

Perfil bioquímico y valores de referencia en sangre del cordón umbilical

Biochemical profile and reference values in umbilical cord blood

Perfil bioquímico e os valores de referência no sangue do cordão umbilical

- Leticia Bequer Mendoza^{1a}, Tahiry Gómez Hernández^{2a}, Lutgarda Pérez de Alejo^{3b}, Angel Mollineda Trujillo^{4c}, Lay Salazar Torres^{5a}, Vicente Hernández Moreno^{6a}

¹ Master en Bioquímica General.

² Master en Química Orgánica.

³ Doctora Especialista en Laboratorio Clínico.

⁴ Técnico en Análisis Químico.

⁵ Doctora Especialista en Inmunología.

⁶ Doctor Especialista en Inmunología.

^a Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Carretera Acueducto y Circunvalación. Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

^b Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Calle Hospital entre Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

^c Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas.

Resumen

Cumpliendo con el propósito fundamental de la medicina de laboratorio que es aportar al especialista información que le sea de utilidad en el proceso de decisión médica, el objetivo del trabajo fue establecer el perfil bioquímico de recién nacidos sanos de Villa Clara a través de la cuantificación de indicadores en sangre del cordón umbilical y estimar, preliminarmente, en dichos analitos sus valores de referencia para esta población. Se utilizó como muestra el suero obtenido de la sangre del cordón umbilical de 80 recién nacidos sanos (40 de sexo femenino y 40 de sexo masculino) que cumplieron los criterios de inclusión establecidos para este estudio. Se cuantificaron parámetros de química clínica (urea, creatinina, alaninamino transferasa, aspartatoamino transferasa, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa, colesterol, triglicéridos y VLDL), inmunológicos (inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA, y las proteínas C₃ y C₄ del sistema del complemento) y de minerales (hierro, cobre, cinc sodio, potasio, magnesio y calcio). Finalmente se establecieron los valores de referencia para cada parámetro, tomando el intervalo interpercentil correspondiente al intervalo central (95%) delimitado por los percentiles 2,5 y 97,5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dependencia del sexo del recién nacido en ningún analito. Con los valores encontrados de los indicadores estudiados se obtuvo la caracterización bioquímica de neonatos en Villa Clara. Este conocimiento es un instrumento que puede permitir acceder a un rápido diagnóstico de numerosas afecciones pues, probablemente la alteración de cierto indicador comparada con su valor normal en la sangre del cordón sirva de biomarcador para detectar de forma temprana determinada enfermedad o riesgo de padecer la misma.

Palabras clave: recién nacidos * sangre del cordón umbilical * intervalos de referencia * parámetros bioquímicos * parámetros inmunológicos * macrominerales * microminerales

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstracts Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)

ISSN 1851-6114 (En línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Summary

Taking into account the fundamental purpose of laboratory medicine, which is to provide the specialist with information that will be useful in the process of medical decision, it has been decided to establish the biochemical profile of healthy newborns of Villa Clara through the quantification of indicators in cord blood and the preliminary estimate of their reference values for our population. Sera samples were used, obtained from umbilical cord blood of 80 healthy newborns (40 females and 40 males) who met the inclusion criteria for this study. Were quantified clinical chemistry parameters (urea, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, cholesterol, triglycerides and VLDL). Immunological parameters (immunoglobulins IgM, IgG and IgA, and C₃ and C₄ proteins of the complement system) and minerals (iron, copper, zinc, potassium, magnesium and calcium) were quantified. Finally reference values for each parameter were established, taking the interval corresponding to the interpercentil center (95%) interval delimited by the 2.5 and 97.5 percentiles. No statistically significant differences were found depending on the sex of the newborn in any analyte. With the values found for the indicators studied, biochemical characterization of infants in Villa Clara was obtained. This knowledge is a tool that can enable access to rapid diagnosis of many diseases. Probably some indicator change in its value in relation to normal umbilical cord blood can serve as a biomarker for early detection of specific disease or risk.

Key words: newborns * umbilical cord blood * reference ranges * biochemical profile * immunological parameters * macro minerals * trace minerals

Resumo

Levando em consideração o propósito fundamental da medicina laboratorial, que é proporcionar a informação especializada ao especialista, a qual será útil no processo de decisão médica, se decidiu estabelecer o perfil bioquímico de recém-nascidos saudáveis de Villa Clara, através da quantificação de indicadores de sangue do cordão umbilical e a estimativa preliminar de seus valores de referência para esta população. Foi utilizado como amostra o soro obtido do sangue do cordão umbilical de 80 recém-nascidos saudáveis (40 de sexo masculino e 40 de sexo feminino) que preencheram os critérios de inclusão para este estudo. Foram quantificados parâmetros de química clínica (urea, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina total, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, colesterol, triglicérides e VLDL) imunológicos (imunoglobulinas IgM, IgG e IgA, e as proteínas C₃ e C₄ do sistema do complemento) e de minerais (ferro, cobre, zinco, sódio, potássio, magnésio e cálcio). Finalmente foram estabelecidos os valores de referência para cada parâmetro, tomando o intervalo entre percentil correspondente ao intervalo central (95%) delimitado pelos percentis 2,5 e 97,5. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em função do sexo do recém-nascido em qualquer analito. Com os valores encontrados dos indicadores estudados foi obtida a caracterização bioquímica de neonatos em Villa Clara. Este conhecimento é uma ferramenta que pode permitir o acesso a um diagnóstico rápido de inúmeras doenças, provavelmente a alteração de certo indicador comparada com seu valor normal no sangue do cordão umbilical sirva como um biomarcador para a detecção precoce de uma doença específica ou o risco de sofrer essa doença.

Palavras-chave: recém-nascidos * sangue do cordão umbilical * intervalos de referência * parâmetros bioquímicos * parâmetros imunológicos * macrominerais * microminerais

Introducción

La práctica de la medicina de laboratorio clínico implica notables retos cuando de la atención neonatológica se trata. Los recién nacidos tienen particularidades únicas en cuanto a frecuencia de enfermedades, recolección de muestras y realización e interpretación de las pruebas. Estos pacientes requieren de extensos estudios de laboratorio teniendo en cuenta el desarrollo del embarazo y parto, la edad gestacional, el peso al nacer y las complicaciones perinatales, pues el fin de dichas pruebas es guiar al especialista en la toma de importantes decisiones clínicas en la atención.

En los últimos 30 años, con el desarrollo e implementación de nuevas tecnologías en los laboratorios de diagnóstico clínico, han surgido numerosos indicadores que, aún con variabilidad en la especificidad y sensibilidad clínica, consiguen día a día un impacto positivo en la reducción de las tasas de morbimortalidad en este importante grupo etario. Un adecuado y oportuno diagnóstico prenatal o postnatal evita complicaciones neonatales y durante los primeros años de vida, incluso podría impedir el desarrollo de discapacidades importantes en etapas posteriores.

Para que el personal médico haga un uso adecuado de las pruebas de laboratorio es necesario que los resul-

tados sean precisos y confiables y que además existan y tengan conocimiento de valores de referencia ajustados a su población. En consecuencia, las organizaciones de acreditación de laboratorios clínicos y agencias de licencias requieren que cada laboratorio verifique o establezca los intervalos de referencia para cada método pero proporcionarlos requiere criterios adecuados de selección de las personas de referencia, condiciones definidas para la toma de muestras y análisis, selección del método para determinar los límites de referencia y validación del intervalo de referencia (1). Todo lo anterior hace que en la realidad, debido a las dificultades económicas y prácticas, no en todos los laboratorios se lleve a cabo la producción de valores de referencia.

En la actualidad se defiende la idea de la armonización de los laboratorios clínicos que no es más que la intercambiabilidad mundial de los valores medidos en los mismos. Aunque se pretende que ese sea el futuro, hay un largo y difícil camino que transitar, sobre todo en los países en vías de desarrollo. En función de avanzar en este sentido se recomienda que los laboratorios clínicos colaboren en la producción multicéntrica de valores de referencia (2) (3).

Para ello, y cumpliendo con el propósito fundamental de la medicina de laboratorio que es aportar al especialista información que le sea de utilidad en el proceso de decisión médica, se propuso en este trabajo establecer el perfil bioquímico de recién nacidos sanos de Villa Clara a través de la cuantificación de indicadores en sangre del cordón umbilical y estimar, preliminarmente, en dichos analitos sus valores de referencia para esta población.

Materiales y Métodos

Se realizó una investigación como parte del Programa Ramal Científico-Técnico *Atención Integral a la Mujer y al Niño*, para establecer los niveles de varios parámetros bioquímicos en sangre del cordón umbilical de recién nacidos sanos en Villa Clara. El estudio fue realizado mediante un muestreo directo (recomendado por la IFCC) (1) en un período de un año e incluyó 80 recién nacidos de ambos sexos provenientes del Hospital Universitario Gineco-Obstétrico "Mariana Grajales".

La investigación fue desarrollada en la Unidad de Investigaciones Biomédicas perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, en conjunto con el Laboratorio Clínico del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro" de Santa Clara y la Universidad Central de las Villas.

El trabajo fue diseñado teniendo en cuenta las normas éticas para la investigación científica en muestras de origen humano, y considerando las particularidades de las investigaciones en sangre del cordón umbilical (4); el protocolo y consentimiento informado para el estudio fueron aceptados por el Comité de Ética de la

Institución. Para la aprobación y consentimiento por parte de las madres se les proporcionó información sobre los objetivos del estudio y su importancia.

Se utilizó como muestra el suero obtenido de la sangre del cordón umbilical de 80 recién nacidos sanos (40 de sexo femenino y 40 de sexo masculino) que cumplieron los criterios de inclusión establecidos para este estudio. Los neonatos debían tener examen físico normal, no provenir de partos múltiples, ser producto de embarazos entre 37 y 42 semanas de gestación, y un peso entre 2500 y 4000 gramos al momento del nacimiento. Asimismo se excluyeron hijos de madres con factores de riesgo de posible enfermedad perinatal, seropositivas al VIH o hepatitis B, o que tuvieran hábitos tóxicos.

Las muestras de suero fueron obtenidas de sangre del cordón umbilical recogidas tras el parto en tubo seco, mediante el drenaje por gravedad, cuando la placenta estaba aún dentro del útero. Se tomaron las medidas necesarias para la asepsia y desinfección del cordón así como para la manipulación correcta del mismo. Se desecharon las muestras en las que se comprobó la presencia de algunas interferencias como ictericia, turbidez, lipemia y hemólisis.

A cada muestra se le realizaron determinaciones de química clínica, parámetros inmunológicos y de minerales (macro y micro elementos). Los parámetros de química sanguínea se cuantificaron en el Analizador de Química Clínica, modelo Hitachi 902 (Roche, Hamburgo, Alemania) del Laboratorio Clínico del Hospital "Arnaldo Milián Castro" con reactivos de calidad analítica procedentes de la firma cubana HELFA Diagnósticos. Estos fueron: urea, creatinina, alanina amino transferasa (TGP), aspartato amino transferasa (TGO), bilirrubina total (BT), fosfatasa alcalina (FAL), gamma-glutamilttransferasa (GGT), colesterol, triglicéridos y VLDL. En ese mismo equipo, pero con reactivos de la firma Futura SystemS.r.l.-ITALY, se determinaron, utilizando un método turbidimétrico cuantitativo, las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA, y las proteínas C₃ y C₄ del sistema del complemento. Se cuantificaron los microminerales hierro (Fe), cobre (Cu) y cinc (Zn), y los macrominerales sodio (Na), potasio (K), magnesio (Mg) y calcio (Ca) a través del método espectrofotométrico de absorción atómica de llama, en un equipo Pye Unicam modelo SP9 (Philips, Cambridge, Inglaterra) y empleando lámparas de cátodo hueco específicas para cada mineral. Las mediciones se realizaron a las longitudes de onda Fe: 248,3 nm, Cu: 324,8 nm, Na: 589,0 nm, K: 766,5 nm, Ca: 422,7 nm y Mg: 285,3 nm.

En el análisis estadístico de los resultados según las características de la distribución se llevaron a cabo pruebas no paramétricas (Prueba de Mann-Whitney) en cada variable para comparar los resultados en cuanto al sexo de los recién nacidos. Se trabajó con una significación del 95%. Finalmente se establecieron los valores de referencia para cada parámetro, tomando el intervalo interpercentil correspondiente al intervalo central (95%)

delimitado por los percentiles 2,5 y 97,5. Este cálculo es comúnmente usado y recomendado por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) (1).

Resultados

La edad de las madres de los recién nacidos estudiados presentó una media de 26,25 años (D.E. 5,76) mientras que la edad gestacional promedió 39,61 semanas (D.E. 1,13). El peso al nacer de todos los neonatos fue adecuado para la edad gestacional (3357,95 g; D.E. 451,86) cumpliendo lo establecido en los criterios de inclusión del estudio.

En todas las determinaciones realizadas primeramente se estudió el comportamiento de los niveles séricos de los parámetros según el sexo de los recién nacidos. Como resultado se obtuvo que ninguno presentó diferencias significativas entre los sexos ($p > 0,05$) acorde a la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, por lo que se consideró la muestra como única, sin distinción de género, a fin de establecer los intervalos de referencia para cada parámetro bioquímico estudiado en esta población pediátrica de Villa Clara. Los estadísticos e intervalos de referencia que describen los niveles de los indicadores bioquímicos en la muestra se presentan en las tablas I, II y III.

Tabla I. Estadísticos descriptivos e intervalos de referencia de los parámetros de química sanguínea en recién nacidos sanos.

Parámetros de química sanguínea	Media	D.E.	Intervalo de referencia	
			Mínimo	Máximo
Urea (mmol/L)	4,007	0,9056	2,015	5,455
Creatinina (μ mol/L)	57,467	14,5362	24,650	95,750
TGP (U/L)	9,577	6,3495	0,475	28,700
TGO (U/L)	41,860	20,5742	3,355	89,205
Bilirrubina Total (μ mol/L)	72,050	37,8052	20,862	148,375
Fosfatasa Alcalina (U/L)	193,886	64,4184	97,375	421,875
GGT (U/L)	61,486	30,9087	12,128	176,122
Colesterol (mmol/L)	1,438	0,5659	0,596	2,968
Triglicéridos (mmol/L)	0,377	0,2044	0,073	0,975
VLDL (mmol/L)	0,171	0,0932	0,315	0,447

Tabla II. Estadísticos descriptivos e intervalos de referencia de los parámetros inmunológicos en recién nacidos sanos.

Parámetros inmunológicos	Media	D.E.	Intervalo de referencia	
			Mínimo	Máximo
IgM (g/L)	0,155	0,087	0,040	0,340
IgG (g/L)	10,656	1,716	7,263	13,438
IgA (g/L)	0,051	0,028	0,000	0,080
C ₃ (g/L)	0,887	0,204	0,499	1,502
C ₄ (g/L)	0,127	0,048	0,030	0,219

Tabla III. Estadísticos descriptivos de los micro y macro minerales en recién nacidos sanos.

	Minerales	Media	D.E.	Intervalo de referencia	
				Mínimo	Máximo
Micro	Hierro (μ mol/L)	22,015	7,018	10,214	36,127
	Cobre (μ mol/L)	11,529	4,168	6,212	21,430
	Cinc (μ mol/L)	17,723	2,973	11,149	24,089
Macro	Sodio (mmol/L)	128,729	10,500	102,600	150,400
	Potasio (mmol/L)	6,377	1,842	3,245	9,695
	Calcio (mmol/L)	1,959	0,402	1,085	2,720
	Magnesio (mmol/L)	0,877	0,142	0,450	1,150

Discusión y Conclusiones

La caracterización bioquímica del recién nacido sano y su conocimiento por parte del personal de atención neonatológica es fundamental para la toma de decisiones acertadas en el diagnóstico y seguimiento de niños que nacen con insuficiencia ponderal y/o determinadas patologías que conllevan tratamientos precisos que garanticen su adecuada adaptación a la vida extrauterina y prevengan daños futuros.

No abundan en la literatura referencias de analitos del día del nacimiento, particularmente en sangre del cordón umbilical. Esta muestra sanguínea tiene características que difieren incluso de la propia sangre del neonato (4)(5), de ahí la importancia de su estudio en diferentes poblaciones. Es un error establecer comparaciones con intervalos de referencia determinados varios días después del nacimiento pues fisiológicamente ocurren numerosos cambios que modifican los resultados. En la búsqueda de valores obtenidos en otros laboratorios para sangre del cordón se encontró una investigación realizada por Gozzo *et al.* (6) en fetos sanos a los que se les practicó alguna intervención intrauterina. Aunque las mediciones fueron hechas en distintos momentos de la edad gestacional estos valores descritos pueden resultar, según sus criterios de inclusión y exclusión, un punto de comparación con este trabajo, pero siempre teniendo en cuenta que pueden existir diferencias dadas por el tiempo de embarazo.

Los parámetros estudiados de química clínica se dividieron en perfil renal, hepático y lipídico. En los indicadores renales los intervalos obtenidos en esta investigación son más amplios, con valores máximos superiores a los referidos en el artículo antes mencionado (6). La urea no es comúnmente empleada como marcador de referencia para el daño renal en el recién nacido y con respecto a la creatinina, aunque es uno de los índices renales más usado en la clínica, se debe tener en cuenta que su valor en los primeros días de vida evidencia la creatinina de la madre y no la verdadera función renal del neonato (7).

En el perfil hepático y lipídico los rangos reportados en la literatura en sangre del cordón son menores que los encontrados en los recién nacidos que conforman este estudio (6). Entre las principales aplicaciones de estos indicadores en la atención neonatológica están los trastornos hepáticos, que incluyen tanto defectos hereditarios como metabólicos del hígado (8) y el seguimiento nutricional necesario cuando el paciente es alimentado por vía parenteral (9).

Respecto a los parámetros inmunológicos es conocido que pueden variar con la mayor o menor madurez del neonato y la presencia o ausencia de infección intrauterina (10). Existen numerosos reportes de estudios inmunológicos en sangre del cordón umbilical de niños sanos nacidos a término.

En el presente trabajo se obtuvieron valores mínimos de IgM e IgA como era esperado según la literatura consultada. El valor medio y el intervalo de IgM coinciden con datos definidos en estudios realizados en Chile (11), México (12) e incluso Cuba (13). La determinación de IgA es motivo de controversia pues según algunos autores esta inmunoglobulina no debe estar presente al momento del nacimiento (10)(14)(15), sin embargo en este pesquizaje fue detectada en el 50% de las muestras con valores ínfimos como también describen Soria *et al.* (12). Los niveles IgG en el feto y en el recién nacido están influidos fundamentalmente por el paso transplacentario de la IgG materna, aunque el feto es capaz de sintetizar su propia inmunoglobulina a partir de la semana 20 aproximadamente. Tanto el rango de normalidad como el valor medio para la IgG coinciden con lo reportado en estudios semejantes (12)(15).

Los niveles de las proteínas del complemento C₃ y C₄ han sido también reportados por diferentes autores. En un estudio con criterios de inclusión similares a los de esta investigación se observa que en el caso de la proteína C₃ los niveles son ligeramente menores mientras que para la proteína C₄ son semejantes (12).

Por su parte, los minerales son elementos químicos imprescindibles para un correcto funcionamiento metabólico y para nutrir el sistema inmunológico del organismo. En el caso de los neonatos para cada elemento esencial debe existir un rango de concentraciones considerado óptimo para el organismo, pero los intervalos reportados en la literatura son divergentes (9)(16)(17). La deficiencia o la toxicidad de alguno de ellos conlleva la aparición de efectos patológicos o incluso la muerte del recién nacido (9)(18).

En el presente trabajo se obtuvieron los niveles de los microminerales: hierro, cobre y zinc en sangre del cordón umbilical en recién nacidos villaclareños. De todos, es el hierro el más estudiado por diferentes métodos por lo que son diversos los intervalos referidos; algunos son ligeramente superiores y otros muy semejantes a los encontrados en este estudio (19-21). Para el cobre y el zinc están descritos en la literatura resultados comparables con los de esta investigación (22-25).

Dentro de los macrominerales estudiados, el sodio, el potasio y el magnesio presentan similares valores de referencia con algunas de las bibliografías consultadas. El sodio coincide con las recomendaciones internacionales más actualizadas (9)(16), y en cuanto a los límites normales se aprecian rangos ligeramente inferiores a los determinados por Kratz *et al.* en sangre del cordón (26). Para el potasio en esta matriz no se encontraron reportes, pero en el neonato de hasta 10 días de nacido los resultados hallados por Fischbach y otros autores (27)(28) muestran semejanzas con los rangos de este elemento en los recién nacidos sanos de Villa Clara. Los valores de magnesio sérico en sangre del cordón concuerdan con lo establecido por fuentes especializadas consultadas

(16) (17) (23) (29) y con el rango inferior establecido por Gozzo *et al.* (6).

El calcio por su parte posee la particularidad de que puede ser efectuado por diferentes técnicas. (30). A pesar de que generalmente los trabajos no especifican cuál método fue utilizado, el comportamiento del calcio es considerado, por muchos autores, normal para neonatos a término cuando los niveles se encuentran dentro del intervalo de 1,75 a 3,00 mmol/L (16) (17) (23) (29). Se encontraron varias citas para sangre del cordón donde los valores medios y los intervalos son aproximados a los de los neonatos incluidos en este estudio (6) (30).

Algunos de estos parámetros son muy utilizados en la rutina diaria en las salas de neonatología, otros, sin embargo, no son frecuentemente recurridos ya sea por falta de tecnología o de instrucción sobre su utilidad clínica. Con los valores encontrados de los indicadores estudiados se obtuvo la caracterización bioquímica de recién nacidos en Villa Clara. Este conocimiento es un instrumento que puede permitir acceder a un rápido diagnóstico de numerosas afecciones pues, probablemente la alteración de cierto indicador comparada con su valor normal en la sangre del cordón sirva de biomarcador para detectar de forma temprana determinada enfermedad o riesgo de padecer la misma. Es por tanto que se hace necesario continuar esta investigación enfocada a determinados grupos de riesgo perinatales como por ejemplo la prematuridad, el bajo peso en los fetos así como la hipertensión o diabetes en las madres.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Orlando Molina Hernández (*Doctor especialista en Neonatología*) y al personal de enfermería del Salón de partos del Hospital Gineco-obstétrico "Mariana Grajales" de Villa Clara por su colaboración en la coordinación de la toma de muestras.

CORRESPONDENCIA

MSc. LETICIA BEQUER MENDOZA
Unidad de Investigaciones Biomédicas
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara
Carretera Acueducto y Circunvalación
SANTA CLARA. Villa Clara. Cuba
E-mail: leticiabm@ucm.vcl.sld.cu

Referencias bibliográficas

- Schnabl K, Chan MK, Adeli K. Pediatric Reference Intervals. *eJIFCC* 2008; 19 (2):1-8.
- Fuentes X. Valores de referencia biológicos, acreditación y armonización. *Rev Lab Clin* 2012; 5 (2): 55-6.
- Guzmán AM, Solari S. ¿Cuándo puedo comparar un mismo test realizado en diferentes laboratorios? Conceptos de trazabilidad y armonización en el laboratorio clínico. *Rev Méd Chile [online]* 2009; 137 (5): 713-5.
- Gómez T, Bequer L, González OL. Aspectos éticos implicados en las investigaciones en sangre del cordón umbilical. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2012; 31 (3): 137-8.
- Bojanić I, Golubić Cepulić B. Umbilical cord blood as a source of stem cells. *Acta Med Croatica [serie en internet]*. 2006 Jun [Fecha de acceso: 12 oct 2008]; 60(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933834>.
- Gozzo M, Noia G, Barbares G, Colacicco L, Serraino MA, De Santis M, *et al.* Reference intervals for 18 clinical chemistry analytes in fetal plasma samples between 18 and 40 Weeks of Pregnancy. *Clin Chem* 1998; 44 (3): 2-4.
- García-Pérez C, Cordero-González G. Función renal en el recién nacido. *Perinatol Reprod Hum* 2011; 25 (3): 161-8.
- Berseth CL. Trastornos hepáticos. En: Ballard T, editor. *Tratado de neonatología de Avery*. 7ma. ed. Madrid: Elsevier; 2010. p. 928-32.
- Schanler RJ, Lynn C, Abrams S. Nutrición parenteral y enteral. En: Ballard T, editor. *Tratado de neonatología de Avery*. 7ma. ed. Madrid: Elsevier; 2010. p. 944-61.
- Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. En: Remington JS, Klein JO, Baker C, *et al*, editors. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2005. p. 87-210.
- Lorca J. Determinación de inmunoglobulinas M en 129 recién nacidos normales de Santiago de Chile. *Rev Clin Pediatr* 1991; 52: 224-6.
- Soria R, Reyna J, Lara J, Cébulo A, Ortíz FJ. Evaluación de los valores de inmunoglobulinas y de complemento en una población de recién nacidos mexicanos. *Rev Enf Infec Pediatr* 2005; 17 (73): 8-12.
- Ferrer R, Vázquez A, Fortín T, Ferrándiz S. Niveles de inmunoglobulinas IgA e IgM en recién nacidos y correlación con infección congénita. *Rev Cubana Pediatr* 1998; 70 (1): 11-6.
- Kricka LJ. Principles of Immunochemical techniques. En: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz. Fundamentals of clinical chemistry*. 6ta. ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. p. 155-70.
- Yeung CY, Hobbs JR. Serum G globulin levels in normal premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *The Lancet* 1968; 1: 1167-70.
- Scott M, LeGrys V, Stacey J. Electrolytes and Blood Gases. En: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz. Fundamentals of clinical chemistry*. 6ta. ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. p. 432-438.
- Dell k, Davis I. Fluid, electrolyte, and acid-base homeostasis, part 1. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Neonatal-perinatal medicine, diseases of the fetus and infant*. 8va. ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006. p. 695-712.
- Shenkin A, Malcolm B. Vitamins and trace elements. En: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz.*

- Fundamentals of clinical chemistry. 6ta. ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. p. 496-508.
19. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: Prevention of iron deficiency in early infancy. American Society for Nutrition. J Nutr 2008 [Fecha de acceso: 18 ene 2011]; 138(12): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/138/12/2529>.
 20. Pérez N, Carbonell JT, Pérez Y, Escobar E, Zaballa CG. Valores de laboratorio clínico y test especiales de referencia en recién nacidos. Gac Méd Espirit 2009; 11 Suppl 1: 15-21.
 21. Gómez T, Bequer L, Romero Y, Villar M, Mollineda A, González OL. Hierro sérico en recién nacidos sanos de Villa Clara, Cuba. Estudio a partir de dos métodos analíticos. Acta Bioclínica 2013; 5 (3): 116-34.
 22. Krause S, Rivas A, Olavarria F, Perdiguero G, Leal N. Concentración de cobre en el suero de recién nacidos. Rev Chil Pediatr 2007; 54 (2): 95-100.
 23. Rodríguez Lanza M. Valores Normales de Laboratorio. Cyber pediatría. Disponible en URL: <http://cyberpediatria.com/vallab.htm> (última actualización: 27/11/2006. [Fecha de acceso: 9 de octubre de 2012].
 24. Versieck J, Cornelis R. Normal levels of trace elements in human blood serum or plasma. Anal Chim Acta 1980; 116: 217-54.
 25. Cocho JA, Alvela M, Fernández J, Fraga J. Estudio de zinc en suero por el método de inyección en llama en un grupo etario. Quím Clin 1994; 3 (4): 245-7.
 26. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM. Case records of the Massachusetts General Hospital: laboratory values. N Engl J Med 2004; 351 (15): 1549-63.
 27. Fischbach F, Dunning MB. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. 7ma. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
 28. Normal Laboratory Values. Neonatal Handbook. Disponible en URL: http://www.netsvic.org.au/nets/handbook/index.cfm?doc_id=460 (última actualización: 7/6/2010. [Fecha de acceso: 9 oct 2012].
 29. Guías clínicas para la atención hospitalaria del neonato. 2da. ed. San Salvador: Ministerio de Salud; 2011.
 30. Gómez T, González O, Mollineda A. Comparación de las técnicas espectrofotométricas UV-VIS y de absorción atómica para la cuantificación de calcio en suero. Mediacentro electrónica [serie en internet]. 2008 [citado 29 Marz 2011]; 12(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202008/v12n1a08/identificacion72.htm>

Recibido: 7 de octubre de 2013
 Aceptado: 9 de junio de 2014