



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”
Subdirección de Neonatología**

**Valores plasmáticos de albúmina y proteínas
totales en prematuros de muy bajo peso al
nacer: Sangre de cordón umbilical y periférica**

T e s i s

**Que para obtener el título de
Especialista en Neonatología**

PRESENTA:

DRA. BLANCA ROSA FLETES ZAMUDIO

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

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSÉ GUZMÁN BÁRCENAS





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**VALORES PLASMÁTICOS DE ALBÚMINA Y PROTEÍNAS TOTALES EN
PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER: SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL
Y PERIFÉRICA**

**Dr. Salvador Gaviño Ambriz
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

**Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera
Profesor titular del curso de especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

**M en C. José Guzmán Bárcenas
Director de tesis
Investigador de Ciencias Médicas “B”
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

DEDICATORIA

“La posibilidad de realizar un sueño es lo que hace que la vida sea interesante”.

Paulo Coelho

“Para el logro del triunfo siempre ha sido indispensable pasar por la senda de los sacrificios”.

Simón Bolívar

A mi madre, por haberme enseñado con su ejemplo que no existe meta imposible de alcanzar.

A mis tíos por el apoyo y cariño incondicional que siempre me han dado.

A mis hermanas por alentarme a seguir mis sueños y por estar conmigo en los momentos más importantes de mi vida.

A mis amigos, por haber compartido conmigo momentos de alegría y frustración, y por hacer que mi estancia lejos de casa fuera menos difícil, esperando que nuestra amistad perdure y que cada día se fortalezca más.

A DAZ, por haber sido en su momento uno de los motores que me impulsaron a emprender esta aventura.

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios por permitirme realizar este sueño

A todos mis maestros por su dedicación, paciencia y enseñanzas, especialmente al Dr. José Guzmán Bárcenas por su entusiasmo para que éste proyecto se realizara.

INDICE

I. CAPITULO 1	
Introducción	1
Resumen	2
II. CAPITULO 2	
Planteamiento del problema	4
III. CAPITULO 3	
Antecedentes	6
IV. CAPITULO 4	
Objetivos	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Pregunta de Investigación	12
Hipótesis	12
Justificación	13
V. CAPITULO 5	
Diseño metodológico	14
Diseño del estudio	14
Criterios de selección	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Criterios de eliminación	15
Tipo de muestreo	15
Tamaño de la muestra	15
Población de estudio	15
Universo de estudio	15
Población accesible	15
Descripción de las variables	16
Descripción general del estudio	16
Análisis estadístico	16
Aspectos éticos	17
VI. CAPITULO 6	

	Resultados	18
	Discusión	23
VII.	CAPITULO 7	
	Conclusiones	26
VIII.	CAPITULO 8	
	Anexos	27
IX.	CAPITULO 9	
	Bibliografía	31

CAPITULO 1

INTRODUCCION

La evaluación del estado nutrimental es la metodología que incorpora técnicas tradicionales y recientes, con la finalidad de diagnosticar alteraciones nutricionales del paciente. El estado nutrimental se define como la condición resultante de la ingestión de alimentos y la utilización biológica de los mismos por el organismo, formando parte del estado de salud. Para evaluar las alteraciones del estado de nutrición es primordial conocer cuáles son los indicadores que proporcionan información confiable, cuáles reflejan el estado de nutrimentos específicos relacionados con riesgo de morbilidad. Los métodos que se utilizan para la obtención de los datos necesarios sobre el estado de nutrición de un paciente son clasificados en: Antropométricos, Bioquímicos, Clínicos y Dietéticos.

Los indicadores bioquímicos permiten detectar deficiencias nutricionales, mucho tiempo antes de que los indicadores antropométricos y clínicos se vean alterados. Uno de los principales nutrimentos a evaluar lo representan las proteínas estructurales debido a su precisa correlación con la desnutrición energético-proteica.

Los recién nacidos con bajo peso son más susceptibles a las infecciones y más vulnerables ante diversas afecciones perinatales, lo que se relaciona, entre otros factores, con su estado nutrimental y metabólico.

El propósito de este estudio es determinar los valores séricos de la albúmina y proteínas totales, obtenidas de sangre de cordón umbilical y periférica en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer, y asociar los valores obtenidos por género y su troficidad.

RESUMEN

Introducción

Los indicadores bioquímicos permiten detectar deficiencias nutricionales, mucho tiempo antes de que los indicadores antropométricos y clínicos se vean alterados. Uno de los principales nutrientes a evaluar lo representan las proteínas estructurales debido a su precisa correlación con la desnutrición energético-proteica.

Objetivo general

Determinar los valores séricos de albúmina y proteínas totales, obtenidas de sangre de cordón umbilical y periférica al egreso en prematuros de muy bajo peso al nacer.

Objetivos específicos

1. Obtener los valores de albúmina y proteínas totales en sangre de cordón umbilical y sangre periférica al egreso en pacientes con muy bajo peso al nacer.
2. Correlación de los valores de albúmina y proteínas totales con el peso al nacimiento y egreso.
3. Comparar los valores séricos de acuerdo a género y troficidad.

Material y métodos

Estudio de cohortes prospectivo de 30 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento, clasificados de acuerdo a su troficidad al nacer, como parámetros bioquímicos se midieron albúmina y proteínas totales en suero de sangre de cordón al nacer y de sangre periférica al egreso.

Resultados:

Se estudiaron 30 pacientes, 17 fueron femeninos y 13 masculinos, con peso promedio 1361.56 g al ingreso y 1938.93 g al egreso, edad gestacional media 32.1 semanas. Al nacimiento el promedio de albúmina sérica fue 0.96 g/dL y de proteínas totales 1.6 g/dL. Hubo elevación de las variables estudiadas desde el nacimiento hasta su egreso, aunque no alcanzaron los rangos reportados como normales. Se correlacionaron el peso y los parámetros bioquímicos con troficidad, encontrando que los pacientes eutróficos tienen en promedio un peso al nacer de 1357.8g, en el egreso 1976.9 g, la albúmina al ingreso fué 0.94g/dL, en el egreso 2.8 g/dL y de proteínas totales al ingreso 1.65 g/dL, al egreso 4.5 g/dL. Los pacientes asimétricos presentaron peso al nacer de 1348.5g, al egreso 1956.3g, concentraciones de albúmina al ingreso 0.93 g/dL, al egreso 2.9g/dL y de proteínas totales al ingreso 1.46 g/dL, al egreso 5.01 g/dL y finalmente los pacientes simétricos mostraron un peso al nacer de 1289 g, al egreso de 1790.2 g, las concentraciones de albúmina al ingreso de 1.05 g/dL, al egreso 3.1 g/dL, y proteínas totales al ingreso de 1.74 g/dL, y al egreso de 4.70 g/dL.

CAPITULO 2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México es aún más complejo el establecer los propios límites de desnutrición neonatal, y es responsabilidad compartida en el actuar del personal médico y de los propios padres. La mortalidad Perinatal en el país es alrededor de 19.2 por mil nacidos vivos. Las principales causas son prematuridad extrema y malformaciones congénitas. En general no se tiene información con respecto a los diversos grados y estadísticas de desnutrición neonatal, tampoco sobre la mayor morbilidad que implica la atención a estos pacientes y a una mayor sobrevivencia. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud el 16% de los recién nacidos presentan muy bajo peso (<1500g) y el 23.8% tienen restricción fetal, de los cuáles el 5% nacen en América.

En México la incidencia de neonatos con muy bajo peso al nacer es del 8.2 %. En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) es del 12.8 %²

A la práctica médica diaria, significa que a menor peso y menor edad gestacional, se incrementa la mortalidad neonatal de un 70 a un 100%, y los sobrevivientes, incrementa las posibilidades de morir en 10 a 15 veces en el primer año de vida. Dentro de los primeros días de vida extrauterina, la pérdida de peso se relaciona directamente con la morbilidad neonatal.

En un estudio realizado por Embleton y cols.¹³ Se concluye que los neonatos prematuros inevitablemente acumulan una deficiencia significativa de nutrientes en las primeras semanas de vida, la cual no es recuperada cuando se les alimenta con el esquema habitual de las RDIs (Recomendaciones de ingesta diaria) y esto conlleva a un retraso en el crecimiento postnatal. Se considera que las recomendaciones actuales establecen proveer los nutrientes necesarios para alcanzar un crecimiento y peso igual al de un feto normal a esa edad posterior a la concepción¹³. En el caso de los neonatos prematuros, a quienes va dirigido la creación del término desnutrición postnatal, se sabe que aquellos que nacieron con retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) deben ser reconocidos como una causa factible de falla en el crecimiento cuando la recuperación del peso y longitud no se presenta a un tiempo estimado. Debido al crecimiento longitudinal deficiente y a la lenta ganancia de peso de estos pacientes, puede darse la falsa impresión de desnutrición,, particularmente cuando el patrón de crecimiento de estos niños no es vigilado y evaluado en curvas de crecimiento apropiado para este tipo de población. Lo preocupante de esta condición, es que implica deficiencia, no sólo en el crecimiento sino también en otros aspectos de la calidad de vida, que pueden producir efectos irreversibles en su desarrollo. Hasta ahora desde el punto de vista antropométrico no existe una medición que de forma aislada advierta sobre el riesgo en estos pacientes y no parece existir un sustituto de la habilidad clínica para identificar la falla en el crecimiento.

De esta manera, el presente proyecto propone combinar indicadores antropométricos con indicadores bioquímicos para que de una forma más detallada y precisa nos expresen el patrón crecimiento de cada neonato en

particular. Por medio de la utilización de estos indicadores, se pretende validar el estado nutricional de acuerdo a su troficidad y género.

CAPITULO 3

ANTECEDENTES

Nutrición materna durante la gestación.

Un adecuado aporte de nutrientes es probablemente el factor que juega el papel más importante durante el embarazo.¹ La desnutrición materna contribuye en la incidencia de prematuridad, bajo peso al nacer y retardo en el crecimiento intrauterino.^{2, 3,4}

Si el aporte de nutrientes materno es inadecuado, el balance que existe entre las necesidades de la madre y del producto se ve afectado y da lugar a una competencia por los nutrientes. Estudios han demostrado que cuando las deficiencias de nutrientes son severas, es la nutrición materna quien tiene preferencia; mientras que cuando las deficiencias son marginales es la nutrición del feto la que se ve favorecida.²

Crecimiento Fetal Anormal

La Asociación Americana de Pediatría (AAP) establece que el crecimiento ideal de los prematuros debe ser al ritmo y velocidad semejante a la vida fetal, por lo que es imprescindible conocer el metabolismo fetal. El crecimiento del feto depende de la integridad del metabolismo materno y placentario, la alteración en cualquiera de estos tres puede significar transformaciones significativas en el crecimiento y desarrollo del producto.⁵

El ritmo de crecimiento fetal es importante pero también lo es la composición corporal de feto. Es interesante ver que en una población neonatal normal, la masa grasa (al término) es el 12 a 14% del peso corporal total y su variación explica solo la mitad de la varianza en el peso. En pacientes sanos, el feto masculino crece más que el femenino y lo hace a expensas de la masa magra y su variación, parece estar más relacionada a la paridad materna y el incremento de peso materno.

El crecimiento normal del feto sigue un patrón determinado de modo que un feto que está en el percentil 10 a las 20 semanas, seguirá en el mismo percentil al llegar a término; lo mismo que un feto que está en el percentil 90. El crecimiento anormal (bajos de peso para la edad gestacional o macrosómicos) no solo están fuera de la curva sino que siguen un patrón impredecible.

Aunque estudios de nutrición fetal se han centrado tradicionalmente en las fuentes de energía para el feto y el transporte placentario de macronutrientes, el papel de los micronutrientes y proteínas como marcadores nutricionales es igualmente vital para el desarrollo fetal.⁶

Clasificación de los trastornos de troficidad al nacimiento

El retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) de inicio temprano, se considera simétrico, la longitud supina, el peso corporal y el perímetro cefálico se ubican proporcionalmente bajos para la edad gestacional. En general es causado por factores intrínsecos desde el inicio de la gestación como anomalías cromosómicas, malformaciones, desnutrición materna severa y crónica, tabaquismo, infección congénita, errores innatos del metabolismo y fármacos maternos.

RCIU de origen tardío (promedio 4-6 últimas semanas del nacimiento) es secundario a diversas complicaciones de orden placentario y en la mayoría de origen materno, por ejemplo hipertensión arterial, diabetes mellitus y en general todos aquellos factores extrínsecos que afectan el flujo feto-placentario.

Calidad de las estrategias médicas y alimentarias

Tras el nacimiento la alimentación a través de la placenta se ve interrumpida provocando en los neonatos un severo estado de hambruna hasta que la alimentación es substituida por la alimentación enteral, preferentemente con leche materna.⁷ Una adecuada nutrición es fundamental para prevenir retraso en el crecimiento postnatal y para optimizar el crecimiento y desarrollo adecuado a largo plazo de los neonatos prematuros.⁸

Los neonatos pretérmino y a término con peso bajo al nacer tienen reservas de nutrientes más bajas que los neonatos con peso adecuado.⁹

El manejo y la introducción de la alimentación oral en el neonato prematuro es un gran reto para los especialistas en salud⁷, pues éste enfrenta múltiples desventajas, de las cuales destacan, la morbilidad perinatal e inmadurez parcial o generalizada (gastrointestinal y respiratoria).^{6,7} Con los esquemas actuales, los prematuros desarrollan múltiples deficiencias de nutrientes durante su estancia hospitalaria que junto a la intervención médica, y la severidad de la morbilidad, contribuyen a un retraso en el crecimiento postnatal. En general se asume que un crecimiento lento en prematuros refleja una inadecuada alimentación.¹⁰

Los factores promotores en la desnutrición postnatal contemplan: ayuno prolongado, cálculos nutricionales inadecuados a las necesidades de cada paciente así como errores en la administración alimentaria.

Hay que considerar que el restablecimiento de la vía oral es prioridad en el tratamiento nutricional.

Actualmente se ha demostrado que el inicio de una alimentación "agresiva" consiste en proporcionar nutrición intravenosa inmediata al nacimiento (dentro de la primera hora de vida). Ajustando los requerimientos por vía oral aumentando ésta gradualmente. De esta manera se disminuye la hospitalización prolongada, deficiencias nutricionales y la prevención de enfermedades asociadas al bajo peso al nacer.

Esta propuesta alimentaria consiste en la administración de glucosa, lípidos y proteínas de alta calidad desde el primer día, proporcionando

continuidad a la alimentación que el feto recibe. Este esquema tiene dos fundamentos, el primero, un adecuado desarrollo cerebral, ya que la masa cerebral se desarrolla principalmente en el último trimestre de gestación, la cual depende directamente de los lípidos, y segundo asegurar una suficiente cantidad de energía para que las proteínas sean utilizadas exclusivamente para la formación de tejido muscular.¹¹

Identificación del estado de nutrición del neonato

La falta de definiciones precisas, al evaluar nutrimentalmente a los neonatos prematuros complica la cuantificación de la desnutrición. Por lo que se debe considerar por lo pronto un término descriptivo más que un diagnóstico de una condición clínica.

Desnutrición se define como una desaceleración de la velocidad de crecimiento, provocando que al menos dos percentilas de las curvas de ganancia de peso sean cruzadas, incluye una baja ganancia de peso (indicador mayormente afectado) y longitud, acompañado de desarrollo físico y neurológico retardado.¹²

Lo más importante en la definición es identificar los indicadores bioquímicos elegidos y los tiempos en los que son evaluados.

Repercusión de la morbilidad neonatal

El síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante, sepsis neonatal son las enfermedades más comunes en las unidades de cuidado especial, y frecuentemente ligadas a estados deletéreos nutrimentales. Por consecuencia este grupo de pacientes, experimenta los procesos más graves de desnutrición hospitalaria, sobre todo dentro de la fase aguda de la enfermedad, con las correspondientes repercusiones en la morbimortalidad infantil.

Evaluación del estado nutricional en la prematuridad

La prematuridad y el muy bajo peso al nacer continúan siendo factores con consecuencias negativas en el crecimiento y desarrollo del neonato. Un neonato prematuro y con desnutrición va a ser más pequeño a un neonato normal, además de que se diferencia por dos aspectos:

1. En las proporciones de distintos órganos y tejidos, lo que se llamaría su patrón orgánico
2. En la composición química de su organismo.

Uno de los grandes retos a determinar de manera minuciosa son los requerimientos energéticos, los cuales dependen en gran parte de la medición del balance energético (balance = ingreso – gasto). El balance positivo se logra

cuando la ingestión supera al gasto. Sólo en esta condición es posible el crecimiento ya que la energía excedente se deposita como tejido nuevo. Cuando el gasto es mayor a la ingestión, el balance energético es negativo y los depósitos del organismo deben ser movilizados para satisfacer las necesidades constantes y por lo tanto, no existe una ganancia de peso.¹³

Cuando existe una enfermedad presente, el objetivo primario no es crecer, sino evitar el catabolismo. Esto puede ser un problema importante en neonatos con muy bajo peso al nacer al principio de la vida, debido a que sus requerimientos posiblemente son más altos, y en la mayoría de los casos presentan una reducción del suministro energético.

La desnutrición crónica ocasiona alteraciones inmunológicas aumentando la susceptibilidad a infecciones en la etapa neonatal, y tienen un riesgo mayor del 20% de reingreso hospitalario en el primer año de vida. En estos casos la desnutrición afecta:

1.- Las enfermedades adquiridas, prolongado el daño en las fases de presentación aguda.

2.- Además a largo plazo hay una disminución de peso y longitud por debajo de dos desviaciones estándar al egreso hospitalario en relación de los neonatos de término.

3.- Una composición corporal anormal debida a una disminución en la acumulación de grasa y proteína con una desaceleración crónica del crecimiento en el primer año de vida.

4.- Un incremento en alteraciones motoras y neuroconductuales.¹⁴

Métodos Bioquímicos

Además de los parámetros antropométricos, la evaluación nutricional de los neonatos se puede lograr a través de parámetros bioquímicos. Entre éstos se incluye la evaluación de macronutrientes, la adaptación de la provisión calórico-proteica, así como micronutrientes (vitaminas y minerales).

Entre las pruebas bioquímicas, las más sensibles son las que utilizan la medición de las proteínas en el organismo.

Valoración del estado proteico

Numerosos estudios indican el valor de niveles séricos de proteínas como predictor temprano de malnutrición y la resultante morbilidad y mortalidad en adultos y niños.¹⁵

La mayor parte de las proteínas corporales se encuentran en el músculo esquelético (30-50 % del total proteico) y una pequeña cantidad en forma de

proteínas viscerales (proteínas séricas, hematíes, granulocitos, linfocitos e hígado, riñón, páncreas, corazón).

Tres son los tipos de análisis que se consideran: proteínas somáticas, excreción de metabolitos en orina y balance nitrogenado^{16 17}

Proteínas somáticas o estructurales

Albumina sérica

Es un marcador biológico de uso universal y su concentración depende de la síntesis. Sintetizada en el hígado, es una proteína con una secuencia de 609 aminoácidos, tiene una vida media de 14-20 días, un peso molecular de 69 kdal y una reserva corporal amplia, es la proteína plasmática más abundante. La albúmina es fundamental para el mantenimiento de la presión oncótica, necesaria para la distribución correcta de los líquidos corporales entre el compartimento intravascular y el extravascular, localizado entre los tejidos, albúmina tiene carga eléctrica negativa. La membrana basal del glomérulo renal, también está cargada negativamente, lo que impide la filtración glomerular de la albúmina a la orina.¹⁸

La cantidad total de albúmina es de 3-5 g/Kg de peso corporal, encontrándose más del 50 % fuera del espacio vascular, no reflejan adecuadamente los cambios que tienen lugar en el espacio vascular, pero es de tomar en cuenta que la albúmina se altera en estados de deshidratación, sepsis, trauma y alteraciones hepáticas. Recordemos que se almacena en grandes cantidades en el organismo, donde adquiere su mayor valor en la desnutrición energético proteica temprana. Las ventajas de su determinación incluyen costos, factibilidad, experiencia de múltiples estudios y especificidad en procesos crónicos¹⁶. Las concentraciones séricas de albúmina reflejan con mayor frecuencia la respuesta aguda al hipermetabolismo y la lesión que a la reducción de la masa corporal.¹⁸

La hipoalbuminemia (<3g/Kg) se da aproximadamente en 25% de los pacientes hospitalizados y puede clasificarse según el grado. Las causas más comunes de bajas concentraciones son un insuficiente aporte de proteínas, aumento de la pérdida y un inadecuado balance hídrico.

Durante el estrés disminuye la síntesis de albúmina ya que el hígado concede prioridad a la función de producción de reactantes positivos durante la fase aguda.¹⁸

Proteínas Totales

Se refiere a todas las proteínas encontradas en la porción líquida de la sangre. Las proteínas son parte importante de todas las células y tejidos. En estas mediciones se menciona que existen dos grupos de proteínas en el plasma, uno está formado por la albúmina, anteriormente mencionado, y la

otra, a lo que nos referimos como proteínas totales está conformado por las globulinas:

1. Alfa globulina 1 en donde se encuentra la antitripsina, TBG (tiroxin Binding Globulin), la alfa 1 glucoproteína ácida, y la proteína fijadora de retinol.
2. Alfa globulina 2 en donde encontramos a la macroglobulina, haptoglobulina, ceruloplasmina y a la eritropoyetina.
3. Beta Globulina en donde se encuentran la hemopexina y la transferrina
4. Inmuno Globulinas las cuales involucran a los anticuerpos séricos: IgA, IgE, IgG e IgM.^{19,20,21,22}

CAPITULO 4

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar los valores séricos de la albúmina y proteínas totales, obtenidas de sangre de cordón umbilical y periférica al egreso en prematuros de muy bajo peso al nacer.

Objetivos Específicos

1. Obtener los valores de albúmina y proteínas totales en sangre de cordón umbilical y sangre periférica al egreso en pacientes con muy bajo peso al nacer.
2. Correlación de los valores de albúmina y proteínas totales con el peso al nacimiento y egreso.
3. Comparar los valores séricos de acuerdo a género y troficidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La prematuridad y el muy bajo peso al nacer modifican los valores séricos de albumina y proteínas totales?

HIPOTESIS

“Las concentraciones de albúmina y proteínas totales se modifican en más del 50% de los valores de referencia en prematuros con muy bajo peso al nacer”.

JUSTIFICACIÓN

Las restricciones del crecimiento tanto en el período prenatal como postnatal es un reto en la práctica clínica del grupo multidisciplinario. La utilidad de los indicadores bioquímicos permiten evaluar y asistir el crecimiento en prematuros.²³

Una adecuada nutrición durante la estancia en cuidados intensivos (UCI) es prioridad y un derecho dentro de los cuidados integrales en pacientes críticamente enfermos.

Las consecuencias a corto y largo plazo de una inadecuada nutrición, implican aumento de la morbi-mortalidad neonatal, incremento significativo en la intervención médica y por consecuencia de los costos, con mínimas posibilidades de una rehabilitación exitosa en la mayoría de los casos.

El objetivo de la evaluación bioquímica es confirmar deficiencias nutrimentales específicas sugeridas por la evaluación clínica, antropométrica o dietética.

El común denominador de los indicadores bioquímicos es que requieren de alguna metodología de laboratorio para su realización, en la mayoría de los casos orina y sangre sin embargo algunos estudios de nutrición emplean otro tipo de muestras menos tradicionales como es cabello, saliva, lágrimas y otras secreciones o tejidos. La depleción de reservas orgánicas precede a la manifestación de signos clínicos de deficiencias nutrimentales específicas. Por lo que la evaluación bioquímica es básica ya que detecta estados de deficiencia subclínicas por medición de los niveles de nutrimento, su metabolito o la proteína y enzima dependientes²³

En México es aún más complejo el establecer los propios límites de desnutrición neonatal, y es responsabilidad compartida en el actuar del personal médico y de los propios padres. Existen múltiples factores, tanto geográficos, sociales y económicos (área rural, suburbana y urbana), de acceso oportuno a los servicios de salud (seguridad social, seguridad privada, o nulo), nivel cultural (escolaridad), que de alguna manera implica aspectos tradicionales de nuestra idiosincrasia como país. La mortalidad perinatal en el país es alrededor de 19.2 por mil nacidos vivos. Las principales causas son prematuridad extrema, desnutrición, sepsis neonatal, síndrome de deficiencia respiratoria y malformaciones congénitas.

CAPITULO 5

DISEÑO METODOLOGICO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte, Analítico, Longitudinal, Prospectivo

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de Inclusión

Neonatos con las siguientes características:

1. Edad gestacional al nacimiento < 36 semanas
2. Peso al nacer menor a 1500 gramos
3. Con traslado directo de las UCIN y UCIREN

Criterios de Exclusión

Neonatos con las siguientes características:

1. Malformaciones congénitas mayores.
2. Con enfermedades que afecten el patrón de crecimiento como síndrome coléstico, errores innatos del metabolismo, síndrome de Down, síndrome de Turner y cardiopatías.
3. Con restricción severa de líquidos que le impida un aporte calórico recomendable (cardiopatía congénita y adquirida).
4. Infección congénita activa por toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes 1 y 2.
5. Isoinmunización materno fetal (ABO o Rho)

Criterios de eliminación

Neonatos con las siguientes características:

1. Síndrome de intestino corto
2. Síndrome nefrótico
3. Hidrocefalia post-hemorrágica
4. Cardiopatía adquirida

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra, para una encuesta relativa a la población está determinado por tres factores:

1) Prevalencia estimada de la variable considerada (muy bajo peso al nacer I).

2) Nivel deseado de confiabilidad

3) Margen de error aceptable.

El tamaño de la muestra para un diseño aleatorio simple, se calculó por medio de la siguiente fórmula:

$$N = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

N = tamaño de la muestra requerido

t = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1.96)

p = prevalencia estimada de la desnutrición neonatal

m = margen de error de 5% (valor estándar de 0.05)

Substitución de valores:

$$N = \frac{3.8416 \times .59(1-.59)}{.0025}$$

N = 37 pacientes por grupo de estudio, mas el 10% por pérdida son un total de 40 por grupo, con un total de 80 pacientes. Siendo el primer corte al cumplir el 50% de la muestra. Para fines de titulación la muestra fue de n 30 pacientes.

POBLACION DE ESTUDIO

Universo de estudio

Prematuros de muy bajo peso al nacer, atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología.

Muestra

Prematuros con edad gestacional < 36 semanas, con peso al nacer < 1500 gramos nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología con traslado directo de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y de la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido.

VARIABLES DE ESTUDIO

Albúmina al nacimiento	< 2.5 g/dL	✓ Al nacimiento y de cordón umbilical. ✓ Semana 4
Albúmina al egreso	< 3.9 g/dL	
Proteínas Totales al ingreso	< 3.0 g/dL al nacimiento	✓ Al nacimiento y de cordón umbilical. ✓ Semana 4
Proteínas Totales al egreso	> 6.4 g/dL	

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

En la unidad de tococirugía se selecciono a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión,, obtuvo por la madre el consentimiento informado y su autorización (ANEXO I),. Se recolecto sangre de cordón (60ml) en bolsas con CPDA (Baxter®) y con técnica de FICOLL se separó el plasma y las células, congelándose a -70°C hasta el momento de su procesamiento. (por método similar al de Bradford) Una semana antes del egreso se obtuvo la segunda muestra de sangre periférica. Existió vigilancia ponderal en todo el tiempo de hospitalización.

Los pacientes incluidos se encontraron hospitalizados desde su ingreso en las Unidades de Cuidado Intermedio y/ o en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Se revisó el expediente de la madre y del paciente para obtener datos y criterios de diagnósticos. (ANEXO II)

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó análisis univariado, divariado y multivariado. El análisis univariado (estadística descriptiva) se calcularán frecuencias simples, porcentajes, así como medidas de tendencias central y dispersión (mediana y amplitud debido a que la muestra probablemente no obtenga normalidad). Para el análisis divariado se calculó como medidas de asociación la razón de momios (RM) y su intervalo de confianza al 95%. Para efectos de comparación (variables cualitativas) se utilizará la prueba de Kruska-Wallis y para (variables cuantitativas) se utilizará la prueba de U Mann –Whitney, estableciendo una significancia estadística <0.05.

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se apega a los principios éticos expuestos en la Declaración de Helsinki. Se solicitó el consentimiento de los padres con pleno conocimiento del estudio.

Se les informó a los padres de los niños que tienen derecho a negarse a participar en el estudio y en caso de aceptar tienen libertad de abandonar el estudio en cualquier momento. Se cuenta con una carta de consentimiento de los padres.

CAPITULO 6

RESULTADOS

Datos generales de la población

Genero	Promedio SDG	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	32.3	17	56.7
Masculino	32	13	43.3
Total		30	100

Cuadro1. El presente cuadro describe a la población en cuanto al género, del total de pacientes 56.7 % fueron pacientes femeninos, con una edad gestacional promedio de 32.3 semanas, y el 43.3 % restante lo conforman pacientes masculinos con un promedio de edad gestacional de 32 semanas.

Distribución de troficidad de la población de estudio

Troficidad	Frecuencia	Porcentaje
Simétrico	10	33.3
Asimétrico	5	16.7
Eutrófico	15	50
Total	30	100

Cuadro2. En el presente cuadro se refiere a la distribución por estado de troficidad, con 50% son pacientes eutróficos, 33.3% simétricos y 16.7% asimétrico.

Estadística descriptiva de la población

Variable	N 30	Promedio	Mínimo	Máximo	SD
Peso nacer (g)	30	1361.56	0.940	1500	174.58
Peso Egreso (g)	30	1938.93	1057	2400	253.28
Albúmina Ingreso (g/dL)	30	0.96	.25	1.7	0.39
Albúmina Egreso (g/dL)	30	2.92	2.5	3.30	0.22
Proteínas totales Ingreso (g/dL)	30	1.60	0.36	2.73	0.65
Proteínas totales Egreso (g/dL)	30	4.75	2.70	5.5	0.56

Cuadro 3. En este cuadro se describe estadísticamente a la población determinando el peso al nacimiento, al egreso, las concentraciones de albúmina y proteínas totales tanto al ingreso como al egreso. En promedio el peso al nacer fue de 1361.56g (sd 174.58 g), el peso al egreso fue en promedio 1938.93g (sd 253.28), del promedio de las concentraciones de albúmina al ingreso es de 0.96 g/dL (sd 0.39) y al egreso de 2.92 g/dL (sd 0.22) y finalmente de proteínas totales en promedio al ingreso se tiene una concentración de 1.60 g/dL (sd 0.65) y al egreso de 4.75 g/dL (sd 0.56)

Estadística descriptiva de la población y género.

		Femenino	Masculino
Peso al nacer (g)	Promedio	1325.41	1366.53
	Mínimo	940	940
	Máximo	1500	1500
	SD	146.80	153.87
Peso al egreso (g)	Promedio	1982.70	1881.69
	Mínimo	1730	1057
	Máximo	2400	2130
	SD	220.08	290.16
Albúmina al Ingreso (g/dL)	Promedio	1.05	0.84
	Mínimo	0.30	0.25
	Máximo	1.70	1.48
	SD	0.37	0.39
Albúmina al egreso (g/dL)	Promedio	2.9	2.9
	Mínimo	2.5	2.6
	Máximo	3.3	3.2
	SD	0.25	0.18
Proteínas Totales al Ingreso (g/dL)	Promedio	1.7	1.4
	Mínimo	0.70	0.36
	Máximo	2.73	2.6
	SD	0.61	0.66
Proteínas Totales al egreso (g/dL)	Promedio	4.70	4.80
	Mínimo	2.7	4.3
	Máximo	5.5	5.4
	SD	0.71	0.32

Cuadro 4. El presente cuadro se refiere a las diferencias entre los pacientes femeninos y masculinos en cuanto a peso al nacer, al egreso, concentraciones de albúmina al ingreso y al egreso así como de concentraciones de proteína total. Se tiene que en pacientes masculinos el peso al nacer fue en promedio de 1366.53g, al egreso de 1881.69g, la concentración de albúmina al ingreso fue de 0.84 g/dL y al egreso de 2.9 g/dL, la concentración de proteínas totales al ingreso fue de 1.4 g/dL y al egreso de 4.8 g/dL; en pacientes femeninos el peso al nacer promedio fue de 1325.41g, el peso al egreso fue de 1982.7g, la concentración de albúmina al ingreso fue de 1.05 g/dL y de egreso fue de 2.9 g/dL y finalmente la concentración de proteínas totales al ingreso es de 1.7 g/dL y al momento del egreso de 4.7 g/dL.

Estadística descriptiva de la población y la troficidad.

		Simétrico (n=10)	Asimétrico (n=5)	Eutrófico (n=15)
Peso al nacer (g)	Promedio	1289.0	1348.5	1357.8
	Mínimo	940	1240.0	940
	Máximo	1500	1470.0	1500
	SD	216.34	65.49	168.4
Peso al egreso (g)	Promedio	1790.2	1956.3	1976.9
	Mínimo	1057.0	1645.0	1730.0
	Máximo	2250.0	2400.0	2390.0
	SD	446.86	227.80	181.15
Albúmina al Ingreso (g/dL)	Promedio	1.05	0.93	0.94
	Mínimo	0.70	0.25	0.30
	Máximo	1.70	1.40	1.65
	SD	0.38	0.33	0.44
Albúmina al egreso (g/dL)	Promedio	3.1	2.9	2.8
	Mínimo	2.9	2.5	2.5
	Máximo	3.3	3.1	3.2
	SD	0.18	0.24	0.21
Proteínas Totales al Ingreso (g/dL)	Promedio	1.74	1.46	1.65
	Mínimo	1.42	0.36	0.60
	Máximo	2.5	2.5	2.73
	SD	0.44	0.36	0.76
Proteínas Totales al egreso (g/dL)	Promedio	4.70	5.01	4.50
	Mínimo	4.3	4.6	2.7
	Máximo	5.4	5.5	5.3
	SD	0.48	0.32	0.67

Cuadro 5. Se muestra la estadística descriptiva de la población y la troficidad en cuanto a peso al nacimiento, al egreso, albúmina y proteínas totales tanto al momento del ingreso como al egreso. Los pacientes eutróficos tienen en promedio un peso al nacer de 1357.8g, en el egreso 1976.9 g, la albúmina al ingreso es de 0.94g/dL, en el egreso es de 2.8 g/dL y de proteínas totales al ingreso 1.65 g/dL, al egreso 4.5 g/dL. Los pacientes asimétricos presentaron un peso al nacer de 1348.5g, al egreso 1956.3g, de concentraciones de albúmina al ingreso 0.93 g/dL, al egreso 2.9g/dL y de proteínas totales al ingreso 1.46 g/dL, al egreso de 5.01 g/dL y finalmente los pacientes simétricos mostraron un peso al nacer de 1289 g, al egreso de 1790.2 g, las concentraciones de albúmina al ingreso de 1.05 g/dL, al egreso 3.1 g/dL, y de proteínas totales al ingreso de 1.74 g/dL, y al egreso de 4.70 g/dL.

DISCUSIÓN

La determinación de concentraciones séricas de albúmina y proteínas totales ha sido ampliamente estudiada en adultos, pacientes pediátricos y neonatos. Los reportes han asociado las bajas concentraciones (hipoalbuminemia e hipoproteinemia) con morbilidad y mortalidad en neonatos prematuros.²⁴

La determinación de albúmina y de proteínas totales es comúnmente obtenida debido a que su costo es relativamente bajo, es de fácil medición, y se conoce universalmente.²⁴

Las concentraciones de albúmina y de proteínas totales son indicadores bioquímicos del estado nutricional ya que la síntesis de éstas se lleva a cabo dependiendo de la disponibilidad de aminoácidos. Sin embargo la síntesis de albúmina se ve afectada por diversos fenómenos clínicos además de por procesos de desnutrición como por ejemplo: enfermedades crónicas, síndrome nefrótico, ingestión de algunos medicamentos, como corticosteroides y durante la fase aguda de inflamación, por lo que sería importante relacionar la concentración de estas proteínas con algún otro marcador bioquímico como por ejemplo con la Homocisteína ya que es intermediario en el metabolismo de aminoácidos azufrados, o puede ser trans-sulfurado a cistationina para lo que requiere piridoxina y además apoyar el diagnóstico bioquímico con indicadores antropométricos y dietéticos.²⁴

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran en general, tanto en pacientes femeninos y masculinos sin importar la troyicidad concentraciones bajas de albúmina y proteínas totales en plasma, en promedio las concentraciones de albúmina están por debajo de 1.0 g/dL al momento del nacimiento pero en el transcurso de la estancia hospitalaria éstas concentraciones se incrementaron con valores de 2.92 g/dL en promedio, con valor máximo de 3.30g/dL y el mínimo de 2.5 g/dL (sd 0.22). De proteínas totales al egreso se reportaron valores de 4.75 g/dL en promedio, el valor máximo fue de 5.5 g/dL y el mínimo de 2.7 g/dL (sd 0.56) lo que nos indica que no alcanzaron los valores normales al momento del egreso (> 3.90 g/dL albúmina y >6.4 a/dL de proteínas totales).

Los pacientes de sexo femenino tienen una mayor concentración de albúmina en plasma al momento del ingreso (1.05 g/dL) que los pacientes masculinos (0.84 g/dL) y al momento del egreso los dos grupos mostraron la misma concentración, 2.9 g/dL.

Lo mismo sucede con las concentraciones de proteínas totales al ingreso, siendo mayores en pacientes femeninos (1.70 g/dL) que en pacientes masculinos (1.40 g/dL) y al egreso sucedió lo contrario, reportándose valores mayores en el sexo masculino 4.8 g/dL que en el sexo femenino con reporte de 4.7g/dL.

En cuanto a troficidad las determinaciones de albúmina y proteínas totales se mostraron similares entre los tres grupos; Simétricos, Asimétricos y Eutróficos, en quienes se encontraron valores de albúmina más altos fue en los primeros, con una concentración en promedio al ingreso de 1.05g/dL y al egreso de 3.10 g/dL, después los pacientes eutróficos mostraron una albúmina inicial de 0.94 g/dL y al egreso de 2.8 g/dL y los asimétricos una albúmina al ingreso de 0.94 g/dL y al egreso de 2.8 g/dL.

De proteínas totales quienes recuperaron más fueron los pacientes asimétricos ya que tenían al ingreso 1.46 g/dL y al egreso de 5.01g/dL e incrementaron 3.55 g/dL, los pacientes con RCIU simétrico ingresaron con 1.74g/dL y egresaron con 4.7g/dL incrementado 2.96 g/dL y finalmente los pacientes eutróficos mostraron valores al ingreso de 1.65 g/dL y al egreso de de 4.50 g/dL incrementando 2.85g/dL.

	Albúmina	Proteínas totales
Kanakoudi, Drrossou 1995 (22)	3.28 g/dL	
Akker, Braake 2008 (21)	2.0 – 3.0 g/dL	
Fletes y cols.	0.96 – 2.92 g/dL	1.60 -4.75 g/dL

Hasta el momento del estudio con los resultados obtenidos corroboramos que existen alteraciones bioquímicas que anteceden a los hallazgos clínicos. La evolución del bajo peso al nacer generalmente es multicausal, predominando las lesiones placentarias como mecanismo de origen promoviendo una entrega de oxígeno deficiente y en forma secundaria la pobre entrega de macro y micronutrientos.

Nuestros resultados obtenidos demuestran que existe una respuesta lo más adaptable posible para los esquemas alimentarios proporcionados, aún con el grado de prematuridad con la que nacen estos pacientes, independientemente del estado clínico-mórbido.

CAPITULO 7

CONCLUSIONES

Los datos clínicos observados como piel delgada, tejido graso subcutáneo escaso y masa magra disminuida en brazos y piernas, manifiestan sin duda algunas alteraciones nutrimentales suficientemente graves para condicionar estados carenciales. La duración de la evolución de dichos trastornos son sin duda el parte aguas en la sobrevivencia de los pacientes en estado crítico, que por cualquier apreciación quedaran en ayuno por largos periodos. Por lo que resulta imperioso graduar los estados de desnutrición lo más objetivo posible, con la finalidad de ofrecer una mayor apertura en la elaboración de las estrategias nutrimentales.

Lo importante en estos casos es realizar una evaluación completa y congruente, que identifique los trastornos bioquímicos, lo más próximo al estado clínico del paciente.

Es necesario combinar indicadores bioquímicos y antropométricos en el diagnóstico nutrimental en prematuros con alteraciones antropométricas. En el presente estudio se observó que coincide los niveles plasmáticos con el estado de desnutrición al nacimiento y al egreso .

Al combinar los valores bioquímicos con antropométricos obtenemos un mejor diagnóstico nutricional. La albúmina sérica y las proteínas totales contribuyen a obtener un análisis nutricional más preciso.

Es demostrado ampliamente por algunos autores que existe como en muchas situaciones médicas la discrepancia entre los valores séricos y los antropométricos donde no se logra demostrar el grado de severidad de la desnutrición. Por lo que la línea de investigación es aún muy amplia, dirigida principalmente a desarrollar tecnología suficiente, clara y contundente para demostrar que las alteraciones nutrimentales que observamos ahora con los valores obtenidos de nuestro proyecto en las concentraciones séricas de albúmina son secuelas de procesos no diagnosticados que por el momento son contenidos con estrategias nutrimentales del orden epidemiológico.

CAPITULO 8

ANEXO I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPANTES AL PROTOCOLO TITULADO:

“Valores plasmáticos de albúmina y proteínas totales en prematuros de muy bajo peso al nacer: Sangre de cordón umbilical y periférica”

México, DF., a _____ de _____ de 200__

En el Instituto Nacional de Perinatología se está llevando a cabo un estudio de investigación sobre el diagnóstico y severidad de la desnutrición neonatal. La mejora en los avances de la nutrición, promueven una exitosa recuperación en la mayoría de los casos. Sin embargo estas medidas no son siempre efectivas, ya que existen factores que limitan el beneficio de las estrategias nutrimentales. Por lo que el presente estudio trata de identificar lo más temprana y oportunamente, las alteraciones en un neonato con pobre recuperación nutrimental. El beneficio mayor para su hijo es el mejorar el pronóstico en su recuperación integral y por lo tanto una menor estancia hospitalaria.

Todos los resultados que se obtienen son absolutamente confidenciales y solo serán informados a usted, y con éstos resultados se podrá conocer el beneficio de mejorar la desnutrición severa y crónica en muchos prematuros con los mismos problemas. El presente estudio no tiene ningún costo extra para usted, sólo se solicita su autorización.

Usted puede decidir que su hijo no continúe con el estudio en el momento que desee sin que por ello se vea afectada la atención médica de su hijo (a) por el hospital. Si usted tiene alguna duda antes de aceptar ó durante el estudio estamos en la mejor disposición de aclararla en el consultorio 320 de éste hospital con el Dr. José Guzmán Bárcenas.

Yo _____.

Después de haber leído y después que se me explicaron los riesgos y beneficios, acepto que mi hijo (a) participe en éste estudio.

Nombre
(bebé) _____

Registro _____

Domicilio: _____

Teléfonos: _____

Testigo:

Testigo:

ANEXO II

Hoja de recolección de datos

“Valores plasmáticos de albúmina y proteínas totales en prematuros de muy bajo peso al nacer: Sangre de cordón umbilical y periférica”

Número de expediente: _____

Nombre: _____

Sexo: _____ Fecha de nacimiento: _____

Fecha de egreso: _____ Turno de nacimiento: _____

Lugar de nacimiento: _____ Peso al nacer: _____ g.

Edad gestacional por FUM: _____ SDG. Estancia Hospitalaria: _____ Días.

Antecedentes Gineco – Obstétricos

Edad materna: _____ Gesta: _____ Para: _____ Cesárea: _____

Aborto: _____ Tabaquismo: _____ Alcoholismo: _____

Otras Adicciones: _____

Embarazo múltiple: ___ Gemelos ___ Trillizos ___ Cuatrillizos ___ # Producto ___

Preeclampsia: _____ EHE: _____ DM gestacional: _____ Nefropatía: _____

Cardiopatía: _____ Hipotiroidismo _____ Hipertiroidismo auto inmune _____

Sangrado transvaginal del segundo y/o tercer trimestre: _____

Corioamnionitis confirmada _____

Morbilidad del paciente:

Retraso en el crecimiento intrauterino: _____ Simétrico _____ Asimétrico _____

Apgar__ /____ Hipoglucemia (<40 mg/dl) _____ Hiperglucemia (> 120 mg/dl) _____

Sepsis temprana (< 3 días) _____

SDR _____ grado I a II _____ grado III a IV _____

Sepsis tardía (infección > 4 días) _____ Meningitis _____

Endocarditis _____ Enterocolitis necrosante _____ Grado 1 A _____

Grado II A y B _____ Grado III _____ Perforación _____

Insuficiencia renal aguda _____ Persistencia de Conducto arterioso _____

Fuga aérea _____ Neumotórax _____ Neumomediastino _____

Neumopericardio _____ Uso de sello pleural _____

Enfermedad pulmonar crónica _____ Hemorragia _____ Grado máximo: _____

Edema cerebral: _____ Leucomalacia periventricular _____

Surfactante _____ Dosis _____ mg/Kg/dosis. Número de dosis _____.

Tipo de surfactante _____

Datos bioquímicos

“Valores plasmáticos de albúmina y proteínas totales en prematuros de muy bajo peso al nacer: Sangre de cordón umbilical y periférica”

Semana	Fecha	Albúmina	Proteínas Totales
1			
4			

CAPITULO 9

BIBLIOGRAFIA

1. King J. The risk of maternal nutrition depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *Am soc nut science* 2003; 5: 1732s-1735s
2. Majan SD, Singh S, Shah P. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth. *Endocrine Research* 2004; 30: 189-203.
3. González-Cossío T, Sanín LH, Hernández-Avila M, Rivera J, Hu H. Longitud y peso al nacer: el papel de la nutrición materna. *Salud Pública Mex* 1998; 40: 119-126.
4. Bergstrom S. Infection-related morbidities in the mother, fetus and neonate. *Am soc nut science* 2003; 1656-1659.
5. L. E. Monteiro Bigélli Cardoso y M. Cícero F. Nutritional assessment of very low birth weight infants: relationships between anthropometric and biochemical parameters. *Nutr Hosp* 2007;22(3):322-9
6. Anne Galinier y col. Reference range for micronutrients and nutritional marker proteins in cord blood of neonates appropriated for gestational ages. *Early Human Development* 2005; 81:583-593
7. Embleton NE, Pang N, Cooke JR. Postnatal malnutrition and growth retardation: and inevitable consequence of current recommendations in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 107:270-273.
8. Premji S, McNeil DA, Scotland J. Regional neonatal oral feeding protocol: Changing the ethos of feeding preterm infants. *J Perinat Neonat Nurs* 2004; 18:371-384.
9. K. E. Elizabeth, Viji Krishnan y col. Umbilical cord blood nutrients in low birth weight babies in relation to birth weight & gestational age. *Indian J Med Res* 128, August 2008: 128-133
10. Kurl S, Heinonen K, Lansimies E. Pre- and post-discharge feeding of very preterm infants: impact on growth and bone mineralization. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23:182-189.
11. Suresh G, Horbar D, Plesk P and cols. Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics* 2004; 113:1609-1618.

12. Thureen P. Early aggressive nutrition in the neonate. *NeoReviews* 1999; 45-55
13. Mamelie N et al. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate* 2001; 80:277-85
14. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester—a review. *Placenta* 2001; 22:S70-7.
15. Raubenstine DA, Ballantine TVN, Greecher CP, Webb SL. Neonatal serum protein levels as indicators of nutritional status: normal values and correlation with antropometric data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:53-61
16. Novak D. Nutrition in Early Life: How important is it?, *Clinics in Perinatology*, 2002; 29: 203-223.
17. Poindexter B. Protein needs of preterm infants. *Neoreviews* 2003;4:52–59
18. Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, et al. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr* 1989; 115:787-93
19. Kristofiak M. Monitorización de laboratorio. En: Elsevier (ed). *Nutrición clínica práctica*. 2e. España: Saunders, 2004: 48- 54
20. Anónimo. Nutrition of the Extremely Low Birth Weight Infant. *Pediatrics* 1999; 104(6): 1360 –1368
21. Werner H. Proteinuria – Diagnóstico e Interpretación Mediante Proteínas Marcadoras. *New Scientific Company* 2002; 10:1-11
22. Kajantie E, Hytinantti T, Koistinen R. Markers of type I and type III collagen turnover, insuline-like growth factors and their binding proteins in cord plasma of small premature infants: relationships with fetal growth, gestational age, preeclampsia and antenatal glucocorticoid treatment. *Pediatric Research* 2001; 49: 481-488.
23. J.Lorenzo, M.E.Guidoni y col. *Nutrición Pediátrica*, México D.F:Corpus, 2004:15-25
24. Akker C, Braake F, Schierbeek H y col. Albumin synthesis in premature neonates is stimulated by parentally administrated amino acids during the first days of life. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1003-8