

CONSIDERACIONES SOBRE EL EQUILIBRIO ACIDO-BASICO EN EL RECIEN NACIDO DE "PESO SUB-NORMAL" SANO Y PATOLOGICO¹

DRES. JESÚS ALVAREZ DE LOS COBOS,^{2,3} EDUARDO JURADO GARCÍA³
ALFONSO ABARGA ARROYO,³ MA. ELENA MORENO RUIZ³

Se estudia el equilibrio ácido-básico de 50 recién nacidos de peso sub-normal, internados en el Departamento de Prematuros del Hospital Infantil de México, tanto en situación de normalidad (sanos) como afectados de situaciones patológicas de tipo respiratorio o diarreico. Los parámetros estudiados fueron pH, CO₂ y [CO₂]_p encontrándose que en el individuo normal hay franca tendencia a la acidosis metabólica con promedios normales que la caracterizan. Al cabo aproximado de 6 semanas de vida extrauterina, las cifras promedio se van encerrando dentro de las normales para otras edades y las grandes oscilaciones que presentan esencialmente disminuyen francamente de intensidad hasta encerrarse dentro de la normalidad de las conocidas. Las desviaciones patológicas son principalmente hacia la acidosis metabólica, respiratoria o mixta, dependiendo del órgano o aparato afectado y llegan a tener cifras difícilmente obtenibles a otras edades en individuos que sobrevivan. Se hacen consideraciones sobre el origen y la fisiopatología de estos fenómenos normales y patológicos y sobre las ventajas de esos conocimientos, tanto para el manejo habitual de estos neonatos en condiciones de normalidad, como de aquellos que presentan desviaciones patológicas de las características descritas. Se comenta la utilidad de las microtécnicas en la clínica y en la investigación. (GAC. MÉD. MÉX, 97: 624, 1967).

Los AJUSTES neonatales que el recién nacido tiene que llevar a cabo tan pronto como sale del claustro materno y cesa la circulación a través del cor-

dón umbilical, ofrecen situaciones que en el producto se traducen en características anatómicas, fisiológicas, bioquímicas y enzimáticas que hacen de este grupo de individuos humanos uno muy peculiar que lo diferencia en varios aspectos importantes del adulto y en ocasiones inclusive del lactante.

Es indudable que solo del conoci-

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado por el doctor Jesús Álvarez de los Cobos el 20 de julio de 1966.

² Académico numerario.

³ Hospital Infantil de México.

miento profundo de estas características se podrán sacar conclusiones de valor para interpretar al neonato en su normalidad y cuando ésta se modifica por agentes o situaciones patológicas, frecuentemente de origen iatrogénico.

A su vez, el recién nacido de peso subnormal, sea o no prematuro presenta, aún en relación al nacido de término, también situaciones peculiares que lo caracterizan.

Una de estas situaciones de ajuste a la vida extrauterina está formada por el especial equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico de estos niños y naturalmente, por sus alteraciones; equilibrio sujeto no solo a los cambios sufridos por el nuevo modo de vida al desconectarse al producto de la placenta, sino por las condiciones de inmadurez anatómica y funcional de sus órganos que se encuentran presentes aún si lo relacionamos con el recién nacido de término y de peso normal.

En comunicaciones anteriores^{1, 2, 3} hemos dado a conocer nuestras experiencias al respecto en el neonatal inmediato con determinaciones en el cordón, en la madre y en el niño, antes e inmediatamente después de iniciada la respiración; asimismo hemos señalado la conducta seguida por el recién nacido sano a término.^{4, 5, 6}

Ahora nos ha parecido conveniente investigar estos fenómenos de ajuste y equilibrio en niños de peso subnormal al nacimiento —la mayor parte de ellos prematuros verdaderos— a partir de su ingreso al Hospital Infantil de México y observar su evolución “nor-

mal” comparándola con la seguida por el recién nacido de característica similar pero afecto de situaciones patológicas, principalmente en lo relativo a procesos que interfieren forzosamente en dicho equilibrio. La mira principal de estos estudios ha sido, que conociendo las características normales y las desviaciones patológicas más frecuentes, podamos manejarlos en ambas condiciones con más elementos y menor inseguridad.

En este trabajo se presentan únicamente los hallazgos relativos al equilibrio acidobásico de este grupo de neonatos con peso de nacimiento inferior a 2.500 g., sin hacer diferenciación por el momento en si este peso fue originado en simple prematuridad o hubo además “dismadurez”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó un total de 50 niños prematuros ingresados al Departamento de Prematuros del Hospital Infantil de México en los años de 1957, 1958 y 1959, todos ellos con peso de nacimiento entre 1 001 y 2 000 g. y edad gestacional de 7 y 8 meses (32 a 36 semanas). La selección fue hecha únicamente de acuerdo a que ingresaron en momento oportuno para iniciar su estudio.

Se dividieron en dos grupos principales: sanos y patológicos. Los primeros fueron aquéllos que tuvieron evolución normal durante todo el tiempo del estudio o cuando menos, que la tuvieron hasta antes de presentar algún trastorno patológico de los ya mencionados; los segundos fueron aqué-

llos que presentaron algún padecimiento que pudiera haber interferido francamente con su equilibrio acidobásico, (estos padecimientos fueron principalmente de tipo respiratorio, cardiovascular o digestivo con diarrea y/o vómitos).

Todos los niños sanos y los patológicos antes de enfermar fueron tratados de manera similar, siguiendo los procedimientos y métodos del Departamento; la alimentación fue a base de leche en polvo semidescremada, iniciada entre las 12 y las 24 hs. de edad y habiéndoseles proporcionado previamente suero glucosado al 5% entre las 6 y las 24 hs. primeras de vida. Las modificaciones efectuadas en los cuadros patológicos fueron de acuerdo con el proceso patológico que se presentó.

Los 50 casos estudiados se subagruparon por peso y por edad gestacional: de 1 001 a 1 500 g. y de 1 501 a 2 000 g. y de 7 y 8 meses de edad gestacional. Para este segundo subgrupo únicamente hubo 46 casos ya que los 4 restantes cayeron fuera de los límites de peso ya señalado.

La toma de las muestras se inició a diferentes edades, según la edad de ingreso y/o al padecimiento presente. De esta manera se pudo iniciar el estudio desde el primer día de edad en 15 de los 50 casos.

En la mayoría el estudio fue seriado longitudinalmente pues solo en 3 de ellos se hicieron menos de dos determinaciones, habiéndose obtenido un promedio de 7.5 determinaciones por caso, en los agrupados por peso y de

9 en los agrupados por edad gestacional (máxima de 15 y mínima de 1). En total se efectuaron alrededor de 375 determinaciones.

Dichas determinaciones se hicieron diariamente hasta los 14 días de edad y después cada semana hasta las primeras 6 de vida. Sin embargo, en este reporte solo se toman en cuenta hasta los 28 días de edad, ya que posteriormente los resultados no presentan diferencias ostensibles con los recién nacidos a término.

Aparte de las determinaciones relacionadas con equilibrio acidobásico para este estudio y que fueron: pH, $[CO_2]_p$, y pCO_2 se determinaron otros parámetros como: electrolitos en plasma (Cl^- , Na^+ y K^+), glucosa, urea, etc. que serán presentados en comunicación aparte.

Todas las tomas se efectuaron de sangre capilar arterializada por punción del talón según el método de Pincus.⁷

Para medir el pH se recurrió al potenciómetro de Beckman modelo "G" con electrodos de "gota" y para los gases al microgasómetro de Kopp-Nattelson. Para la determinación de la cantidad de $[H_2CO_3]_p$ y de $[HCO_3^-]_p$ se utilizó el nomograma de Hasting y Haselback. Para la evaluación clínica de los datos obtenidos, los resultados se vaciaron en el diagrama de Davenport⁸ modificado por Jurado.⁹

Los cuadros patológicos que se presentaron fueron: aquéllos que daban lugar a insuficiencia respiratoria de origen pulmonar o cardiovascular; y los que provocaban desequilibrios hi-

hidroelectrolíticos y/o acidobásico por diarrea.

Entre los primeros, hubo diez con probable membrana hialina pulmonar, cuatro con bronconeumonía, uno con inmadurez pulmonar, dos con lesión de sistema nervioso ventral, uno con cardiopatía congénita; y entre los segundos, catorce con diarrea, deshidratación y acidosis de diferentes tipos. Algunos presentaron tipos mixtos en momentos diferentes o al mismo tiempo.

RESULTADOS

Lo primero que salta a la vista es la presencia, ya asentada en nuestros estudios previos^{1, 2, 3, 10} de grandes oscilaciones de los parámetros, estudiados en el recién nacido de "peso subnormal" sano.

La concentración de H^+ participa de estas características oscilaciones con franca tendencia del promedio hacia el aumento fuera de lo normal para otras edades e inclusive para el recién nacido de término. Esta tendencia, así como las oscilaciones, se presentan mayores conforme el producto es de menor edad extrauterina y se hacen más notorias cuando los casos se agrupan por peso que cuando lo son por edad gestacional, pudiéndose observar que los del grupo de 1 001 a 1 500 g. de peso presentan las oscilaciones más intensas y los niveles son más elevados.

Estos promedios resultan manifiestamente arriba de los normales para otras edades ya que en general son superiores a 4.5×10^{-8} mM/L., lo que da un pH inferior a 7.3.

Observando la evolución, se nota

que llegan a la normalidad para otras edades, después de los 35 primeros días de vida, disminuyendo progresivamente las grandes oscilaciones que marcan una gran desviación estándar en las cifras.

También en lo referente a estas oscilaciones hay diferencias en los grupos. Cuando se observa el agrupamiento por peso se nota que el grupo con peso de 1 001 a 1 500 g. es el que presenta las desviaciones más amplias, sobre todo durante la primera semana de vida.

Respecto al $[CO_2]_p$, las cifras son sistemáticamente más bajas que a otras edades, (promedio de 20 mEq/l) siendo las oscilaciones muy amplias. Llama la atención que en este parámetro, es en el grupo de 8 meses de edad gestacional donde las oscilaciones presentan más amplitud, llegando en ocasiones la primera desviación estándar a ± 7 unidades. Hasta las 35 semanas (límite de este estudio), el $[CO_2]_p$ no ha llegado a sostenerse en niveles conocidos como normales, si bien la tendencia es hacia ello.

La $p\ CO_2$ como es natural, fue la que presentó mayores oscilaciones, con cifras promedio ligeramente inferiores a 37 mmHg., cifra encontrada como normal por nosotros a la altura de la Ciudad de México.^{6, 9} Esta situación se conserva en todos los casos, con predominio en los de bajo peso y poca edad gestacional, hasta la edad de 6 semanas de vida extrauterina.

Todos los parámetros presentados, muestran situaciones similares que caracterizan el equilibrio acidobásico de

estos niños con la ya conocida tendencia a la acidosis, mixta en las primeras horas de la vida y posteriormente metabólica. Ejemplos de ello los tenemos en abundancia, pero es conveniente que para su aplicación clínica no se olvide que es posible que una toma se lleve a cabo precisamente durante la situación de rebote, pudiéndose entonces mostrar al niño en franca alcalosis.

Si nos referimos ahora a los casos patológicos —con padecimientos cardiorrespiratorios, de sistema nervioso central o con diarrea— se puede notar que las desviaciones descritas adquieren mucha mayor importancia, tanto en lo que respecta a oscilaciones como a tendencias.

La concentración de hidrogeniones en plasma es francamente alta en relación a los niños sanos y sus dos desviaciones estándar alcanzan a veces cifras difícilmente toleradas a otras edades, correspondiendo a niveles de pH en ocasiones menores de 7 unidades. La situación a este respecto, cuando no sobreviene la muerte, llega a durar algo más del término de la recuperación clínica.

Situación similar existe respecto a $p\text{CO}_2$ y a $[\text{CO}_2]\text{p}$ desviándose respectivamente según el tipo de desequilibrio —metabólico, respiratorio y mixto— y como es natural caracterizándolo.

Las concentraciones plasmáticas anormales altas de H^+ , patológicas, llegan a cifras de pH en ocasiones extraordinariamente bajas; en la mayoría se encuentra fase fisiopatológica de

compensación con descenso de bicarbonato y de la presión parcial del CO_2 por hiperventilación pulmonar. En otras, es acidosis mixta la que se presenta o bien acidosis de tipo respiratorio cuando hay insuficiencia respiratoria por lesión del pulmón o del sistema nervioso central.

En estos últimos casos las modificaciones del $p\text{CO}_2$ y del $[\text{CO}_2]\text{p}$ son inversas, habiendo llegado en algunos a cifras de 5 mEq/L. de HCO_3^- y de 90 mmHg de $p\text{CO}_2$.

DISCUSIÓN

A la luz de los conocimientos actuales sobre las características del desarrollo anatomofisiológico del recién nacido de peso subnormal —principalmente del prematuro verdadero— no pueden extrañar en lo absoluto los resultados obtenidos en este estudio, ya que comprueban tanto lo reportado por nosotros anteriormente^{1, 2, 11} como lo que han señalado otros autores.^{12, 19} Por otra parte, existen bases anatómicas y fisiológicas que si no en su totalidad, cuando menos en gran parte pueden explicar esta situación tan característica.

Durante la vida intrauterina, el equilibrio acidobásico —que es por el momento lo que nos interesa— es manejado en homeostasis por la madre a través de la placenta, de la misma manera que muchos otros equilibrios de la economía fetal.

Es conocido desde hace tiempo^{20, 30} el marcado aumento de hidrogeniones en el plasma del feto atribuido a la presencia de grandes cantidades de

ácidos orgánicos a su vez producto de un metabolismo particular de los hidratos de carbono, tal vez como consecuencia de su diferente equipo enzimático,^{19, 31, 34} que le dan a la fase glicolítica, anaeróbica de este metabolismo, un predominio superior al habitual para el individuo de otras edades fuera del claustro materno.

Esto, por otra parte, permite tanto al feto como al recién nacido prematuro o de término, cuando menos en el período neonatal inmediato, una mayor defensa para las hipoxemias al necesitar una menor cantidad de oxígeno para su sobrevivencia.^{30, 35, 36}

El patrón acidobásico del niño al momento del nacimiento y en condiciones de absoluta normalidad, presenta tendencia a la acidosis a partir de unos cuantos minutos después de su nacimiento.^{2, 14, 24} La base de esta tendencia es esencialmente metabólica, al parecer por el aumento de ácidos orgánicos (láctico y pirúvico principalmente), pero durante los segundos o minutos que tarda en instalarse la respiración pulmonar, esta situación se complica de inmediato y en forma rápida con acidosis respiratoria o sea, dando lugar a acidosis mixta. Tan pronto como el pulmón empieza a funcionar eficientemente, el factor respiratorio desaparece rápidamente quedando una situación casi exclusiva de acidosis metabólica.

Es conveniente tener en cuenta que el descenso del pH, del $[CO_2]_p$ y las modificaciones de la $p\ CO_2$, que naturalmente caracterizan la tendencia

ya mencionada es situación absolutamente normal para el recién nacido prematuro y que por lo tanto no es totalmente apropiado el hablar de acidosis cual si se tratara de situaciones patológicas, sino que debería hablarse del patrón normal del recién nacido.

La inmadurez del aparato respiratorio en el niño nacido de peso subnormal, principalmente a nivel alveolar, permite que la acidosis respiratoria se encuentre presente por un período de tiempo mayor que en el nacido a término y por otra parte, el diferente equipo de enzimas glicolíticas que en estos pequeños es más manifiesta y duradera trae como consecuencia una tendencia mayor y más prolongada hacia la desviación a la acidosis metabólica.

A mayor abundamiento, desde hace tiempo es perfectamente conocida la inmadurez anatómica y la incapacidad funcional de los riñones del recién nacido para responder a situaciones de emergencia principalmente en el prematuro.¹⁹

Inmadurez que entre otros aspectos tiene el de reabsorber sodio en excesiva cantidad y el mantener un sustrato de escasa cantidad para el manejo del exceso de hidrogeniones.

Todo lo anterior en conjunto nos puede explicar no solo la situación del equilibrio acidobásico de este tipo de neonatos durante el período del postnatal inmediato, sino también la presencia de las grandes oscilaciones —probablemente ocasionadas por rebotes fisiológicos— y la duración, tanto de éstas como de la tendencia a

mayores concentraciones de hidrogeniones, que van disminuyendo progresiva y paulatinamente hasta quedar encerradas en las cifras normales del lactante o del adulto. Muy probablemente: la presencia de mayores cantidades de enzimas necesarias y el paso obligado y progresivo de una mucho mayor proporción de actividad del ciclo de Krebs en el metabolismo hidrocarbonado; la rápida maduración alveolar que tiene lugar en estos neonatos posteriormente al nacimiento; y el mejoramiento paulatino de la función renal, son la causa de que al cabo de las 4 a las 6 semanas de vida extrauterina, este patrón acidobásico disminuya en las características ya mencionadas y se vaya diluyendo poco a poco hasta entrar al patrón normal del individuo humano a otras edades.

No encontramos explicación para el hecho de que los niños de 8 meses de edad gestacional presenten oscilaciones más amplias en la cantidad de CO_2 plasmático y que en cambio los de peso menor de 1 500 g. los presenten en lo que respecta a $[\text{H}^+]$ p. Esto último sería lo esperado, ya que se trata seguramente de niños más inmaduros en general, que los de peso mayor. Tal vez en el caso de 8 meses la causa sea simplemente el escaso número de casos estudiados al respecto lo que origine el fenómeno.

Ya en otros parámetros³⁴ hemos encontrado situaciones en las que, sin explicación aceptable, se notan diferencias al parecer ilógicas, entre los niños de 8 meses de edad gestacional y los de 7 ó 9. Por ejemplo, repeti-

damente hemos encontrado que el manejo de los pigmentos biliares no conjugados, es menos eficiente entre los productos de edad gestacional de 8 meses, que entre los de 6. Nuestros estudios se están encaminando al encuentro de la causa de este singular problema.

Algunas modificaciones se pueden presentar por motivos francamente iatrogénicos. Así lo hemos encontrado por ejemplo, con el uso sistemático de las leches aciduladas en la alimentación del recién nacido prematuro sano o enfermo, la que provoca un mayor descenso del pH en el niño sano y facilita el desequilibrio acidótico en el enfermo de procesos diarreicos.^{10, 37}

Consideramos de importancia vital el conocer estas peculiaridades neonatales, no solo para que en conjunto con otras muchas íntimamente correlacionadas, podamos interpretar el comportamiento normal de estos niños, evitando así medidas terapéuticas o pseudoterapéuticas cuyo único resultado pueden ser trastornos patológicos de origen iatrogénico, sino también, para poder conocer las desviaciones patológicas que tan frecuentemente se presentan en estos niños. Los datos obtenidos dentro de la evolución patológica de los procesos de esta índole que en este trabajo hemos mencionado, nos van a permitir mejores conocimientos para el diagnóstico precoz y certero de estas desviaciones patológicas y un mayor acúmulo de conocimientos para manejarlos de manera más efectiva y satisfactoria.

Si bien no se han obtenido en este

trabajo cuadros de desequilibrio ácido-básico en la totalidad de los padecimientos que estos pequeños pueden presentar, si se ha hecho en aquéllos que en abrumadora mayoría forman la patología habitual de ellos: problemas de insuficiencia respiratoria de origen pulmonar o neurológico y problemas de diarrea, infecciosa o no, cuyas consecuencias son deshidrataciones rápidas e intensas que en la inmensa mayoría de las ocasiones se acompañan de desequilibrio acidobásico hacia la acidosis y con una frecuencia relativa, también de insuficiencia renal aguda.

En los casos que se han utilizado para ejemplificar estas situaciones patológicas se puede observar la presencia de acidosis metabólica, cuya compensación fisiopatológica se efectúa principalmente a expensas de la respiración pulmonar; de acidosis mixtas en las cuales existen simultáneamente un factor metabólico y respiratorio, este último ocasionado por inmadurez pulmonar, síndrome de membranas hialina pulmonar, procesos bronconeumónicos, o procesos hemorrágicos broncopulmonares, y en ocasiones, factor neurológico; y también de acidosis de franco predominio respiratorio, a veces con exclusividad.

Clínicamente estos procesos patológicos pueden ser descubiertos fácilmente con la ayuda de los métodos de laboratorio que en este trabajo se han utilizado, siendo considerable el beneficio que se obtiene al poder implantar medidas terapéuticas correctas y con muchas probabilidades de eficacia.

A este respecto nos parece muy útil hacer énfasis en las ventajas de la utilización de los micrométodos en el manejo clínico del recién nacido, —proyectados también a individuos de cualquier otra edad— que nos permiten el estudio seriado de una serie de datos normales y patológicos a expensas del mínimo de daño y de molestias para el sujeto. Nunca será suficientemente valorizada la posibilidad de que en una pequenísima cantidad de sangre, puedan obtenerse toda una serie de datos útiles y de que a través de una mínima lesión cutánea se pueda proseguir un estudio seriado de dichos datos, de manera que la evaluación clínica corra al parejo de la evaluación por el laboratorio. Los argumentos frecuentemente utilizados sobre costo del equipo o el que habla de una mayor posibilidad de errores por la microtécnica o de cifras diferentes a las conocidas para las macrotécnicas, quedan desvirtuados fácilmente, ya que el costo del montaje de un laboratorio de este tipo, requiere de modificaciones mínimas sobre todo si simplemente se trata de acondicionar un laboratorio normal. La posibilidad de errores se elimina fácilmente utilizando personal meticuloso y conciente; y el conocimiento de las constantes habituales por estos métodos elimina el impedimento mencionado al final.

CONCLUSIONES

1. El equilibrio ácido-básico del recién nacido de peso sub-normal conserva la peculiaridad conocida al naci-

miento, de una tendencia fisiológica, normal, hacia la acidosis metabólica.

2. El equilibrio ácido-básico en este tipo de neonatos se caracteriza por una mayor concentración de hidrogeniones, una menor cantidad de CO_2 plasmático y una menor presión parcial de bióxido de carbono; todo lo anterior con grandes oscilaciones en sentido contrario, que dan como resultado una gran desviación estándar de las cifras obtenidas como normales.

3. La inclusión de todas estas cifras dentro de los niveles conocidos como normales para otras edades es progresiva, paulatina y lenta, llegando a ello por lo general después de la 6a. semana de vida extrauterina.

4. Las desviaciones patológicas se caracterizan por un aumento del fenómeno tanto en las cifras promedio como en las desviaciones estándar. El tipo de desviación más frecuente, por no decir exclusiva, es la acidosis, sea metabólica, respiratoria o mixta.

5. Se considera de gran utilidad los datos obtenidos para el manejo y conocimiento, tanto del recién nacido de peso ub-normal sano, como del que presenta desviaciones patológicas que interfieren con la homeostasis ácido-básica.

REFERENCIAS

1. Alvarez de los Cobos, J.; Jurado García, E.; Sagaón, R. J. y León, V. E.: *Respiratory problems of the premature infant. Acid-base adjustments. a) Normal capillary plasma values of CO_2 total content and pH, from birth to the seventieth day of life*. Ann. Pediatr. Fenn. 3, fasc. 2, 1957.
2. Alvarez de los Cobos, J.; Jurado García, E.; Sagaón, R. J. y León, V. E.:

- Problemas respiratorios en el niño prematuro. III. Ajuste ácido-básico. a) Valores del contenido de CO_2 total y del pH en el plasma capilar de prematuros sanos, del nacimiento al septuagésimo día de vida*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.). XV: 4: 519-527, 1958.
3. Alvarez de los Cobos, J.: *La bioquímica del sufrimiento fetal en distintos estados de distocia*. Libro del Centenario de la Academia Nacional de Medicina. Tomo I, 1964.
 4. Alvarez de los Cobos, J.; Jurado García, E.; Sagaón, R. J.; León, V. E. y Hernández, G.: *El equilibrio ácido-básico en el período neonatal de los nacidos a término*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) XXII: 275, 1965.
 5. Méndez, N. C.: *Contribución al estudio del equilibrio ácido-básico del recién nacido a término*. Tesis recepcional. Fac. Nacional de Medicina. U.N.A.M., 1958.
 6. Souto Yáñez, E.: *Contribución al estudio del equilibrio ácido-básico en los habitantes de la ciudad de México. Evolución del patrón ácido-básico al estado de salud, del nacimiento a la edad adulta, en especímenes de sangre capilar*. Tesis recepcional. Fac. de Ciencias Químicas. U.N.A.M., 1960.
 7. Pincus, J. B.: *A study of plasma values of sodium, potassium, chloride, carbon dioxide tension, sugar, urea, protein, base-binding power, pH and hematocrit in premature on the first day of life*. Pediatrics, 18: 39, 1956.
 8. Davenport, H. W.: *The A.B.C. of acid-base chemistry*. 4th. edition. The University of Chicago Press. p. 37, 1938.
 9. Jurado García, E.; Alvarez de los Cobos, J.; Souto Yáñez, E.: *Contribución al estudio del equilibrio ácido-básico en los habitantes de la ciudad de México*. Bol. Méd. Hosp. Inf. (Méx.), XX, 563-676, 1963.
 10. Alvarez de los Cobos, J.; Jurado García, E.; Sagaón, R. J.; León V. E., y Cárdenas, O., J.: *Alimentación del prematuro. El uso de la leche acidificada*. Bol. Méd. Hosp. Inf. (Méx.), XXII, 537, 1965.
 11. Chávez, H.F.: *Equilibrio ácido-básico del recién nacido procedente de madre analgesada*. Tesis Recepcional. Fac. Nacional de Medicina. U.N.A.M., 1962.
 12. Branning, W.S.: *Acid-base balance of premature infants*. J. Clin. Invest. 21: 101, 1942.

13. Bruch, H., y McCune, D.J.: *Involution of adrenal glands in newly born infants*. Am. J. Dis. Child. 52: 863. 1936.
14. Cook, C.D.; J. M. Sutherland; S. Segal; J. Mead; McIlroy y Smith, C.: *Studies of respiratory physiology in the newborn infant. III. Measurements of mechanics of respiration*.
15. Graham, B.D.; Wilson, J.L.; Taso, M. U.; Baumann, M.L., y Brown, S.: *Development of neonatal electrolyte homeostasis*. Pediatrics, 8: 68, 1951.
16. Hoag, L.A. y Kiser, W.H. Jr.: *Acid-base equilibrium of newborn infants: normal standrs*. Am. J. Dis. Child 41: 1054, 1931.
17. Overman, R.R., Etteldorf, N. J., Bass, A.C., y Horn, G.B.: *Plasma and erythrocyte chemistry of the normal infant from birth to two years of age*. Pediatrics, 7: 565, 1951.
18. Reardon, H.S., Graham, B.D., Wilson, J.L., Baumann, M.L. Tsao, M.U., y Murayama, M.: *Studie of acid base equilibrium in premature infants*. Pediatrics, 6: 753, 1950.
19. Smith, C.A.: *The physiology of the newborn infant*. 3a. Ed. Springfield. Charles C. Thomas, p. 349, 1959.
20. Bell, B.: *The metabolism and acidity of the foetal tissues and fluid*. Britt. M.J., 1: 126, 1928.
21. Kaiser, I.H.: *Hydrogen ion concentration of human fetal blood in utero at term*. Science, 118: 29, 1953.
22. Marples, E., y Lippard, W.: *Acid-base balance of newborn infants. II. Consideration of low alkaline reserve of normal new-born infants*. Am. J. Dis. Child. 44: 31, 1932.
23. Rähä, N.C.R.: *Organic acids in fetal blood and amniotic fluid*. Pediatrics, 32: 1025, 1963.
24. Reardon, H.S., Baumann, M.L., y Haddad, E.J.: *Chemical stimuli of respiration in the early neonatal period*. J. Pediat. 57: 151, 1960.
25. De los Cobos, V. L.: *Manejo hidro-electrolítico de las diarreas en el niño prematuro*. Tesis de Internado. Curso Universitario de Especialización en Pediatría. Hosp. Inf. de México. U.N. A.M., 1963.
26. De los Cobos, V. L.: *Contribución al estudio de la acidosis metabólica del recién nacido prematuro*. Niveles de ácido láctico en sangre y acción de la cocarboxilasa sobre ellos. Tesis recepcional, Fac. Nacional de Medicina, U.N.A.M., 1960.
27. Eastman, N.J., y McLane, C.M.: *The lactic acid content of umbilical cord blood under various conditions*. Bull. Johns Hopkins Hop. 48: 261, 1931.
28. González, R.F., y Gardner, L. I.: *Concentration of pyruvic acid in the blood of the newborn infant*. Pediatrics, 19: 844, 1957.
29. Hendricks, C.H.: *Studies on lactic acid metabolism in pregnancy and labor*. Am. J. Obst. & Gynec. 73: 492, 1957.
30. Wang, C.S.C.; Levison, H.; Donald, M., Mairhead, R. Wesley Boston y Smith, C.A.: *Relationship of blood lactate to acidosis and hypoxia in respiratory distress syndrome*. J. Pediatrics, 63: 732, 1963.
31. Alvarez de los Cobos, J.: *El niño prematuro*. México. Edic. Méd. Hosp. Inf., 1956.
32. Burch, H. B.: *Biochemical changes in the perinatal rat liver*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 111: 176, 1963.
33. Conde, P.O.M.: *Niveles de ácido-láctico y pirúvico en la sangre capilar del niño prematuro durante la etapa neonatal*. Tesis recepcional. Fac. de Ciencias Químicas. Universidad de Yucatán, Mérida, 1961.
34. Jurado-García, E.; Alvarez de los Cobos, J.; Castro Abitia, H.; Ortiz, F.; Méndez, N. C. y Cárdenas, O., J.: *Studies on Bilirubinemia in the Neonatal Period. II. Capillary blood values in the "apparently healthy" premature infant from birth to the seventh week of life*. Bol. Méd. Hosp. Inf. (Méx.) Edic. en inglés. 2: 289, 1961.
35. Vilee, C.A., y Kimmelstiel, R.: *Effects of anoxia on intermediary metabolism in fetal tissues*. Etúd Neonatal, 4: 3, 1955.
36. Wilson, J.L.: *Anaerobic metabolism in the newborn infant. I. On the resistance of the fetus and newborn to oxygen lack*. Pediatrics, 1: 581, 1948.