasmática de metionina, cisteína y taurina y frecuencia de colestasis en el recién nacido que reciba una solución de aminoácidos basada en el aminograma del cordón umbilical (Primene 10%) en comparación de los que reciban una solución de aminoácidos basada en el amino grama de la leche humana (TrophAmine 10%).

5. HIPÓTESIS

Los recién nacidos que reciban nutrición parenteral con la solución de aminoácidos basada en el aminograma del cordón umbilical, presentan concentraciones menores de metionina y mayores de cisteína y taurina plasmática con una frecuencia menor de colestasis asociada a NPT en comparación con los que reciban la solución de aminoácidos basada en el aminograma de la leche materna.

5.1. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

5.1.1 Los neonatos que reciban NPT con la solución basada en el aminograma de cordón umbilical presentaran una concentración menor de metionina y mayor de cisteína y taurina plasmática en comparación de los neonatos que reciban la solución de aminoácidos basada en el aminograma de la leche materna.

5.1.2 La frecuencia de CANPT es menor en neonatos que reciban una solución de aminoácidos basada en el aminograma del cordón umbilical, en comparación con aquellos neonatos que reciban la solución de aminoácidos basada en el aminograma de la leche materna.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio: Se realizó un Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

6.2 Población de estudio: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Servicio de Nutrición Parenteral y Enteral Especializada y Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Periodo de estudio: 1 de Enero del 2012 marzo del 2014.

Universo de estudio: Neonatos atendidos en la UCIN del Hospital de Pediatría, CMN SXXI, que requirieron tratamiento con Nutrición Parenteral Total (NPT) por cualquier patología que les impidió la alimentación por vía enteral.

6.3 Criterios de Selección

6.3.1 Criterios de Inclusión

- Neonatos con peso igual o mayor a 1000 g que ingresaron en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2012 al 30 de Marzo del 2014 en la UCIN del HPCMNSXXI y que por su patología requirieron apoyo con NPT.
- Edad gestacional mayor a 28 semanas
- Pacientes sin colestasis al ingreso al estudio de acuerdo a la siguiente definición: La colestasis se determinó con el aumento de la bilirrubina directa o conjugada mayor a 2 mg/dL o el valor de la bilirrubina directa que represente más del 20% de la bilirrubina total cuando esta sea mayor a 5 mg/dL.^{3, 8}
- Pacientes cuyos padres aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

6.3.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes con falla renal aguda, enfermedad hepática congénita, enfermedad hepática terminal
- Pacientes con daño hepático secundario a infección viral o bacteriana
- Pacientes con daño hepático secundario a medicamentos.

6.3.3 Criterios de Eliminación

- Pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo.
- Pacientes que recibieron menos de 14 días NPT.
- Traslado a otra unidad médica.
- Pacientes cuyos padres decidieron retirarlo del estudio.

6.4 Tamaño de la muestra.

El tamaño de muestra, se calculó para la variable concentración plasmática de taurina, considerando la concentración plasmática de taurina en neonatos alimentados con leche materna (83.9 $\mu\text{mol/L}$)⁵² y los niveles plasmáticos de taurina de neonatos que recibieron la solución TrophAmine 10 % (55 $\mu\text{mol/L}$).⁵¹

$$\alpha = 0.05, \text{ unilateral}$$

$$\beta = 0.20$$

$$Z_{\alpha} = 1.645$$

$$Z_{\beta} = 0.842$$

El tamaño de muestra se realizó en base a la siguiente fórmula de diferencia de medias:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.645 + 0.842)^2 (83.9)^2}{(55)^2}$$

$$n = \frac{(6.18) (7039.2)}{3025}$$

$$n = \frac{43502.25}{3025}$$

$$n = 14.3$$

$$n = 14 \text{ neonatos por grupo}$$

6.5 Aleatorización de la Intervención.

La asignación a los grupos de tratamiento se realizó mediante una tabla de números aleatorios, utilizando un software para ensayos clínicos de grupos paralelos (Random Allocation Software) creado en Microsoft Visual Basic 6 para Windows: www.msaghaei.com/Software/dnld/RA.zip

La aleatorización se llevó a cabo por bloques balanceados de 6.

6.6 Cegamiento

El procedimiento de selección y asignación al grupo de tratamiento se realizó en la Unidad de Investigación en Nutrición y no interfirió con el tratamiento establecido y estandarizado de los neonatos que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

El cegamiento fue para el médico neonatólogo adscrito, personal que preparó la NPT (Centro de Mezclas externo al Hospital), familiares del paciente, personal que realizó la determinación de los aminoácidos plasmáticos y la determinación de las pruebas de funcionamiento hepático así como para la alumna de maestría que estuvo a cargo de la coordinación del proyecto. El cegamiento se mantuvo durante el análisis de la tesis. El diagnóstico de colestasis lo realizó el médico adscrito y fue corroborado con los resultados de las pruebas de función hepática.

6.7 Definición de Variables

Variables	Definición	Tipo de Variable y Unidades
<p>Independiente</p> <p>Tipo de solución endovenosa de aminoácidos</p>	<p>Aporte de aminoácidos necesarios para el mantenimiento de metabolismo proteico, exclusivamente por vía endovenosa. Solución de aminoácidos basado en el amino grama del cordón umbilical (Primene 10%). Solución de aminoácidos basado en el amino grama de la leche materna (TrophAmine 10%)</p>	<p>Dicotómica, Nominal</p>
<p>Dependiente</p> <p>Concentración de aminoácidos en plasma</p>	<p>Concentración de aminoácidos en plasma, determinado a partir del método de cromatografía líquida de ultra alta resolución. Se determinó la concentración de metionina, cisteína y taurina en plasma en los días 0, 7 y 14 de la intervención.</p>	<p>Cuantitativa, continua, $\mu\text{mol/L}$</p>
<p>Colestasis asociada a nutrición parenteral total</p>	<p>Presencia de Bilirrubina sérica directa $> 2 \text{ mg/dL}$ o más del 20% de la bilirrubina total si es mayor a 5 mg/dL. Se determinó a partir de una muestra de suero, procesándose en el laboratorio, para determinar bilirrubina directa elevada. Las determinaciones se realizaron al día 0, 7 y 14.</p>	<p>Dicotómica: si, no</p>

<i>Variables Confusoras</i>	<i>Definición</i>	<i>Tipo de Variable y Unidades</i>
1. Edad Postnatal	Días de vida desde el nacimiento hasta su ingreso al estudio	Cuantitativa, Continua, días
2. Edad gestacional	Tiempo transcurrido desde la concepción hasta el nacimiento. Estimada por Escala de Capurro o Ballard al nacimiento	Cuantitativa, continua, semanas
3. Patología de base	Todo padecimiento que requiera de hospitalización y de nutrición parenteral total. Aquel diagnóstico realizado en el neonato a su ingreso en la UCIN que impidió el aporte de la nutrición por vía enteral	Categórica, ordinal
4. Ayuno	Tiempo en días durante el cual el neonato no recibe nutrición por vía enteral.	Cuantitativa, días
5. Alimentación enteral	Cantidad de leche materna que recibió el neonato.	Cuantitativa, mL/kg/día

Variables	Definición	Tipo de Variable y Unidades
Uso de medicamentos asociados a colestasis	Cualquier medicamento que se metabolice en el hígado y actúe en el citocromo p450. Se registró la administración de medicamentos de acuerdo a la revisión del expediente clínico durante el estudio.	Cualitativa (proporción) Si, No

7. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Los candidatos fueron identificados a partir de su ingreso a UCIN. Una vez que se corroboró el diagnóstico del participante y que éste cumplió los criterios de inclusión, se procedió a explicar y solicitar a los padres la participación de su hijo en el estudio y su autorización con firma del consentimiento informado. Después de ello, se procedió a la asignación al tipo de solución de aminoácidos. Con el propósito de comparar las dos soluciones sobre las variables de desenlace de interés, la asignación de la maniobra de intervención (Solución Primene 10% o TrophAmine 10%) se realizó por aleatorización, utilizando una tabla de números aleatorios. Tanto el personal médico como el personal del departamento de NPT y el personal que realizó el análisis de las muestras, permanecieron cegados a lo largo del estudio. Una vez que el médico tratante del paciente y el especialista en nutrición prescribieron el requerimiento de la NPT, se procedió al envío de la solicitud de la mezcla con el número que le correspondió de acuerdo a la aleatorización de la solución de aminoácidos, ya sea para recibir Primene 10% o TrophAmine 10%, habiendo realizado dicha aleatorización un médico externo al estudio. La solicitud se envió por vía Internet al centro externo de preparación de mezclas de NPT; la cual fue recibida por un químico fármaco-biólogo, responsable de preparar la mezcla de acuerdo a la solicitud y a las Normas Internacionales establecidas. Además del personal de enfermería especializado en NPT y el personal del centro de mezclas no tuvo contacto con los pacientes y por lo tanto también permaneció cegado. La prescripción de la NPT fue indicada por el médico tratante basado en la incapacidad del neonato para recibir aporte nutricional enteral adecuado. La NPT se calculó por el Servicio de Nutrición Parenteral en acuerdo con el personal médico del Servicio de Neonatología, llevando a cabo la determinación específica de nutrimentos, considerando el requerimiento de cada paciente de acuerdo a las guías ESPGHAN (Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition 2005), utilizadas por el Servicio de Nutrición Parenteral.⁴¹

Se realizó la valoración clínica y antropométrica por la alumna de maestría y se realizó la determinación de bilirrubina directa (laboratorio del hospital) y de aminoácidos plasmáticos (metionina, cisteína y taurina) día 0, 7 y 14 del mismo. Durante la toma de estos estudios, se tomó 1 ml de sangre para la determinación de los aminoácidos plasmáticos (metionina, cisteína y taurina) en la medida de lo posible, haciéndolo durante la toma de muestras de rutina, con el fin de evitar punciones adicionales. Se recolectaron los siguientes datos de cada paciente: género, edad gestacional, calificación de Apgar, peso, longitud, perímetro

cefálico al nacimiento y diagnóstico de ingreso a la UCIN. Se registró el aporte calórico diario y calorías por kilo por día por NPT. Al inicio de la NPT se obtuvo el aporte calórico por vía enteral tanto calorías totales diarias, como calorías por kilo por día, día de inicio de la alimentación enteral, edad al inicio de la NPT, días de la alimentación enteral, días de ayuno, duración de medicamentos asociados a daño hepático, bilirrubina directa y día de ocurrencia de hiperbilirrubinemia. También se llevó a cabo un seguimiento estricto de las complicaciones y eventos adversos durante la intervención.

7.1 PROCEDIMIENTOS

7.1.1 Mediciones antropométricas.

Peso corporal

Se utilizó una báscula digital infantil, con una precisión de ± 10 g, la cual se encontró ubicada en una superficie plana horizontal y firme, previamente calibrada en la UCIN. Se colocó al neonato, sobre el platillo de la báscula en una posición central y simétrica, manteniendo las dos manos encima de él, sin tocar el cuerpo, evitando que el neonato estuviera en contacto con personas u objetos fuera de la plataforma. El peso se obtuvo en gramos y se registró en el formato pre-establecido.

Longitud

Se tomó en posición decúbito dorsal, empleando para ello un infantómetro y fueron necesarias dos personas. Se colocó al neonato sobre el eje longitudinal del infantómetro y se sostuvo su cabeza firmemente de modo que el vertex entre en contacto con la plancha cefálica del aparato, de tal forma que el niño quede con los ojos mirando arriba y la barbilla ligeramente levantada. La línea media del cuerpo debió coincidir con la parte central del infantómetro, los hombros y glúteos debieron estar fijos sobre la base, los brazos debieron descansar a los lados del cuerpo del niño y las piernas debieron estar completamente extendidas, tanto a nivel del muslo como de las rodillas, esto se logró mediante la aplicación firme de presión del observador sobre las rodillas. El operador se coloca del lado que se encuentre la escala métrica (preferentemente desde donde pueda sostener la pieza móvil con su mano derecha) y presiona con su mano izquierda las piernas, para asegurarse de que estén bien estiradas y en contacto con la base, con su mano derecha desliza la pieza móvil hasta tocar los pies del neonato; éstas deben quedar en un ángulo de 90° y en contacto

directo con el tope en toda la superficie plantar del pie. La longitud se registró con una precisión cercana a 0.1 cm.

7.1.2 Aporte calórico diferente a la NPT.

Aporte por vía enteral

La alimentación enteral durante la intervención, se administró de acuerdo a las indicaciones del médico tratante, ya sea leche materna o fórmula especial para neonatos, las cuales fueron administradas por sonda oro gástrica o por succión de acuerdo a la condición de cada paciente. Se recopiló la información sobre aporte calórico total diario y calorías por kilo por día por vía enteral.

7.1.3 Determinaciones bioquímicas.

La muestra de sangre requerida para la determinación de aminoácidos fue tomada cada 7 días, siempre procurando, que esta toma coincidiera con el muestreo de rutina del paciente en la UCIN. Si esto no era posible, se realizó la toma de la muestra independiente del muestreo de rutina. La muestra de sangre fue de aproximadamente de 0.5-1.0 ml en cada evaluación, después de obtenida la muestra, se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos para separar el plasma, se tomó una alícuota y se congeló en tubos eppendorf a -70 ° C hasta su análisis.

7.1.4 Bilirrubina Conjugada.

Se determinó en suero por el método modificado de Doumas. El principio del método se basa en que el ácido sulfanilínico diazotado se forma por la combinación de nitrito sódico y ácido sulfanilínico a bajo pH. La bilirrubina no conjugada es el producto de degradación del grupo hemo. En el hígado, se convierte en bilirrubina directa por la conjugación del ácido glucurónico. Una pequeña parte, denominada bilirrubina delta, está unida a la albúmina. Las mediciones de bilirrubina directa estiman la concentración total de los conjugados y la bilirrubina delta.⁶⁴ La mayoría de los métodos utilizados para la determinación de bilirrubina utilizan ácido sulfanílicodiazotizado, formando azo bilirrubina coloreada. En medio acuoso sólo reacciona la bilirrubina conjugada o directa. En presencia de ácido sulfanílicodiazotizado, los glucurónidos de bilirrubina y la bilirrubina-delta reaccionan, formándose azo bilirrubina que en pH ácido presenta un pico de absorción a 560 nm. La azo bilirrubina formada es medida

fotométricamente entre 540 y 600 nm, siendo la intensidad del color formado directamente proporcional a la cantidad de bilirrubina directa presente en la muestra.⁶⁵

7.1.5 Cuantificación de aminoácidos en plasma empleando Cromatografía Líquida de Ultra Alta Resolución.

La determinación de metionina, cisteína y taurina en plasma se realizó por Cromatografía Líquida de Ultra Alta Resolución. El procedimiento principalmente consiste en la precipitación de las proteínas y purificación en una columna de resina de intercambio iónico para obtener la derivatización de los aminoácidos.⁶⁶

La cromatografía engloba a un conjunto de técnicas de análisis basadas en la separación de componentes de una mezcla y su posterior detección. Las técnicas de cromatografía son muy variadas, pero en todas ellas hay una fase móvil que consiste en un fluido (gas, líquido, o fluido) que arrastra a la muestra con un flujo constante de presión proporcionado por una bomba, hasta llegar al punto donde es introducida la muestra. Siguiendo el flujo de presión la lleva a una columna donde se encuentra la fase estacionaria que se trata de un sólido o un líquido fijado en un sólido. Los componentes de la mezcla interactúan de distinta forma debido a la afinidad que tienen estos componentes con la fase estacionaria y con la fase móvil. De este modo, los componentes atraviesan la fase estacionaria a distintas velocidades y se van separando. Después de pasar los componentes por la fase estacionaria y haberse separado, atraviesan por un detector que genera una señal que puede depender de la concentración y del tipo del compuesto. El papel esencial de las bombas es impulsar a la fase móvil con presión y flujo constante, el proceso de inyección de la muestra en la actualidad es automática, las columnas que se utilizan normalmente son de acero inoxidable y el papel fundamentalmente de los detectores es indicar el momento de aparición de los diferentes componentes que constituyen la muestra y calificarlo cualitativa y cuantitativamente.⁶⁷ El análisis de aminoácidos en muestras biológicas tiene el inconveniente de la presencia de un número considerable de aminoácidos en un amplio rango de concentraciones. La separación por cromatografía líquida de estos compuestos permite una alta especificidad, sensibilidad, linealidad y reproducibilidad para su cuantificación. Los métodos usados para la determinación de aminoácidos en fluidos biológicos incluyen a la Cromatografía líquida de Alta resolución (HPLC). La determinación directa de los

aminoácidos no es posible debido a la ausencia de importantes grupos cromóforos o fluoróforos siendo necesaria su derivatización pre o post columna, para su posterior detección por métodos fluorescentes o radioactivos.^{68, 69, 70}

7.1.6 Eventos Adversos y Complicaciones durante la intervención.

En relación a la Solución Primene 10%, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a uno o más aminoácidos y tromboflebitis. El uso prolongado puede causar deficiencia de ácidos grasos esenciales, así como hipercloremia, hiperamonemia, hiperazoemia, hepatitis tóxica en caso de dosis elevadas y coma hiperosmolar. La administración puede dar como resultado reacción inflamatoria local. La colocación de un catéter venoso central debe considerarse como un procedimiento quirúrgico. Las complicaciones derivadas pueden ocurrir con la colocación del mismo y son: hemotórax, hidrotórax, punción arterial y transección del catéter, daño en el plexo braquial, mala posición del catéter, formación de fístulas arteriovenosas, flebitis, trombosis, arritmia cardíaca y embolia del catéter. Durante la administración de esta solución se presenta el riesgo constante de contaminación e infecciones en él paciente. Así mismo, pueden presentarse acidosis metabólica e hiperamonemia.

En cuanto a la solución TrophAmine 10% pueden presentarse los siguientes eventos adversos: náuseas y vómitos los cuales son poco frecuentes, enrojecimiento generalizado y fiebre, así como infección en el lugar de la aplicación, trombosis y flebitis si se administra en vasos sanguíneos periféricos. Puede presentarse también aumento en la retención de líquidos, edema, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo y acidosis leve. Las reacciones que pueden presentarse debido a la solución o a la técnica de administración incluyen respuesta febril, infección en el sitio de aplicación, trombosis venosa o flebitis en el sitio de aplicación, extravasación e hipervolemia. La reacción local en el sitio de aplicación consiste en sensación de calor, eritema y trombosis principalmente con las infusiones de aminoácidos por vía periférica, especialmente si son administradas otras sustancias en el mismo sitio.

Los eventos adversos y las complicaciones de las soluciones parenterales fueron examinados clínicamente todos los días durante el estudio en cada paciente. La decisión de suspender la nutrición parenteral fue del médico tratante y el especialista en nutrición parenteral de acuerdo al evento adverso o complicación presentada por el neonato.

8. ASPECTOS ÉTICOS

El investigador responsable declara que se trató de un estudio donde se respetó el principio de beneficencia y no maleficencia y el principio de autonomía, ya que el padre, madre o tutor no fue presionado para permitir el ingreso de su hijo al protocolo de investigación y se les dio facilidades para no continuar, si así lo desearon, sin repercusión alguna en su tratamiento como derechohabiente del IMSS; y el principio de justicia ya que los grupos de pacientes fueron tratados de forma idéntica, tuvieron una distribución equitativa de las cargas relacionadas con la investigación y se respetó su privacidad y confidencialidad. El estudio cumplió con las normas internacionales para realizar investigación en seres humanos expresados en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de principios éticos para la investigación médica en seres humanos (revisión de Edimburgo, Octubre 2000) y se apega a la Ley General de Salud en México. La naturaleza, propósitos y riesgos potenciales del estudio fueron explicados a los padres de cada participante.

8.1 Riesgo de la investigación.

Dado que este estudio se llevó a cabo en población considerada como vulnerable (neonatos) y la toma de muestra de sangre en pacientes de bajo peso pudo rebasar el 2% de su volumen circulante, el estudio se clasificó en la categoría de riesgo mayor al mínimo, por lo que se solicitó el consentimiento informado por escrito a los padres o tutores. Se destaca que esta intervención, no interfirió con la vigilancia médica del paciente y su tratamiento en general.

8.2 Confidencialidad.

Los pacientes tienen el derecho de conservar su confidencialidad y de estar informados de las determinaciones de laboratorio y de los resultados de la evaluación clínica. No se identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio a los participantes y los datos relacionados con el paciente serán manejados en forma confidencial.

8.3 Condiciones en las cuales se solicitó el consentimiento.

El consentimiento informado fue solicitado por el investigador responsable, una vez que los candidatos fueron identificados a partir de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. Una vez reconocido, se procedió a explicar y solicitar a los padres la participación de su hijo en el estudio y su autorización por

escrito. El consentimiento informado para participar se solicitó cuando se inició el apoyo a todos los neonatos que requirieron nutrición parenteral total por alguna patología que afectó la integridad del tracto gastrointestinal y una vez que se obtuvo, se procedió a la asignación al tipo de solución de aminoácidos.

8.4 Forma de selección de los participantes.

La selección de los neonatos fue de acuerdo a los criterios de inclusión y cuyos padres o tutores aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado. No se realizó ninguna maniobra diferente de la habitual, cuando se indicó la nutrición parenteral. Como parte del estudio, se intentó no realizar punciones venosas extras, ya que todos los exámenes se tomaron cuando se solicitaron los estudios necesarios para su vigilancia o control metabólico e incluso para la determinación de los aminoácidos en sangre, la alícuota que se necesitó se obtuvo a partir de la muestra requerida para los estudios de rutina en estos pacientes (volumen aproximado de 0.5-1.0 ml). Solamente cuando fue necesario se tomaron punciones adicionales. Se cuenta con el certificado de calidad de los laboratorios que proporcionan las soluciones endovenosas y en el cuadro básico del IMSS. El proyecto fue sometido para su evaluación a la Comisión Nacional de Investigación Científica y fue aprobado con número de registro 2009-785-080.

9. PLAN DE ANÁLISIS.

Para la captura de la base de datos y su análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 18. Los pacientes fueron analizados por protocolo, de acuerdo a los tiempos establecidos día 0, 7 y 14 de NPT y disponibilidad de mediciones de la variable primaria. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media y desviación estándar, las variables cuantitativas con distribución no normal, se muestran como mediana e intervalos, mientras que las variables categóricas cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje.

La magnitud del cambio de la concentración de bilirrubina directa y las variables antropométricas se calcularon mediante la diferencia del día 0 y las mediciones subsecuentes (7 y 14 días).

Para las variables continuas las medias de ambos grupos se compararon utilizando la Prueba T-Student cuando la distribución fue normal. La comparación de la incidencia de colestasis entre grupos fue evaluada usando la Prueba Exacta de Fisher. Para comparar grupos con distribución no normal, se utilizó la Prueba de U de Mann Whitney y la comparación intra grupo se realizó con la Prueba de Rangos de Friedman. Las diferencias fueron aceptadas como estadísticamente significativas con $p < 0.05$.

10. RESULTADOS

De los 100 neonatos elegibles, fueron excluidos 12, de los cuales 9 no reunieron los criterios de inclusión y en 3 de los pacientes los padres no autorizaron su participación. Durante el seguimiento suspendieron la intervención 29 de los participantes asignados al grupo Primene 10% y 24 del grupo TrophAmine 10%. La NPT fue suspendida por diferentes causas, entre ellas, buena tolerancia de la alimentación enteral (Primene 10%, n=13; TrophAmine10%, n=17), retiro del catéter central por colonización (Primene 10%, n=4; TrophAmine 10%, n=3), catéter central disfuncional (Primene 10% n=1, TrophAmine 10%, n=1), gravedad extrema (Primene 10%, n= 2; TrophAmine 10%, n=1), traslado a otra Unidad Médica (Primene10%, n= 2), alta hospitalaria (Primene 10%, n=2; TrophAmine 10%, n=1) y defunciones (Primene 10%, n=5; TrophAmine 10%, n=1). Las causas de estas defunciones en el grupo Primene 10% fueron las siguientes: 4 de ellas se debieron a choque séptico y 1 una a choque cardiogénico. En el grupo que recibió TrophAmine 10% se presentó 1 defunción debida a choque séptico, lo cual se consideró no relacionado con la administración de NPT y si en relación a la patología de base.

Por lo anterior, se incluyeron en el análisis final a 35 de los neonatos, 14 en el grupo Primene 10% y 21 en el grupo TrophAmine 10%. (Figura 1. Diagrama Consort).

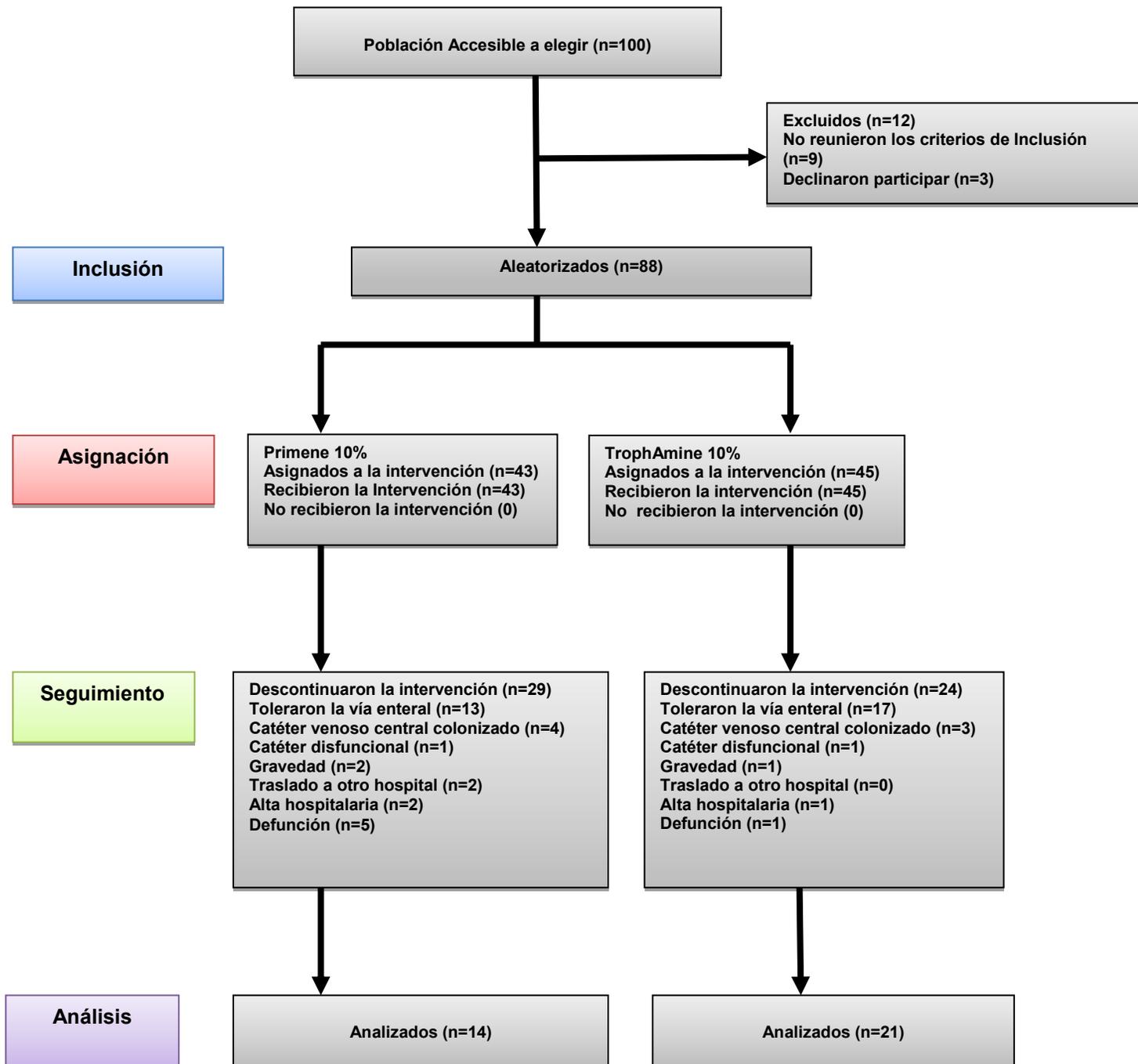


Fig. 1. Diagrama CONSORT

10.2 Características clínicas y demográficas de los neonatos.

Las características clínicas y demográficas de los neonatos incluidos en el análisis final por protocolo al momento de la intervención fueron comparables (Cuadro 1). Como se observa, el diagnóstico más frecuente para los dos grupos de tratamiento fue gastrosquisis (Primene 10%, 35.7%; TrophAmine 10%, 19.4%), seguido por atresia intestinal (Primene 10%, 21.4%; TrophAmine 10%, 19%) y atresia esofágica (Primene 10%, 21.4%; TrophAmine 10%, 14.4) y la distribución de neonatos pretérmino y de término no fue diferente.

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de los neonatos al inicio de la NPT

	Grupo Primene 10% n = 14	Grupo TrophAmine 10% n = 21	Valor P
Sexo			
Hombre	8 (57)*	14 (67)	0.41
EG (Semanas)	37 (28, 40)**	37 (28, 41)	0.83
EGC (Semanas)	37.3 (30.1, 40.5)**	37.2 (28.6, 42)	0.91
Neonatos pretérmino	5 (36)*	8 (38)	0.58
Peso al nacer (g)	2,225 (1000, 3400)**	2,330(1000, 3970)	0.77
Longitud al nacimiento (cm)	46(34,51)**	46 (38,51)	0.58
Perímetro cefálico (cm)	32.8 (26,37)**	33.5 (25,38.5)	0.67
Apgar minuto	< 6 (14.3)* 7-10 (87.7)	<6 (19.1) 7-10 (80.9)	0.72
Apgar minuto 5	< 6 (0)* 7-10 (100)	< 6 (4.8) 7-10 (95.2)	0.70
Diagnósticos			
Gastrosquisis	5 (35.7)*	4 (19.4)	NS
Atresia Intestinal	3 (21.4)	4 (19.0)	
Atresia Esofágica	3 (21.4)	3 (14.3)	
Hernia Diafragmática	2 (14.2)	2 (9.52)	
Malformación Ano rectal	0	3 (14.3)	
Cardiopatía Congénita	0	2 (9.5)	
Enterocolitis Necrosante	1 (7.1)	2 (9.5)	
Asfixia Neonatal	0	1 (4.8)	

*Número (%); **Mediana (rango intercuartil); EG: Edad gestacional; EGC: Edad gestacional corregida; SDR: Síndrome de dificultad respiratoria *Comparación entre grupos con prueba Exacta de Fisher; **Comparación entre grupos con prueba U Mann Whitney

10.3 Características de la Nutrición Parenteral y Vía Enteral.

En relación a las características de la nutrición parenteral que recibieron los neonatos, los grupos fueron comparables, en cuanto a factores asociados con la incidencia de colestasis, como la duración, edad al inicio, administración de Kcal/d y de kcal/kg/d. Respecto al inicio de la vía enteral, en el grupo TrophAmine 10%, 11 de los 21 (52.3 %) neonatos la iniciaron, mientras en el grupo Primene 10% sólo 4 de los 14 (28.6 %). La edad de los neonatos al momento de iniciar la vía oral fluctuó entre el día 10 y 18 para el grupo Primene 10% y de 7 y 28 días para el grupo TrophAmine 10%. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Características de la Nutrición Parenteral y Vía Enteral

	Grupo Primene 10% n = 14	Grupo TrophAmine 10% n = 21	Valor P
Edad al inicio de NPT, días	3 (1,15)	4(1,28)	0.87
Kcal/d	211± 48**	205 ± 66	0.93
Kcal/kg/d	89 ± 6.9	84 ± 7.8	0.05
Aporte proteína g/kg/d	2.7 ± 0.19	2.8 ± 0.47	0.38
Aporte Lípidos g/Kg/d	2.5 ± 0.30	2.4 ± 0.40	0.88
Aporte CHOS g/Kg/d	13.2 ± 1.1	12.9 ± 0.84	0.28
Vía enteral	n = 4	n = 11	
Inicio (días NPT)	10 (7, 14)*	7 (1, 13)	0.23
Edad al inicio, días	12 (10, 18)	14 (7, 28)	0.75
Aporte kcal/kg/d vía oral	22.8 (17, 24)	38 (8, 101)	0.41

*Mediana (rango intercuartil) y en el caso de las variables continuas con distribución normal, como Media ± DE ^a Comparación entre grupos con Prueba U de Mann-Whitney

10.4 Marcadores bioquímicos de la función hepática.

Al inicio de la nutrición parenteral, con excepción de la enzima Gama Glutamil Transferasa (GGT) (58.3 vs 88.8 UL, $p = 0.026$), que fue significativamente mayor en el grupo que recibió TrophAmine 10%, los marcadores bioquímicos de la función hepática fueron comparables en ambos grupos. (Cuadro 3)

El análisis al interior del grupo mostró un aumento significativo en la concentración de triglicéridos y fosfatasa alcalina y una disminución significativa en la concentración de bilirrubina indirecta, bilirrubina total y deshidrogenasa láctica en ambos grupos; mientras el colesterol y la GGT sólo incrementaron significativamente en el grupo Primene 10% y la concentración de Aspartato Aminotransferasa disminuyó en el grupo TrophAmine 10%. El nivel de bilirrubina directa (0.55, 0.81, 0.68 mg/dL vs 0.76, 1.1, 0.78 mg/dL) permaneció sin cambios significativos durante los 14 días en ambos grupos. Sin embargo, al día 14 de NPT, en ambos grupos se observaron algunos valores por arriba de los 2 mg/dL.

A manera de análisis exploratorio gráfico, analizamos el comportamiento de algunas de las variables bioquímicas de la función hepática (Fig. 2). Se pudo observar, que con excepción de la concentración de GGT y la fosfatasa alcalina, las concentraciones de bilirrubina directa (tanto en el grupo total, como en los neonatos con diagnóstico de colestasis), de Aspartato Aminotransferasa y Alanino Aminotransferasa en el grupo Primene 10% se mantuvieron consistentemente con valores por debajo de los observados en el grupo TrophAmine 10 %.

Cuadro 3. Marcadores bioquímicos de la función hepática

Variable		Grupo Primene 10% n=14	Grupo TrophAmine 10% n=21
	B	83 (39, 233)	92 (49,134)
TGs, mg/dL	7 d	122 (80, 341)	109 (54,379)
	14 d	125* (64, 249)	123* (46,238)
	B	75 (31,171)	94 (45,788)
Colesterol, mg/dL	7 d	122 (42,186)	130 (24.8,208)
	14 d	122* (103,206)	145 (93,208)
	B	0.56 (0.26,1.6)	0.76 (0.30,1.7)
BD, mg/dL	7 d	0.81 (0.03,2.6)	1.1 (0.24,5.6)
	14 d	0.68 (0.12,4.3)	0.78 (0.07,11.8)
	B	4.2 (0.49,14.4)	6.8 (0.51,17.4)
BI, mg/dL	7 d	0.97 (0.25,15.5)	3.5 (0.20,13.1)
	14 d	0.45* (0.22,9.5)	0.67 (0.13, 8.7)
	B	4.6 (0.99,15.4)	7.4 (1.1,18.8)
BT, mg/dL	7 d	2.9 (0.71,16.5)	4.7 (0.44,13.9)
	14 d	1.6* (0.6,11.8)	2.2* (0.22,13.5)

(Continua)

Cuadro 3. Marcadores bioquímicos de la función hepática (Continuación)

Variable		Grupo Primene 10% n=14	Grupo TrophAmine 10% n=21
AST, U/L	B	35.4 (14.6,87.3)	42.7 (12.9,355)
	7 d	19.4 (14.5,57.3)	25.1 (11.5,356)
	14 d	21.2 (12.5,62.7)	27.9* (13.3,389)
ALT, U/L	B	14 (144.2,135.3)	13.9 (5.8,171)
	7 d	12.7 (4.9,38.1)	13.9 (4.4,139)
	14 d	14.9 (4.7,60.6)	17 (5.9,573)
GGT, U/L	B	58.3 (21,259)	88.8† (28,1347)
	7 d	82.3 (14.8,905)	104.6 (19.2,553.8)
	14 d	98.6* (37.8,707)	126.8 (16.5,379.4)
DHL, mg/dL	B	994 (200,3656)	1139 (486,2414)
	7 d	655 (198,1274)	799 (544,1559)
	14 d	502* (768,3338)	533* (328,2511)
FA, U/L	B	106 (44,261)	144 (60, 540)
	7 d	176 (91,576)	158 (66, 598)
	14 d	300* (102, 481)	257* (108, 471)

Mediana (mínimo, máximo); B: inicio de la nutrición parenteral; TGs: Triglicéridos; BD: Bilirrubina directa; BI: Bilirrubina indirecta; BT: Bilirrubina total; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; GGT: GamaGlutamilttransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica; FA: Fosfatasa alcalina. Comparación entre grupos con Prueba U de Mann-Whitney, [†]p < 0.005; Comparación intra-grupo con Prueba de Rangos de Friedman * p < 0.05

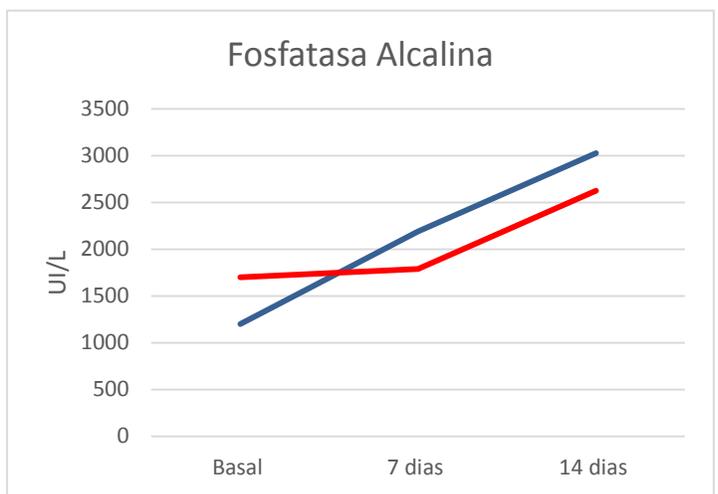
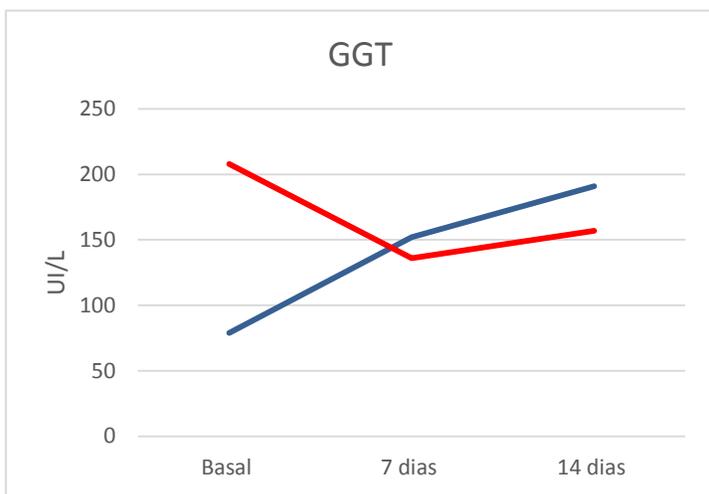
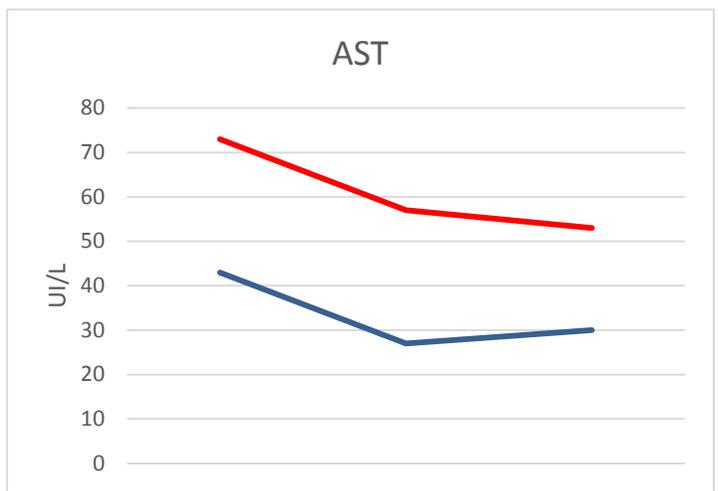
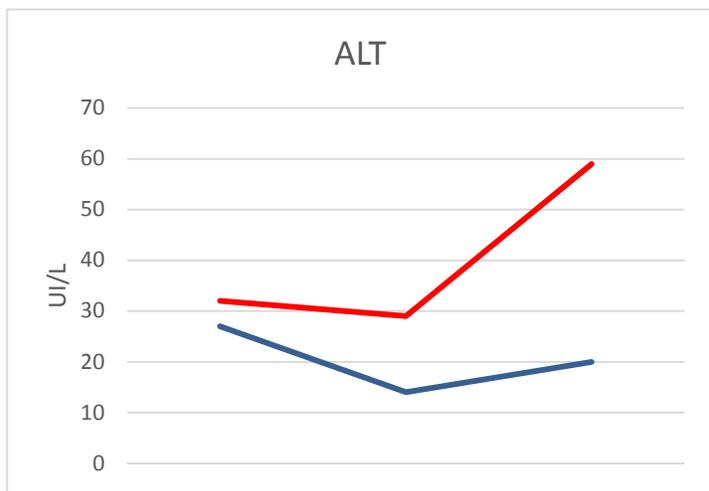
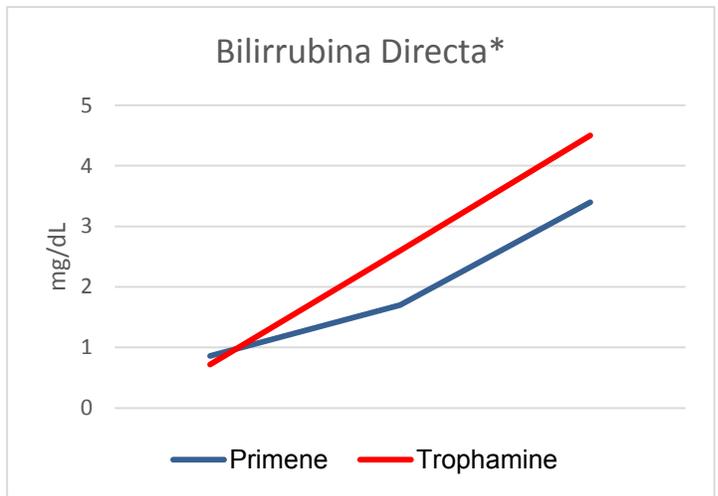
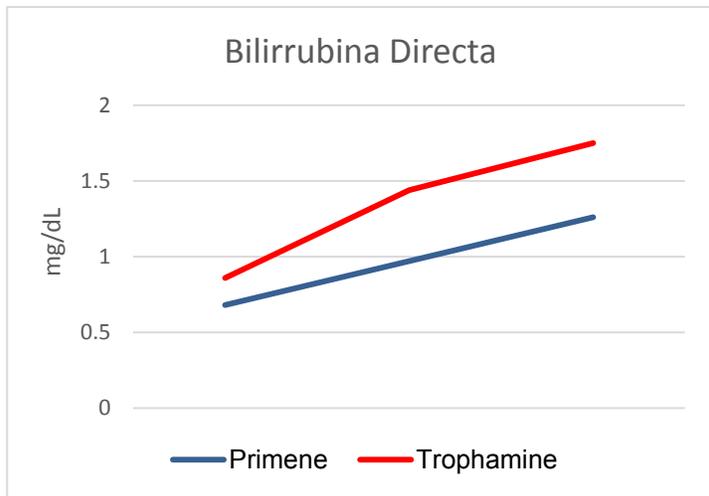


Figura 2. Concentración de bilirrubina directa (*neonatos con colestasis); ALT, Alanino aminotransferasa; AST, Aspartato aminotransferasa; GGT: GamaGlutamyltransferasa.

10.5 Análisis de la concentración plasmática de aminoácidos.

10.5.1 Análisis de la concentración de aminoácidos entre grupos.

El análisis de la concentración de aminoácidos mostró que los grupos fueron comparables al inicio de la NPT. Sin embargo, al día 14 en el grupo de TrophAmine 10% la concentración de metionina fue significativamente mayor comparado con el grupo Primene 10% ($p=0.044$). En contraste, la concentración de taurina fue significativamente menor en el grupo TrophAmine 10% al día 7 y 14 de la nutrición parenteral ($p=0.006$; $p<0.0001$) comparado con el grupo Primene 10%. No se encontraron diferencias en la concentración de cisteína entre grupos. (Cuadro 4)

10.5.2 Análisis de la concentración de aminoácidos intra-grupo.

En ambos grupos, la concentración plasmática de metionina aumentó significativamente a los 14 días de la NPT; en los recién nacidos asignados al grupo TrophAmine 10%, la concentración plasmática de metionina aumentó en un 110% y en los recién nacidos que recibieron la solución del grupo Primene 10 % el incremento fue del 66 %, sin alcanzar la significancia estadística.

La concentración de cisteína sólo incrementó en el grupo TrophAmine 10 % ($p < 0.05$). En cuanto a la concentración plasmática de taurina, se observó una tendencia en el incremento de los niveles a los 7 y 14 días de la NPT en los neonatos que recibieron la solución de aminoácidos Primene 10% ($p=0.084$, $p=0.074$) respectivamente. En los neonatos que recibieron Primene 10% la concentración de taurina plasmática se incrementó en un 61% y sólo un 7.5% en el los neonatos que recibieron TrophAmine 10%. (Cuadro 4)

Cuadro 4. Concentración de metionina, cisteína y taurina de los neonatos al inicio y durante la nutrición parenteral total

Aminoácido	Primene 10%	TrophAmine 10 %	p [†]	μmol/L [‡]
	n =14	n = 21		
Metionina				
Muestra Basal	14.5 (5.6, 38.5)	23 (8.6, 51.2)	0.175	35.8± 6.7
Día 7	22.9 (10.8, 62) [*]	25 (10.8, 63.2) [*]	0.583	
Día 14	27 (9.8, 61.1)[*]	32.9 (17.2, 125.3)^{*^}	0.044	
Cisteína				
Muestra Basal	21.2(4.3, 287)	23.1 (3.4, 242.5)	0.829	51.9 ± 8.0
Día 7	37.8 (5.1, 193.6)	45.8 (3.4, 213.2) [*]	0.630	
Día 14	44.8 (6.6, 175.4)	62.8 (3.0, 263.6) ^{*^}	0.359	
Taurina				
Muestra Basal	39.3 (16.2, 97.5)	41.2 (14.6, 137.3)	0.934	83.9 ± 38.9
Día 7	67.9 (30.3, 123.3)[‡]	38.2(14.6, 193.6)	0.006	
Día 14	72.4 (11.4, 98.2)[‡]	45.3 (21, 133.8)	<0.0001	

Los datos se presentan como Mediana (rango intercuartil)

[‡] Concentraciones de aminoácidos en sangre en el neonato de término y alimentado con leche materna

[†]Comparación entre grupos con Prueba U de Mann-Whitney

Comparación intra-grupo con Prueba rangos de Friedman y Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

^{*}Comparado con la medición Basal, p < 0.05

[‡]Comparado con la medición Basal, p = 0.084

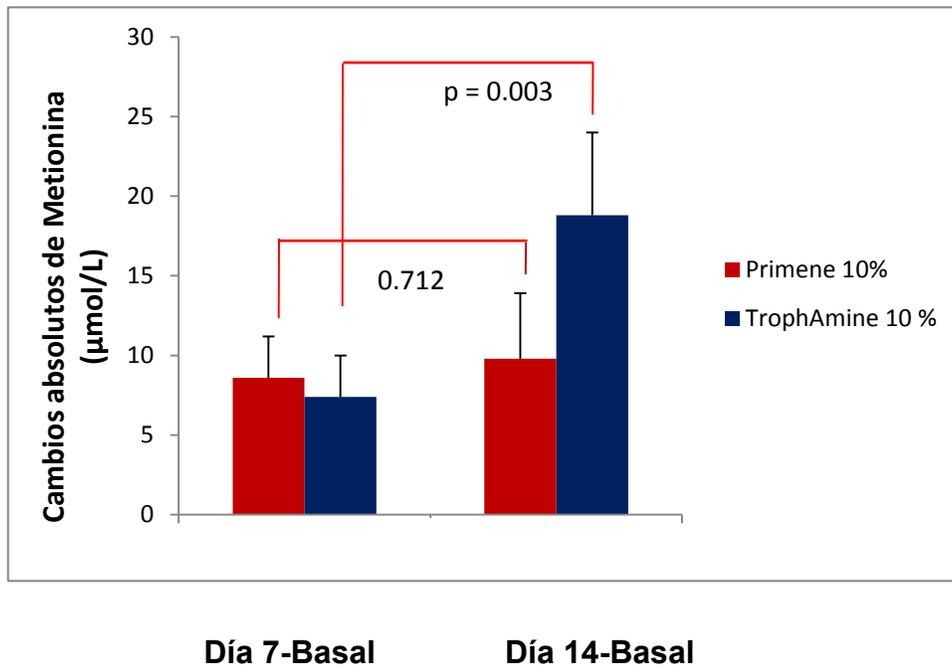
[‡]Comparado con la medición Basal, p = 0.074

[^]Comparado con el día 7, p <0.05

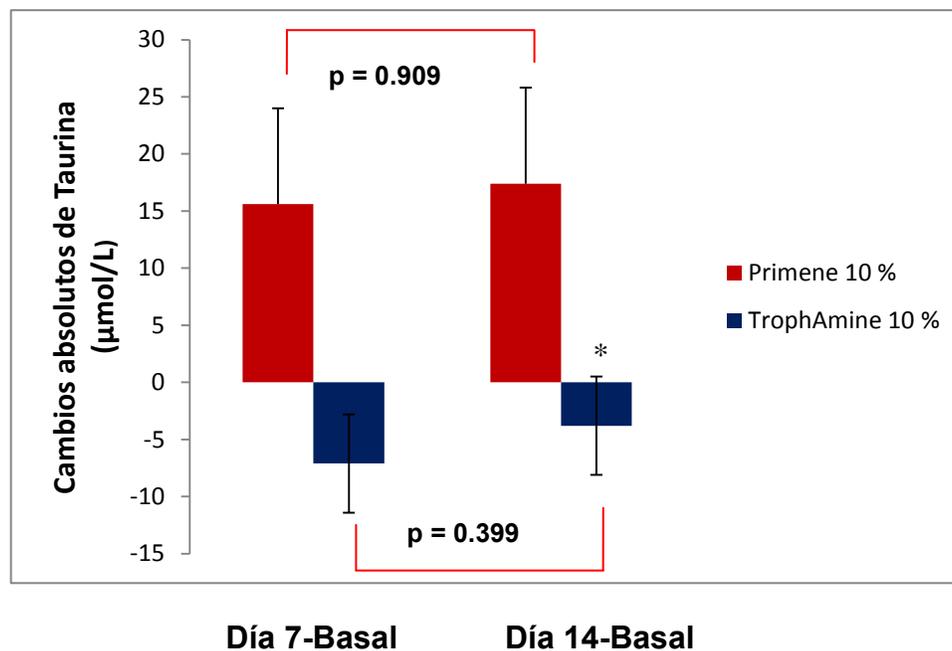
10.5.3 Comparación de los cambios absolutos en la concentración de metionina y taurina plasmática entre el inicio (Basal), el día 7 y 14 de la nutrición parenteral total.

Cuando se analizaron los cambios absolutos intra-grupo en la concentración de metionina del basal al día 7 y día 14 de la NPT, el grupo de neonatos que recibió la solución Primene 10%, no mostró diferencias, mientras que el análisis del grupo de neonatos que recibió la solución TrophAmine 10% mostró un incremento significativo $p < 0.005$. (Figura 3 A).

En el análisis de los cambios absolutos intra-grupo de las concentraciones de Taurina entre los neonatos neonatos que recibieron Primene 10% y TrophAmine 10% entre el día basal, día 7 y día 14 de la NPT no hubo cambios. Sin embargo, el grupo de neonatos que recibió TrophAmine 10%, mostró una disminución en la concentración de taurina cuando se comparó con los neonatos que recibieron la solución Primene 10% tanto a los 7 como los 14 días ($17.4 \pm 8.4 \mu\text{mol/L}$ vs $-3.1 \pm 4.1 \mu\text{mol/L}$) de la NPT $p < 0.05$. (Figura 3 B).



A



B

Figura 3. Cambios absolutos intra-grupo en la concentración de metionina (A) y taurina (B) plasmática entre el inicio (Basal), el día 7 y 14 de la nutrición parenteral total. Los datos representan la media +/- error estándar. Los grupos se compararon con prueba T de Student $p < 0.05$ y el análisis intra-grupo con Prueba t pareada.

10.6 Incidencia de Colestasis

La incidencia de CANPT fue similar en ambos grupos (Primene 10%: 3/14 (21.4%); TrophAmine 10%: 6/21(28.6 %), $p=0.47$). Cuando se comparó la concentración de bilirrubina directa de los neonatos con colestasis entre los que recibieron Primene 10% y los que recibieron TrophAmine 10%, se pudo observar que el intervalo máximo fue más amplio en el grupo de pacientes que recibieron la solución TrophAmine 10%. (Cuadro 5)

Cuadro 5. Características clínicas y concentración de aminoácidos de los neonatos que presentaron CANPT

Variable	Primene 10% n=3 (21.4%)	TrophAmine 10% n=6 (28.4%)
Patología de base		
Gastrosquisis*	2	3
Atresia Intestinal*	1	3
Prematuros*	1	1
Características NPT		
Aporte calórico, Kcal/g/día**	84 (80-92)	83 (73-85)
Aporte de aminoácidos, g/kg/día	2.7 (2.5, 2.8)	2.7 (2.4, 3.0)
Ayuno*	1	5
Marcadores Bioquímicos de daño hepático (día 14)		
Bilirrubina Directa, mg/dL**	3.5 (2.3, 4.3)	3.3 (2.0, 11.8)**
AST, U/L**	75 (12.5, 75.2)	25.6 (19, 139.8)
ALT, U/L**	36.8 (8, 60.6)	23.3 (9.9, 142.3)
GGT, U/L**	111 (53, 266)	143 (117.6, 379.4)
Niveles Plasmáticos de aminoácidos		
Metionina, $\mu\text{mol/L}$ **	40.4 (15.6,61.1)	30.2 (21.7,40.5)
Cisteína, $\mu\text{mol/L}$ **	43.0 (6.6,105.8)	48.6 (3.0,263.6)
Taurina, $\mu\text{mol/L}$ **	70.3 (11.4,75.1)	44.8 (30.8,58.7)
Medicamentos*		
Midazolam, mg/Kg	2 31.5 [†]	1 27.0 [†]
Omeprazol, mg/kg	-----	0.62

*Número absoluto; **Los valores se expresan como Mediana (rango intercuartil); [†]Dosis acumulada

11. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se comparó la concentración plasmática de metionina, cisteína y taurina y la incidencia de colestasis asociada a NPT en neonatos que recibieron una solución endovenosa de aminoácidos pediátricos basada en el aminograma de la leche humana (TrophAmine 10%) y una solución endovenosa de aminoácidos pediátricos basada en el aminograma del cordón umbilical (Primene 10%) durante los primeros 14 días de la administración de NPT.

En relación a los componentes de la NPT, se ha propuesto que los aminoácidos pueden ser un factor de riesgo para presentar colestasis, principalmente el exceso de metionina y la deficiencia de taurina y cisteína.¹⁸ Las soluciones de aminoácidos intravenosos disponibles como Primene 10% y TrophAmine 10% que contienen diferentes concentraciones de metionina, cisteína y taurina, pueden aumentar el riesgo de CANPT, pues está descrito que dosis altas de algunos aminoácidos pueden dar como resultado concentraciones elevadas en sangre debido a la inmadurez de las rutas de degradación en el recién nacido alterando la función hepática a través de su efecto en el transporte y conjugación de los ácidos biliares. En el grupo de neonatos que recibieron TrophAmine 10%, concentraciones altas de metionina y menores de taurina, pueden considerarse como otro factor de riesgo, además de los factores inherentes ya mencionados para presentar colestasis; sin olvidar que en el neonato la capacidad de síntesis está limitada debido a la disminución de la actividad enzimática de las vías de transulfuración hepática.⁵⁰ En los recién nacidos la taurina se vuelve condicionalmente esencial por la inmadurez enzimática, el neonato es incapaz de desaminar ni transaminar la metionina hasta taurina y eso depende de la capacidad metabólica de cada recién nacido, la edad gestacional y la patología de base.

En este trabajo, en el grupo de neonatos que recibió TrophAmine 10%, las concentraciones de metionina plasmática incrementaron significativamente a los 14 días de NPT en relación al grupo que recibió Primene 10%. Los mecanismos que se han propuesto para que aminoácidos como la metionina induzcan al desarrollo de colestasis es posible que se relacionen con la alteración del flujo canalicular y la permeabilidad de la membrana por un efecto directo de los aminoácidos en la membrana canalicular,

reduciendo el flujo biliar y produciendo una acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos.¹⁷ Courtney-Martin y cols. analizando los requerimientos de aminoácidos y el metabolismo en el neonato postquirúrgico recibiendo nutrición parenteral concluyen, que en esta población el requerimiento de metionina es menor (30%) al aporte de las soluciones de aminoácidos comercialmente disponibles y discuten también que esto es relevante, debido a que la metionina se ha relacionado con cambios colestasicos.⁵⁸

Por otra parte, aunque la taurina promueve el flujo biliar y protege de la toxicidad del ácido litocólico, una proporción de nuestros pacientes del grupo Primene 10%, presentó colestasis, aún con concentraciones de taurina mayores en relación a los neonatos que presentaron colestasis del grupo TrophAmine 10%. Esto puede explicarse debido a que la colestasis tiene un origen multifactorial por lo que las condiciones inherentes al paciente pueden favorecer esta condición.

Cabe señalar que durante el desarrollo del estudio se presentaron complicaciones que afectaron la etapa de seguimiento que estuvieron relacionadas principalmente con el acceso vascular para la administración de la NPT (colonización, extracción accidental o ruptura del catéter venoso central) lo que ocasionó la suspensión de la intervención en los pacientes. Sin embargo, a pesar de las limitaciones del estudio, los hallazgos en relación a la concentración de metionina y taurina plasmática presentan diferencias en la dirección de la hipótesis, ya que los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral con la solución de aminoácidos basada en el aminograma del cordón umbilical, presentaron concentraciones menores de metionina y mayores de taurina cuando se compararon con el grupo de neonatos que recibió TrophAmine 10%.

Por otra parte, el análisis de la incidencia de CANPT entre los grupos (Primene 10% vs TrophAmine 10%), no mostró diferencias. En estos pacientes, la incidencia de colestasis observada en los neonatos que recibieron TrophAmine 10% fue mayor a la reportada por Wright y cols. (9.1% vs 28.6 %).⁴⁵ Por su parte Aroor y cols., en un análisis retrospectivo de 91 neonatos de bajo peso al nacimiento que recibieron la solución de aminoácidos Primene 10%, durante nutrición parenteral temprana (14.3 horas posterior al nacimiento) y tardía (47.3 horas posterior al nacimiento), reportó 12.5% y 12.1% de colestasis respectivamente (p=0.96);⁴⁸ menor a lo reportado en nuestro estudio. En

España, Moreno y cols., realizaron un estudio en el cual estimaron la prevalencia de disfunción hepática en niños con NPT de corta duración, recibiendo TrophAmine 10% en menores de 1 año y Freamine en niños mayores. Sólo la duración de la NPT (9.6 ± 4.4 vs 19.5 ± 10.5 días, ($p < 0.0001$) y la presencia de sepsis ($p = 0.014$) se asociaron a disfunción hepática. Los autores concluyen que esta disfunción hepática precoz se presenta en más del 50% de los niños con NPT, observando que el marcador que se incrementó en forma temprana fueron los niveles séricos de GGT.³⁰ Uno de los factores más importantes en el desarrollo de la CANPT, es el tiempo de administración de la nutrición parenteral. De acuerdo con el reporte de Jolin-Dahel y cols., se produce colestasis en el 20.7% de los recién nacidos que reciben NPT durante 2 o más semanas y hasta en un 75% en los tratados durante más de 2 meses.⁷¹ En nuestro estudio factores asociados al desarrollo de colestasis, como edad gestacional, prematuridad, peso al nacimiento, patologías como enterocolitis necrosante, atresia intestinal y gastrosquisis no fueron diferentes entre los grupos evaluados y la distribución en cuanto a las patologías de base en los neonatos con colestasis, fue la siguiente: 2/3 y 3/6 con diagnóstico de gastrosquisis y 1/3 y 3/6 con atresia intestinal en el grupo Primene 10% y TrophAmine 10% respectivamente; dos de los pacientes fueron prematuros (36 semanas de gestación), uno en cada grupo. En cuanto a la administración de medicamentos que modifican el funcionamiento hepático, sumado a la administración de nutrición parenteral, como el midazolam y omeprazol solo fueron indicados en 3 de los pacientes CANPT; en el grupo Primene 2/3 recibieron una dosis acumulada de 0.38 mg y 0.25 mg de midazolam y en el grupo TrophAmine sólo uno de los neonatos recibió omeprazol (dosis acumulada de 27.7 mg) más midazolam (dosis acumulada 0.62 mg). Esto podría explicar en parte porque en el grupo Primene 10%, se presentó colestasis durante los 14 días del estudio y no fuera suficiente el efecto protector de la administración de una concentración mayor de taurina. En relación a medicamentos como fenitoína, fenobarbital, fluconazol, ketokonazol, cisaprida, eritromicina, claritromicina, acetaminofén, metoprolol, sulfametoaxol no fueron administrados en estos pacientes; sin embargo, cuatro de los pacientes que no presentaron colestasis si recibieron fenitoína.

Cabe mencionar, que inicialmente el tamaño de la muestra se había calculado considerando como variable de desenlace principal el desarrollo de CANPT, sin

embargo, con este número de neonatos analizados, el poder estadístico fue menor al 80 %, con una posibilidad del 63% de detectar una disminución del 34% de colestasis en los neonatos que recibieron la solución de aminoácidos Primene 10%; por lo anterior, el tamaño de muestra se calculó nuevamente tomando en cuenta para ello como variable de desenlace principal la concentración de taurina plasmática en neonatos reportada en estudios previos.

12. CONCLUSIONES

1. En el grupo de neonatos que recibieron TrophAmine 10%, concentraciones altas de metionina y menores de taurina, pueden considerarse como otro factor de riesgo, además de los establecidos clínicamente, para presentar CANPT en esta población.
2. No fue posible establecer diferencias en la incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral, por lo que se requiere evaluar por un periodo de tiempo más prolongado la administración de estas dos soluciones en el neonato que reciba nutrición parenteral total.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy* 2002; 22; 2:188-211.
2. Benjamín DR. Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. A clinico-pathologic study. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 276-283.
3. Guglielmi WF, Regano N, Mazzuoli S, Guglielmi A, Merli M, Pironi L. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2008; 12:97-110.
4. Valdez G. R, Meza V. R. Núñez C.J, Ocampo G.A. Etiología de la mortalidad perinatal. *Perinatol Reprod Hum* 2009; 23:1-4.
5. Fernández C.S, Gutiérrez GT, Viguri U.R. Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69; 2:144-148.
6. Nelson Textbook of Pediatrics.-17th Ed. 2009 Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman.
7. Perdomo H, McClellan F. Complicaciones de la nutrición parenteral total en el recién nacido. *REV MED POST UNAH* 2002; 7:68-73.
8. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guidelines for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendation of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39; 2:115-128.
9. Wu P, Kerner J, Berquist W. Parenteral Nutrition Associated Cholestasis Related to Parenteral Care. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:291-295.

10. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition induced cholestasis. *J Parenteral Enteral Nutr* 1999; 23:S106-109.
11. Albers M J, Gast-Baker D, Van Dam NA, Madern G.C, Tibboel D. Male sex predispose the newborn surgical patient to parenteral nutrition-associated cholestasis and to sepsis. *Arch Surg* 2002; 137:789-793.
12. Herzog D, Chessex P, Martin S, Alvarez F. Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Can J Gastroenterol* 2003; 17:179-182.
13. Forchielli ML, Walker WA. Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Adv Pediatr* 2003; 50:245-267.
14. Kubota A, Yonekura T, Hoki M, et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. *Journal Pediatr Surg* 2000; 35:1049-1051.
15. Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Gastroenterology and Hepatology* 2007; 4:277-287.
16. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Pierro A. Incidence, Prevention and Treatment of Parenteral Nutrition –Associated Cholestasis and Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants and Children: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38:70-85.
17. Kelly DA. Intestinal failure – associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl 1): S70-S77.

18. Moss RL, Amii LA. New approaches to understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 1999; 8:140-147.
19. Kwan A, George J. Liver disease due to parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2004; 8:893-913.
20. Zambrano E. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7:425-432.
21. Heird WC, Dell RB, Helms RA, et al. Amino acid mixture designed to maintain normal plasma amino acids patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. *Pediatrics* 1987; 80:401-408.
22. Adamkin DH, McClead Jr RE, Desai NS, McCulloch KM, Marchildon MB. Comparison of two neonatal intravenous amino acid formulations in preterm-infants: a multicenter study. *J Perinatol* 1991; 11:375-382.
23. Guglielmi WF, Regano N, Mazzuoli S, Guglielmi A, Merli M, Pironi L. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2008; 12:97-110.
24. Arnold CJ, Miller GG, Zello AG. Parenteral Nutrition-associated cholestasis in neonates: The role of aluminum. *Nutr Rev* 2003; 61:306-310.
25. Teitelbaum DH, Tracy T. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10:72-80.
26. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition associated cholestasis in small for gestational age infant. *J Pediatr* 2008; 152: 59-62.
27. Freund HR. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. *Nutrition* 1991; 7:1-6.

28. Beale E, Nelson R, Bucciarelli R, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64:342-347.
29. Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Parenteral nutrition associated cholestasis in infants with intestinal failure. *Faseb J* 2002; 16: A281.
30. Moreno V, Gomis M, Galiano S, Valero Z, Serrano G, Leon S. Complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral de corta duración en niños. *An Esp Pediatr* 1999; 51:22-26.
31. Garzón L, Ledo A, Cubells E, Sáenz P, Vento M. Colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada en el periodo neonatal: posible eficacia del ácido ursodesoxicólico. *An Pediatr* 2009; 70(6):547–552.
32. Benchimol E, Walsh CM, Ling S. Early diagnosis of neonatal cholestasis jaundice. Test at 2 weeks. *Can Fam Physician* 2009; 55:1184-1192.
33. Rouassant S, González G. Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral. *Med Unab* 2005; 8: 26-29.
34. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Koslak M, Smolenski S, Goble R. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol Sci* 2002; 66:185-200.
35. O’Leary JG, Pratt D. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:232-236.

36. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Elsevier. 11º edición 2006.
37. Manzanares L.J, Medina B. Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. An Pediatr 2003; 58:162-167.
38. Rios M. Síndrome icterico del primer trimestre. Rev. Child Pediatr 2002; 73:399-401.
39. Ziegler E. E. Low protein intake from human milk fortified in a routine fashion is the main cause of postnatal growth restriction. Ann Nutr Metab 2011; 58: 8-18.
40. Chaudhari S, Kadam S. Total Parenteral Nutrition in Neonates. Indian Pediatrics; 2006;43:953-964.
41. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 ;(41):S1-S87.
42. Yarandi S, Zhao V, Hebbar G, Ziegler T. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? Cur Opin Clin Nutr Metab Care 2011; 14:75-82.
43. Storm MC, Helms RA. Normalizing plasma amino acid levels in pediatric patients requiring parenteral nutrition. Nutr Clin Pract 2007;22:194-203

44. McIntosh N, Mitchell V. A clinical trial of two parenteral nutrition solutions in neonates. *Arch Dis Child* 1990; 65:692-699.
45. Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, Dawson JP, Burnette TM. Increased incidence of Parenteral Nutrition – associated cholestasis with Aminosyn PF compared to Trophamine. *J Perinatol* 2003; 23: 444- 450.
46. Adamkin D.H. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: prematurity or Amino Acids? *J Perinatol* 2003; 23:437-438.
47. Gomis M. Componentes de las mezclas de nutrición parenteral para pediatría. *Nutr Hosp* 2007; 22:710-719.
48. Aroor A.R, Krishnan L, Reyes Z, Fazallulah M, Ahmed M, Khan A. A, Farsi Y.A. Early versus Late Parenteral Nutrition in Very Low Birth weight Neonates. A retrospective study from Oman. *SQU Medical Journal* 2012; 12:33-40.
49. Camelo J.S, Martinez J. Amino acid composition of parturient plasma, the intervillous space of the placenta and the umbilical vein of term newborn infants. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:711-717.
50. Hanning R.M, Zlotkin S.H. Amino Acid and Protein Needs of the neonate: Effects of Excess and Deficiency. *Seminars in Perinatology* 1989; 13: 131-141.
51. Parimi P, Kadrofske M, Gruca L, Hanson R, Kalhan S. Amino Acids, Glutamine, and Protein Metabolism in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* 2005; 58: 1259-1264.

52. Wu P, Edwards N, Storm M. Plasma amino acid pattern in normal term breast-fed infants. *The Journal of Pediatrics* 1986; 347-349.
53. Thomas B, Gruca L.L, Bennett C, Parimi PS, Hanson R. Metabolism of methionine in the newborn infant: response to the parenteral and enteral administration of nutrients. *Pediatr Res* 2008; 64: 381-386.
54. Laine L, Shulman R, Pitre D, Lifschitz C, Adams J. Cysteine usage increases the need for acetate in neonates who receive total parenteral nutrition. *Is J Clin Nutr* 1991; 54:565- 567.
55. Spencer AU, Yu S, Tracy FT, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, Shulman RJ, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *J Parenteral Enteral Nutr* 2005; 29:337-344.
56. Thornton L. Griffin E. Evaluation of a taurine containing amino acid solution in parenteral nutrition. *Archives of Disease in Childhood* 1991; 66:21-25.
57. DenneS.C. Regulation of proteolysis and optimal protein accretion in extremely premature newborns. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:621- 624.
58. Courtney-Martin G, Chapman K.P, Moore A. M, Kim J. H, O Ball R, Pencharz P.B. Total sulfur amino acid requirement and metabolism in parenterally fed postsurgical human neonates. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:115 - 124.

59. Jadhav P, Parimi P.S, Kalhan S.C. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants. *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31:278-283.
60. Chessex P, Zebiche H, Pineault M, Lepage D, Dallaire L. Effect of amino acid composition of parenteral solutions on nitrogen retention and metabolic response in very-low-birth weight infants. *J Pediatr* 1985; 106:111-117.
61. Christensen R.D, Henry E, Wiedmeier S.E, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *Journal of Perinatology*; 2007: 27: 284–290.
62. Pipaón MS, Quero J, Wattimena DJL, Sauer PJJ. Effect of two amino acid solutions on leucine turnover in preterm infants. *Biol Neonate* 2005; 87: 236- 241.
63. Roberts SA, Ball RO, Filler M, Moore AM, Pencharz PB. Phenylalanine and tyrosine metabolism in neonates receiving parenteral nutrition differing in pattern of amino acids. *Pediatr Res* 1998;44:907-914
64. Davis A, Rosenthal P, Escobar G, Newman T. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns *J Pediatr*. 2011; 158(4): 562–565.
65. Malloy H.T, Evelyn, K.A. The Determination of Bilirubin with the Photoelectrocolorimeter. *J. Biol.Chem.* 1973; 119: 481-490.
66. Domínguez M, Tarrío R, Macías H, Jarabo R. Alteraciones de los aminoácidos en sangre en niños con enfermedad hepática severa. Valoración de las diferencias en relación a la distinta fisiopatología. *Ann Esp Pediatr* 1998; 48:615-619.

67. Frank M, Powers R. Simple and rapid quantitative high-performance liquid chromatographic analysis of plasma amino acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed LifeSci.* 2007; 852: 646–649.
68. Malaver Ortega LF. Cuantificación de aminoácidos en plasma empleando Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009; 43(4):647-661.
69. Husek P. Rapid derivatization and gas chromatographic determination of amino acids. *J Chromatography* 1991; 552:289-299.
70. Huang Z-H, Wang J, Gage AD, Watson JT, Sweeley CC. Characterization of N-ethoxycarbonyl ethyl esters of amino acids by mass spectrometry. *J chromatography* 1993; 635:271-281.
71. Jolin-D, Ferretti E, Montiveros C, Grenon R, Barrowman N, Jimenez-R. Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis in Neonates: Where Does the Problem Lie? *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2013; 1-6.

ANEXOS

ANEXO I Carta de Consentimiento Informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Comisión Nacional de Investigación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**Unidad de investigación Médica en Nutrición, Unidad de Cuidados Intensivos y Servicio de
Nutrición Parenteral y Enteral Especializada
Carta de Consentimiento Informado**

Fecha: _____

Nombre del estudio: "Efecto de dos soluciones endovenosas de aminoácidos en la concentración de aminoácidos plasmáticos y frecuencia de colestasis en recién nacidos: Ensayo clínico aleatorizado."

Lo (a) estamos invitando a permitir que su hijo (a) participe en un estudio de investigación que se lleva a cabo en colaboración con la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, La Unidad de Cuidados Intensivos y el Servicio de Nutrición Parenteral y Enteral del Hospital de Pediatría de CMN SXXI.

El estudio tiene como propósito conocer cuál de las 2 soluciones de aminoácidos empleadas en la nutrición parenteral total (alimentación por la vena) produce en menor grado daño al hígado y una concentración más adecuada de aminoácidos en sangre.

Su hijo ha sido invitado (a) a participar en este estudio porque este tipo de alimentación por la vena es necesaria para él y es la única forma de alimentarlo, aunque no interfiere con la vigilancia médica del paciente y su tratamiento en general, como consecuencia de esta forma de alimentación su hijo puede presentar daño al hígado y desarrollar una enfermedad que se llama colestasis, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que su hijo, 88 niños más serán invitados a participar de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

Procedimientos que son de rutina en la atención del paciente en este Servicio:

1) En pacientes como su hijo se procede a la hospitalización en la UCIN para realizar los estudios de gabinete necesarios para su diagnóstico (toma de muestra para la medición de parámetros bioquímicos en sangre como pruebas de funcionamiento hepático, evaluación clínica, etc.)

2) La evaluación clínica que le realizaremos a su hijo (a) incluye la medición de su peso, talla y circunferencia cefálica. Estas mediciones son importantes para evaluar su crecimiento, nos tardaremos alrededor de 15-25 minutos y las mediciones serán realizadas por personal de salud capacitado.

Procedimientos específicos de esta investigación

a) Se iniciará la alimentación por vena a todos los niños que requieran nutrición parenteral total (NPT) por su enfermedad que afecte la vía oral y una vez que se del consentimiento informado por escrito, se procederá a la asignación al tipo de solución de aminoácidos que recibirá. Se le brindará una solución de aminoácidos con número de Registro IMSS 2512 01 01 a la mitad de participantes y una solución de aminoácidos con número de Registro IMSS 53 93 01 01 a la otra mitad de participantes. La asignación de su hijo (a) a uno de los dos grupos de intervención se realizará mediante el azar (lanzando una moneda al aire), de tal forma que todos los niños tendrán la misma oportunidad de quedar en uno u otro grupo, por lo que no sabremos quién recibió cual solución de aminoácidos hasta el final del estudio. La NPT será calculada por un responsable del Servicio de Nutrición Parenteral en acuerdo con el personal médico del Servicio de Neonatología, llevando a cabo el cálculo específico en consideración al requerimiento del paciente.

b) Se le pedirá que responda un cuestionario en el que le preguntaremos sobre los antecedentes familiares, si ha asistido a otra clínica y le han dado medicamentos en relación al problema de salud actual de su hijo (a) y que clase de medicamentos y si ha presentado problemas de daño a su hígado. Su participación implica responder un cuestionario y/o una entrevista de su hijo; esta información será totalmente confidencial, esto es será conservada de tal forma que usted no pueda ser identificado. Pudiera ser que dentro de las preguntas en el cuestionario o durante la entrevista, alguna de estas preguntas le hicieran sentir incomodo (a), usted tiene todo el derecho de no responder a cualquier pregunta que le incomode

c) Toma de muestras biológicas

Como parte del estudio se realizará una vez por semana la medición de la cantidad en sangre de una sustancia llamada bilirrubina directa y que nos sirve de indicador de daño al hígado. No se harán punciones venosas extras, ya que la medición de este marcador bioquímico se realizará al niño cuando se le soliciten los estudios necesarios para su vigilancia o control metabólico e incluso para la determinación de los aminoácidos en sangre (metionina y taurina), la cantidad necesaria para su determinación será obtenida a partir de la muestra requerida para los estudios de rutina en estos pacientes (1 ml). La cantidad de sangre que se extraerá al paciente no es motivo para alterar sus niveles de hemoglobina en sangre, sin embargo en ocasiones por la necesidad de los estudios que se requieren para su atención médica, es posible que requiera de una transfusión para recuperar la sangre extraída.

Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle la muestra de sangre. Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen: la medición de su nivel de bilirrubina directa y de aminoácidos en sangre. El propósito de realizarle los estudios clínicos y de laboratorio es para saber más sobre sus condiciones generales de salud y de su evolución durante el estudio, particularmente detectar daño al hígado. El seguimiento de los pacientes en estudio durará dos semanas a partir de que se cumplan los 15 días con nutrición parenteral total.

Posibles riesgos y molestias

Al recibir alimentación por la vena, su hijo puede tener los siguientes riesgos: daño al hígado e infecciones; sin embargo, este tratamiento es indispensable para alimentar a su hijo (a) y no se realizará ninguna maniobra diferente de la habitual, cuando se indique la nutrición por vena.

Para llevar a cabo esta investigación será necesario que durante el desarrollo del estudio se obtenga una muestra de sangre al inicio, a los 0, 7 y 14 días después de iniciada la alimentación por vena. Es importante aclarar, como se mencionó anteriormente que se “picará” al niño cuando se le soliciten los estudios necesarios para su vigilancia o control e incluso para la medición de los aminoácidos en sangre, la cantidad que se necesitará será obtenida a partir de la muestra que se tome para los estudios de rutina en estos pacientes. La cantidad de sangre que se extraerá a su hijo no es motivo para alterar sus niveles de hemoglobina en sangre, sin embargo en ocasiones por la necesidad de los estudios que su hijo requiere para su atención médica, es posible que requiera de una transfusión para recuperar la sangre extraída. En algunas ocasiones el procedimiento puede causarle un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se pueda formar un moretón.

En cuanto a la administración de las dos soluciones de aminoácidos están diseñadas para administrarse en niños y se encuentran establecidas dentro del cuadro Básico del IMSS (Clave IMSS 5393 01 01; 2512 01 01)

Si usted llegará a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá tratamiento y seguimiento necesario en el IMSS. Cualquier complicación será atendida por personal especializado en el Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Posibles Beneficios

No recibirá un pago por la participación de su hijo (a) en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted.

Los resultados del presente estudio proporcionarán información relevante para el mejor manejo de niños como su hijo (a).

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando su hijo en este estudio; por ejemplo si hubiera cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubiera nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en esta investigación o si hubiera nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, nuevamente le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

La participación de su hijo en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que no participe, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea que su hijo (a) participe y posteriormente cambia de opinión, usted puede retirar del estudio a su hijo (a) en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que su hijo recibe como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto que participara su hijo (a) hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea que participe.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcione acerca de su hijo (a) que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo (a) (nombre, teléfono, dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, el médico de su hijo (a) en la Unidad de Cuidados Intensivos y las personas involucradas en el cuidado de salud sabrán que su hijo a participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante la participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos la información de su hijo (a) si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo, si llegará a sufrir algún daño físico o si llegará a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera relevar su identidad. La identidad de su hijo (a) está protegida y ocultada. Para proteger la identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 horas de lunes a viernes con M en C Ma. de Lourdes Barbosa Cortés, que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos 56 27 69 00 ext 22484, 22483 en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición ubicada en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional S XXI.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse a su clínica de adscripción y/o marcar el teléfono celular 044 55 14 80 35 21 en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

Personal de contacto para dudas sobre los derechos de su hijo como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos 56 27 69 00 extensión 21216, de 9:00 a 16:00 horas, o si así lo prefiere al

correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del bloque B, Unidad de Congresos, piso 4, Centro Médico nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, CP: 06725, México, D.F.

Declaración de Consentimiento Informado

Se me ha explicado con claridad en que consiste el estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en que participe mi hijo (a) en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma del Padre o Tutor o representante legal

Nombre y Firma del Padre o Tutor o representante legal

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Mi firma como testigo certifica que el padre/tutor/madre firmó este documento de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Testigos: _____
Nombre y Firma

Nombre y Firma

ANEXO II Carta de Comité Científico

UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
"2009, Año de la Reforma Liberal"

03 de Septiembre de 2009

Ref. 09-B5-61-2800/200900/1358

Dra. Maria Lourdes Barbosa Cortes
Investigador Asociado B
Unidad de Investigación Médica en Nutrición
UMAE Hospital de Pediatría
Presente

Informo a usted que el protocolo titulado: **Efecto de dos soluciones endovenosas de aminoácidos en la concentración de aminoácidos plasmáticos y frecuencia de colestasis en recién nacidos; Ensayo clínico aleatorizado**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: **2009-785-080**.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Junio y Diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,



Dr. Fabio A. Salamanca Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Con copia:

- Dr. Hermilio de la Cruz Yáñez. Director de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
- Dra. Carolina Sepúlveda Vildosola. Encargada de Educación e Investigación en la Salud.



TTT/ahh
10/9-054

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext 21210 conise@cis.gob.mx

ANEXO III Registro Plataforma Clínica Trial

PROTOCOL REGISTRATION SYSTEM

Protocol Registration Receipt
02/03/2010

Total Parenteral Nutrition Associated Cholestasis (TPNAC) and Plasma Amino Acid Levels in Neonates

This study is not yet open for participant recruitment.

Verified by Coordinación de Investigación en Salud, Mexico, February 2010

Sponsor:	Coordinación de Investigación en Salud, Mexico
Collaborators:	
Information provided by:	Coordinación de Investigación en Salud, Mexico
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01062724

► Purpose

The purpose of this study is to analyze if the infants who received Primene solution, have lower serum levels of methionine and cysteine and higher serum levels of taurine, we also analyze if the infants who received Primene solution develop TPN-associated cholestasis in a smaller proportion than those who received Trophamine solution.

Condition	Intervention	Phase
Premature Birth	Primene and Trophamine are added in TPN	Phase 3

Study Type: Interventional

Study Design: Prevention, Parallel Assignment, Double Blind (Subject, Caregiver, Outcomes Assessor), Randomized, Efficacy Study

Official Title: Effect of Two Amino Acid Solutions on Blood Amino Acid Levels and Frequency of Cholestasis in Neonates

Further study details as provided by Coordinación de Investigación en Salud, Mexico:

ANEXO IV Carta Obtención financiamiento-Fondo de Investigación en Salud (FIS), IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

2003, Avda de la Febril, Sección de Milenio de la Independencia y Confianza del este de la Revolución

México, D.F. a 14 de Septiembre de 2010.

Ref: CB-8581-81-26002010001509

M.C. María de Lourdes Barbosa Cortés
Unidad de Investigación Médica en Nutrición
UMME Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Presente.

Número en el Fondo: FIS/IMSS/PROT/G10/940

Tengo el agrado de informarle que en los términos del "Concurso de Apoyo Financiero para el Desarrollo de Protocolos de Investigación en Salud del IMSS", Convocatoria 2010, se aprobó su solicitud para recibir Apoyo Financiero por la cantidad de **\$300,000.00 (TRESCIENTOS MIL PESOS 00/100 M.N.)** para el protocolo de investigación "Efecto de dos soluciones endovenosas de aminoácidos en la concentración de aminoácidos plasmáticos y frecuencia de colestasis en recién nacidos; Ensayo clínico aleatorizado". El financiamiento que se le ha otorgado, estará vigente a partir del **3 de enero de 2011** y hasta por **dos años más sin prórrogas** y solo se podrá ejercer cuando haya entregado la carta compromiso, para lo cual es necesario que usted ingrese en el SIP-ELCIS impresa la carta la ingrese al sistema en formato digital a la brevedad y después entregue la original en el FIS para formalizar su Convenio Específico de Financiamiento. Se le recuerda que tiene usted a disposición de enviar semestralmente los Informes Técnico y Financiero y los informes extraordinarios que se le solicitan a la Coordinación de Investigación en Salud.

Aprovecho la oportunidad para felicitarle y le invito a continuar realizando actividades de investigación de calidad y congruentes con los problemas de salud de nuestra población, procurando la difusión de sus resultados a través de la publicación en revistas indexadas.

Atentamente,


Dr. Fabio Abel Salazar Gómez
Coordinador de Investigación en Salud

Con copia a:

- Dr. Heriberto de la Cruz Yañez, Director de la UMME Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Dra. María Guadalupe López Alarcón, Encargada de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, UMME Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
- C.P. Juan Manuel Martínez, Secretario Administrativo del Comité Técnico Fondo de Investigación en Salud

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AV. PÉDREGAL NO. 201 DE LA UNIDAD DE GOBIERNO DEL D.F.M., 06000 DF
P.O. BOX 70000, 06700 MEXICO, D.F.

TEL: 551-0000 551-0200 551-0000 FAX: 551-0000

ANEXO V Descripción Solución Primene y TrophAmine

C/100 ml	PRIMENE 10%	TROPHAMINE 10%
AA. ESENCIALES		
L-ISOLEUCINA+	0.670 g	0.82 g
L-LEUCINA+	1.000 g	1.4 g
L-VALINA+	0.760 g	0.78 g
L-LISINA+	1.100 g	0.82 g
L- METIONINA+	0.240 g	0.34 g
L-FENILALANINA+	0.420 g	0.48 g
L-TREONINA+	0.370 g	0.42 g
L-TRIPTOFANO+	0.200 g	0.20 g
L-HISTIDINA+	0.380 g	0.48 g
CONDICIONALMENTE ESENCIALES		
L-TIROSINA	0.045 g	0.24 g
L-CISTEINA	0.189 g	<0.016 g
ARGININA	0.840 g	1.2 g
GLICINA	0.400 g	0.36 g
PROLINA	0.300 g	0.68 g
AA. NO ESENCIALES		
L- ALANINA	0.800 g	0.54 g
AC. L-ASPARTICO	0.600 g	0.32 g
L-ASPARAGINA		
AC.L- GLUTAMICO	1.000 g	0.50 g
L-SERINA	0.400 g	0.38 g
TAURINA	0.060 g	0.025 g
L-ORNITINA	0.249 g	-----
OSMOLARIDAD	780 mOsmol/L	875 mOmol/L
TOTAL DE AA	100 g/L	100 g/L
NITROGENO TOTAL	15 g/L	15.5 g/L
CLORUROS	15.6 mmol/L	
pH aproximado	5.5	5.5
AMINOGRAMA	CORDON UMBILICAL	LECHE MATERNA

En la mezcla de la nutrición parenteral total, independiente de las soluciones de aminoácidos, se adiciona glucosa al 50 % (dextrosa), lípidos mixtos al 20 % (TCL/TCM), electrolitos (sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio), oligoelementos (cobre, manganeso, yodo, flúor, zinc), vitaminas (hidrosolubles y liposolubles), carnitina, heparina y agua inyectable.

ANEXO VI Concentraciones de aminoácidos en sangre en el neonato de término y alimentado con leche materna

AMINOÁCIDO	CONCENTRACIÓN (μmol/dL) (promedio ± DE)
TREONINA	13.35 ± 2.99
VALINA	15.52 ± 13.13
LEUCINA	11.13 ± 2.73
ISOLEUCINA	5.82 ± 1.49
LISINA	15.59 ± 3.55
METIONINA	3.58 ± 0.67
CISTEÍNA	5.19 ± 0.80
HISTIDINA	7.62 ± 2.0
FENILALANINA	4.58 ± 1.3
TIROSINA	7.88 ± 1.90
TRIPTOFANO	5.97 ± 1.89
ÁCIDO ASPARTICO	2.76 ± 1.08
ASPARAGINA	4.82 ± 1.52
SERINA	15.87 ± 7.84
ÁCIDO GLUTÁMICO	13.37 ± 5.14
GLUTAMINA	49.64 ± 16.62
PROLINA	20.09 ± 5.56
CITRULINA	1.44 ± 0.43
GLICINA	22.64 ± 7.03
ALANINA	38.59 ± 12.27
ORNITINA	7.73 ± 3.75
ARGININA	9.53 ± 2.49
TOTAL DE CISTEÍNA /CISTINA	15.34 ± 2.55
TAURINA	8.39 ± 3.89

Fuente: Wu PYK, Edwards NB, and Storm MC. Plasma amino acid pattern in normal Term breast-fed infants. J Pediatr 1986; 109:347-349

ANEXO VII Fármacos que intervienen con el citocromo p 450

- OMEPRAZOL
- DIACEPAM
- MIDAZOLAM
- FENITOINA
- FENOBARBITAL
- SULFAMETOXAZOL
- METOPROLOL
- ACETAMINOFEN
- CLARITROMICINA
- ERITROMICINA
- CISAPRIDA
- KETOCONAZOL
- FLUCONAZOL
- AMIODARONA
- TEOFILINA

ANEXO VIII Expediente Clínico

Identificación: _____



Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Departamento de Nutrición Enteral y Parenteral Especializada.

Centro Médico Nacional Siglo XXI

HISTORIA CLÍNICA-NUTRICIONAL

"Efecto de dos soluciones endovenosas de aminoácidos en la concentración de aminoácidos plasmáticos y frecuencia de colestasis en recién nacidos: Ensayo Clínico Aleatorizado".

No de paciente:

--	--	--

No. Afiliación:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 -

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ID: _____

Cama: _____

Diagnóstico: _____

Médico a cargo: _____

Ingreso al hospital:

Día	Mes	Año

Fecha de Inicio de NPT

Día	Mes	Año

Fecha de Terminación NPT

Día	Mes	Año

1.- Ficha de Identificación.

Identificación: _____

No. de Paciente: _____

DATOS DEL PACIENTE

Nombre del Paciente: _____

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombre (s)

Fecha de nacimiento:

DIA	MES	AÑO

Fecha de Inicio de NPT

DIA	MES	AÑO

Peso al nacimiento:

Longitud al nacimiento:

Perímetro cefálico al nacimiento:

SGD:

EGC:

SEXO:

APGAR:

Motivo de Ingreso: _____

DATOS FAMILIARES

Nombre del padre o tutor: _____

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombre (s)

Domicilio: _____

Calle

No. ext.

No. Int.

Colonia

Municipio / Delegación

Código Postal

2. DATOS DE LABORATORIO

Identificación: _____

Resultados

DIA 0 DIA 7 DIA 14

FECHA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
TRIGLICERIDOS					
COLESTEROL					
BILIRRUBINA DIRECTA					
BILIRRUBINA INDIRECTA					
BILIRRUBINA TOTAL					
AST					
ALT					
GGT					
DHL					
F. ALCALINA					

3.-CRITERIOS DE SELECCIÓN

Identificación: _____

FECHA:

Día	Mes	Año

Edad al inicio de NPT:

Peso Mayor a 1500

si: no:

Requiere NPT

si: no:

Menor a 30 SDG

si: no:

Pruebas de Función Hepática normales para su edad, previas al inicio de la NPT

si: no:

Alguna de las siguientes Patologías: Onfalocele, atresia intestinal,

Gastrosquisis, enterocolitis estadio IIB, IIA, IIIB

si: no:

Consentimiento informado:

SI ACEPTO

NO ACEPTO

4. CRITERIOS DE NO INCLUSION

Identificación: _____

Falla Renal Aguda

si:

no:

Enfermedad Hepática Congénita

si:

no:

Enfermedad Hepática Terminal

si:

no:

Daño Hepático secundario a Infección

viral o bacteriana

si:

no:

Daño Hepático secundario a

medicamentos

si:

no:

Rechazó a participar

si:

no:

5. FORMATO DE INDICADORES ANTROPOMETRICOS

Identificación: _____

Fecha:

Fecha de Nacimiento:

SGD:

--

INDICADORES ANTROPOMETRICOS

EXPEDIENTE	DIA 0	DIA 7	DIA 14		
	día / mes / año	día /mes/año	día/mes/año		
FECHA					
PESO (kg)					
TALLA (CM)					
PERIMETRO CEFALICO (cm)					
T/E percentil					
P/E percentil					
OBSERVACIONES					

6. REPORTE VIA ORAL

Identificación: _____

	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
	DIA/MES/AÑO	DIA/MES/AÑO	DIA/MES/AÑO	DIA/MES/AÑO	DIA/MES/AÑO	DIA/MES/AÑO
PESO						
FORMULA						
CANTIDAD						
ml / kg						
DILUCION						
Kcal TOTALES						
Kcal /Kg						

	DIA / MES / AÑO					
PESO						
FORMULA						
CANTIDAD						
ml / kg						
DILUCIÓN						
Kcal TOTALES						
Kcal / kg						

Identificación _____

	DIA 12	DIA 13	DIA 14			
	DIA/MES/AÑO	DIA/MES/AÑO	DIA/MES/AÑO			
PESO						
FORMULA						
CANTIDAD						
ml / Kg						
DILUCION						
Kcal TOTALES						
Kcal / kg						

7. MEDICAMENTOS.

Identificación: _____

MEDICAMENTO	DOSIS	FECHA DE INICIO	FECHA DE TÉRMINO
OMEPRAZOL			
DIAZEPAM			
MIDAZOLAM			
FENITOINA			
FENOBARBITAL			
SULFAMETOXAZOL			
METROPROLOL			
ACETAMINOFEN			
CLARITROMICINA			
ERITROMICINA			
CISAPRIDA			
KETOCONAZOL			
FLUCONAZOL			
AMIODARONA			
TEOFILINA			

8. ADMINISTRACION DE SOLUCIONES DE AMINOACIDOS.

Identificación: _____

FECHA DE INICIO DE NPT:

DIA	MES	AÑO

FECHA DE TERMINO DE NPT

DIA	MES	AÑO

GRUPO : GRUPO 1 / GRUPO 2

9. FORMA DE DESCONTINUACION

Identificación: _____

No. De Paciente: _____

FECHA:

DIA	MES	AÑO

1. TIEMPO DE INTERVENCION

DIAS: _____

2. RECIBIR MENOS DE 15 DIAS DE NPT

SI:

NO:

FECHA:

DIA	MES	AÑO

3. TRASLADO A OTRA UNIDAD MEDICA

SI:

NO:

FECHA:

DIA	MES	AÑO

4. RETIRO DEL ESTUDIO POR PARTE DEL PADRE O TUTOR.

SI:

NO:

FECHA:

DIA	MES	AÑO

5. DEFUNCION

SI:

NO:

FECHA:

DIA	MES	AÑO

6. CAUSAS DE LA DEFUNCION : _____

ANEXO IX Cálculo del Poder Estadístico considerando como variable principal la frecuencia de colestasis asociada a NPT

$$P1=0.46$$

$$P2=0.34$$

$$A=1.645 (0.05)$$

$$n=21$$

$$\beta = \frac{(0.46-0.34) \sqrt{\frac{21}{0.46(1-0.46) + 0.34(1-0.34)}} - 1.645 \sqrt{2(0.4)(1-0.4)}}{\sqrt{0.46(0.54) + 0.34(0.66)}}$$

$$= \frac{(0.12) 4.58 - 1.645 \times \sqrt{0.08 \times 0.6}}{\sqrt{0.46(0.54) + 0.34(0.66)}}$$

$$= \frac{(0.12) 4.58 - 1.645 \times 0.21}{\sqrt{0.24 + 0.224}}$$

$$= \frac{0.549 - 1.645 \times 0.21}{0.678}$$

$$= \frac{0.203}{0.678} = 0.29$$

$$= \frac{0.203}{0.678} = 0.29$$

Poder Estadístico: 60-65%

Poder Estadístico: 63%