



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA



---

---

HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

*“Relación entre aporte parenteral proteico y niveles séricos de nitrógeno ureico en la primera semana de vida en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación”*

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

**Presenta:**

Nombre: Karla Paola Mata Rodríguez

Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

Dr. Octavio Felipe Gamiño Márquez

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Maestra en Ciencias Médicas e Investigación

Puebla, Puebla, febrero 2024

CVU: 1200404

---

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA  
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA  
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección del Dr. Octavio Gamiño Márquez y la Dra. Lorena Padilla Martínez con el título “Relación entre aporte parenteral proteico y niveles séricos de nitrógeno ureico en la primera semana de vida en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación”, estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal y homodémico en el periodo comprendido entre enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022. Hecho por la Dra. Karla Paola Mata Rodríguez. Hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

---

Dr. Octavio Felipe Gamiño  
Márquez  
Asesor experto  
Jefe de Enseñanza e  
Investigación  
Médico neonatólogo

---

Dra. Lorena Padilla Martínez  
Asesor metodológico  
Maestra en ciencias e  
investigación

---

María de Lourdes Hurtado  
Hernández  
Bióloga  
Coordinadora de  
investigación  
Hospital de la Mujer Puebla

## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres, por su apoyo incondicional en todos los ámbitos de mi vida. Son guía y luz en mi camino. A mi hermano, por ayudarme a crecer y ser mi cómplice de vida. A mi novio, por ser mi roca y mi soporte. A mi bebé, por ser mi motor, por enseñarme a amar incondicionalmente incluso antes de tu llegada:*

*“Los quiero más, muchísimo mas: de aquí al cielo de ida y de regreso, yéndose por el camino mas largo de todos y regresando por un camino todavía más largo. Y eso después de dar varios rodeos, de perderse a propósito, de tomar un café con leche en Plutón, de recorrer los anillos de Saturno en patín del diablo y de dormir veinte años como Rip Van Winkle, en uno de esos planetas donde las noches duran veintiún años: porque a mi me gusta levantarme temprano, cuando menos un año antes de que amanezca.” – Palinuro de México (fragmento) Fernando del Paso, 1977.*



*A mis maestros y asesores, por su paciencia y empeño para la enseñanza y guía en mi vida profesional.*

*A mis compañeros, por ser compañía y apoyo en estos años.*

---

---

## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>II</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES GENERALES.....</b>	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
OBJETIVO GENERAL .....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
ANÁLISIS DE LOS APORTES PROTEICOS EN EL PRIMER DÍA VS 7 DÍAS.....	17
NIVELES DE BUN A LAS 72 HORAS Y 7o DÍA.....	18
RELACION ENTRE EL APORTE PROTEICO Y ESTADO NUTRICIONAL .....	20
RELACIÓN ENTRE APORTE PROTEICO Y NIVELES SÉRICOS DE NITRÓGENO UREICO.....	21
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>25</b>

## RESUMEN

### RELACIÓN ENTRE APOORTE PARENTERAL PROTEICO Y NIVELES SÉRICOS DE NITRÓGENO UREICO EN LA PRIMERA SEMANA DE VIDA EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN

Hospital de la mujer de Puebla

Mata-Rodríguez Karla P., [karla.mr@live.com.mx](mailto:karla.mr@live.com.mx), Gamiño-Márquez Octavio, Padilla-Martínez Lorena.

**Introducción:** En México nacen 200 mil bebés prematuros, siendo un factor de riesgo importante para morbilidad y mortalidad. El prematuro almacena muy poca cantidad de glucógeno, haciendo que las únicas dos vías para obtener aportes adecuados sea vía exógena o endógena por medio de catabolismo proteico. Arslanoglu estableció un método para ajustar el aporte proteico utilizando el nitrógeno ureico como marcador metabólico para regular el aporte proteico.

**Objetivo general:** Investigar si existe relación entre aporte parenteral proteico y niveles séricos de nitrógeno ureico en la primera semana de vida en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación.

**Materiales y metodología:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal y homodémico, Hospital de la Mujer de Puebla, enero 1 de 2022 al 31 de diciembre de 2022. Ingresaron recién nacidos menores de 32 semanas con uso de nutrición parenteral total (NPT).

**Resultados:** Menos del 5% de las NPT alcanza aportes proteicos óptimos a los 7 días de vida. De aquellos que tuvieron aporte de 4 g/kg/d, el 33.3% tuvo peso bajo para la edad gestacional y 66.7% peso adecuado. ( $p=0.034$ ). El porcentaje de RN con peso bajo se incrementó un 46.1% a los 21 días.

**Conclusiones:** El 82.5% de las nutriciones parenterales se iniciaron con aportes proteicos de 2 a 3 grs, se encontró relación entre niveles de BUN alto cuando se alcanzó un aporte proteico de 4 gramos a los 7 días. El porcentaje de RN con peso bajo se incrementó un 46.1% a los 21 días, lo cual refleja la necesidad de implementar estrategias nutricionales para evitar la desnutrición extrauterina.

**Palabras clave:** restricción del crecimiento intrauterino, nutrición parenteral total, proteínas, prematuros, nitrógeno ureico sérico.

## **INTRODUCCIÓN**

El término “peso bajo al nacimiento” se refiere a aquellos recién nacidos que tienen un peso <2500g, independientemente de su edad gestacional, mientras que “peso pequeño para la edad gestacional”, se refiere a aquellos recién nacidos que tienen un peso menor al percentil 10 de acuerdo con su edad gestacional. A nivel mundial, se estima que del 15 al 20% de todos los nacimientos, son pacientes con bajo peso al nacimiento<sup>1</sup>, resultando en un aproximado de 20 millones de nacimientos de pacientes con bajo peso al nacimiento.<sup>1</sup>

El peso de los recién nacidos se considera un marcador de salud pública<sup>1</sup>, reflejando parámetros como la salud y nutrición maternas, así como el nivel socioeconómico poblacional. Los recién nacidos con bajo peso al nacimiento tienen hasta 20 veces más probabilidades de morir que aquellos que tienen un peso de >2500g<sup>2</sup>. Así mismo, se asocia a retraso psicomotor y aumento del riesgo de enfermedades crónico-degenerativas como diabetes y enfermedades cardiovasculares<sup>3</sup>.

De acuerdo con información recabada por el Instituto Nacional de salud Eunice Kennedy Shriver y la Red de investigación y desarrollo neonatales, se ha demostrado que los recién nacidos prematuros tienen por sí mismos, retraso en el crecimiento, siendo más catastrófico para aquellos con menores edades gestacionales y menor peso al nacimiento ya que conlleva mayor tiempo para estos pacientes comenzar a crecer y alcanzar tasas normales de ritmo de crecimiento, incluso una vez corregida su edad gestacional<sup>3</sup>.

En las terapias intensivas, se ha creado mayor consciencia de la importancia del adecuado aporte calórico en los recién nacidos, iniciando de manera temprana la alimentación o por medio de aporte de lípidos y glucosa de manera intravenosa con aportes relativamente altos<sup>3</sup>. Esto conlleva a un exceso en la composición grasa en los pacientes, pudiendo incluso rebasar el aporte in útero<sup>4</sup> y al mismo tiempo la masa magra presenta un desarrollo menos acelerado, lo cual evidencia la falta de aporte proteico en estos pacientes para un adecuado desarrollo tanto de músculo como de huesos<sup>5</sup>.

Se estima que cada año en México nacen aproximadamente 200 mil bebés de manera prematura<sup>6</sup>, siendo un factor de riesgo importante para morbilidad tomando en cuenta que uno de los más importantes es el bajo peso al nacimiento. El impacto que genera el bajo peso en nuestra población nos ha orillado a buscar alternativas de tratamiento para prevenir las consecuencias a corto, mediano y largo plazo.<sup>6</sup>

## **ANTECEDENTES GENERALES**

La sobrevivencia de los pacientes prematuros ha incrementado de manera razonable gracias a las nuevas tecnologías y manejos implementados a nivel mundial, siendo una de las metas con mayor importancia para esta población la ganancia ponderal para lograr un ritmo de adecuado crecimiento y una composición corporal y tejidos y órganos saludables<sup>16</sup>.

Los recién nacidos prematuros tienen no solamente estancias hospitalarias más largas, sino también mayor riesgo de comorbilidades. En el centro médico de la universidad de Baylor, se calcula que el 18% de los pacientes tienen bajo peso al nacimiento sin embargo casi el 90% de estos pacientes tienen un peso al egreso por debajo del percentil 10. A esto se le conoce como deficiencia de crecimiento postnatal iatrogénica. Estos cambios suelen persistir en el 40% de los pacientes para los 18 meses de vida.<sup>7</sup>

En un estudio realizado por en el Instituto Nacional de Perinatología de México, se analizaron 101 historias clínicas de recién nacidos prematuros de menos de 1500g y se demostró que el 32.7% no recuperó el peso al nacimiento antes de los primeros 14 días de vida, además de que solo el 25.7% de los pacientes se dieron de alta con un peso por arriba del percentil 10.<sup>8</sup>

En otro estudio retrospectivo multicéntrico realizado por Berry, se analizaron los pesos de 109 pacientes menores de 1000g de peso a los 0, 14 y 56 días de vida y se analizaron diferentes variables, de las cuales se encontró que aquellas con mayor correlación con la ganancia ponderal fueron los aportes proteicos de al menos 2-3g/kg/día e ingesta calórica mínima de 50 a 60kcal/kg/día.<sup>9</sup>

Esto se ha contrarrestado con aportes tempranos de nutrientes, sin embargo, se puede caer en un aporte de energía excesivo aportando mayormente glucosa y lípidos, sobre proteínas y aminoácidos. El aporte de estos últimos ha mostrado evidencia de un mayor crecimiento, incluyéndose aumento armónico del perímetro cefálico resultando en un tamaño cerebral y neurodesarrollo adecuados<sup>9</sup>.



La administración temprana de aminoácidos en conjunto con un aporte calórico adecuado se ha recomendado para evitar el catabolismo proteico en recién nacidos prematuros. Cerca del 50% de la proteína es usada como fuente de energía y sustrato para crecimiento tisular. Al cesar repentinamente los aportes nutricionales transplacentarios al nacer prematuramente, resulta en una proteólisis importante para poder satisfacer la tasa metabólica basal de estos pacientes. Asimismo, el prematuro almacena muy poca cantidad de glucógeno, haciendo que las únicas dos vías para obtener aportes adecuados sea vía exógena o endógena por medio de este catabolismo proteico. Se calcula que un recién nacido de 1000g, almacena alrededor de 88g de proteína en forma de músculo esquelético y que, sin aporte exógeno de proteínas, pierde entre 1 y 2% al día de esta reserva como resultado de la proteólisis.<sup>8</sup> Sin embargo, se ha visto limitado el aporte debido a que se teme la intolerancia de las proteínas, principalmente en aquellos bajos de peso con diversos efectos secundarios como elevación de nitrógeno ureico, hiperamonemia y acidosis metabólica<sup>9</sup>. Arslanoglu. estableció un método para ajustar el aporte proteico utilizando el nitrógeno ureico como marcador.<sup>10</sup> En pacientes con función renal normal la urea y el nitrógeno ureico pueden reflejar el aporte proteico de los pacientes.<sup>11</sup> En un estudio realizado por Zimmer que evaluó los niveles de nitrógeno ureico durante alimentación enteral y parenteral, se encontró que la edad gestacional es inversamente proporcional con los niveles de nitrógeno ureico durante la nutrición parenteral, lo cual sugiere que entre más prematuro sea el recién nacido, tendrá una tasa de mayor oxidación de aminoácidos.<sup>12,13</sup> En otro estudio por Kennaugh, no se encontró correlación con el aporte proteico y las concentraciones de nitrógeno ureico durante las primeras 72 horas de vida<sup>13</sup>, esto se debe a que durante los primeros días de vida es difícil establecer un aporte energético adecuado, lo cual permite que el prematuro utilice de manera adecuada los aminoácidos para la síntesis proteica<sup>14</sup>. Se ha observado que, durante los primeros días de vida, un nitrógeno ureico elevado puede correlacionarse no nada más con el nivel de oxidación de los aminoácidos, con la función renal y el estado de hidratación, sino que también se asocia a los aportes proteicos<sup>15</sup>.

Los niveles de nitrógeno ureico se grafican de acuerdo con el día de vida, es independiente de la edad gestacional y se clasifican de acuerdo con la tabla que se enseña a continuación (Tabla A)

**UREA NITROGEN<sup>1</sup>**

0 to <14 days	2.8–23.0 mg/dL	1.0–8.2 mmol/L
15 days to <1 year	3.4–16.8 mg/dL	1.2–6.0 mmol/L

Tabla A. *The Harriet Lane Handbook. The Johns Hopkins Hospital. Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. Elsevier, Ed. 21. 2021.*

Se ha encontrado esta relación en diversos estudios donde se reporta un aumento lineal en el nitrógeno ureico y los aportes proteicos<sup>12</sup>. Basándonos en esto, se considera que limitar los aportes proteicos en recién nacidos que no tengan alguna alteración específica renal o metabólica, no tiene fundamento y que sí repercute en el crecimiento de estos pacientes.<sup>16</sup> De acuerdo con un estudio de cohortes realizado en 1216 madres en la ciudad de México<sup>17</sup>, se han podido vincular dos factores de riesgo principales para los nacimientos prematuros en nuestra población siendo la exposición a partículas suspendidas en el aire con diámetro <10 y el índice inflamatorio de la dieta, ambos desencadenando el nacimiento prematuro por medio de la vía inflamatoria.<sup>17</sup> Es por esta alta incidencia de prematurez que se han buscado estrategias para minimizar los índices de desnutrición y bajo peso.

## **ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

En el Hospital Infantil de México en 2006<sup>18</sup>, se llevó a cabo un estudio retrospectivo, donde se asociaron diversos factores de riesgo a un bajo peso al nacimiento, entre los cuales se encontraron: antecedente de bajo peso al nacimiento, anemia materna con hemoglobina <10g/dL, tabaquismo, enfermedad hipertensiva del embarazo, alcoholismo, toxicomanías y alteraciones inflamatorias en la placenta<sup>18</sup>.

Los aminoácidos son usados para la síntesis proteica, la cual depende de manera directa del aporte y concentración plasmática de los mismos. Para poder cumplir con estos aportes elevados, la placenta se encarga del transporte activo y en exceso para lograr cubrir los aportes netos necesarios<sup>18</sup>. Este aporte en exceso no es incorporado como proteínas netas y en cambio, se metaboliza por la vía oxidativa siendo la segunda fuente de energía después de la glucosa y el lactato en el consumo de oxígeno para la producción de energía en el feto. Como resultado de esta vía oxidativa en pacientes con un aporte adecuado de aminoácidos, la síntesis de urea y la excreción de esta se encuentra anormalmente elevada, así como de nitrógeno ureico sérico, traduciéndose entonces en una adecuada tasa de síntesis de proteínas, crecimiento y metabolismo oxidativo.<sup>18</sup>

El fallo en el crecimiento extrauterino se describe como un déficit nutricional en las primeras semanas de vida y dicho déficit se refiere al gap entre la energía y la proteína requeridas para alcanzar la tasa de crecimiento fetal y aquel requerido para cumplir con los requerimientos mínimos para un prematuro. Las consecuencias de este pobre aporte proteico repercuten a nivel sistémico en los pacientes prematuros.<sup>22</sup>

En estudios recientes, se ha visto por medio de resonancias magnéticas realizadas a recién nacidos pretérmino, que la masa total cerebral de estos pacientes es hasta un 40% menor que en pacientes de término<sup>23</sup>, más específicamente en áreas que impactan directamente en la cognición como el núcleo caudado – por lo que podemos hacer una relación directa entre las tasas

lentas de crecimiento cerebral de estos pacientes y el pobre desarrollo cognitivo que presentan a lo largo de su vida<sup>23</sup>.

En una revisión sistemática realizada con estudios llevados a cabo en Brasil, se observó que, dentro de las alteraciones neurológicas, el lenguaje era de los más afectados, específicamente el lenguaje expresivo.<sup>24</sup>

En un metaanálisis por Moyses<sup>22</sup>, se comprobó que un aporte temprano de nutrientes en las primeras horas de vida ya sea por vía periférica o central y con aportes agresivos ha minimizado la pérdida ponderal y promueve la recuperación del peso al nacimiento de manera temprana.<sup>25</sup>

El aporte calórico en un recién nacido prematuro para asegurar un crecimiento similar a aquellos que son alimentados enteralmente, rondan entre las 90 y 105kcal/kg/día. Se ha comprobado que los recién nacidos pretérmino tienen una alta demanda energética<sup>25</sup>. Se estima que los recién nacidos pretérmino, cuentan con un consumo aproximado que se desglosa de la siguiente manera<sup>25</sup>

Relación de consumo energético en recién nacidos pretérmino por actividad	
Actividad	Consumo energético (kcal/kg/día)
Tasa metabólica en actividad	40-60
Tasa metabólica en reposo	40-50
Termorregulación	0-5
Actividad	0-5
Síntesis	15

Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. Semin Perinatol. 2007.

Específicamente, los prematuros tienen reservas limitadas de energía y deben catabolizar las proteínas para poder obtener los aportes de energía adecuada si no son obtenidas de manera parenteral o enteral de manera temprana posterior al nacimiento. Las proteínas aportan un total de 3.4kcal/g y deben abarcar entre un 10 y 15% del total del aporte energético.<sup>25</sup>

Se sabe que las proteínas pasan intactas en su mayoría a través de la placenta y en grandes cantidades – además de haberse encontrado grandes cantidades de amonio y urea<sup>26</sup> en el cordón umbilical hacia la placenta, lo que indica que están siendo oxidadas y, por ende, usadas como fuente de energía.<sup>27</sup>

Se calcula que las tasas de almacenamiento proteico en un feto sano son de 2g/kg desde la semana 24 a la 32, y disminuye hasta 1.8g/kg entre la 32 y la 36<sup>27</sup>. Por lo que se requieren al menos 3-3.5g/kg para promover su almacenamiento para evitar pérdidas y prevenir un balance nitrogenado negativo. Al mismo tiempo, la tasa de pérdidas proteicas en recién nacidos prematuros es más elevada; se ha demostrado que, sin ningún aporte de proteína, los recién nacidos pierden aproximadamente 1.5% de proteína total al día, al día 3 han perdido 5%. Para cubrir esta demanda, la placenta aporta más de 2g/kg/día de aminoácidos.<sup>27</sup>

Asimismo, durante los primeros días de vida en recién nacidos prematuros, especialmente en aquellos con peso bajo para la edad gestacional, los aportes proteicos se darán de manera parenteral.<sup>27</sup>

Existen diversas guías a nivel mundial para inicio de aportes en la nutrición parenteral, como, por ejemplo: la guía del Instituto para la excelencia de la salud y el cuidado (NICE) del Reino Unido, marca el inicio de aportes proteicos para recién nacidos prematuros entre 1.5 a 2g/kg/día con progresiones paulatinas para que en el día 4 de vida se alcancen parámetros entre 3 y 4g/kg/día.<sup>28</sup> Por otro lado, en la guía en la guía de la asociación europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas (ESPGHAN), en el apartado de aportes de aminoácidos en nutrición parenteral se recomienda iniciar en las primeras 24h con un mínimo de 1.5g/kg/día y al segundo día, tener al menos de 2.5 a 3.5g/kg/día.<sup>23</sup>

Ambas guías toman en cuenta que el aporte máximo que recomiendan se alcance antes de la primera semana de vida, entre el 2do y 4to día de vida. Estos aportes aseguran una adecuada síntesis de proteína y un balance proteico neto<sup>29</sup>. Así mismo, se debe administrar al menos 60kcal/kg/día de calorías no proteicas<sup>22</sup> ya que se ha demostrado que con estos aportes se asegura una ganancia de proteínas adecuada mientras que el aumento de calorías no proteicas incrementa la ganancia de tejido graso<sup>30</sup>. En metaanálisis de Cochrane<sup>25</sup>, se compararon el aporte temprano y el tardío a 3g/kg/día con 7 ensayos aleatorizados controlados.

Uno no reportó diferencias entre la talla y el perímetro cefálico para el día 10, y 4 más encontraron un balance nitrogenado positivo, niveles altos de urea nitrogenada sérica (BUN) en las primeras 48h, siendo estos observados en recién nacidos a los que les fueron administrados niveles más agresivos de aportes proteicos en las primeras horas de vida, sin que se asocien a acidosis metabólica, hiperamolemia o uremia como se refería en estudios antiguos por Goldman en 1974<sup>31</sup>. En otro estudio<sup>32</sup> hecho por Duffy, se observó que, al aumentar el aporte de energía, se mejora la retención de nitrógeno al incrementar la reutilización de aminoácidos para la síntesis de proteínas, y al administrar proteínas de mejor calidad se logra la retención de más nitrógeno al impedir el catabolismo proteico.<sup>32</sup>

Algunas de las razones por las que se difieren los aportes altos de proteínas son los cambios ácido-base, elevación del nitrógeno ureico y amonio<sup>26</sup>. Sin embargo, se ha encontrado que un aporte proteico temprano tiene como consecuencia una síntesis proteica mayor y una disminución en la proteólisis<sup>40</sup>. Balakrishnan <sup>34</sup>, realizó un estudio aleatorizado con 168 pacientes con peso al nacimiento <1250g separando a los recién nacidos en dos grupos de estudio, al primero se administró 1-2g/kg/día de aminoácidos y con progresiones diarias de 0.5g/kg/día hasta llegar a 4g/kg/día, al segundo se inició en 3-4g/kg/día y se alcanzó siempre el aporte de 4g/kg/día para primer día de vida<sup>34</sup>. Se realizaron ajustes al aporte en aquellos pacientes que tuvieron un BUN elevado (rango de 21-30mmol/L). Se observó que aquellos con mayores aportes tenían un BUN más elevado, sin embargo, para el día 7 la diferencia entre ambos grupos no fue tan significativa,

aunque habrá que tomar en cuenta que, para el séptimo día de vida, ambos grupos de pacientes tenían aportes de 4g/kg/día.<sup>34</sup>

Durante la gestación, la placenta muestra transporte activo de aminoácidos desde las reservas maternas a las fetales. La producción de urea normalmente es elevada cuando hay una alta tasa de oxidación de aminoácidos, se ha comprobado que en los recién nacidos pretérmino la tasa de excreción es de aproximadamente 600mg/kg/día u 80N/kg/día, aproximadamente 1.9g/kg/día de aminoácidos<sup>35</sup>.

Más del 25% del consumo de aminoácidos se ha demostrado que no son parte de la oxidación, un procedimiento en el cual el sustrato se utiliza como fuente de energía. Asociada a las altas tasas de oxidación de aminoácidos, hay una tasa elevada de la producción de urea, la cual se produce en el hígado como resultado de esta, representando una pérdida irreversible de nitrógeno. El feto tiene la capacidad de sintetizar urea desde el primer mes de gestación con una alta actividad enzimática, sobrepasando incluso la tasa de producción de los adultos y, por ende, las concentraciones de nitrógeno ureico sérico (BUN) se encuentran elevadas como se ha podido demostrar en estudios que comparan sangre fetal con sangre materna en muestras tomadas de manera simultánea<sup>36</sup>.

En un estudio realizado por Ridout<sup>37</sup> en pacientes con muy bajo peso (<1000g), el BUN incrementó alrededor de 5mg/dL durante las primeras 72 horas de vida con aportes dentro las primeras 24 horas de vida a 0-3.7kgkgdía<sup>34</sup>, lo que es esperado ya que los aminoácidos son sustratos normales de la oxidación que resulta en amonio, urea y CO<sub>2</sub>. Sin embargo, estos aportes no toman en cuenta algunos factores que pudieran aumentar la tasa del metabolismo de estos pacientes, como el crecimiento en “catch-up”, sepsis y pacientes con enfermedades respiratorias crónicas<sup>37</sup>.

Los pacientes pretérminos requieren de uso de nutrición parenteral durante las primeras semanas de vida, siendo la media de 15.6 días en aquellos <1500g y 20.8 días en <700g<sup>38</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Hospital de la Mujer es un centro de referencia para embarazos de alto riesgo, por tal motivo el índice de prematuridad es alto (21%), tan solo en el 2022 se atendieron 5701 nacimientos de los cuales 21.4% fueron prematuros y de estos el 6.5% fueron menores de 32 semanas, lo cual se traduce en ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de aproximadamente 7 prematuros por mes, los cuales requerirán manejo multidisciplinario para apoyo: ventilatorio, metabólico, seguimiento hemodinámico, entre otros abordajes que se tienen que hacer para su atención lo cual representa un costo elevado así como un alto riesgo de morbimortalidad para estos pacientes. Durante su estancia uno de los factores principales de pronóstico para estos pacientes es el estado nutricional. En esta unidad, el 90.5% de los pacientes menores de 32 semanas nacen con un peso adecuado para la edad de acuerdo con gráficas de Fenton, sin embargo se desconoce su estado nutricional al egreso. De acuerdo con la bibliografía consultada, uno de los puntos clave para la correcta ganancia ponderal y un adecuado estado nutricional en estos pacientes es el aporte proteico dentro de la primera semana de vida. Se han buscado estrategias para evitar la desnutrición extrauterina por medio de indicadores metabólicos, siendo uno de los principales el nitrógeno ureico. Se ha comprobado que especialmente en los prematuros, tiene una fuerte correlación con la oxidación de los aminoácidos. Por lo que por medio de este estudio se busca encontrar la relación del nitrógeno ureico y el aporte de proteínas, así como la relación con el estado nutricional de nuestra población para minimizar los índices de desnutrición y las comorbilidades asociadas. En las unidades de neonatología se ha demostrado que hay una variación importante en cuanto al manejo nutricional de los pacientes, teniendo repercusiones importantes en el peso, crecimiento y estancia intrahospitalaria<sup>35</sup>.

***¿Cuál es la relación entre el aporte parenteral proteico y niveles séricos de nitrógeno ureico en la primera semana de vida en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación?***



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Investigar la relación entre el aporte parenteral proteico y niveles séricos de nitrógeno ureico en la primera semana de vida en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Reportar principales variables demográficas en el grupo de estudio como sexo, peso, edad gestacional y estado nutricional.
2. Investigar los rangos de aportes proteicos parenterales en el primer día de vida, así como el incremento realizado en la primera semana.
3. Investigar la relación entre el aporte proteico en la primera semana de vida y el estado nutricional a los 21 días de vida.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal y homodémico que se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer de Puebla en el periodo comprendido desde el primero de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022.

Se **incluyeron** en el estudio neonatos de menos de 32 semanas de gestación y que requirieron nutrición parenteral. Se **excluyeron** a pacientes con alteraciones congénitas mayores, alteraciones genéticas, pacientes con lesión renal instaurada en la primera semana de vida y pacientes que no requirieron nutrición parenteral total durante la primera semana de vida. Se **eliminaron** a los pacientes que ameritaron traslado a otras unidades médicas o por defunción antes del día 21 de vida. Se consultaron los censos realizados por dirección médica de enero a diciembre de 2022 y se obtuvieron los expedientes en archivo clínico de la unidad de aquellos que cumplieran criterios de inclusión.

Se analizaron **variables demográficas** como peso al nacer, edad gestacional (Capurro o Ballard), sexo (masculino o femenino), estado nutricional al nacer, peso a los 21 días y estado nutricional a los 21 días, aporte de proteínas en las primeras 24 horas (gramos/kilogramo/día) y al día siete de vida, nitrógeno ureico sérico (BUN) a las 72 horas y al día siete de vida (miligramos/decilitro).

Se clasificaron los recién nacidos de acuerdo con su peso al nacer menor de 750g, de 750 a 1000g, de 1001 a 1250g, de 1251g a 1500g. Se clasificaron de acuerdo con rangos de edad gestacional menor de 28 semanas de gestación, entre 28 y 30.6 semanas de gestación y de 31 a 33.6 semanas de gestación. Se clasificaron por estado nutricional al nacer y a los 21 días de vida en peso adecuado para la edad gestacional, peso bajo para la edad gestacional y peso grande para la edad gestacional.

Se realizó un concentrado de los pacientes donde se incluyó nombre, número de expediente, fecha de nacimiento, peso al nacimiento, aportes de proteína del primero al séptimo día de vida, peso al día 21 de vida, nitrógeno ureico a las 72 horas y al séptimo día de vida.

Los datos fueron captados en una hoja del programa Excel y posteriormente analizados en programa SPSS versión 25, donde se utilizó estadística descriptiva paramétrica asumiendo una distribución normal de datos. En variables numéricas se reportaron promedios y desviación estándar, para variables nominales Chi cuadrada, una p igual o menor a 0.05 fue considerada significativa.

Los resultados fueron presentados en gráficas y cuadros.

El presente estudio de investigación siguió los lineamientos éticos establecidos por los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, informe Belmont, Ley General de salud en materia de investigación para la salud y el Reglamento para la investigación en seres humanos capítulo VI (artículo 59 y 60). Se realizó la captura de datos bajo consentimiento informado del familiar, sin exponer nombre ni número de expediente de los pacientes tomados en cuenta para este estudio.

## RESULTADOS

El Hospital de la Mujer de Puebla atendió un total de 5701 recién nacidos del 1º de enero al 31 de diciembre de 2022, 1227 fueron recién nacidos prematuros, con una prevalencia de prematuridad del 21.5%.

Se analizaron 80 expedientes de recién nacidos menores de 32 semanas, **63 formaron parte de este estudio**. Se excluyeron 10 pacientes por defunción, 6 por lesión renal aguda en la primera semana de vida y 1 por no haber requerido nutrición parenteral total en su primera semana. El 58.7% fue de sexo masculino (37/63). (figura 1)

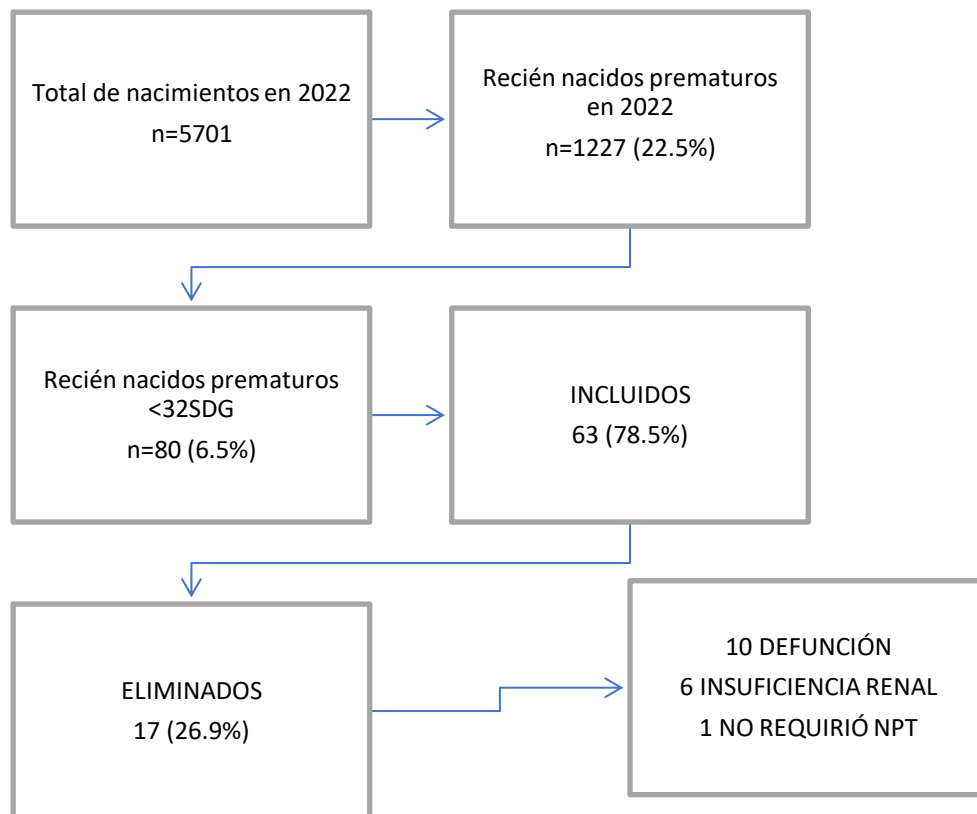


Figura 1. Datos obtenidos por el investigador.

En cuanto al género el 58.7% fue de sexo masculino (37/63). (figura 1). El 12.7% fueron menores de 28 semanas, 79.4% fue de 28 a 30.6 semanas y 7.9% de 31 a 32.6 semanas. De acuerdo al estado nutricional al nacimiento el 90.5% (57/63) tuvo peso adecuado para la edad gestacional .

**Tabla 1**

**Características demográficas**

n=63

<u>Sexo n(%)</u>	
Femenino	26 (41.3%)
Masculino	37 (58.7%)
<u>Peso de recién nacidos (g)</u>	
Media (DE)	1093 ( $\pm$ 199.8)
Mínimo	600
Máximo	1500
<u>Edad gestacional n(%)</u>	
Menores de 28	8 (12.7%)
28 – 30.6	50 (79.4%)
31 – 32.6	5 (7.9%)
<u>Estado nutricional n(%)</u>	
Adecuado para la edad gestacional	57 (90.5%)
Bajo para la edad gestacional	4 (6.3%)
Grande para la edad gestacional	2 (3.2%)

Datos obtenidos por el investigador.

## ANALISIS DE LOS APORTES PROTEICOS EN EL PRIMER DIA VS 7 DIAS

El 82.5% de las nutriciones parenterales iniciaron con un aporte de proteínas de 2 a 3 gramos/kilogramo/día. (Tabla 2)

<b>TABLA 2</b>		n=63	%
Aportes proteicos en primeras 24 horas			
	Menor de 2g/kg/d	10	15.9
	De 2 a 3g/kg/d	52	82.5
	4g/kg/d	1	1.6
	Total	63	100.0

Datos obtenidos por el investigador.

Al séptimo día solo el 4.8% alcanzó aportes de 4 gramos/kilogramo/día. (Tabla 3)

<b>TABLA 3</b>		n=63	%
Aportes proteicos a los 7 días de vida			
	2 a 3g/kg/d	60	95.2
	4g/kg/d	3	4.8
	Total	63	100.0

Datos obtenidos por el investigador.

En la primera semana de vida, en un 20.6% (13/63) no se incrementó el aporte proteico y solo un 3.2% incrementó el aporte de 2 y 2.5g. Las cifras negativas son decrementos en el aporte proteico entre el primer y séptimo día.

<b>TABLA 4</b> Incremento proteico <b>promedio</b> al 7 <sup>o</sup> día	n=63	%
-1.5	1	1.6
-1.0	3	4.8
-.5	5	7.9
-.2	1	1.6
-.1	2	3.2
0	13	20.6
.1	1	1.6
.3	2	3.2
.5	9	14.3
.9	1	1.6
1.0	9	14.3
1.4	1	1.6
1.5	11	17.5
1.6	1	1.6
1.9	1	1.6
2.0	1	1.6
2.5	1	1.6
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100.0</b>

Datos obtenidos por el investigador.

## NIVELES DE BUN A LAS 72 HORAS Y 7º DIA

En las primeras 72 horas, el BUN es normal en un 50.8% (32/63) y 49.8% altos (31/63). (Tabla 5)

<b>TABLA 5</b>		n=63	%
Niveles de BUN a las 24 horas de vida			
	Normal	32	50.8
	Alto	31	49.2
	Total	63	100.0

Datos obtenidos por el investigador.

Para el séptimo día de vida, los niveles de BUN se encuentran elevados en 41.3% (26/63) y el 58.7% (37/63) tuvo niveles de BUN dentro de límites normales, es decir un 7.9% de los que tenían BUN alto bajaron sus niveles (Tabla 6).

<b>TABLA 6</b>		n=63	%
Niveles de BUN al séptimo día de vida			
	Normal	37	58.7
	Alto	26	41.3
	Total	63	100.0

Datos obtenidos por el investigador.

Para el 21º día de vida el 52.4% (33/63) tenía peso bajo para la edad gestacional, comparado con el 6.3% (4/63) con peso bajo al nacimiento. (Tabla 7)

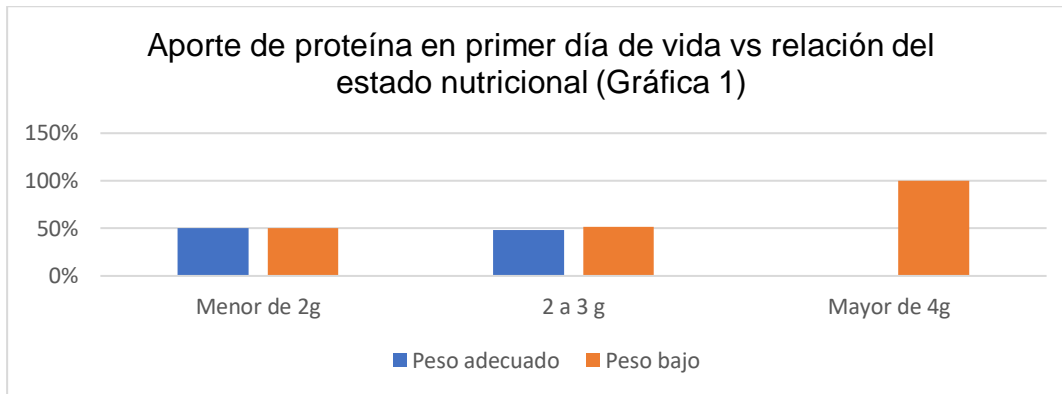
<b>TABLA 7</b>		n=63	%
Estado nutricional para el 21º día de vida			
	Peso adecuado para la edad	30	47.6
	Peso bajo para la edad	33	52.4
	Total	63	100.0

Datos obtenidos por el investigador.



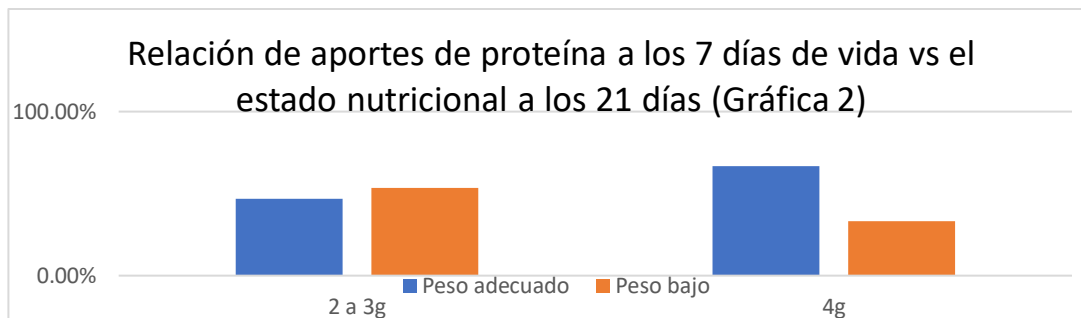
## RELACION ENTRE EL APOORTE PROTEICO Y ESTADO NUTRICIONAL

No se encontró relación entre el aporte proteico inicial (primer día de vida) y el estado nutricional de los recién nacidos a los 21 días ( $p=0.62$ ) (Gráfica 1)



Datos obtenidos por el investigador.

De igual forma no se encontró relación entre el aporte proteico alcanzado al 7º día y el estado nutricional del recién nacido a los 21 días de vida. Sin embargo, hubo menor porcentaje de recién nacidos con peso bajo con aporte proteico de 4g de 33.3% Vs 53.3% con aporte proteico de 2 a 3g, esto sin ser estadísticamente significativo ( $p=0.49$ ) (Gráfica 2)



Datos obtenidos por el investigador.

## RELACIÓN ENTRE APOORTE PROTEICO Y NIVELES SÉRICOS DE NITRÓGENO UREICO

Se encontró relación significativa entre niveles de BUN altos cuando el aporte proteico alcanzó los 4 grs a los 7 días ( $p=0.034$ ) (Tabla 8)

TABLA 8 Relación del aporte de proteína al día 7 de vida vs rangos de BUN al día 7.			Rangos de BUN	
			NORMAL	ALTO
Rangos de aporte de proteína a los 7 días de vida	2 a 3g	n	37	23
		%	61.7%	38.3%
	4g	n	0	3
		%	0.0%	100.0%
Total		n	37	26
		%	58.7%	41.3%

Datos obtenidos por el investigador. Análisis estadístico  $\chi^2$   $p=0.034$

TABLA 3 Aportes proteicos para el 7º día		n=63	%
	2.0	18	28.6
	2.1	1	1.6
	2.3	2	3.2
	2.4	1	1.6
	2.5	12	19.0
	3.0	12	19.0
	3.3	1	1.6
	3.4	1	1.6
	3.5	12	19.0
	4.0	3	4.8
	Total	63	100.0

Datos obtenidos por el investigador.

---

## DISCUSIÓN

Los prematuros tienen reservas limitadas de energía y deben catabolizar las proteínas para poder obtener los aportes de energía adecuada si no son obtenidas de manera parenteral o enteral de manera temprana posterior al nacimiento<sup>38</sup>.

Se calcula que las tasas de almacenamiento proteico en un feto sano son de 2g/kg, por lo que se requieren al menos 3-3.5g/kg para promover su almacenamiento e igualar los aportes transplacentarios.<sup>39</sup>

De acuerdo con la guía del Instituto para la excelencia de la salud y el cuidado (NICE) del Reino Unido, los aportes proteicos en recién nacidos prematuros debe ser entre 1.5 a 2g/kgdía con progresiones paulatinas para que en el día 4 de vida se alcancen parámetros entre 3 y 4g/kgdía.<sup>28</sup> Mientras que en la guía de la asociación europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas (ESPGHAN) se recomienda iniciar en las primeras 24h con un mínimo de 1.5g/kgdía y al segundo día, tener al menos de 2.5 a 3.5g/kgdía.<sup>22</sup>

Comparando los aportes vistos en nuestra población, el 82.5% de los pacientes inician un aporte de acuerdo con las guías internacionales disponibles para el uso de las proteínas, sin embargo, hay un 15.9% de los pacientes que inician a niveles subóptimos por debajo de 2g/kgdía.

La guía de la NICE recomienda que por lo menos al día 4 deberíamos de tener aportes entre 3 a 4g/kgdía y la ESPGHAN alcanzar niveles de al menos 2.5 a 3.5g/kgdía al segundo día. Comparado con nuestro grupo de estudio que, para el final de la primera semana de vida, el 28.6% tuvo 2g/kgdía, el 19% tuvo 2.5g/kgdía, 19% 3g/kgdía y otro 19% 3.5g/kgdía. Si bien el 57% de los pacientes tuvo un aporte adecuado para la primera semana, sigue habiendo un gran número de pacientes a los cuales no se les está proporcionando el mínimo recomendado por las guías internacionales.

En un estudio realizado en pacientes con muy bajo peso (<1000g), el BUN incrementó alrededor de 5mg/dL durante las primeras 72 horas de vida con aportes tempranos (en las primeras 24 horas) a 0-3.7g/kgdía, lo que es esperado ya que los aminoácidos son sustratos normales de la oxidación que resulta en amonio, urea

y CO<sub>2</sub>.<sup>37</sup> Como se mencionó en el estudio de Balakrishnan, no se encontró una diferencia significativa en los niveles de BUN en su población debido a que para el día 7 de vida, todos los pacientes tenían un aporte de 4g/kg día. En nuestro grupo de estudio se encontró relación entre el aporte proteico de 4grs y BUN elevado, sin embargo, el número de muestra es escasa por lo cual se sugiere continuar con más estudios para confirmar dicha relación ( $p=0.034$ )<sup>37</sup>

En el Instituto Nacional de Perinatología de México se realizó un estudio en 2012 con pacientes <1500g y <34SDG en el que analizaron el peso al nacimiento con curvas de Lubchenco encontrando que el 25.7% de sus pacientes tuvo peso adecuado para la edad gestacional<sup>8</sup>.

En nuestra población, el 90.5% (57/63) tuvo peso adecuado para edad gestacional y solo 9.5% tuvo peso bajo al nacimiento. Comparando con el estado nutricional a los 21 días de vida, el 52.4% de los pacientes ya se encuentra con peso bajo.

Estos pacientes están sufriendo deficiencia de crecimiento postnatal iatrogénica<sup>7</sup> por lo que se considera la necesidad de estandarizar los aportes proteicos y realizar estudios prospectivos para evaluar los resultados de tener aportes proteicos altos en nuestra población, así como valorar el uso de marcadores metabólicos para guiar los aportes.

## CONCLUSIONES

- ◇ El **82.5%** de las nutriciones parenterales se iniciaron con aportes proteicos de 2 a 3 grs, lo cual es adecuado como lo marca la guía de la asociación europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas (ESPGHAN) y la guía del Instituto para la excelencia de la salud y el cuidado (NICE) del Reino Unido.
- ◇ Menos del 5% de las NPT alcanza aportes proteicos óptimos a los 7 días de vida.
- ◇ Al analizar la forma en que se incrementaron los aportes proteicos de la NPT en la primera semana, se observó que no existe uniformidad en el criterio para dichos incrementos.
- ◇ Los niveles de BUN fueron adecuados y altos a las 72 horas y a los 7 días, sin embargo, a los 7 días casi un 8% de los RN con BUN alto bajaron sus niveles.
- ◇ Se encontró relación entre niveles de BUN alto cuando se alcanzó un aporte proteico de 4 gramos a los 7 días.
- ◇ El porcentaje de RN con peso bajo se incrementó un 46.1% a los 21 días, lo cual refleja la necesidad de implementar estrategias nutricionales para evitar la desnutrición extrauterina en los recién nacidos prematuros que ingresan a nuestra Unidad.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2017;35(48):6492–500.
2. Badshah S, Mason L, McKelvie K, Payne R, Lisboa PJ. Risk factors for low birthweight in the public-hospitals at Peshawar, NWFP-Pakistan. *BMC Public Health*. 2008;8(1):197.
3. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol*. 2010;51(4):198–207.
4. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Doré CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res*. 2005;57(2):211–5
5. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol*. 2002;29(2):225–44
6. de Salud S. 558. Cada año nacen en México 200 mil bebés prematuros: Secretaría de Salud [Internet]. gob.mx. Citado en febrero de 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/558-cada-ano-nacen-en-mexico-200-mil-bebes-prematuros-secretaria-de-salud?idiom=es>
7. Whitfield JM, Hendrikson H. Prevention of protein deprivation in the extremely low birth weight infant: a nutritional emergency. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* [Internet]. 2006;19(3):229–31.
8. Zamorano-Jiménez CA, Guzmán-Bárceñas J, Héctor A, Baptista-González, Luis A, Perinatología Y. Pérdida de peso corporal y velocidad de crecimiento postnatal en recién nacidos menores de 1, 500 gramos durante su estancia en un hospital de tercer nivel de atención. *Perinatol Reprod Hum* 2012; 26 (3): 187-193
9. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics*. 1997;100(4):640–6.

10. Poindexter BB, Denne SC. Protein needs of the preterm infant. *Neoreviews*. 2003;4(2):e52–9.
11. Michaelsen KF, Skafté L, Badsberg JH, Jørgensen M. Variation in macronutrients in human bank milk: Influencing factors and implications for human milk banking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;11(2):229–39.
12. Simmer K. Aggressive nutrition for preterm infants. Benefits and risks. *Early Hum Dev* 2007;83:631–4.
13. Kennaugh JM, Hay WW Jr. Nutrition of the fetus and newborn. *West J Med* 1987;147:435–48.
14. Cooke R, Embleton N, Rigo J, et al. High protein pre-term infant formula: effect on nutrient balance, metabolic status, and growth. *Pediatr Res* 2006;59:265–70.
15. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol*. 2009;29(7):489–92
16. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270–3.
17. Buxton MA, Perng W, Tellez-Rojo MM, Rodríguez-Carmona Y, Cantoral A, Sánchez BN, et al. Particulate matter exposure, dietary inflammatory index and preterm birth in Mexico city, Mexico. *Environ Res*. 2020;189:109852
18. Soto RE, Ávila EJ, Gutierrez M. Factores de riesgo asociados a bajo peso al nacer. *Archivo Inv Mat Inf* 2010: 117-122
19. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 1985;75(5):976–86.
20. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, et al. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res*. 2008;63(3):308–14
21. Hack M, Breslau N. Very low birth weight infants: effects of brain growth during infancy on intelligence quotient at 3 years of age. *Pediatrics*. 1986;77(2):196–202.

22. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2315–23.
23. Abernethy LJ, Cooke RWI, Foulder-Hughes L. Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res.* 2004;55(5):884–93.
24. Zerbeto AB, Cortelo FM, Filho ÉBC. Association between gestational age and birth weight on the language development of Brazilian children: a systematic review. *J Pediatr (Versão em Port.)* 2015;91(4):326–32
25. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal*
26. Jóźwik M, Jóźwik M, Pietrzycki B, Chojnowski M, Teng C, Jóźwik M, et al. Maternal and fetal blood ammonia concentrations in normal term human pregnancies. *Neonatology.* 2005. 87(1):38–43
27. Polin RA, Fox WW, Abman SH. *Fetal and neonatal physiology: Expert consult - online and print, 2-volume set. 4a ed.* Londres, Inglaterra: W B Saunders; 2011.
28. NICE guideline. Neonatal parenteral nutrition [Internet]. Org.uk. [citado el 15 de noviembre de 2023].
29. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol [Internet].* 2007;31(2):56–60
30. Morgan C, Herwitker S, Badhawi I, Hart A, Tan M, Mayes K, et al. SCAMP: standardised, concentrated, additional macronutrients, parenteral nutrition in very preterm infants: a phase IV randomised, controlled exploratory study of macronutrient intake, growth, and other aspects of neonatal care. *BMC Pediatr.* 2011;11(1):53
31. Goldman HI, Goldman J, Kaufman I, Liebman OB. Late effects of early dietary protein intake on low birth-weight infants. *J Pediatr* 1974;85:764–9



32. Duffy B, Gunn T, Collinge J, Pencharz P. The effect of varying protein quality and energy intake on the nitrogen metabolism of parenterally fed very low birthweight (less than 1600 g) infants. *Pediatr Res.* 1981;15(7):1040–4
33. van den Akker CHP, te Braake FWJ, Wattimena DJL, Voortman G, Schierbeek H, Vermes A, et al. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants. *Pediatr Res.* 2006;59(5):732–5.
34. Balakrishnan M, Jennings A, Przystac L, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes of early, high-dose parenteral amino acid intake in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018; 42:597–606.
35. Jones MD Jr, Gresham EL, Battaglia FC. Urinary flow rates and urea excretion rates in newborn infants. *Biol Neonate.* 1972;21(5):321–9
36. Gresham EL, Simons PS, Battaglia FC. Maternal-fetal urea concentration difference in man: metabolic significance. *J Pediatr.* 1971;79(5):809–11.
37. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol.* 2005;25(2):130–3
38. Balest AL. Preterm Infants [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citado en febrero de 2023].
39. Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M. Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. *Pediatr Res.* 1982;16(2):113–7.
40. Duee P-H. An introduction to fetal physiology. Frederick C. Battaglia, Giacomo Meschia. *Q Rev Biol.* 1988;63(1):88–88 Lemons JA, Adcock 3rd EW, Jones Jr MD, Naughton MA, Meschia G, Battaglia FC. Umbilical uptake of amino-acids in the unstressed fetal lamb. *J Clin Invest* 1976;58(6):1428–34
41. Lemons JA, Adcock 3rd EW, Jones Jr MD, Naughton MA, Meschia G, Battaglia FC. Umbilical uptake of amino acids in the unstressed fetal lamb. *J Clin Invest* 1976;58(6):1428–34

42. Battaglia FC, Meschia G. Fetal nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1988;8(1):43–61
43. Kashyap S, Heird WC. Protein requirements of low birthweight, very low birthweight, and small for gestational age infants. In: Raiha NCR, ed. *Protein Metabolism During Infancy.* New York: Raven Press, 1993:133–51
44. Eaton BM, Yudilevich DL. Uptake and asymmetric efflux of amino acids at maternal and fetal sides of placenta. *Am J Physiol.* 1981;241(3):C106-12
45. Tan MJ, Cooke RWI. Improving head growth in very preterm infants - a randomized controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F337–41
46. Mathes M, Maas C, Bleeker C, Vek J, Bernhard W, Peter A, et al. Effect of increased enteral protein intake on plasma and urinary urea concentrations in preterm infants born at < 32 weeks gestation and < 1500 g birth weight enrolled in a randomized controlled trial – a secondary analysis. *BMC Pediatr.* 2018;18(1)
47. Johnson MJ, Leaf AA, Pearson F, Clark HW, Dimitrov BD, Pope C, et al. Successfully implementing and embedding guidelines to improve the nutrition and growth of preterm infants in neonatal intensive care: a prospective interventional study. *BMJ Open.* 2017;7(12):e017727.
48. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F428-30
49. Johnson JD, Albritton WL, Sunshine P. Hyperammonemia accompanying parenteral nutrition in newborn infants. *J Pediatr* 1972;81:154–61.
50. Polberger S, Raiha NCR, Juvonen P, Moro GE, Minoli I, Warm A. Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. *JPGN* 1999; 29: 332–338.