



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

NIVELES PLASMATICOS DE TIROSINA
Y FENIL - ALANINA EN PREMATUROS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
P E D I A T R A
P R E S E N T A E L

DR. OSCAR CARPIO UTRILLA

MEXICO, D. F.

1975



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.

A mis Padres

JOSE GUADALUPE Y VICTORIA

Con veneración y respeto.

A mi Esposa y a mi Hija

MA. DEL CARMEN y EUGENIA BETELGEUZE

Con el amor que les debo.

A mis hermanos

Jorge, Enrique, Yolanda
y Damián

Con gran cariño.

AL DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA DEL
C. M. "LA RAZA"

Por su orientación amistosa y
su ayuda desinteresada.

AL DR. RAYMUNDO PAREDES SIERRA

Por su valiosa cooperación en la
dirección y realización de la pre--
sente Tesis.

AL DR. CARLOS BONEQUI G.

Por su orientación para
realizar este trabajo.

A MIS COMPAÑEROS EN LA CARRERA
DE PEDIATRIA

Con un recuerdo grato.

A NUESTROS MAESTROS MEDICOS

Guías de nuestro desarrollo
Profesional.

AL CENTRO MEDICO "LA RAZA"

Fecundo vientre de la -
Ciencia Medica.

I N D I C E

DEDICATORIAS

	<i>PAGINA</i>
<i>INTRODUCCION.....</i>	<i>1</i>
<i>ANTECEDENTES HISTORICOS.....</i>	<i>1</i>
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</i>	<i>3</i>
<i>MATERIAL Y METODOS.....</i>	<i>6</i>
<i>TECNICA PARA LA TIROSINA.....</i>	<i>8</i>
<i>TECNICA PARA LA FENIL-ALANINA.....</i>	<i>9</i>
<i>GRAFICAS.....</i>	<i>10</i>
<i>RESULTADOS.....</i>	<i>16</i>
<i>DISCUSION.....</i>	<i>16</i>
<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>17</i>
<i>RESUMEN.....</i>	<i>18</i>
<i>BIBLIOGRAFIA.....</i>	<i>19</i>

INTRODUCCION.

El presente trabajo pretende contribuir a encontrar la forma de prevenir las secuelas neurológicas que con tanta frecuencia se observan en los niños con antecedentes de prematuridad, a través del mejor conocimiento de sus deficiencias orgánicas y metabólicas, y de la relación que pudieran tener con la dieta que se les administre. Esto cobra mayor interés en la época actual en que el advenimiento de técnicas mejoradas para su manejo ha conseguido abatir la mortalidad, así como la cifra límite para considerarlos viables.

En nuestro medio se observa un aumento progresivo de la cifra de prematuridad en el porcentaje de nacidos vivos por año y como reflejo de la misma tenemos las estadísticas de la HGO3. IMSS. que revela en 1964 un porcentaje de 12.5% de partos prematuros comparativamente a 1974 en que fué del 15.2%.

ANTECEDENTES HISTORICOS.

En 1941, Levine, Marples y Gordon demostraron una deficiencia en la capacidad de los prematuros para metabolizar los aminoácidos aromáticos: Tirosina y Fenil-alanina, por la determinación de cantidades aumentadas de estos aminoácidos y sus metabolitos en la orina de estos niños, se observó con mayor frecuencia entre los que estaban recibiendo dietas que les proporcionaban más de 5 gr. de proteínas x Kg. de peso al día. Ketchmer en 1956 encontró disminución de la actividad enzimática de la Tirosina-amino-transferasa y Fenil-alanina-Hidroxilasa en el hígado de prematuros (40).

En 1949 Murdina y Cols. hicieron notar la diferencia que existía en la capacidad hepática de síntesis de proteínas de los recién nacidos, que era más deficiente a medida que la edad gestacional era menor, y que incluso esto podía servir como un buen indicador del grado de

madurez del neonato (15).

En las dos últimas décadas investigadores como ---- Niels Råhja y Cols., Menkes y Cols, y Goldman y Cols. -- han efectuado estudios minuciosos respecto a las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos mencionados -- que presentan los prematuros, de los requerimientos proteicos, de las dietas más adecuadas para estos pacientes y de la repercusión que pudieran tener sobre su desarrollo neurológico, encontrando mayor frecuencia de alteraciones en los que recibieron una dieta hiperproteica (1. 2. 3. 32).

En 1961 Omons y Cols. comunicaron que en los prematuros alimentados con una dieta que proporcionase más de 6 gr. de proteínas x Kg. de peso y por día había una mayor frecuencia de acidosis metabólica y de urea plasmática elevada, y que incluso la ganancia de peso se hacía más lenta, por otra parte, en los alimentados con dietas que proporcionaban cantidades bastante inferiores de proteínas x Kg. de peso y x día, aunque la ganancia de peso fuera más lenta respecto a los que recibían cantidades elevadas, existió menor frecuencia de acidosis y la urea-plasmática se conservó normal (39). Estas aseveraciones coinciden con las de Fomon y Cols., Svehniqsen y Cols. y Chan J. CM. quienes proponen dietas que proporcionen entre 1.6 a 3 gr. de proteínas x Kg. de peso x día (5. 6.- 7). Por otra parte es bien conocida la mayor incapacidad renal del prematuro para el aclaramiento de urea plasmática y la eliminación de solutos, como lo afirma Ser--tel (11) y la mayor frecuencia de Sepsis neonatal entre estos pacientes (17).

Existe además diferencia en la capacidad de absorber grasas en el niño prematuro respecto al niño de término, esto ha llevado a modificar su dieta substituyendo las grasas animales por grasas vegetales debido a que estas últimas contienen mayor proporción de ácidos grasos-esenciales y poliinsaturados. (42. 43).

Se ha observado también que la proporción de Calcio fósforo en la dieta que se les administre va a modificar

la capacidad de absorción intestinal en estos pacientes-
(5).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Son bastante conocidas las múltiples deficiencias - que secundarias a su inmadurez tienen que enfrentar los prematuros, que por diferentes mecanismos van a producir alteraciones de severidad variable en su economía y que pueden incluso llevarlos a la muerte. Entre estos problemas se encuentra la alimentación de estos pacientes - aún no bien estudiada y conocida, en la que se encuentran involucrados los siguientes factores:

- a) Deficiencias enzimáticas.
- b) Deficiencias en la fuerza muscular, de succión y coordinación de los músculos de la deglución.
- c) Deficiencia en la capacidad de respuesta insulínica del páncreas a la hiperglicemia.
- d) Deficiencia en la capacidad de absorción de nutrientes.
- e) Deficiencia en su capacidad de excreción de metabolitos y solutos.

Obviamente estos factores van a influir en su evolución inmediata y en su desarrollo futuro (1. 2. 3. 4. 5. 11. 15. 17. 22. 32. 40).

Esta situación ha llevado a buscar la forma de resolver estos problemas mediante la alimentación por sonda nasogástrica, por vía intra venosa, modificando la composición y cantidad de sus dietas etc., tratando de encontrar el alimento y la técnica ideal para sus condiciones (1. 2. 3. 4. 6. 7. 23. 28. 29. 42. 43).

En lo referente al metabolismo de los aminoácidos - mencionados, la deficiencia radica en niveles disminuidos de actividad de la Fenil-alanina-hidroxilasa y la Tirosina-amino-transferasa que intervienen en la vía metabólica común que a continuación se describe:

Fenil-Alanina.

Fenil-alanina-hidroxilasa.

(4)

Tirosina.

Tirosina-amino-transferasa.

Para-hidroxifenil-piruvato.

Para-hidroxifenilpiruvato-oxida
sa.

Homogentisato.

Fumarato + Acetoacetato (1).

Existe además una deficiencia en la capacidad de --
síntesis hepática de Cistina en los prematuros para los-
que este aminoácido no esencial se transforma en semie--
sencial (l. 16. 37). Por tal motivo la dieta de estos -
pacientes debe tener mayor proporción de este aminoáci--
do.

Mientras el producto se encuentra In Utero, la pla-
centa va a funcionar como vía de paso bidireccional de -
los aminoácidos en forma selectiva, impidiendo el regre-
so de los esenciales que se encuentran en mayor concen--
tración en sangre del recién nacido que en la sangre ma-
terna, el patrón de los restantes aminoácidos va a estar
modificado de acuerdo a la dieta materna según lo encon-
trado por Rosado y Cols (l. 38).

Al nacer el prematuro se ve desprovisto de esta ---
fuente selectiva de nutrientes, y esta situación va a re-
percutir sobre su capacidad de síntesis de proteínas, en
una etapa en la que el desarrollo del cerebro se encuen-
tra aún en fase activa y en la que por una parte influir-
rá en forma nociva la limitación en la síntesis e incor-
poración de proteínas al mismo por las razones menciona-
das y por otra parte, el acúmulo de Tirosina y Fenil-ala-
nina van a sumar sus efectos deletéreos sobre el mismo -
porque se ha demostrado que las concentraciones elevadas
de Fenil-alanina bloquean la síntesis de Mielina en el -
SNC. (1.). La Tirosina en cantidades elevadas es capaz-
de producir daño en forma similar a lo que ocurre en la-
enfermedad por deficiencia congénita de la Para-hidroxif-
enilpiruvato oxidasa (1).

El estudio comparativo de la leche entera de vaca y

la leche humana demuestra que la primera es hiperproteica en relación a la 2a. y que en su composición tiene mayor cantidad de caseína con mayor proporción de Tirosina y - Fenil-alanina que la lactoalbúmina humana (1). Por otra parte existe diferencia en la composición de las grasas - en ambas como ya se ha mencionado, y se considera por lo tanto que la leche ideal para alimentar al prematuro sería la humana, pero debido a la limitación para disponer de la misma, se considera conveniente utilizar fórmulas - con proteínas y grasas modificadas (1. 13. 43).

Además se va dando mayor importancia al papel que - pueda tener la dieta en edad temprana sobre la génesis - de enfermedades tales como la obesidad, hipertensión, a - terosclerosis (10. 31).

En el estudio a largo plazo efectuado por Henkes y - Cols. Röhla y Cols. y Rubin y Cols. en los pacientes que - recibieron dietas que proporcionaban cantidades elevadas de proteínas x Kg. de peso encontraron mayor frecuencia - de secuelas neurológicas respecto a los que recibieron - dietas con cantidades menores, siendo las más frecuen - tes:

- 1) Diplegia espástica.
- 2) Crisis convulsivas febriles y afebriles.
- 3) Trastornos de la visión y de la audición.
- 4) Trastornos del aprendizaje o de la conducta.

La frecuencia ha disminuído en los últimos a - ños, porque estas secuelas obedecen a una gran variedad - de factores, en su mayoría mejor conocidos y estudiados - y con más recursos para controlarlos, los cuales actuan - do en asociación van a producir alteraciones más severas que cuando lo hacen en forma aislada, y que excluyendo - los ocasionados por anomalías congénitas son:

- a) Hipoxia. Ocasionada por períodos apneicos, en - fermedad de membranas hialinas, neumonía neonatal, etc.
- b) Acidosis metabólica, respiratoria o mixta.
- c) Crisis hipoglucémicas o hiperglucémicas.
- d) Desnutrición In Utero o en los primeros meses de

la vida extrauterina.

e) Probablemente las hiperaminoacidemias del prematuro.

Como se observa son en su gran mayoría previsibles y controlables por las técnicas modernas de manejo del prematuro. (1. 2. 3. 4. 6. 8. 9. 10. 19. 20. 25. 32. 33 35. 44).

La hipótesis del presente trabajo se basa en que a mayor grado de inmadurez del paciente debe corresponder una deficiencia enzimática más importante con elevación más acentuada de los aminoácidos involucrados, condicionado a la administración de una dieta hiperproteica y que la administración de dietas con cantidades adecuadas de proteínas debe producir elevación discreta de los aminoácidos de acuerdo a lo ya señalado.

Cabe mencionar que el presente trabajo no ha sido realizado en nuestro medio, y que nos basamos en trabajos realizados en otros países, excepto en lo referente al paso de aminoácidos através de la placenta efectuado por Rosado y Cols. (38).

MATERIAL Y METODOS.

Los niños estudiados en el presente trabajo fueron tomados de la clínica de embarazo de alto riesgo de la HGO3 IMSS. Los requisitos para incluir a los pacientes en el presente trabajo fueron:

- 1) Con peso al nacer de 1,500 gr. ó menos.
- 2) Sin antecedentes de trauma obstétrico severo o de hemorragia intracraneal.
- 3) Sin alteraciones congénitas detectables.
- 4) Con edad dentro del primer mes de vida extrauterina.
- 5) Recibiendo la dieta habitual del servicio. Leche modificada en grasas, cuya composición es la siguiente:

Proteínas.....	23%.
Grasa vegetal.....	18.5%.
Hidratos de Carbono....	51.4%
Cenizas.....	4.9%.
Humedad.....	

(7)

Se estudiaron 12 pacientes a los que se tomó una so la muestra de 1 ml. por punción de la vena femoral, por la mañana que de acuerdo al ritmo circadiano de estos aminoácidos es la hora en que se encuentran sus niveles -- más bajos (35).

Para la lectura de los resultados se utilizó fluorí metro Farrand.

A continuación se describe la técnica de laborato-- rio para el procesamiento de las muestras, que se estudiaron por duplicado para tener la seguridad de que los resulta dos obtenidos no fueron ocasionados por algún defecto en la técnica al practicarla.

Las muestras finales fueron modificadas por adición de 2 ml. de agua bidestilada para obtener cantidades -- que fueron suficientes para llenar la cubeta del fluorí metro y poder obtener una buena activación de la fluores cencia y una lectura adecuada.

Los estándares de aminoácidos, la albúmina, y la sol. amortiguadora se mantuvieron bajo refrigeración. El pol vo para preparación de la L-leucil-L-alanina 5 mM se man tuvo en ampollitas cerradas preparando cada vez la can tidad que se necesitaba y deshechando el sobrante.

En las hojas siguientes se describen las técnicas -- que se utilizaron con detalle.

bajos (35).

TECNICA PARA LA TIROSINA. (34)

Reactivos:

1.- Alfa-Nitroso-Beta-Naftol. Alcohol etílico 12mM.
Filtro.

2.- Ac. Nítrico. Reactivo de Nitrito sódico 0.7M.
 NaNO_3 en HNO_3 diluido 1 volúmen de HNO_3 añadido a 4 ---
Volts. de agua).

3.- Etil-acetato saturado de agua.

4.- Soluciones de Tirosina 0.0, 1.0 y 0.5 mM. (Antes de llevarlo a Vol. final diluir en HCL 6M para solubilizar la tirosina).

Principio: La tirosina reacciona con el Alfa-Nitroso-Beta-Naftol para formar un compuesto rosa, que en presencia de ác. nítrico es convertido en un compuesto amarillo fluorescente.

Procedimiento.

1.- A 20 microlitros de suero añadir 20 microlitros de TCA 1.2 M mezclar y centrifugar a 5,000 G x 5', utilizar 20 microlitros de c/u de las soluciones de Tirosina como Standard.

2.- Añadir 20 microlitros de sobrenadante claro a 50 microlitros de el reactivo nitroso y 100 microlitros del reactivo Ac. Nítrico-Nitrito mezclar e incubar a 33°C x 20'.

3.- Añadir 1 ml de agua y 4 ml de etil-acetato mezclar y clarificar por centrifugación.

4.- Transferir la fase acuosa a cubeta de Squartz y dejar reposar por 1 hora a temperatura ambiente.

5.- Determinar la fluorescencia relativa a 570 mμ, utilizando onda de activación de 460 mμ.

Nota: La Tiramina y fenoles P-sustituídos (o no sustituidos reaccionan.

TECNICA PARA LA FENIL-ALANINA. (34)

Reactivos:

1.- Reactivo buffer de péptidos de Ninhidrina.- Antes de utilizarlo hay que mezclar 5 volúmenes de succinato buffer 600mM a pH de 5.88 con 2 volúmenes de sol. de Ninhidrina y 1 Vol. de sol. de L-Leucil-alanina 5mM.

2.- Reactivo de Cobre.- Antes de utilizarlo mezclar 3 volúmenes de Sal de Rochelle ($\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) con 2 volúmenes de Sulfato de cobre 600mM.

3.- Ac. Tricloroacético 0.6 M.

4.- Standard de Fenil-alanina a 0.0, 0.5, 1.0 y 2mM en sol. de albúmina humana 7.5 gr en 100 cc.

Procedimiento.

1.- Añadir 25 microlitros de suero a 25 microlitros de TCA, mezclar y dejar reposar por 3', utilizar 25 microlitros de suero albúmina humana como blanco y 25 microlitros de c/u de las soluciones como Standard.

2.- Centrifugar a 5-6,000 G x 5'.

3.- A 20 microlitros del sobrenadante claro añadir 300 microlitros de reagente péptido de Ninhidrina-Buffer, mezclar e incubar por 2 hs a 60°C.

4.- Enfriar por inmersión en agua fría, añadir 20-microlitros de reactivo de cobre y mezclar.

5.- Determinar la fluorescencia relativa a 515 mμ, utilizando como longitud de onda activadora 365 mμ, después de ajustar la sensibilidad del espectrofluorómetro Aminco-Bowman a que 0.5 mM de Fenil-alanina Standard -- lleven a una fluorescencia de 5.0.

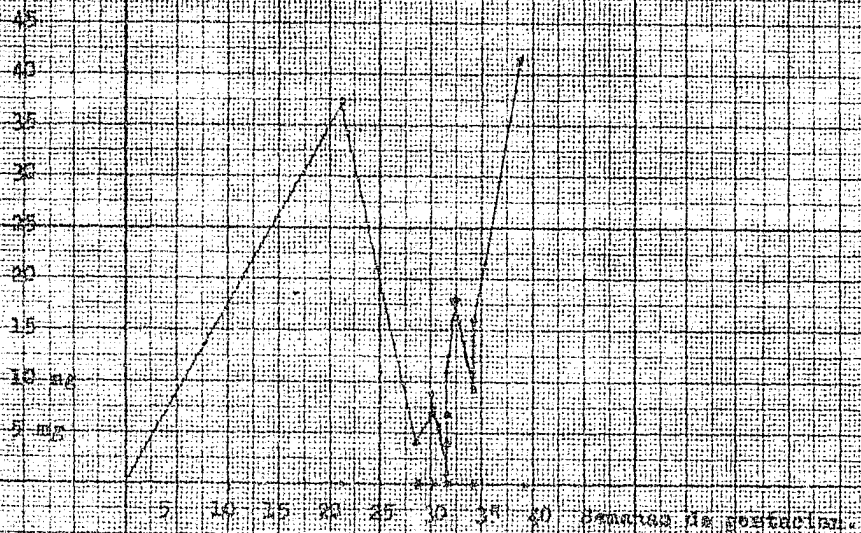
Nota: El pH del Buffer debe ser 5.88 para c/preparación, ya que la fluorescencia de Fenil-alanina-Ninhidrina activada por L-leucil-alanina depende del pH, p.ej: a pH de 5.5 la fluorescencia relativa es del 65% a la obtenida a pH de 6.0.

Resultados: Recién nacidos: 13.1 ± 3.2 micromolas-/100 ml.

1 micromola= 165 microgramos de Fenil-alanina.

(10)

GRAFICA 1.

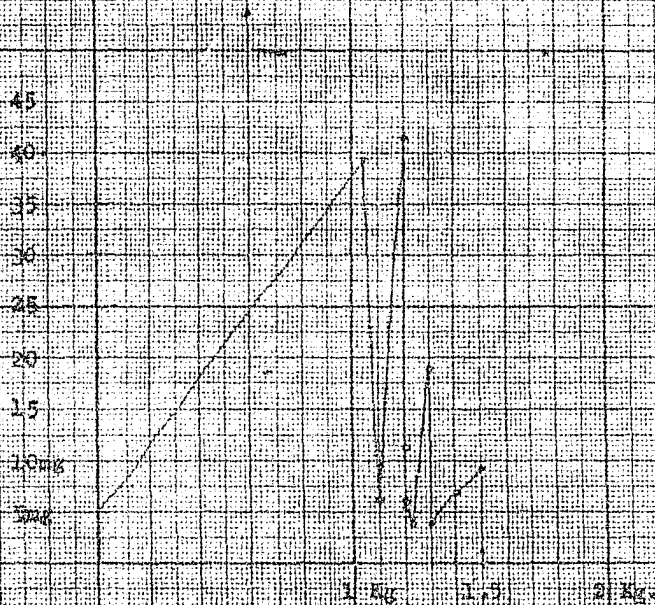


NIVELES DE TIROSINA DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL.

Se observó que se hizo relación entre los niveles de tirosina con la edad gestacional, como puede apreciarse en la gráfica.

(11)

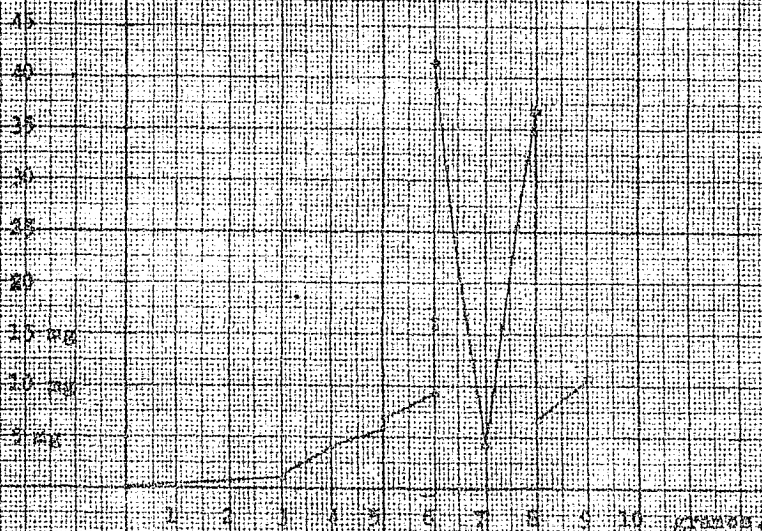
GRAFICA 2



NIVEL DE TIEMPO EN RELACION AL PESO DEL PACIENTE.
Se observa una relación inversa, que indica mayor problema a medida que el peso del paciente es menor.

(15)

GRAFICA 3.

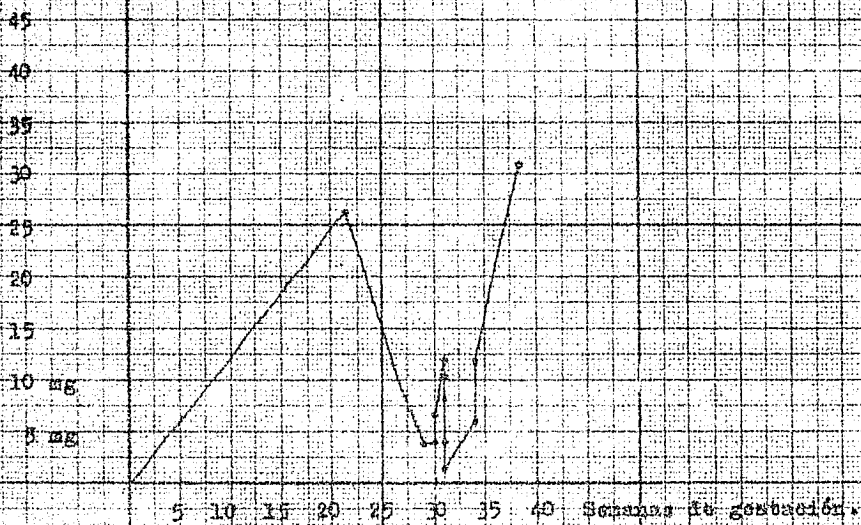


NIVELES DE TIROSINA EN RELACION A LOS GRAMOS DE PROTEINA EN LA DIETA DEL PACIENTE.

Se observa una relación significativa, con valores normales con una dieta baja en proteínas y elevación cuando se administran proporcional, a medida que se aumentan las proteínas en la dieta.

(15)

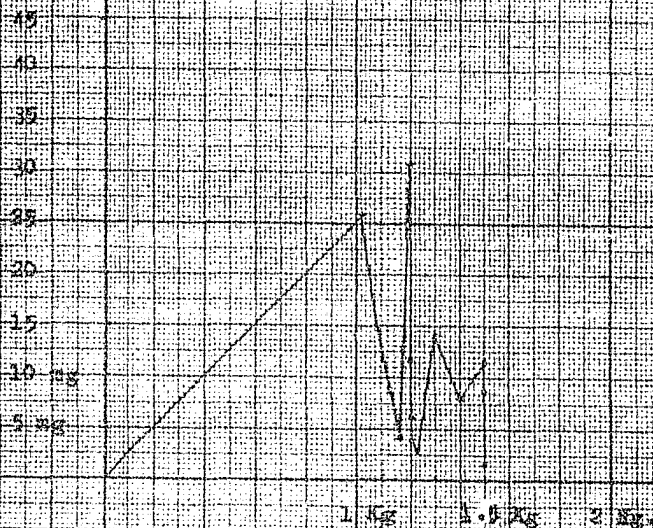
GRAFICA 4



NIVELES DE FENIL-ALANINA EN RELACION A LA EDAD GESTACIONAL.

Siempre hubo relación entre ambos factores como se observa en la gráfica.

GRAFICA 5



NIVELES DE FENIL-ALANINA Y DE DELANTOX AL PESO DEL PAPIERES.

Igualmente se observa una relación inversa, con mayor contenido en los de menor peso.

GRAFICO 5.



NIVEL DE AMINOCÁCIDOS EN RELACION A LOS GRAMOS DE PROTEÍNA EN LA DIETA.

Se observa claramente una buena correlación, con niveles normales cuando la dieta es baja en aporte proteico.

RESULTADOS.

Algunos autores consideran cantidades normales de -
Tirosina y Fenil-alanina hasta 4 mg. x 100 cc en plasma-
(25). Pero con la técnica del presente trabajo se consi-
deran normales de Tirosina: 1.26 mg. x 100 cc y de Fenil-
alanina de 1.30 mg. x 100 cc. (34).

Se encontró una relación bastante aproximada, aun-
que no directamente proporcional entre niveles de aminoá-
cidos estudiados y la cantidad de proteínas por Kg. de -
peso en los pacientes estudiados, independientemente de-
la edad gestacional y del peso al nacer como se observa-
en las siguientes gráficas correspondiendo el mayor au-
mento a los pacientes que recibieron cantidades mayores-
de proteínas por Kg. de peso, aunque hubo divergencias -
no hacia la normalidad sino hacia una mayor alteración -
en algunos de ellos, que nos indican que existen otros -
factores no bien conocidos que van a intervenir en la ab-
sorción y utilización de los aminoácidos estudiados. Sin
embargo, la elevación es tan importante en algunos de e-
llos que no puede ponerse en duda el efecto dañino que -
van a tener sobre el desarrollo del SNC. (1. 2. 3. 32).

En uno de los pacientes estudiados, a pesar de la -
administración de cantidades elevadas de proteínas por -
Kg. de peso, las elevaciones de los aminoácidos estudia-
dos no fueron tan importantes, coincidiendo con la admi-
nistración de vitamina C. Este hallazgo está relaciona-
do con lo publicado por Omons y Cols (39) respecto al e-
fecto beneficioso de la administración rutinaria de esta
vitamina para disminuir los aminoácidos plasmáticos mejo-
rando su utilización.

DISCUSION.

Nuestros hallazgos corroboran la existencia de un -
defecto enzimático en el metabolismo de estos aminoáci-
dos en los prematuros y del efecto que tiene la dieta pa-
ra modificar sus niveles.

Para el presente trabajo tomamos los pacientes con-
el mayor grado de inmadurez posible pero con probabilidad

des de sobrevivida que permitieran estudiar su desarrollo neurológico durante el primer año de vida extrauterina.

Resta por determinar si a niveles más elevados de -- Tirosina y Fenil-alanina corresponde mayor grado de deterioro neurológico, ya que esto ha sido puesto en duda -- por algunos autores quienes afirman que estas alteraciones son intrascendentes y que no han observado mayor frecuencia de secuelas neurológicas en sus series (13, 17), las que adolecen de una correlación precisa con la edad gestacional de sus pacientes. Igualmente se ha mencionado que estas alteraciones son post-prandiales y de corta duración, pero otros autores han encontrado que la elevación de los niveles post-prandiales estos aminoácidos en niños normales son leves y que, en cambio, si hay un defecto enzimático son más acentuados (18, 19). Se ha expresado igualmente que en el afán de limitar estas alteraciones se puede caer en el extremo de administrar dietas que lleven a la desnutrición a estos pacientes con efectos igualmente indeseables (17, 41). Es imperioso de terminar cuál es la curva normal de ganancia de peso extrauterino en estos niños.

CONCLUSIONES.

1) En los prematuros existe deficiencia enzimática en las vías de metabolismo de Tirosina, Fenil-alanina, -- con elevación de los niveles plasmáticos de estos aminoácidos.

2) El grado de elevación fué mayor a medida que la dieta era más rica en proteínas.

3) Es indispensable conocer la curva de ganancia de peso normal para los prematuros y la dieta ideal para -- conseguirla.

4) Mientras esta curva no se conozca, consideramos que estos pacientes no deben alimentarse con dietas que excedan los 4 gr. de proteínas por Kg. de peso x día.

5) La Vitamina C se les debe administrar en forma -- rutinaria.

RESUMEN.

Se ha mencionado que existe deficiencia enzimática en las vías metabólicas de la *Tirosina* y *Fenil-alanina* en el hígado de prematuros que va a propiciar que las dietas hiperproteicas les ocasionen acúmulo de estos aminoácidos a nivel del SNC, con el consiguiente deterioro, corroborado en las series publicadas de algunos autores-- quienes proponen dietas que proporcionen como máximo 4 gr. de proteínas x Kg. de peso corporal y por día.

Se estudiaron 12 pacientes con peso al nacer de --- 1,500 gr. o menos en el servicio de prematuros de la clí de alto riesgo de la HGO3. En los que se corroboró esta deficiencia reflejada por niveles aumentados de estos aminoácidos en plasma.

Se proponen que a los prematuros se les administren dietas que no rebasen los 4 gr. de proteínas x Kg. de peso, el estudio de las curvas de ganancia de peso normales para estos pacientes y la dieta ideal para lograrlo.

Se sugiere la administración rutinaria de vitamina-C, por su efecto beneficioso en el metabolismo de los aminoácidos mencionados.

Para completar este estudio falta hacer la correlación del desarrollo neurológico en el primer año de vida con los niveles de *Tirosina* y *Fenil-alanina* encontrados. Efectuando igualmente el estudio socio-económico e incluso Psicométrico de los padres por ser conocido el efecto indeseable de un medio familiar negativo o económicamente débil (45).

BIBLIOGRAFIA .-

- 1) Niels C. Rühim.- Biochemical basis for nutritional management of preterm infants. Pediatrics. 53:147-56. Feb.74
- 2) Goldman y Cols.- Long term effects of early high-protein diet in Low Birth Weight infants. Pediatrics. 85:764-9. Dic.74.
- 3) Menkes y Cols.- Relationship of elevated blood Tiroisine to the ultimate intellectual performance of premature infants. - Pediatrics. 49:213-24. Feb.72.
- 4) S. Deweck- Cassady. Glucose intolerance in infants of very low birth weight. Pediatrics. 53:189-95. Feb.74.
- 5)- J. F. Fitzgerald. Protein requirements in early infancy. Postgraduate medicine. 56:47-50. Jul.74.
- 6) Gustaffson-Kjellmer. Nutrition in low birth weight infants. Acta Ped. Scand. 53:177-82. Mar.74.
- 7) Fomon y Cols. Requirements for protein and aminoacids in - early infancy. Acta Ped. Scand. 52:33-45. Enero-73.
- 8) Svennigsen- Lindquist. Incidence of metabolic acidosis in term, preterm and small-for-date infants in relation to dietary protein intake. Acta Ped. Scand. 52:1-10. Enero-73.
- 9) Chan J.C.M.- Effect of milk formulae on acid-base balance. Nutrition and Metabolism. 16:140-55.
- 10) Ronald McKeith.- Infant feeding in the seventies. Dev. -- Med. and Child. Neurology. 16:135-6. Abr-74.
- 11) Sertel.- Rates of creatin and urea clearance in preterm infants on the 3rd. day after birth. Arch. Dis. Child. 49: 79. Enero.-74.
- 12) Valman-Reed-Garrow.- Retention of nitrogen, fat and calories in low birth weight infants on conventional and high-volume feed. Br. Med. Journal. 3:319-20. 3 ag.74.
- 13) C.M. Drillien. The Small for date infant. Clin. Ped. N-A. febrero. 1970.
- 14) Davidson . Formula feeding of normal and low birth weight infant. Clin. Ped. N-A. nov-70.

- 15) Mordina- Desmond. Plasma proteins in newborn. Pediatrics. 4:484-90. Oct. 1949.
- 16) Graham-Phicks. Plasma methionine and dietary adequacy. J. of Nutrition. 103:1347-51. Sep.73.
- 17) J. Light. James y Cols. Clinical significance of tyrosinemia of prematurity. Am. J. Dis. Ch. 125:243-7. Feb.73.
- 18) Dotanville-Cunningham. Feeding and PKU screening. Pediatrics. 51:331-38. Mar.73.
- 19) Tocci-Berber.- Anomalous F-A loading responses in relation to cleft lip and palate. Pediatrics. 52:109-13. Jul.73.
- 20) Rubin- Rosenblatt. Psychological and educational sequelae of prematurity. Pediatrics. 52:352-64.
- 21) Singh- Suresh. High protein diet in low birth weight infants. Indian Pediatrics. 9:579-86. Nov. 72.
- 22) Davies-Saunders. Weight gain and chemical changes in low birth infants after change from human milk to modified cow's milk. Arch. Dis. Ch. 47:946-9. Dic.72.
- 23) Dolansky y Cols. Parenteral alimentation of premature infants. South. Med. J. 66:41-6. En-73.
- 24) Bergstrand y Cols.- Alfa-feto-protein , albumin and total protein in serum from preterm, term and small for gestational age infants. Acta Ped. Scand. 61:128-32. Mayo-72.
- 25) Berman y Cols.-Effects of protein loading in blood F-A in newborn infants. Acta Ped. Scand. 61:279-84. Mayo-72.
- 26) Human energy and protein requirements. Lancet. II:363-4. 18 de agosto-73.
- 27) Guttler-Rosleff.- Urinary F-A excretion in hyper F-A children. Acta Ped. Scand. 62:333-6. Jul.73.
- 28) Hayberg y Cols.- Decreasing incidence of low birth weight diplegia, an achievement of modern neonatal care?. Acta Ped. Scand. 62:199-200. Mar-73.
- 29) E.S. Parham-Dekalb.- Lasting effects of early nutrition. Ill. Med. J. 141:27-32. En-72.
- 30) H. Brian- Wei y Cols.- Supply of aminoacids and dextrose in low birth weight infants. J. Of Pediatrics. 82:445-50. Jun-73.

- 31) Feeding of the babies of low birth weight. Nutrition Review. 31:14-15. En.73.
- 32) N.C. Räiha.- Phenil-alanine-hidroxilase in human liver during development. Pediatric Research. 7:14. En.73.
- 33) Menkes.-The metabolism of P-A and Tyrosine in the premature infant. The Bull. J. Hop. Hosp. 113:301. 1963.
- 34) Saifer.- Advances in clinical chemistry. 14:146-96.1971.
- 35) Scriver-Rosenberg.- Aminoácidos, metabolismo y alteraciones. Ed. Saunders. 1972.
- 36) Johnson y Cols.- Prognosis of children surviving with the aid of mechanical ventilators. J. Pediatr. 84:272-6. Feb.74.
- 37) F. Pohland.- Cistine: a semiessential amino acid in new born infants. Acta Ped. Scand. 63:801-4. Nov.74.
- 38) Rosado y Cols.- amino acids pools in the feto-maternal system. próximo a publicarse. 1975.
- 39) Omona y Cols.- Prolonged feeding studies in premature infants. J. Pediatrics. 59:951. 1961.
- 40) J. Light y Cols.- Aminoacidemia of prematurity. Its response to ascorbic acid. Am. J. Dis. Ch. 112:229. 1956.
- 41) Postnatal growth of small for date babies. Nutrition Review. 31:51-2. 2 feb.73.
- 42) Ratz-Hamilton.- Fat absorption in infants of birth weight less than 1,300 gr. J Of Pediatr. 85:608-14. Nov.74.
- 43) Roy Ste Marie y Cols.- Trygliceride formulae for malabsorption of preterm infants.. 86:446-51. Mayo-75.
- 44) Ramos Galván.- Nuevos conceptos sobre viejos aspectos de la desnutrición.
- 45) Melvin Lewis.- Desarrollo psicológico del niño. Ed. Interamericana . 1973.