

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



***“NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON
NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL”***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO NEONATOLOGO**

PRESENTA

Jonathan Flores Ruiz

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Mónica Esperanza Márquez Galindo

Guadalajara, Jalisco. Julio de 2018



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.

TITULO

“NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL”

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES:

RESIDENTE

Dr. Jonathan Flores Ruiz

Médico Residente de Neonatología de primer grado. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría (HP), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3338086739. Correo electrónico: dr.jonathan.flores@hotmail.com.

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Mónica Esperanza Márquez Galindo

Médico Neonatólogo adscrito al servicio de Neonatología, UMAE HP CMNO, IMSS. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3331273289. Correo electrónico: monica_marque73@hotmail.com

ASESOR METODOLOGICO

Dr. José Alberto Tlacuilo Parra

Internista - Reumatólogo. Jefe, División de Investigación en Salud. UMAE HP CMNO, IMSS. Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3338220539. Correo electrónico: jose.tlacuilo@imss.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

Al fin mis ojos ven el horizonte, el destino de mi profesión esta trazado y se, sin dudarlo, que lo hoy logrado es gracias a que en todo momento estuve “a *hombros de gigantes*”:

A MIS PADRES:

Mis dos gigantes incondicionales, no hay palabras que alcancen para agradecer todo el apoyo, amor, soporté y comprensión que ustedes me han dado desde el día que decidí emprender este largo camino, jamás me permitieron vencerme por que ustedes jamás lo hicieron, los amo con todo mi corazón.

A MI ABUELA:

A ti que me mantuviste siempre humilde y evitaste que perdiera el rumbo, que me mostraste que siempre hay que ser bondadoso, servicial, alegre y agradecido. Con tu ejemplo me hiciste ver que no hay obstáculo grande en la vida que la disposición de superarlo no logre hacerlo, te amo abuelita.

A MIS MAESTROS:

A todos ustedes que en menor o mayor medida lograron generar una inquietud, una satisfacción o un malestar en mi conciencia que me hiciera estudiar, aprender y crecer; hoy llevo sus enseñanzas conmigo, algunas en mi mente y otras en mi esencia, les agradezco.

A MIS AMIGOS:

A todos mis amigos que me apoyaron de tan diversas maneras, que confiaron en mi y soportaron mi personalidad cuando ni yo mismo me aguantaba hoy no me queda mas que agradecerles, se que son contados pero muy sinceros.

A DIOS:

A ti Señor, por guiarme en el camino, alimentar mi espíritu, calmar mis penas, curar, sosegar mis angustias y curar las culpas.

A MIS PACIENTES:

A todos ustedes que fueron mi mejor maestro y me enseñaron que la estadística esta en los libros, pero a ustedes poco les interesa, que aferrarse a la vida es la mayor de las motivaciones; la mística de “aprender a ver” lo que ustedes requieren.

RESUMEN ESTRUCTURADO	8
INTRODUCCIÓN	13
MARCO TEÓRICO	14
NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL NEONATO.....	14
COMPONENTES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.....	16
<i>Proteínas.....</i>	16
<i>Carbohidratos</i>	17
<i>Lípidos.....</i>	17
<i>Calcio (Ca) y Fósforo (P).....</i>	18
<i>Elementos traza</i>	19
<i>Multivitaminas</i>	21
PROPIEDADES QUÍMICAS DEL MANGANESO	23
<i>Absorción, distribución y excreción</i>	24
<i>Especies químicas de Mn en fluidos corporales</i>	25
<i>Absorción</i>	26
<i>Distribución</i>	27
<i>Eliminación.....</i>	29
FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL MANGANESO	30
<i>Función</i>	30
<i>Función antioxidante.....</i>	30
<i>Metabolismo.....</i>	30
<i>Desarrollo óseo</i>	31
<i>Curación de heridas.....</i>	31
INTERACCIÓN CON NUTRIENTES DEL MN.....	31
<i>Hierro.....</i>	31
<i>Magnesio</i>	32
<i>Calcio</i>	32
DEFICIENCIA DE MANGANESO	32
<i>Prevención de Enfermedades.....</i>	33
<i>Epilepsia (trastornos convulsivos).....</i>	33
INGESTA ADECUADA DE MN	34
<i>Leche materna y fórmulas infantiles</i>	34
<i>Concentración en el agua</i>	34
<i>Preparados de oligoelementos en NPT.....</i>	34
TOXICIDAD POR MN	35
<i>Intoxicación crónica por Mn (manganismo).....</i>	35
<i>Manganeso ingerido.....</i>	35
<i>Manganeso intravenoso.....</i>	36
<i>Neurotoxicidad inducida por Mn.....</i>	36
<i>Toxicidad Cardiovascular Inducida por Mn.....</i>	37
EXPOSICIÓN A MN Y MORTALIDAD INFANTIL	37
INDIVIDUOS CON MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A LA TOXICIDAD POR MANGANESO.....	38
EFECTOS COGNITIVOS DEL MANGANESO.....	40
RIESGO AUMENTADO POR GÉNERO.....	40
TOXICIDAD EN EL EMBRAZO	41

DIAGNOSTICO DE TOXICIDAD POR MN.....	41
<i>Biomarcadores de exposición a Mn</i>	42
INTERVENCIÓN CLÍNICA.....	43
ESPECTROFOTOMETRÍA	43
<i>Espectroscopia de Absorción Atómica</i>	44
VALORES TÓXICOS DE MN EN SANGRE	45
ANTECEDENTES	46
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	47
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	48
JUSTIFICACIÓN	48
MAGNITUD.....	48
FACTIBILIDAD	49
TRASCENDENCIA	49
VULNERABILIDAD	49
HIPÓTESIS.....	49
OBJETIVOS.....	50
OBJETIVO GENERAL.....	50
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
MATERIAL Y MÉTODOS	51
DESCRIPCIÓN DEL PROCESAMIENTO TECNICO DE LAS MUESTRAS	52
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	56
VARIABLES.....	57
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	57
PROGRAMA DE TRABAJO	59
ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS.....	60
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	61
RESULTADOS	62
DISCUSIÓN	70
CONCLUSIONES	73
PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO.....	73
CRONOGRAMA DE TRABAJO	74
BIBLIOGRAFÍA.....	75
ANEXOS	78

ABREVIATURAS

AA (Aminoácidos)

ATP (Adenosin trifosfato)

BUN (Nitrógeno ureico en sangre)

Ca (Calcio)

EDTA (ácido etilendiaminotetraacético)

FDA (Food and Drug Administration)

Fe (Hierro)

FEPCCK (Fosfoenolpiruvato carbokinasa)

GABA (ácido γ -aminobutírico)

GKM (Glucosa/kilo/minuto)

IAAS (Infección asociada a la atención en salud)

IQ (Coeficiente intelectual)

LC-PUFA (Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga)

Mn (Manganeso)

MnO₂ (Dióxido de manganeso)

MMT (Metilciclopentadietil manganeso)

Mn-SOD (Superoxido dismutasa de Manganeso)

NIH (National Institute of Health)

NPT (Nutrición Parenteral Total)

OMS (Organización mundial de la salud)

P (Fósforo)

PI (Índice paliativo)

RM (Resonancia magnética)

RN (Recién nacido)

RNPT (Recién nacido pretermino)

SNC (Sistema Nervioso Central)

TDAH (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad)

Tf (Transferrina)

TfR (Receptor de la transferrina)

XRF (Imagenología por fluorescencia de rayos X de sincrotrón)

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: “NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL”

Antecedentes

Día tras día los avances en el campo médico, así como las ciencias y tecnologías aledañas a éste nos permiten mejorar la atención integral de los pacientes, brindar una mayor oportunidad de supervivencia a los pacientes críticos y en especial a un grupo tan vulnerable como el de los neonatos que, ya sea por su prematurez o por una condición funcional y/o patológica requieren largos periodos de estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales así como periodos igualmente largos de ayuno para los cuales serán manejados con Nutrición Parenteral Total (NPT), buscando aproximarse al estado de nutrición que habrían recibido si hubieran permanecido en el útero, así como lograr el crecimiento y el desarrollo extrauterinos apropiados. Desde su implementación, se han observado los beneficios y complicaciones de su uso, con un gran impacto asociado al inicio temprano, así como una mejoría del desarrollo neurocognitivo; conocer los requerimientos apropiados, su calidad, así como su inicio temprano es fundamental en la prescripción de la NPT. A lo largo de la historia se han requerido realizar diversos ajustes de sus aportes en base a la traducción clínica que estos han mostrado; tal es el caso del Manganeso, elemento traza necesario para el desarrollo de múltiples funciones biológicas y del cual es bien sabido que el exceso en la suplementación pudiera condicionar efectos deletéreos, sin embargo, encontrando que a pesar de la información conocida no existen análisis de rutina para conocer los niveles séricos alcanzados con los aportes actuales. Los preparados minerales están comercialmente disponibles como agentes individuales o como productos de combinación, aunque, el tiempo óptimo para iniciar la suplementación con elementos traza no ha sido sometido a pruebas extensas, la mayoría de los neonatólogos comienzan la suplementación dentro de los primeros días después del nacimiento y lo proporcionan diariamente en la NPT. Ninguna de las preparaciones combinadas de oligoelementos para neonatos responde a las necesidades de cada edad postnatal o estado clínico. El contenido de Manganeso puede ser variar ente 5 a 41 veces la dosis recomendada en las preparaciones de combinación actualmente disponibles. La neurotoxicidad del Mn es una preocupación especial para los recién nacidos porque el elemento puede depositarse en los ganglios

basales, la administración excesiva de Mn parenteral también puede inducir una enfermedad hepática asociada a NPT, sin embargo, se cuenta con muy pocos estudios sobre esta correlación siendo principalmente dirigidos a población pediátrica y sin encontrar estudios sobre los niveles séricos alcanzados en los neonatos. En un estudio publicado en 2010 se estudiaron a 448 niños nacidos en la Ciudad de México de 1997 a 2000, para investigar los efectos neurotóxicos de la exposición temprana al Mn. Las muestras de sangre de niños a los 12 y 24 meses de edad se analizaron para determinar los niveles de Mn usando espectrometría de masas. Se evaluó el desarrollo mental y psicomotor usando escalas Bayley de desarrollo Infantil a intervalos de 6 meses entre 12 y 36 meses de edad. Se encontró una asociación entre el nivel de Mn sanguíneo de los niños a los 12 meses de edad y las puntuaciones de desarrollo mental concurrentes, lo que sugiere que tanto los niveles bajos como altos de Mn pueden tener efectos adversos en el desarrollo neurológico en niños pequeños. Las disminuciones observadas de 3.4 y 2.8 puntos del Índice de Desarrollo Mental para los niveles más bajos y más altos de Mn sanguíneo, respectivamente. Takser y colaboradores informaron una media de Mn de sangre de cordón de 38.5 mcg/l en recién nacidos parisinos, y encontraron efectos sobre la atención y la memoria no verbal a los 3 años. Un grupo altamente expuesto de niños chinos que consumían agua contaminada con Mn tenía mayor Mn sanguíneo (media de 33.9 mcg/l) y resultados de rendimiento escolar más bajos que los controles.

Pregunta de investigación ¿Cuáles son los niveles de manganeso en sangre total de neonatos con nutrición parenteral en la unidad de terapia intensiva neonatal de un hospital pediátrico de tercer nivel?

Justificación: La constante evolución, así como el rápido desarrollo de nuevas técnicas y métodos para tratar a los neonatos enfermos ha puntualizado que la nutrición óptima en éstos, es fundamental no solo para el adecuado desarrollo y ganancia ponderal si no que a su vez es de crucial importancia para la evolución y supervivencia en múltiples patologías principalmente las que requerirán un tiempo de ayuno prolongado. Actualmente las recomendaciones sobre los aportes nutricios están en constante cambio ya que día a día se reconocen nuevos retos secundarios tanto a la falta de nutrientes así como a la sobre exposición a estos como es el caso particular del Mn, que puede condicionar múltiples efectos deletéreos secundarios a una exposición elevada, condicionando un terreno rico en investigación dado que

estos efectos secundarios pudieran cursar con una manifestación atribuible a otras patologías intercurrentes en este periodo; el determinar los niveles séricos en correlación con el aporte otorgado nos permitirá realizar ajustes para el desarrollo óptimo del neonato enfermo disminuyendo al máximo los riesgos o efectos secundarios asociados al tratamiento.

Objetivos: General: Determinar los niveles de manganeso en sangre total de neonatos con nutrición parenteral en la unidad de terapia intensiva neonatal de un hospital pediátrico de tercer nivel.

Específicos: 1- Describir las características socio - demográficas y clínicas de los pacientes neonatales que reciben nutrición parenteral total. 2.- Determinar los niveles basales de manganeso en sangre total previo al inicio de nutrición parenteral total. 3.- Establecer los niveles de manganeso en sangre total tras recibir nutrición parenteral total con oligoelementos durante al menos 2 semanas. 4.- Determinar el porcentaje de población que alcanza concentraciones tóxicas de manganeso sérico. 5.- Relacionar los niveles séricos de manganeso con el nivel de Hemoglobina.

Hipótesis: Los aportes actuales de manganeso en la nutrición parenteral condicionan el desarrollo de niveles séricos supra terapéuticos.

Material y métodos

Tipo de estudio: Cohorte prospectiva

Población de estudio: Se incluyeron pacientes neonatales de término y prematuros que no hubieran recibido nutrición parenteral total, que se encontraran en ayuno y que fueron ingresados a la terapia intensiva neonatal; en quienes por indicación del médico tratante se les prescribió apoyo con NPT y que permanecieron con dicho apoyo por lo menos 2 semanas, hasta completar el tamaño de muestra.

Criterios de exclusión: Pacientes que no cumplieron con las 2 semanas propuestas de manejo con nutrición parenteral total.

Tamaño de la muestra: En el presente estudio empleamos la fórmula de tamaño de muestra para determinar incidencia de reacciones adversas sin antecedente conocido lo cual nos arroja una muestra total de: $n = 26$ pacientes.

Variables

Dependiente: Nivel de manganeso en sangre.

Variables: - Independientes: Nivel tóxico de manganeso, género, edad gestacional, edad, patología de ingreso, ayuno días de ayuno, anemia, transfusión de concentrado eritrocitario, número de transfusiones, terapia con hierro oral, aporte de Manganeso en NPT.

Desarrollo del proyecto: De acuerdo a los criterios de inclusión y previo consentimiento informado por los padres, incluimos a todos los pacientes neonatales de término y prematuros que fueron ingresados a la terapia intensiva neonatal, que no recibieron previamente nutrición parenteral total y que se encontraran en ayuno. Se registraron los datos de identificación y demográficos de cada paciente en el formulario para la recolección de datos del anexo 2 y se asignó un número con la finalidad de salvaguardar la confidencialidad de este. A su ingreso y previo al inicio de NPT se tomaron 2ml de sangre periférica en tubo con heparina, se rotuló el tubo con el número asignado y fecha de muestra, se almacenaron las muestras en refrigeración bajo resguardo del equipo de investigación y posteriormente llevadas al laboratorio para ser analizadas mediante espectroscopia de absorción atómica para obtener los niveles de Mn de la muestra los cuales se registraron en el formulario asignado a cada paciente, se tomó segunda muestra sanguínea de control al completar 14 días de nutrición parenteral, 2 horas posteriores a la suspensión de la NPT y bajo la misma metodología. Se mantuvo vigilancia sobre los pacientes incluidos respecto a las variables a observar las cuales también fueron registradas en la hoja de recolección de datos para posteriormente ser vaciadas a la base de datos previamente diseñada y analizados mediante el programa SPSS 25.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se capturaron en una hoja de recolección y posteriormente fueron vaciados en una base de datos para ser analizados en el programa informático SPSS versión 25. El análisis de la información se realizó de la siguiente manera. Para la descripción de las medidas de tendencia central empleamos: promedio y mediana (dependiendo de la curva de distribución de los datos), mientras que para la descripción de las medidas de dispersión utilizamos: desviación estándar y rangos intercuartiles (dependiendo de la curva de distribución de los datos). Las variables nominales fueron descritas como frecuencias y porcentajes. Para la estadística inferencial: Variables cualitativas: Chi cuadrada, Corrección de Yates acorde a los valores esperados en las casillas (una frecuencia esperada menor de 5). En caso de tener un tamaño de muestra reducido se utilizó la

prueba exacta de Fisher. Variables cuantitativas: Comparación entre grupos con distribución paramétrica t de Student y sin distribución paramétrica U de Mann-Whitney. Comparación entre concentración basal y final con suma de rangos de Wilcoxon. Correlación entre los niveles de hemoglobina y manganeso con pruebas de correlación de Pearson y Spearman.

Aspectos éticos: El protocolo fue sometido para su revisión y dictamen por los comités locales de Ética e Investigación en Salud de la UMAE Hospital de pediatría del CMNO, previo al inicio del reclutamiento de pacientes y autorizado el día 21 de marzo de 2018 bajo el número de registro R-2018-1302-025. Se clasificó con riesgo mínimo por lo cual se solicitó consentimiento informado (anexo 1) a los padres para la inclusión en el estudio.

Recursos humanos, físicos y financieros: La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente cuenta con equipo de laboratorio; se cuenta con el recurso de manera ordinaria para proporcionar la nutrición parenteral total con aporte de manganeso y otros elementos traza a través de los oligoelementos con los cuales se adiciona. Recursos financieros: fueron mínimos, y serán cubiertos por el tesista y sus tutores.

Experiencia del grupo: La directora de tesis de formación neonatóloga adscrita a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal con más de 19 años en campo clínico y con experiencia en la revisión y asesoría de tesis de postgrado de subespecialidad; el asesor metodológico, es jefe de la División de Investigación, Investigador Titular A por el IMSS e Investigador Nacional (SNI 1), con amplia experiencia en la dirección de protocolos de investigación.

INTRODUCCIÓN

Día tras día los avances en el campo médico, así como las ciencias y tecnologías aledañas a éste nos permiten mejorar la atención integral de los pacientes, brindar una mayor oportunidad de supervivencia a los pacientes críticos y en especial a un grupo tan vulnerable como el de los neonatos que, ya sea por su prematurez o por una condición funcional y/o patológica requieren largos periodos de estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales así como periodos igualmente largos de ayuno para los cuales serán manejados con Nutrición Parenteral Total (NPT). Desde el comienzo de la nutrición parenteral se han realizado adiciones a ésta en base a los requerimientos de cada grupo de pacientes y acordes a su patología de base tratando de suplir lo más óptimamente los aportes que obtendrían de manera convencional, así como los requerimientos necesarios para subsanar el gasto energético elevado propio de su condición patológica. Así mismo, a lo largo de la historia se ha requerido realizar diversos ajustes de sus aportes en base a la traducción clínica que estos han mostrado; tal es el caso del Manganeseo, elemento traza necesario para el desarrollo de múltiples funciones biológicas y del cual es bien sabido que el exceso en la suplementación pudiera condicionar efectos deletéreos, sin embargo, encontrando que a pesar de la información conocida no existen análisis de rutina para conocer los niveles séricos alcanzados con nuestros aportes actuales y por ende proporcionando un campo rico a la investigación que lleve como objetivo principal mejorar las condiciones de salud de nuestros pacientes.

MARCO TEÓRICO

NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL NEONATO

La Nutrición Parenteral Total (NPT) neonatal fue utilizada por primera vez en 1967 en un recién nacido con atresia intestinal y pérdida de peso en el postoperatorio. El objetivo de la NPT en neonatos prematuros ha sido la aproximación al estado de nutrición que habrían recibido si hubieran permanecido en el útero, así como lograr el crecimiento y el desarrollo extrauterinos apropiados. La NPT puede utilizarse como única fuente de apoyo nutricional para neonatos que no pueden ser alimentados o como un complemento de la alimentación. Desde su implementación, muchas lecciones han sido aprendidas acerca de los beneficios y complicaciones del uso de la NPT y un hito importante en la investigación sobre la nutrición neonatal por el impacto asociado al inicio temprano y observado como una mejoría del desarrollo neurocognitivo. La calidad de la NPT y su temprana iniciación son cruciales para proporcionar los sustratos más apropiados para un crecimiento y desarrollo adecuados.⁽¹⁾

Conocer los requerimientos de energía apropiados para los recién nacidos es fundamental en la prescripción de la NPT. La energía es esencial para el mantenimiento y crecimiento del cuerpo. La tasa metabólica basal de reposo refleja el gasto energético requerido para el mantenimiento de los procesos vitales. Se ha estimado que el metabolismo en reposo se encuentra entre 40 y 60 kcal/kg por día en neonatos nutridos por vía parenteral mantenidos en un ambiente termo neutral y con un requerimiento entre 3 a 4.5 kcal por cada gramo de aumento de peso para el crecimiento, energía almacenada así como los gastos energéticos de la síntesis de componentes traduciendo así, que una ganancia de peso diaria ideal de 15 g/kg requiere un aporte calórico adicional de 45 a 67 kcal/kg por encima de la tasa metabólica basal. Estas necesidades energéticas estimadas se han calculado en recién nacidos prematuros de crecimiento saludable a las 3 a 4 semanas de edad.

Existe muy poca información sobre las necesidades energéticas de los recién nacidos enfermos y especialmente en los recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer durante la vida postnatal temprana.⁽¹⁾

La energía es necesaria para el crecimiento y las funciones metabólicas. En los recién nacidos (RN) de muy bajo peso al nacer (<1500 g) tienen una demanda energética muy alta por falta de madurez, necesidades de crecimiento y alto riesgo de hipo e hipertermia. En un entorno termo neutral, la tasa metabólica en reposo es aproximadamente 40 kcal/kg/día cuando el recién nacido está con nutrición parenteral y 50 kcal/kg/día a las 2- 3 semanas de edad cuando este se alimenta por vía enteral.
(2)

El porcentaje de agua corporal total en fetos disminuye conforme avanza la edad desde aproximadamente el 95% en el desarrollo, hasta el 80% a los 8 meses de gestación y al 75% a término. Durante el primer día después del nacimiento, los recién nacidos a término requieren un mínimo de 60 ml/kg por día para satisfacer las necesidades de líquidos de mantenimiento (reemplazando pérdidas netas). Cuando los recién nacidos maduran, las necesidades de líquidos aumentan gradualmente a un total de 120 a 150 ml/kg por día para permitir una mayor carga de soluto renal, agua fecal y el crecimiento. Los recién nacidos prematuros tienen más pérdidas insensibles de agua que los niños a término debido a su gran área superficial, inmadurez de la piel, y consiguiente aumento evaporación. Por lo tanto, las necesidades de fluidos son más altas en el primer día postnatal entre 80 a 100 ml/kg por día y aumentan entre 10 a 20 ml/kg por día hasta un total de 130 a 180 ml/kg por día cuando los recién nacidos prematuros maduran.⁽¹⁾

La NPT puede ser infundida a través de catéteres periféricos y centrales. La infusión periférica suele utilizarse para la nutrición a corto plazo y de apoyo. Los rangos de tolerancia a la osmolaridad de las venas periféricas van de 700 a 1,000 mOsm/L. La osmolaridad de las soluciones de glucosa aumenta de 255 a 1,020 mOsm/L con una concentración creciente del 5% al 20% respectivamente. Generalmente, las concentraciones de glucosa al 12.5% o menos son bien tolerados por las venas periféricas siempre que no se agreguen otros agentes que aumenten la osmolaridad. La infusión central de NPT se realiza por vía venosa central por catéteres y es la ruta preferida para un largo plazo.⁽¹⁾

COMPONENTES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Proteínas

Las preparaciones de aminoácidos (AA) intravenosos tienen proporciones elevadas de AA esenciales y no esenciales, dando lugar a la producción endógena de concentraciones más altas de los aminoácidos ramificados: leucina, isoleucina y valina. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos extensos para crear preparaciones optimizadas de AA, las concentraciones plasmáticas de AA en recién nacidos que reciben soluciones intravenosas actuales se reducen todavía en comparación con los lactantes amamantados. Esto se debe en parte a la solubilidad o estabilidad de varios AAs intravenosos (por ejemplo, glutamina, tirosina y cisteína). La cisteína se considera a menudo un AA semi-esencial en el período del recién nacido y, por lo tanto, se agrega rutinariamente a las preparaciones de AA para evitar la síntesis baja de cisteína, las concentraciones plasmáticas bajas y la síntesis de proteínas deteriorada. La cisteína es un sustrato principal para el glutatión, un antioxidante tripeptídico (ácido glutámico/cisteína/glicina) y es importante para mantener el potencial antioxidante y la homeostasis del calcio. ⁽¹⁾

Se ha estimado que las tasas de acreción de proteínas en los fetos de 24 a 25 semanas, de 27 a 28 semanas y de 30 a 32 semanas de gestación son de 4.0, 3.6 y 3.3g/kg/día, respectivamente. La administración de AA con glucosa desde el primer día postnatal disminuye el catabolismo proteico y aumenta la acreción neta de proteínas. El propósito de la suplementación temprana de AA es proporcionar a los recién nacidos prematuros un sustrato que se aproxime mucho a la energía fetal para el crecimiento. Para la mayoría de los neonatos prematuros el aporte de 1 a 1.5 g/kg por día de AA junto con la glucosa evita el catabolismo proteico. ^(1,2)

Las principales preocupaciones acerca del aporte temprano y agresivo de AA, especialmente a los recién nacidos de muy bajo peso, son el desarrollo de azoemia, hiperamonemia y acidosis metabólica. El nitrógeno ureico en sangre (BUN) representa la interacción compleja del estado de hidratación, función, calidad y cantidad de energía y grado de enfermedad. Los valores crecientes de BUN son, por lo tanto, un reflejo de la intolerancia del niño de muy bajo peso a la administración de AA. ⁽¹⁾

Carbohidratos

La glucosa es la principal fuente de energía para el cerebro neonatal y es de suma importancia para los recién nacidos prematuros que, además de tener reservas limitadas de glucógeno, también poseen órganos especialmente activos metabólicamente. La producción endógena de glucosa varía con la edad y se estima en 8mg/kg/minuto en recién nacidos a término y 6 mg/kg/min en neonatos prematuros. Esta producción proporciona un punto de partida apropiado para la tasa de infusión de glucosa en la NPT para los neonatos a término y prematuros. ⁽¹⁾

Los RNPT de muy bajo peso al nacer están en riesgo de desarrollar hiperglucemia en los primeros días de vida, por tanto, los aumentos lentos de GKM serán mejor tolerados y disminuirán el riesgo de hiperglucemia. ⁽²⁾

Los aportes máximos de glucosa están limitados por la capacidad máxima de oxidación de la glucosa para la producción de energía y la deposición de glucógeno. Cuando la glucosa se administra en exceso, se convierte en lípidos a través de la lipogénesis. Esta conversión es ineficaz, incrementa el gasto energético y puede tener consecuencias clínicas adicionales a través del aumento de la producción de dióxido de carbono y la exacerbación de la enfermedad pulmonar. La oxidación máxima de la glucosa es de 12 mg/kg/min en recién nacidos a término y prematuros que reciben NPT a largo plazo y generalmente no debe exceder esta concentración. La concentración mínima recomendada de glucosa en sangre es de 45 mg/dl (25 mmol/l). ⁽¹⁾

Lípidos

Las emulsiones lipídicas son componentes especialmente importantes en la nutrición parenteral neonatal porque suministran una fuente de energía que tiene baja osmolaridad y alto contenido energético en un pequeño volumen. Las emulsiones de lípidos intravenosos actualmente disponibles en los Estados Unidos son emulsiones a base de aceite de soya o soya/cártamo al 10% (111 kcal/ml) o 20% (2 kcal/ml). La emulsión al 10% no se usa habitualmente dado que contiene grandes cantidades de fosfolípidos que pueden contribuir a la hiperfosfolipidemia y la hipercolesterolemia. Es crucial proporcionar un mínimo de 0.5 a 1.0 g/kg por día de lípidos para prevenir la

deficiencia de ácidos grasos esenciales, que puede desarrollarse en neonatos prematuros la primera semana posnatal y tan pronto como el segundo día después del nacimiento. Es necesario el aporte de una fuente de ácidos grasos n-6 y n-3 esenciales y poliinsaturados de cadena larga derivados de ácidos grasos (LC-PUFA) para el desarrollo del sistema nervioso y el crecimiento de la retina. ^(1,2)

Debido a que los lípidos son la fuente primaria de suministro de energía en la NPT la ingesta inadecuada de lípidos puede conducir a desnutrición calórica y proteólisis.

Aunque se ha vuelto una práctica común el incremento gradual a lo largo de varios días para aumentar el aporte lipídico de forma incremental durante varios días en neonatos prematuros que requieren NPT, no existe un argumento científicamente válido de porque a estos recién nacidos no se les deba ofrecer aportes de 2 a 3 g/kg por día de AA y 2 a 3 g/kg por día de lípidos dentro de las primeras 24 horas posteriores al nacimiento. De hecho, se ha demostrado que el aporte de 3.5 g/kg por día de AA y 3 g/kg por día de lípidos en las primeras 24 horas del nacimiento en los recién nacidos de muy bajo peso fue bien tolerado y sin efectos adversos. Los lípidos pueden iniciarse de manera temprana desde el primer día después del nacimiento a dosis de más de 1 a 2 g/kg por día para aumentar el suministro de energía y mejorar crecimiento a largo plazo y neurodesarrollo. La dosis máxima de lípidos está determinada por la capacidad de metabolizar emulsiones grasas de cada recién nacido. La lipoprotein lipasa en el endotelio capilar de tejidos extrahepáticos, lipasa hepática en el endotelio de los capilares hepáticos, y lecitina colesterol aciltransferasa son las tres enzimas que determinan la tasa de depuración de lípidos. ⁽¹⁾

Calcio (Ca) y Fósforo (P)

Aunque no hay consenso sobre los requerimientos parenterales óptimos para Ca y P, las tasas de acreción fetal en el tercer trimestre de 3.5 mmol/kg por día (140 mg/kg por día) para Ca y 2.4 mmol/kg por día (75 mg/kg por día) para P son las más utilizadas a menudo. Las tasas de acreción fetal alcanzan su punto máximo durante el tercer trimestre, con más del 80% de la mineralización fetal esquelética durante este periodo, por lo tanto, el objetivo de la NPT en los neonatos prematuros es lograr índices intrauterinos de mineralización ósea; los recién nacidos prematuros que carecen de todo o parte del tercer trimestre de gestación están en mayor riesgo de

padecer osteopenia. El uso de la NPT por tiempo prolongado, así como el uso crónico de algunos medicamentos (diuréticos y corticosteroides) aumentan la excreción mineral. ⁽¹⁾

Elementos traza

Los minerales traza son importantes en varias funciones celulares tales como actividad enzimática, metabolismo de proteínas y lípidos, funcionamiento endocrino incluyendo la tiroides, y las modulaciones inmunitarias/inflamatorias. ⁽²⁾

Los preparados minerales están comercialmente disponibles como agentes individuales o como productos de combinación. Los oligoelementos actualmente recomendados para la NPT neonatal son Zinc, Cobre, Manganeso, Cromo, Selenio y Molibdeno, como se muestran en la tabla 1 para pacientes pediátricos, así como en la tabla 2 para pacientes RNPT acorde a su grupo de peso. Aunque el tiempo óptimo para iniciar la suplementación con elementos traza no ha sido sometido a pruebas extensas, la mayoría de los neonatólogos comienzan la suplementación dentro de los primeros días después del nacimiento y lo proporcionan diariamente en la NPT. Un resumen de las dosis, funciones, deficiencias y toxicidades se muestra en la tabla 3. ⁽¹⁾

Tabla 1. Elementos traza en la nutrición parenteral.

Dosis de acuerdo a peso	Zinc mcg/kg/d	Cobre mcg/kg/d	Manganeso mcg/kg/d	Cromo mcg/kg/d	Selenio mcg/kg/d
< 3 kg	400	20	1	0.05 a 0.2	2
3 a 10 kg	200	20	1	0.2	2
10 a 15 kg	100	20	1	0.14 a 0.2	2

1. Se recomienda molibdeno a 1mcg/kg por día para los recién nacidos de bajo peso al nacer que reciben NPT durante más de 4 semanas.
2. Los lactantes que tienen síndrome de intestino corto pierden cantidades significativas de zinc y selenio en la diarrea y el efluente del intestino delgado, lo que requiere una estrecha vigilancia del zinc sérico y el selenio.
3. La suplementación con cobre se limita a 10 mcg/kg por día, y no se administra manganeso a los lactantes que tienen colestasis.
4. El cromo es un contaminante de las soluciones de NPT que da como resultado un aumento del 10% al 100% en la cantidad de cromo entregada, lo que hace necesario un control sérico del cromo para los lactantes que reciben nutrición parenteral a largo plazo.
5. No se recomienda la administración de suplementos de cromo o selenio en niños con insuficiencia renal crónica.

Tabla 2. Aportes parenterales de elementos traza en condiciones clínicas estables.

Elemento	Peso < 1000 g mcg/kg/d	Peso 1000 – 1500 gr mcg/kg/d
Zinc	400	400
Cobre^a	20	20
Selenio	1.5 – 4-5	1.5 – 4-5
Cromo^b	0.05 – 0.3	0.05 – 0.3
Manganeso^a	1	1
Molibdeno	0.25	0.25
Yoduro	1	1
Hierro	100 – 200	100 -200

Adaptado de la Academia Americana de Pediatría.

^a Omitir en pacientes con ictericia obstructiva (El manganeso y el cobre se excretan principalmente en la bilis).

^b Omitir en pacientes con disfunción renal.

Tabla 3. Función, deficiencias y toxicidades de los elementos traza.

Elemento traza	Función	Deficiencias reportadas	Toxicidades reportadas
Zinc	Componente importante de varias enzimas (por ejemplo, anhidrasa carbónica y carboxipeptidasa), importantes para el crecimiento.	Falla de crecimiento, alopecia, diarrea, dermatitis (comúnmente perianal), cambios oculares, erupciones cutáneas (con costra, eritematosas, que afectan a la cara, extremidades y áreas anogenitales), hipoplasia de uñas o displasia.	Deprime la actividad leucocitaria fagocítica y bacteriana, pancreatitis.
Cobre	Componente de varias enzimas tales como citocromo oxidasa, superóxido dismutasa, monoamino oxidasa, y lisil oxidasa.	Anemia, osteoporosis, despigmentación del cabello y la piel, neutropenia, pérdida de peso, hipotonía y ataxia más tarde en la vida.	Cirrosis hepática.
Manganeso	Papel en la activación enzimática (por ejemplo, superóxido dismutasa),	Nausea, vomito, dermatitis, despigmentación del cabello, retraso de crecimiento.	Daño a ganglios basales, neurotoxicidad, colestasis.

	importante para la estructura ósea normal, papel en el metabolismo de los carbohidratos.		
Cromo	Papel en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, regulador de la acción de la insulina	Ninguna.	Falla renal crónica.
Selenio	Componente del glutatión peroxidasa, importante en el metabolismo de la tiroides.	Implicado en enfermedades oxidativas como displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad, hipotiroidismo, miopatía.	Ninguna.
Molibdeno	Esencial para varias enzimas involucradas en el metabolismo del ADN.	Ninguna.	Interferencia con el metabolismo del cobre.

Ninguna de las preparaciones combinadas de oligoelementos para neonatos responde a las necesidades de cada edad postnatal o estado clínico. El contenido de Manganeso puede ser hasta cinco veces la dosis recomendada en las preparaciones de combinación actualmente disponibles. ⁽¹⁾ La neurotoxicidad del Mn es una preocupación especial para los bebés porque el elemento puede depositarse en los ganglios basales, la administración excesiva de Mn parenteral también puede inducir una enfermedad hepática asociada a NPT. Por lo tanto, los oligoelementos individuales deben utilizarse en neonatos en lugar de productos de combinación. ⁽¹⁾

Multivitaminas

Aunque el momento óptimo para comenzar la suplementación con vitaminas en la NPT es desconocida, la mayoría de los expertos administran en los primeros días de su nacimiento y las proporcionan diariamente. Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo de deficiencia de vitaminas debido a sus malas reservas y al aumento del requerimiento de crecimiento rápido. Un resumen de dosis y composición multivitamínica se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Dosis diaria recomendada de multivitamínicos pediátricos.

Peso	Dosis
< 1Kg	1.5ml
1 a 3Kg	3.25ml
> 3Kg	5ml

Formulación del multivitamínico pediátrico (5ml). Vitamina A 2,300 IU; Vitamina D 400 IU; Vitamina E 7 IU; Vitamina K 200mcg; Ácido ascórbico 80mg, Tiamina 1.2mg; Riboflavina 1.4mg; Niacina 17mg; Acido pantoténico 5mg; Piridoxina 1mg; Cianocobalamina 1mcg; Biotina 20mcg; Ácido fólico 140mcg.

El impacto clínico que pueden tener los radicales libres de los preparados de multivitaminas intravenosas son graves. El peróxido de hidrógeno y otros peróxidos son generados en las NPT que están expuestas a la luz. La riboflavina sensibilizada a la luz cataliza transferencia de electrones entre donadores de electrones, de vitamina C, AA o lípidos y oxígeno disueltos en la NPT. La cobertura de la NPT a la exposición de la luz se ha asociado con un menor riesgo de muerte o de displasia broncopulmonar y con menores concentraciones de triglicéridos. ⁽¹⁾

El manejo nutricional de neonatos a término y prematuros representa diariamente un desafío constante en la adaptación de un enfoque que logre maximizar los resultados tanto a corto como a largo plazo mientras se logren reducir las morbilidades. ⁽¹⁾

Una de las complicaciones asociadas con la NPT es la colestasis hepática la cual está fuertemente relacionada con la duración de los lípidos. La incidencia puede ser de hasta el 50% en los lactantes que reciben nutrición durante un máximo de dos meses. Cambios histológicos de la colestasis en el hígado pueden observarse dentro de las dos primeras semanas de la nutrición parenteral y la fibrosis se detecta dentro de las seis semanas posteriores al inicio de esta, sin embargo, se ha documentado que la disminución de la emulsión lipídica no ha sido beneficiosa. Existe una serie de complicaciones asociadas que se muestran en la tabla 5. ⁽²⁾

Tabla 5. Complicaciones asociadas a la nutrición parenteral total.

Agudas	Crónicas
COMPLICACIONES METABOLICAS	COMPLICACIONES SISTEMICAS
<ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia - Hiperglucemia - Acidosis metabólica - Hipofosfatemia y otros desequilibrios hidroelectrolíticos - Hiperlipidemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral - Enfermedad metabólica ósea
COMPLICACIONES MECANICAS	COMPLICACIONES INFECCIOSAS
<ul style="list-style-type: none"> - Extravasación y necrosis tisular - Infiltración - Trombosis - Derrame pleural o pericárdico - Arritmias por posición inadecuada del catéter 	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones bacterianas especialmente por especies de <i>Staphylococcus</i> - Infecciones por hongos: Especies de <i>Cándida</i> y/o <i>Malassezia furfur</i>

Adaptado de: Mundy C y Bhatia J. Feeding the premature infant. In: Berdanier CD, Dwyer JT, Heber D. Handbook of Nutrition and Food. Boca Raton, FL; CRC press; 2014:279-290.

PROPIEDADES QUIMICAS DEL MANGANESO

El Manganeseo (Mn) es 12vo elemento más abundante en la tierra. Como metal de transición, existe en más de cinco estados de valencia, con una mayoría como Mn²⁺ o Mn³⁺.⁽³⁾

Se encuentra en la tierra, los sedimentos, las rocas, el agua y los productos biológicos. Al menos un centenar de minerales contienen Mn. Entre los minerales que contienen Mn, los óxidos, carbonatos y silicatos son las formas más importantes.⁽⁴⁾ En el medio ambiente, se encuentra principalmente en sus formas químicas oxidadas, como MnO₂ o Mn₃O₄.⁽³⁾ El dióxido de Mn (MnO₂) es el óxido más estable. El Mn forma diversos compuestos organometálicos. El de mayor interés práctico es el metilciclopentadienil Mn tricarbonilo CH₃C₅H₄Mn(CO)₃, que suele denominarse MMT.⁽⁴⁾ Es esencial para la salud humana, actuando como un cofactor en los centros activos de varias enzimas, y es necesaria para el desarrollo normal, el mantenimiento de las funciones nerviosas y de las células inmunes, la regulación de la glucosa en la sangre y vitaminas, entre otras funciones. La sobreexposición a este metal, sin embargo, puede ser tóxica para muchos sistemas de órganos a través de diferentes etapas de la vida.⁽³⁾

En individuos no expuestos profesionalmente, la principal vía de la exposición a Mn es a través de alimentos. Más del 90% de la ingesta total de Mn proviene de alimentos

vegetales, especias y bebidas derivadas de plantas. La ingesta media de Mn está entre 2 y 9 mg/día (para una persona promedio de 70 kg) encontrándolo en aguacates, arándanos, nueces y semillas, algas marinas, yemas de huevo, granos enteros, legumbres, guisantes secos y verduras de hoja verde son particularmente ricos en Mn.⁽⁵⁾

Absorción, distribución y excreción

Las concentraciones más altas de Mn están presentes en el hueso, hígado, riñón, páncreas y glándulas suprarrenales y pituitaria. La concentración normal de Mn en los tejidos humanos es de 1 mg/kg en el hueso, 1.04 mg/kg en el páncreas, y 0.98 mg/kg en la corteza del riñón. Las concentraciones normales de Mn en sangre oscilan entre 4 y 15 mcg/l en humanos. Una encuesta reciente entre la población general china sugiere que las mujeres tienen un mayor nivel de sangre Mn que los hombres (~ 28.6%).⁽³⁾

Tras su administración parenteral, el Mn absorbido se elimina rápidamente de la sangre y se distribuye principalmente en el hígado. Los patrones cinéticos para el aclaramiento hemático y la captación hepática del Mn son similares, lo que indica que ambos depósitos de Mn tienden a equilibrarse rápidamente. El exceso de metal se puede distribuir en otros tejidos, como los riñones, el intestino delgado, las glándulas endocrinas y los huesos.⁽⁴⁾ En el cuerpo, el Mn es transportado y regulado por varias macromoléculas (Tabla 6).⁽³⁾

Tabla 6. Proteínas implicadas en la homeostasis del Manganeso.

Nombre y abreviatura	Especies de Mn asociadas	Función
Transportador metálico divalente (DMT1 / SLC11A2)	Mn (II)	Captación de Mn
Transferrina (Tf)	Mn (III)	Captación de Mn
Receptor Tf (TfR)	Mn (III)	Captación de Mn
Citrato	Mn (II)	Captación de Mn
ZIP 8 (SLC39A8)	Mn (II)	Captación de Mn
ZIP 14 (SLC39A14)	Mn (II)	Captación de Mn
Canales de calcio regulados por voltaje	?	Captación de Mn
Receptor de glutamato ionotrópico – Canales de calcio	?	Captación de Mn
Canales de calcio almacenados	Mn (II)	Captación de Mn
SLC30A10	?	Excreción de Mn

Ferroportina (SLC40A1)	Mn (II)	Excreción de Mn
Metalotioneína	?	Almacenamiento proteico
Proteína reguladora de hierro-1 (IRP1)	Mn (II)	Mn puede reemplazar el 4 ^o Fe en el centro de acción enzimática 4Fe-4S
Ceruloplasmina	Mn (II)	Potencialmente oxida Mn (II) a Mn (III)
Superóxido dismutasa	Mn (II)	Oscila entre las especies Mn (II) y Mn (III)

El Mn se acumula en los tejidos ricos en mitocondrias y atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. También se han observado concentraciones más elevadas de Mn en las zonas más pigmentadas del organismo, como son la retina, la conjuntiva pigmentada y la piel morena. El pelo negro también acumula Mn. La semivida biológica del Mn es de 36 a 41 días, pero en el caso del Mn depositado en el cerebro, es considerablemente mayor. En la sangre, el Mn se encuentra unido a las proteínas. ⁽⁴⁾

Especies químicas de Mn en fluidos corporales

En el cuerpo humano, el Mn existe principalmente en dos estados oxidados, es decir, Mn²⁺ y Mn³⁺. Las especies Mn²⁺ en la sangre se unen a las fracciones de alta masa molecular, como la albúmina y β-globulina como iones hidratados, y también en complejos con bicarbonato, citrato y otras especies de baja masa molecular. Casi el 100% de las especies Mn³⁺ se unen a la transferrina (Tf), para formar un complejo más estable. Las moléculas de Mn en tejidos tales como el hígado, el riñón, el páncreas, el hueso y el cerebro existen principalmente como Mn²⁺.

En el líquido cefalorraquídeo, los iones Mn²⁺ se unen a compuestos de bajo peso molecular, como el citrato de Mn. Se cree que esta forma es transportada por un transportador de citrato. Sin embargo, más pruebas sugieren que las especies Mn²⁺ son transportadas principalmente por el transportador de metales divalentes DMT1 como la principal vía de afluencia hacia el cerebro, aunque se sugiere que otras proteínas transportadoras como ZIP8 median el transporte de Mn al cerebro. La evidencia en la literatura también ha sugerido que el Mn²⁺ puede entrar en el cerebro por los canales de calcio almacenados, pero el alcance de esta ruta es mucho menor que el de los transportes mediados por el transportador. La otra especie de Mn que

entra en el cerebro es Mn^{3+} , que se complementa con transferrina y es adentrada mediante el receptor de la transferrina (TfR).⁽³⁾

Absorción

La principal vía de absorción del Mn es a través del tracto gastrointestinal, pero la absorción también se produce en los pulmones después de la exposición por inhalación. El Mn inhalado puede evitar el hígado para entrar en el torrente sanguíneo; desde allí, puede entrar en el cerebro a través del tracto olfatorio sin pasar por la barrera hemato-encefálica.⁽³⁾

Los estudios en ratas demuestran que el Mn se transporta rápidamente a lo largo de la vía olfativa evolutivamente conservada y está presente dentro del bulbo olfatorio 8 - 48 h después de la exposición.⁽⁶⁾

La exposición oral es otra vía común de absorción. Se requieren de pequeñas cantidades de Mn obtenidas a través de la ingesta dietética. La ingesta diaria promedio para muchas dietas occidentales es entre 2.3 y 8.8 mg, pero esto puede ser mucho mayor. El consumo de alimentos o agua contaminada con altos niveles de Mn tiene consecuencias tóxicas. Por ejemplo, el suministro de agua en Bangladesh está contaminado con Mn hasta 2.0 mg/l, que es cuatro veces más alto que el estándar de la OMS para el agua potable de 400 mcg/l. Estudios entre escolares sugieren que el aumento de los niveles de Mn en el agua potable en el área de Bangladesh está inversamente asociado con los resultados de los estudiantes en matemáticas. Se ha descubierto que los altos niveles de Mn en el agua potable en Canadá conducen a niveles significativamente más altos de Mn en muestras de pelo en niños de edad escolar. El aumento de las concentraciones de Mn en el pelo se asocia significativamente con el aumento de los comportamientos hiperactivos, deterioro del desarrollo cognitivo, y una disminución del coeficiente intelectual. En Italia, se ha observado que los niños en edad escolar que viven cerca de una planta de ferroaleación tienen un deterioro significativo de la coordinación motora, la destreza manual y la identificación de olores después de la exposición a niveles excesivos de Mn en los suelos. Es alarmante que la alta concentración de Mn en el agua potable no sea únicamente un problema de salud pública exclusivo de los países en desarrollo;

aproximadamente el 5.2% de los 2167 pozos observados a través de los Estados Unidos superó el punto de referencia de 300 mcg/L. ⁽³⁾

Otra fuente potencial de exposición oral es el consumo de leche de soya o formulas infantiles a base de soya, que contienen altos niveles de Mn. La Food and Drug Administration (FDA) establece un requisito nutricional mínimo de 5 mcg/100 kcal de fórmula infantil; sin embargo, no hay un máximo establecido. Según la recomendación del Instituto de Medicina, los bebés deben consumir aproximadamente 3 mcg de Mn/día durante 0 a 6 meses. Los recién nacidos pueden beber hasta un litro de fórmula al día. Cuando la fórmula se prepara de acuerdo con las instrucciones del fabricante, los bebés podrían consumir de 32 a 51 mcg de Mn por día, superando con mucho la recomendación anterior. Fórmulas a base de soya contienen más Mn que las fórmulas a base de proteína de vaca, y ambas contienen mucho más Mn que la leche materna humana. ⁽⁷⁾

Dado que sólo un pequeño porcentaje de Mn se elimina en la leche materna humana y porque los bebés amamantados consumen menores volúmenes de leche que los bebés alimentados con formula en cada alimentación, la alimentación de la leche materna se considera mucho más segura que las fórmulas de alimentación para bebés. También se sabe que las concentraciones de Mn en la leche materna disminuyen a medida que progresa la lactancia. Las pruebas de laboratorio han demostrado que los recién nacidos que son alimentados con fórmulas tenían mayores concentraciones de Mn en las muestras de pelo, que los que fueron amamantados. Se ha sugerido que el mayor nivel de ingesta de Mn en la dieta está asociado con el riesgo de desarrollar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). ⁽³⁾

Distribución

Una vez que el Mn ingresa a la circulación desde el intestino delgado o pulmón, se acumula principalmente en el hígado (1.2 – 1.3 mg/kg), cerebro (0.15-0.46 mg/kg) y hueso (1mg/kg representando hasta 43% de la ingesta). El Mn es detectable en el líquido cefalorraquídeo antes de que sea detectable en el parénquima cerebral, lo que sugiere que es transportado a través del plexo coroideo.

El cerebro es el órgano diana de la toxicidad del Mn. En los seres humanos expuestos a Mn en el lugar de trabajo, los estudios de resonancia magnética (RM) han establecido mayores niveles de acumulación de Mn en el *globus pallidus* que en otras estructuras cerebrales. El rápido avance en la técnica de imagenología por fluorescencia de rayos X de sincrotrón (XRF) ha hecho posible ilustrar el patrón de distribución de Mn en el cerebro. En los cerebros de rata, el Mn se acumula con la concentración más alta en el *globus pallidus*, seguido de la sustancia negra pars compacta, tálamo, putamen caudado, haces axónicos y corteza. Por otra parte, los datos XRF muestran que Mn tiende a acumularse en las regiones cerebrales que también tienen una alta concentración de hierro (Fe). Se cree que las concentraciones de Mn son mayores en los astrocitos que en las neuronas. ⁽³⁾

Además del cerebro y el hígado, Mn se acumula extensamente en el hueso humano en condiciones fisiológicas normales. Al examinar el hueso humano recogido durante la autopsia, se estima que el hueso contiene alrededor del 40% de la carga corporal total de Mn. Un estudio reciente en ratas ha demostrado que después de la exposición oral subcrónica a Mn, este se acumula en el fémur, la tibia, el húmero y el hueso parietal con acumulación alcanzando las concentraciones en estado estacionario después de 6 semanas de administración de la dosis. ⁽³⁾

Mn se distribuye intracelularmente en los glóbulos rojos debido a la presencia de receptor de transferrina y DMT1 en este tipo de células. Dentro de la célula, el Mn actúa sobre la mitocondria y perturba la producción de energía. Pero las mitocondrias pueden no ser las principales organelas intracelulares donde los iones Mn se acumulan. Morello y colaboradores utilizaron imágenes de espectroscopía de electrones y demostraron que las concentraciones más altas de Mn estaban presentes en la heterocromatina y el nucleolo, seguido por una menor concentración de Mn en el citoplasma, con los niveles más bajos en la mitocondria. Después de la exposición crónica de Mn, los niveles más altos de Mn se observaron en la mitocondria. ⁽³⁸⁾

El compuesto orgánico MMT se metaboliza rápidamente en el organismo, con una distribución aparentemente similar a la que se observa tras la exposición al Mn inorgánico. ⁽⁴⁾

Eliminación

La bilis constituye la principal vía de excreción del Mn, por lo que se elimina casi completamente en las heces; sólo entre un 0.1 y un 1.3 % de la ingesta diaria se elimina por vía urinaria. Parece ser que la excreción de bilis constituye el principal mecanismo regulador del control homeostático del contenido de Mn en los tejidos, que es relativamente estable.⁽⁴⁾ El Mn también se elimina en la leche como se mencionó anteriormente. Sin embargo, esta vía de eliminación no constituye una ruta importante de la excreción de Mn. Del mismo modo, los niveles muy bajos de Mn se excretan en el sudor.

En el parénquima cerebral, el Mn se acumula rápidamente en las estructuras cerebrales tales como los colículos superiores e inferiores, la amígdala, la estría terminal, el hipocampo y el *globus pallidus*. Las vidas medias de Mn en estos tejidos son alrededor de 5 - 7 días, con la mayor retención en la sustancia gris periaqueductal, amígdala y corteza entorrinal. Se espera que la tasa de eliminación del tejido cerebral sea más lenta que la del hígado o del riñón. En la rata, la semivida de 16 regiones del cerebro está entre 52 y 74 días.⁽³⁾

En un estudio reciente en ratas, se administró Mn por sonda oral en dosis de 50 mg/kg durante 10 semanas. A la cuarta semana de administración de la dosis, el Mn en sangre alcanzó la concentración en estado estacionario, que se mantuvo durante la duración del estudio. Sin embargo, las concentraciones de Mn en el líquido cefalorraquídeo continuaron aumentando incluso a las ocho semanas. Es posible que una lenta eliminación de Mn del líquido cefalorraquídeo pueda contribuir al alto nivel de Mn en el cerebro. Mediante el estudio de la tasa de eliminación constante y medias vidas, revelaron que las vidas medias de Mn en varios huesos de rata fueron entre 77 y 690 días con un promedio de 143 días para todo el esqueleto. Un estudio comparativo entre humanos y ratas estima que cada 16.7 días de la vida de una rata es equivalente a un año humano. Usando esta figura, la gama de vidas medias de Mn en el esqueleto de la rata se estima aproximadamente 4.6 - 41.3 años en los seres humanos con una semivida media de 8.6 años para los seres humanos.⁽³⁾

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL MANGANESO

El Mn es un elemento mineral que es nutricionalmente esencial y a la vez potencialmente tóxico. La derivación de su nombre de la palabra griega para magia sigue siendo apropiada, ya que los científicos aún siguen trabajando para comprender los diversos efectos de la deficiencia y de la toxicidad del Mn en los seres vivos. ⁽⁴⁾

Función

El Mn juega un papel importante en una serie de procesos fisiológicos, como constituyente de múltiples enzimas y como activador de otras. ⁽⁸⁾

En el desarrollo del feto y el recién nacido se cree que la actividad convulsiva, podría ser por deficiencia de Mn, o disminución de la actividad superóxido dismutasa de Manganese (Mn-SOD), mientras que la exposición a Mn también demuestra una estrecha relación con trastornos del sistema nervioso (SNC), con alteraciones psicológicas y neurológicas. ⁽⁵⁾

Función antioxidante

La Mn-SOD es la principal enzima antioxidante en la mitocondria. Debido a que la mitocondria consume cerca del 90% del oxígeno usado en las células, son especialmente vulnerables al estrés oxidativo. El radical superóxido es una de las especies reactivas del oxígeno producidas en la mitocondria durante la síntesis de adenosín trifosfato (ATP). La Mn-SOD cataliza la conversión de los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno, el que puede ser reducido en agua por otras enzimas antioxidantes. ⁽⁸⁾

Metabolismo

Una serie de enzimas activadas por Mn desempeñan labores importantes en el metabolismo de los carbohidratos, aminoácidos, y colesterol. ⁽⁹⁾

La piruvato carboxilasa, una enzima con Mn, y la fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK), una enzima activada por Mn, son fundamentales en la gluconeogénesis. La arginasa, otra enzima con Mn, es necesaria para el ciclo de la úrea en el hígado, un

proceso que detoxifica el amoniaco generado durante el metabolismo de los aminoácidos.⁽⁹⁾

En el cerebro, la enzima activada por Mn, glutamina sintetasa, convierte al aminoácido glutamato en glutamina. El glutamato es un transmisor excitotóxico y un precursor del ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio.^(10,11)

Desarrollo óseo

La deficiencia de Mn provoca un desarrollo anormal del esqueleto en una serie de especies animales. El Mn es el cofactor preferido de las enzimas denominadas glicosiltransferasas; estas enzimas son necesarias para la síntesis de los proteoglicanos necesarios para la formación de cartílago y huesos sanos.⁽¹²⁾

Curación de heridas

La curación de heridas es un proceso complejo que requiere de un incremento en la producción de colágeno. El Mn es necesario para la activación de la prolidasa, una enzima cuya función es la de aportar el aminoácido prolina para la formación de colágeno en las células epiteliales humanas.⁽¹³⁾ Un trastorno genético conocido como deficiencia de prolidasa resulta entre otros problemas, en la curación anormal de las heridas, y se caracteriza por un metabolismo anormal del manganeso.⁽¹²⁾ La síntesis de glicosaminoglicanos, la que necesita de glicosiltransferasas activadas por Mn, puede también jugar un papel importante en la curación de heridas.⁽¹⁴⁾

INTERACCIÓN CON NUTRIENTES DEL MN

Hierro

Aunque los mecanismos específicos para la absorción y el transporte del manganeso no han sido determinados, cierta evidencia sugiere que el hierro y el manganeso pueden compartir vías de absorción y transporte comunes.⁽¹⁵⁾

La absorción de Mn desde una comida disminuye si el contenido de hierro de la comida aumenta.⁽¹²⁾ La suplementación con hierro (60 mg/día por cuatro meses) se asoció con niveles disminuidos de Mn en la sangre y con una menor actividad de la

Mn-SOD en glóbulos blancos, indicando una reducción en el estado nutricional del Mn. ⁽¹⁶⁾

Además, el estado nutricional del hierro en los individuos puede alterar la biodisponibilidad del Mn. La absorción intestinal de Mn se incrementa durante la deficiencia de hierro, y el incremento en los niveles de ferritina se asocia con una absorción disminuida del Mn. ⁽¹⁷⁾

Los hombres por lo general absorben menos Mn que las mujeres; esto puede estar relacionado al hecho de que generalmente los hombres poseen depósitos de hierro más altos. ⁽¹⁸⁾ Más aún, se ha demostrado que la deficiencia de hierro incrementa el riesgo de acumulación de Mn en el cerebro. ⁽¹⁹⁾

Magnesio

El magnesio suplementario (200 mg/día) ha demostrado disminuir levemente la biodisponibilidad del Mn en adultos sanos, ya sea disminuyendo su absorción o incrementando su excreción. ⁽²⁰⁾

Calcio

En un grupo de estudios, el calcio suplementario (500 mg/día) disminuyó levemente la biodisponibilidad del Mn en adultos sanos. La leche como fuente de calcio tiene un efecto menor, mientras que el carbonato de calcio y el fosfato de calcio tienen un mayor efecto. ⁽²⁰⁾ Varios otros estudios han encontrado efectos mínimos de la suplementación con calcio sobre el metabolismo del Mn. ⁽²¹⁾

DEFICIENCIA DE MANGANESO

La deficiencia de Mn ha sido observada en una serie de especies animales. Los signos de la deficiencia de Mn incluyen retraso del crecimiento, deterioro de la función reproductiva, trastornos esqueléticos, tolerancia a la glucosa deteriorada y alteración del metabolismo de lípidos y carbohidratos. En seres humanos, la demostración del síndrome de deficiencia de Mn es menos evidente. ^(8,12)

Un niño bajo NPT a largo plazo sin Mn sufrió desmineralización ósea y retraso del crecimiento, los que fueron corregidos con la suplementación con Mn. ⁽²²⁾

Los niveles sanguíneos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina también se elevaron, lo que podría indicar un incremento de la remodelación ósea como una consecuencia del insuficiente Mn en la dieta. Las mujeres jóvenes alimentadas con una dieta pobre en Mn presentaron una tolerancia anormal moderada a la glucosa en respuesta a la infusión intravenosa de glucosa. ⁽²¹⁾

Por lo general, la deficiencia de Mn no es común, y existe más preocupación por la toxicidad relacionada a la sobreexposición.

Prevención de Enfermedades

Los niveles bajos de Mn dietético o los niveles bajos de Mn en la sangre o los tejidos se han asociado con varias enfermedades crónicas. Aunque actualmente se piensa que la insuficiencia de Mn no es la causa de las enfermedades presentadas a continuación, puede ser necesaria más investigación para determinar si un estado nutricional de Mn bajo el óptimo contribuye a los procesos de ciertas enfermedades.

Epilepsia (trastornos convulsivos)

Las ratas deficientes de Mn son más susceptibles a las convulsiones que las ratas con Mn suficiente, y las ratas que son genéticamente propensas a la epilepsia tienen niveles más bajos de Mn en la sangre y en el cerebro. Se dice que ciertos subgrupos de humanos con epilepsia tienen niveles más bajos de Mn en la sangre total que los controles no epilépticos. Un estudio encontró que los niveles de Mn sanguíneo de los individuos con epilepsia de origen desconocido eran más bajos que en los individuos con epilepsia inducida por trauma o por enfermedad, sugiriendo una posible relación genética entre la epilepsia y el metabolismo anormal del Mn. Mientras que la deficiencia de Mn no parece ser una causa de epilepsia en seres humanos, la relación entre el metabolismo del Mn y la epilepsia amerita mayor investigación. ^(12,23)

INGESTA ADECUADA DE MN

No hay suficiente información acerca los requerimientos de Mn como para establecer una Ingesta Diaria Recomendada. Los requerimientos aumentan en el embarazo y la lactancia. ⁽⁹⁾

Leche materna y fórmulas infantiles

Los infantes se encuentran expuestos a cantidades variables de Mn dependiendo de su fuente de nutrición. Las concentraciones de Mn en la leche materna, en la fórmula en base a leche de vaca, y en la fórmula en base a leche de soya varían entre 3 y 10mcg/lit, 30-50mcg/lit, y 200-300mcg/litro, respectivamente. Sin embargo, la biodisponibilidad del Mn desde la leche materna es más alto que desde las fórmulas infantiles, y no se han reportado deficiencias de Mn en los infantes amamantados, ni toxicidad en los infantes alimentados con fórmula. ⁽²⁴⁾

Concentración en el agua

Las concentraciones de Mn en el agua potable van desde 1 a 100 microgramos/litro, pero la mayoría de las fuentes contienen menos de 10mcg/lit. ⁽²⁵⁾ La Agencia de Protección Ambiental de los EE. UU. recomienda 0.05 mg (50mcg) /litro como la máxima concentración de Mn permitida en el agua potable. ⁽²⁶⁾

Preparados de oligoelementos en NPT

Actualmente se cuenta con dos principales preparados de oligoelementos de uso cotidiano en el mercado el **multitrace-4**[®] y el **tracefusin**[®] siendo este último el utilizado en México y con un contenido de Mn de 381mcg/ml y representando un aporte de 114mcg/kg diario en los preparados de NPT usados en las unidades de terapias intensivas neonatales; con respecto a la presentación **multitrace-4**[®] (la cual no se encuentra disponible en México) cuenta con un aporte de Mn de 25mcg/ml encontrándose aún muy por arriba de los aportes diarios recomendados en los últimos consensos de 1mcg/kg/día.

TOXICIDAD POR MN

La toxicidad de los distintos compuestos de Mn parece depender del tipo de ion Mn y de su estado de oxidación. Cuanto menos oxidado esté el compuesto, mayor será su toxicidad. ⁽⁴⁾

Intoxicación crónica por Mn (manganismo)

La intoxicación crónica por Mn puede tener manifestaciones nerviosas o pulmonares. Algunos autores sostienen que se producen lesiones dispersas en el cuerpo estriado y, posteriormente, en la corteza cerebral, el hipocampo y los tubérculos cuadrigéminos (en el polo posterior). Otros, sin embargo, opinan que las lesiones observadas en el lóbulo frontal explicarían mejor todos los síntomas que las lesiones en los ganglios basales; esto podría confirmarse por electroencefalografía. Las lesiones siempre son bilaterales y más o menos simétricas. ⁽⁴⁾

Manganeso ingerido

El Mn en el agua potable puede ser más biodisponible que el Mn en los alimentos. No obstante, ninguno de los estudios midió el Mn dietético, por lo que la ingesta total de Mn en estos casos es desconocida.

Estudios más recientes han demostrado que los niños expuestos a niveles elevados de Mn a través del agua potable experimentaron déficit cognitivos y conductuales. ⁽²⁷⁾

Por ejemplo, un estudio de corte transversal en 142 niños de 10 años que fueron expuestos a concentraciones promedio de Mn en el agua de 0.8mg/litro, encontró que los niños expuestos a niveles más altos de Mn tenían puntajes significativamente más bajos en tres pruebas de capacidad intelectual. ⁽²⁸⁾ Otro estudio asoció los niveles elevados de Mn en el agua corriente con los trastornos de conducta hiperactiva en niños. ⁽²⁹⁾ Estos y otros reportes recientes han aumentado la preocupación sobre los efectos neuroconductuales de la exposición a Mn en niños. ⁽²⁷⁾

La toxicidad por Mn provocada sólo por alimentos no ha sido reportada en seres humanos, aunque ciertas dietas vegetarianas podrían aportar hasta 20 mg/día de Mn. ⁽²⁵⁾

Manganeso intravenoso

Se ha observado neurotoxicidad por Mn en individuos que recibían NPT tanto como resultado de un exceso de Mn en la solución o como un contaminante incidental.

⁽³⁰⁾ Los neonatos son especialmente vulnerables a la neurotoxicidad asociada al Mn.

⁽³¹⁾ Los infantes que reciben NPT con Mn pueden estar expuestos a concentraciones 100 veces más altas que los infantes amamantados. ⁽²⁴⁾ Debido a su potencial toxicidad, algunos argumentan en contra de incluir al Mn en la nutrición parenteral. ⁽³²⁾

Neurotoxicidad inducida por Mn

La evidencia acumulativa ha establecido que la exposición a Mn induce signos y síntomas similares, pero no idénticos a la enfermedad de Parkinson. Un caso con una exposición de 25 años Mn mostró un síndrome de Parkinsonismo a una edad temprana con resonancia magnética anormalidades bilateralmente en el globus pallidus. Por lo tanto, estas observaciones apoyan una superposición en los síndromes entre Mn inducida por el movimiento trastorno y la enfermedad de Parkinson. Mientras que el vínculo entre el manganeso y la enfermedad de Parkinson es digno de mención, estudios en animales sugieren que las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y sus terminales en el estriado, se encuentran selectivamente lesionadas en la enfermedad de Parkinson y en el caso de la intoxicación por Mn permanecen intactas. Por lo tanto, los cambios en la neurotransmisión, en lugar de una pérdida masiva de células neuronales de dopamina, probablemente subyacen a las observaciones de comportamiento. ⁽³⁾

Los síntomas iniciales sobre la neurotoxicidad de Mn son de origen psiquiátrico, estos llamados síntomas de locura mangánica se asemejan a los encontrados en personas con esquizofrenia, incluyendo inestabilidad emocional, comportamiento violento o compulsivo y alucinaciones. Los efectos neurológicos suelen comenzar 1-2 meses después de la presentación de los comportamientos psiquiátricos. Los signos neurológicos incluyen la bradicinesia progresiva, la distonía y el trastorno de la marcha. La expresión facial es algo fija, y las dificultades del habla son frecuentemente observadas. Con el tiempo, los individuos progresivamente desarrollan tartamudez y tartamudez del habla con volumen disminuido, las voces se vuelven monótonas y se hunden en un susurro. ⁽⁵⁾

Toxicidad Cardiovascular Inducida por Mn

A pesar de la falta de evidencia epidemiológica, evidencias animales y humanas apoyan la opinión de que la exposición al Mn altera significativamente la función cardiovascular. Inyección intravenosa de Mn a una dosis alta (5-10mg/kg) causó una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión arterial y el aumento del intervalo P-R y QRS. Se dispone de datos limitados de las poblaciones humanas, pero contradice algo los datos de los estudios con animales. A diferencia de la disminución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca observada en estudios con animales, los grupos expuestos mostraron tasas cardíacas significativamente más rápidas que los sujetos control. Además, mientras que los estudios en animales mostraron un aumento de los intervalos P-R, lo contrario fue cierto para los grupos expuestos, aunque las ondas QRS y T eran más amplias y elevadas en ambos grupos (masculinos y femeninos) en comparación con los controles. ⁽³⁾

A pesar de las diferencias en los niveles de exposición entre los estudios humanos y animales, parece que la exposición al Mn inhibe la contracción miocárdica, dilata los vasos sanguíneos e induce hipotensión, lo que sugiere que la exposición al Mn tiene un efecto significativo en la función cardíaca. El mecanismo exacto de la toxicidad cardíaca sigue siendo desconocido; se ha demostrado que el Mn tiene un efecto directo sobre la función mitocondrial que resulta en una reducción de la contracción miocárdica, y provoca vasodilatación, lo que lleva a una disminución de la presión arterial después de la exposición aguda. Sin embargo, la evidencia de la investigación sobre si la exposición a Mn de bajo nivel crónica y en su caso como, causa toxicidad cardiovascular de estudios tanto humanos como animales sigue siendo escasa. El trabajo futuro para evaluar estos efectos está bien justificado. ⁽³⁾

EXPOSICIÓN A MN Y MORTALIDAD INFANTIL

El aumento de los niveles de Mn en las fuentes de agua se ha relacionado con el aumento de la mortalidad infantil. Un análisis de las concentraciones de agua subterránea en Carolina del Norte revela que la mortalidad infantil aumenta en un factor de 2 por cada 1,000 nacidos vivos por cada aumento en el registro de la concentración de Mn del agua subterránea. Hafeman et al. también reportan un aumento de la mortalidad en el primer año de vida en lactantes en Bangladesh

expuestos a concentraciones de Mn iguales o superiores al estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 400 mcg/l en comparación con los recién nacidos no expuestos. ⁽³⁾

INDIVIDUOS CON MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A LA TOXICIDAD POR MANGANESO

Enfermedad hepática crónica

El Mn se elimina del cuerpo principalmente en la bilis. Así, un deterioro de la función hepática puede llevar a una disminución de la excreción de Mn. La acumulación de Mn en individuos con cirrosis o falla hepática puede contribuir a problemas neurológicos y a síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson. ^(4,33)

Desde el informe original de Klaassen en 1976 que describe la excreción hepatobiliar de Mn del hígado, no se ha hecho mucho trabajo para describir la hepatotoxicidad inducida por Mn. El hígado es un órgano de almacenamiento conocido para Mn; la mayor absorción de Mn se produce en el hígado, sólo en segundo lugar a la captación del cerebro. La acumulación hepática de Mn en ratones inyectados por vía intravenosa con nanopartículas de Mn persistió significativamente más tiempo que otros tejidos altamente perfundidos tales como riñón y bazo; sin embargo, no se observó daño histopatológico.

El daño hepático grave, debido a varias enfermedades crónicas del hígado, puede resultar en una acumulación excesiva de Mn en el cerebro con signos y síntomas que se manifiestan clínicamente llamada encefalopatía hepática por Mn. Con la función hepática debilitada, también hay un mayor riesgo de neurodegeneración con la exposición continua de Mn. En los pacientes con encefalopatía hepática crónica, el trasplante hepático ha demostrado ser eficaz para reducir las concentraciones de Mn en el cerebro. Cuando los pacientes fueron reexaminados 5 meses después del trasplante, el T1 ponderado las señales de RM en los ganglios basales estaban ausentes. Estos datos sugieren que la función hepática normal es esencial para mantener la homeostasis de Mn en el cuerpo, incluyendo el SNC. ⁽³⁾

Recién nacidos

Los recién nacidos pueden ser más susceptibles a la toxicidad por Mn debido a una mayor expresión de receptores para la transferrina (proteína que se encarga de transportar el Mn) en las células nerviosas en desarrollo y a la inmadurez del sistema de eliminación de bilis del hígado. ⁽⁹⁾

Niños

En comparación a los adultos, los infantes y niños tienen una absorción intestinal de Mn más alta, así como una excreción biliar más baja. ⁽²⁷⁾ Por lo tanto, los niños son especialmente susceptibles a cualquier efecto neurotóxico negativo del Mn. De hecho, varios estudios recientes en niños en edad escolar reportaron efectos deletéreos cognitivos y conductuales posterior a la exposición excesiva a Mn. ^(28,29,34)

Poblaciones deficientes de hierro

Se ha demostrado que la deficiencia de hierro incrementa el riesgo de acumulación de manganeso en el cerebro. ⁽¹⁹⁾ Debido a las graves consecuencias de la neurotoxicidad por Mn, la Junta de Nutrición y Alimentos del Instituto de Medicina estableció un nivel máximo de ingesta tolerable (NM) muy conservador para el Mn; los NMs se muestran en la tabla a continuación según edad. ⁽⁹⁾

Tabla 7. Nivel máximo de ingesta tolerable para Manganeso (Mn).

GRUPO ETARIO	Mn mg/día
0 – 12 meses	Imposible de determinar *
1 – 3 años	2mg
4 – 8 años	3mg
9 - 13 años	6mg
14 – 18 años	9mg
19 años o mas	11mg

* La fuente de ingesta debiera provenir sólo de alimentos y fórmula.

EFFECTOS COGNITIVOS DEL MANGANESO

Los estudios de He et al. (1994) y Zhang et al. (1995) indican que niños que ingirieron Mn en el agua potable (≥ 0.241 mg/l) durante un mínimo de tres años tuvo un desempeño más bajo en la escuela con menor rendimiento en matemáticas, en comparación con individuos no expuestos. De igual manera se vio alterada su comportamiento neurológico. Se ha estudiado la relación entre la disminución del coeficiente intelectual (IQ) en niños y la exposición a Mn en agua potable. Se midió el contenido de Mn tanto en el agua potable y en el cabello de 362 niños de 6 a 13 años de edad, demostrando que el gradiente de Mn elevado estaba estrechamente relacionado con la disminución de las puntuaciones verbales más bajas. Otros investigadores consideraron los efectos potenciales de la exposición al Mn sobre el rendimiento académico de los niños, en otro estudio en Bangladesh se investigó una población de 840 niños, de 8-11 años de edad, y los datos recolectados de muestras de pozos de agua de cada hogar familiar. Su estudio utilizó mediciones urinarias como variables independientes versus logros académicos en idiomas y matemáticas. Sus resultados mostraron una relación inversa significativa entre el gradiente de Mn y puntuaciones en matemáticas en un modelo ajustado. Investigadores canadienses estudiaron a 375 niños de Quebec, 13 años de edad, y evaluó Mn en el cabello de los sujetos y el agua de uso corriente en la casa. Después de ajustar las variables relevantes del desarrollo neurológico de los sujetos, concluyeron con una relación entre el gradiente de Mn y puntuaciones en memoria y atención pruebas. Los sujetos expuestos a concentraciones de Mn 20% más altas en agua mostraron una reducción del 8% de la capacidad de memoria en comparación con expuestos a las concentraciones más bajas de Mn. ⁽⁵⁾

RIESGO AUMENTADO POR GÉNERO

El género es otro factor común que puede influir en la susceptibilidad de un individuo a la toxicidad de Mn. El estudio NHANES 2011-2012 de residentes de los EE.UU. reportó niveles de Mn sanguíneos significativamente más altos en mujeres de todas las etnias que los hombres. Los autores sugieren que las diferencias metabólicas en la regulación de Mn entre hombres y mujeres pueden subyacer la diferencia. Un estudio reciente entre la población general china también indica que los niveles de Mn

de la sangre de las mujeres son aproximadamente 29% más altos que los de los hombres, de acuerdo con los informes en la literatura que los niveles de Mn de las mujeres coreanas e italianas son 25% las mujeres tienen un 23% más de niveles que la respectiva población masculina. ⁽³⁾

La etnia podría ser un factor que podría influir en la susceptibilidad a la toxicidad de Mn. En la NHANES 2011-2012, la población asiática tendió a acumular significativamente más Mn que los no caucásicos, no hispanos o los individuos negros no hispanos. ⁽³⁾

TOXICIDAD EN EL EMBRAZO

Mientras que el embarazo no es una condición preexistente, es una condición durante la cual la susceptibilidad a la toxicidad de Mn puede ser aumentada. Una vez más, la NHANES 2011-2012 demuestra que las mujeres embarazadas acumulan mayores niveles de Mn que otras personas. En un estudio reciente sobre los niveles de Mn en la sangre materna y el desarrollo neurológico de los lactantes a los 6 meses de edad, los investigadores descubrieron asociaciones significativas entre los niveles de Mn de la sangre materna y las puntuaciones de sus hijos en los índices mentales y de desarrollo psicomotor. Curiosamente, ambos altos y bajos niveles de Mn en sangre se asociaron con puntuaciones más bajas. También se ha demostrado que los niveles de Mn en sangre materna se asocian con la actividad enzimática inhibida de la bomba de eritrocitos de recién nacidos en niveles bajos y altos de Mn materna. Un estudio realizado entre mujeres embarazadas de París sugiere que la exposición ambiental a Mn puede aumentar el riesgo de pre eclampsia. Las concentraciones de sangre del cordón umbilical en ese estudio fueron significativamente mayores en mujeres con pre eclampsia. ⁽³⁾

DIAGNOSTICO DE TOXICIDAD POR MN

La naturaleza subjetiva de los síntomas iniciales dificulta el diagnóstico precoz de la enfermedad. Los cambios hematológicos son variables: o bien no se produce ningún cambio, o bien se observa leucopenia, linfocitosis e inversión de la fórmula

leucocitaria en el 50% de los casos o aumento en la tasa de hemoglobina (considerado como el primer signo de intoxicación) y una ligera policitemia. ⁽⁴⁾

Biomarcadores de exposición a Mn

En las exposiciones ocupacionales Mn, los síntomas a menudo se desarrollan rápidamente porque los niveles de exposición son relativamente altos. En comparación, los síntomas que resultan de las exposiciones ambientales pueden ser mucho más sutiles y por lo tanto difíciles de detectar porque se desarrollan lentamente, durante toda la vida. Por lo tanto, es crucial para detectar estos cambios con un biomarcador fiable con el fin de prevenir el daño irreversible o la pérdida de función resultante de la toxicidad Mn.

La sangre y la orina son las matrices biológicas más utilizadas para el biomonitorio. Sin embargo, las malas relaciones entre las concentraciones de Mn en sangre y orina y los niveles de exposición externa hacen muy difícil determinar la exposición interna. Por ejemplo, la vida media de Mn en la sangre es inferior a 2h. Las concentraciones de Mn plasmáticas medidas durante la fase de dosificación de un estudio de exposición crónica a Mn comenzaron a disminuir después de 2 semanas, aunque la exposición a Mn estaba todavía en curso. Debido a que más del 95% de Mn se elimina en la bilis a las heces, los niveles de Mn orina se espera que sea muy baja. Una semivida relativamente larga (aproximadamente 8-9 años en humanos) de Mn en el sistema esquelético hace que la concentración de Mn ósea sea un indicador ideal para evaluar la carga corporal de Mn. ⁽³⁾

El desafío técnico siempre ha sido el desarrollo de equipos con sensibilidad apropiada para tal propósito. Otra técnica no invasiva que se puede utilizar para analizar la exposición Mn in vivo es la resonancia magnética. La acumulación de Mn en el cerebro se puede visualizar como un aumento de T1- con una señal híper intensa. Al dividir la señal observada en el globus pallidus por la señal observada en la sustancia blanca en la corteza frontal y multiplicar por 100, se puede calcular un índice paliativo (PI) para cuantificar la intensidad de Mn. El PI se ha demostrado ser un marcador fiable para Mn exposición. Los trabajadores con más de 5 años de experiencia mostraron casi 100% de ocurrencia de PI mejorada, lo que sugiere que el PI es específico para la exposición a Mn, incluso cuando no hay síntomas clínicos son evidentes. Una desventaja para usar RM es que es solamente buena para exposiciones recientes. En

estudios humanos de fundidores o usuarios de efedrona intravenosa, la señal en el globus pallidus desaparece casi completamente 5-6 meses después del cese de la exposición.

Para los investigadores en animales, el avance reciente en la técnica de imagen XFR permite visualizar la concentración y el patrón de distribución de múltiples metales en el cerebro. La técnica ahora puede alcanzar la resolución hasta el nivel de una sola célula.⁽³⁾

INTERVENCIÓN CLÍNICA

La principal estrategia terapéutica en el tratamiento de la toxicidad de Mn es eliminar al paciente de la fuente de exposición a Mn. Si la intoxicación es potencialmente mortal, los procedimientos para aliviar los signos y síntomas críticos deben ser empleados primero. Para un tratamiento exhaustivo, las terapias de quelación pueden ayudar a reducir la carga corporal de Mn, pero tales tratamientos pueden no ser capaces de mejorar los síntomas. Otra posible terapia incluye la suplementación de Fe.⁽³⁾

ESPECTROFOTOMETRÍA

La espectrofotometría se basa en el estudio del espectro de la radiación emitida o absorbida por una sustancia para determinar los elementos que la componen y sus respectivas concentraciones.

Principio Físico

La espectrofotometría se basa en la teoría de Bohr, la cual postula que, en el átomo, los electrones se desplazan en orbitas fijas. Un cambio de orbita de un electrón corresponde a la absorción o emisión de un cuanto de energía de alta frecuencia. La absorción ocurre durante la excitación de los electrones y la emisión cuando estos regresan a un estado estable. Las transiciones originan la aparición de líneas espectrales, estas líneas forman los espectros atómicos. Cada elemento químico tiene

su espectro característico. En dependencia del tipo de transición que se haya producido pueden clasificarse en espectros de emisión o de absorción.

Espectro de emisión

Si un elemento en estado gaseoso se calienta hasta que se hace incandescente, emite solamente radiaciones de un número limitado de longitudes de onda. El grupo de longitudes de ondas emitidas es el mismo, para un mismo elemento y se denomina el espectro de emisión del elemento. El espectro de emisión de un elemento difiere del de otro.

Para observar el espectro de emisión de un elemento, se introduce al mismo en estado gaseoso en un tubo de descarga de baja presión y alto voltaje entre el ánodo y el cátodo. La luz emitida se hace pasar por una rendija, después por un prisma y se obtiene el espectro. Cada línea corresponde a una longitud de onda y su grosor depende de la cantidad relativa del elemento en la muestra. La separación entre las líneas es evidencia de la existencia de los niveles de energía de los átomos.

Espectroscopia de Absorción Atómica

La espectroscopia de absorción atómica es una técnica de análisis instrumental, capaz de detectar y determinar cuantitativamente la mayoría de los elementos comprendidos en el sistema periódico.

Esta técnica se basa en el hecho de que elementos gaseosos absorben las mismas radiaciones que son capaces de emitir. Si se hace pasar luz blanca a través del vapor de un elemento, el vapor absorbe las radiaciones que es capaz de emitir y entonces el espectro obtenido carece de las líneas de longitudes de onda absorbidas. El mejor monocromador que se utiliza para realizar medidas de la absorción es una fuente luminosa fabricada interiormente del elemento que se precise medir la absorción. Se pueden identificar a simple vista los elementos que componen un vapor por las radiaciones que caen en el espectro visible.

El equipo de espectroscopia de absorción atómica se llama espectrofotómetro de absorción atómica. Los componentes son: obturador o chopper, lámpara de cátodo hueco, llama con su atomizador, sistema electrónico y registrador gráfico.

Aplicaciones

La Espectroscopia de Absorción Atómica resulta útil en diversos campos para el análisis de muestras que se encuentren en disolución o que mediante un método u otro puedan llegar a disolverse.

De gran importancia resulta la aplicación de esta técnica en estudios medioambientales, en la determinación de sustancias contaminantes a nivel de trazas, en particular de metales pesados. Se aplica esta técnica a los campos de análisis de agua, industria farmacéutica, bioquímica y toxicología, metalurgia, edafología, industria alimentaria, rocas y suelos, minería, vidrios y productos cerámicos, cementos etc.

VALORES TÓXICOS DE MN EN SANGRE

El nivel sanguíneo normal de Mn es de entre 4 y 14 mcg/l, pero no hay un rango "normal" claro para los niños pequeños. ⁽³⁵⁾ Según Henn, un aumento de 10mcg/dl de sangre a 30mcg/dl propicia el daño temprano del cerebro, esa diferencia es similar a lo que se ha visto cuando los niveles de plomo en sangre se elevan de esta manera en los niños pequeños. Según el National Institute of Health (NIH) de los Estados Unidos los niveles normales de Mn son de: 4 a 14 mcg/L en sangre total, 0.97 a 1.07 mcg/L en orina y 0.15 a 2.65 mcg/L en suero. El metal se libera rápidamente del cuerpo, por lo tanto, es poco probable que las pruebas en pacientes con exposiciones más de varias horas antes de la extracción de sangre muestren resultados anormales. Las pruebas de sangre y orina no se correlacionan bien con la toxicidad. ⁽³⁷⁾

ANTECEDENTES

En un estudio publicado en 2010 se estudiaron a 448 niños nacidos en la Ciudad de México de 1997 a 2000, para investigar los efectos neurotóxicos de la exposición temprana al Mn. Las muestras de sangre archivadas, recogidas de niños a los 12 y 24 meses de edad, se analizaron para determinar los niveles de Mn usando espectrometría de masas. Se evaluó el desarrollo mental y psicomotor usando Escalas Bayley de Desarrollo Infantil a intervalos de 6 meses entre 12 y 36 meses de edad. Se encontró una asociación entre el nivel de Mn sanguíneo de los niños a los 12 meses de edad y las puntuaciones de desarrollo mental concurrentes, lo que sugiere que tanto los niveles bajos como altos de Mn pueden tener efectos adversos en el desarrollo neurológico en niños pequeños. Las disminuciones observadas de 3.4 y 2.8 puntos del Índice de Desarrollo Mental para los niveles más bajos y más altos de Mn sanguíneo, respectivamente. El efecto para el Mn de 12 meses fue evidente, pero disminuyó para las medidas de desarrollo mental en edades más avanzadas. Debido a que el Mn de sangre a los 24 meses de edad no estaba asociado con un menor desarrollo mental, 12 meses de edad puede ser una ventana de desarrollo crítico para los efectos de la exposición de Mn en el desarrollo neurocognitivo del niño. La asociación en forma de U invertida observada entre el Mn y el desarrollo mental puede explicarse por los efectos del Mn sobre el estrés oxidativo en niveles altos y bajos. El Mn es un cofactor para las enzimas que protegen contra el estrés oxidativo. Dadas las propiedades del Mn, se podrían esperar efectos adversos a niveles sanguíneos altos y bajos. Los niveles de Mn en sangre de este estudio se encontraron en el rango de valores previamente reportados en la literatura para niños de varias edades, algunos de los cuales también midieron los resultados cognitivos. Por ejemplo, Takser y colaboradores informaron una media de Mn de sangre de cordón de 38.5 mcg/l en recién nacidos parisinos, y encontraron efectos sobre la atención y la memoria no verbal a los 3 años. Entre los niños mayores de Bangladesh, Wasserman y colaboradores no encontraron relación entre el Mn sanguíneo (media 12.8 mcg/l) y la función intelectual, pero no se consideraron modelos de Mn no lineales. Un grupo altamente expuesto de niños chinos que consumían agua contaminada con Mn tenía mayor Mn sanguíneo (media de 33.9 mcg/l) y resultados de rendimiento escolar más bajos que los controles. Aunque la literatura sobre Mn sanguíneo en pediátricos es escasa, los resultados de múltiples estudios son

consistentes con resultados adversos a nivel cognitivo en relación con altas concentraciones en sangre.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La unidad de terapia intensiva neonatal de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, IMSS es una unidad de referencia y registra un ingreso anual de 497 recién nacidos con diversas patologías, de los cuales un gran parte requerirán soporte nutricional parenteral, dadas sus condiciones clínicas. Es bien sabido que entre los componentes esenciales de la nutrición parenteral se encuentran los elementos traza entre los que se encuentra el Mn; sin embargo, aún es controversial el aporte ideal diario. En lo que respecta al Mn las investigaciones recientes recomiendan un aporte diario de 1mcg/kg, sin embargo, esto se encuentra muy distante a la realidad llegando a aportar dosis alrededor de 41 veces superiores a las recomendaciones; esto se debe a que en nuestro medio hospitalario no se cuenta con oligoelementos neonatales de presentación individual. Se sabe que la depuración del Mn es enteramente hepática, sistema que se encuentra inmaduro en el neonato y más aún en el prematuro, así mismo se sabe que el depósito de Mn a nivel cerebral se presenta mayormente en pacientes con anemia, patología concomitante comúnmente presentada en los neonatos hospitalizados, lo cual puede condicionar niveles séricos supra terapéuticos y quizás tóxicos lo cual tendrá múltiples implicaciones en el tratamiento, evolución y desarrollo de los pacientes tales como fallas a la extubación, retraso en el neurodesarrollo, alteraciones musculo esqueléticas y alteración en la cicatrización lo cual condicionara mayor tiempo de estancia hospitalaria, aumentando el riesgo de infecciones relacionadas a la atención en salud, comorbilidades, secuelas e incrementando así el costo de la atención. La realización de este estudio permite evaluar los niveles actuales del manganeso en este grupo de pacientes para proponer ajustes a los aportes diarios para lograr disminuir las posibles secuelas secundarias a toxicidad, mantener un seguimiento estrecho en estos pacientes y mejorar el impacto sociodemográfico, mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los niveles de manganeso en sangre total de neonatos con nutrición parenteral en la unidad de terapia intensiva neonatal de un hospital pediátrico de tercer nivel?

JUSTIFICACIÓN

La constante evolución, así como el rápido desarrollo de nuevas técnicas y métodos para tratar a los neonatos enfermos ha puntualizado que la nutrición óptima en éstos, es fundamental no solo para el adecuado desarrollo y ganancia ponderal si no que a su vez es de crucial importancia para la evolución y sobrevida en múltiples patologías principalmente las que requerirán un tiempo de ayuno prolongado. Actualmente las recomendaciones sobre los aportes nutricios están en constante cambio ya que día a día se reconocen nuevos retos secundarios tanto a la falta de nutrimentos así como a la sobre exposición a estos como es el caso particular del Mn, que puede condicionar múltiples efectos deletéreos secundarios a una exposición elevada, condicionando un terreno rico en investigación dado que estos efectos secundarios pudieran cursar con una manifestación atribuible a otras patologías intercurrentes en este periodo; el determinar los niveles séricos en correlación con el aporte otorgado podría permitir realizar ajustes para el desarrollo óptimo del neonato enfermo disminuyendo al máximo los riesgos o efectos secundarios asociados al tratamiento.

MAGNITUD

Es necesario conocer los niveles séricos actuales de Mn de los pacientes sometidos a NPT dado que estos se encuentran expuestos a niveles muy por encima de lo recomendado en la literatura más reciente, desconociendo el impacto verdadero que esto tiene en nuestros neonatos dado que los efectos adversos y quizás tóxicos pueden ser enmascarados por otras patologías intercurrentes en el periodo neonatal. El determinar los niveles séricos de este elemento traza pudiera permitir proponer ajustes a los aportes, sentando precedentes en nuestro medio hospitalario sobre una nutrición parenteral más adecuada.

FACTIBILIDAD

Este estudio es factible ya que, al ser una unidad de referencia, contamos con una gran población de pacientes hospitalizados con diversas patologías que requerirán soporte nutricional parenteral por lo cual se encontrarán expuestos a la administración de Mn intravenoso. Así mismo contamos con la infraestructura necesaria para el desarrollo del estudio tal como estudios de laboratorio entre los que se encuentra la espectrometría de absorción atómica indispensable para la medición de los niveles de Mn; además contamos con una unidad de terapia intensiva neonatal con personal de la salud ampliamente capacitado para llevar a cabo este protocolo.

TRASCENDENCIA

Dado el riesgo de intoxicación, así como los efectos deletéreos a la salud que esto conlleva, el conocer los niveles séricos de Mn que alcanzan nuestros neonatos de la unidad de terapia intensiva neonatal nos permitirá realizar ajustes a los aportes nutricionales, así como estandarizar protocolos de tamizaje y seguimiento en los pacientes sometidos a NPT brindando nutrición más adecuada, brindando una mejor perspectiva impacte en el desarrollo óptimo del neonato.

VULNERABILIDAD

Este estudio encuentra su principal vulnerabilidad en el hecho de no contar con reportes o resultados previos sobre los niveles tóxicos de Mn en sangre y únicamente se saben los rangos de niveles óptimos; así mismo los estudios sobre intoxicación y sus datos clínicos por este elemento traza están dirigidos principalmente a población pediátrica estudiando el impacto sobre el desarrollo neurocognitivo.

HIPÓTESIS

Los aportes actuales de manganeso en la nutrición parenteral condicionan el desarrollo de niveles séricos supra terapéuticos.

HIPÓTESIS NULA

Los aportes actuales de manganeso en la nutrición parenteral no condicionan el desarrollo de niveles séricos supra terapéuticos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles de manganeso en sangre total de neonatos con nutrición parenteral en la unidad de terapia intensiva neonatal de un hospital pediátrico de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características socio - demográficas y clínicas de los pacientes neonatales que reciben nutrición parenteral total.
- Determinar los niveles basales de manganeso en sangre total previo al inicio de nutrición parenteral total.
- Establecer los niveles de manganeso en sangre total tras recibir nutrición parenteral total con oligoelementos durante al menos 2 semanas.
- Determinar el porcentaje de población que alcanza concentraciones tóxicas de manganeso sérico.
- Relacionar los niveles séricos de manganeso con el nivel de Hemoglobina.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.-Tipo de estudio:

Cohorte prospectiva

2.-Universo de estudio

Se incluyeron pacientes neonatales de término y prematuros que no hubieran recibido nutrición parenteral total, que se encontraran en ayuno al inicio del estudio y que fueron ingresados a la terapia intensiva neonatal; en quienes por indicación del médico tratante se les prescribió apoyo con NPT y los cuales permanecieron con dicho apoyo por lo menos 2 semanas, hasta completar el tamaño de muestra.

3- Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplieron con las 2 semanas propuestas de manejo con nutrición parenteral total.

4.-Criterios de no inclusión:

- Pacientes que a su ingreso a terapia neonatal ya se encontraran recibiendo nutrición parenteral total.

- Pacientes cuyos padres a pesar de haber firmado el consentimiento bajo información, no autoricen la toma de las muestras.

- Pacientes con resultados incompletos.

DESCRIPCIÓN DEL PROCESAMIENTO TECNICO DE LAS MUESTRAS

Equipo Instrumental:

Equipo de absorción atómica Analyst 700, marca Perkin Elmer, con atomizador electro térmico.

Horno de grafito pirolítico con plataforma L'vov integrada, marca Perkin Elmer.

Auto-Muestreador AS 800.

Lámpara de cátodo hueco para determinación de Mn, marca Lumina, Perkin Elmer.

Parámetros instrumentales:

Parámetros de lectura

Elemento: Manganeso

Longitud de onda de lectura: 279.5 nm.

Slit: 0.2 nm.

Tipo de señal: Absorción Atómica-Background (AA-BG); corrector de fondo con lámpara de Deuterio.

Medida de la señal (absorbancia): Pico-Área.

Tiempo: 5 segundos.

BOC: 2 segundos.

Corriente de la lámpara: 15 mA.

Automuestreador

Volumen de inyección: 40 µL.

Programa del Horno

STE P	Temp (°C)	Ramp Time	Hold Time	Internal Flow
1	110	1	30	250
2	130	15	20	250
3	1400	35	200	250
4	2200	0	5	0
5	2500	1	5	250

Lectura: Step 4.

Temperatura de inyección: 37 °C.

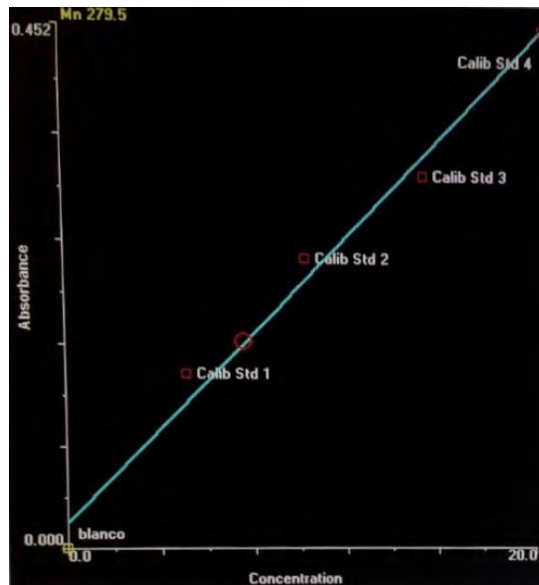
Gas de acarreo: Argón grado ultra puro.

Curva de calibración

Stock standard solution: 40 ppb Mn

Diluyente: solución de Tritón-X 100 (0.5%) y ácido nítrico (0.4 %)

Estándar ppb Mn	Stock Estándar (µL)	Diluyente (µL)
Estándar 1 (1 ppb)	1	39
Estándar 2 (3 ppb)	3	37
Estándar 3 (9 ppb)	9	31
Estándar 4 (12 ppb)	12	28
Estándar 5 (20 ppb)	20	20



Coefficiente de correlación: 0.992665

Preparación del diluyente

- Diluir 2.8 mL de ácido nítrico grado ultra puro al 70% en 500 mL de agua grado I, para obtener una solución de ácido nítrico al 0.4%.
- Diluir 1.0 g de Tritón-X 100 en 200 mL de ácido nítrico al 0.4%.
- La solución final tiene una concentración de 0.5% de Tritón-X 100 y 0.4% de ácido nítrico.

Preparación del estándar

- Transferir 100 μ L de una solución patrón de 1000 ppm de Mn (marca Perkin Elmer) a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a aforo con una solución al 0.5% de Tritón-X 100 y 0.4% de ácido nítrico. La concentración final de la solución es de 1000 ppb de Mn.
- Transferir una alícuota de 4 mL de la solución de 1000 ppb de Mn a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a la línea de aforo con una solución al 0.5% de Tritón-X 100 y 0.4% de ácido nítrico. La concentración final de la solución es de 40 ppb de Mn.

Preparación de la muestra

- Transferir en un tubo de ensaye, 400 μL de diluyente y 100 μL de sangre (factor de dilución 1:4) previamente obtenida por punción venosa.
- Vortear durante 1 minuto para homogeneizar la mezcla.
- Transferir la mezcla a una copa y depositar en el automuestreador para su posterior inyección.

Todas las muestras fueron analizadas por duplicado obteniendo un coeficiente de correlación de 0.998846.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Los estudios de cohorte característicamente implican el seguimiento de uno o más grupos de pacientes para evaluar principalmente dos cosas: la frecuencia de presentación del fenómeno en estudio y el tiempo en el cual se presenta.

En el presente estudio emplearemos la siguiente fórmula: *Tamaño de muestra para determinar incidencia de reacciones adversas sin antecedente conocido*

$$n = \frac{K(2p + \delta)}{\delta^2}$$

En donde

$$K = (Z\alpha + Z\beta)^2 = 8.6$$

$$p = \text{frecuencia esperada de reacciones adversas} = 5/100 = 0.05$$

$$\delta = \text{incidencia adicional de reacciones adversas provocadas por el fármaco en estudio} = 40/100 = 0.4$$

Lo cual nos arroja una muestra total de: $n = 26$ pacientes

VARIABLES

Dependiente: Nivel de Manganeso en sangre.

Variables: - Independientes: Nivel toxico de Manganeso, género, edad gestacional, edad, patología de ingreso, ayuno, días de ayuno, anemia, transfusión de concentrado eritrocitario, numero de transfusiones, terapia con hierro oral, aporte de Manganeso en NPT.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Nivel de manganeso en sangre	Cuantitativa	Continua	mcg/L	Valor de manganeso en sangre medido por espectrofotometría de absorción atómica
Nivel toxico de manganeso	Cualitativa	Nominal	Si No	Valor de manganeso en sangre total por arriba de 14 mcg/l
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Diferencia biológica y genética observada en los genitales internos y externos y determinada como masculino y femenino.
Edad gestacional	Cuantitativa	Discreta	Semanas de gestación	Edad expresada en semanas al nacimiento de acuerdo a las características físicas y clínicas mostradas al nacimiento al ser valorada por el clínico de acuerdo a escalas de Capurro y/o Ballard.
Edad	Cuantitativa	Discreta	Días de vida	Edad post natal expresada en días al inicio de la NPT.

Patología de Ingreso	Cualitativa	Nominal	Quirúrgico No quirúrgico	Padecimiento de ingreso que condiciona el uso de NPT.
Ayuno	Cualitativa	Nominal	Si No	Interrupción del aporte enteral.
Días de ayuno	Cuantitativa	Discreta	Días	Tiempo de ayuno expresado en días posterior a inicio de NPT.
Anemia	Cualitativa	Nominal	Si No	Niveles de hemoglobina por debajo de lo esperado para grupo etario. Prematuros (< 9gr/dl) De termino (< 10.3/gr/dl)
Transfusión de concentrado eritrocitario	Cualitativa	Nominal	Si No	Administración de concentrado eritrocitario.
Numero de transfusiones	Cuantitativa	Discreta	1,2,3, etc.	Cantidad de ocasiones que ha sido sometido a la transfusión de concentrado eritrocitario.
Terapia con hierro oral	Cualitativa	Nominal	Si No	Suplementación con sulfato ferroso por vía oral.
Aporte de Manganeso en NPT	Cuantitativa	Continua	mcg/kg	Cantidad de manganeso aportado en la nutrición parenteral.

PROGRAMA DE TRABAJO

De acuerdo a los criterios de inclusión y previo consentimiento informado por los padres, incluimos a todos los pacientes neonatales de término y prematuros que fueron ingresados a la terapia intensiva neonatal, que no recibieron previamente nutrición parenteral total y que se encontraran en ayuno. Se registraron los datos de identificación y demográficos de cada paciente en el formulario para la recolección de datos del anexo 2 y se asigno un número con la finalidad de salvaguardar la confidencialidad de este. A su ingreso y previo al inicio de NPT se tomaron 2ml de sangre periférica en tubo con heparina, se rotulo el tubo con el numero asignado y fecha de muestra, se almacenaron las muestras en refrigeración bajo resguardo del equipo de investigación y posteriormente llevadas al laboratorio para ser analizadas mediante espectroscopia de absorción atómica para obtener los niveles de Mn de la muestra los cuales se registraron en el formulario asignado a cada paciente, se tomo segunda muestra sanguínea de control al completar 14 días de nutrición parenteral, 2 horas posteriores a la suspensión de la NPT y bajo la misma metodología. Se mantuvo vigilancia sobre los pacientes incluidos respecto a las variables a observar las cuales también fueron registradas en la hoja de recolección de datos para posteriormente ser vaciadas la base de datos previamente diseñada y analizados mediante el programa SPSS 25.

ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos obtenidos se capturaron en una hoja de recolección y posteriormente fueron vaciados en una base de datos y analizados en el programa informático SPSS versión 25. El análisis de la información se realizó de la siguiente manera. Para la descripción de las medidas de tendencia central empleamos: promedio y mediana (dependiendo de la curva de distribución de los datos), mientras que para la descripción de las medidas de dispersión utilizamos: desviación estándar y rangos intercuantiles (dependiendo de la curva de distribución de los datos). Las variables nominales fueron descritas como frecuencias y porcentajes.

- **Para la estadística inferencial:**
 - **Variables cualitativas**
 - Chi cuadrada.
 - Corrección de Yates acorde a los valores esperados en las casillas (una frecuencia esperada menor de 5).
 - En caso de tener un tamaño de muestra reducido se utilizará la prueba exacta de Fisher.
 - **Variables cuantitativas**
 - Comparación entre grupos:
 - Con distribución paramétrica: *t* de Student.
 - Sin distribución paramétrica: U de Mann-Whitney.
 - Comparación entre concentración basal y final:
 - Suma de rangos de Wilcoxon.
 - Correlación entre los niveles de hemoglobina y manganeso:
 - Pruebas de correlación de Pearson y Spearman.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue sometido para su revisión y dictamen por los comités locales de Ética e Investigación en Salud de la UMAE Hospital de pediatría del CMNO, previo al inicio del reclutamiento de pacientes y autorizado el día 21 de marzo de 2018 bajo el número de registro R-2018-1302-025. El protocolo se basó para su elaboración en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y se clasificó como una investigación con riesgo mayor que el mínimo de acuerdo con la descripción en el Título II, Capítulo I, Artículo 17 en su III apartado con referencia a la extracción sanguínea en neonatos dado que en los pacientes menores de 1000gr representó una extracción superior al 2% del volumen circulante y por lo cual se solicitó consentimiento informado (anexo 1) a los padres para la inclusión en el estudio. Este estudio se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo con el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012. La enmienda de Tokio, el Informe Belmont, y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

RESULTADOS

Se analizaron los datos obtenidos y recolectados en la base de datos documentando un total de 24 pacientes con una distribución por género de 13 femenino y 11 masculino representando el 54.1% y 45.8% respectivamente (tabla 1).

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO		
FEMENINO	13	54.1%
MASCULINO	11	45.8%

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Con respecto a las semanas de gestación al nacimiento documentamos un promedio de 35 SDG (\pm 4.3 DE) y con una mediana de 36 SDG.

Se registro un promedio de 2.7 días de vida al ingreso (\pm 3.3 DE) con una mediana de 1.5 días.

Reportamos 12 pacientes con patología quirúrgica versus 12 pacientes sin patología quirúrgica del total de los pacientes ingresados al estudio representando 50% por grupo (tabla 2).

TABLA 2. PATOLOGÍA DE INGRESO		
QUIRURGICA	12	50%
NO QUIRURGICA	12	50%

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

En cuanto a los días de ayuno mantenidos durante el estudio reportamos un promedio de 11 días (\pm 3.1 DE) y una mediana de 11 días.

Encontramos 16 pacientes con anemia representando 69.5% por 7 pacientes sin esta asociación representando 30.4% (tabla 3).

TABLA 3. ANEMIA		
PACIENTES CON ANEMIA	16	69.5%
PACIENTES SIN ANEMIA	7	30.4%

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Encontramos un porcentaje de eventos transfusionales por paciente durante el estudio 1.1 (\pm 1.3 DE) y una mediana de 1.

La asociación con patología infecciosa encontrada fue de 22 pacientes representando 95.6% en contraste con un paciente libre de patología infecciosa representando 4.34% (tabla 4).

TABLA 4. PATOLOGÍA INFECCIOSA		
MASCULINO	18	64.2%
FEMENINO	10	35.8%

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

El uso de ácido ursodesoxicólico se encontró en 5 de los pacientes representando 20.8% frente a 19 pacientes con representación del 79.1% (tabla 5).

TABLA 5. ÁCIDO URSODESOXICÓLICO		
SI	5	20.8%
NO	19	79.1%

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

La concentración de Manganeso en las muestras basales fue de 17.3mcg/L (\pm 8.2 DE) con una mediana de 15.1mcg/L frente a la concentración de Manganeso en las muestras de control con 20.8 mcg/L y una mediana de 18.84 mcg/L con una p no significativa de 0.123 (tabla 6).

TABLA 6. MUESTREO DE MANGANESO				
TIPO DE MUESTRA	N	MCG/L	DE	MEDIANA
BASAL	24	17.3	\pm 8.2	15.1
CONTROL	19	20.8	\pm 5.8	18.84

p = 0.123 (U de Mann – Whitney)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Realizamos comparación entre genero documentando un promedio de 35 SDG al nacimiento (\pm 3.8 DE) para el genero femenino con una mediana de 36 SDG; mientras que para el género masculino se encontró un promedio de 35 SDG (\pm 4.9 DE) y una mediana de 37 SDG reportando una p de 0.98 (tabla 7).

TABLA 7. SEMANAS DE GESTACIÓN POR GENERO				
GENERO	N	SDG	DE	MEDIANA
FEMENINO	13	35	± 3.8	36
MASCULINO	11	35	± 4.9	37

p = 0.98 (U de Mann – Whitney)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Registramos para el genero femenino un promedio 2.6 días de vida (± 3.1 DE) al momento del ingreso al estudio con una mediana de 2, mientras que para el género masculino, el promedio fue 3 días de vida (± 3.6 DE), una mediana de 1 y una p de 0.79 (tabla 8).

TABLA 8. DÍAS DE VIDA AL INGRESO POR GENERO				
GENERO	N	DÍAS	DE	MEDIANA
FEMENINO	13	2.6	± 3.1	2
MASCULINO	11	3	± 3.6	1

p = 0.79 (U de Mann – Whitney)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

El comportamiento entre géneros en relación a la patología quirúrgica se registro un 61.5% con 8 pacientes de genero femenino en comparación con un 36.3% con 4 pacientes del genero masculino, una p de 0.21 (tabla 9).

TABLA 9. PATOLOGIA QUIRURGICA POR GENERO		
GENERO	N	%
FEMENINO	8	61.5
MASCULINO	4	36.3

p = 0.21 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Encontramos un promedio de días de ayuno de 11.1 (± 3.5 DE) con una mediana de 14 días para el genero femenino y de 10.9 días (± 2.5 DE) con una mediana de 11 para el genero masculino y una p de 0.85.

Con respecto a la presencia de patología anémica se documento positiva en 10 pacientes del genero femenino representando en 90.9% frente a 5 pacientes del genero masculino representando 45.4% y una p de 0.06 (tabla 10).

TABLA 10. ANEMIA				
ANEMIA	N FEMENINO	%	N MASCULINO	%
SI	10	90.9	5	45.4
NO	1	9.1	6	54.5

p = 0.06 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

En relación a los eventos transfusionales de concentrado eritrocitario presentados durante el estudio encontramos entre 0 y hasta 4 eventos con un comportamiento para el genero femenino de 0 transfusiones en 2 pacientes (16.6%), 1 transfusión en 2 pacientes (16.6%), 2 transfusiones en 5 pacientes (41.6%) y 4 transfusiones en 3 pacientes (25%); para el genero masculino documentamos 0 eventos transfusionales en 9 pacientes (81.8%), 1 transfusión en 1 paciente (9%) así como 2 transfusiones en 1 paciente (9%) y reportando una p de 0.015 (tabla 11).

TABLA 11. TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO				
EVENTOS	N FEMENINO	%	N MASCULINO	%
0	2	16.6	9	81.8
1	12	16.6	1	9.0
2	5	41.6	1	9.0
3	0	0	0	0
4	3	25	0	0

p = 0.015 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

La presencia de infección se documento en 12 pacientes del genero femenino representado un 100% frente a 10 pacientes del genero masculino con un porcentaje de 90.9% y representando una p de 0.73 (tabla 12).

TABLA 12. INFECCIÓN				
INFECCIÓN	N FEMENINO	%	N MASCULINO	%
SI	12	100	10	90.9
NO	0	0	1	9.09

p = 0.73 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

La asociación a uso de ácido ursodesoxicólico se encontró en 3 pacientes del genero femenino con 23% y en 2 pacientes del genero masculino con 18.1% respectivamente con una p en 0.58 (tabla 13).

TABLA 13. ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
USO	N FEMENINO	%	N MASCULINO	%
SI	3	23.0	2	18.1
NO	10	76.9	9	81.8

p = 0.58 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

El comportamiento registrado del Manganeso de acuerdo a género se registro con un basal de 14.8 mcg/L (\pm 5.7 DE) y mediana de 12.5 mcg/L para el género femenino y de 20.3 mcg/L (\pm 9.6 DE) y con una mediana de 15.4 mcg/L para el género masculino, con una p de 0.135; para el control de Manganeso final post exposición a NPT encontramos un promedio de 18.8 mcg/L (\pm 4.1 DE) y mediana de 17 mcg/L, frente a 23.0 mcg/L (\pm 6.6 DE) y mediana de 20.1 mcg/L para el genero femenino y masculino respectivamente, con una p de 0.146 (tabla 14).

TABLA 14. NIVELES DE MANGANESO				
MANGANESO	GENERO	MCG/L	DE	MEDIANA
BASAL	FEMENINO	14.8	\pm 5.7	12.5
	MASCULINO	20.3	\pm 9.6	15.4
FINAL	FEMENINO	18.8	\pm 4.1	17
	MASCULINO	23	\pm 6.6	20.1

Basal: p = 0.135 (U de Mann – Whitney)

Final: p = 0.146 (U de Mann – Whitney)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Durante la realización del estudio se documentaron 2 defunciones del género femenino frente a 1 del género masculino representando el 15.3% y 9.09% respectivamente y una p de 0.56 (tabla 15).

TABLA 15. DEFUNCIÓN				
DEFUNCIÓN	N FEMENINO	%	N MASCULINO	%
SI	2	15.3	1	9.09
NO	11	84.6	10	90.9

p = 0.56 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Realizamos el análisis estadístico asociado a patología anémica encontrando su presencia en 16 pacientes del universo de estudio y con una distribución por genero de 11 femenino y 5 masculino frente a 7 pacientes sin asociación de anemia con 1 paciente femenino y 6 pacientes masculinos documentando una p de 0.02 (tabla 16).

TABLA 16. ASOCIACIÓN CON ANEMIA			
ANEMIA	GENERO	N	%
SI	FEMENINO	11	68.7
	MASCULINO	5	31.2
NO	FEMENINO	1	14.2
	MASCULINO	6	85.7

p = 0.02 (Chi cuadrada)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

En referencia a las semanas de gestación al ingreso al estudio en asociación a la anemia se registra un promedio de 33.5 (\pm 4.4 DE) con una mediana de 33.5 y de 37.1 (\pm 3.1 DE) y mediana de 37 para los pacientes sin anemia con una p de 0.051 (tabla 17).

TABLA 17. SEMANAS DE GESTACIÓN Y ANEMIA				
ANEMIA	N	SDG	DE	MEDIANA
SI	16	33.5	\pm 4.4	33.5
NO	7	37.1	\pm 3.1	37

p = 0.051 (U de Mann – Whitney)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Encontramos un promedio de 2.43 (\pm 2.8 DE) días de vida al ingreso al estudio y con una mediana de 1.5 para los pacientes con anemia frente a 3.8 (\pm 4.3 DE) y mediana de 2 para los pacientes sin anemia con una p de 0.48 (tabla 18).

TABLA 18. DÍAS DE VIDA AL INGRESO Y ANEMIA				
ANEMIA	N	DÍAS	DE	MEDIANA
SI	16	2.43	\pm 2.8	1.5
NO	7	3.8	\pm 4.3	2

p = 0.48 (U de Mann – Whitney)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

La asociación de patología quirúrgica y anemia se encontró en 10 pacientes representando un promedio de 62.5% de los pacientes con anemia y de 1 paciente con patología quirúrgica en el grupo de pacientes sin anemia representando 14.2% con p de 0.04 (tabla 19).

TABLA 19. PATOLOGÍA QUIRURGICA Y ANEMIA			
ANEMIA	PATOLOGIA QUIRURGICA	N	%
CON ANEMIA	SI	10	62.5
	NO	6	37.5
SIN ANEMIA	SI	1	14.2
	NO	6	85.7

p = 0.04 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Los días de ayuno promedio en los pacientes con anemia se reporta con un promedio de 11.8 días (± 2.6 DE) y una mediana de 14 días y en 9.2 días promedio (± 3.3 DE) y mediana de 10 días con una p de 0.134 (tabla 20).

TABLA 20. DÍAS DE AYUNO Y ANEMIA			
ANEMIA	DÍAS AYUNO	DE	MEDIANA
SI	11.8	± 2.6	14
NO	9.2	± 3.3	10

p = 0.48 (U de Mann – Whitney)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Se documentaron 0 eventos transfusionales en 4 de los pacientes del grupo con anemia (25%), 1 evento en 3 pacientes (18.9%), 2 eventos en 6 pacientes (37.5%) y 4 eventos en 3 pacientes (18.7%).

La patología infecciosa se asocio en el 100% de los pacientes con anemia con una N de 16 frente al 85.7% de los pacientes sin anemia con una N de 6 sin embargo el valor de p fue de 0.52 (tabla 21).

TABLA 21. INFECCIÓN Y ANEMIA			
ANEMIA	INFECCIÓN	N	%
CON ANEMIA	SI	16	100
	NO	0	0
SIN ANEMIA	SI	6	85.7
	NO	1	14.2

p = 0.52 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Encontramos una asociación de anemia y ácido ursodesoxicólico en 4 pacientes representando 25% y de 1 paciente sin anemia con uso del fármaco con 14.2% y con una p de 0.50 (tabla 22).

TABLA 22. ÁCIDO URSODESOXICÓLICO Y ANEMIA			
ANEMIA	AC. URSODESOXICÓLICO	N	%
CON ANEMIA	SI	4	25
	NO	12	75
SIN ANEMIA	SI	1	14.2
	NO	6	85.7

p = 0.50 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Documentamos niveles de Manganeso basal de 14.5 mcg/L (\pm 5.5 DE) y una mediana de 13.9 mcg/L para los pacientes con anemia frente a 24.0 mcg/L (\pm 10.0 DE) con una mediana de 21.5 mcg/L para los pacientes sin anemia con una p de 0.061, así mismo, encontramos niveles de Manganeso final posterior a administración de NPT de 19.8 mcg/L (\pm 4.2 DE) con una mediana de 18.7 mcg/L para los pacientes con anemia y de 23.47 mcg/L (\pm 8.4 DE) y mediana de 21.5 mcg/L para los pacientes sin anemia con una p de 0.44 (tabla 23).

TABLA 23. NIVELES DE MANGANESO Y ANEMIA				
MANGANESO	ANEMIA	MCG/L	DE	MEDIANA
BASAL	SI	14.5	\pm 5.5	13.9
	NO	24	\pm 10	21.5
FINAL	SI	19.8	\pm 4.2	18.7
	NO	23.47	\pm 8.4	21.5

Basal: p = 0.061 (U de Mann – Whitney)

Final: p = 0.44 (U de Mann – Whitney)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

Al final del estudio se registraron 2 defunciones en el grupo de pacientes con anemia representando un 12.5% y un paciente finado en el grupo sin anemia con 14.2% reportando una p de 0.68 (tabla 24).

TABLA 24. DEFUNCIÓN Y ANEMIA			
ANEMIA	DEFUNCIÓN	N	%
CON ANEMIA	SI	2	12.5
	NO	14	87.5
SIN ANEMIA	SI	1	14.2
	NO	6	85.7

p = 0.68 (exacta de Fisher)

Fuente: BASE DE DATOS PROTOCOLO "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL".

DISCUSIÓN

En este estudio buscamos documentar los niveles de Manganeso en pacientes con uso de NPT durante al menos dos semanas que previamente no contaran con el uso de esta, contamos con una N de 24 con un comportamiento igualitario entre género con 13 para el femenino y 11 para el masculino con un promedio de 35 SDG al nacimiento y 2.7 días de vida al ingreso al estudio de los cuales el 50% conto con una patología quirúrgica como motivo de ingreso a nuestra unidad. Se reporto un promedio de Manganeso basal de 17.3 mcg/L frente a 20.8 mcg/L en las muestras de control posterior a 14 días de exposición las cuales fueron tomadas 2 horas posteriores al retiro de la exposición, llamando la atención que los valores previos a exposición se encontraban elevados y tanto las muestras basales como los controles se encontraban en niveles supra terapéuticos por lo cual al realizar el análisis del procedimiento encontramos que los tubos usados para la recolección de muestras contienen trazas de Manganeso.

Se encontró una asociación a patología infecciosa en el 95% de los pacientes incluidos en el estudio con un predominio del genero masculino con 64.2%; la presencia de anemia en 16 pacientes representando 69.5% y un porcentaje de eventos transfusionales de 1.1 eventos durante el seguimiento a 14 días. Durante el estudio se administro ácido ursodesoxicólico en el 20.8% de los pacientes sin encontrar modificación en los niveles de Manganeso documentados.

El comportamiento por género se presento de la siguiente manera: en relación a las semanas de gestación encontramos un porcentaje para ambos géneros de 35 SDG con una mediana más alta en una semana para el género masculino con 37 SDG frente al femenino con 36 SDG encontrando una p no significativa de 0.98; así mismo observamos un promedio de 2.6 días de vida al ingreso al estudio para el género femenino y de 3 días para el género masculino con una p no significativa de 0.79. El promedio de días de ayuno fue de 11.1 días para el grupo femenino frente a 10.9 días para el grupo masculino nuevamente sin significancia estadística con una p de 0.85.

Con respecto a la patología anémica observamos un predominio en el género femenino con 90.9% en relación con el 45.4% del género masculino, sin embargo, sin significancia estadística con una p de 0.06 y con una mayor asociación a eventos transfusionales con 83.2% y 18% respectivamente con una p de 0.015.

En cuanto al comportamiento del Manganeseo por grupo de genero se logro documentar niveles basales y de control más bajos en el género femenino con 14.8 y 18.8 mcg/L respectivamente frente a 20.3 y 23 mcg/L para el género masculino con una p de 0.135 y 0.146 para el muestreo basal y de control respectivamente; aunque no traduce una significancia estadística y sin determinar causalidad la disminución de los niveles en el género femenino pudiera estar asociada a la patología anémica ya que es bien sabido de acuerdo a la literatura los pacientes que cursan con anemia tienen mayor afinidad para la transportación y deposito del Manganeseo lo que pudiera traducirse en disminución de niveles circulantes.

Realizamos el análisis de las variables en asociación con anemia encontrando que la anemia se presentaba en los pacientes con menor edad gestacional con un promedio de 33.5 SDG de los pacientes con anemia en contraste con 37.1 SDG promedio de los pacientes sin anemia y registrando una p de 0.051; encontramos un promedio de 2.43 días de vida al ingreso al estudio en este grupo de pacientes con una p no significativa de 0.48.

La asociación entre la patología quirúrgica y la anemia mostro una tendencia a presentar anemia en los pacientes quirúrgicos con un porcentaje de presentación de 62.5% y significancia estadística con una p de 0.04.

Se encontró un promedio de días de ayuno de 11.8 para los pacientes con anemia frente a 9.2 días de los pacientes que no presentaban anemia sin evidencia de significancia estadística con un valor de p de 0.48.

La patología infecciosa se encontró en el 100% de los pacientes con anemia sin embargo se encontraba presente en la mayoría de los pacientes del estudio por lo cual no represento una variable significativa con una p de 0.52.

Los niveles de Manganeso como lo habíamos observado con anterioridad en la comparación por géneros fueron menores en los pacientes con anemia reportando un promedio de 14.5 mcg/L y 19.8 mcg/L para las muestras basales y de control respectivamente con una p de 0.061, en contraste con el grupo de pacientes sin anemia con promedios registrados en 24mcg/L y 23.47mcg/L respectivamente para basales y controles con una p de 0.44 nuevamente sin traducir significancia estadística y sin determinar causalidad pudiendo ser causado por los niveles circulantes al momento del muestreo y la fijación del elemento traza a la transferrina y siendo internalizado en la célula por los complejos hierro – transferrina mayormente disponibles en los pacientes anémicos.

CONCLUSIONES

- Los niveles basales de Manganeso se documentaron con un promedio de 17.3 mcg/L en muestras basales y 20.8 mcg/L en muestras de control.
- Se encontraron niveles de Manganeso en sangre total menores en los pacientes con anemia sin lograr determinar causalidad y pudiendo estar asociado al mecanismo de fijación e introducción a la célula.
- Los niveles supra terapéuticos de Manganeso en muestras basales así como en los controles pudieran estar incrementados por el uso de tubos heparinizados, los cuales contienen trazas de Mn.
- Es necesario corregir la metodología de muestreo y realizar nuevamente el análisis estadístico para buscar asociaciones significativas.
- A pesar de los niveles supra terapéuticos observados en los muestreos, no se cuenta con suficiente sustento para sugerir cambios en la nutrición parenteral actual.

PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO

Los datos obtenidos en este trabajo son útiles para replantear la metodología y realizar nuevamente un análisis estadístico. Dada la observación de disminución de niveles de Manganeso en sangre total en los pacientes que presentaron anemia planteamos un nuevo estudio con un muestreo de control durante la administración de la NPT para documentar el pico del elemento traza durante su administración y a futuro analizar la toma de muestra de Manganeso en orina para determinar el porcentaje de eliminación en contraste con los niveles circulantes.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES													
Actividades	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Planeación	X												
Diseño	X	X											
Autorización			X	X	X	X							
Ejecución							X	X	X	X			
Análisis										X	X		
Redacción											X	X	
Entrega												X	
Presentación													X

BIBLIOGRAFÍA

1. Jeejeebhoy KN. Parenteral nutrition in the intensive care unit. *Nutr Rev.* 2012; 70: 623-630.
2. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22: 2-7.
3. O'Neal SL, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. *Curr Environ Health Rep.* 2015; 2: 315-328.
4. Keen CL, Ensunsa JL, Watson MH, et al. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. *Neurotoxicology.* 1999; 20: 213-223.
5. Bjørklund G, Chartrand M, Aaseth J. Manganese exposure and neurotoxic effects in children. *Environ Res.* 2017; 155: 380-384.
6. Leavens TL, Rao D, Anderson ME, Dorman DC. Evaluating transport of manganese from olfactory mucosa to striatum by pharmacokinetic modeling. *Toxicol Sci.* 2007; 97: 265–278.
7. Tran TT, Chohanadisai W, Crinella FM, Chicz-DeMet A, Lönnerdal B. Effect of high dietary Manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal dopamine levels, and neurodevelopmental status. *Neurotoxicology.* 2002; 23: 635-643.
8. Nielsen FH. Ultra trace minerals. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:283-303.
9. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Manganese. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001: 394-419.
10. Wedler FC. Biochemical and nutritional role of manganese: an overview. In: Klimis-Tavantzis DJ (ed). *Manganese in health and disease.* Boca Raton, FL: CRC.; 1994:1-37.
11. Albrecht J, Soonewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A. Glutamine in the central nervous system: function and dysfunction. *Front Biosci.* 2007; 12: 332-343.
12. Keen CL, Zidenberg-Cherr S. Manganese. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 7th ed. Washington D.C.: ILSI Press; 1996:334-343.
13. Muszyńska A, Pałka J, Gorodkiewicz E. The mechanism of daunorubicin-induced inhibition of prolylase activity in human skin fibroblasts and its implication to impaired collagen biosynthesis. *Exp Toxicol Pathol.* 2000; 52: 149-155.
14. Shetlar M, Shetlar C. The role of manganese in wound healing. In: Klimis-Tavantzis D, editor. *Manganese health and disease.* Boca Raton, FL: CRC; 1994:145-157.
15. Fitsanakis VA, Zhang N, Garcia S, Aschner M. Manganese (Mn) and Iron (Fe): interdependency of transport and regulation. *Neurotox Res.* 2010; 18: 124-131.
16. Davis CD, Greger JL. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 747-752.

17. Finley JW. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 37-43.
18. Finley JW, Johnson PE, Johnson LK. Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(6):949-955.
19. Aschner M, Dorman DC. Manganese: pharmacokinetics and molecular mechanisms of brain uptake. *Toxicol Rev.* 2006; 25: 147-154.
20. Kies C. Bioavailability of manganese. In: Klimis-Tavantzis DL, ed. *Manganese in health and disease.* Boca Raton: CRC Press, Inc; 1994:39-58.
21. Johnson PE, Lykken GI. Manganese and calcium absorption and balance in young women fed diets with varying amounts of manganese and calcium. *J Trace Elem Exp Med.* 1991; 4: 19-35.
22. Norose N, Terai M, Norose K. Manganese deficiency in a child with very short bowel syndrome receiving long-term parenteral nutrition. *J Trace Elem Exp Med.* 1992; 5: 100-101.
23. Carl GF, Gallagher BB. Manganese and epilepsy. In: Klimis-Tavantzis DL, ed. *Manganese in health and disease.* Boca Raton: CRC Press, Inc; 1994:133-157.
24. Aschner J, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine.* 2005;26(4-5):353-362.
25. Keen CL, Zidenberg-Cherr S. Manganese toxicity in humans and experimental animals. In: Klimis-Tavantzis DL, ed. *Manganese in health and disease.* Boca Raton: CRC Press, Inc; 1994:193-205.
26. EPA Office of Water. Current Drinking Water Standards. Environmental Protection Agency, [Web page]. Available at: <http://www.epa.gov/safewater/mcl.html>. (Consulta 8 de diciembre de 2017).
27. Ljung K, Vahter M. Time to Re-evaluate the Guideline Value for Manganese in Drinking Water?. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(11): 1533–1538.
28. Wasserman G, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P et al. Water Manganese Exposure and Children’s Intellectual Function in Araihasar, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2006;114(1):124-9.
29. Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair Manganese and Hyperactive Behaviors: Pilot Study of School-Age Children Exposed Through Tap Water. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(1): 122–127.
30. Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1012: 115-128.
31. Erikson K, Thompson K, Aschner J, Aschner M. Manganese neurotoxicity: A focus on the neonate. *Pharmacol Ther.* 2007 Feb;113:369-77.
32. Hardy I, Gillanders L, Hardy G. Is manganese an essential supplement for parenteral nutrition?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 289-296.

33. Hendler SS, Rorvik DR, eds. PDR for Nutritional Supplements. Montvale: Medical Economics Company, Inc; 2001.
34. Wright R, Amarasiriwardena C, Woolf A, Jim R, Bellinger DC. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology*. 2006; 27: 210-216.
35. Gluckman P, Hanson M, Seng CY, Bardsle A. Manganese in pregnancy and breastfeeding. En: *Nutrition and lifestyle for pregnancy and breastfeeding*. Oxford University Press; 2015. P 204-206.
36. Claus Henn B, Schnaas L, Ettinger A, Schwartz J, Lamadrid-Figueroa H, Hernández-Avila M et al. Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment. *Environ Health Perspect*. 2012 120: 126-131.
37. MANGANESE SULFATE - National Library of Medicine HSDB Database [Internet]. Toxnet.nlm.nih.gov. 2017 [cited 2 November 2017]. Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+2187>
38. Morello M, Canini A, Mattioli P, Sorge R, Alimonti A, Bocca B et al. Sub-cellular localization of manganese in the basal ganglia of normal and manganese-treated rats. *NeuroToxicology*. 2008; 29:60-72.

ANEXOS

ANEXO 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Guadalajara, Jalisco, México; a ___ de _____ de 2018

TITULO DEL PROTOCOLO: "NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL"

Número de registro: En trámite

JUSTIFICACION Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

El Hospital de Pediatría (HP) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) se considera centro de referencia a nivel nacional para la atención del paciente recién nacido de término y prematuro, muchas de sus enfermedades condicionan que el paciente se encuentre en ayuno prolongado, por lo que es necesario recurrir a la alimentación con nutrición intravenosa donde se ofrecen proteínas, carbohidratos y grasas así como vitaminas y minerales (entre ellos el manganeso) que es vital para múltiples funciones del organismo, pero es necesario conocer cuáles son los niveles en sangre que se les está aportando a los recién nacidos y si hay necesidad de hacer algún cambio.

Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente con respecto a:

EL PROCEDIMIENTO: que a través de una punción a una vena de mi hijo se tomarán 2mL de sangre previo al inicio de la nutrición parenteral; así mismo tomarán nuevamente una segunda muestra de 2mL al completar 2 semanas de estarse aplicando la nutrición parenteral de manera continua las cuales se analizarán en el laboratorio, únicamente serán utilizadas para este estudio y después serán desechadas acuerdo a las normas del hospital.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: la toma de la muestra podría ocasionar un poco de dolor, un pequeño sangrado o un pequeño morete en el sitio donde se puncione.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO: que al conocer los niveles de manganeso en la sangre de mi bebe se podrán realizar ajustes a la nutrición parenteral que se le administra según sea necesario y acorde a los resultados, pudiendo mejorar su estado de nutrición; así mismo que al término del estudio se me explicara sobre las áreas de afección en caso de existir y se me orientara para su atención oportuna. Estoy de acuerdo que NO existirá compensación económica o de cualquier otro tipo fuera de los referidos en este apartado por la participación en el estudio.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi bebe y así mismo que recibiré de manera oportuna las posibilidades de tratamiento en caso necesario.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: que los resultados serán confidenciales guardando la privacidad de todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización del estudio y que en caso de publicar los resultados de este estudio se comprometen a no identificar a mi hijo o cualquiera de los demás participantes, así como a mantener la confidencialidad y respeto.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRE CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO.

POR TANTO, YO _____ AUTORIZO QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN MEDIANTE MI FIRMA EN ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR
OTORGANTE

DRA. MONICA ESPERANZA MARQUEZ GALINDO
ACEPTANTE

NOMBRE, RELACIÓN Y FIRMA
TESTIGO

NOMBRE, RELACIÓN Y FIRMA
TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigador Responsable: Colaboradores: Dra. Mónica Esperanza Márquez Galindo. Tel. 3331273289 // Dr. Jonathan Flores Ruiz. Celular 3338086739

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité Local de Ética en Investigación 1302 del IMSS:
Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697

ANEXO 2



NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE TOTAL DE NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. Paciente

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

Nombre:											
NSS:											
Género:				Masculino				Femenino			
SDG al nacer:				Fecha de nacimiento:							
Edad al inicio de la NPT:				Fecha de ingreso al estudio:							
Fecha de egreso UTIN:				Días de estancia hospitalaria:							
Patología quirúrgica al ingreso:				Si				No			
Diagnostico:											
Ayuno:				Si				No			
Anemia:				Si				No			
Trasfusiones:		Si	No								
Hierro Oral:				Si				No			
Aporte de Mn:								mcg/kg			
IAAS:				Si				No			

AYUNO:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

NPT:

D	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
P																					
Mn total																					

*Aporte de Mn estimado a 114mcg/kg/día (0.3ml/kg de oligoelementos)

MUESTRA DE MANGANESO:

MUESTRA	FECHA	RESULTADO	DÍAS DE VIDA
BASAL			
1RA SEMANA NPT			
2DA SEMANA NPT			