

# SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE NEONATOLOGÍA



**TERCER CONSENSO CLÍNICO SIBEN:  
NUTRICIÓN DEL RECIÉN NACIDO ENFERMO**







# SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE NEONATOLOGÍA

## TERCER CONSENSO CLÍNICO SIBEN: NUTRICIÓN DEL RECIÉN NACIDO ENFERMO

### **Autores:**

Marta Rogido, MD\*, Sergio G. Golombek\*, MD, MPH, Hernando Baquero, MD, Daniel Borbonet, MD, Gustavo Goldsmit, MD, Lourdes Lemus, MD, Victoria Lima, MD, Mónica Morgues, MD, Diego Natta, MD, Horacio Osioyich, MD, Ada Nidia Oviedo Barrantes MD, José María Pérez, MD, Susana Rodriguez , MD, Augusto Sola, MD, Guillermo Zambosco, MD, y el Tercer Grupo de Consenso Clínico SIBEN y los Dres. Carol Lynn Berseth, Patti Thureen y Jorge Higuera, como “líderes de opinión”

\*Los dos primeros autores contribuyeron en forma igual para la realización y escritura de este trabajo.

**Dirección: Marta R Rogido Morristown Memorial Hospital, 100 Madison Ave.,  
Morristown, NJ 07960  
Mail: [marta.rogido@gmail.com](mailto:marta.rogido@gmail.com)**

# **>> Índice**

<b>KEY WORDS</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>MÉTODOS</b>	<b>8</b>
<b>IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN EL CUIDADO DEL RN ENFERMO</b>	<b>10</b>
Riesgos asociados con malnutrición	11
Riesgos asociados al uso de fórmulas en polvo en la UCIN	12
Dificultades en el aporte nutricional del recién nacido enfermo y/o de MBPN	12
Riesgos asociados con una nutrición “agresiva”	15
Aporte recomendado de proteína, grasas, hidratos de carbono, energía/calorías y lípidos	15
Acreeión de proteínas y energía en el feto	16
Requerimientos de energía	17
Requerimientos de proteínas	18
Requerimientos de Hidratos de Carbono	22
Requerimientos de Lípidos	23
Requerimientos de Calcio y Fósforo	23
Aporte recomendado de hierro, vitaminas y micronutrientes	24
<b>NUTRICIÓN ENTERAL EN EL RN</b>	
<b>DESARROLLO DE LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL</b>	<b>27</b>
Importancia de la Nutrición enteral del RN enfermo	27
Limitaciones para alimentar a los RN enfermos y MBPN	28
Iniciar la alimentación enteral en recién nacidos enfermos	29
Opción de iniciar con estimulación trófica	30
Volúmenes dentro del rango de estimulación trófica	31
Beneficios de la alimentación enteral trófica	31
Riesgos asociados al uso de estimulación enteral trófica	33
Contraindicaciones para la administración de estimulación enteral trófica	34
Estimulación enteral trófica en caso de catéteres en arteria y/o vena umbilical	35
Estimulación enteral trófica en presencia de ductus arterioso permeable / recibiendo indometacina	35
Estimulación enteral trófica en RN muy enfermos, y/o recibiendo inotrópicos	36
Duración recomendada de nutrición enteral trófica antes de comenzar alimentación enteral	36



Alimentación enteral en un RN de alto riesgo	38
Volumen de incremento recomendado según edad gestacional/peso	40
Alimentación enteral completa	41
Administración de alimentación enteral: en forma continua o intermitente	42
Consideraciones al aportar leche humana en forma continua o intermitente lenta	45
Aporte de alimentación enteral cuando el RN no succiona	45
Posición para la sonda de alimentación: ¿gástrica o transpilórica?	46
Sonda “permanente” (por días/semanas) o cambiada cada vez que se da de comer	48
Vida útil de una sonda “permanente”	49
Intervalos recomendados para aportar alimentación enteral intermitente	49
Medición de residuo antes de cada alimentación (continua vs. intermitente)	50
Alimentación de los recién nacidos prematuros	50
Contraindicaciones para la administración de leche humana	55
Situaciones que requieren una valoración individualizada	57
<b>FÓRMULAS PARA PREMATUROS: CONDICIONES NECESARIAS</b>	<b>59</b>
Comparación entre las diferentes fórmulas para prematuros disponibles en el mercado	61
Concentración calórica recomendada al inicio de la alimentación enteral	64
Contenido calórico de las fórmulas	64
Uso de fórmula diluida al comenzar la alimentación	64
Edad gestacional/peso al nacer para abandonar la fórmula para prematuro / Momento para suspender el fortificante de la leche humana	65
Recomendaciones nutricionales del RN prematuro al alta	65
El prematuro alimentado con fórmula	67
El prematuro alimentado con leche humana	68
Suplementación en el niño alimentado con leche humana al alta	69
Uso de leche materna y/o fórmulas ante circunstancias especiales	70
Suplementación vitamínica en el RNMB	74
Vitaminas liposolubles	74
Vitaminas hidrosolubles	76
Inicio de la suplementación vitamínica	77
Suplementación de Hierro en el RNMBPN	78
Inicio del aporte de Hierro	80
Riesgos del déficit y/o exceso del aporte de Hierro	80
Suplementación de calcio y fósforo en el RNMBPN	82
Evaluación del estado nutricional y crecimiento de los RN enfermos y/o RNMBPN	83

## **SEGUIMIENTO ANTROPOMÉTRICO:**

### **CURVAS DE CRECIMIENTO EN LA UCIN Y DESPUÉS DEL ALTA** \_\_\_\_\_ **85**

Evaluación bioquímica \_\_\_\_\_ **89**

Proteínas Somáticas \_\_\_\_\_ **91**

Excreción de metabolitos proteicos por la orina \_\_\_\_\_ **92**

Balance Nitrogenado \_\_\_\_\_ **92**

Otros métodos de evaluación del estado nutricional y de crecimiento \_\_\_\_\_ **92**

Seguimiento a largo plazo del estado nutricional y crecimiento corporal \_\_\_\_\_ **95**

### **INTEGRANTES DEL TERCER CONSENSO CLÍNICO SIBEN 2009** \_\_\_\_\_ **96**

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS** \_\_\_\_\_ **97**



## **Siglas**

**NEM** \_\_\_\_\_ Nutrición Enteral Mínima

**NPT** \_\_\_\_\_ Nutrición Parenteral Total

**RNMBPN** \_\_\_\_\_ Recién Nacido de Muy Bajo Peso al Nacer

**RNMBEG** \_\_\_\_\_ Recién Nacido de Muy Baja Edad Gestacional

**RNEBPN** \_\_\_\_\_ Recién Nacido de Extremadamente Bajo Peso al Nacer

**RN** \_\_\_\_\_ Recién nacido

**ECN** \_\_\_\_\_ Enterocolitis Necrosante

**DBP** \_\_\_\_\_ Displasia bronco pulmonar

**ROP** \_\_\_\_\_ Retinopatía del Prematuro

**HIV** \_\_\_\_\_ Hemorragia intra ventricular

**LPV** \_\_\_\_\_ Leucomalacia peri ventricular

**SBS** \_\_\_\_\_ Síndrome de Intestino Corto (Short Bowel Syndrome)

**EBEG** \_\_\_\_\_ Extremadamente Baja Edad Gestacional



## >> Introducción

La enseñanza, la formación y los logros en neonatología en países de habla hispana y portuguesa han sido muy dispares a lo largo de los últimos años. En el año 2004 se creó la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), con el objetivo principal de contribuir a mejorar la calidad de vida de los recién nacidos y sus familias en la población iberoamericana. SIBEN es una sociedad nueva, con miembros de más de 25 países. La utilidad de una Sociedad enfocada a la neonatología, según ha sido fundamentado en la visión y misión, es la de facilitar la educación, comunicación y el avance de los profesionales que contribuyen al bienestar del recién nacido y su familia, para mejorar los resultados neonatales en la región (1).

En los últimos años se ha encontrado que los procesos de consenso médico pueden ser una vía para aumentar la colaboración profesional y también la uniformidad en los cuidados recibidos por los pacientes. La nutrición es un problema frecuente y complejo en los recién nacidos enfermos.

Considerando estos tres puntos, se procedió a organizar el Tercer Consenso Clínico SIBEN sobre Nutrición del Recién Nacido Enfermo. El Grupo de Consenso, integrado por un grupo de neonatólogos de diferentes países de Ibero-América (Consenso SIBEN), trabajó durante varios meses con una metodología intensa y colaborativa y se reunió en Cusco, Perú, durante el VI Congreso Iberoamericano de Neonatología (SIBEN) en Septiembre del 2009.

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de este consenso clínico neonatal de la región Ibero-Americana con respecto a múltiples aspectos de la nutrición del recién nacido enfermo. Se espera que la presentación de datos y las recomendaciones del Consenso SIBEN contribuyan a aunar criterios de los cuidados. La finalidad es disminuir la brecha entre el conocimiento y lo que recibe cada recién nacido en la región, disminuyendo así la disparidad en los cuidados recibidos y mejorando los resultados a largo plazo.



# Métodos

A partir de comienzos del año 2007 el Dr. Augusto Sola inicia la idea de desarrollar “Consensos Clínicos de SIBEN”. A partir de Marzo de 2009, los Dres. Sergio G. Golombek y Marta Rogido convocaron a los Dres. Carol Lynn Berseth, Patti Thureen y Jorge Higuera, expertos en el mundo en este tema, a ser “líderes de opinión” para el Tercer Grupo de Consenso Clínico de SIBEN. En ese mismo mes comenzaron a convocar a más de 100 médicos de 25 países de la región iberoamericana a colaborar y participar en este Consenso. De los médicos convocados, un total de 49 (de 24 países) aceptó participar, aunque sólo 38 asistieron a la reunión del Consenso. Estos, junto con los directores e investigadores principales y los tres expertos hacen un total de 41 médicos de 24 países. La lista de integrantes del Grupo de Consenso y autores de este trabajo se encuentra al final del manuscrito, junto con los países representados.

Los métodos del Consenso fueron:

- 1) Elaborar en consenso una guía y recomendaciones de todos los temas de relevancia clínica relacionados a la nutrición del recién nacido enfermo.
- 2) Durante un período de 4 meses se realizó lo siguiente:
  - Formación de un grupo de neonatólogos de diversos países de la región Iberoamericana
  - Asignación de subgrupos y trabajo colaborativo de cada subgrupo
  - Conferencias de los tres expertos
  - Presentación de las conclusiones del estudio realizado por cada subgrupo
  - Discusión de los integrantes del Grupo de Consenso Clínico de SIBEN

El punto final, una vez logrado el consenso por un método activo, colaborativo y participativo, fue el acuerdo de envío a publicación y la amplia difusión del documento final del Consenso. El plan de actividades y la metodología para este Consenso, que se reunió en Cusco, Perú el 18 de Septiembre de 2009, incluyó:

## I. Trabajo de subgrupos

- Los directores del Consenso elaboraron un listado de muchas preguntas de relevancia clínica.
- Asignación de los integrantes en subgrupos de 3-4 neonatólogos de diferentes países.
- Envío de 3-4 de las preguntas a cada uno de los miembros de cada subgrupo.
- Los miembros de cada subgrupo sólo conocen las preguntas recibidas por ellos.
- El proceso para obtener las respuestas estuvo basado en la colaboración de los integrantes de cada subgrupo, realizando una búsqueda completa de la literatura correspondiente, con



apoyo de los directores y de los dos expertos cuando fuera necesario y luego su análisis extenso en forma colaborativa. También, la problemática local o regional específica fue investigada y conocida por cada subgrupo cuando se lo consideró necesario.

- En 2 meses y medio, cada uno de los subgrupos elabora en forma colaborativa (y en forma independiente de los otros subgrupos) las posibles respuestas a sus preguntas específicas.
- Las respuestas y la literatura utilizada fueron enviadas hacia finales de Agosto del 2009, cerca de un mes antes de la realización del Congreso y el Consenso Clínico de SIBEN en Cusco.
- Estas respuestas se organizaron según grupos temáticos.

## **II. Todo el grupo trabajó en conjunto durante el Congreso de Cusco**

(Septiembre de 2009). Los integrantes del Consenso participaron en varias conferencias generales de los Dres. Higuera, Berseth y Thureen. Luego se reunieron en otra sala, donde un representante de cada subgrupo presentó las respuestas elaboradas a cada una de las preguntas asignadas. Cada subgrupo proveyó una lista completa de las referencias utilizadas (artículos, 'abstracts', otras). Durante el período de discusión, hubo tiempo para preguntas y respuestas y diálogo entre los participantes. Las ventajas y desventajas del manejo de la nutrición del recién nacido enfermo fueron revisadas, terminando en la elaboración de guías y recomendaciones, utilizando la opinión de los expertos (Dres. Thureen, Higuera y Berseth), la bibliografía y las recomendaciones de cada subgrupo, acordadas por el Grupo de Consenso SIBEN. Desde antes de realizar el Consenso, fue claro que iba a ser posible que en algunos temas el documento final pudiera contener conceptos como: *"imposible recomendar a 'ciencia cierta', pero a la luz de los conocimientos actuales la recomendación del Grupo de Consenso de SIBEN es ..."*; o bien que para algunos temas haya un "consenso principal" y una "segunda alternativa del consenso".

La revisión de la literatura fue realizada por cada subgrupo, según las preguntas específicas. El manuscrito se preparó en base a lo enviado y presentado por cada subgrupo y lo conversado, presentado y acordado por el grupo de Consenso durante la reunión en Cusco, Perú. Se enuncian las preguntas y los comentarios y respuestas pertinentes basándose en extensa revisión de la literatura y en la conversación y comunicación grupal. Para completar el manuscrito se realiza a modo de conclusión una lista abreviada de las recomendaciones consensuadas.

Todos los integrantes de este Tercer Consenso Clínico SIBEN firmaron antes de participar un acuerdo de confidencialidad, de derechos intelectuales, de autoría y de conflicto de interés, el cual también se utilizará para los grupos de Consenso de SIBEN que se planean para el futuro.



## Importancia de la Nutrición en el Cuidado del Recién Nacido Enfermo

La sobrevivencia de los recién nacidos enfermos, y en especial del prematuro extremo, ha mejorado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, la morbilidad y las secuelas a largo plazo, fundamentalmente en relación al neurodesarrollo, continúan siendo un desafío para el neonatólogo clínico. (2) El estado nutricional juega un rol importante en la prevención de complicaciones durante el periodo neonatal y en el seguimiento a largo plazo. La nutrición adecuada de los recién nacidos de muy baja edad gestacional (RNMBEG) es difícil de lograr, sin embargo, es crucial para su sobrevivencia y su evolución a largo plazo. A pesar de los avances en el cuidado neonatal, se observa una mejoría apenas modesta en el crecimiento postnatal en los recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer (RNEBPN) en la última década. (3)

A pesar de la preocupación acerca de la malnutrición en RNMBEG y datos observacionales que asocian esta malnutrición con una evolución clínica desfavorable, existe poca información en la literatura que nos ayude a determinar la mejor práctica para nutrir a estos bebés. Las preguntas son muchas, y las respuestas a la mayoría de estas preguntas son aún incompletas.

### ➤ **Existe una ausencia relativa de evidencia de alta calidad en que basar las prácticas de alimentación de recién nacidos de alto riesgo.**

La diferencia observada en el crecimiento en poblaciones de recién nacidos enfermos en diferentes centros depende en gran medida de las variaciones de la práctica de las distintas UCIN, especialmente en el aporte calórico y proteico. (4) Dancis y col. reportan que el determinante principal de la curva de peso en recién nacidos prematuros es el plan de alimentación. Un proyecto de mejoría de calidad destinado a mejorar la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida postnatal en prematuros con peso al nacer entre 401g y 1500 g en 51 UCIN demostró que la identificación e implementación de prácticas de manejo nutricional observadas en los centros con mejor ganancia de peso en aquellos centros con peores resultados puede llevar a una mejoría significativa en el peso y en la circunferencia craneana al alta. (5) Se ha observado que el aporte calórico y proteico se ve influenciado a su vez por la percepción de severidad de la enfermedad inicial. El efecto de estas decisiones en los primeros días de vida podría tener un impacto importante en la evolución a largo plazo.



Es por eso que consideramos importante la unificación de criterios de cuidados del estado nutricional de los recién nacidos enfermos, estableciendo guías de cuidado basadas en la mejor evidencia disponible. Esto ha llevado a SIBEN a organizar e implementar un consenso sobre nutrición enteral del recién nacido enfermo.

## **¿Existen riesgos asociados con malnutrición?**

### **Si es así, ¿cuáles son estos riesgos?**

La malnutrición se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones a corto y largo plazo. La deficiencia específica de ciertos nutrientes podría tener consecuencias de importancia en la ocurrencia y / o severidad de estas complicaciones. Por ejemplo, el déficit de selenio, compuesto esencial de la glutatión peroxidasa, podría estar implicado en el desarrollo de DBP y ROP; la deficiencia de zinc se asocia a fallo del crecimiento, alteraciones de la inmunidad celular y acrodermatitis entero hepática; deficiencias de calcio y fósforo se asocian a osteopenia. La deficiencia de los ácidos grasos esenciales linoleico y linolénico predispone a un pobre crecimiento, sepsis, trombocitopenia, problemas de cicatrización y fragmentación eritrocitaria.

Numerosos estudios han mostrado una relación entre pobre ganancia de peso y problemas del neurodesarrollo. En un estudio observacional en casi 500 recién nacidos entre 501 y 1000 gramos de peso al nacer se observó que a medida que la tasa de ganancia de peso aumenta de 12 a 21 g/ Kg /d la incidencia de alteraciones del neurodesarrollo incluyendo parálisis cerebral, índice de desarrollo mental y psicomotor en el puntaje de Bayley II <70, y anormalidad en el examen neurológico a las 18 y 22 semanas de edad corregida disminuye significativamente.(6) En el seguimiento a largo plazo de prematuros de muy bajo peso al nacer se ha encontrado una correlación entre el crecimiento subnormal, en particular el crecimiento cerebral, expresado por la circunferencia craneana, y el desarrollo neurológico.(7) La circunferencia craneana fue el mejor predictor de la evolución neurológica. (8) Asimismo, a los 8 años de vida aquellos prematuros de sexo masculino que recibieron fórmula enriquecida por los primeros nueve meses de vida, tuvieron un cociente intelectual verbal mayor que los que no la recibieron. (9) Más aun, la circunferencia craneana en el adulto joven nacido con restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso tiene una relación directa con el aporte calórico y la nutrición recibida en los primeros diez días de vida. (10)

La hipótesis de Barker se presenta como un interesante y complejo modelo de la participación de condiciones de privación durante la vida intrauterina en el desarrollo de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes en la edad adulta. (11-17) La consideración y valoración del estado nutricional durante la gestación y los primeros años de vida son primordiales, debido a sus implicancias a corto y a largo plazo.

### **¿Existen riesgos asociados al uso de fórmulas en polvo dentro de la UCIN?**

En la UCIN, la seguridad también es una preocupación, y expertos de todo el mundo recomiendan el uso de fórmulas líquidas o estériles, comercialmente preparadas para lactantes de pretérmino (18,19). Las fórmulas en polvo, que no son comercialmente estériles, pueden aumentar el riesgo de infección si no son bien preparadas, transportadas y almacenadas. Por lo tanto, las fórmulas en polvo sólo deben utilizarse si no se dispone de ninguna alternativa líquida nutricionalmente adecuada.

En abril del 2002 la oficina de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos de América (FDA por sus siglas en Inglés) publicó una alerta informando a los profesionales de salud del riesgo de infecciones hospitalarias por *E. Sakazakii* en pacientes prematuros o algún otro inmunocompromiso, y que son alimentados con fórmulas en polvo. *E. Sakazakii*, es un patógeno emergente que puede causar sepsis o meningitis en las unidades de cuidados intensivos neonatales (19). Tanto la FDA, como el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la Academia Americana de Dietética (ADA; American Dietetic Association) recomiendan el uso de fórmulas estériles listas para utilizarse en las unidades de cuidados intensivos neonatales, y únicamente utilizar polvos cuando no exista una alternativa de producto en presentación líquida (19,20,21).

### **Dificultades para establecer un aporte nutricional adecuado en el recién nacido enfermo y/o de MBPN**

A pesar del reconocimiento de la importancia de una nutrición adecuada y de las recomendaciones actuales del comité de nutrición de la Academia Americana de Pediatría de proveer nutrientes que permitan una tasa de crecimiento postnatal y la composición de peso ganado similar a la de un feto normal a la misma edad postmenstrual (AAP) (22, 23), la incidencia del fallo en el crecimiento postnatal y la desnutrición postnatal iatrogénica continúan siendo un problema no resuelto en el cuidado neonatal. Un gran número de



prematuros nacidos entre las semanas 24 y 29 tienen un peso por debajo del percentil 10 cuando se los compara con las curvas de crecimiento intrauterino de referencia (24) y este crecimiento es asociado con un déficit calórico y proteico significativo que comienza a acumularse en las primeras semanas de vida y que es difícil de recuperar durante la internación, sobre todo en los prematuros de menos de 31 semanas de gestación. (25) Este retraso de crecimiento postnatal es aun más severo en aquellos recién nacidos con DBP, HIV severa, NEC o infección tardía (24) y su peso al alta estará aun más por debajo de la media de referencia de peso al nacer para la misma edad postconcepcional. (26)

Una pregunta importante de responder es si esto se debía a que esos bebés estaban más enfermos o si la malnutrición es un factor importante en la producción de estas enfermedades. (¿Es porque estaban más enfermos o por que la mala nutrición los afecta?).

La transición de la vida fetal a la vida extrauterina debe ocurrir con la mínima interrupción del crecimiento. La reserva energética al nacer es limitada. Se estima que si no se aportan nutrientes la sobrevivencia de un recién nacido de término es de aproximadamente 28 días, un prematuro de 2000 g sobrevivirá unos 10 días y uno de 1000 g. tiene reservas para sobrevivir unos 4 días. Aun cuando se aporte soluciones de dextrosa para aporte energético las pérdidas urinarias que ocurren normalmente en el prematuro lo llevan rápidamente a un déficit proteico.

Estudios realizados en recién nacidos demuestran que RNEBPN pierden 1 a 2% del depósito de proteínas endógeno corporal por cada día que reciben solución de dextrosa endovenosa solamente. Por el contrario, un feto de la misma edad gestacional acumula aproximadamente 2 g de proteína corporal por día. Si no se provee un aporte adecuado de proteínas en la primera semana de vida será muy difícil si no imposible recuperar el déficit proteico y esto puede tener un impacto en la morbilidad a corto y largo plazo. Esto hace esencial proporcionar suficientes nutrientes de alta calidad lo antes posible después del nacimiento para mantener así una tasa de crecimiento similar a la del feto. Sin embargo, la mayoría de los niños de MBPN no recuperan su peso de nacimiento antes de las 2 semanas de edad en el mejor de los casos y muchos de ellos crecen mal ó no lo hacen hasta mucho más tarde. (24)

Por otro lado, es fundamental recordar que el cambio de peso en la primera semana de vida, y mientras no logremos un aporte calórico adecuado para el crecimiento, se debe casi exclusivamente a cambios en el estado hidroelectrolítico.

Algunos grupos han trabajado sobre la hipótesis de que una intervención nutricional precoz y agresiva puede mejorar el crecimiento de los niños de MBPN a las 40 semanas de edad postmenstrual.

De los tres reportes que describen los beneficios del soporte nutricional parenteral y enteral temprano, sólo uno es un estudio randomizado y controlado. Este estudio, llevado a cabo por Wilson y col., evaluó el efecto de un régimen nutricional “agresivo” en RNMBPN enfermos, comenzando el aporte de aminoácidos y estimulación enteral mínima dentro de las primeras 24 horas de vida y lípidos en el segundo día de vida. Esta intervención resultó en una mejoría en el crecimiento en el período neonatal precoz y al alta del hospital y una tendencia a menor incidencia de sepsis tardía (50 % vs 66 %). A pesar de la intervención nutricional agresiva, el promedio de aporte de energía fue siempre menor que el aporte de energía recomendado para el crecimiento (27)

Otros dos reportes, uno observacional (26) y otro utilizando un diseño de control histórico, (28) coinciden con el estudio de Wilson en que una estrategia nutricional temprana incluyendo ambas alimentación parenteral total y enteral, resulta en mejor crecimiento y estado nutricional sin un aumento demostrado de riesgos de efectos adversos.

Dinerstein y col. (28) compararon el crecimiento postnatal y la evolución de dos grupos de niños de MBPN usando dos tipos diferentes de intervención nutricional, encontrando que un régimen nutricional parenteral y enteral precoz y agresivo dio lugar a un aporte de energía y proteínas significativamente más alto, sin una incidencia aumentada de resultados clínicos adversos. No hubo diferencias en los diagnósticos de NEC, DAP, DBP y ROP. La insuficiencia renal aguda en el grupo de nutrición “agresiva” fue similar a la descrita en la literatura. La tasa de hiperglucemia en el grupo precoz fue más baja que la de otra serie de casos reportada, lo cual puede estar relacionado con el efecto estimulante sobre la secreción de insulina que la introducción precoz de aminoácidos produce.

En niños prematuros de MBPN, la incidencia de hiperglucemia es frecuente debido a que la producción endógena de glucosa no es suprimida ni por los aportes exógenos de nutrientes ni por la infusión de lípidos. Los valores plasmáticos de triglicéridos en el grupo de nutrición precoz estuvieron en rango normal, similar a lo encontrado por otros autores. Los autores también encontraron que aunque una intervención precoz y agresiva dió lugar a un mejor crecimiento y disminuyó el porcentaje de niños con falla de crecimiento postnatal, no la previno totalmente.



## **¿Existen riesgos asociados con una nutrición “agresiva”?**

### **Si es así, ¿cuáles son estos riesgos?**

La preocupación primordial del efecto de una nutrición agresiva radica en el riesgo de toxicidad por la nutrición parenteral y enterocolitis necrotizante por el avance rápido de la nutrición enteral. Un aspecto preocupante de la nutrición temprana agresiva a largo plazo es el efecto del crecimiento postnatal rápido en la incidencia de enfermedades del adulto, (origen neonatal de enfermedades del adulto) tales como síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular e infarto cerebral.

Esta preocupación tiene su origen en la hipótesis de Barker, publicada en Lancet en 1987, la que propone que una nutrición materna y fetal subóptima puede causar efectos profundos y sostenidos en la vida de ese individuo, incluyendo enfermedad cardiovascular. De esta teoría, ahora validada por numerosos trabajos tanto en modelos animales como en humanos, surge el concepto de la “programación fetal” de vías metabólicas que llevan a efectos adversos en la edad adulta. (11-17) Esta preocupación se hizo extensiva a los efectos de eventos nutricionales y/o metabólicos tempranos en las primeras semanas de vida postnatal en prematuros de EBEG expuestos a periodos relativos de malnutrición y llevó a las recomendaciones de un soporte nutricional “agresivo” de estos recién nacidos en los primeros días de vida. Sin embargo, más recientemente Singhal y Lucas reportaron que una ganancia rápida de peso en el periodo crítico de las primeras dos semanas de vida, independientemente del peso al nacer, se asocia con efectos adversos que podrían llevar a la programación de enfermedades cardiovasculares más tarde en la vida. (29-30)

Estos datos han generado el interrogante de si es en realidad el condicionamiento del ambiente intrauterino o la consecuente respuesta postnatal con recuperación rápida de peso o ambas lo que lleva a la predisposición de enfermedades del adulto. Es entonces importante encontrar un equilibrio entre evitar la malnutrición postnatal y a la vez la nutrición excesiva que puede acarrear aumento en el riesgo de severas enfermedades del adulto.

### **¿Cuál es el aporte recomendado de proteínas, grasas, hidratos de carbono, energía/calorías y lípidos?**

A fin de determinar los requerimientos nutricionales en el recién nacido prematuro es necesario contar con una base de referencia aceptada. La más comúnmente aceptada y aplicada es la del

crecimiento intrauterino. Sin embargo, los recién nacidos prematuros difieren del feto en su fisiología y metabolismo, por lo que este estándar no siempre es adecuado. Además, sabemos que este estándar es raramente alcanzado en la práctica clínica, tanto en la tasa de crecimiento como en la composición corporal, ya que resulta muy difícil el aporte nutricional en los primeros días o semanas de vida y, cuando el bebé tolera la alimentación enteral, las dietas enriquecidas muchas veces resultan en un aumento desproporcionado de tejido graso.

Actualmente se sugiere que se tome en consideración no sólo la ganancia de peso sino la ganancia de tejido magro, basada en la retención de nitrógeno. La composición relativa de ganancia de peso en depósitos de proteínas y grasas depende de la relación entre proteína y energía de la nutrición. (31) Además, se recomienda actualmente tener en cuenta las necesidades para el crecimiento de recuperación. (32)

### **Acreción de proteínas y energía en el feto**

El reporte más aceptado como representante de la incorporación de nutrientes en el feto humano es el de Ziegler y col. (33) Este reporte describe la composición corporal de un feto de referencia utilizando reportes de la literatura de análisis químicos de fetos a diferentes edades gestacionales. Si bien incluye un número limitado de fetos y por lo tanto podría subestimar los valores de incorporación, es el más ampliamente aceptado.

La tasa de incorporación fetal de nutrientes y la ganancia de peso se modifican a lo largo de la gestación. La acreción de energía fetal es de aproximadamente 24 Kcal/kg/d entre las 24 y 28 semanas y aumenta a unas 28 Kcal/kg/d para el resto de la gestación. En base a estos valores se puede extrapolar que un balance energético (ingreso - consumo de energía) de alrededor de 25 - 30 Kcal/kg/d es adecuado para el recién nacido prematuro. Sin embargo, es importante recordar que este aporte energético es específico para una tasa de acreción de proteína y grasa. Al comienzo del tercer trimestre la acreción de proteínas es de aproximadamente 2 g/kg/d y declina levemente durante el resto del embarazo. Por el contrario, la incorporación de tejido graso aumenta gradualmente durante el tercer trimestre. Por lo tanto, la gestación temprana se caracteriza por la incorporación de tejido magro predominantemente, mientras que en la gestación tardía se incorpora más tejido graso y menos tejido magro. Dado que el tejido graso es más denso en calorías que el tejido magro (9 Kcal/g comparado con 1 Kcal/g) la tasa de ganancia de peso disminuye de 18 g/kg/d a las 24-28 semanas a 16 g/kg/d a las 32 - 36 semanas de gestación.



## ¿Cuáles son los requerimientos de energía?

El aporte energético es necesario para mantener el metabolismo basal y la temperatura corporal normal y para el crecimiento corporal. Los requerimientos energéticos han sido extensamente estudiados y validados en recién nacidos prematuros sanos, sin o con mínima enfermedad pulmonar y alimentados por vía enteral. La mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en prematuros entre 30 - 31 semanas, de peso apropiado para la edad gestacional y que tenían entre 2 - 4 semanas de vida postnatal.

Una pequeña cantidad de energía es excretada en la orina y materia fecal. Normalmente el RNMBPN puede retener hasta 84-94 % del aporte energético a partir de las 2-3 semanas de vida postnatal. La tasa metabólica de reposo en un neonato prematuro es de aproximadamente 40 Kcal/ kg/d en la primera semana, aumentando a 50 Kcal kg/d hacia las 2-3 semanas, y es más elevado en el recién nacido pequeño para edad gestacional. La energía gastada para la actividad física es muy variable y se estima en un rango entre 3.6 y 19 Kcal/kg/d. La energía gastada en termorregulación debería ser mínima o inexistente en recién nacidos cuidados en un ambiente térmico neutro. Con un aporte de 120 Kcal/kg/d la tasa de consumo energético es en promedio de 60 Kcal/kg/d, lo que resulta en un balance positivo neto de energía de aproximadamente 50 Kcal/kg/d, significativamente más que las 25 - 30 Kcal/kg/d alcanzadas en el feto humano. Si bien esto resulta en una tasa de acreción de proteínas similar a la fetal, la tasa de acreción de tejido adiposo es de aproximadamente el doble. Esto es significativamente diferente de la acreción fetal, aunque es probable que sea aun adecuada dada la necesidad de crecimiento compensatorio en estos bebés.

Datos publicados sobre la energía del crecimiento varían significativamente con la composición de los tejidos sintetizados. Un estimado razonable es de aproximadamente 3-4.5 Kcal por gramo de peso ganado, o un promedio de 10 Kcal/kg/d. El requerimiento energético total, incluyendo el necesario para las necesidades basales, crecimiento, depósito de energía, energía excretada y energía utilizada para actividad se estima en base a estos datos en aproximadamente 90-120 Kcal/kg/ d. Sin embargo, no hay evidencia de que un aporte de energía de más de 120 Kcal/kg/día sea deseable dado que puede llevar solamente a tasas más altas de acreción de grasa. (34) Recién nacidos que han sufrido restricción del crecimiento intrauterino requieren mayor aporte energético, al igual que aquellos bebés con complicaciones médicas y/o quirúrgicas.

En el recién nacido de extremado bajo peso al nacer la información disponible es muy escasa, dada la dificultad en llevar a cabo estudios en esta población. En base a los pocos datos disponibles por calorimetría respiratoria se estima que la tasa de consumo de energía en RNEBPN a las 2 - 3 semanas de vida postnatal es de 60 a 75 Kcal/kg/d.

Mediante nuevas técnicas que permiten evaluar la producción de dióxido de carbono, se ha podido estimar la tasa de consumo de energía en RNEBPN con mínima enfermedad pulmonar pero que requieren soporte ventilatorio mecánico en aproximadamente 85 Kcal/kg/d en la vida postnatal temprana. En otro estudio realizado entre las semanas 3 y 5 de vida postnatal de un grupo de 12 prematuros de 26 semanas de gestación con peso promedio al nacer de 900 gramos, este consumo energético oscila entre 86 y 94 Kcal/kg/d. No es claro si estas diferencias se deben a las diferentes metodologías aplicadas o a diferencias en el estado clínico de los recién nacidos estudiados. De todos modos, resulta obvio entonces que el aporte habitual de energía por vía enteral es insuficiente en estos niños a las 3 - 5 semanas de vida para lograr un balance positivo neto de energía deseado, entre 25 y 30 Kcal/kg/d. En base a estas observaciones se estima que la necesidad energética en estos RNEBPN es cercana a 130 Kcal/kg/día. (35)

El grupo de consenso del panel de expertos de la American Society of Nutritional Sciences Life Sciences Research Office (LSRO) recomendó recientemente un aporte enteral de 130 a 150 Kcal/kg/d para RNEBPN, asumiendo la necesidad de crecimiento compensatorio necesario para superar el déficit energético acumulado durante las primeras semanas de vida. (36)

### **¿Cuáles son los requerimientos de proteínas?**

Las proteínas son necesarias para la formación de nuevos tejidos y para su reparación. Por la inmadurez en el metabolismo de los aminoácidos, los recién nacidos prematuros no pueden metabolizar varios de ellos. El excesivo aporte proteico por otro lado, puede resultar en un aumento de los niveles de estos aminoácidos, ion hidrógeno y amonio. Además, los bebés prematuros no son capaces de sintetizar varios aminoácidos que no son considerados esenciales para edades más adultas, entre ellos cisteína, taurina y glicina, que deben ser aportados con la dieta. La estimación de los requerimientos de proteínas está fundamentada en las necesidades de crecimiento fetal a la misma edad gestacional. La tasa de ganancia de peso depende del aporte absoluto proteico y de energía. La composición relativa de la ganancia de peso como depósito proteico y adiposo depende de la relación entre el aporte



proteico y calórico de la dieta. Así, aunque los requerimientos proteicos y energéticos son generalmente considerados por separado los requerimientos proteicos no pueden ser determinados sin considerar el aporte concomitante de energía, y los requerimientos energéticos no pueden ser determinados sin tomar en consideración el aporte proteico simultáneo. Si el aporte energético no es adecuado la utilización de las proteínas no será eficiente resultando en una menor retención de nitrógeno. Por otro lado, si el aporte proteico no es adecuado el exceso de calorías resultará en deposición de tejido adiposo. Por lo tanto, si la relación de aporte proteico y aporte energético no está en el rango óptimo pueden producirse consecuencias indeseables.

El requerimiento proteico de los RNEBPN para alcanzar la tasa de acreción proteica fetal sólo puede estimarse ya que no hay estudios clínicos definitivos. Asumiendo una tasa obligada de pérdida proteica en el RNMBPN de 1.1 a 1.5 g/kg/d, una tasa de retención proteica de 80-90%, y que la acreción proteica deseada es de 2 g/kg/d, los requerimientos proteicos pueden ser calculados en 3.5 a 4 g/kg/d. (35)

El aporte temprano de proteínas es un factor determinante de la velocidad de crecimiento, aun después de ajustar por otras variables de confusión. Es importante reconocer y entender la magnitud de las pérdidas tempranas de proteína en los bebés prematuros que no reciben aporte endovenoso de aminoácidos. En una serie de estudios realizados por el grupo de Denne y colaboradores se midió la pérdida proteica en recién nacidos recibiendo solamente solución glucosada, a distintas edades gestacionales, desde extrema prematuridad hasta el término, en la primera semana de vida.

Las pérdidas proteicas son inversamente proporcionales a la edad gestacional, alcanzando en el recién nacido muy prematuro el doble de los valores del recién nacido a término. Estos y otros estudios demuestran que los RNEBPN pierden 1 a 2% del depósito de proteínas endógeno corporal por cada día que reciben solución de dextrosa endovenosa solamente. Por el contrario, un feto de la misma edad gestacional acumula aproximadamente 2 g de proteína corporal por día. Por lo tanto, el requerimiento proteico diario parece estar entre 2-4g/ Kg. En RNEBPN esta cantidad aumenta progresivamente en el curso de las dos primeras semanas. Este aporte debe acompañarse de un aumento concomitante en el aporte calórico ya que la síntesis proteica requiere energía. Por cada gramo de proteína depositada el organismo utiliza 10 Kcal de energía. Un aporte energético deficiente resultará en la destrucción de proteína endógena y en un balance nitrogenado negativo.

Berry y col. demostraron que el aporte proteico en las primeras 2 semanas de vida es un determinante positivo independiente de pronóstico de crecimiento. (37) Otros estudios observacionales sugieren fuertemente que el preservar las reservas de proteínas y aportar proteínas suficientes para una incorporación apropiada de proteínas es crítico para mejorar la evolución de crecimiento que se espera en RNEBPN.

Múltiples estudios han intentado determinar si el aporte endovenoso de aminoácidos a prematuros enfermos temprano en la vida postnatal puede revertir el balance nitrogenado negativo aún cuando el aporte calórico es bajo. Los resultados muestran que aún con bajo aporte calórico entre 28 y 32 Kcal. el aporte de 1.1 a 1.5 /Kg/d previene el balance nitrogenado negativo.

Thureen y col. evaluaron en forma prospectiva y randomizada el efecto del aporte de 3 g/Kg/d comparado con 1 g/Kg/d en un grupo de prematuros con EG media de 27 semanas y peso promedio al nacer de 950 g en ventilación mecánica. El balance proteico en el grupo que recibió 1 g/kg/d fue apenas superior a cero, mientras que el grupo que recibió 3 g/kg/d tuvo un balance proteico positivo. (38) Resultados similares fueron reportados por Ibrahim y col. con aportes de 3.5 g/Kg/d. (39) Aunque se ha demostrado un balance proteico positivo aún con bajo aporte calórico éste es mejor con aporte calórico más alto, entre 50 a 80 Cal/Kg/d, pero resultados preliminares sugieren que el balance proteico positivo no mejora con aportes calóricos por vía parenteral por encima de 90 Cal/Kg/d.

**➤ En resumen, la administración temprana de aminoácidos a 3 g/Kg/día comenzando en el primer día de vida parece segura y resulta en una concentración de aminoácidos en plasma similar a la del feto en el segundo y tercer trimestre de gestación.(38) Además, la administración de aminoácidos a 3 g/Kg/día comenzando inmediatamente después del nacimiento resultó en mejor aumento de peso en prematuros de muy bajo peso al nacer.**



Aún con esta disminución en la incidencia de desnutrición postnatal el crecimiento de estos neonatos no alcanzó la tasa de crecimiento esperado en útero y pesaron menos al alta que lo que hubiesen pesado si se hubiesen mantenido en el ambiente intrauterino. (40) Otro estudio demostró que el aporte proteico de 3.2 a 3.5 g/kg/d imita más cercanamente la retención de nitrógeno que ocurre en útero. (41)

**➤ Por esta razón se recomienda el inicio de aporte proteico de al menos 1.5 g/Kg/día en el primer día de vida y un aumento progresivo de 0.5 a 1 g/Kg/día hasta alcanzar 3.5 a 4 g/Kg/d.**

En muchos centros se comienza con 2.5 a 3.5 g/Kg/d de aminoácidos al nacer con el objetivo de alcanzar 3.5 a 4 g/Kg/d de aporte proteico en los primeros 5 días de vida. Con los datos disponibles hasta ahora esta práctica parece ser segura y beneficiosa. En ausencia de signos de disfunción renal, un aumento en los niveles de urea es expresión de la utilización de aminoácidos como fuente de energía y no un signo de toxicidad.

Una vez que la alimentación enteral se ha establecido, el panel de expertos de LSRO recomienda una relación proteína: energía (P: E) mínima y máxima entre 2.5 g / 100 Kcal y 3.6 g / 100 Kcal, respectivamente, en base a estudios de composición de la ganancia de peso en prematuros. (42) A su vez el grupo de consenso de la LSRO recomienda una relación P: E en un rango entre 2.8 g/100 Kcal y 3.4 g/100 Kcal. (43) En base a estas recomendaciones, cuando se aporta el máximo energético recomendado el aporte proteico resulta entre 4.4 g/kg/d y 4.9 g/kg/d. Estos aportes están por encima de los rangos que han sido estudiados. Con un aporte calórico de 120 Kcal/kg/d que es generalmente el recomendado para estos bebés, el aporte proteico debería estar entre 4.1 y 4.3 g/kg/d. Sin embargo, la seguridad de esta práctica en los valores máximos no ha sido determinada.

Con un aporte proteico de 4.3 g/kg/d Kashyap reportó alguna evidencia de sobrecarga proteica en prematuros alimentados con fórmula conteniendo una relación P: E de 3.6 g/100 Kcal. (44) Un estudio mas reciente no encontró evidencias de estrés metabólico con un aporte medio de 4.6 g/kg/d, sin embargo esta intervención duró solamente una semana. (46) Con la evidencia actual, no está claro aún si la alimentación enteral con una relación P: E alta puede afectar el estado metabólico y el crecimiento de estos RNMBPN.

**➤ Nuestra recomendación es la implementación temprana del aporte proteico entre 3 y 3.5 g/kg/d en las primeras 24-48 horas de vida, y considerar 4 a 4.5 g/kg/d en recién nacidos en estado catabólico (sepsis, post-quirúrgico, etc.).**

### **¿Cuáles son los requerimientos de Hidratos de Carbono?**

Los hidratos de carbono constituyen una fuente importante de energía rápidamente disponible. Un adecuado aporte de carbohidratos previene el catabolismo de los tejidos corporales. Además, los hidratos de carbono representan una fuente importante de carbono para la síntesis de aminoácidos y ácidos grasos no esenciales.

Durante los primeros días de vida el neonato enfermo recibe en general glucosa por vía endovenosa para mantener la glucemia en valores normales. Un aporte insuficiente de glucosa exógena en esta etapa puede resultar en hipoglucemia, con la consecuente lesión cerebral y potencialmente a otros órganos ya que la glucosa es la fuente mayor, si no la única fuente de energía para el metabolismo cerebral, eritrocitario, de la médula renal y la retina. El aporte excesivo de glucosa, por otro lado, resulta en hiperglucemia, causando glucosuria y diuresis osmótica y estimulación de la producción de insulina por los islotes del páncreas resultando en hipoglucemia cuando el aporte de glucosa es interrumpido. El prematuro de EBEG puede desarrollar hiperglucemia debido a una secreción inadecuada de insulina o a resistencia periférica a la insulina. Un aporte adecuado de proteínas y el descenso en el aporte de glucosa contribuyen a resolver este problema. En la mayoría de los recién nacidos prematuros la infusión de glucosa recomendada es entre 4-6mg/kg/min.

El panel de expertos de la LSRO basó sus recomendaciones en relación a la necesidad de otros macronutrientes y recomienda un mínimo de 9.6 g / 100 Kcal y un máximo de 12.5 g / 100 Kcal. (42) Si bien existe evidencia indicando que los hidratos de carbono son más efectivos que los lípidos en promover la retención de nitrógeno en prematuros, existe preocupación sobre el efecto a largo plazo de aportes elevados de hidratos de carbono. Hasta que se produzca mas evidencia sobre su seguridad, el límite superior recomendado por el grupo de consenso es de 17 g/kg/d. Cuando el recién nacido está recibiendo alimentación enteral, los hidratos de carbono deberían contribuir aproximadamente un 40-50% del aporte calórico total (10-14 g / Kg de peso corporal), que es la proporción de contenido de carbohidratos aportada en la leche humana.



Los carbohidratos están disponibles, tanto en la leche humana como en las fórmulas, en forma de lactosa. Esta es hidrolizada por una lactasa presente en el intestino delgado; en prematuros, la presencia de esta enzima es de alrededor del 70% del RN de término. Aun así, los RN prematuros parecen tolerar la lactosa.

Las fórmulas para prematuros están enriquecidas con polímeros de glucosa que son bien metabolizados por estos bebés. Los hidratos de carbono aportan el 40-50% del aporte calórico total, o 10 a 14 g/kg de peso corporal.

### **¿Cuáles son los requerimientos de Lípidos?**

Los lípidos proveen una fuente concentrada de energía y son además necesarios para aportar ácidos grasos esenciales. Los lípidos son un importante componente de los fosfolípidos, esenciales para la función celular, y para una variedad de metabolitos bioactivos, incluidos surfactante y prostaglandinas. Los ácidos grasos esenciales linoleico y linolénico deben ser administrados exógenamente. Su déficit en fetos animales fue asociado a déficit de aprendizaje y alteraciones visuales. El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica recomienda un aporte de grasas de aproximadamente 40-55% de las calorías totales en los recién nacidos recibiendo alimentación enteral, o 4.4- 6.0 g por 100 Kcal. Además recomienda un aporte de ácido linoleico de 4.5-10.8% del total de energía contenida en las fórmulas y una relación de ácido linoleico: linolénico de 5:1 a 15:1. (43)

La carnitina facilita el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial y es por lo tanto esencial para la oxidación de ácidos grasos para la producción de energía en el miocardio y músculo esquelético. El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica recomienda que las fórmulas infantiles contengan al menos 7.5 mmol de carnitina por cada 100 Kcal, similar al aporte disponible en la leche humana. (43) Carnitina se agrega a algunas de los preparados de nutrición parenteral. Sin embargo, no hay evidencia clínica que el suplemento de carnitina en los líquidos de nutrición parenteral tenga ningún beneficio fisiológico.

### **¿Cuáles son los requerimientos de Calcio y Fósforo?**

Calcio y fósforo son los mayores constituyentes del tejido óseo. Magnesio es también importante en el hueso pero se encuentra en mayor cantidad en músculo y líquido intracelular. La incorporación de calcio y fósforo aumenta exponencialmente en el feto a partir de las 24 semanas de gestación.

Aproximadamente el 80% de estos minerales se depositan en el feto entre las 25 semanas de gestación y el término, con un pico de incorporación entre las semanas 36 y 38 de gestación. En humanos, la relación entre la masa de calcio y fósforo en el hueso es de 2:1 y la relación nitrógeno a fósforo en el organismo completo es de 17:1 y permanece constante durante todas las edades de la vida.

El aporte temprano de estos minerales es muy importante para prevenir osteopenia en el prematuro. Sin embargo, en recién nacidos prematuros recibiendo alimentación parenteral es muy difícil alcanzar los altos aportes recomendados (52 - 89 mg/kg/d de Calcio, 39 - 67 mg/kg/d de fósforo, con una relación de Ca:F entre 1.7 - 2:1) (43) en las primeras semanas de vida. (47, 49)

Para aquellos recién nacidos recibiendo nutrición enteral, el aporte recomendado de estos minerales se basa en alcanzar las tasas de incorporación intrauterina, teniendo en cuenta las tasas de absorción y retención en estos prematuros disponibles en la literatura. Las recomendaciones actuales de aporte enteral varían según los diferentes grupos de expertos. (44) **TABLA 1**

**Tabla 1: Recomendaciones de aporte enteral**

	<b>ESPGAN</b>	<b>Canadian Ped Soc</b>	<b>AAPCON</b>	<b>Consenso SIBEN</b>	<b>LSRO</b>
<b>Calcio</b> (mg/kg/d)	84-168	160-240	210	100-220	148-222
<b>Fósforo</b> (mg/kg/d)	60-108	78-111	110	60-140	98-131
<b>Ca:F</b> (mg:mg)	1.4-2.1	1.7-2:1	1.9:1	1.7-2:1	1.7-2:1

### **¿Cuál es el aporte recomendado de hierro, vitaminas y micronutrientes?**

El contenido corporal de hierro al nacer es menor en el RN prematuro comparado con el RN a término. La mayoría de este hierro se encuentra en la hemoglobina circulante, lo que hace que las extracciones frecuentes de sangre depleción aun más las reservas de hierro destinadas a eritropoyesis. La anemia fisiológica temprana no es corregida o mejorada con el aporte de hierro. A su vez, las transfusiones de globulos rojos concentrados, práctica frecuente en el cuidado de estos recién nacidos, aportan 1 mg de hierro elemental por cada ml de globulos rojos transfundido. Por lo tanto, si bien la suplementación de hierro está indicada en todos los prematuros, es muy importante evitar el exceso de hierro libre, que podría contribuir al mayor riesgo de daño oxidativo al que estos RN están expuestos. Debido a esta preocupación, no se



recomienda el aporte de hierro parenteral a menos que el RN esté recibiendo eritropoyetina, y el aporte enteral de hierro en las primeras semanas de vida debe estar reducido al aportado con la alimentación enteral. El aporte recomendado de hierro varía según la edad gestacional y postnatal del bebé, y el estado clínico y nutricional, así como también la historia de transfusiones de glóbulos rojos. La dosis y el momento de comenzar la suplementación de hierro adicional se discutirán más adelante.

Otros micronutrientes, además del hierro, son importantes para el desarrollo de los tejidos. En recién nacidos las necesidades de estos micronutrientes son mayores que en adultos por el rápido desarrollo corporal, actividad física y efecto inmunológico. Estas necesidades no se conocen con certeza en el RNMBPN, pero se basan en las necesidades de acreción fetal. Las necesidades son muy diferentes si se aportan por vía parenteral que si son aportadas en la alimentación enteral.

**Tabla 2. Requerimientos de micronutrientes en RNMBPN (< 1500 g)**

Elemento	por kg/día
Zinc, µg	400
Cobre, µg	20
Selenio, µg	1.5 - 4.5
Cromio, µg	0.05 - 0.3
Manganeso, µg	1
Molibdeno, µg	0.25
Iodo, µg	1
Taurina, mg	1.88 - 3.75
Carnitina, mg	~ 2.9
Inositol, mg	54
Colina, mg	14.4 - 28

Con respecto a las recomendaciones de aporte vitamínico, estas necesidades varían también en relación al estado clínico y nutricional del recién nacido. Los aportes recomendados se detallan en la **TABLA 3**. (22, 49, 50)

**Tabla 3. Aportes recomendados de vitaminas en RNMBPN (< 1500 g)**

<b>Vitamina</b>	<b>por kg/día</b>
Vit A, UI	700 - 1500
Vit D, UI	400
Vit E, UI	2.8 - 3.5
Vit K, µg	10
Ascorbato, mg	15 - 25
Tiamina, µg	200 - 350
Riboflavina, µg	150 - 200
Piridoxina, µg	150 - 200
Niacina, mg	4 - 6.8
Pantotenato, mg	1 - 2
Biotina, µg	5 - 8
Folato, µg	56
Vit. B <sub>12</sub> , µg	0.3

La Academia Americana de Pediatría, en una de sus publicaciones estableció las siguientes recomendaciones para la nutrición temprana de los RNMBPN, basadas en la calidad de evidencia disponible. (51) Estas recomendaciones, resumidas a continuación, se basan en calidad de evidencia categoría B:

1. Proveer energía lo antes posible después del nacimiento: infusión de glucosa para proveer aproximadamente 6 mg/Kg/min.; aumentar progresivamente hasta alcanzar unos 10 g/Kg/día a los siete días de vida. Mantener niveles de glucemia entre 50 - 120 mg / dL.
2. Iniciar infusión parenteral de aminoácidos en las primeras horas de vida a 3 g/Kg/día, aumentando a 4 g/Kg/día en una progresión de 0.5 a 1 g/Kg/día.
3. Iniciar infusión de emulsión de lípidos entre 24 y 30 horas de vida comenzando con 0.5 - 1 g/Kg/día y avanzar en la misma dosis hasta alcanzar 3 a 3.5 g/Kg/día.



4. Concomitantemente con el inicio temprano de la nutrición parenteral se recomienda comenzar la estimulación enteral trófica dentro de los primeros 5 días de vida postnatal, en lo posible con leche humana, a 10 ml/kg/d.

Continuar la progresión de la alimentación enteral luego de varios días, avanzando entre 10 a 20 ml/kg/d, hasta lograr un volumen de aproximadamente 150 ml/kg/d. Sin embargo, la alimentación enteral no resulta fácil en RNMBPN, especialmente en los RNMBEG. El aparato gastrointestinal es inmaduro en estos niños, lo que resulta en frecuente intolerancia alimentaria.

## **>> Nutrición Enteral en el RN Desarrollo de la Función Gastrointestinal**

### **¿Por qué es importante la nutrición enteral del RN enfermo?**

Las primeras semanas de vida representan una etapa crítica para el crecimiento y neurodesarrollo de un niño de muy bajo peso de nacimiento (MBPN). Esta es la fase en la cual los requerimientos nutricionales para un crecimiento adecuado son mayores que en cualquier otra etapa de la vida. Las consecuencias de una nutrición insuficiente en este período crítico tienen aún que ser determinadas con certeza, pero hay evidencia considerable que la falla precoz de crecimiento tiene efectos negativos a largo plazo en el crecimiento y neurodesarrollo infantil y que estos efectos persisten probablemente en la adultez.

La nutrición intraluminal es necesaria para la integridad funcional y estructural del tracto gastrointestinal, la estimulación de la actividad de lactasa y la mejor absorción de nutrientes. Estudios en animales recién nacidos han mostrado que el aporte enteral es necesario para mantener la masa de intestino delgado y promover la actividad de disacaridasas. La alimentación enteral en los primeros 5 días de vida promueve la adaptación endocrina y la maduración de patrones de motilidad. La alimentación enteral precoz también proporciona nutrientes lumbinales y beneficia la función inmune (52). Se ha encontrado que una alimentación enteral temprana,

junto con la administración de esteroides antenatales y el uso de leche humana favorecen la disminución en la permeabilidad intestinal o capacidad de moléculas pequeñas de penetrar la mucosa gastrointestinal. (53)

Las ventajas de la institución temprana de la alimentación enteral incluyen la menor duración de la alimentación parenteral con sus riesgos de toxicidad hepática, menos días de accesos venosos centrales, potencialmente menor incidencia de infección y otras complicaciones. Además, la presencia de sustrato en el tracto gastrointestinal ejerce un efecto protector contra la colestasis causada por toxicidad de la nutrición parenteral.

### **¿Cuáles son las principales limitaciones para alimentar a los RN enfermos y en especial al de MBPN?**

En modelos animales de laboratorio se ha observado que en la primera semana de vida (2-4 días) el intestino sufre cambios drásticos relacionados con tres mecanismos: a) incremento del flujo sanguíneo intestinal paralelo a la reducción de la resistencia vascular basal, b) acumulación de las proteínas del calostro en el enterocito, lo que da como resultado una apertura de la barrera intestinal y c) incremento de la mitosis acompañada de la inhibición de la apoptosis. Cambios en el equilibrio entre mitosis y apoptosis son necesarios para la maduración intestinal, proceso que se ve favorecido por la ingesta de calostro o leche materna específica para la especie. La ingesta de alimentación enteral también favorece la liberación de hormonas gastrointestinales tales como enteroglucagón, gastrina, polipéptido inhibidor gástrico, motilina, insulina, polipéptido pancreático, neurotensina. La remodelación estructural y funcional intestinal tiene un impacto significativo en el cierre de la barrera intestinal. (53) Los estudios sugieren que el desarrollo del sistema nervioso entérico es un proceso a largo plazo.

Si bien el desarrollo anatómico del aparato gastrointestinal está completo en el segundo trimestre de la gestación, la actividad de las enzimas digestivas es aun incompleta y la actividad motora es inmadura cuando un bebe nace a una edad gestacional extremadamente baja. La capacidad de succionar puede no aparecer hasta la semana 32 de gestación. El tono y la función del esfínter esofágico inferior son inmaduros y el vaciamiento gástrico está demorado en relación a recién nacidos de término. El vaciado gástrico es dependiente de la función duodenal e intestinal. La motilidad organizada no se establece hasta pasadas las 28 semanas de edad postconcepcional. En un prematuro entre las semanas 25 y 30 de gestación la actividad contráctil del intestino es irregular, desorganizada y de muy baja amplitud. Entre las 30 y 33 semanas se observa una actividad



rítmica con rara migración distal. No es hasta las 33 – 36 semanas de edad postconcepcional en que se establecen complejos motores migratorios maduros, con mayor amplitud de contracción. El complejo motor interdigestivo es el patrón de actividad motora intestinal que determina la motilidad. Este complejo ocurre durante periodos de ayuno y se desarrolla siguiendo un patrón dependiente de la edad gestacional. A mayor edad gestacional mayor es la duración y la amplitud de las contracciones y su propagación distal. (54) Los prematuros tienen episodios breves de inmovilidad que alternan con contracciones irregulares. Además, los lactantes muestran un patrón no visto en adultos, llamado “cluster”, que consiste en contracciones fásicas, regulares, que no migran. Arbitrariamente se las define como cortas si tienen una duración menor a dos minutos y largas si son mayores. Este patrón ocupa el 40% de los registros de manometría vistos en prematuros.

Las respuestas motoras a la alimentación son también inmaduras en los prematuros. El recién nacido de término que es alimentado en 15 minutos muestra una rápida respuesta alimentaria, en la cual la ocurrencia de contracciones generales aumenta interrumpiendo la presencia del ciclo interdigestivo. Cuando RN prematuros son alimentados en 15 minutos, sólo 40% mostrará un aumento en las contracciones para interrumpir el patrón de ayuno. El resto presentará una disminución en la actividad motora. (55, 56) Estudios en animales evaluando diferentes volúmenes y respuestas funcionales intestinales sugieren que las estrategias nutricionales que proveen volúmenes enterales mayores o iguales a un 10% del ingreso estimado de energía diario son suficientes para gatillar la maduración de la motilidad intestinal en prematuros.

La motilidad intestinal es el factor determinante de la posibilidad de alimentar a un RNMBEG. Debido a esta limitación, es importante encontrar evidencia sobre cómo mejorar la tolerancia alimentaria en estos niños. En RNMBPN una opción es la estimulación enteral trófica.(57)

## **¿Cuándo iniciar la alimentación enteral en recién nacidos enfermos?**

Históricamente la alimentación enteral en recién nacidos enfermos o muy pequeños se veía comúnmente retrasada por varios días o semanas después del nacimiento debido al compromiso respiratorio y a la preocupación del equipo de salud de que la alimentación enteral podría agravar la enfermedad o causar enterocolitis necrotizante. Sin embargo, debido a que la secreción de hormonas intestinales y la motilidad intestinal en prematuros son estimuladas con la ingestión de leche, el retraso en iniciar la alimentación puede disminuir la adaptación del tracto gastrointestinal resultando en intolerancia más tarde en la vida.

El inicio temprano de la alimentación enteral puede promover el crecimiento y acortar la duración de la nutrición parenteral y la estancia hospitalaria, siempre y cuando no aumente el riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN). Existe un solo trabajo publicado en la literatura que evalúa esta práctica. Davey y colaboradores realizaron este estudio en 60 recién nacidos prematuros con catéter arterial umbilical en posición baja, para evaluar si la alimentación podía iniciarse con el catéter o si debía esperarse hasta después de retirarlo. El grupo asignado a alimentación temprana comenzó a recibir alimentos a una edad media de dos días, el grupo asignado a alimentación tardía comenzó a una edad media de 5 días. El volumen de alimento se incrementó en la misma manera en ambos grupos siguiendo un protocolo preestablecido. No hubo diferencias en los días en alcanzar la alimentación enteral completa o en la proporción de niños a los que se les suspendió la alimentación por intolerancia. Sin embargo, hubo una diferencia en el número de niños a los que se les suspendió la alimentación y se les instituyó drenaje gástrico (21% en el grupo de alimentación temprana vs. 45% en el grupo de alimentación demorada). También se encontró una disminución significativa en la duración de la nutrición parenteral (13 días vs 30 días a favor de la alimentación temprana), la necesidad de vías venosas percutáneas (31 % vs 58%) y en la evaluación por sepsis (17 % vs. 52%). Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ECN (7% vs 13%), la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad, no se puede excluir la posibilidad de un efecto clínico importante. (58)

Otros dos estudios diseñados con el objetivo de evaluar la iniciación temprana de alimentación enteral en prematuros sólo han sido reportados como abstracts. (59, 60) A pesar de que los resultados de estos trabajos parecen indicar un efecto beneficioso de la alimentación enteral precoz, no existe suficiente evidencia de que es segura, como para recomendar esta estrategia.

### **¿Deberíamos entonces comenzar con un período de estimulación trófica mantenida por varios días?**

El feto ingiere líquido amniótico conteniendo factores de crecimiento, electrolitos y proteínas. Una vez producido el nacimiento prematuro esta nutrición enteral se detiene y esto podría disminuir la integridad estructural y funcional, mediante la disminución de la actividad hormonal, y afectar el crecimiento de la mucosa intestinal, la actividad de lactasa, la absorción de nutrientes y/o la maduración motora. (61, 62)

La estimulación enteral trófica se define como la administración de leche materna o fórmula entera o diluida, en cantidades que no tienen consecuencia nutricional y mantenida por varios días,



mientras la nutrición parenteral es la fuente principal de nutrientes. Los volúmenes investigados en la mayoría de los trabajos oscilan entre 10 y 24 ml/kg/d.

La práctica de proveer estimulación enteral trófica por algún periodo de tiempo luego del nacimiento antes de comenzar la alimentación enteral surge como una estrategia para favorecer la maduración del tracto gastrointestinal. Si la estimulación trófica pudiese mejorar la tolerancia alimentaria, en comparación con el mantenimiento de ayuno completo durante el mismo periodo, esto podría resultar en un tiempo más breve en alcanzar el volumen de alimentación enteral completa, menos días de alimentación parenteral y una estancia hospitalaria más corta. Pero aun si esta estrategia resultara en estos beneficios, es importante evaluar si esto se puede lograr sin aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante (NEC).

### **¿Qué volúmenes se consideran en el rango de estimulación trófica?**

La mayoría de los autores reconoce la estimulación enteral mínima o trófica como la administración de leche materna o fórmula entera o diluida, en cantidades que no tienen consecuencia nutricional y mantenida por varios días, mientras la nutrición parenteral es la fuente principal de nutrientes. Los volúmenes investigados en la mayoría de los trabajos oscilan entre 10 y 24 ml/kg/d, comenzando entre el día 1 y 8 de vida postnatal y manteniéndose sin avanzar en estos volúmenes durante 5 a 10 días.

### **¿Cuáles son los beneficios de la alimentación enteral trófica?**

Estudios tempranos demuestran que la nutrición enteral favorece la integridad funcional y estructural del aparato gastrointestinal, mejora la actividad hormonal, el desarrollo de la mucosa intestinal, la actividad de la lactasa, la absorción de alimentos, la maduración motora y la mineralización ósea. (61-67)

En un modelo de rata, la atrofia intestinal por ayuno producida tan tempranamente como a los 3 días de vida, fue revertida por la alimentación enteral. (68)

Investigaciones clínicas han examinado dos situaciones sobrepuestas en relación a la iniciación de alimentación enteral y estos tópicos han sido objeto de meta-análisis:

- 1) Nutrición enteral trófica vs. no aporte enteral en bebés recibiendo nutrición parenteral: 10 estudios incluyendo 794 recién nacidos**
- 2) Iniciación temprana vs. tardía de nutrición enteral progresiva en RNBP recibiendo nutrición parenteral: 2 estudios, 72 recién nacidos**

El estudio que incluyó en mayor número de pacientes (n=190) es el de Becerra (69), realizado en Chile, y es el único que no demostró beneficios de la estimulación trófica. Lamentablemente este estudio fue publicado solamente en forma de abstract y no se puede conocer detalles. Uno de los pocos estudios randomizados, prospectivos es el de Schanler, (65) con un diseño factorial destinado a intentar la evaluación simultánea del efecto de estimulación enteral trófica vs. ayuno, y la alimentación en forma continua vs. en bolo cada 3 horas. Un total de 171 recién nacidos entre 26 y 30 semanas de edad postconcepcional de peso adecuado fueron randomizados en cuatro grupos: estimulación enteral trófica en forma continua, estimulación trófica en bolo, ayuno seguido de alimentación continua, ayuno seguido de alimentación enteral en bolo. Los 82 recién nacidos asignados al grupo de estimulación trófica recibieron 20 ml/kg/d de leche de su propia madre sin diluir o fórmula para prematuros diluida a la mitad comenzando al cuarto día de vida postnatal y mantenida en forma constante hasta el día 14. Todos recibieron nutrición parenteral completa. Al día 15 de vida postnatal todos recibieron 20 ml/kg/d de leche de su propia madre o fórmula de prematuros sin diluir aumentando en 20 ml/kg/d según tolerancia, hasta un máximo de 180 ml/kg/d. En este estudio no se detectó diferencias en la evolución clínica ni en cuanto al tiempo en alcanzar nutrición completa por vía oral. El grupo que recibió estimulación trófica tuvo mejor retención de calcio y fósforo y menor tiempo de tránsito intestinal. El aporte de leche humana fue más alto en los bebés en el grupo de estimulación trófica comparado con el grupo control.

En una publicación anterior de un subgrupo de esta misma población, Shulman reportó (70) que la actividad de lactasa intestinal, medida a los días 10, 28 y 50 de vida postnatal, fue cuatro veces más alta en el grupo que recibió alimentación temprana. Esta actividad de lactasa se correlacionó con la evolución clínica, determinada por días en alcanzar la nutrición enteral completa, necesidad de obtener radiografías de abdomen y número de radiografías abdominales anormales.

Estos y otros 9 estudios (55 - 57, 58, 71-75) se incluyeron en la comparación de estimulación enteral mínima o trófica vs no aporte enteral en un meta análisis de la biblioteca Cochrane publicado en 2005. (76) La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios eran bebés que pesaban < 1500 g de peso al nacer o con una edad gestacional menor a 33 semanas y que estaban recibiendo



ventilación mecánica. Aquellos en el grupo de nutrición trófica recibieron entre 12 y 24 ml/Kg /d de leche humana o fórmula entera o diluida. Este aporte se comenzó entre el primero y el octavo día de vida y se mantuvo por 5 a 10 días, dependiendo del estudio. El grupo control en estos estudios no recibió nutrición enteral por 6 a 18 días.

En general la calidad metodológica de estos trabajos fue intermedia, con importantes limitaciones metodológicas que contribuyen a una gran heterogeneidad estadística en varios de los resultados analizados, incluyendo días en alcanzar nutrición enteral completa, días para recuperar el peso de nacimiento, días en fototerapia y duración de la estancia hospitalaria.

Se observó una reducción significativa en los días para alcanzar una alimentación enteral completa (diferencia media = 2.6 días), en el número de días que se suspendió la alimentación enteral por intolerancia (3.1 días) y en la duración de la estadía hospitalaria (11.4 días) en el grupo que recibió estimulación enteral trófica. Si bien no se encontró una diferencia significativa en la incidencia de enterocolitis necrotizante (riesgo relativo = 1.16 (95% IC = 0.75 - 1.79) , este resultado debe interpretarse con cautela ya que en base a estos estudios no puede descartarse la posibilidad de que la estimulación trófica pueda aumentar la incidencia de ECN comparado con el ayuno. Basados en estos datos se calcula que el número necesario para causar un nuevo caso de ECN podría estar entre 17 y 50. (76)

Aún si el retraso en comenzar la alimentación enteral resultase en una disminución verdadera de la incidencia de enterocolitis, este beneficio podría ser anulado por el mayor riesgo de la necesidad de vías venosas centrales y nutrición parenteral más prolongadas, con riesgo potencial de complicaciones a corto y largo plazo, tales como sepsis, colestasis, malnutrición y muerte. El tamaño muestral para un estudio que tenga el poder suficiente para determinar el efecto sobre secuelas a largo plazo y/o mortalidad, especialmente en recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer, es muy grande.

### **¿Existen riesgos asociados al uso de estimulación enteral trófica?**

Los estudios randomizados y casi randomizados de calidad no sugieren riesgos clínicos en la utilización de estimulación trófica en la incidencia de enterocolitis necrotizante y mortalidad. Sin embargo, los intervalos de confianza para estos estudios son muy amplios, lo que pudiera limitar la validez de estas evaluaciones. Con el conocimiento actual, los beneficios de la estimulación trófica parecen ser más importantes que los potenciales efectos adversos, por lo que este consenso

recomienda el inicio de estimulación enteral trófica lo antes posible luego del nacimiento, con leche extraída de la propia madre siempre que sea posible.

### **¿Existe alguna contraindicación para la administración de estimulación enteral trófica?**

La única contraindicación absoluta es la ECN y todas aquellas situaciones en que la administración de líquidos por vía enteral está contraindicada (malformaciones, obstrucción del tracto gastrointestinal anatómica o funcional, íleo intestinal)

Otra situación en que resulta riesgosa la administración de sustrato en el tracto gastrointestinal es el estado de shock y la asfixia. (77) Aunque no hay datos que ayuden a decidir por cuánto tiempo se debe mantener el ayuno en estas situaciones, el grupo de consenso recomienda esperar hasta que la perfusión a los tejidos mesentéricos, evaluada indirectamente por el estado ácido-base, el volumen urinario y la “recuperación” hemodinámica, se haya restablecido. En general se recomienda esperar 24 a 48 horas después del evento asfíctico o de la reversión del estado de shock.

Históricamente, los recién nacidos críticamente enfermos se mantenían en ayuno hasta su mejoría clínica. Esto ha llevado a una desnutrición postnatal y a afectación de la función gastrointestinal, como se discutió anteriormente. Sin embargo, la mayoría de los estudios de estimulación enteral trófica han sido realizados en prematuros enfermos, en asistencia respiratoria mecánica, con catéteres umbilicales tanto venosos como arteriales y recibiendo tratamiento con drogas inotrópicas.

El estudio de Davey fue diseñado para responder la pregunta si era seguro administrar estimulación enteral trófica mientras el recién nacido prematuro tenía un catéter arterial umbilical en posición baja. (58) En este trabajo no se encontró diferencias por evaluación clínica en la tolerancia a la alimentación enteral mínima con o sin catéter arterial umbilical. En la serie de Wilson (27) tampoco se encontró diferencia. Estudios con doppler para evaluar el flujo mesentérico no encuentran alteración en los flujos de la arteria mesentérica superior con la estimulación enteral trófica en presencia de un catéter en arteria umbilical. (74)

No hemos encontrado estudios que evalúen el riesgo de la combinación de un catéter venoso umbilical y alimentación enteral mínima. Si bien otros estudios no fueron diseñados



específicamente para responder esta pregunta, en la mayoría de ellos la población que recibió estimulación enteral trófica estuvo compuesta por prematuros enfermos. En la serie de Becerra (69) se incluyeron en el grupo de estimulación trófica 96 recién nacidos con diagnóstico de asfixia, hipotensión tratada con expansores de volumen o drogas vasoactivas o que requerían oxígeno suplementario por más de 36 horas. Los estudios de Berseth (55-56) y Mc Clure (57) incluyeron solamente prematuros enfermos con Síndrome de Dificultad Respiratoria que requerían asistencia ventilatoria mecánica. Asimismo, la población estudiada por Dunn (68) estaba constituida por prematuros de menos de 1500 g de peso al nacer con enfermedad de membrana hialina y catéter en arteria umbilical. Ostertag incluyó 38 recién nacidos con alto riesgo para ECN, definido por un puntaje  $> 6$  en el cual se le adjudicó 1 punto por cada uno de los siguientes criterios: peso al nacer  $< 1500$  g, peso al nacer  $< 1000$  g, edad gestacional  $< 32$  semanas, puntaje de Apgar  $< 6$  a los 5 minutos, necesidad de oxígeno suplementario, necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, sospecha de hemorragia intraventricular, convulsiones, presencia de un conducto arterioso permeable y catéter umbilical. (68) La población evaluada por Troche estuvo constituida por prematuros entre 25 y 30 semanas de edad gestacional que tenían SDR, catéter en arteria umbilical y necesidad anticipada de asistencia ventilatoria mecánica por al menos 3 días. Se excluyeron niños con asfixia (puntaje de Apgar  $< 3$  a los 5 minutos, hipoxemia ( $paO_2 < 45$  mm Hg) o hipercarbia ( $paCO_2 > 60$  mm Hg con  $pH < 7.25$ ) persistentes a pesar de un manejo ventilatorio agresivo. (73)

### **¿Se puede recomendar la estimulación enteral trófica en presencia de catéteres en arteria y/o vena umbilical?**

Como se menciona anteriormente varios estudios de evaluación de la estimulación enteral trófica se llevaron a cabo en recién nacidos enfermos con catéteres en arteria umbilical. No existen trabajos diseñados para responder si es seguro alimentar con catéter venoso umbilical.

### **¿Se puede recomendar la estimulación enteral trófica en presencia de ductus arterioso permeable? ¿Recibiendo indometacina?**

La seguridad de la administración de estimulación enteral trófica en recién nacidos con un DAP o que están recibiendo tratamiento con Indometacina no se ha determinado con certeza, aunque podría ser bien tolerada (79) Se está llevando a cabo un estudio multicéntrico para determinar la seguridad del mantenimiento de la estimulación trófica durante el tratamiento del DAP.

## **¿Se puede recomendar la estimulación enteral trófica en RN muy enfermos, y/o recibiendo inotrópicos?**

Con respecto al riesgo de estimulación enteral trófica en relación a severidad de la enfermedad, no hay mayores datos. Aunque no es posible extrapolar los datos, en neonatos sometidos a ECMO, que se supone sean de gravedad extrema, se ha iniciado la alimentación enteral 24 a 48 h después de iniciado el procedimiento, sin mayores complicaciones (80) En un estudio retrospectivo de RN > 35 semanas de edad gestacional con cardiopatía congénita dependiente de conducto y con infusión de PGE1 se observó una buena tolerancia a la alimentación por la vía enteral (81) Por lo anterior, es probable que también toleren la estimulación enteral mínima los recién nacidos muy enfermos y/o recibiendo tratamiento con inotrópicos. Este consenso recomienda evaluar a cada caso en forma individual, recordando que no parece haber contraindicaciones para la estimulación enteral trófica en presencia de soporte ventilatorio y/o cardiovascular, DAP y catéteres umbilicales, siempre y cuando el bebé se encuentre libre de shock o cualquier otra condición que comprometa la perfusión gastrointestinal.

## **¿Por cuánto tiempo se recomienda mantener la nutrición enteral trófica antes de comenzar el avance de la alimentación enteral?**

Existe hasta el momento sólo un estudio prospectivo y randomizado que intenta contestar esta pregunta. (71) En este estudio se compararon 74 prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional al nacer, randomizados a recibir estimulación trófica (20 ml/kg/d leche de su propia madre o fórmula para prematuros conteniendo 24 cal / oz por 10 días) con 70 prematuros randomizados al grupo de alimentación progresiva (20 ml/kg/d de leche de su propia madre o fórmula para prematuros conteniendo 24 cal / oz comenzando en el primer día de vida, aumentando 20 ml/kg/d cada día hasta alcanzar un volumen de 140 ml/kg/d y hasta el 10º día de vida postnatal). Todos los participantes recibieron nutrición parenteral total, que se fue disminuyendo acorde se aumentaba el aporte enteral. La fortificación de la leche materna se comenzó al alcanzar un volumen enteral de 100 ml/kg/d. En ambos grupos las decisiones concernientes a la intolerancia alimentaria se basaron en un algoritmo previamente establecido. Se evaluó la incidencia de enterocolitis, como así también estudios de patrones de maduración de la actividad motora intestinal, tiempo de tránsito duodeno-anal, niveles de gastrina y motilina en plasma, edad en alcanzar alimentación por vía oral completa, días de nutrición parenteral, porcentaje de niños con vías venosas centrales, incidencia de sepsis tardía y colestasis. Este estudio fue terminado prematuramente debido a una incidencia más alta de enterocolitis



necrotizante en el grupo de alimentación progresiva (7/70) que en el grupo de estimulación trófica (1/71). Los neonatos que recibieron estimulación enteral trófica necesitaron más días para alcanzar la alimentación enteral exclusiva y tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada. La estimulación trófica se asoció con una reducción levemente significativa de ECN (1.4% vs. 10% - RR = 0.16). Los niños en el grupo de estimulación enteral mínima no tuvieron una mayor incidencia de sepsis o de colestasis. El patrón de maduración funcional fue similar en los dos grupos, aunque el tiempo de tránsito duodeno anal fue menor en los de progresión de la alimentación enteral. El estudio de Henderson, publicado recientemente, es un estudio multicéntrico, retrospectivo, de caso-control en 10 centros neonatales con marcadas diferencias en las prácticas nutricionales en relación a la leche utilizada, momento de introducción y velocidad de avance de la alimentación enteral.

Se estudió un control por cada caso de ECN. (82) Los casos fueron prematuros < 37 semanas de edad postmenstrual al nacer con diagnóstico de ECN utilizando los criterios de Bell modificados o por laparotomía o necropsia. Los controles fueron recién nacidos > 34 s edad postmenstrual sin ECN. Se estratificaron en subgrupos de edad gestacional (< 28 s, 28-32 s, > 32 s). Reportan un total de 53 casos. No se detectaron diferencias significativas entre casos y controles en relación a edad gestacional, peso, uso de surfactante, necesidad de soporte ventilatorio y tratamiento de DAP.

Todos los pacientes habían comenzado nutrición enteral previo al diagnóstico de ECN. No hubo diferencias en días de comienzo de la alimentación enteral entre los grupos. Sí se encontró que un número significativamente menor de casos con ECN habían recibido leche materna (40/53 vs 48/53) La duración media de la estimulación trófica (< 1ml/Kg/h) fue significativamente menor en los casos (casos 3.3 días; controles 6.2 días de media de estimulación enteral trófica).Cuarenta y dos de los 53 niños estaban con alimentación completa antes del diagnóstico de ECN. Estos niños alcanzaron la nutrición completa de forma significativamente más precoz que los controles (casos 9.9 días, controles 14.3 días). Estas diferencias continuaron siendo significativas cuando se realizaron los análisis con los casos de ECN II/III (duración de estimulación enteral trófica 2.9 d, alimentación enteral completa 9.5 días de edad postnatal).

Los datos analizados sugieren que la duración de la estimulación enteral trófica y la velocidad de avance del volumen de alimentación enteral pueden ser factores de riesgo modificables de ECN en prematuros. Si bien hay evidencia limitada sobre el efecto de la duración de la estimulación enteral mínima o trófica en el desarrollo de ECN en pacientes prematuros, los estudios de Berseth y Henderson sugieren que una prolongación de la duración de la enteral mínima puede disminuir

la incidencia de enterocolitis. A pesar de que la estimulación enteral trófica prolonga la estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa, (71,83) comparado con el incremento progresivo, y dada la falta de evidencia, la estrategia recomendada de alimentación precoz en niños muy prematuros tiende a ser conservadora.

**➤ Se recomienda comenzar con estimulación enteral trófica (10 – 20 ml/kg/d) entre las primeras horas de vida o, a más tardar, en los primeros 3 días tras nacimiento, con leche materna siempre que sea posible. Mantener este aporte enteral mínimo por 4 a 7 días antes de comenzar el incremento progresivo de los volúmenes de aporte enteral.**

### **¿Cómo avanzar la alimentación enteral en un RN de alto riesgo?**

Dado que los prematuros pequeños no han desarrollado aún la capacidad coordinada de succionar y deglutir carecen de la posibilidad de regular su propia ingesta de alimentos, y por lo tanto reciben alimento mediante sondas naso u orogástricas. Es entonces la responsabilidad del equipo de salud el decidir con qué velocidad incrementar la ingesta enteral en estos bebés. No hay datos a priori en los que basar la definición de lento y rápido, y la misma velocidad puede considerarse rápida para un RN de 800 g. de peso al nacer y lenta para un RN con peso al nacer de 1800 g. Si se realiza un incremento muy lento se expone al recién nacido a malnutrición, exposición prolongada a nutrición parenteral requiriendo más días de accesos venosos, y estancia hospitalaria más prolongada. Por otro lado, estudios retrospectivos de Uauy y otros, sugieren que el avance rápido del volumen alimentario podría aumentar el riesgo de ECN.

Sólo tres reportes en la literatura han intentado aclarar este tema. El estudio de Rayiis, publicado en 1999 es el único que incluyó recién nacidos con peso al nacer < 1000 g. (84) Recién nacidos < 34 semanas de edad gestacional con peso de nacimiento entre 501 y 1500 g alimentados exclusivamente con fórmula para prematuros (no leche materna) fueron aleatoriamente asignados a un grupo de progresión lenta de la alimentación enteral (comienzo con 20 ml/kg/d, avanzando 15 ml/kg/d) o rápida (comienzo con 35 ml/kg/d, con incrementos diarios de 35 ml/kg/d), comenzando a discreción del equipo de salud tratante y avanzando



hasta lograr una alimentación enteral de 160 ml/kg/d, a menos que el bebe tuviese residuo gástrico de más del 20% del volumen dado con cada alimentación. Los bebes en el grupo de avance rápido alcanzaron la alimentación enteral completa antes y recuperaron más rápido el peso de nacimiento. Sin embargo, esto no resultó en una menor estancia hospitalaria. No se detectaron diferencias en la incidencia de ECN estadio  $\geq 2$  o ECN con perforación. Sin embargo, el número de pacientes, sobre todo después de la estratificación por peso, fue pequeño y, sobre todo el número de recién nacidos  $< 1000$  g fue de sólo 33 en el grupo de avance rápido. Esto hace muy posible un error de tipo II, en que la diferencia, aunque presente, no puede ser detectada dado el tamaño pequeño de la muestra.

En el estudio de Caple se incluyeron 155 recién nacidos con peso entre 1000 y 2000 g, con un peso medio cercano a los 1500 g. Esta es una población de prematuros relativamente maduros, en los que la alimentación enteral se avanzó en 20 ml/kg/d en el grupo de avance lento y en 30 ml/kg/d en aquellos bebes en el grupo de avance rápido. Los recién nacidos en el grupo de avance rápido recuperaron el peso de nacimiento y lograron el volumen de nutrición enteral exclusivo antes que el grupo control. Tampoco se detectaron diferencias en la incidencia de ECN entre los dos grupos. (85)

Por último, el estudio de Book y colaboradores incluyó solamente 29 recién nacidos con una media de peso de 1060 y 1065 g, respectivamente. En este estudio se consideró avance lento a 10 ml/kg/d y rápido a 20 ml/kg/d. No se detectaron diferencias en la incidencia de ECN, diarrea, sangre en materia fecal o distensión abdominal. (86) Como es evidente, lo que se consideró avance rápido en este estudio coincide con el grupo de avance lento en el estudio de Caple. De hecho, cada uno de los tres estudios tiene distintos parámetros de incremento de volumen y muy distintas poblaciones.

A pesar de estas diferencias, estos tres estudios se incluyeron en un meta análisis, que concluyó que parece haber ventajas con velocidades de avances más rápidas de alimentación en prematuros: entre los niños randomizados a avances más rápidos de alimentación enteral hubo una reducción generalizada en días para alcanzar la nutrición enteral completa y en días para recuperar peso del nacimiento. No se demostraron diferencias significativas en incidencia de enterocolitis necrotizante o enterocolitis con perforación. (87) Esta revisión fue recientemente actualizada por Mc Guire and Bombell. (88)

No está claro si esta estrategia puede generalizarse y/ o adoptarse como práctica rutinaria, por los amplios intervalos de confianza en la incidencia de ECN y los efectos en días de estancia hospitalaria. Al haberse utilizado diferentes velocidades de avance y diferentes pesos en los diferentes estudios, la velocidad ideal de avance permanece desconocida, particularmente para los RN < 1000 g. Los incrementos de volumen rápidos parecen tener un efecto beneficioso en una reducción de días en alcanzar la nutrición enteral exclusiva y en recuperar el peso del nacimiento. El avance rápido no tuvo un efecto significativo sobre la incidencia de ECN, aunque la baja incidencia de ECN no permite sacar conclusiones sobre la seguridad de los avances rápidos en el desarrollo de esta patología. El volumen de incremento e intervalo de tiempo entre incrementos no puede ser deducido en estos estudios. (87, 88)

Los resultados sobre las ventajas de un régimen de avance rápido deben ser interpretados con cautela debido a que, al ser la ECN un diagnóstico poco frecuente, la falta de una diferencia significativa no significa que esta diferencia no exista, sino que hacen falta estudios con mayor número de pacientes para que se haga evidente.

**➤ En conclusión, a pesar de las ventajas sugeridas de una velocidad de incremento más rápida de la alimentación enteral, no está claro si esta estrategia debe ser adoptada como práctica clínica rutinaria debido a la información limitada en relación a su seguridad y efectividad particularmente en el niño de peso extremadamente bajo.**

### **¿Es el volumen de incremento recomendado variable según edad gestacional/peso?**

Los estudios que comparan diferentes volúmenes de incremento no están diseñados para comparar diferentes pesos y/o edad gestacional por lo que no pueden extraerse conclusiones.

El trabajo de Rayyis es el único que incluye pacientes < 1000 g. (84) El análisis comparativo entre grupos para esta franja de peso no detecta diferencias en incidencia de ECN aunque el número de pacientes en este grupo es reducido para poder establecer conclusiones. Tampoco tiene una muestra de tamaño suficiente para evaluar el efecto de una u otra práctica sobre un evento relativamente infrecuente como es la enterocolitis necrotizante. Se recomienda avanzar los volúmenes con cautela pero activamente.



- **El grupo de consenso de SIBEN recomienda un incremento de 10 a 15 ml/kg/d para los bebés más enfermos y/o < 1000 g y de 15 a 20 ml/kg/d para prematuros entre 1000 y 1500 g y más estables. Si bien se recomienda precaución, es a la vez importante el aumento consistente del alimento siempre que sea tolerado, incrementando el volumen deseado una vez por día para dar así el beneficio del aumento en la nutrición por las 24 horas y alcanzar más eficientemente el volumen de alimentación enteral completa.**

### **¿Qué se considera alimentación enteral completa?**

No hemos encontrado estudios dirigidos a contestar esta pregunta específicamente. Los requerimientos nutricionales en los recién nacidos enfermos y muy prematuros varían considerablemente dependiendo de su estado nutricional. El déficit acumulado durante el periodo en que se estaba estableciendo la nutrición enteral debe tomarse en consideración. Los recién nacidos con prematuridad extrema requieren una proporción más alta de P:E para suplir las necesidades proteicas. Idealmente, deberíamos poder individualizar el aporte nutricional de cada uno de nuestros pacientes. En la práctica, sin embargo, existen muchas limitaciones ya que hay una gran variación en los niveles de proteína de la leche humana. A su vez, las fórmulas disponibles hasta el momento no permiten variaciones de la relación P:E a menos que se suplementen con proteína adicional.

Las recomendaciones de aporte energético por vía enteral, basadas en cálculos discutidos previamente en este consenso, oscilan entre 105 y 150 kCal/kg/d. En general en los estudios de nutrición se considera que el niño alcanza la nutrición enteral completa cuando tolera 120 ml/Kg/día y/o cuando el niño recibe todo el aporte calórico que requiere por vía enteral. Esto en general se logra con volúmenes de 140 a 160 ml/kg/día de leche humana fortificada. La composición de las fórmulas para prematuros resulta en que un volumen de alimentación enteral de 150ml/Kg/d aporta entre 116 y 131 KCal/Kg/d.

El objetivo de la nutrición enteral es ofrecer los nutrientes y calorías necesarias para un óptimo desarrollo y crecimiento del prematuro que asemeje el crecimiento intrauterino. Por lo tanto, una nutrición que permita un aumento de peso de al menos 15 g/kg/d con un aporte de nutrientes que satisfaga las necesidades recomendadas es suficiente. Sin embargo, una vez que el niño tolera un volumen suficiente por vía enteral para mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado es importante considerar el suspender la nutrición parenteral y retirar las vías venosas centrales a fin de minimizar los riesgos de complicaciones asociadas a estos tratamientos, aunque el aporte calórico no sea todavía el ideal.

### **¿Cuál es la mejor manera de aportar alimentación enteral: en forma continua o intermitente (por bolo o gavage)?**

La alimentación enteral a través de un tubo naso u oro gástrico es necesaria en la mayoría de los recién nacidos enfermos y/o muy prematuros. La manera convencional de aportar alimentación mediante sonda gástrica es en forma de bolo, dado en 10 a 20 minutos por gravedad. Sin embargo, este método no siempre es tolerado por bebés críticamente enfermos o de muy baja edad gestacional. El primer reporte de alimentación continua por sonda nasogástrica fue en 1972 por Valman.

Existen algunas ventajas y riesgos teóricos con cada una de estas dos modalidades. La alimentación en forma de bolo intermitente por gavage se considera más fisiológica ya que promueve el aumento cíclico de las hormonas intestinales como ocurre normalmente en el recién nacido de término sano. (89) Estas hormonas gastrointestinales tales como gastrina, péptido inhibitorio gástrico y enteroglucagon son factores tróficos que requieren la presencia de nutrientes intraluminales para su secreción. Los aumentos bruscos cíclicos de las concentraciones plasmáticas de estas hormonas parecen ser de importancia para el desarrollo y la maduración del tracto gastrointestinal postnatal. (63, 90) Por otro lado, las limitaciones funcionales del sistema gastrointestinal de un prematuro, tales como el retardo en el vaciamiento gástrico o en el tránsito intestinal pueden afectar su capacidad de tolerar la alimentación dada en forma de bolo intermitente.

En un estudio retrospectivo publicado solo en forma de abstract en 1981, Krishnan encontró que los bebés alimentados en forma continua alcanzaron el aporte calórico y ganancia de peso más rápida que aquellos alimentados en forma intermitente. (91) Urrutia, en un estudio prospectivo, no encontró diferencias entre los grupos en el tiempo necesario para recuperar el peso al nacer.



Ambos estudios fueron no aleatorizados, la decisión de la forma de alimentación fue a discreción del equipo de salud, y no hubo control del aporte calórico. Por lo tanto, no se pueden obtener conclusiones validas de estos estudios. (92) El estudio de Toce en 1987 es también de poca validez dada la subjetividad en los criterios de selección y las diferencias demográficas significativas entre los grupos. (93)

Estudios más recientes son de mejor calidad científica. Mc Donald y colaboradores incluyeron 34 niños con peso < 1400 g que estaban en condiciones de ser alimentados por vía enteral al día 2 de vida y que recibían solamente fórmula. El protocolo de intervención no está claramente descrito. (94) Silvestre en 1996 publica un estudio randomizado que incluye 93 recién nacidos entre 27 y 34 semanas de gestación, con pesos entre 750 y 1500 g. En este estudio la alimentación intermitente se dió en 15 a 30 minutos cada 3 horas. (95) Akintorin, en 1997, incluyó 89 recién nacidos, de los cuales sólo se analizaron los resultados en 80. Se incluyeron RN con peso al nacer entre 700 y 1250 g, listos para comenzar alimentación enteral, termodinámicamente estables y sin catéter umbilical arterial. Todos recibieron fórmula no diluida para prematuros. Los del grupo intermitente recibieron bolos administrados por gravedad entre 15 y 30 minutos. (96) Ninguno de estos tres estudios encontró diferencias significativas entre los dos métodos.

Schanler en un estudio controlado y aleatorio incluyó 171 recién nacidos entre 26 y 30 semanas de gestación, AGA, estratificados en cuatro grupos ya discutidos anteriormente. La alimentación intermitente fue dada en bolo en 20 minutos cada 3 horas. Encontró que los del grupo de alimentación enteral intermitente tenían menos intolerancia alimentaria y ganancia de peso más rápida. Además, 11 recién nacidos del grupo continuo debieron cambiarse al grupo de alimentación intermitente debido a intolerancia. El mayor beneficio de la alimentación intermitente se observó en el grupo entre 26 y 27 semanas de edad gestacional. Las limitaciones de este estudio es la muestra pequeña dado el numero de efectos a examinar (ayuno, nutrición enteral trófica y la estratificación por edad gestacional y tipo de alimento. (65)

Dolberg demostró en 28 prematuros entre 501 y 1250 g que aquellos alimentados por bolo intermitente alcanzaron la nutrición enteral completa en promedio una semana antes que los alimentados en forma continua. (13 +- 0.9 días vs. 21 +- 3.5 días) (97)

Estos seis trabajos fueron incluidos y revisados en un meta análisis por Premji en el 2001, comprendiendo 443 prematuros. (98) En general, la evidencia disponible sugiere que los bebés alimentados en forma continua tardan más tiempo en lograr la nutrición enteral completa (media

de 3 días más). Si bien no se detectaron diferencias en el crecimiento, esto puede atribuirse a que todos los bebés recibían una provisión consistente de nutrientes mediante alimentación parenteral. Estos estudios son pequeños y tienen una gran variabilidad e inconsistencia y no permiten obtener conclusiones que permitan una recomendación universal.

Dsilna y colaboradores llevaron a cabo un estudio controlado aleatorio en recién nacidos de muy bajo peso al nacer entre 24 y 29 semanas de gestación y peso al nacer < 1200 g. La nutrición intermitente fue dada en bolos entre 15 y 40 minutos. En este estudio los bebés recibiendo alimentación enteral continua lograron la alimentación enteral completa más rápidamente que aquellos en el grupo de alimentación intermitente por bolo. Esto fue más notable en los bebés que pesaron  $\leq 850$  gramos. (99) Es posible que esta diferencia se deba a una intolerancia a la alimentación por bolo rápido más que a los beneficios de la alimentación continua. Baker y Berseth analizaron la respuesta motora duodenal en recién nacidos prematuros alimentados con fórmula a diferentes concentraciones y tasas de infusión. Catorce prematuros entre 27 y 32 semanas de gestación, con un peso medio de  $1.2 \text{ kg} \pm 0.1 \text{ kg}$ , fueron aleatorizados a recibir fórmula diluida o entera, dada en un lapso de dos horas o en 15 minutos. Aquellos bebés que recibieron fórmula diluida tuvieron una respuesta motora pobre o mínima. Aquellos en el grupo que recibió fórmula entera dada en un lapso de dos horas tuvieron una actividad motora intensa en respuesta a la alimentación. Sin embargo, los bebés que recibieron fórmula entera pero dada en bolo rápido en 15 minutos presentaron una profunda parálisis de la actividad motora. (100) La infusión lenta del alimento favorece el vaciamiento gástrico. (101)

**➤ Si bien no existe suficiente evidencia para recomendar una modalidad sobre la otra, considerando las ventajas de la alimentación intermitente sobre el desarrollo y la maduración intestinal y las desventajas de la alimentación por bolo rápido sobre la respuesta motora duodenal, y el potencial efecto beneficioso en el aumento de peso en los bebés más pequeños que recibieron alimentación continua, la recomendación de este grupo de consenso es individualizar la modalidad de**



**aporte enteral a cada paciente e intentar, siempre que sea posible, el dar este aporte en forma intermitente pero lenta (alimentación con bomba de infusión en un periodo de 1 a 2 horas cada tres horas), sobre todo en recién nacidos muy inmaduros y/o con dificultades para tolerar la alimentación.**

### **¿Qué consideraciones especiales se deben tener al aportar leche humana en forma continua o intermitente lenta?**

Es importante tener en cuenta que cuando la alimentación con leche humana no homogeneizada se administra en forma continua se pierde el 47.4% de grasa, comparado con el 16.8% cuando se administra en bolo, a menos que se tomen precauciones para evitar esta pérdida. La fase cremosa de la leche humana contiene cerca de 31% del hierro, 15% del cobre, 12% del zinc y 10% del calcio contenido en la leche humana. (102) La homogenización de la grasa por ultrasonido de la leche humana permite una mejor absorción de la misma. Sin embargo, este método es complicado y poco práctico. Se recomienda entonces colocar la jeringa de infusión en un ángulo de 40 grados con la punta de la jeringa hacia arriba, de manera de facilitar la infusión de la grasa, que tiende a concentrarse en la capa superior, dentro de la sonda de alimentación.

Cuando se administra en forma continua, existe también una mayor posibilidad de contaminación bacteriana de la leche humana, por lo que la jeringa de infusión debe cambiarse cada 3 a 4 horas. (103)

### **¿Cuál es la mejor manera de aportar alimentación enteral cuando el RN no succiona: por sonda nasogástrica u orogástrica?**

Establecer una alimentación oral segura en lactantes prematuros puede retrasarse debido a una mala coordinación de la succión y deglución, inmadurez neurológica y compromiso respiratorio. En tales casos, la alimentación enteral puede suministrarse a través de un catéter o sonda por vía nasal o bucal hacia el estómago o intestino delgado superior.

Los neonatos respiran casi exclusivamente por la nariz. Las sondas de alimentación colocadas por vía nasal pueden causar obstrucción nasal parcial, incremento de la resistencia de las vías respiratorias y aumento del trabajo de respiración, detectados por estudios de la función pulmonar. (104, 105)

Las sondas orales, por otro lado, pueden causar estimulación vagal con bradicardia y apneas. Son además más difíciles de mantener en posición adecuada y tienden a desplazarse con más facilidad, aumentando el riesgo potencial de aspiración y compromiso respiratorio. (106) No existen datos suficientes en la literatura que nos ayude a determinar la mejor práctica.

**➤ El grupo de consenso recomienda evaluar cada situación en forma individual pesando los riesgos y beneficios de ambas modalidades.**

### **¿Cuál es la mejor posición para la sonda de alimentación: gástrica o transpilórica?**

Las sondas para alimentación enteral en los recién nacidos se pueden colocar en el estómago (alimentación por sonda gástrica) o en la parte superior del intestino delgado (alimentación por sonda transpilórica). Ambas vías presentan ventajas y desventajas potenciales.

En neonatos prematuros la válvula gastroesofágica es más laxa y el peristaltismo y el vaciamiento gástrico son menos efectivos que en los recién nacidos a término. (107) La colocación de la sonda para la alimentación enteral en el duodeno o yeyuno (vía transpilórica) asegura la administración de la alimentación enteral a los sitios principales de absorción de nutrientes y tiene la ventaja teórica de disminuir la posibilidad del reflujo esofágico y la aspiración de la leche a los pulmones. Sin embargo, la alimentación por vía transpilórica presenta problemas potenciales serios. Al omitir la fase gástrica de la digestión se puede alterar la secreción de hormonas del tracto gastrointestinal superior y de los factores de crecimiento. (108)

También existe el riesgo de que microorganismos potencialmente patógenos, normalmente eliminados por el medio ácido del estómago lleguen a la parte superior del intestino delgado. (109) Es posible que estos factores contribuyan a un mayor riesgo de enterocolitis



necrotizante en los recién nacidos alimentados por vía transpilórica, según sugieren datos de estudios observacionales. (110, 111)

Además, las sondas para la alimentación transpilórica son difíciles de colocar y, a diferencia de las sondas gástricas, la ubicación del catéter transpilórico debe confirmarse con estudios por imágenes. Aun después de comprobada la posición correcta, todavía puede haber migración de la sonda transpilórica hacia el estómago. También se han reportado eventos adversos graves que incluyen casos de perforación intestinal y estenosis pilórica. (112-113)

Una revisión de la biblioteca virtual de Cochrane se llevó a cabo con el objetivo de determinar el efecto de la alimentación por vía transpilórica versus la vía gástrica en la tolerancia alimentaria, el crecimiento y el desarrollo, y las consecuencias adversas (muerte, trastornos gastrointestinales incluida la enterocolitis necrotizante, la neumonía por aspiración, la enfermedad pulmonar crónica, la estenosis pilórica) en neonatos prematuros que requieren alimentación por sonda. (114)

Se incluyeron 9 estudios. (115-123) Todos los estudios incluidos se realizaron en los años setenta o a principios de los ochenta. La mayoría incluyó neonatos de muy bajo peso al nacer (peso al nacer < 1500 g). Sin embargo, en la mayoría de los estudios se incluyeron sólo los recién nacidos con un crecimiento apropiado para la edad gestacional. En algunos estudios se excluyeron neonatos que requerían asistencia respiratoria o ventilatoria. La alimentación por la vía asignada se administró generalmente en los primeros días de vida, cuando se inició la alimentación enteral. Las sondas transpilóricas se colocaron en la segunda o tercera parte del duodeno o en el yeyuno con la ayuda de los cambios de posición del recién nacido y el peristaltismo. En todos los estudios la ubicación de la sonda se confirmó radiológicamente. Todos los ensayos informaron la ingesta nutricional y el crecimiento a corto plazo como medidas de resultado primarias. En la mayoría de los informes había datos sobre eventos adversos (muerte, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal y neumonía por aspiración). En cinco de los 9 no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la tasa de aumento de peso, crecimiento craneo-caudal y perímetro craneano (115-118, 119) entre las vías de alimentación y los datos combinados de estos estudios no revelaron una diferencia estadísticamente significativa.

Laing (116), en el estudio de mayor tamaño, encontró que la alimentación nasoyeyunal se asoció con una tasa de mortalidad significativamente mayor. Los datos de seis ensayos (115-117, 121-123), incluidos en el metanálisis, mostraron una diferencia en la tasa de mortalidad estadísticamente significativa, mayor en los recién nacidos alimentados por vía transpilórica, con un riesgo relativo de 2,5. La incidencia de trastornos gastrointestinales que llevan a la interrupción de la alimentación enteral fue significativamente mayor en los recién nacidos alimentados por vía transpilórica. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de enterocolitis necrotizante o perforación intestinal entre los grupos de alimentación. Un supuesto beneficio de la alimentación por sonda transpilórica es el menor riesgo de neumonía por aspiración. Esta revisión no encontró pruebas de que este fuera el caso.

Finalmente, aunque la mayoría de los estudios incluyeron neonatos de un peso al nacer inferior a los 1500 g, en siete de ellos se excluyeron recién nacidos con retraso del crecimiento intrauterino. Esta subpoblación puede representar un mayor riesgo de eventos adversos que pueden relacionarse con el régimen de alimentación enteral, como la enterocolitis necrotizante. La exclusión de estos recién nacidos es otro factor que limita la aplicabilidad de los resultados de esta revisión.

**➤ En conclusión, los datos disponibles llevan a este grupo de consenso a recomendar el evitar la vía transpilórica para los recién nacidos prematuros y / o enfermos que requieren alimentación enteral por sonda.**

**¿Es preferible el uso de sonda “permanente” (por días / semanas) o cambiada cada vez que se da de comer al bebé?**

La sonda para alimentación enteral es un tubo de material plástico más o menos flexible que normalmente se coloca por vía nasal, aunque también se puede colocar por vía oral. Las hay de distintos materiales, como el polivinilo, la silicona o el poliuretano. Las de polivinilo son gruesas y rígidas, por lo que son muy útiles para la succión, o para



alimentación enteral a corto plazo. Las de silicona y las de poliuretano son más finas y elásticas, preferibles para sondajes de larga duración, y así disminuir las molestias y los fenómenos vagales asociados a su colocación. No se comprobaron diferencias en cuanto a incremento ponderal, incidencia de apneas o bradicardia cuando la sonda se mantuvo más de 3 días comparada con la colocación antes de cada alimentación, y en cambio el costo fue mayor cuando se colocó cada vez pues se utilizaron más sondas. (124)

Dado el alto costo de utilizar una sonda diferente para cada alimentación, el requerimiento de tiempo del personal de enfermería y el potencial efecto estresante o traumático para el neonato, se recomienda el utilizar sondas más “permanentes”

### **Si se utiliza una sonda “permanente”, ¿cada cuánto tiempo se debe cambiar?**

Si se utilizan sondas de polivinilo, estas deben cambiarse cada 48 a 72 horas, para evitar el posible crecimiento bacteriano y lesiones en la orofaringe. (125) Las sondas de siliconas y las de polivinilo pueden mantenerse entre 4 a 6 meses, aunque la mayoría de las unidades las cambian cada pocas semanas.

### **¿Cuáles son los intervalos recomendados para aportar alimentación enteral intermitente?**

La respuesta fisiológica a la alimentación en el prematuro ha sido estudiada en términos de vaciamiento gástrico, motilidad intestinal, la respuesta hormonal, y la respuesta vasodilatadora a nivel mesentérico, con el aporte enteral en bolos cada una, dos o tres horas. La alimentación cada hora produce un aumento leve pero sostenido del flujo mesentérico, en cambio la alimentación dada cada tres horas produce un aumento del flujo postprandial marcado, regresando al nivel basal alrededor de las 2 horas. Diferentes volúmenes no influyen significativamente y la respuesta es diferente con fórmula que con leche materna. Con fórmula láctea la respuesta inicial es mayor, pero con leche materna es más mantenida.

La práctica de administrar bolos horarios no está evaluada experimentalmente. Requiere mayor recurso humano y el beneficio real no se ha documentado. El residuo es frecuente en la alimentación muy fraccionada ya que el tiempo medio de vaciamiento gástrico es de 35 minutos para la leche materna pero de 70 para las fórmulas lácteas, siendo la primera fase del vaciamiento más rápida que la segunda.

## **¿Se recomienda medir residuo antes de cada alimentación (continua vs. intermitente)?**

Este continúa siendo un tema no resuelto. La información extrapolada de otros protocolos de investigación es inconsistente (65, 68, 74, 75, 84, 96, 97, 126). Existen pocos estudios que evalúan la importancia de la presencia de residuo gástrico en la tolerancia alimentaria. Algunos estudios sugieren que a menos que el residuo gástrico sea mayor al 50% del volumen de la alimentación aportada, éste no tendría, en forma aislada, mayor valor en la predicción de ECN. Un estudio reciente muestra que la medición del residual gástrico no parece ser un buen método para evaluar la tolerancia digestiva y que sería preferible evaluar la composición del mismo mediante refractometría (127)

## **¿Con qué alimentar a los recién nacidos prematuros?**

Los regímenes de alimentación enteral disponibles para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer incluyen la leche humana y fórmulas derivadas de la leche de vaca.

La leche de su propia madre es el alimento ideal para todo recién nacido. Los beneficios de la leche humana en los recién nacidos en general y su impacto por el resto de la vida del individuo son innumerables y escapan al alcance de esta publicación. Sin embargo, existen algunos beneficios específicos para el prematuro o recién nacido internado en la UCIN que merecen ser revisados. Quizás el más significativo es el efecto beneficioso sobre el neurodesarrollo. Un grupo de 300 prematuros seguidos hasta los 8 años demostró una ventaja de 8 puntos en el cociente intelectual en aquellos bebés que recibieron leche materna durante su estancia en la UCIN. Un estudio multicéntrico de más de 1000 RNEBPN determinó que entre los 18 y 22 meses de edad aquellos que recibieron leche materna tuvieron mejores puntajes en el desarrollo motor y mental, aun después de corregir por múltiples variables de confusión. La magnitud de este efecto se correlacionó con la dosis ingerida. El mayor beneficio se vio en el grupo que recibió un promedio de 110 ml/kg/d. (128)

El otro aspecto de importancia es el efecto de la leche humana en la defensa contra infecciones. Numerosos estudios reportan una disminución en la morbilidad relacionada a infección en prematuros alimentados con leche humana, aunque muchos de ellos presentan problemas metodológicos. Merece mencionarse un estudio randomizado en la ciudad de México en 1992



por Contreras-Lemus y colaboradores que reportan una marcada disminución en la incidencia de ECN, diarrea e infecciones del tracto urinario y menos días de tratamiento con antibióticos en recién nacidos prematuros que se alimentaron con leche humana. Un estudio ya descrito de Schanler y colaboradores evaluando varias alternativas de tratamiento encuentra que, de todas las variables estudiadas, la más importante fue la dieta: aquellos prematuros que recibieron en promedio más de 50 ml/kg/d de leche humana tuvieron significativamente menos incidencia de sepsis tardía y ECN y estadía hospitalaria más breve comparados con los que recibieron fórmula. (65)

Estos y otros beneficios de la leche humana enumerados en la **TABLA 4** han llevado a los equipos de salud a considerar el uso de leche de donante como una alternativa cuando la leche de la propia madre no está disponible. Sin embargo, la necesidad de pasteurización de la leche de banco para disminuir la posibilidad de transmisión de infecciones resulta en la destrucción de muchos de los factores bioactivos de la leche humana. Una revisión reciente de Cochrane no encontró beneficios en la reducción de ECN en prematuros alimentados con leche humana pasteurizada de banco comparada con fórmula. Un estudio más reciente aun en recién nacidos de menos de 30 semanas de edad postmenstrual al nacer tampoco encontró diferencias en la tasa de infecciones incluyendo sepsis tardía, meningitis, ECN e infección urinaria en aquellos que recibieron leche humana de donante o fórmula. Los bebés que recibieron leche de su propia madre tuvieron menos episodios de sepsis tardía, ECN y más corta estancia hospitalaria. (129) Existe una gran variación en la composición de la leche humana, y sobre todo del contenido lipídico, no sólo entre la leche de diferentes mujeres sino también durante diferentes periodos de la lactancia, a lo largo del día, y aun durante el curso de una sola extracción de leche. (130)

El contenido de lactosa en la leche humana madura es de 7.4– 9.9 g/dl. El contenido de lactosa de la leche humana de pretérmino es de aproximadamente 6.99 g/dl después de las semanas 26–31 de edad postconcepcional y 6.24 g/dl después de las 32–36 semanas.

**Tabla 4. Ventajas de la leche materna para el pretérmino**

#### **4.1 Ventajas de valor nutricional:**

- Aporte de aminoácidos esenciales y condicionalmente esenciales (taurina, cisteína, carnitina y tirosina).
- Moderado aumento en el contenido en energía y grasa.
- Aporte de ácidos grasos esenciales con una proporción adecuada, que mejora la composición de las membranas celulares del cerebro, retina y los eritrocitos.
- Concentraciones adecuadas de colesterol para la formación de membranas.
- Alta biodisponibilidad de hierro (40-50 %).
- Mejor relación Ca:P (2:1) que favorece la absorción.

#### **4.2 Ventajas para el sistema gastrointestinal y renal**

- Baja carga de solutos.
- Presencia de lipasa estimulada por sales biliares que ayuda a la digestión intestinal de las grasas.
- Vaciamiento gástrico mas rápido.
- Presencia de factores tróficos y de maduración sobre el sistema gastrointestinal.
- Mejor absorción de las grasas por su actividad lipolítica.
- Enzimas: lisozimas, peroxidasa con actividad bacteriostática y otras enzimas que actúan en el transporte y síntesis mamarios de los componentes de la leche materna o en los procesos de digestión y metabolismo de recién nacidos.
- Factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento semejantes a la insulina favorecen la proliferación celular del epitelio intestinal y tienen actividad antiinflamatoria.
- Somatostatina tiene propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias en el tracto gastrointestinal.



### 4.3 Factores Inmunológicos

- Presencia de oligosacáridos que participan en el sistema defensivo
- Factores inmunológicos que previenen enterocolitis necrotizante
- Bifidobacterias: inhiben el crecimiento de gérmenes patógenos entéricos.
- Inhibidores del metabolismo patógeno de los microbios: la lactoferrina y las proteínas que enlazan los folatos y la vitamina B 12 impiden el crecimiento de gérmenes *in vitro*.
- Otros agentes anti infecciosos: factores estimuladores de la proliferación de colonias de leucocitos como granulocitos y macrófagos, o ambos, y la fibronectina que facilita la función de los fagocitos.
- Inmunoglobulinas: fundamentalmente la Ig A secretora con mayor concentración en el calostro que en la leche definitiva, la cual protege frente a gérmenes del tracto gastrointestinal de la madre. IgM, IgG, IgE, IgD, complemento (C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>).
- Agentes inmunomoduladores: prolactina, IgA secretora, prostaglandina E 2 y algunas citoquinas
- Péptidos: derivados de la caseína que regulan la motilidad gastrointestinal y otros como el péptido inhibidor de la gastrina y la bombesina, que actúan sobre el crecimiento, maduración y regulación gastrointestinal.
- Lípidos: ciertos ácidos grasos de cadena media y los mono y poliinsaturados ejercen una actividad antivírica, antibacteriana y anti fúngica.

Si bien la leche inicial de una madre que tuvo un bebe prematuro contiene adecuada cantidad de proteínas y sodio, es insuficiente en el contenido de calcio y fósforo. Más aun, a las pocas semanas después del parto la leche humana madura, más rápidamente que el recién nacido, y la deficiencia de nutrientes se hace más significativa. Así, desde el punto de vista nutricional, la leche humana madura no es suficiente para asegurar la tasa de crecimiento adecuada y la incorporación de proteínas, sodio y minerales recomendados en el RNMBPN.

Esta deficiencia puede ser corregida mediante el suplemento de nutrientes. El suplemento de calorías y proteínas se asocia con una mejor ganancia de peso, mejor balance nitrogenado y mejores niveles plasmáticos de albumina y otros indicadores del estado nutricional proteico. La suplementación de calcio y fósforo resulta en normalización de los índices bioquímicos del estado de mineralización ósea, incluyendo niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina y se asocia con un mejor crecimiento lineal y mineralización ósea que se extiende mas allá del periodo neonatal. (131)

Una preocupación teórica del uso de fortificantes de la leche humana es que el aditivo de nutrientes podría afectar la capacidad intrínseca de defensa del huésped de las proteínas contenidas en la leche humana. Esto no se ha comprobado en estudios randomizados y en una revisión de Cochrane. (131) La fortificación de la leche humana es una recomendación universal para los prematuros de MBPN. Los fortificantes de leche humana disponibles en el mercado se resumen en la **TABLA 5** (Tomado de Young). (45)

**Tabla 5. Composición de macronutrientes y minerales de la leche humana fortificada**

<b>Nutrimento por 1000 mL</b>	<b>Leche humana + Similac® Human milk fortifier 1 paquete /25 mL</b>	<b>Leche Humana + Enfamil® Fortifier 1 paquete/25 mL</b>
Proteína (g)	23.4	25
Carbohidratos (g)	82.2	70
Lípidos (g)	41.41	48.7
Calcio (mg)	1381	1147
Fósforo (mg)	777	627
Hierro (mg)	4.58	15.6

Existe un fortificante líquido que se recomienda cuando la cantidad de leche humana es escasa. Cuando la producción de leche materna es suficiente se recomienda utilizar las formas en polvo. La utilización de leche humana fortificada con los fortificantes disponibles en la actualidad en prematuros con peso al nacer < 1600 gr, resulta en una ganancia de peso igual o aun un poco más alta que la observada en útero y un crecimiento en talla y perímetro cefálico igual que el observado en un feto a la misma edad gestacional. (132)

Es importante recordar que el agregado de fortificadores de la leche humana aumenta la osmolalidad de la leche materna en forma significativa, aumentando el riesgo de intolerancia alimentaria y/o ECN. Por lo tanto se debe incorporar el fortificador en forma progresiva.



- **Este consenso recomienda comenzar con el fortificador de leche humana sólo cuando el bebe esté tolerando 100 ml/kg/d de leche de su madre, fortificando a 22 kCal/onza (74.4 kCal/100ml) por al menos dos días antes de avanzar a la fortificación completa de 24 kCal/oz (80kCal/100ml).**

### **¿Existen contraindicaciones para la administración de leche humana?**

#### **Si es así, ¿Cuáles son?**

En la práctica, son muy pocas las situaciones que contraindican la lactancia. Ante cualquier situación que pueda plantear dudas, siempre se debe realizar una valoración individualizada considerando los grandes beneficios de la alimentación con leche materna frente a los posibles riesgos. Si se considera necesaria la interrupción temporal de la lactancia, se aconsejará a la madre que vacíe con frecuencia las mamas, de forma manual o con sacaleches, para mantener la producción de leche y poder reanudar la alimentación al pecho sin problemas.

#### ➤ **Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana**

La transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 a través de la leche materna está demostrada. Diversos factores aumentan el riesgo de transmisión, y explican los índices variables que se han encontrado en diferentes estudios (5-53%). La infección materna por VIH constituye una contraindicación para la lactancia en países desarrollados, en los que se dispone de fórmulas adecuadas para la lactancia artificial. La situación es distinta en los países en vías de desarrollo, donde las enfermedades infecciosas y la malnutrición constituyen las principales causas de muerte en la infancia. En estas circunstancias, la lactancia materna es crucial para la supervivencia del lactante, al no disponerse de alternativas seguras. Por este motivo, la OMS recomienda que, en dichos países, las madres infectadas por VIH mantengan la alimentación al pecho, ya que sus beneficios superan el riesgo de transmitir el virus.

### ➤ **Infección por el virus de la leucemia humana de células T**

Se ha demostrado la transmisión del virus HTLV tipo I y II, que causa la leucemia/linfoma de células T del adulto, a través de la leche materna, por lo que la infección materna por este virus es una contraindicación para la alimentación al pecho, siempre y cuando se disponga de sustitutos adecuados. Se ha comprobado que la congelación inactiva al virus HTLV-I. Si esto se confirma, las madres infectadas por HTLV-I podrían extraer la leche, congelarla y después administrársela al lactante mediante biberón.

### ➤ **Galactosemia**

La lactancia materna está contraindicada en los niños afectados por galactosemia. Estos niños deben recibir una dieta sin lactosa ni galactosa desde el nacimiento. Hay que excluir la leche y todos los productos lácteos y sustituirlos por fórmulas de soja. Algunas formas leves pueden recibir lactancia materna parcial.

### ➤ **Deficiencia primaria congénita de lactasa**

El déficit congénito de lactasa contraindica la lactancia materna. Esta forma de comienzo temprano en el periodo neonatal es extraordinariamente rara; sólo se han diagnosticado alrededor de 40 casos desde que fue descrito en 1959.

### ➤ **Fármacos y drogas contraindicadas durante la lactancia**

Pocos fármacos contraindican la lactancia por sus efectos nocivos en el niño al pasar a través de la leche. Si una madre lactante precisa medicación, se debe buscar un fármaco que sea adecuado para el tratamiento de la madre y compatible con la lactancia. Como ejemplos de situaciones excepcionales que contraindican la lactancia materna, podemos citar el tratamiento con agentes quimioterápicos o antimetabolitos.

La lactancia materna también se debe suspender si hay que administrar a la madre isótopos radioactivos, con fines terapéuticos o diagnósticos. La madre puede extraerse la leche los días previos para dársela al niño durante ese periodo, hasta que pueda ponerlo de nuevo al pecho. La leche extraída mientras tenga isótopos radioactivos en su organismo debe desecharse.



El consumo de heroína, cocaína, anfetamina y marihuana es incompatible con la lactancia materna por sus efectos adversos en el niño.

## **Situaciones que requieren una valoración individualizada**

### ***Enfermedades infecciosas maternas***

#### **> Tuberculosis activa no tratada**

El bacilo de la tuberculosis no se ha aislado en la leche materna. La transmisión es por vía respiratoria. Si la tuberculosis se diagnostica durante el embarazo debe iniciarse el tratamiento de inmediato, para evitar el riesgo de contagio. Si se diagnostica al final de la gestación o después del parto, se debe tratar a la madre lo antes posible, existiendo controversia sobre la necesidad de separar al niño de la madre. La OMS aconseja no separarlos y administrar al niño isoniacida durante 6 meses si la madre llevaba menos de 2 meses de tratamiento en el momento del parto; mientras que la Asociación Americana de Pediatría y otros autores recomiendan la separación madre hijo hasta que hayan transcurrido las 2 primeras semanas de tratamiento y la madre ya no sea contagiosa (frotis de esputo negativo). Si es necesario que el niño reciba tratamiento profiláctico con isoniacida se debe controlar las cifras de transaminasas y tener en cuenta, al ajustar la dosis, que la madre también está recibiendo tratamiento con Isoniacida y ésta pasa a través de la leche.

#### **> Herpes simple**

El virus del herpes simple se ha aislado en la leche materna, pero su transmisión por esta vía es rara. Únicamente si la madre presenta lesiones herpéticas activas en los pezones o cerca de ellos debe interrumpirse la lactancia materna hasta que las lesiones sanen. Es importante recordar que si la RN tiene contacto con un individuo con infección primaria las posibilidades de transmisión son importantes, especialmente si no ha recibido anticuerpos maternos.

#### **> Hepatitis C**

Aunque el ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (VHC) ha sido aislado en la leche humana, no se ha documentado ningún caso de contagio por esta vía. La tasa de transmisión madre-hijo de la hepatitis C es similar en los niños alimentados al pecho y en los que reciben lactancia

artificial. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades y la Academia Americana de Pediatría consideran que la infección por el virus de la hepatitis C no contraindica la lactancia materna. Se ha señalado que sería prudente suspender temporalmente la lactancia si la madre infectada por VHC tiene grietas con sangrado en los pezones.

### ➤ **Citomegalovirus**

Se ha demostrado la transmisión del citomegalovirus (CMV) a través de leche materna.

La leche puede contener también anticuerpos específicos frente al virus, pero dichos anticuerpos no protegen frente a la infección (la tasa de infección por CMV en lactantes de madres portadoras es del 63%).

En lactantes a término la infección cursa de forma asintomática o con síntomas leves y no deja ningún tipo de secuelas. Los lactantes prematuros y los que sufren algún tipo de inmunodeficiencia tienen mayor riesgo de presentar síntomas graves y secuelas neurológicas. La pausterización y la congelación inactivan el citomegalovirus y reducen de forma considerable el riesgo de transmisión.

### ➤ **Brucelosis**

Se puede transmitir a través de la leche humana. Si la madre ha sido diagnosticada cuando ya ha comenzado la lactancia, es muy probable que el niño esté contagiado y ambos necesiten tratamiento.

### ➤ **Otras circunstancias maternas**

Algunos casos de prolactinoma, especialmente los macroadenomas, requieren tratamiento con bromocriptina o cabergolina, potentes inhibidores de la prolactina, que hacen muy difícil mantener una producción adecuada de leche. Se ha descrito un caso de lactancia materna exitosa a pesar de que la madre seguía tratamiento con dosis de 5 mg/día de bromocriptina por un prolactinoma.



## **Enfermedades del lactante**

### **> Fenilcetonuria**

Su tratamiento se basa en un aporte restringido de fenilalanina. Como este aminoácido es esencial, hay que suministrarlo en cantidades mínimas para garantizar la síntesis proteica. La leche materna tiene un contenido relativamente bajo de fenilalanina (29-64 mg/dL), por lo que se puede administrar junto con una leche especial sin fenilalanina, controlando los valores de este aminoácido en sangre (deben estar entre 2 y 6 mg/dL), para ajustar, en función de ello, la cantidad de leche materna.

### **> Enfermedad de la orina de jarabe de arce**

La también denominada leucinosis es una enfermedad metabólica poco frecuente, que obedece a un defecto en el metabolismo de aminoácidos esenciales de cadena ramificada: leucina, isoleucina y valina.

El contenido en estos aminoácidos de la leche materna es significativamente menor que el de la leche de vaca por lo cual, al igual que en la fenilcetonuria, puede usarse una combinación adecuada de leche materna y leche especial que no contenga esos aminoácidos.

## **>> Fórmulas para Prematuros: ¿Cuáles son las Condiciones Necesarias?**

Las fórmulas para RNPT están diseñadas para cubrir las necesidades nutricionales de los mismos, las cuales fueron estimadas en base a los índices de acreción de nutrientes observada durante los últimos meses de gestación, corrigiendo según la retención y agregando las pérdidas y los requerimientos nutricionales. (22) Por lo tanto, estas fórmulas tienen mayor contenido de proteínas, minerales y energía cuando se las compara con las fórmulas estándar para RN de término.

El contenido de hidratos de carbono en las fórmulas para prematuro es de aproximadamente 8.5 g/dl, representando aproximadamente un 45 – 50 % del total de calorías, y consisten en una mezcla en cantidades iguales de lactosa y polímeros de glucosa, para compensar por la menor actividad de lactasa en el recién nacido prematuro. Los polímeros de glucosa o maltosadextrina, son hidrolizados fácilmente en el prematuro y tiene una carga osmótica más baja que la lactosa, reduciendo la osmolalidad de la fórmula. Estos últimos son muy bien tolerados por los RN prematuro. (133)

La concentración de proteínas es un 50% mayor que las fórmulas estándar con el fin de suministrar 3-4g de proteína/kg/día. La fuente proteica en las fórmulas especiales para prematuros es derivada de las proteínas de leche bovina con modificaciones en su composición relativa, con una relación caseína/lactoalbúmina que oscila entre 30:70 a 40:60. Contienen más cistina, y menos metionina que caseína lo cual puede ser más apropiado, porque los prematuros tienen una cantidad limitada de enzimas para convertir la metionina en cistina. (133-134) Además predomina el suero lácteo que induce una menor acidosis metabólica y menor riesgo de formación de lacto bezoar. Cuando se aportan volúmenes suficientes de fórmula de prematuros para lograr un ingreso calórico de 120 kCal/kg/d se aporta aproximadamente 3.5 a 3.6 g/kg/d de proteínas, lo que está dentro de los límites recomendados. Se ha sugerido que una proporción energía: proteína de al menos 30 kCal/g de proteína, o una P:E = 3.3 g de proteína/100 kCal permitiría una mejor utilización de las proteínas ingeridas. Si bien esto parecería ser beneficioso en el corto plazo, se desconoce el efecto a largo plazo. Existe evidencia que sugiere un mejor neurodesarrollo en prematuros alimentados con un aporte proteico más alto, en el rango de 3.6 a 3.8 g/kg/d. (9)

Las grasas o lípidos proporcionan aproximadamente un 50% del total de calorías no proteicas tanto en la leche humana como en las fórmulas para prematuros. Las fórmulas con mayor densidad calórica (101 kCal/100 ml) proveen aproximadamente un 66% de la energía no proteica en forma de grasas. Las fórmulas disponibles al presente contienen 50% por triglicéridos de cadena larga y no más de un 40%-50% de triglicéridos de cadena media, los cuales presentan una mejor absorción y mayor oxidación. El uso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) de origen vegetal facilita la absorción (comparados con los saturados) y aporta una cantidad adecuada de ácidos grasos esenciales. Las diferentes fórmulas aportan PUFA y ácido araquidónico en cantidades que varían entre 16.3 - 20.1 mg y 20.4 mg - 40.8 mg, respectivamente. Estos valores están dentro de los recomendados para el prematuro. Este aporte es fundamental para facilitar la maduración de la agudeza visual y el desarrollo cognitivo de los prematuros, similar a lo demostrado con la leche humana. El contenido de calcio y fósforo es mayor en las fórmulas para prematuros que en las fórmulas estándar con algunas variaciones entre los fabricantes. La proporción de calcio y fósforo



suele ser: 2:1, en comparación con 1.4:1 a 1.5:1 de la estándar. La absorción de calcio depende de la cantidad y fuente de la sal de calcio aportada. La retención de calcio depende además del aporte de fósforo y del contenido proteico de la dieta. Cuando se administra un aporte calórico de 120 kCal/kg/d, ya sea mediante fórmula de prematuros o leche humana fortificada, los ingresos de calcio y fósforo proporcionan una retención similar a las tasas de acreción intrauterina. La mayoría de las fórmulas cubren las necesidades de minerales de los recién nacidos prematuros.

El contenido de vitaminas es mayor, pero sólo se logran cubrir las necesidades diarias con aportes por encima de los 300 ml por día. Si bien existen fórmulas con bajo contenido (0.3 mg/dl) de hierro, su uso no está recomendado. El contenido de sodio es mayor que el de la leche humana o las fórmulas para RNT. Debido a que las necesidades de sodio varían entre los RNPT, para algunos prematuros esta cantidad puede resultar aun inadecuada. Una ventaja clara de este tipo de fórmulas para prematuros radica en que, a pesar de que la concentración de nutrientes es elevada, estas fórmulas lácteas son isoosmolares, con osmolaridades que varían entre 280 y 300 mosm/kg de H<sub>2</sub>O. La **TABLA 6** presenta las principales diferencias entre las fórmulas para prematuros y las fórmulas estándar.

**Tabla 6: Comparación de Fórmulas Estándar y Prematuros**

	Prematuro	Estándar
<b>Energía</b>	24 cal/onza (80 cal/100ml)	20 cal/onza (67 cal/100ml)
<b>Proteína</b>	Suero lácteo con caseína (60:40)	Suero lácteo con caseína (60:40)
<b>Grasa</b>	TCM y TCL	TCL
<b>Hidratos de Carbono</b>	Polímeros de Glucosa Polímeros de Lactosa	Lactosa
<b>Calcio (Ca) y Fósforo (P)</b>	Enriquecida para satisfacer las necesidades del prematuro Relación Ca y P= 1.8-2:1	Relación Ca y P = 1.3-1.5:1
<b>Hierro</b>	Disponible con alto y bajo enriquecimiento	Disponible sólo enriquecida

### **¿Son todas las fórmulas para prematuros disponibles en el mercado comparables?**

En general son comparables salvo algunas particularidades que diferencian unas de otras. La **TABLA 7** presenta una comparación entre los requerimientos de nutrientes aconsejados para RNPT, la leche de madre de prematuro y las principales fórmulas para prematuros disponibles en el mercado.

**Tabla 7: Composición de las principales fórmulas lácteas para prematuros**

Recomendación x kg/día		Leche de madre	Similac® Special Care	Similac® Special Care	Similac® Special Care High Protein	Similac® Special Care	Nutrilon® Prematuro	Enfamil® Prematuro	Prenan®	S26 Prem®
		de Prematuro	20 kcal/oz	24 kcal/oz	24 kcal/oz	30 kcal/oz	15,4%		16.50%	17,5%
			(Abbott)	(Abbott)	(Abbott)	(Abbott)	(Nutricia)	(M. Johnson)	(Nestlé)	(Wyeth)
Nutrientes		x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml
Energía (Kcal)	120-150	68	67	81	81	101	80	81	90	81
Proteínas (g)	3.8-4.4	1.6	2	2.4	2.68	3	2.4	2.4	2.5	2.2
Lípidos (g)	6.2-8.4	3.9	3.6	4.4	4.4	6.7	4.4	4.4	4.6	4.4
H de C (g)	Sep-20	7.3	6.9	8.4	8.1	7.8	7.8	8.6	9.8	8.6
Osmolaridad (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	280-300		235	280	280	325			200	
Calcio (mg)	120-230	21	121	146	146	183	100	133	137	80
Fósforo (mg)	80-140	13	60	81	81	101	50	67	80	40
Sodio (mg)	46-69	17	29	35	35	44	32	31	50.4	32
Potasio (mg)	78-120	49	87	105	105	130	75	83	108.9	75
Cloro (mg)	70-105	59	54	66	66	82	48	68	77.4	53
Magnesio (mg)	Ago-15	3.3	8.1	10	10	12.2	10	5.5	9.1	7
Hierro (mg)	02-Mar	0.1	0.25	1.5	1.5	1.8	0.9	1.5	1.62	0.3
Zinc (µg)	1000	373	1010	1217	1217	1522	0.7	1210	1170	800
Cobre (µg)	120-150	38	169	203	203	253	80	101	135	72

**Tabla 7 (continuación)**

Recomendación x kg/día	Leche de madre	Similac® Special Care	Similac® Special Care	Similac® Special Care High Protein	Similac® Special Care	Nutrilon® Prematuro	Enfamil® Prematuro	Prenan®	S26 Prem®	
	de Prematuro	20 kcal/oz	24 kcal/oz	24 kcal/oz	30 kcal/oz	15,4%		16.50%	17,5%	
		(Abbott)	(Abbott)	(Abbott)	(Abbott)	(Nutricia)	(M. Johnson)	(Nestlé)	(Wyeth)	
Nutrientes	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	
Manganeso (µg)	7.5	0.4	8.1	9.7	9.7	12.2	10	5	6.3	6.3
Iodo (mcg)	30-60	18	4.1	4.9	4.9	6.1	25	20	31.5	31.5
Vitamina A (UI)	700-1500	48	845	1014	1014	1268	756	1008	900	900
Vitamina D (UI)	400	8	101	121	121	152	200	218	135	135
Vitamina C (mg)	18-24	4.5	25	30	30	37.5	15	16	27	27
Vitamina E (UI)	06-Dic	0.4	2.7	3.2	3.2	4.06	4.47	5.1	5.4	5.4
Vitamina B1(µg)	120	8.7	169	203	203	253	100	161	180	180
Vitamina B2(µg)	250-380	27	419	503	503	629	200	241	270	270
Vitamina B6(µg)	150	8	169	203	203	253	100	120	180	180
Vitamina B12(µg)	0.3	0.02	0.37	0.4	0.4	0.55		0.2	0.22	0.22
Niacina (mg)	3.6-4.8	0.2	3.38	4	4	5	3	3.2	3.6	3.6
Folato (µg)	50	3.3	25	30	30	37.5	48	28	63	63
Biotina (µg)	03-Jun	0.5	25	30	30	37.5	3	3.2	4.5	4.5
Ác. Pantoténico (mg)	0.8-1.7	0.2	1.28	1.5	1.5	1.9	1	1	1.26	1.26

## **¿Cuál es la concentración calórica recomendada al inicio de la alimentación enteral (20 Cal/oz = 67 Cal/100 ml vs 24 Cal/oz = 80 Cal/100 ml)?**

La mejor alternativa para iniciar la alimentación enteral, cuando no se dispone de leche de madre, es la fórmula para prematuros. A pesar de que la alimentación enteral ha sido asociada con ECN en RNEBPN, no existen en la literatura estudios controlados y randomizados que evalúen el impacto de diferentes estrategias de comienzo de alimentación (fórmulas de 20 Cal/oz = 67 Cal/100 ml versus 24 Cal/oz = 80 Cal/100 ml) sobre el desarrollo de ECN y de otras variables. Si bien algunos autores recomiendan iniciar con fórmulas de 20 Cal/oz en aquellos RN EBPN en que no se dispone de leche de madre, en la actualidad las fórmulas de 20 y 24 Kcal/oz tienen la misma osmolaridad. La recomendación de este consenso, cuando no se dispone de leche materna, es comenzar con fórmulas de 24 Cal/onza.

## **¿Existen fórmulas de alto contenido calórico?**

Existen fórmulas con alto contenido calórico que aportan en lugar de 24 kcal/oz, 30 kcal/oz. Estas formulaciones con mayor densidad calórica pueden ser de utilidad para pacientes con restricción de líquidos o con requerimientos más altos de energía, deben ser utilizadas bajo el cuidado y observación del neonatólogo.

## **¿Existe alguna evidencia que sustente el uso de fórmula diluida al comenzar la alimentación?**

El uso de fórmulas diluidas al iniciar la alimentación no tiene en la actualidad beneficio alguno, excepto en situaciones especiales. Dos pequeños estudios publicados que compararon fórmulas diluidas al 50% versus fórmulas sin diluir, encontraron que los RN que recibieron las fórmulas diluidas alcanzaron antes el aporte calórico total, presentando una mejor tolerancia y avance de la alimentación. (133-135)

Estudios sobre la actividad motora muestran un menor efecto de las fórmulas diluidas sobre la estimulación de la motilidad, además de un menor aporte de energía y nutrientes. (100) La leche sin diluir tiene la ventaja de inducir una mejor maduración de la motilidad intestinal y debería ser preferida sobre la práctica de diluir la fórmula. Este consenso recomienda no utilizar fórmulas diluidas al comenzar la alimentación en los RN prematuros.



## **¿A qué edad gestacional / peso al nacer ya no es necesario utilizar fórmula para prematuro? ¿Cuándo se recomienda suspender el fortificante de la leche humana?**

Aunque no existen recomendaciones específicas de requerimientos nutricionales para prematuros luego del alta, existe consenso en que el objetivo debería ser alcanzar la composición corporal y la tasa de crecimiento de un feto normal de la misma edad postconcepcional, sin ocasionar stress metabólico. Esto se aplica para el prematuro durante y luego de la internación, y hasta el 1er año de vida. En la actualidad, aún los niños prematuros sin complicaciones mayores difícilmente alcanzan el peso equivalente al feto normal de referencia al alta. (137 - 138)

El uso de fórmulas especiales para prematuros o de leche humana con fortificadores se recomienda en niños que nacen con  $< 1800 - 2000$  g. Es inapropiado su uso en niños con peso al nacer  $> 2500$  g o que reciben  $> 500$  ml/día, ya que su utilización en todas las raciones puede provocar hipervitaminosis A o D. Cuando el niño es capaz de amamantarse efectivamente (36-38 semanas/1800-2000grs), está creciendo en forma adecuada y no tiene un déficit nutricional significativo, se recomienda suspender la fortificación. Si los RN son alimentados con fórmula deben recibir fórmula especial enriquecida en proteínas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados, por lo menos hasta que alcancen una edad postconcepcional de 40 semanas, o unos días antes del alta (aunque algunos autores la recomiendan hasta las 52 semanas) antes de cambiar a una fórmula de transición, en preparación para el alta.

## **¿Cuáles son las recomendaciones nutricionales del recién nacido prematuro al alta?**

La nutrición del prematuro luego del alta es aun un tema controversial. La asociación de una lenta tasa de crecimiento somático con retardo en el crecimiento cefálico y subsecuente alteración del neurodesarrollo ha sido un tema de preocupación. Del mismo modo, más recientemente y en base a la hipótesis de Barker relacionada a la programación fetal, se ha establecido que los disturbios en la nutrición fetal pueden ocasionar efectos en la salud a largo plazo, incluyendo enfermedad cardiovascular. Lucas y Singhal han mostrado que la aceleración del crecimiento puede tener efectos adversos en la edad adulta.

Si bien no existen recomendaciones específicas de requerimientos nutricionales para prematuros luego del alta, existe acuerdo en que el objetivo de alcanzar la composición corporal y la tasa de

crecimiento de un feto normal de la misma edad postconcepcional se extiende durante el primer año de vida. A pesar de una mayor conciencia de la importancia de la nutrición temprana en la evolución a corto y largo plazo, un gran número de estos bebés sufren retraso de crecimiento extrauterino. Al momento del alta, muchos todavía presentan un déficit nutricional significativo. Parece apropiado entonces asumir que las necesidades para el crecimiento y recuperación nutricional del prematuro post-alta son mayores que para el RN de término sano. Las necesidades de ingesta proteica para estos bebés se estima entre 2.5 y 3.5 g/kg/d, más alta que la del recién nacido a término.

Otros nutrientes de los cuales se conocen los requerimientos en esta población son calcio, fósforo y vitamina A. La acumulación de calcio y fósforo ocurre fundamentalmente durante el tercer trimestre de embarazo. En los recién nacidos prematuros esta acreción no tiene lugar, y sobre eso se agrega un déficit importante acumulado durante el periodo en que se intentó establecer la alimentación enteral. Esto, sumado al rápido crecimiento corporal de estos niños en el primer año de vida hace que los requerimientos de calcio y fósforo sean más elevados que en el recién nacido a término. Los estudios que evaluaron la utilización de fórmulas enriquecidas con minerales o leche materna fortificada luego del alta demuestran una mejor mineralización ósea. (139) Basados en estos estudios el aporte recomendado de calcio oscila entre 150 y 175 mg/kg y el de fósforo entre 90 y 105 mg/Kg

Pocos estudios se han ocupado de las necesidades de Vitamina A o retinol en esta población de recién nacidos en rápido crecimiento. En un estudio en que estos prematuros recibían aproximadamente 1000 UI de vitamina A / 100 ml, muy bajo porcentaje presentaba niveles de retinol plasmático en el rango considerado deficiente. Sin embargo, cuando estos bebés se daban de alta alimentados con fórmula de término el 48% presentaba deficiencia de vitamina A. En base a estos estudios se extrapola que la necesidad diaria de vitamina A en estos bebés es de al menos 1000 UI. Menos aun se conoce las necesidades después del alta en relación a otros micronutrientes, tales como las vitaminas D y E. Esto se discute más adelante, al igual que las necesidades de aporte de hierro. Sin embargo, es importante resaltar aquí que ninguna de las fórmulas disponibles para post-alta cubre las necesidades de vitamina D (400 UI/día) aun cuando el niño reciba 200 ml/kg/d.

Diferentes métodos pueden ser utilizados para facilitar el crecimiento de recuperación luego del alta hospitalaria. El más común es la utilización de fórmulas enriquecidas o de transición, en que el aporte calórico, proteico, vitamínico y de minerales es mayor que en las fórmulas estándar. Otra alternativa es aportar fórmulas concentradas, es decir, con mayor densidad calórica. Esta distinción



es importante porque el bebe al que se le permite alimentarse hasta la saciedad modificará el volumen ingerido para compensar por la diferencia energética, pero no por la calidad de nutrientes.

## **El prematuro alimentado con fórmula**

Existen en algunos países fórmulas especiales post-alta o de transición, diseñadas para el prematuro en crecimiento luego del alta. Tienen concentraciones de nutrientes promedio entre la fórmula de prematuros y la fórmula estándar para RN de término ( $\pm 74$  Kcal/dl - o 22 cal/oz y 2 gr/dl proteína). Diferentes estudios clínicos han comparado el uso de estas fórmulas de transición comparadas con la fórmula común y adicionalmente otros ensayos clínicos compararon el uso de fórmula para pretérmino vs fórmula estándar en el prematuro luego del alta. (140 - 144)

Lucas, en el primer estudio controlado aleatorio que compara dieta luego del alta en prematuros, demostró mayor crecimiento en peso y longitud a los 9 meses y mejor crecimiento de perímetro cefálico a los 2-6 meses. (140) En su segundo estudio el mismo grupo demostró también mayor crecimiento en peso y longitud. La diferencia en longitud se mantuvo a los 18 meses de edad postconcepcional. El efecto fue mayor en varones. (141) De Curtis no encontró diferencias en antropometría o composición osea a los dos meses postalta. (142) Carver encontró diferencias solo en el grupo de  $< 1250$  g de peso al nacer. (143) Koo y colaboradores observaron ventajas para los niños alimentados con fórmula estándar en relación con la fórmula enriquecida en todos los puntos de medición. A los 12 meses, el peso y longitud se mantenían mayores, si bien el perímetro cefálico era casi igual. Es posible que los recién nacidos alimentados con fórmula estándar puedan haber tenido mayor ingesta, la que no fue medida en este estudio. En ambos grupos se observó una gran mejoría en el crecimiento de recuperación durante los primeros 9 meses, lo que enfatiza la importancia del aporte suficiente de nutrientes durante este periodo crítico de crecimiento. (144) En el estudio de Wheeler y colaboradores los recién nacidos con peso al nacer  $< 1800$  g alimentados durante 8 semanas post-alta con leche para prematuros parecieron beneficiarse, demostrando mejor crecimiento en longitud y perímetro cefálico, aunque con igual peso entre fórmulas y menor peso con leche materna. A las 8 semanas la fosfatasa alcalina fue más baja en los que recibían fórmula enriquecida. La ganancia de peso y el nivel plasmático de fósforo fue menor y la fosfatasa alcalina más elevada en los niños alimentados con leche humana. (145)

En resumen, para los niños alimentados con fórmula, la mayoría de los estudios muestran que el uso de fórmulas enriquecidas produce alguna mejoría en el crecimiento somático (peso, talla y/o perímetro cefálico), este beneficio parece ser mas pronunciado en varones, en los más pequeños y en los de bajo peso para edad gestacional.

## **El prematuro alimentado con leche humana**

Aquellos RNMBPN alimentados con leche humana en general reciben fortificantes que proveen los nutrientes necesarios hasta el momento del alta. Si bien el contenido de nutrientes en la leche humana es en teoría insuficiente para suplir los requerimientos de estos niños durante los primeros 6 a 12 meses de vida, hay muy pocos estudios que lo documenten. En general los niños alimentados con leche humana exclusiva después del alta muestran signos de deficiencia de calcio y fósforo en hueso, niveles bajos de fósforo plasmático y niveles más elevados de fosfatasa alcalina que aquellos alimentados con fórmula. Estas diferencias persistían por un tiempo prolongado pero a los dos años de vida se normalizaban. Otros estudios demuestran que no solo ocurre deficiencia de minerales sino también disminución de las tasas de crecimiento.

El determinar las necesidades de aporte en la leche humana después del alta hospitalaria no es sencillo. Los datos de necesidades en el primer año de vida en esta población se han extraído de estudios intervencionales en niños alimentados con fórmula. Resulta lógico que si queremos aplicar un concepto equitativo y racional deberíamos intentar que los niños dados de alta con leche humana reciban aportes consistentes con los que han demostrado beneficio en niños alimentados con fórmula enriquecida. A la vez, existe la preocupación de que estas intervenciones pongan en riesgo la lactancia materna.

Múltiples revisiones (146-148) o guías de práctica (149, 150) han sido publicadas. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPHGAN) recomienda un monitoreo continuo del crecimiento para adaptar el plan de nutrición a las necesidades individuales del prematuro, sin subalimentar ni sobrealimentar. (150) Esta entidad reconoce que aquellos RNMBPN dados de alta con peso subnormal para la edad postconcepcional presentan un alto riesgo de falla de crecimiento en el largo plazo. Por tanto, la recomendación es que si estos niños son dados de alta con un percentilo de peso < 10 y alimentados con fórmula, ésta debe ser una fórmula enriquecida. Si estos niños son alimentados con leche humana



deben recibir suplementación de nutrientes. En el 2007, Griffin para la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (147) recomienda que esta suplementación se mantenga al menos 3-6 meses post alta e idealmente hasta los 12 meses.

## ¿Cómo proveer esta suplementación en el niño alimentado con leche humana al alta?

Este es un tema que aun no se ha aclarado. Existen básicamente tres maneras de lograrlo:

1. Reemplazar parte de la leche materna con fórmulas enriquecidas
2. Utilizar fortificadores de la leche humana
3. Alimentar con leche humana exclusivamente y suplementar los nutrientes según sea necesario.

La alimentación con fórmula suplementaria consiste en reemplazar algunas de las alimentaciones a pecho con fórmula enriquecida o de prematuro. Existen diferentes cálculos que nos permiten determinar la concentración lograda de proteínas y minerales mediante esta estrategia. **TABLA 8**, adaptada de Griffin y Cooke. (147)

El uso de fortificantes de la leche humana es otra alternativa. Sin embargo, el alto costo y las dificultades y riesgos inherentes a la extracción y mantenimiento de la leche materna y el agregado del fortificante, la posibilidad de aporte excesivo de algunos nutrientes y los aspectos psicológicos de la disminución del contacto entre la madre y el bebe hacen de esta una alternativa difícil. Otra posibilidad que conlleva riesgos similares es la utilización de fórmulas estándar o fórmulas enriquecidas en polvo para fortificar la leche humana. Sin embargo, el efecto de estas intervenciones es modesto. La **TABLA 9** muestra el aporte de nutrientes esperado cuando se fortifica la leche humana con diferentes fórmulas a distintas concentraciones.

➤ **En base a la escasa evidencia disponible la recomendación de este consenso es que en recién nacidos de MBPN alimentados con fórmula exclusivamente al alta es utilizar una fórmula enriquecida o de transición por varios meses, idealmente durante los primeros 12 meses después del término en aquellos prematuros extremos y/o con fallo de crecimiento. En los niños alimentados con leche humana pero no directamente al pecho (leche extraída de su propia madre), se aconseja suplementar un tercio a un medio del aporte con fórmula enriquecida, o agregar fórmula enriquecida en polvo a algunas de las tomas. Si el bebe se da de alta amamantando exclusivamente y creciendo adecuadamente una posibilidad es la continuar la lactancia materna exclusiva monitorizar el estado nutricional muy cercanamente, aportando los suplementos nutricionales específicos según sea necesario. Es fundamental en todos los casos evaluar el crecimiento a intervalos regulares y tener en cuenta la accesibilidad a las fórmulas y suplementos adecuados.**

**Uso de leche materna y/o fórmulas ante circunstancias especiales (post-ECN, mal absorción, intolerancia, quilotorax, otras) ¿Qué utilizar ante cada caso?**

➤ **Enterocolitis necrotizante**

Luego de la ECN, no hay consenso acerca del momento óptimo para reiniciar la alimentación. Un estudio comparó la realimentación más temprana (luego de 3 días sin gas en porta mediante eco) mediana de 4 días vs 10 días; no hubo mas recurrencia y la alimentación completa se alcanzó en menor tiempo. (151)



Algunos centros eligen alimentación continua para maximizar la absorción del intestino dañado. (152) La ECN es la principal causa de síndrome de intestino corto (SBS) en la actualidad ( $\pm$  30%) El SBS está asociado con pérdida significativa de el área de superficie de absorción y se caracteriza por la imposibilidad de mantener un balance hidroelectrolítico y nutricional adecuado con la dieta normal.

La fórmula ideal para el manejo del niño con SBS no ha sido determinada. Si está disponible, la leche humana y el calostro tienen ventajas y se ha demostrado que estimulan el crecimiento de la mucosa. (153) Andorsky (154) demostró menor duración de NPT con el uso de leche humana y mejor adaptación intestinal.

Si no se dispone de leche humana, el uso de fórmulas basadas en aminoácidos ha suplantado a las de hidrolizados de proteínas y otros autores sostienen la necesidad de usar fórmulas hipoalergénicas. No existen fórmulas elementales para prematuros con estas características, y en general se usan las de niños de término. Dado que la prioridad es el descenso de la NPT, en general se utiliza la fórmula elemental que esté disponible en una primera etapa, y luego se introduce gradualmente la fórmula de pretérmino, los fortificadores y suplementos para mejorar el contenido proteico y mineral.

La evaluación de macronutrientes específicos revela que las proteínas hidrolizadas son más tróficas para el intestino que las proteínas intactas. Similarmente, los ácidos grasos de cadena larga estimulan la adaptación del intestino delgado mejor que los ácidos grasos de cadena mediana. Los ácidos grasos libres son más tróficos que los triglicéridos de cadena larga, proteínas, almidón y los triglicéridos de cadena media en aumentar la adaptación intestinal. Los ácidos grasos de cadena larga también estimulan las secreciones pancreáticas y biliares, que a su vez son factores tróficos. Entre los ácidos grasos de cadena larga, el ácido eicosapentanoico y el ácido docosahexanoico son más efectivos que otros ácidos grasos induciendo cambios estructurales asociados a la adaptación.

A pesar de la inhabilidad de estimular la adaptación intestinal, los triglicéridos de cadena media son considerados beneficiosos en el síndrome de intestino corto por múltiples razones. Los triglicéridos de cadena media son hidrolizados más rápidamente que los triglicéridos de cadena larga por la lipasa pancreática en ácidos grasos libres. Además ellos pueden ser absorbidos directamente a la circulación portal en la ausencia de lipasa y de bilis. Los triglicéridos de cadena media puede ser absorbidos por una cierta extensión desde el estomago y duodeno;

las porciones no absorbidas se absorben en yeyuno proximal. (155) La evidencia para este tipo de soporte nutricional es escasa y en general se basa en el manejo individual de cada paciente.

## ➤ Intolerancia

En el tracto gastrointestinal inmaduro, la lactasa y otras disacaridasas son deficientes hasta las 34 semanas de edad gestacional. La actividad de lactasa se triplica en el último trimestre de gestación; la intolerancia es un problema frecuente en el prematuro y la probabilidad de intolerancia alimentaria es indirectamente proporcional a la actividad de lactasa. En prematuros los cambios madurativos relacionados con la digestión y absorción de lactosa son debidos a cambios en la actividad de la lactasa; esta actividad específica está relacionada con la maduración en forma primaria y en cierto grado con el aporte enteral. (156) En contraste, el área de la superficie mucosa del intestino se relaciona mas directamente con la ingesta enteral. Aproximadamente el 20% de la lactosa ingerida en la dieta alcanza el colon en neonatos e infantes. El metabolismo bacteriano de la lactosa colónica disminuye el pH fecal (5-5.5 es normal), esto tiene un efecto beneficioso, favoreciendo el desarrollo de ciertos organismos sobre potenciales patógenos; los agentes antimicrobianos pueden afectar esta colonización.

La deficiencia congénita de lactasa es una enfermedad rara que ha sido reportada en muy pocos infantes (en niños pequeños deberían ser descartadas otras causas). Los recién nacidos afectados presentan diarrea tan rápido como se administra leche materna o fórmula que contengan lactosa. La biopsia de intestino delgado revela características histológicas normales pero muy bajas o completamente ausente de concentraciones de lactasa. A menos que esto sea reconocido rápidamente, la condición puede afectar la vida en vista de la deshidratación y las perdidas electrolíticas. El tratamiento es simplemente remover o sustituir la lactosa de la dieta por una fórmula libre de lactosa (suplementando calcio). (157)

Una revisión de Cochrane (158) incluyó un sólo estudio clínico destinado a evaluar el efecto de la suplementación de lactasa en la tolerancia alimentaria en prematuros. Este estudio, que enroló 130 prematuros reportó mayor ganancia de peso al 10° día sin ningún otro efecto, beneficioso o adverso, en el grupo con lactasa. Por lo tanto en la actualidad no hay evidencia para recomendar el uso de fórmulas suplementadas con lactasa.

Otro factor determinante de la capacidad de tolerancia enteral en los RN prematuros es la inmadurez funcional de la motilidad gastrointestinal. La motilina, un péptido gastrointestinal,



estimula la actividad contráctil de propagación en la fase III del complejo motor migratorio durante las fases interdigestivas. La eritromicina, un agonista de la motilina, tiene efectos procinéticos a dosis bajas (1 a 3 mg/kg). Una revisión (159) identificó diez estudios controlados aleatorios de uso de eritromicina en lactantes prematuros para mejorar la motilidad gastrointestinal (3 en prevención y 7 en tratamiento). Los estudios en su mayoría utilizaron altas dosis de eritromicina, superiores a 12 mg/kg/día al inicio de la alimentación y no cumplieron los criterios de inclusión definidos a priori para esta revisión. Los estudios variaron en la definición de intolerancia y en la medición de los resultados por lo que fue imposible el resumen de datos. Algunos con altas dosis mostraron efecto positivo en los niños > 32 semanas. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en lo que respecta a los días necesarios para lograr la alimentación enteral total, en la duración de la estancia en el hospital ni en los eventos adversos.

Berseth demostró la ausencia de respuesta de los receptores a motilina en el prematuro < 32 semanas de gestación. (160) Por lo tanto el uso de eritromicina para mejorar la tolerancia en prematuros no puede ser recomendado con la evidencia actual. Las estrategias para mejorar la tolerancia sin aumentar los riesgos de ECN en prematuros requieren mayor investigación. (161)

## ➤ Quilotórax

El soporte nutricional influye directamente en la formación de linfa. El flujo basal de linfa en el conducto torácico incrementa después de una alimentación rica en grasa, aunque pequeños aumentos también ocurren después de una alimentación rica en proteínas y carbohidratos. En estudios animales se ha reportado que aun la ingestión de agua conlleva al aumento del flujo linfático. Los ácidos grasos de cadena mediana o corta, a diferencia de los ácidos grasos de cadena larga, son absorbidos directamente en el sistema porta sin incrementar la producción de quilo y el flujo a través del conducto torácico. La NPT minimiza el estímulo para las secreciones gastrointestinales.

Los tratamientos propuestos para el manejo nutricional de quilotórax incluyen la modificación dietética (nutrición parenteral y/o dieta con triglicéridos de cadena mediana, la administración de octeótride o somatostatina o la cirugía. (162) El reemplazo de proteínas, un adecuado aporte calórico y una suplementación electrolítica forman parte del manejo estandarizado. La eficacia de estas intervenciones ha sido sugerida a partir de estudios descriptivos (163, 164) retrospectivos que incluyen niños de diferentes edades (series y reportes de casos). No existe

ningún estudio aleatorizado que estudie la conveniencia de iniciar el tratamiento de estos pacientes con NPT o leches con MCT; ambas tienen ventajas y desventajas. La mayoría de los reportes en quilotorax congénito recomiendan el uso de NPT hasta la estabilización clínica; para el quilotórax adquirido las estrategias son más variadas.

## ¿Está indicada la suplementación vitamínica en el RNMB?

Los escasos estudios disponibles indican que la mayor parte de las vitaminas se halla en bajas concentraciones en el plasma e hígado de lactantes prematuros, e incluso cuando no son bajas en sangre de cordón umbilical, declinan rápidamente después del nacimiento. Además los RNMBPN tienen inmadurez mayor de los sistemas orgánicos que participan en el metabolismo de las vitaminas, tienen depósitos tisulares bajos de vitaminas y es más probable que tengan enfermedades que alteran de manera importante el metabolismo de las vitaminas. (165) Si bien los requerimientos vitamínicos del feto pueden determinarse en base al aporte que fetos normales recibieron durante el embarazo, no puede concluirse que los requerimientos son los mismos después del nacimiento. Las recomendaciones vitamínicas se resumen en la **TABLA 3**.

### Vitaminas Liposolubles

La vitamina A es importante para el crecimiento, diferenciación de las células epiteliales en general y en el mantenimiento de la integridad de las células epiteliales del tracto respiratorio. Es también esencial para la formación del pigmento fotosensible visual en la retina, en la reproducción y en la inmunosuficiencia.

La vitamina A es transferida de la madre al feto durante el final del embarazo y, por lo tanto, los niveles de vitamina A en el recién nacido prematuro son significativamente más bajos que en el recién nacido a término. Algunos estudios han demostrado un efecto protector moderado de la suplementación de vitamina A contra la displasia broncopulmonar. Por otro lado, el aporte excesivo de vitamina A resulta en intoxicación con aumento de la presión endocraneana, lesión ósea y de articulaciones, lesiones mucocutáneas, daño hepático y cambios hematológicos.

La recomendación de la OMS de aporte de Vitamina A de 333 UI/kg/d no parece suficiente para los recién nacidos prematuros. Se recomienda una dosis de 700 a 1500 UI/kg/d dependiendo del peso al nacer.



En el RNMBPN alimentado con leche materna exclusivamente, con un volumen de 150 ml/kg/día recibe aproximadamente 337 UI de vitamina A. Si se agrega fortificante a la leche materna el aporte con el mismo volumen varía entre 987 a 1760 UI de vitamina A, suficiente para cubrir los requerimientos recomendados.

El RNMBPN que recibe fórmula para prematuros con volumen de 150 ml/ kg/ día recibe, según la fórmula, entre 330 a 1641 UI.

A diferencia de las otras vitaminas liposolubles la vitamina D es una prohormona. Aunque se obtiene de la dieta también es sintetizada en la piel a partir del colesterol por un proceso que requiere luz ultravioleta, fuente improbable en los RNMBPN hospitalizados. Además, requiere para su activación una doble hidroxilación, una en el hígado (a 25-hidroxi D) y otra en el riñón (1,25 dihidroxi D). Junto con la hormona paratiroidea conservan la homeostasis del calcio y fósforo. El rol de la vitamina D en la osteopenia del prematuro no está claro. Pareciera que el aporte mineral es el factor más importante ya que aquellos bebés que reciben insuficiente aporte mineral desarrollan osteopenia independientemente del aporte de vitamina D, mientras que esta enfermedad puede evitarse con una dosis adecuada de minerales y un aporte de vitamina D de 400 UI/d. Los aportes recomendados para RNMBPN son de 400 UI/kg/día. (50)

La leche humana tiene cantidades muy pequeñas de vitamina D, menos de 20 UI, por lo que ésta debe suplementarse en el RNMBPN alimentado con leche humana exclusivamente. Los fortificantes de leche humana aportan entre 93 y 320 UI por cada 150 ml de leche fortificada. En el RNMBPN que recibe fórmula para prematuros el aporte de vitamina D varía ampliamente según la marca del producto, entre 48 y 218 UI por 100 ml. Existen algunas publicaciones recientes que muestran deficiencia de vitamina D en prematuros que no reciben aporte vitamínico suplementario al alta por lo que se recomienda agregar vitamina D o un complejo vitamínico al alta que garantice el aporte suficiente de esta vitamina.

La bioquímica de la vitamina E es compleja ya que existen ocho compuestos naturales con actividades biológicas características, aunque todos tienen capacidad antioxidante, el isómero más abundante y activo es el  $\alpha$ -tocoferol. La vitamina E es un antioxidante importante para la integridad de las capas lipídicas de la membrana celular. Su deficiencia en recién nacidos prematuros se asocia con anemia hemolítica y alteración de la fagocitosis. Estudios clínicos tendientes a evaluar el efecto protector de la vitamina E contra la DBP, ROP y HIV no aportaron evidencia convincente del rol protector de la vitamina E en ninguna de estas condiciones. Debido

a los depósitos tisulares limitados, la pobre absorción de vitamina E y el crecimiento rápido de los prematuros, el comité de nutrición de la Academia Americana de Pediatría recomienda un aporte diario de 5–25 IU de vitamina E.

La cantidad aportada por la leche humana es escasa, aún la de madre de pretérmino está muy por debajo de las cantidades recomendadas. Además su absorción es variable y está influida por la inmadurez del sistema digestivo. Las fórmulas para prematuros, las fórmulas de transición y los fortificantes aportan mayores cantidades de vitamina E que la leche humana y son suficientes para suplir los requerimientos recomendados.

La vitamina K es un cofactor en la conversión metabólica de los precursores intracelulares de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (2, 7, 9, y 10). La deficiencia de vitamina K resulta en la enfermedad hemorrágica del neonato. Aquellos recién nacidos que reciben leche humana exclusiva están particularmente expuestos a su deficiencia ya que la leche humana contiene muy baja concentración de vitamina K.

## **Vitaminas Hidrosolubles**

Las vitaminas hidrosolubles, tales como vitamina C, B1 o tiamina, B2 o riboflavin, B3 o niacin, B6 o piridoxina, ácido pantoténico y biotina, son cofactores en múltiples reacciones enzimáticas, y sus deficiencias pueden llevar a una utilización de sustrato anormal. Los requerimientos exactos de estas vitaminas en prematuros no se conocen con exactitud. Dado que son hidrosolubles su exceso se excreta en la orina. Las recomendaciones actuales se resumen en la **TABLA 3**.

El ácido L-ascórbico, la forma biológicamente activa de la vitamina C, es un antioxidante. En el RNMBPN, expuesto frecuentemente a estrés oxidativo y con sistemas depuradores de radicales de oxígeno aun inmaduros, el riesgo de lesión oxidativa secundaria a déficit de vitamina C puede ser importante. A la vez, existe preocupación por el aporte elevado de vitamina C a través de la nutrición parenteral con regímenes altos de aporte de ácido ascórbico ya que podría ser dañino o en todo caso sin efecto benéfico. (167, 168)

En aquellos recién nacidos alimentados por vía enteral se recomienda un aporte de vitamina C entre 20 y 50 mg/ d.



En el RNMBPN que recibe leche humana exclusivamente un volumen de 150 ml/kg no alcanza a aportar la mitad de lo recomendado. En el RNMBPN que recibe leche humana fortificada o fórmula para prematuros exclusivamente la mayoría de los productos comerciales tienen aportes suficientes de vitamina C entre 25 a 45 mg.

El ácido fólico o más bien su forma activa, el tetrahidrofolato, es una coenzima que participa en la biosíntesis de purinas y pirimidinas, importantes en la síntesis de ADN y la división celular. Los requerimientos de un organismo en crecimiento rápido como el RNMBPN son relativamente más altos que los de niños mayores o adultos. El suministro de ácido fólico, sólo o combinado con vitamina B12, fue estudiado en prematuros, hallándose que aquellos suplementados con ambas vitaminas más hierro tenían menor descenso de hemoglobina que los no suplementados. (169) Las recomendaciones actuales para la suplementación de RNMBPN con alimentación enteral están en límites entre 50 a 60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . La leche humana tiene cantidades de ácido fólico que se incrementan con el tiempo de lactancia, desde 5 a 10  $\mu\text{g}$  en la primer semana hasta 50 a 100  $\mu\text{g}$  a los 3 meses. Todas las fórmulas para lactantes y los fortificantes están suplementados con ácido fólico a niveles iguales o superiores a los de la leche humana.

En resumen, este consenso recomienda vigilar los aportes de vitaminas suministradas con la alimentación. Si estos aportes no alcanzan a suplementar las recomendaciones (tabla 3), se recomienda aportar un preparado multivitamínico pediátrico. En algunos países se dispone de preparados de vitaminas en forma individual. La dificultad en utilizar estos preparados radica en que en algunos casos la concentración es muy elevada y existe el riesgo de sobredosis e intoxicación, especialmente para las vitaminas A y D.

### **¿Cuándo comenzar la suplementación vitamínica?**

Se aconseja agregar preparados multivitamínicos en dosis pediátricas a las soluciones de nutrición parenteral. Una vez comenzada la alimentación enteral, el aporte variara según la dieta y los volúmenes tolerados. En general, los fortificantes de leche humana y las fórmulas especiales para prematuros contienen suficiente cantidad de vitaminas para suplir las recomendaciones. **(TABLA 7)** Si estos aportes no son suficientes deben ser aportados en forma de preparados multivitamínicos. Se recomienda no comenzar con estos suplementos vitamínicos hasta que se haya alcanzado un volumen de aporte enteral completo, dado que las soluciones vitamínicas son altamente hiperosmolares y podrían causar intolerancia y alteraciones alimentarias si no

se diluyen en forma apropiada. En los RNMBPN alimentados con leche humana exclusiva se recomienda un aporte de 1 cc de solución polivitamínica pediátrica oral por día. Si el RNMBPN se va de alta con fórmula de prematuro o de transición, dado que estas fórmulas contienen mayor aporte vitamínico, podría ser necesario el aporte de 0.5 cc del mismo preparado vitamínico o el aporte de vitamina D solamente en cantidad necesaria para cubrir el requerimiento de Vitamin D de 400 UI. (50)

### **Necesidad de suplementación de Hierro: en el RNMBPN que recibe leche humana con fortificante, leche humana sola, o fórmula para prematuros. ¿Cuánto? ¿Cuándo comenzar?**

Durante el desarrollo fetal el hierro es transportado activamente por proteínas transportadoras que llevan el hierro desde la madre al feto acumulando un promedio de 1.6-2mg/kg/día, principalmente durante el tercer trimestre (170). El contenido fetal aproximado de hierro al nacer es de 75mg/kg, 60% del cual es acumulado durante el tercer trimestre de gestación. La distribución del hierro corporal es 75-80% en células rojas sanguíneas como hemoglobina, 10% en tejidos como mioglobina y citocromos y entre el 10-15% se deposita como hemosiderina y ferritina. (171)

El embarazo aumenta las necesidades de hierro. Se estima que el déficit de hierro afecta el 30-50% de los embarazos y se calcula que en países en desarrollo alcanza el 80% de los embarazos. La mayoría de los recién nacidos prematuros de MBPN tienen bajos depósitos de hierro debido a que su acumulación ocurre fundamentalmente durante el tercer trimestre de la gestación. Esto, junto con la necesidad de obtener muestras de sangre frecuentes en los primeros días o semanas de vida postnatal y al crecimiento rápido de estos bebés, lleva a una alta incidencia de deficiencia de hierro a los 4 meses de vida.

Por otro lado, muchos de estos niños reciben transfusiones de sangre con concentrado de glóbulos rojos, que aportan 1 mg de hierro por cada cc transfundido. Los prematuros experimentan necesidades variables de hierro dependiendo del grado de prematurez, la cantidad de sangre extraída por flebotomías, el número de transfusiones de glóbulos rojos y el tiempo transcurrido desde la última transfusión, y el tiempo y dosis de suplementación de hierro. El Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría recomienda que el hierro se inicie no más tarde de los 2 meses de vida postnatal y que este aporte se mantenga durante el primer año de vida. (172) A su vez, debido al riesgo de estrés oxidativo en estos



bebés, es prudente no iniciar suplementación de hierro antes de las 4 a 6 semanas de vida o de la última transfusión. Se recomienda evitar el aporte temprano y/o excesivo de hierro ya que el hierro no utilizado participa en la reacción de Fenton como hierro libre, causando daño oxidativo especialmente en prematuros. Estudios en animales demuestran que el aporte excesivo de hierro en etapas tempranas de la vida se asocia con Parkinson y otras enfermedades neurológicas degenerativas. Otros riesgos potenciales de la suplementación excesiva de hierro y el potencial riesgo de daño oxidativo especialmente en prematuros incluyen retinopatía, (173) displasia broncopulmonar, (174) déficit de vitamina E con anemia, (175) y déficit de absorción de cobre y zinc. (176)

Georgieff recomienda no utilizar hierro en prematuros hasta que se evidencie crecimiento corporal, lo que indicaría incorporación en los tejidos y menor riesgo de hierro libre (comunicación personal). Por una revisión reciente de este tema se recomienda la lectura del artículo de Rao R y Georgieff M: Iron therapy for preterm infants publicado en Clin Perinatol 2009; 36 (1):27-42.

El contenido de hierro en leche humana varía entre 0,2-0,8 mg/L, siendo absorbido y retenido entre el 20-50% de la ingesta. La retención del hierro presente en las fórmulas es del 4-20% pero su contenido es diez veces más alto que en leche materna. Las leches de fórmula disponibles son fortificadas con 14.6 mg/L de hierro y proporcionan 2.2 mg/K/día si se consume 150 ml/K/día de leche. Fórmulas con menos de 5 mg/L de hierro no cumplen los requerimientos para prematuros en crecimiento. Un estudio prospectivo que evalúa 78 neonatos recibiendo fórmulas con diferentes contenidos de hierro y seguidos hasta los 6 meses de edad gestacional corregida parece indicar que el contenido de hierro en las fórmulas para prematuros es suficiente para satisfacer las necesidades nutricionales de recién nacidos prematuros después de la salida del hospital. (177)

Aunque la absorción de hierro de leche materna es mayor que la de fórmula, el aporte de hierro con leche materna exclusiva es tan solo de 0.07 mg/Kg/día, asumiendo un consumo de leche de 150 ml/kg/día, mientras que las fórmulas proporcionan entre 1.8- 2.2 mg/kg/ día con un aporte de 150 -160 ml/ kg/ día. La fortificación de la leche materna con los fortificadores disponibles aumentan la concentración de hierro de 3.5-14.4 mg/L con un aporte promedio de 0.5-2.2 mg/Kg/día. Es importante recordar que el aporte de hierro varía según el fortificante de leche humana utilizado. (Tabla 2) Cuando se suspende el aporte de fortificante de la leche humana se debe suplementar la leche humana con hierro adicional para alcanzar las dosis recomendadas.

## ¿Cuándo comenzar el aporte de Hierro?

Si bien desde el punto de vista de la anemia el iniciar el aporte temprano de hierro en prematuros parecería tener beneficios, (178) el riesgo de estrés y daño oxidativo es elevado en las primeras semanas de vida, por lo cual es prudente no iniciar suplementación de hierro adicional al que aporta la dieta antes de las 4 a 6 semanas de vida o de la última transfusión. (179)

La **TABLA 8** representa las recomendaciones del grupo de consenso en cuanto a dosis de hierro de cualquier fuente, incluyendo el aportado por la alimentación.

**Tabla 8: Recomendaciones de aporte de Hierro total diario**

Peso (gramos)	Dosis de Fe elemental (mg/kg/día)
< 1000	4 - 6
1000 a 1500	3
1500 a 2000	2

## ¿Cuáles son los riesgos del déficit y/o exceso de aporte de Hierro?

El déficit de hierro es un problema serio, en especial en embarazadas y lactantes en América Latina. Es importante destacar las patologías asociadas con deficiencia de hierro durante la gestación como diabetes mellitus, hipertensión y restricción del crecimiento intrauterino, que requieren de tratamiento precoz del neonato con hierro suplementario.

Siendo la deficiencia de hierro y la sobrecarga de hierro durante la etapa fetal y neonatal ambos muy trascendentes en el desarrollo de los diferentes sistemas del ser en formación, se deben evitar los extremos, déficit y sobrecarga de hierro en todo el periodo perinatal, especialmente en el RN prematuro. El cuidado juicioso de los problemas de la gestante resulta la medida de mejor costo-beneficio para evitar la deficiencia de hierro y la sobrecarga del mismo en el feto y recién nacido.



Las revisiones de Hutton y Mc Donald describen que el clampeo tardío del cordón umbilical se asocia con niveles mas elevados de hemoglobina y de ferritina hasta los 6 meses en comparación con el clampeo inmediato. (180, 181) Sin embargo, estos beneficios deben ser tomados con precaución dado que los eventos adversos que podrían estar asociados con la ligadura tardía del cordón son poco frecuentes, por lo que las series estudiadas no tienen el poder muestral suficiente para demostrar la seguridad de esta práctica, especialmente en los RN muy prematuros.

En el caso del contenido de hierro en los fortificadores de leche materna a continuación se describen 2 estudios los cuales hablan de este tema. El Dr. Chan y su grupo de trabajo en el 2003 (182) publicaron un estudio en donde evaluaron los efectos de fortificadores en polvo sobre la actividad antibacteriana propia de la leche humana de pretérmino. En este estudio la leche de 42 madres de lactantes pretérmino fue utilizada como control y también se le adicionaron 2 diferentes fortificadores de leche materna y hierro para ver cómo se comportaba la actividad antibacteriana.

La leche fue probada por un método de papel filtro. Los discos de papel de filtro se empapan con la leche ( $\pm$  fortificadores) y se colocan en placas de agar que fueron inoculadas cada una con un microorganismo diferente. Las placas de agar fueron incubadas durante 36 horas para permitir la proliferación bacteriana. Si el patrón de crecimiento de las bacterias mostraba una zona clara alrededor del disco empapado de leche, era evidente que la leche tenía actividad antibacteriana; el diámetro de esta zona de inhibición de crecimiento reflejó la intensidad de la actividad antibacteriana.

Los resultados del estudio mostraron que la leche de las madres de recién nacidos prematuros inhibió el crecimiento de *E. coli*, *Streptococcus* del grupo B, *Staphylococcus aureus* y *Enterobacter sakazakii*. Sin embargo, cuando altas cantidades de hierro o un fortificador de la leche humana con alta cantidad de hierro fue mezclado con la leche, su actividad antimicrobiana contra estas bacterias fue suprimida.

Ovali y su grupo de trabajo en el 2006 hicieron un estudio similar en donde igualmente evaluaron los efectos de la adición de hierro en las propiedades antimicrobianas de la leche materna. En este estudio, la leche materna inhibió el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Candida*, pero la adición de hierro a la leche materna redujo el efecto antimicrobiano de la leche materna contra las tres bacterias y *Candida*. La conclusión de este estudio nuevamente apoya que la leche materna de pretérmino tiene propiedades antimicrobianas pero que con la adición

de hierro se reduce esta actividad. En este estudio el autor sugiere que la adición de hierro para el paciente prematuro se haga cuidadosamente y preferentemente separado de las tomas de leche materna (entre las tomas). (183)

**➤ En resumen, este grupo de consenso recomienda:**

- **Minimizar las extracciones de sangre**
- **Utilizar fortificadores de la leche humana y/o fórmulas para prematuros suplementadas con hierro lo antes posible**
- **Contabilizar las transfusiones de globulos rojos concentrados**
- **Iniciar suplementación de hierro a las 4 – 6 semanas de vida si no se administró transfusión de sangre o 4 a 6 semanas después de la última transfusión.**

**¿Cuáles son las necesidades de suplementación de calcio y fósforo en el RNMBPN que recibe leche humana con fortificante, leche humana sola, o fórmula para prematuros? ¿Cuánto? ¿Cuándo comenzar? ¿Por cuánto tiempo?**

Durante el embarazo hay un transporte activo de Calcio desde la madre al feto por medio de una bomba de Ca que mantiene un gradiente materno: fetal: 1:1,4. (48) El feto mantiene mayores niveles sanguíneos de Calcio y Fósforo que los maternos ya que tiene mayores demandas para la formación de esqueleto. Durante el último trimestre el depósito fetal de Calcio y Fosfato es de 20 g y 10 g para respectivamente, lo que representa 100- 120 mg/k/d para el Ca y 50-65 mg/k/d para el fosfato. (184, 185)

Durante las primeras 2 semanas de vida es probable que el RNMBPN se encuentre con nutrición parenteral hasta alcanzar la nutrición enteral completa (130 a 160 ml / k/d). Durante la administración de nutrición parenteral el requerimiento de calcio es de 60-80 mg /kg/d y el de fósforo entre 45 a 60 mg/kg/día.



Las actuales recomendaciones de comités internacionales para el aporte enteral (Tabla 1) están basadas en recién nacidos prematuros sanos y proveen un adecuado depósito mineral postnatal durante el periodo de crecimiento estable equivalente al crecimiento intrauterino de un feto normal. (42-44, 47-51) La absorción del calcio dado en forma enteral se ve afectada por numerosos factores, tales como el aporte de vitamina D, la solubilidad de las sales de Ca y la cantidad de grasa ingerida.

La leche humana es insuficiente en los aportes de calcio y fósforo (38mg/100 ml de Ca y 22 mg/100 ml de P) por lo que estos minerales debe ser suplementados por medio del uso de fortificadores de leche materna. (46) La leche humana fortificada contiene aproximadamente 150 mg/ 100 ml de Calcio y 90 mg /100ml de fósforo, suficientes para cubrir las necesidades habituales de estos RNMBPN. Cuando no se dispone de fortificadores se puede indicar la suplementación de la leche humana con sales de calcio y de fósforo, preferiblemente de alta absorción como el glicerofosfato cálcico. (186) Una revisión sistemática de Cochrane sobre suplementación de leche materna con Calcio y Fósforo concluye que no hay datos suficientes en los cuales basar recomendaciones para la práctica. (187)

Con respecto al uso de fórmulas para alimentación de RNMBP, las concentraciones de Ca y P son variables. La recomendación actual es que contengan de 123 a 185 mg/100 kcal de Ca y 80 a 110/100 Kcal de P (6) (Life Sciences research office). Los contenidos de Ca y P en fórmulas para prematuros puede variar entre 75 a 144 mg/100 ml.

### **¿Hasta cuándo se recomienda la suplementación de calcio y fósforo?**

No hay una recomendación estricta pero la mayoría de los autores concluyen que el momento de retirar la fortificación es a las 40 semanas y/o 2500 g o hasta el alta de la UCIN y continuar con fórmula post alta. En aquellos recién nacidos de MBPN dados de alta con leche humana exclusiva se deben monitorizar los valores de Ca, P y Fosfatasa Alcalina para determinar el estado de mineralización ósea y la necesidad de suplementación adicional.

### **¿Cómo evaluar el estado nutricional y crecimiento de los RN enfermos y/o RNMBPN?**

La evaluación del crecimiento es una medición del cuidado de la salud del RNMBPN y/o enfermo. Un buen crecimiento postnatal se correlaciona con menor estadía hospitalaria,

mejor neurodesarrollo y rendimiento intelectual. Los índices antropométricos y evaluación bioquímica permiten una precisa valoración del crecimiento.

El crecimiento del niño no es uniforme sino que presenta fases de diferente velocidad permitiendo así el crecimiento recuperacional. Manser (1984) utiliza el término de homeorresis para explicar el crecimiento recuperacional, también denominado catch up. En el caso de un prematuro el período de crecimiento más crítico abarca el período entre el nacimiento y las 40 semanas de edad gestacional corregidas ya que se espera que alcance un crecimiento recuperacional que ubique al niño en su percentil genético.

El crecimiento de un RBMBPN es la consecuencia del aumento en el número y tamaño de las células. El objetivo es por lo tanto lograr un crecimiento extrauterino similar al intrauterino en el mismo período. Sin embargo, se ha observado que niveles de aumento de peso rápido y de gran magnitud se acompaña de un alto acretismo de masa grasa a niveles mayores que en el crecimiento intrauterino, probablemente asociado a la composición de la dieta. (188) La composición corporal es de gran importancia cuando nos referimos al incremento ponderal.

El peso corporal comprende la masa corporal total, incluyendo tejido magro, grasa y los compartimientos líquidos intra y extracelulares. El peso cambia durante las primeras semanas por fluctuación en el agua corporal. Una vez que los espacios líquidos se han estabilizado y se establece un aporte nutritivo suficiente, las modificaciones de peso corporal se correlacionan con el adecuado soporte nutricional entregado. En los RNMBPN el peso de nacimiento se recupera normalmente alrededor de la tercera semana de vida. Por lo tanto el peso corporal debe ser obtenido y evaluado diariamente, idealmente a la misma hora del día y en la misma balanza. Semanalmente se debe evaluar el incremento de peso en relación al peso corporal actual (g/kg/día), con una ganancia relativa de peso ideal entre 10 y 20 g/kg/d.

La longitud corporal o talla tiene la ventaja de reflejar la ganancia de tejido magro, no está influenciada por los cambios en el líquido corporal y es un mejor indicador del crecimiento a largo plazo. Sin embargo, es más difícil de obtener que el peso y requiere de dos operadores para obtener una medición precisa. En el RNMBPN se espera un aumento en la longitud de aproximadamente 0.9 cm por semana.

La circunferencia craneana se correlaciona bien con el crecimiento durante la vida fetal y la infancia. Durante la primera semana postnatal el perímetro cefálico puede disminuir debido a



cambios en el espacio extracelular. Una vez que la nutrición se ha establecido, se espera una ganancia de la circunferencia craneana de 0.9 cm por semana.

La combinación de dos parámetros antropométricos ha sido descrita como una manera más apropiada para determinar la composición y proporciones del cuerpo en niños, con especial atención para el índice de masa corporal (IMC), pues relaciona el peso y la estatura. Sin embargo, los valores del IMC para el periodo neonatal no han sido determinados todavía. Sin embargo se sabe que existe una excelente correlación entre la edad gestacional y el IMC.

El crecimiento postnatal depende no sólo de la nutrición aportada sino también de otros aspectos tales como la constitución genética, la función endocrina, el estado de salud y el entorno social. Estos aspectos deben ser tomados en cuenta en la evaluación clínica.

## **>> Seguimiento antropométrico: ¿Qué curvas de crecimiento utilizar en la UCIN y después del alta?**

Las curvas de crecimiento proveen una base para evaluar el crecimiento y estado nutricional del RN enfermo y/o de MBPN. Existen dos tipos de curvas de crecimiento: aquellas que se desarrollan utilizando datos de crecimiento intrauterino y las que se basan en datos de crecimiento poblacional postnatal.

Las curvas de crecimiento intraruterino utilizan una compilación de medidas de peso, talla y circunferencia craneana al nacer a diferentes edades gestacionales. Representan el crecimiento fetal y son consideradas el estándar de oro para el crecimiento de los prematuros y recién nacidos enfermos. Sin embargo, no toman en cuenta la pérdida de peso inicial determinada por cambios en el agua corporal total y la falta de adecuado aporte nutricional en la primera semana de vida. Existen numerosas curvas de crecimiento intrauterino que sirven de base para evaluar el crecimiento del recién nacido y en especial el de prematuros en UCI. La más usada es la curva construida en Colorado por la Dra. Lubchenco. (189) Esta fue construida en una localidad en altura por lo cual curva subestima el peso promedio por lo que no es apropiada en la evaluación de niños nacidos al nivel del mar. Al subestimar el peso promedio se produce ficticiamente una

disminución de los niños bajo el P10 que son los pequeños para la edad gestacional (PEG) y de riesgo aumentado.

Curvas más recientes como las de Thomas proveen curvas de peso para diferentes grupos étnicos, sexo y altitud del lugar de nacimiento. Karna desarrolló curvas específicamente diseñadas para prematuros con edad postconcepcional entre 23 y 29 semanas. Aunque el mantenimiento de la tasa de crecimiento intrauterino puede no ser una expectativa realística, las curvas de crecimiento intrauterino proveen una referencia de los cambios esperados en las mediciones antropométricas a diferentes edades gestacionales.

Las curvas de crecimiento postnatal se desarrollaron en base a datos de crecimiento postnatal y reflejan la pérdida de peso que normalmente ocurre en la primera semana de vida. La curva de Dancis (190) es la más antigua y no refleja los avances tecnológicos ocurridos en el cuidado neonatal desde su publicación. Tampoco incluye datos en < 29 semanas de edad postconcepcional y abarca solo los primeros 50 días de vida postnatal. Estudios recientes muestran incrementos diarios mayores de lo que originalmente se consideró por muchos años como normal basado en las curvas de Dancis. Posteriormente a partir de los estudios de Ehrenkranz en 1999 el Instituto Nacional de Salud Infantil (NICHD-NRN) confeccionó curvas de crecimiento postnatal que ofrecen ventajas significativas, entre ellas un tamaño muestral grande que incluye recién nacidos entre 501 y 1500 g de peso al nacer, de diferentes regiones geográficas de los Estados Unidos. (191)

La limitación mayor de las curvas de crecimiento postnatal es que no permiten comparar la velocidad de crecimiento del recién nacido con la del feto y son altamente influenciadas por las prácticas nutricionales de los recién nacidos de la población de muestra. Sin embargo, permiten comparar el crecimiento individual de un recién nacido con una referencia estándar. Las características de alimentación y las velocidades de crecimiento que deberían presentar los prematuros según Ehrenkranz se observan en las **TABLAS 9 Y 10.**



**Tabla 9**

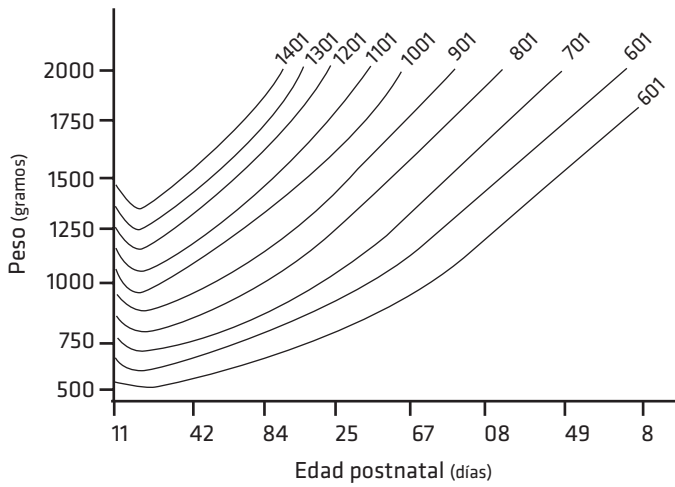
Intervalo de Peso al nacer (g)	Duración NP > 75% (días)	Edad de la 1ª alimentación enteral (días)	Edad a alimentación enteral completa (días)	Edad al alcanzar peso de nacimiento (días)
501-600	20,8±15,8†	9,2±5,5	33,8±15,6	15,2±12,2
601-700	20,7±15,0	9,5±9,5	34,0±19,3	16,7±12,6
701-800	15,6±11,3	8,0±6,6	27,3±15,2	17,2±12,3
801-900	14,0±11,2	6,2±5,6	23,0±13,8	15,5±10,1
901-1000	12,2±9,9	5,7±5,1	20,8±12,5	14,4±9,7
1001-1100	10,3±9,2	4,8±3,6	18,3±12,1	12,8±7,5
1101-1200	7,4±6,8	3,9±3,7	14,2±9,5	13,2±8,5
1201-1300	5,7±5,0	3,1±2,6	12,1±8,0	11,5±7,6
1301-1400	4,8±5,6	2,9±2,9	10,7±7,6	12,0±7,3
1401-1500	4,9±5,2	2,8±2,7	10,7±7,7	11,6±6,6

Abreviación NP – Nutrición Parenteral

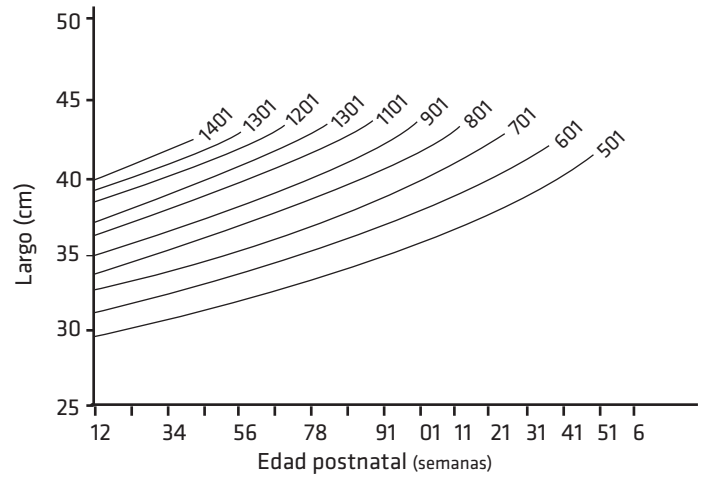
**Tabla 10**

Intervalo de Peso al nacer (g) (n)	Ganancia de peso		Longitud (cm/sem)	Circunferencia craneana (cm/sem)	Circunferencia del brazo (cm/sem)
	(g/d)	(g/kg/d)			
501-600 (63)	15,27	13,99	0,99	0,90	0,42
601-700 (128)	16,81	13,46	0,95	0,89	0,39
701-800 (155)	18,60	13,96	1,01	0,94	0,42
801-900 (139)	20,06	14,46	1,02	0,94	0,42
901-1000 (184)	21,04	14,63	1,02	0,97	0,42
1001-1100 (163)	22,83	15,22	1,00	0,94	0,42
1101-1200 (171)	24,73	15,98	1,00	0,95	0,43
1201-1300 (187)	26,34	16,28	0,99	1,00	0,48
1301-1400 (200)	27,15	16,17	0,96	0,89	0,45
1401-1500 (203)	27,77	16,00	0,86	0,74	0,25

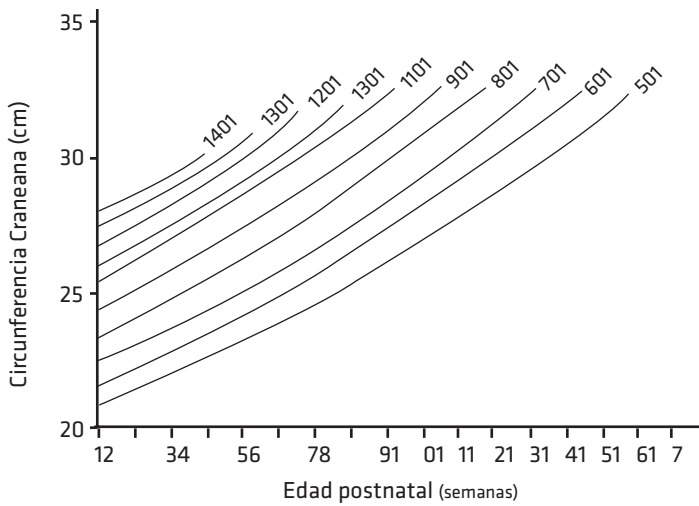
**Gráfico 1**



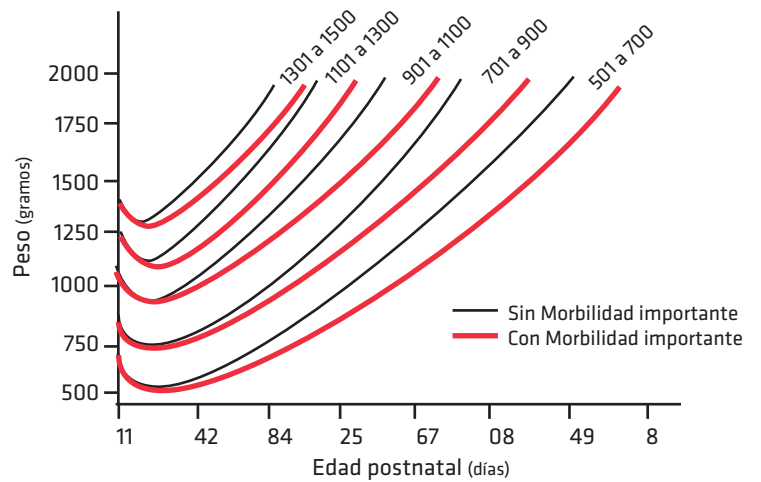
**Gráfico 2**



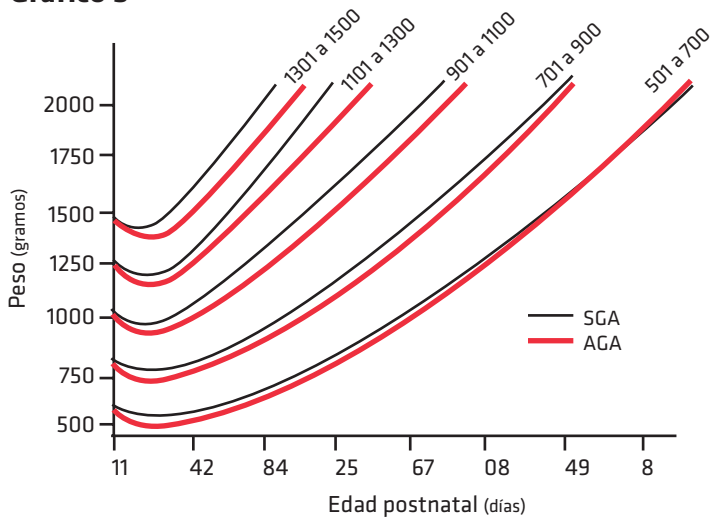
**Gráfico 3**



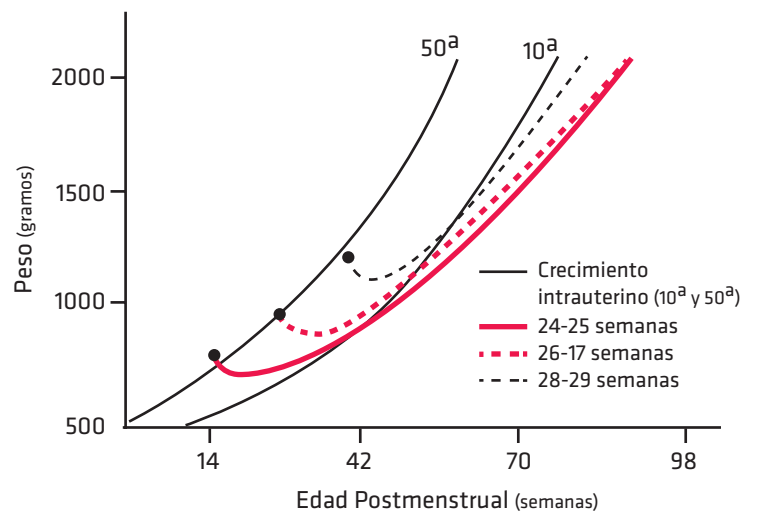
**Gráfico 4**



**Gráfico 5**



**Gráfico 6**





Las curvas de peso, talla y perímetro cefálico en niños prematuros sin morbilidad se muestran en los Gráficos 1, 2 y 3. Cuando existe enfermedad se observa que el incremento antropométrico se ve alterado, como se observa en el Gráfico 4 en que se registra una curva de crecimiento menor que en sus homólogos sin enfermedad severa. El nacer con algún grado de retardo del crecimiento intrauterino y debajo del percentilo 10 (PEG) se correlaciona con un deterioro en la curva de crecimiento, evidenciado en el Gráfico 5.

Dado que al nacer se desacelera el crecimiento que venía ocurriendo in útero, sobre todo si nace críticamente enfermo, las curvas de crecimiento intrauterino resultan insuficientes para valorar el estado nutricional durante la hospitalización y es recomendable usar curvas de crecimiento postnatal según edad gestacional al nacer para las primeras 12 semanas como referencia a la curva de crecimiento del paciente. (Gráfico 6)

Actualmente contamos con las nuevas curvas aprobadas por la OMS para la infancia. Esta iniciativa surgió del Grupo de Trabajo sobre el Crecimiento Infantil que estableció la Organización Mundial de la Salud en 1990. El Grupo de Trabajo recomendó un nuevo enfoque que describiera cómo debían crecer los niños, más que cómo crecían y que se usara una muestra internacional para resaltar la similitud del crecimiento durante la primera infancia entre diversos grupos étnicos. El estudio multicéntrico de la OMS utilizó una población muestral de niños alimentados al seno materno y en buenas condiciones higiénicas y ambientales, entre 1997 y el 2003 en 6 países de diferentes regiones del mundo: Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y USA. Estas curvas son el estándar de oro que describe el crecimiento normal de los niños y que pueden ser usadas en cualquier ambiente independiente de las diferencias étnicas, sociales o económicas del país. Se construyeron curvas para niños de término y para prematuros de ambos sexos y que podemos usar como referencia intra y extrahospitalaria. Se puede acceder a todas ellas a través de:

<http://www.rcpch.ac.uk/Research/UK-WHO-Growth-Charts>

**Evaluación bioquímica: ¿qué medir?, ¿con qué frecuencia?, ¿a quiénes?**  
**¿Cómo interpretar los resultados?** (Rangos de valores normales por grupo de edad gestacional y/o postnatal)

Las pruebas de evaluación bioquímica del estado nutricional sirven fundamentalmente como marcadores del estado nutricional del RN enfermo y/o de MBPN. El laboratorio se utiliza principalmente para detectar estados deficitarios o de toxicidad subclínicos. Sin embargo, muchos factores no relacionados con la nutrición pueden afectar los resultados de laboratorio por lo

que deben interpretarse con cuidado y utilizarse de forma complementaria a otros métodos de valoración del estado nutricional tales como dietéticos, clínicos y antropométricos.

En pacientes que reciben nutrición parenteral es necesario realizar evaluaciones de laboratorio en forma periódica para detectar tempranamente complicaciones metabólicas de la NP y la respuesta a tratamientos específicos. Estas mediciones deben ser realizadas en forma diaria cuando la NPT se inicia y mientras se hacen ajustes para proveer los requerimientos nutricionales de cada RN en forma individual. Una vez que se alcanza la estabilidad las pruebas de laboratorio se recomiendan en intervalos de 7 a 14 días. En recién nacidos recibiendo nutrición enteral, es importante el seguimiento de parámetros hematológicos, estado acido-base y estado mineral, proteico y electrolítico. El monitoreo de crecimiento y los estudios de laboratorio recomendados para RNMBPN que reciben nutrición parenteral o enteral se resumen en la **TABLA 11.** (192)

**Tabla 11. Controles antropométricos y bioquímicos sugeridos para el RNMBPN que recibe NPT o Alimentación Enteral**

	Nutrición Parenteral		Nutrición Enteral	
	Fase inicial	Fase estable	Fase inicial	Fase estable
<b>Crecimiento</b>				
<b>Peso</b>	Diario	Diario	Diario	Diario
<b>Longitud</b>	Basal		Semanal	Semanal
<b>Circunf. Craneana</b>	Basal		Semanal	Semanal
<b>Ingresos/Egresos</b>	Diario	Diario	Diario	Diario
<b>Glucosa sérica</b>	Según necesidad	Según necesidad	Según necesidad	Según necesidad
<b>Orina</b>	1-3/día	Según necesidad	Basal	Según necesidad
<b>Electrolitos</b>	1-3 veces/sem	Cada 1-2 sem	Basal	Cada 2-3 sem
<b>Ca, F, Mg</b>	1-3 veces/sem	Cada 1-2 sem	Basal	Cada 2-3 sem
<b>Triglicéridos</b>	Diario	Cada 1-2 sem	Según necesidad	Según necesidad
<b>BUN/creatinina</b>	2-3 veces/sem	Cada 1-2 sem	Basal	Cada 2-3 sem
<b>Proteínas séricas</b>	Basal	Cada 2-3 sem	Basal	Cada 2-3 sem
<b>Enzimas hepáticas</b>	Basal	Cada 2-3 sem	Basal	Cada 2-3 sem
<b>Fosfatasa alcalina</b>	Basal	Cada 2-3 sem	Basal	Cada 2-3 sem
<b>Hemograma</b>	Basal	Cada 2-3 sem	Basal	Cada 2-3 sem

ADAPTADO DE MOYER-MILEUR (192)



Fase Inicial: periodo de ajuste de la nutrición parenteral o enteral a las necesidades individuales del recién nacido. Generalmente los primeros días de la nutrición parenteral y entre 7 y 10 días de nutrición enteral. Fase estable: periodo en que el recién nacido está en estado metabólicamente estable.

Para evaluar el crecimiento a largo plazo, debemos usar la edad postconcepcional hasta los 2 años de vida y comparar la antropometría preferentemente con las curvas de crecimiento OMS de niño de término si el objetivo es comparar con niños de término sanos. En caso de que el objetivo sea el comparar con otros prematuros del mismo grupo de peso o edad gestacional al nacer se podrán usar las gráficas construidas con prematuros sanos a distintas edades postnatales. Se considera como alteración del crecimiento las mediciones que estén por debajo del percentil 10 como límite inferior y por encima del percentil 90 como límite superior.

En la valoración del estado nutricional es recomendable el uso de una combinación de análisis o pruebas. En el caso del estado nutricional proteico la mayor parte de las proteínas corporales se encuentran en el músculo esquelético (30-50% del total de proteínas) y una pequeña cantidad en forma de proteínas viscerales (proteínas séricas, hematíes, granulocitos, linfocitos, hígado, riñón, páncreas y corazón). Tres son los tipos de análisis que se consideran: proteínas somáticas, excreción de metabolitos en orina y balance nitrogenado. Se recomienda realizar estos análisis en fase de crecimiento luego de que el niño ha recuperado su peso de nacimiento y con una frecuencia de cada 2 a 3 semanas.

## **Proteínas Somáticas**

**Proteínas séricas:** Albúmina y Transferrina son las más frecuentemente utilizado para la valoración del estado de las proteínas transportadoras. El hígado es el principal órgano de síntesis de la mayor parte de estas proteínas y se afectan con la dieta.

**Prealbúmina:** se considera un excelente marcador de nutrición proteica y es muy sensible por su corta vida media y escasos niveles circulantes. Refleja bien los cambios en masa magra y en corto plazo. Buen vigilante de nutrición proteica adecuada y del balance nitrogenado.

**Somatomedina C (IGF-I):** es un péptido que es muy sensible a los cambios proteicos. Limitado uso en la práctica clínica diaria ya que es costoso y requiere de laboratorio especializado.

**Fibronectina:** A diferencia de las proteínas antes consideradas la fibronectina no es tan dependiente del hígado. La privación nutricional da origen a bajas concentraciones séricas que vuelven a la normalidad con la terapéutica nutricional.

## **Excreción de Metabolitos Proteicos por la Orina**

Excreción de creatinina: se deriva del catabolismo del fosfato de creatinina, un metabolito del tejido muscular. La cantidad total de masa muscular existente en un organismo puede valorarse indirectamente con esta prueba. No es dependiente de la dieta. Tiene excelente correlación con la masa muscular. Se usa frecuentemente.

Otros como: Excreción de 3-hidroxiprolina y Excreción de 3-metil-histidina no se usan en el manejo frecuente del neonato pero son excelentes para medir el crecimiento en base a masa magra.

## **Balance Nitrogenado**

Se dice que un individuo se encuentra en balance nitrogenado cuando las ingestas son adecuadas para reemplazar las pérdidas endógenas de nitrógeno y el crecimiento del pelo y de las uñas. Si se conoce la ingesta de nitrógeno y la excreción urinaria de nitrógeno (BUN: Nitrógeno ureico), puede hacerse una estimación de la utilización de proteínas durante la dieta indicada. Es muy útil y de uso frecuente en la práctica clínica. Un nitrógeno ureico aumentado podría estar indicando un exceso de proteínas en la dieta al igual que uno bajo podría ser indicación de déficit proteico. En un prematuro en crecimiento los valores normales para el BUN están entre 6 a 18.

**¿Se recomiendan otros métodos de evaluación del estado nutricional y de crecimiento? Si es así, ¿cuáles?, ¿en qué circunstancias?**

## ***Otros estudios de utilidad***

Estimación por el laboratorio de la calidad ósea mediante el depósito de calcio y formación de hidroxiapatita. Calcio total, Fósforo; relación calcio/ fósforo y fosfatasas alcalinas.

También el estudio de serie roja: hematocrito y hemoglobina con las características de



los glóbulos rojos al frotis. Índice reticulocitario y vigilar que no se presente una anemia nutricional, sobre todo en fase de crecimiento rápido. Es justamente en esta etapa donde se pueden ver las enfermedades por déficit.

Fuera de estos exámenes que se recomienda iniciar su vigilancia después que el niño entra a una velocidad de crecimiento recuperacional, los demás son aún en la esfera experimental o de aplicación muy ocasional. Técnicas de imagen: Absorciometría dual por energía con rayos-X (DXA); Ultrasonido; TAC y RNM.

### ➤ **Absorciometría dual por energía con rayos-X (DXA)**

Se puede determinar la masa mineral ósea y la de tejidos blandos, cuya suma es la masa corporal total. Se puede cuantificar sólo la masa grasa y la masa no grasa de los tejidos blandos y así conocer la distribución de los mismos. También permite medir la densidad ósea en niños. Sin embargo, en recién nacidos los valores no son bien conocidos y es difícil de interpretar.

### ➤ **Ultrasonido**

Las ondas sónicas emitidas por el equipo se reflejan y puede así medirse el grosor de tejido graso. También puede medir el grosor muscular. No es un método de uso frecuente a pesar de su buena correlación y fácil acceso.

### ➤ **Tomografía axial computada (TAC)**

Se basa en la atenuación que sufren los rayos X en relación a la densidad de los tejidos, por lo tanto también se puede medir el grosor de ellos. Por ser radiación ionizante y de alto costo, su uso es limitado.

### ➤ **Resonancia Nuclear Magnética (RNM)**

Permite valorar la grasa corporal en cualquier parte de cuerpo. Es muy costoso y demanda mucho tiempo.

## ➤ Métodos eléctricos

Existen otros métodos recientes como la impedancia bioeléctrica y la conductibilidad eléctrica corporal total. Están en investigación. **La impedancia bioeléctrica** mide la impedancia de la corriente eléctrica existente entre el tobillo y la muñeca del mismo lado corporal. La conductibilidad del tejido graso es diferente a la del tejido magro. La deshidratación; edema y ascitis pueden invalidar los resultados y aún no existe suficiente experiencia con esta técnica.

La **conductibilidad eléctrica corporal total** mide los cambios que ocurren en la corriente eléctrica del individuo cuando se lo somete a un campo electromagnético. Requiere de instalación costosa y no existe experiencia en niños.

Existen proteínas secretadas por la célula adiposa como la **leptina** que tiene un rol en la regulación de la homeostasis energética y neuroendocrina y **adiponectina** que estimula la utilización de glucosa y la oxidación de ácidos grasos, tiene un rol en la resistencia a insulina que aún está en estudio, no quedando claro si existe correlación positiva con los niveles de insulina, ya que la correlación se torna negativa cuando se controlan los datos por mas grasa o adiposidad. Ambas se miden por radio inmuno ensayo y están en fase experimental.

La **leptina** existe en mayor concentración en sangre de cordón de niños con mayor contenido corporal graso. Pero la asociación entre los niveles de leptinas y la dieta en base a fórmula o lactancia materna es aún desconocido. Incluso la asociación entre adiponectina y leptina es desconocido. Existe una buena correlación entre los niveles de leptina y la adiposidad en el recién nacido.

La adiponectina se correlacionaría positivamente con la masa adiposa en el recién nacido y por algún fenómeno desconocido durante la infancia inicial esta correlación cambia a negativa, probablemente por la diferente distribución y tamaño de los adipositos más tarde en el niño.

➤ **Ninguno de estos métodos es de utilidad en la práctica clínica habitual.**



## **Seguimiento a largo plazo del estado nutricional y crecimiento corporal**

Para evaluar el crecimiento, debemos usar la edad postconcepcional hasta los 2 años de vida y comparar la antropometría preferentemente con las curvas de crecimiento OMS de niño de término si el objetivo es comparar con niños de término sanos. (Ver gráficas 1-5) En caso de que el objetivo sea comparar con otros prematuros del mismo grupo de peso o edad gestacional al nacer se podrán usar las gráficas construidas con prematuros sanos a distintas edades postnatales. Se considera como alteración del crecimiento las mediciones que estén bajo el percentil 10 como límite inferior y sobre el 90 como límite superior.

Un aspecto que es importante tener en cuenta en el seguimiento de los niños prematuros es que están expuestos a un mayor riesgo de Diabetes tipo II en la edad adulta. Los estudios han demostrado una mayor secreción de insulina en los pequeños para la edad gestacional cuando se los compara con los recién nacidos de término. Esto sería consecuencia de una resistencia tisular a la insulina. Los prematuros entre los 2 y 4 años de vida, pequeños para la edad gestacional (PEG), presentan una mayor proporción de grasa abdominal y corporal después de la ganancia de peso recuperacional en comparación con los prematuros adecuados para la edad gestacional. Estudios actuales han planteado que la condición de prematuro sin desnutrición intrauterina asociada no se acompañaría de resistencia a la insulina en la vida adulta.



# Integrantes del Tercer Consenso Clínico Siben 2009

**Presidente Electo de SIBEN y Coordinador:**

Augusto Sola MD

**Directores e Investigadores Principales:**

Dres. Marta Rogido y Sergio G. Golombek

**Líderes de Opinión / Expertos Invitados:**

Dres. Patti Thureen, Carol Lynn Berseth y Jorge Higuera

**Miembros del Grupo de Consenso (en orden alfabético por país):**

**Argentina:** Judith Dachesky, Ines Garcia Fiorini, Gustavo Goldsmit, Gonzalo Mariani, Diego Natta, Susana Rodriguez, Liliana Vaquero, Guillermo Zambosco.

**Bolivia:** Ruben Arandia Valdez.

**Brasil:** Ernani Miura, Jose Maria Perez, Renato Procianoy, Rita Silveira.

**Canadá:** Carlos Fajardo, Horacio Osioyich.

**Colombia:** Hernando Baquero, Clara Galviz, Freddy Neira, Javier Torres, Sandra Sposito.

**Costa Rica:** Ada Nidia Oviedo Barrantes.

**Chile:** Agustina Gonzalez, Mónica Morgues, Patricia Vernal.

**Cuba:** Fernando Dominguez.

**El Salvador:** Miguel Majano.

**España:** Eva Valverde.

**México:** Gabriel Lara Flores, Lourdes Lemus, Victoria Lima, Arturo Vargas Origel.

**Paraguay:** Elizabeth Cespedes, José Lacarruba, Ramon Mir.

**Perú:** Carmen Davila, Ylia Espinosa, Zoila Armida Quiñones.

**Uruguay:** Daniel Borbonet.

**Venezuela:** Rafael Godoy, Jose Lugo Perales, Ingrid Rangel.



# Referencias Bibliográficas

- 1). Sola A, Soliz A: Iberoamerican Society of Neonatology. Collaborative group for the improvement of clinical practice and research in neonatology. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(5):390-2.
- 2). Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N et al. Improved survival with increased neuro developmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.
- 3). Dusick AM, Pointdexter BB, Ehrenkranz RA et al: Growth failure in the preterm infant: can we match up? *Semin Perinatol* 2003, 27:302-10.
- 4). Bloom BT, Mulligan J, Arnold C y col.: Improving growth of very low birth weight infants in the first 29 days. *Pediatrics* 2003;112:8-14.
- 5). The AAP Steering Committee on Quality Improvement and Management - Marcuse EK, Shiffman RN: Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Policy statement. *Pediatrics* 2004; 114:874-77.
- 6). Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR y col.: Growth in the neonatal intensive care units influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006, 117:1253-1261.
- 7). Georgieff MK, Hoffman JS, Pereira GR, et al: Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr* 1985;107:581-7.
- 8). Peterson J, Taylor HG, Klein N, Hack M: Subnormal head circumference in very low birth weight children: neonatal correlates and school-age consequences. *Early Hum Dev.* 2006; 82(5):325-34.
- 9). Lucas A, Morley R, Cole TJ: Randomised trial of early diet in preterm babies and later IQ. *BMJ* 1998, 317:1481-87.
- 10). Brandt J Sticker EJ, Lauter MJ: Catch-up growth of head circumference of very low birth weight small for gestational age infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003; 142:463-8.
- 11). Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1:1077-81.
- 12). Barker DJP, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *BMJ* 1987; 295:83-86.
- 13). Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298:564-567.
- 14). Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301:259-262.
- 15). Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306:422-6.
- 16). Barker DJP, Meade TW, Fall CHD, Lee A, Osmond C, Phipps K, Stirling Y. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and Factor VII concentrations in adult life. *BMJ* 1992; 304:148-152.
- 17). Barker DJ. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 275-276.
- 18). United Nations FAO, World Health Organization. Guidelines for the safe preparation, storage and handling of powdered infant formula: World Health Organization; 2006.
- 19). US FDA. Health professionals letter on enterobacter sakazakii infections associated with use of powdered (dry) infant formulas in neonatal intensive care units. 12/21/2010; <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/ProductSpecificInformation/InfantFormula/AlertsSafetyInformation/ucm111299.htm>
- 20). Robbins S and Beker L, Infant feedings: Guidelines for Preparation of Formula and breastmilk in health care facilities. American Dietetic Association 1991.
- 21). CDC. Enterobacter Sakazakii Infection associated with the use of Powdered Infant Formula - Tennessee, 2001, *MMWR* 2002; 51-14:296-300.
- 22). American Academy of Pediatrics, Committee in Nutrition. Nutritional needs of the preterm infant. In: Kleinman RE (ed.) *Pediatric Nutrition Handbook*. 6<sup>th</sup> Edition. Chapel Hill, NC 2009, 86 - 92.
- 23). Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB y col.: A United States national reference for fetal growth. *Obst Gynecol* 1996; 87:163-168.
- 24). Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA y col.: Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999, 104:280-289.
- 25). Embleton NE, Pang N, Cooke RJ: Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendation in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.
- 26). Pauls J, Bauer K, Versmold H: Postnatal body weight curves for infants below 1000 g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr* 1998; 157:416-21.
- 27). Wilson DC, Cains P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F4-F11.
- 28). Dinerstein A, Nieto R, Solana C, et al.: Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; 26: 436-42.
- 29). Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M et al.: Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004;109:1108-13.
- 30). Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ et al.: Low nutrient intake and early growth increase risk for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361(9363):1089-97.

- 31). Kashyap S, Schulze K, Ramakrishnan R, et al.: Evaluation of a mathematical model for predicting the relationship between protein and energy intakes in low birth weight infants and the rate and composition of weight gain. *Pediatr Res* 1994;35:704-12.
- 32). Rigo J: Protein, amino acid and other nitrogen compounds, in Tsang RC, Uauy R, Koletzko B (eds): *Nutrition of the Preterm Infant. Scientific Basis and Practical Guidelines*. Cincinnati, Ohio, Digital Educational Publishing, Inc., 2005, pp 45-80.
- 33). Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE et al.: Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40:329-41.
- 34). Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53: 24-32.
- 35). Denne SC: Protein and energy requirements in preterm infants *Semin Neonatol* 2001;6:377-82.
- 36). Leitch CA, Denne SC: Energy, in Tsang RC, Uauy R, Koletzko B (eds): *Nutrition of the Preterm Infant. Scientific Basis and Practical Guidelines*. Cincinnati, Ohio, Digital Educational Publishing, Inc., 2005, pp 23-44.
- 37). Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH: Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 1997;100:640-6.
- 38). Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV y col.: Effect of low versus high intravenous aminoacid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr. Res.* 2003;53:24-32.
- 39). Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ y col.: Aggressive early total parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004;24:482-6.
- 40). Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, et al.: Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol* 2009;29:428-32.
- 41). Catzeflis C, Schutz Y, Micheli JL, et al. Whole body protein synthesis and energy expenditure in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1985;19(7): 679-87.
- 42). Klein CJ (ed): Nutrient requirements for preterm infant fórmulas *J Nutr* 2002;132:14155-245.
- 43). European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Committee on Nutrition of the Preterm Infant. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987; 336: 1-14.
- 44). Kashyap S: Enteral Intake for Very Low Birth Weight Infants: what should the composition be? , *Sem Perinat* 2007;31(2):74-82.
- 45). Young Thomas and Mangum Barry. *Neofax* 2010, Ed. Thomson Reuters 23<sup>ava</sup> edición, 2010:340-341.
- 46). te Braake FWJ, van der Akker CHP, Wattimena DJL et al.: Aminoacid administration to premature infants following birth. *J Pediatr* 2005; 147: 457-61.
- 47). Atkinson S, Tsang RC. Calcium and Phosphorus. In:Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, editors. *Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practice*. 2nd ed. Cincinnati, Ohio: Digital Educational Publishing, Inc., 2005: 245-75.
- 48). Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants - Journal Compilation C 2007 Foundation Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica 2007 96:969-974.
- 49). Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society. Nutrition needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J* 1995; 152(11):1765-85.
- 50). Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition: Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents *Pediatrics* 2008, 122:1142-1152.
- 51). The AAP Steering Committe on Quality Improvement and Management- Marcuse EK, Shiffman RN: Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Policy statement. *Pediatrics* 2004; 114:874-7.
- 52). Okada Y, Klein N, Pierro A. Small Volumes of enteral feedings normalize immune function in infants receiving parenteral nutrition. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33: 16-19.
- 53). Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr. Res.* 1998; 44: 519-23.
- 54). Bisset WM, Watt JB, Rivers RP, Milla PJ. Ontogeny of fasting small intestinal motor activity in the human infant. *Gut.* 1988;29(4):483-88.
- 55). Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: G1046-51.
- 56). Berseth CL: Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr* 1992;120:947-53.
- 57). Mc Clure RJ, Newell SJ: Randomised controlled trial of clinical outcome following trophic feeding. *Arch. Dis Child Fetal and Neonatal* edition 2000;82:F29-F33.
- 58). Davey AM, Wagner CL, Cox C et al.: Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatr* 1994; 124:795-99.
- 59). Kayhata S, Gutcher G, Bamberger J et al.: Early versus late feeding of the low birth weight (LBW) infants: effect on growth and hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1987; 21:431A.
- 60). Mileur LM, Meyer JA, Chan GM: Effect of early, low volumen enteral feedings on very low birthweight (VLBW) infants. *Pediatr Res* 1993; 33:307<sup>a</sup>.
- 61). Johnson CR: The trophic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology* 1976; 70:277-8.
- 62). Aynsley-Green A: Hormones and postnatal adaptation to enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2:418-27.
- 63). Lucas A, Bloom R, Aynsley-Green A: Gut hormones and minimal enteral feeding. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:719-23.
- 64). Berseth CL: Neonatal small intestinal motility: the motor responses to feeding in term and preterm infants. *J Pediatr* 1990; 117:777-82.
- 65). Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, et al. Feeding strategies for premature infants: Randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics* 1999;103(2):434-39.



- 66). Saenz de Pipaon M, VanBeek RH, Queroj , Perez J, Wattimena DJ, Sauer PJ. Effect of minimal enteral feeding on splanchnic uptake of leucine in the postabsorptive state in preterm infants. *Pediatric Research* 2003;53:281-7.
- 67). Weiler HA, Fitzpatrick-Wong SC et al.: Minimal enteral feeding within three days of birth in prematurely born infants with birth weight 1200 g improves bone mass by term age 1-3. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:155-62.
- 68). Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kleigman R Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr* 1988;112:622-9.
- 69). Becerra M, Ambiado S, Kunstman G et al. Feeding VLBW infants: effect of early enteral stimulation (EES) *Ped Research* 1996;39:304<sup>a</sup>.
- 70). Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, et al.: Early feeding, feeding tolerance and lactase activity in preterm infants. *J Pediatr* 1998; 133(5):645-49.
- 71). Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU: Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of NEC in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111:529-34.
- 72). Ostertag SG, LaGamma EF, Reisen CE et al. Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis *Pediatrics* 1986;77:275-80.
- 73). Troche B, HarveyWilkes K, Engle WD et al. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infants. *Biol Neonate* 95;67:172-81.
- 74). Meetze WH, Valentine C, McGuigan JE, Conlon M, Sacks N, Neu J. Gastrointestinal priming prior to full enteral nutrition in very low birth weight infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1992;15:163-70.
- 75). Slagle TA, Gross SJ. Effect of early low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 1988;113:526-31.
- 76). Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No: CD000504.
- 77). Crissinger KD, Granger DN. Mucosal injury induced by ischemia and reperfusion in the piglet intestine, influences of age and feeding. *Gastroenterology* 1989; 97: 920-926.
- 78). Havranek T, Johanboeke P, Madramootoo C et al. Umbilical artery catheters do not affect intestinal blood flow responses to minimal enteral feedings. *J Perinatol* 2007;27(6):375-9.
- 79). Mosqueda E, Sapiegiene L, Glynn L, et al. The early use of minimal enteral nutrition in extremely low birth weight newborns. *J Perinatol* 2008; 28:264-69.
- 80). Hanekamp MN, Spoel M, Sharman-Koendjibharie I, et al.. Routine enteral nutrition in neonates on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Crit Care Med* 2005; 6: 275-9.
- 81). Willis L, Thureen P, Kaufman J, Wymore E, Skillman H, da Cruz E. Enteral Feeding in Prostaglandin-Dependent Neonates: Is It a Safe Practice? *J Pediatr* 2008;153:867-869.
- 82). Henderson G, Craig S, Brocklehurst P et al. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Arch Dis Child FN Ed.* 2009;94(2): F120-3.
- 83). Chauhan et al.: *Arch Dis Child FN* 2008 Mar;93(2):F162-6.
- 84). Rayyis SF, Namasivayan A, Wright L and Carlo WA. Randomized trial of slow vs. fast feed advancement on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1999;134:293-7.
- 85). Cagle J, Armentrout D, Huseby V, et al. Randomized, Controlled Trial of Slow Versus Rapid Feeding Volume Advancement in Preterm Infants. *Pediatrics* 2004;114: 1597-1600.
- 86). Book LS, Herbst JJ, Jung AL. Comparison of fast and slow feeding rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1976;89:463-6.
- 87). Kennedy KA, Tyson JE. Rapid vs slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane database of systematic reviews* 1998, issue 4. CD001241. Update 2007, issue 2.
- 88). McGuire W, Bombell S. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD001241. DOI: 10.1002/14651858. CD001241.pub2.
- 89). Aynsley-Green A, Adrian TE, Bloom SR. Feeding and the development of enteroinsular hormone secretion in the preterm infant: Effects of continuous gastric infusions of human milk compared with intermittent boluses. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:379-83.
- 90). Aynsley-Green A. New insights into the nutritional management of newborn infants derived from studies of metabolic and endocrine interrelations during the adaptation of postnatal life. *The Proceedings of the Nutrition Society* 1989;48:283-92.
- 91). Krishnan V, Satish M. Continuous (C) vs. intermittent (I) nasogastric (N/G) feeding in very low birth weight (VLBW) infants. *Pediatr Res* 1981;15:537.
- 92). Urrutia J, Poole E. Continuous nasogastric versus intermittent gavage feedings in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1983;17:203A.
- 93). Toce SS, Keenan WJ, Homan SM. Enteral feeding in very-low-birth-weight infants. A comparison of two nasogastric methods. *Am J Dis Child* 1987;141:439-44.
- 94). Macdonald PD, Skeoch CH, Carse H, et al. Randomised trial of continuous nasogastric, bolus nasogastric, and transpyloric feeding in infants of birth weight under 1400 g. *Arch Dis Child* 1992;67:429-31.
- 95). Silvestre MA, Morbach CA, Brans YW, Shankaran S. A prospective randomized trial comparing continuous versus intermittent feeding method in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1996;128:748-52.

- 96). Akintorin SM, Kamat M, Pildes RS, Kling P, Andes S, Hill J, Pyati S. A prospective randomized trial of feeding methods in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997 Oct;100:E4.
- 97). Dollberg S, Kuint J, Mazkereth R y Mimouni FB Feeding Tolerance in Preterm Infants: Randomized Trial of Bolus and Continuous Feeding *J Am Col Nutrition* 2000; 19:797-800.
- 98). Premji S y Chessell L *Cochrane Database Syst Rev*. reprint 2007;(2):CD001819.
- 99). Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H y Blennow M Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants *J Pediatr*.2005 ;147:43-9.
- 100). Baker JH, Berseth CL. Duodenal motor responses in preterm infants fed fórmula with varying concentrations and rates of infusion. *Pediatr Res* 1997;42:618-22.
- 101). DeVille KT, Shulman RJ y Berseth CL Slow infusion feeding enhances gastric emptying in preterm infants compared to bolus feeding. *Clin Res* 1993;41:787.
- 102). Stocks RJ, Davies DP, Allen F et al: Loss of breast milk nutrients during tube feedings. *Arch. Dis. Child.* 1985; 60:185.
- 103). Lemons P, Miller K, Eitzen H et al: Bacterial growth in human milk during continuous feedings. *Am J Perinatol* 1983; 1:76.
- 104). Stocks J. Effect of nasogastric tubes on nasal resistance during infancy. *Archives of Disease in Childhood* 1980; 55:17-21.
- 105). Greenspan JS, Wolfson MR, Holt WJ, Shaffer TH. Neonatal gastric intubation: differential respiratory effects between nasogastric and orogastric tubes. *Pediatric Pulmonology* 1990;8:254-8.
- 106). Ellett ML, Maahs J, Forsee S. Prevalence of feeding tube placement errors and associated risk factors in children. *MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing* 1998;23:234-9.
- 107). Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *Journal of Pediatrics* 1989;115:646-651.
- 108). Milner RD, Minoli I, Moro G, Rubecz I, Whitfield MF, Assan R. Growth and metabolic and hormonal profiles during transpilórica and nasogastric feeding in preterm infants. *Acta Paediatrica Scandnavia* 1981;70:9-13.
- 109). Dellagrammaticas HD, Duerden BI, Milner RD. Upper intestinal bacterial flora during transpilórica feeding. *Archives of Disease in Childhood* 1983;58:115-119.
- 110). Vazquez C, Arroyos A, Vallis IS. Necrotising enterocolitis. Increased incidence in infants receiving nasoduodenal feeding. *Archives of Disease in Childhood* 1980;55:826.
- 111). Vinocur P, Stine MJ. Risk factors for late onset necrotising enterocolitis. *Indiana Medicine* 1990;83:478-480.
- 112). Boros SJ, Reynolds JW. Duodenal perforation: a complication of neonatal nasojejunal feeding. *Journal of Pediatrics* 1974;85:107-108.
- 113). Raine PA, Goel KM, Young DG, Galea P, McLaurin JC, Ford JA. Pyloric stenosis and transpilórica feeding. *Lancet* 1982;2:821-822.
- 114). McGuire W, McEwan P. Transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003487.
- 115). Drew JH, Johnston R, Finocchiaro C, Taylor PS, Goldberg HJ. A comparison of nasojejunal with nasogastric feedings in low-birth-weight infants. *Australian Paediatric Journal* 1979;15:98-100.
- 116). Laing IA, Lang MA, Callaghan O, Hume R. Nasogastric compared with nasoduodenal feeding in low birth weight infants. *Archives of Disease in Childhood* 1986;61:138-141.
- 117). Macdonald PD, Skeoch CH, Carse H, Dryburgh F, Alroomi LG, Galea P, Gettinby G. Randomised trial of continuous nasogastric, bolus nasogastric, and transpilórica feeding in infants of birth weight under 1400 g. *Archives of Disease in Childhood* 1992;67:429-431.
- 118). Pereira GR, Lemons JA. Controlled study of transpilórica and intermittent gavage feeding in the small preterm infant. *Pediatrics* 1981;67:68-72.
- 119). Pyati S, Ramamurthy R, Pildes R. Continuous drip nasogastric feedings: a controlled study (Abstract). *Pediatric Research* 1976;10:359.
- 120). Roy RN, Pollnitz RP, Hamilton JR, Chance GW. Impaired assimilation of nasojejunal feeds in healthy low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 1977;90:431-434.
- 121). Van Caillie M, Powell GK. Nasoduodenal versus nasogastric feeding in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1975;56:1065-1072.
- 122). Wells DH, Zachman RD. Nasojejunal feedings in low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 1975;87:267-279.
- 123). Whitfield MF. Poor weight gain of the low birthweight infant fed nasojejunal. *Archives of Disease in Childhood* 1982;57:597-601.
- 124). Symington A et al.: *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 1995 May 24(4):321-6.
- 125). Frank W. Castro López, Gretel González Hernández, Cuidados de enfermería en la nutrición parenteral y enteral del recién nacido, Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. *Rev Cubana Enfermer* 2006; 22(4):
- 126). Currao WJ, Cox C, Shapiro DL. Diluted fórmula for beginning the feeding of premature infants. *Am J Dis Child* 1988; 142:730.
- 127). Chang W et al *J Parenter Enteral Nutri* 2007 Jan-Feb;31(1):63-5.
- 128). Vohr BR, Pointdexter BB, Dusick AM et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006;118:e115-23.
- 129). Schanler, RJ, Lau C, Hurst NM et al. Randomized trial of donor human milk versus preterm fórmula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116:400-06.
- 130). Valentine CJ, Hurst NM, Schanler RJ: Hindmilk improves weight gain in low birth weight infants fed human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:474-77.



- 131). Kuschel CA, Harding JE: Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants (Cochrane review) The Cochrane library 2005.
- 132). Berseth CL, Van Aerde JE, Gross S et al. Growth, efficacy and safety of feeding an iron fortified human milk fortifier. *Pediatrics* 2004;114:e699-e706.
- 133) Hay WW J Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*.2008;94(4):245-54.
- 134). Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol* 2001;6:437-449.
- 135). Sarna MS, Salli A, Pandey KK, Dutta AK, Mullick DN. Premature infants feeding : The role of diluted fórmula. *Ind Pediatr* 1990; 27: 829.
- 136) Mena P. Cuando y cómo iniciar la alimentación enteral en el prematuro extremo. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72 (3): 247-250.
- 137). Dusick A, Pointdexter B, Ehrenkranz R et al. Catch-up growth in extremely low birth weight infants in early childhood. *E-PAS* 2005, 57:1450.
- 138). Ford GW, Doyle LW, Davis NM et al. Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, 154: 778-84.
- 139). Chan GM: Growth and bone mineral status of discharged very low birth weight infants fed different fórmulas or human milk. *J Pediatr* 1993;123:439-43.
- 140). Lucas A, Bishop NJ, King FJ et al.: Randomized trial of nutrition for preterm infants after discharge. *Arch. Dis. Child.* 1992;67:324-327.
- 141). Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al: Randomized trial of nutrient enriched fórmula versus standard fórmula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* 2001, 108:703-711.
- 142). DeCurtis M, Pieltain C, Rigo J: Body composition in preterm infants fed standard term or enriched fórmula after hospital discharge. *Eur J Nutr* 2002, 41:177-182.
- 143). Carver JD, Wu PYK, Hall RT, et al: Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term fórmula after hospital discharge. *Pediatrics* 2001, 107:683-689.
- 144). Koo WWK, Hockman EM: Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk fórmula on growth, bone mass, and body composition. *Am. J. Clin. Nutr* 2006;84:1357-64.
- 145). Wheeler RE, Hall RT: Feeding of premature infant fórmula after hospital discharge of infants weighting less than 1800 grams at birth. *J Perinatol* 1996;16:111-116.
- 146). Carver JD. Nutrition for preterm infants after hospital discharge. *Adv Pediatr* 2005; 52:23-47
- 147). Griffin IJ, Cooke RJ: Nutrition of preterm infants after hospital discharge. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2007;45:S195-S203.
- 148). Greer FR. Post-Discharge Nutrition: What Does the Evidence Support? *Seminars in Perinatology* 2007, 31 (2): 89-95.
- 149). Cooke RJ, McCormick K, Griffin IJ, et al: Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition. *Pediatric Res* 1999; 46:461-464.
- 150). ESPHGAN Feeding preterm infants after hospital discharge. A commentary by the ESPHGAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(5): 596-603.
- 151). Bohnhorst B, Muller S, Dordelmann M, et al: Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr* 2003, 143:484-487.
- 152). Parker P, Stroop S, Greene H: A controlled comparison of continuous versus intermittent feeding in the treatment of infants with intestinal disease. *J Pediatr* 1987, 99:360.
- 153). Nagy ES, Paris MC, Taylor RG, et al: Colostrum protein concentrate enhances intestinal adaptation after small bowel resection in juvenile pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004, 39:337-342.
- 154). Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, et al: Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001, 139:27-33.
- 155). Goday P. Short Bowel Syndrome: How short is too short? *Clin Perinatol* 2009; 36: 101-110.
- 156). Robert J Shulman, William W Wong, and E O'Brian Smith Influence of changes in lactase activity and small-intestinal mucosal growth on lactose digestion and absorption in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:472-9.
- 157). Heymann M for the Committee of Nutrition AAP- Lactose intolerance in infants, children and adolescent. *Pediatrics* 2006;118 (3):1279-86.
- 158). Tan-Dy CR, Ohlsson A Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004591.
- 159). Ng E, Shah VS. E rythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD001815.
- 160). Jadcherla SR, Berseth CL: Effect of erythromycin on gastroduodenal contractile activity in developing neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 ;34(1):16-22.
- 161). Patole S. Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Jul;18(1):67-76.
- 162). Rocha G. Pleural effusions in the neonate: *Curr Opin Pulm Med.* 2007 Jul;13(4):305-11.
- 163). Al-Tawil K, Ahmed G, Al-Hathal M, Congenital chylothorax *Am J Perinatol.* 2000;17(3):121-6.
- 164). Copons Fernández C, Benítez Segura I, Castillo Salinas F Neonatal chylothorax: aetiology, clinical course and efficacy of treatment *An Pediatr (Barc)*, 2008;68 (3):224-31.
- 165). Greer FR. Metabolismo y requerimiento de vitaminas en el lactante con peso extremadamente bajo al nacer. *Clínicas de Perinatología* 2000 (1), 101.
- 166). Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(4):CD000501.

- 167). Silvers KM, Gibson AT, Powers HJ. High plasma vitamin C concentrations at birth associated with low antioxidant status and poor outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 71:F40-4.
- 168). Darlow B A, Buss H, McGill F, Fletcher L, Graham P, Winterbourn CC: Vitamin C supplementation in very preterm infants: a randomised controlled trial *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005 90: F117-122.
- 169). Worthington-White DA, Behnke M, Gross S: Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia.
- 170). Bradley J, Leibold E, Harris L et al., Influence of gestational age and fetal iron status on IRP activity and iron transporter protein expression in third-trimester human placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004, 287: R894-R901.
- 171). Rao R, Georgieff MK. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2007 (12): 54-63.
- 172). American Academy of Pediatrics, C o N, Iron deficiency. In: R.E. Kleinman, Editor, *Pediatric nutrition handbook*, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village (1998), pp. 299-312.
- 173). Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy on prematurity. *Early Human Development* 2001; 62:57-63.
- 174). Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *European Journal of Pediatrics* 1997;156:47-50.
- 175). Doyle JJ, Zipursky A. Neonatal blood disorders. In: Sinclair JC, Bracken MB editor(s). *Effective Care of the Newborn Infant*.:Oxford University Press, 1992. P. 425-253.
- 176). Friel JK, Andrews WL, Aziz K, Kwa PG, et al. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants. *J. Pediatr* 2001; 139:254-60.
- 177). Griffin IJ, Cooke RJ, Reid MM, McCormick KP, Smith JS. Iron nutritional status in preterm infants fed fórmulas fortified with iron. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.* 1999 Jul. Volume 81, Issue 1, Pages F45-9.
- 178). Franz A, Mihatsch WA, Sander S, Kron M et al. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000; 106:700-06.
- 179). Rao R, Georgieff MK. Perinatal Aspects of Iron Metabolism. *Acta Pediatr Suppl* 2002, 438:124-129.
- 180). Hutton E., Hassan E. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term infants. *JAMA* 2007, 297:1241 - 52.
- 181). McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD004074. DOI: 10.1002/14651858.CD004074.pub2.
- 182). Chan GM. Effects of powdered human milk fortifiers on the antibacterial actions of human milk. *J Perinatol.* 2003;23:620-623.
- 183). Ovali F, Cifci IH et al. Effects of human milk fortifier on the antimicrobial properties of human milk. *Journal of Perinatology* 2006;26:761-763.
- 184). Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol* 1984;8:74-93.
- 185). Rigo J, De Curtis M . Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. Martin RJ, Fanaroff AA, editors *Neonatal- perinatal medicine: diseases of the fetus and infant* 8th ed. 2006 1491-1522 .Mosby Elsevier, Philadelphia.
- 186). Wauben I, Atkinson S, Grad T et al. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and short term growth: a randomized, controlled trial. *Am J Nutr* 1998; 67: 465-72.
- 187). Kuschel CA, Harding JE. Leche materna con suplementos de Calcio y Fósforo para recién nacidos prematuros. *Revision Cochrane traducida: Biblioteca Cochrane* 2008 número 2.
- 188). Rigo J, De Curtis M, Pieltain C. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. *Semin Neonatol* 2001; 6:383-91.
- 189). Lubchenco LO, Hansman Ch, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 week of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793 -800.
- 190). Dancis J, O'Connell JR, Holt LE Jr. A grid for recording the weight of premature infants. *J Pediatr.* 1984;33:570-572.
- 191). Ehrenkranz R. A., N Younes, J A. Lemons, A. A. Fanaroff, et al. Longitudinal Growth of Hospitalized Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 1999; 104; 280-289.
- 192). Moyer-Mileur LJ: Laboratory assessment, in Groh-Wargo S, Thompson M, Hovasi-Cox J (eds): *Nutritional Care for High-Risk Newborns* Chicago, IL, Precept Press, Inc., 2002, pp 47-48.

**La producción de estas guías ha sido posible gracias al soporte de Abbott Nutrition International**





