

Recomendaciones nutricionales tras el alta hospitalaria en recién nacidos de muy bajo peso

Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal
Sociedad Española de Neonatología

Coordinador

E. Narbona López

Secretario

J. Uberos Fernández

Vocales

M.I. Armadá Maresca

M.L. Couce Pico

G. Rodríguez Martínez

M. Saenz de Pipaon

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2015 Ergon
C/Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-16270-??-?
Depósito Legal: M-?????-2015

- 1.** Bases generales de la nutrición tras el alta hospitalaria del recién nacido de muy bajo peso 5
J. Uberos, E. Fernández-Marín, E. Narbona-López
- 2.** Recomendaciones de nutrición en recién nacidos prematuros de muy bajo peso desde el alta hasta los 2 años de edad 11
M. Sáenz de Pipaón Marcos
- 3.** Requerimientos de hidratos de carbono, proteicos y lipídicos en recién nacidos de muy bajo peso hasta los 2 años de edad 19
M. Sáenz de Pipaón Marcos, C. Zozaya Nieto
- 4.** Nutrición del RNMBP en situaciones especiales..... 33
M.P. Samper Villagrasa, G. Rodríguez Martínez
- 5.** Necesidades y uso de micronutrientes..... 43
M.P. Samper Villagrasa, G. Rodríguez Martínez
- 6.** Metabolismo fosfo-cálcico en el periodo neonatal. Osteopenia del prematuro 51
F. Contreras Chova, A.E. Jerez Calero, J. Uberos Fernández, E. Narbona López
- 7.** Requerimientos vitamínicos y necesidades de suplementación hasta los 2 años..... 65
O. López-Suárez, M.L. Couce Pico
- 8.** Utilidad de los probióticos en RNMBP..... 75
A. Urizarri Ruiz de Cortázar, M.L. Couce Pico

9.	Metabolismo y requerimientos de ácidos grasos esenciales	91
	<i>M.I. Armadá Maresca</i>	
10.	Consecuencias metabólicas y cardiovasculares para la edad adulta del parto prematuro.....	99
	<i>A. Jerez Calero, F. Contreras Chova, J. Uberos Fernández, E. Narbona López</i>	
11.	Nutrición y neurodesarrollo	111
	<i>M.I. Armadá Maresca</i>	

Bases generales de la nutrición tras el alta hospitalaria del recién nacido de muy bajo peso

1

J. Uberos, E. Fernández-Marín, E. Narbona-López

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Este capítulo y los siguientes van dirigidos a todos los pediatras que tienen alguna responsabilidad en la nutrición del recién nacido prematuro durante el periodo posterior a su alta hospitalaria. La nutrición en el periodo postnatal es un aspecto importante de los cuidados del niño hospitalizado, pero aún lo es más tras el alta hospitalaria y en los meses que siguen, donde aspectos como el momento de modificación de la dieta, el contenido en micro y macronutrientes de la dieta o el ritmo óptimo de crecimiento del lactante podrían no estar suficientemente protocolizados. Por otro lado, los mecanismos de "programming" y la modificación epigenética de genes críticos para la homeostasis metabólica¹, pueden condicionar la respuesta nutricional en los primeros meses de vida. Al igual que ocurría en el periodo hospitalario, en el periodo posterior al alta hospitalaria, el objetivo será conseguir una ingesta de nutrientes adecuada para lograr y mantener el *catch-up* del crecimiento, que se verificará usando tablas de crecimiento para lactantes a término y edad gestacional corregida durante los dos primeros años de edad. Aunque en este punto no existe unanimidad, algunos autores proponen utilizar como referencia las tablas de crecimiento de la OMS². A este respecto la valoración del índice de masa corporal puede también aportar una estimación útil para evaluar evolutivamente el porcentaje de desnutrición de estos pacientes³. Se utiliza el "score standard deviation", o valor *Z* que expresa el múltiplo o fracción de desviaciones estándar que un individuo se separa de la media de la población.

La fórmula que se utiliza para hacer este cálculo es la siguiente:

$$Z = \frac{x - \bar{x}}{DS}$$

en la que *x* = valor de la variante que se desea calcular, \bar{x} = media de dicha variable para edad y sexo, y *DS* = desviación típica o estándar.

Las estrategias nutricionales que ya fueron comentadas en anteriores textos del Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la SENeo⁴, suponen contar con un soporte nutricional adecuado durante todo el periodo de crecimiento compensatorio, dado que el primer año de vida es clave para la recuperación nutricional y que los requerimientos son mayores en los recién nacidos con déficits nutricionales previos, como es el caso del recién nacido prematuro de muy bajo peso, donde la subnutrición habitualmente observada en el momento del alta hospitalaria puede ocasionar problemas neurológicos y metabólicos futuros^{5,6}.

Al igual que ocurre en periodos previos al alta hospitalaria, con posterioridad a la misma, la lactancia materna exclusiva se recomienda en el recién nacido prematuro cuando ésta se desarrolla sin problemas, es decir cuando la ganancia de peso es adecuada y no hay alteraciones bioquímicas nutricionales persistentes. La suplementación multivitamínica y con hierro esta por lo general indicada. Cuando tras el alta hospitalaria, el recién nacido prematuro presenta crecimiento subóptimo o parámetros bioquímicos de malnutrición, se pueden añadir fortificantes a la leche materna, y si el volumen de leche resulta insuficiente podemos completarla con dos o tres tomas de una fórmula para prematuros con 80 kcal/dl (240 ml/día). Como norma general, las fórmulas para prematuros son adecuadas por debajo de los 2 kg de peso y pueden mantenerse hasta el alta hospitalaria o hasta los 3 kg de peso. De forma particular, en niños con peso al nacimiento entre 1.001 y 1.500 g se puede mantener la fórmula de prematuro hasta el mes de edad corregida y en niños con peso al nacimiento < 1.000 g podemos mantener la fórmula de prematuro hasta los 3 meses de edad corregida. Además, en los niños con cualquier tipo de enfermedad que conlleve un mayor gasto energético, restricción hídrica o necesidad de aumentar la densidad de nutrientes se puede valorar mantener la fórmula de prematuros entre 3 y 6 meses⁷.

Los alimentos sólidos triturados –purés y papillas– se pueden empezar a introducir a los 6 o 7 meses de edad corregida, cuando el niño sea capaz de sentarse y coordinar la deglución de alimentos no líquidos o cuando alcance los 6 o 7 kg de peso. Como ya se tratará en posteriores apartados hay evidencia clínica (IA) que soporta que la suplementación en pretérminos con vitamina D, a dosis de 200 UI máximo 400 UI/día mantiene un estado de densidad mineral

TABLA 1. Crecimiento esperado en prematuros durante el primer año de vida^a.

Edad gestacional corregida	Peso (g/día)	Longitud (cm/semana)	Perímetro cefálico (cm/semana)
0 - 3 meses	25 - 35	0,7 - 0,8	0,4
4 - 12 meses	10 - 20	0,2 - 0,6	0,2

ósea adecuado, un nivel de vitamina D normal y una buena acreción mineral ósea.

En referencia a la profilaxis de la ferropenia, como veremos en capítulos siguientes, la AAP y la ESPGAN⁹, recomiendan la administración de fórmulas con un contenido en hierro igual o superior a 12 mg/L. La mayoría de las fórmulas disponibles no alcanza esta concentración, como tampoco alcanzan las alcanzan algunos de los fortificadores de leche materna de uso habitual; en consecuencia se recomienda administrar 2-4 mg/kg/día de hierro elemental, vía oral, hasta los 6 meses y retirarlo con la consolidación de la alimentación diversificada. En todos los casos se debería realizar un cribado de anemia antes de 6 meses de edad. Los recién nacidos que han recibido previa al alta una o varias transfusiones, se debería realizar un control analítico aproximadamente al mes de la última transfusión, en estos casos se debería instaurar profilaxis férrica si los niveles de ferritina son inferiores a 10-12 $\mu\text{g/L}$ ¹⁰.

En el seguimiento de estos pacientes, que se abordará de forma más exhaustiva en posteriores apartados de esta obra, se debe elaborar un plan nutricional individualizado que considere las medidas antropométricas (con la valoración de percentiles o mejor del z-score), monitorización de parámetros bioquímicos de malnutrición (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, BUN, prealbúmina). Un valor de fósforo sérico por debajo de 4.5 mg/dL sugeriría la necesidad de suplementación adicional de calcio y fósforo. Un BUN < 5 mg/dL o una prealbúmina < 10 mg/dL indicarían la necesidad de adicionar proteínas.

La monitorización del crecimiento debe basarse en la medida regular del peso, talla y perímetro cefálico para identificar precozmente a aquellos recién nacidos que precisan soporte nutricional adicional, o por el contrario aquellos que se encuentran sobrealimentados.

Las tablas de Olsen permiten realizar el seguimiento hasta las 36 semanas de edad gestacional, mientras que las tablas de Fenton monitorizan el crecimiento hasta las 50 semanas de edad corregida (10 semanas post-término). Después se pueden utilizar las tablas de crecimiento postnatal desde la semana 40 de edad corregida a los 6 meses de edad (*WHO Multicentre Growth Reference Study*).

En el momento del alta, el crecimiento del recién nacido puede clasificarse en 4 grupos:

- Recién nacido con peso al nacimiento y al alta apropiado a su edad gestacional (crecimiento adecuado).
- Recién nacido con peso al nacimiento adecuado a la edad gestacional pero con peso al alta en percentiles menores a los referidos en las tablas de crecimiento (restricción del crecimiento postnatal).
- Recién nacido pequeño para la edad gestacional y con un peso al alta por debajo de las tablas de referencia.
- Recién nacido pequeño para la edad gestacional con un peso al alta adecuado a su edad postconcepcional (*catch-up* precoz de crecimiento postnatal).

La clasificación en estos grupos nos permite adecuar los aportes nutricionales en el momento del alta de esta forma:

- Si el peso es adecuado a la edad gestacional corregida puede continuar con lactancia materna, si esta no es posible fórmula suplementada con LCPUFA.
- Si tiene un peso menor a la edad gestacional corregida y tiene riesgo de retraso de crecimiento, continuar con leche humana fortificada o fórmula específica con aporte elevado de proteínas, minerales y LCPUFA hasta las 40 semanas de edad gestacional corregida o incluso hasta las 52 semanas si fuera necesario.

Tras el alta la monitorización de peso, talla y perímetro cefálico debe realizarse semanalmente o cada dos semanas durante las primeras 4-6 semanas. Después, si el recién nacido ha conseguido un crecimiento normal, mensualmente y posteriormente cada 2 meses. El seguimiento debe ser más estrecho hasta que el crecimiento adecuado esté establecido.

Bibliografía

1. Wiedmeier JE, Joss-Moore LA, Lane RH, Neu J. Early postnatal nutrition and programming of the preterm neonate. *Nutr Rev.* 2011; 69: 76-82.

2. Sobradillo A, Aguirre E, Aresti U, et al. Curvas y Tablas de crecimiento: Estudio longitudinal y transversal. Madrid: Fundación Faustino Orbegozo; 2007.
3. Olsen IE, Lawson ML, Meinzen-Derr J, et al. Use of a body proportionality index for growth assessment of preterm infants. *J Pediatr*. 2009; 154: 486-91.
4. Narbona López E, Uberos Fernández J, Grupo de Nutrición y Metabolismo de la SENeO. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso: Recomendaciones para la nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros con peso inferior a 1500 g y/o . 32 semanas de Revisión sistemática de las evidencias científicas. 1ª ed. Barcelona: Ergon; 2015.
5. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age \leq 32 weeks. *Pediatr Int* 2008; 50: 70-75.
6. Ehrenkranz RA. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. *Early Hum Dev* 2010; 86 Suppl 1: 21-25.
7. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108: 703-711.
8. Hall RT. Nutritional follow-up of the breastfeeding premature infant after hospital discharge. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 453-460.
9. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 337-345.
10. Gutierrez Moro C. Nutrición y crecimiento del recién nacido de riesgo. *Vox Pediatrica* 2015; 8: 30-35.

Recomendaciones de nutrición en recién nacidos prematuros de muy bajo peso desde el alta hasta los 2 años de edad

2

M. Sáenz de Pipaón Marcos

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

La hipótesis del origen de enfermedad durante el desarrollo sugiere que el desbalance nutricional en edad temprana puede influenciar la aparición de enfermedad en edades posteriores. El cuidado antenatal y postnatal consiste en unas pruebas de despistaje que incluyen valoración del crecimiento. Los lactantes prematuros representan un 10% de los nacimientos mundiales. Los lactantes prematuros devengan déficits de nutrientes significativos durante la hospitalización. La inadecuada nutrición postnatal es un factor importante que contribuye al fracaso de crecimiento.

El fracaso en el crecimiento de estos niños al alta es frecuente, entre un 43 y un 97% según los centros¹, la mayoría de los prematuros extremos, con un peso inferior a 1.500 gramos al nacimiento, son dados de alta con un peso inferior al percentil 10. Los lactantes con importantes enfermedades y aquellos con un peso inferior a 1.000 gramos al nacimiento presentan mayor fracaso del crecimiento. La restricción del crecimiento extrauterino es un problema, se asocia con un riesgo aumentado de pobre neurodesarrollo.

Tras el alta aunque no se ha alcanzado todavía un consenso, se sugiere que los lactantes alimentados exclusivamente al pecho requieren suplementos adicionales en la mitad de las tomas durante 6 semanas tras el alta. Si son alimentados con fórmula, el uso de enriquecidas (75 kcal/100 mL, relación proteína: energía de 3 g: 100 kcal) durante varios meses es recomendable. La recuperación de los valores antropométricos se acelera tras el alta. Niños y adultos nacidos prematuramente muestran importantes diferencias biológicas: hipertensión arterial y diabetes.

TABLA 1. Ganancia ponderal aproximada.

Edad corregida	g/d
40 semanas-3 meses	30
3-6 meses	20
6-9 meses	15
9-12 meses	10
12-24 meses	6

La alimentación y la ingesta de nutrientes es una preocupación de los clínicos a fin de asegurar los requerimientos para un crecimiento adecuado. Desgraciadamente, se conoce poco respecto a técnicas de alimentación (problemas de alimentación, retos u objetivos). Las enfermeras limitan su documentación a problemas clínicos (succión dificultosa). Desde la perspectiva de la madre los temas de alimentación se describen como volumen de ingesta. Se echa de menos la descripción del significado de estos problemas y la experiencia de las madres en el abordaje de estos problemas a lo largo del tiempo².

Si el objetivo de la evaluación nutricional de los lactantes prematuros es identificar una administración subóptima o excesiva de proteína, energía y micronutrientes la mayoría de los métodos disponibles tienen pobres resultados. La evaluación nutricional cubre dos áreas grandes y divergentes. La primera es la evaluación individual y la segunda la comparación entre grupos, generalmente para probar la eficacia de una intervención: crecimiento y concentraciones de aminoácidos. Las partes de una completa evaluación nutricional individual incluyen la historia clínica y dietética, antropometría, exploración física y exámenes bioquímicos. Poder disponer de tablas de crecimiento es esencial. La densitometría ósea puede ser usadas en determinadas circunstancias.

¿Cuáles son los aspectos fundamentales a considerar en la historia médica?

Estado nutricional al nacimiento, la existencia de enfermedad que precisa restricción de líquidos, el estado nutricional al alta que condiciona el soporte nutricional, así como la alimentación con fórmula o al pecho.

¿El recién nacido prematuro alimentado exclusivamente al pecho debe ser evaluado?

“Una evaluación nutricional debe llevarse a cabo al mes del alta” en el recién nacido prematuro alimentado al pecho para evaluar suplementación³.

¿Qué debe observarse en el examen físico?

El examen físico general permite mediante la inspección valorar la ausencia o presencia de actividad física, masas musculares y grasa subcutánea. Además el examen de la piel, la forma de la cabeza, el pelo, los ojos y las mucosas pueden orientarnos a deficiencias nutricionales específicas.

¿Es la evaluación del crecimiento la medida más frecuente de evaluación nutricional?

Sí: mediante el uso del peso (medido con escalas digitales, fiabilidad ± 2 g), de la longitud (con el uso de una tabla de longitud de lactantes con una pieza fija en la cabeza), perímetro cefálico (cinta métrica) y circunferencia media del brazo. Deben ser medidos de forma repetida a las 4-6 semanas, 3-4, 6-8, 12 y 24 meses de edad corregida. El peso puede ser fácilmente medido y es el más frecuentemente empleado. Las medidas de longitud son reproducibles en un estudio de investigación pero menos en un entorno puramente clínico.

¿Se recomienda el uso de las tablas de la OMS durante los dos primeros años?

Sí, hay datos publicados que avalan el uso de estas tablas⁴. Distintas organizaciones profesionales canadienses, dietistas, pediatras, médicos de familia y enfermeras, recientemente recomendaron el uso de los estándares de la OMS publicados en 2006 (http://www.who.int/childgrowth/standards/cht_wfa_boys_p_0_2.pdf?ua=1). Estas tablas describen el crecimiento longitudinal de lactantes nacidos a término. Existe un programa libre, disponible en la web, que calcula la puntuación Z.

¿Se debe medir la presión arterial?

Sí, presentan riesgo de hipertensión arterial.

¿Se deben pasar cuestionarios a las madres de los niños nacidos antes de las 32 semanas? Cuándo?

Sí, a las 40 semanas, a los 2 y 4 meses de edad corregida. Acerca del tipo de nutrición (leche materna fortificada o no, fórmula para pre términos, fórmula de inicio), número de comidas y regurgitaciones.

¿Se debe pasar un cuestionario de dificultades con la alimentación a los dos años?

Sí en los nacidos con menos de 33 semanas de edad gestacional se deben investigar dificultades con la alimentación. Además de un amplio rango de potenciales dificultades físicas y psicosociales, los lactantes nacidos antes de término tienen riesgo de desarrollar trastornos de la alimentación. La fisiopatología de estos trastornos es multifactorial. Se adjunta un cuestionario para explorar dificultades con la alimentación⁵ (Apéndice 1). El cuestionario evalúa 4 dimensiones básicas: neofobia (rechazo de nuevos alimentos), consentido, poco apetito y escasa diversión con la alimentación.

Además se recomienda pasar cuestionario de consumo y preferencias de alimentación a las madres para cada categoría de alimentos: fruta, verduras, pescado, carne, leche, productos lácteos, platos preparados, caramelos, ... Evaluando la frecuencia con puntuación: 30 si la frecuencia es diaria o casi diaria, 8 (1-3 veces a la semana), 2 (1-3 veces al mes), (1) <1 al mes. Cada categoría de alimentos se divide por 30, dando una frecuencia de la ingesta diaria.

¿Qué técnicas de composición corporal podemos usar?

Hay un aumento del interés en la nutrición y en su efecto sobre el crecimiento. Los métodos de evaluar la composición corporal son principalmente utilizados en investigación. Los estudios de composición corporal se han realizado a partir de la composición química de cadáveres, que subestiman el agua corporal total. Otros métodos como antropometría, bioimpedancia, isótopos estables, resonancia nuclear magnética o conductividad eléctrica no son fiables o son difíciles de aplicar en la práctica.

Se recomienda la evaluación de la composición corporal mediante densitometría o pletismografía, BODPOD: Masa magra y masa grasa. DXA se basa en la atenuación de dos haces de fotones y su fiabilidad ha sido mostrada en distintos estudios, aporta además evaluación de la mineralización ósea⁶. Desde 2004 se dispone de pletismografía,

TABLA 2. Medidas antropométricas y patrones bioquímicos de malnutrición, sin incluir recuperación.

Edad corregida	1 mes	3 meses	6 meses
Incremento de longitud		< 0,7 cm/semana	< 0,4 cm/semana
Incremento de perímetro cefálico		< 0,5 cm/semana	< 0,4 cm/semana
Fósforo	< 4,5 mg/dl	< 4,5 mg/dl	< 4,5 mg/dl
Fosfatasa alcalina	> 900 U/ml	> 900 U/ml	> 900 U/ml
Urea plasmática	< 6 mg/dl	< 5 mg/dl	< 5 mg/dl
Pre albúmina	< 15 mg/dl	< 15 mg/dl	< 15 mg/dl

técnica disponible y fiable⁷. Hay una comunicación reciente que avala estas afirmaciones⁸.

¿Juega la bioquímica un papel en la evaluación nutricional?

Existen una gran variedad de mediciones bioquímicas pero su utilidad es limitada excepto en los lactantes de alto riesgo.

1. Evaluación del compartimento proteico: urea o BUN, albúmina sérica, pre albúmina y proteína transportadora del retinol. Hay una correlación entre ingesta proteica y BUN, aunque no estrecha⁹.
2. Evaluación del contenido mineral óseo: Concentración sérica de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. La concentración sérica de fósforo es el mejor indicador del estado mineral en niños. Una concentración sérica de fósforo inferior a 4,5 mg/dl indica una deficiente ingesta del mismo y se asocia con osteopenia y probablemente raquitismo. La concentración sérica de fosfatasa alcalina es producida por el hueso, músculo e intestino. No es buen marcador de acreción mineral ósea, salvo en casos severos.
3. Ferritina. La ferropenia continúa siendo un problema frecuente. Los lactantes pretérmino están especialmente predispuestos. Los depósitos de hierro están deplecionados en los niños muy prematuros durante los quince primeros meses. El mejor indicador de ferropenia es la ferritina sérica. No aparecen niveles bajos en ninguna otra condición, sin embargo es un reactante de fase aguda y puede aumentar en el caso de infección, por ejemplo.

APÉNDICE 1. Cuestionario dificultades para la alimentación

Para cada frase, las madres señalaran lo que mejor corresponde a su niño de muy falso (1) a muy verdadero (5).

Poco interés por comer

Apetito

Mi niño/a come pequeñas cantidades (incluso si le gusta la comida)

Mi niño/a tiene buen apetito

Mi niño/a come poco

Diversión

Mi niño/a esta interesado/a en la comida

Mi niño/a se divierte comiendo

Mi niño/a está deseando que llegue la hora de la comida

Escaso repertorio de comidas

Consentido

Mi niño come solo una pequeña variedad de comidas

Mi niño adora algunos alimentos y rechaza otros.

Mi niño acepta una larga variedad de verduras.

Odio a lo nuevo

Mi niño espontáneamente acepta probar nuevas comidas

Mi niño hace muecas cuando se le ofrece un nuevo alimento

Mi niño rechaza nuevos alimentos solo con verlos.

En la Tabla 2 se detallan valores antropométricos y analíticos de alarma de escaso crecimiento o de inadecuada ingesta mineral o proteica.

Bibliografía

1. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2014; 55: 5-13.
2. Pridham K, Saxe R, Limbo R. Feeding issues for mothers of very low-birth-weight, premature infants through the first year. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2004; 18: 161-9.
3. Hall RT. Nutritional follow-up of the breastfeeding premature infant after hospital discharge. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 453-60.
4. Nash A, Dunn M, Asztalos E, Corey M, Mulvihill-Jory B, O'Connor DL. Pattern of growth of very low birth weight preterm infants, assessed using



- the WHO Growth Standards, is associated with neurodevelopment. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011; 36: 562-9.
5. Migraine A, Nicklaus S, Parnet P, Lange C, Monnery-Patris S, Des Robert C, et al. Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jun; 97(6): 1270-7.
 6. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Agosti M, Fumagalli M, Mosca F. Measuring the body composition of preterm and term neonates: from research to clinical applications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(Suppl 3): S159-62.
 7. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Piemontese P, Morniroli D, Wong WW, Mosca F. Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants. *Pediatr Res.* 2012; 72: 316-20.
 8. Ward LC, Poston L, Godfrey KM, Koletzko B. Assessing early growth and adiposity: report from an Early Nutrition Academy workshop. *Ann Nutr Metab.* 2013; 63: 120-30.
 9. Cooke R, Embleton N, Rigo J, Carrie A, Haschke F, Ziegler E. High protein pre-term infant formula: effect on nutrient balance, metabolic status and growth. *Pediatr Res.* 2006; 59: 265-70.

Requerimientos de hidratos de carbono, proteicos y lipídicos en recién nacidos de muy bajo peso hasta los 2 años de edad

M. Sáenz de Pipaón Marcos, C. Zozaya Nieto

S. Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción

La práctica clínica se basa en la aplicación del conocimiento científico. Un objetivo del cuidado nutricional de los lactantes nacidos prematuros es que alcancen un crecimiento similar al feto dentro del útero. La mayoría de ellos nace con parámetros antropométricos en torno al percentil 50. En la práctica, los niños prematuros frecuentemente (60-100%) no presentan un peso ni una longitud comparable al que alcanzan fetos de la misma edad postmenstrual (2,8 kg de peso medio a la edad del término) a la edad a la que son dados de alta. A menor edad gestacional, menor peso al nacimiento y mayor gravedad de la comorbilidad del prematuro; peor crecimiento postnatal. Las limitaciones nutricionales son responsables de un 45% de este retraso del crecimiento extrauterino. Entre los aspectos nutricionales el determinante fundamental del crecimiento es el aporte proteico precoz y adecuado. El retraso de crecimiento postnatal es relevante porque este ha demostrado tener efectos perniciosos sobre el neurodesarrollo¹.

La nutrición del prematuro tras el alta hospitalaria es, junto con el propio neurodesarrollo, uno de los aspectos fundamentales del seguimiento. La prevalencia del problema requiere una intervención nutricional planificada y ajustada a cada caso. Tras el alta hospitalaria, el objetivo de la nutrición de los lactantes prematuros nacidos con muy bajo peso es promover la lactancia materna, minimizar los déficits nutricionales y promover el crecimiento similar a niños de similar edad postmenstrual (crecimiento normal), recuperando el percentil adecuado (*catch-up*) y evitando posteriormente el hipercrecimiento. El tiempo en que se debe conseguir volver a los percentiles originales no ha sido determinado aunque se ha encontrado un mejor desarrollo

TABLA 1. Requerimientos energéticos en lactantes entre 0 y 12 meses.

Edad (meses)	Requerimientos energéticos (kcal/kg/día)
Niños	
1 mes	113
12 meses	81
Niñas	
1 mes	107
12 meses	79

en los que tienen un mejor crecimiento en los 2-3 primeros meses de edad corregida².

En la consecución de este objetivo hay que tener en cuenta la calidad y no sola la cantidad de crecimiento. El aporte calórico sin acompañarse del aporte de los requerimientos proteicos conlleva cambios en la composición corporal que pueden no ser óptimos. La composición corporal a la edad de término es diferente en el prematuro. Los prematuros presentan menos masa magra pero similar masa grasa³. Sin embargo, es la ganancia de masa magra, no total, la que asocia a mejor neurodesarrollo⁴.

En este capítulo resumiremos cuales son los aportes requeridos del recién nacido a término normal, que factores influyen en el enfoque del recién nacido pretérmino y cuál es la mejor estrategia nutricional en el recién nacido pretérmino después del alta basada en la escasa evidencia actual.

¿Cuáles son los requerimientos del lactante nacido a término?

En 1985 la Organización Mundial de la Salud publicó los requerimientos energéticos y proteicos⁵. Los requerimientos energéticos se han calculado a partir del gasto energético total medido mediante agua marcada. La energía es requerida para mantener las distintas funciones del organismo (Tabla 1). En 2005 se presentaron las ingestas de referencia para hidratos de carbono y lípidos para americanos y canadienses⁶. Los requerimientos para niños hasta los seis meses de edad se calculan a partir de la composición de la leche humana.

El principal papel de los hidratos de carbono es proporcionar energía a las células. Entre los 0 y los 12 meses el tamaño del cerebro relativo al tamaño corporal total es mayor que en los adultos. El cerebro utiliza aproximadamente el 60% del total de la ingesta energética del lactante. No hay diferencias en el crecimiento proporcionando con el 34 o el 62% de la ingesta en forma de carbohidratos. La leche humana está reconocida como la fuente óptima de leche durante el primer año. El contenido de lactosa de la leche humana es aproximadamente 74 g/L con poca variación durante la lactancia. Sin embargo, el volumen consumido por el lactante disminuye de forma gradual. Durante los primeros 6 meses, el volumen consumido es alrededor de 0,78 L/día; así aproximadamente 60 g de carbohidratos representan el 37% de la ingesta energética. Para niños mayores la ingesta adecuada se basa en la ingesta de la leche humana y la alimentación complementaria: 95 g al día.

En niños mayores de un año el cerebro sigue creciendo. El consumo de glucosa por el cerebro a partir del año se mantiene constante o se incrementa ligeramente en el rango comunicado en los adultos (31 micromoles/100 g de cerebro/minuto). Los requerimientos de hidratos de carbono en el niño a partir del año están calculados a partir del adulto.

La grasa es una fuente de energía. Una distribución de macronutrientes aceptable se ha estimado para la grasa total en 20-35% de la ingesta energética. Si la ingesta es inadecuada, asociada a déficit de ingesta de hidratos de carbono y proteínas, el individuo se encontrara en balance nitrogenado negativo. La grasa es la principal fuente de energía en la dieta del lactante exclusivamente alimentado con leche materna (55% de la energía). La grasa de la leche humana se encuentra en forma de glóbulos de grasa, formados por triacilglicerol (98%), fosfolípidos (1%) y colesterol (0,5%). La proporción de energía derivada de la grasa en la dieta disminuye entre los 7 y los 12 meses (al 40%). A partir del año no se ha definido una ingesta recomendable.

Los ácidos grasos saturados no son esenciales y su papel es fundamentalmente energético, pero en relación a los requerimientos de lípidos merece la pena resaltar la importancia de aportar los ácidos grasos que si son esenciales. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son de interés nutricional porque son cruciales para el normal desarrollo del sistema nervioso central y pueden tener potenciales efectos a largo plazo.

El ácido linoleico es el único ácido graso poliinsaturado omega-6 esencial y sirve como precursor a eicosanoides. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 juegan un papel estructural como lípidos de membrana, particularmente en el cerebro y la retina. La leche materna contiene alfa-linolénico, eicosapentanoico y docosahexaenoico, pero las concentraciones son muy variables y dependen de la dieta. La atención hasta la fecha se ha centrado fundamentalmente en el acumulo de DHA en el cerebro. No se conoce si el cerebro está protegido cuando la ingesta de DHA es insuficiente, aunque los datos actuales no lo sugieren. La síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a partir de sus precursores ocurre incluso en los lactantes prematuros, pero en un grado que no cubre los requerimientos; por lo que se consideran semi-esenciales. El DHA de la dieta se incorpora en el tejido cerebral en mayor medida que el sintetizado a partir del linolénico. Se ha establecido una ingesta recomendada de alfa-linolénico 1,6 y 1,1 g/d para hombres y mujeres, respectivamente. Entre 0 y 6 meses el 1% de la ingesta energética sea en forma de omega-3 (0,5 g/día), igual que entre 7 y 12 meses. A partir del año 0,7 g/día. La suplementación con omega-3 puede modificar el sistema inmune y disminuir la agregación plaquetaria.

En relación con la seguridad la adición de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga no han tenido efecto significativo en los riesgos relativos de hemorragia intraventricular, sepsis, enterocolitis y displasia broncopulmonar. Parece que de hecho podrían tener un papel protector⁷. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3 son desaturados y elongados utilizando las mismas enzimas por lo que existe cierto grado de competencia entre ellos que subraya la importancia de mantener un equilibrio en su aporte. Hay preocupación en la suplementación con ácidos grasos omega-3 sin ácido araquidónico. El ácido araquidónico es importante para el crecimiento y precursor de eicosanoides (Tromboxano A₂, Prostaciclina). Los resultados son contradictorios y el ratio óptimo esta por definir. Una relación omega-6/omega: 3 inferior a 4: 1 resultan en composiciones plasmáticas de ácidos grasos muy diferentes.

En realidad, signos clínicos de deficiencia de ácidos grasos esenciales generalmente solo se encuentran en pacientes con malabsorción crónica de grasas en niños con alimentación parenteral. Un conjunto de artículos comunicaron lesiones cutáneas y pobre crecimiento en lactantes alimentados con leche desnatada. La in-

gesta recomendada entre 0 y 6 meses es de 2,7-8% de la ingesta energética. Entre 7 y 12 meses el 6% de la energía y a partir de los 12 meses 7 g/día.

Los requerimientos proteicos, los principales componentes estructurales, se reevaluaron en el año 2007⁵. Se entiende por requerimientos proteicos en la infancia aquellos mínimos que permiten mantener un equilibrio nitrogenado con una actividad física moderada y crecimiento que en esta etapa de la vida es muy rápido. En 1985 los requerimientos entre 0 y 6 meses se basan en la concentración de proteínas en la leche materna, 1,49 g/kg/día, considerada en la actualidad excesiva, un 10-25% superior a las reales, 0,42-0,93 g/kg/día son las necesidades basales a lo que habría que añadir entre 0,3-0,5 g/kg/día de adquisición de proteína (mayor cuanto menos edad), en total entre 0,98-1,41 g/kg/día, que se aumenta por seguridad a 1,14-1,77 g/kg/día; entre 7 y 12 meses, 0,75-1,12 g/kg/día, que se aumenta por seguridad (media \pm 1,96 SD) a 0,97-1,31 g/kg/día.

Estos requerimientos se cubren con leche materna exclusiva durante al menos 6 meses, introducción de los alimentos complementarios entre los 4 y los 6 y mantenimiento de la lactancia hasta los 12-24 meses de edad. El aporte representado por la alimentación complementaria debe suponer un 50% del total al año de edad.

¿Cuáles son los requerimientos del recién nacido prematuro?

Los lípidos son una fuente importante de energía (concentrada), además de su ya mencionado papel como fuente de ácidos grasos esenciales. En los primeros meses se recomienda que representen un 40-55% del aporte calórico por vía enteral (4,4-6 gramos/100 kcal). Los hidratos de carbono, son la otra fuente de energía, además de ser el principal sustrato metabólico del cerebro. El límite máximo recomendado se deriva de las necesidades mínimas de proteínas y grasas (12 g/kg/día) y el mínimo tiene en cuenta las necesidades cerebrales y la necesidad de evitar el catabolismo proteico (10,5 gramos/kg/día)⁶.

En cierto modo los requerimientos proteicos del prematuro post-alta deben individualizarse, adaptándolos a su situación de partida particular. En líneas generales están en torno a 2,5-3 g/kg/día.

Esto puede orientar los requerimientos del recién nacido prematuro, siempre teniendo en cuenta corregir la edad gestacional hasta los dos años de edad y que se debe tener en cuenta la recuperación del déficit acumulado.

TABLA 2. Necesidades nutricionales diarias en niños prematuros tras el alta (variables por kg y día).

Energía, kcal	105-125
Proteínas, g	2,8-3,2
Calcio, mg	70-140

¿Cómo se calculan los requerimientos proteicos y energéticos para una óptima recuperación?

Los déficits de peso en niños pueden clasificarse en delgadez (peso para la talla) o pequeña estatura (talla para la edad). Debido a la lenta o incompleta recuperación del crecimiento y a su asociación con prolongado menor peso, longitud y perímetro cefálico se ha propuesto una intervención nutricional a fin de promover el crecimiento. Los objetivos en la recuperación del crecimiento dependen de los déficits que existen (en términos de masa magra y grasa) y del ritmo al que la recuperación es posible.

Una forma práctica de estimar los requerimientos para la recuperación del crecimiento es decidir la composición del nuevo tejido. 1 gramo de grasa requiere 9 kcal/g y 1g de proteínas 4 kcal/g; si se asume que la masa magra contiene 25% de proteína, entonces la masa magra requiere 1 kcal/g.

Tres estudios comunican datos en masa magra, 460 gramos de media de diferencia entre los prematuros a la edad del término y los términos³. La masa magra contiene un 20-25% de proteína. Para la reposición de este déficit se debe considerar el porcentaje de eficiencia de la proteína de la dieta, alrededor del 70%. Así para reponer el déficit de 460 gramos (que equivale a 115 g de proteínas), $115/0,7=164$ g de proteínas deben ser ingeridas. Con los aportes recomendados en la tabla 2 se alcanzaría los valores de masa magra del término en 8 semanas aproximadamente.

Cinco estudios contienen datos de masa grasa³. Los prematuros tienen 50 gramos menos de masa grasa. El coste energético del déficit $(164 \times 4) + (50 \times 9) = 656 + 450 = 1106$ kcal.

Aproximadamente en un mes se procedería a igualarse al término con los valores recomendados en la tabla 2, valores intermedios entre los del prematuro y el niño a término como muestra la tabla 3.

TABLA 3. Necesidades nutricionales por edad gestacional.

Variables por kg y día	< 28	28-31	32-33	34-36	37-38	39-41
Energía, kcal	120-140	110-130	110-130	110-130	110-130	98-110
Proteínas, g	3,5-4,5	3,5-4,2	3,5-4,2	3,0-3,6	3,0-3,6	1,5-2,3
Calcio, mg	120-180	120-160	120-160	70-140	70-140	80-120
Fósforo, mg	60-90	60-90	60-90	60-90	35-75	35-75

Los valores indicados en esta tabla son teóricos y no compensan por ningún déficit nutricional por lo que no son adecuados para los recién nacidos prematuros tras el alta.

¿Cuáles pueden ser los riesgos del sobrecrecimiento en este grupo de edad?

Se ha descrito un mayor riesgo cardiovascular en adultos que fueron prematuros al nacer (resistencia a la insulina, síndrome metabólico, obesidad e hipertensión arterial). El crecimiento a expensas del porcentaje de masa grasa sin un desarrollo adecuado y paralelo de la masa magra puede estar detrás de este fenómeno. El riesgo parece mayor en los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino. Un crecimiento postnatal (*catch-up*) demasiado rápido, que aumentaría el porcentaje de masa grasa, a expensa de una mayor adiposidad central y visceral⁹. La causa de este desarrollo anómalo de la distribución grasa parece estar en un desbalance entre el aporte energético (exceso de hidratos de carbono) y proteico. En la monitorización del crecimiento deben considerarse por igual la ganancia ponderal, la talla y el perímetro cefálico.

Si bien es cierto que el retraso del crecimiento postnatal se asocia a peor neurodesarrollo, no está claro si existe algún beneficio asociado en este aspecto a una rápida recuperación del crecimiento en el período postnatal.

La velocidad de crecimiento en los primeros meses explica una parte muy pequeña de la variación de peso y la obesidad en edades posteriores, siendo mucho más relevantes otros factores de riesgo que actúan más tarde. Recientemente se ha notado, que en realidad el grupo de mayor riesgo serían los pequeños para edad gestacional y dentro de estos probablemente los que han sufrido un retraso de crecimiento intrauterino con malnutrición fetal. Esto ha sido observado incluso en recién nacidos a término.

Los posibles riesgos asociados a un crecimiento rápido llaman a la prudencia y remarcan la necesidad de un enfoque centrado en aspectos cualitativos más que cuantitativos. Un aumento del aporte proteico con un aumento relativamente menor del aporte calórico parece ser óptimo al lograr un aumento de la masa magra no acompañado del porcentaje de masa grasa.

¿Se deben tratar de la misma manera a todos los recién nacidos pretérmino desde el punto de vista nutricional después del alta?

Existen tres aspectos a tener en cuenta a la hora de planificar la manera de aportar los requerimientos proteicos y calóricos después del alta.

El primero es el estado del crecimiento en ese momento: está por debajo del percentil 10 (para sexo y edad gestacional) es decir si tiene un retraso del crecimiento extrauterino o no. La intervención nutricional estará indicada en el primer grupo. En segundo lugar, es importante considerar el estado nutricional al nacimiento, el efecto de un déficit nutricional prenatal. Es decir si el feto ha vivido una situación derivada de un insuficiente aporte placentario que ha conducido a un retraso de crecimiento intrauterino, ya que por un lado sus requerimientos proteicos podrían ser mayores y por otro conlleva un mayor riesgo asociado a un *catch-up* rápido.

Por último hay que tener en cuenta el tipo de lactancia que está recibiendo en el momento del alta: materna o artificial.

El manejo de cada una de estas situaciones y sus complicaciones es algo que todavía debe ser estudiado en profundidad pero es esencial recordar que un aporte proteico insuficiente, más que energético, es el principal responsable nutricional del hipocrecimiento.

Si consumen leche materna ¿debe estar fortificada con múltiples nutrientes? ¿Puede mejorar los resultados?

Se acepta que la leche materna es el mejor alimento también para el recién nacido pretérmino por sus ventajas a corto y largo plazo. Los recién nacidos prematuros alimentados con lactancia materna exclusiva tienen menor incidencia de complicaciones de la prematuridad (enterocolitis necrotizante), infecciones (otitis media, diarrea aguda, infecciones del tracto respiratorio), alergias y enfermedades autoinmunes (dermatitis atópica, diabetes mellitus) y síndrome de muerte súbita del lactante, así como un mejor neurodesarrollo. Sus

ventajas inmunológicas y neurológicas no se ven superadas por su evidente déficit nutricional en este grupo de edad durante los primeros 6-12 meses de vida.

La composición de la leche materna cambia con la fase de la lactancia. Concretamente la concentración de las proteínas desciende mientras que el contenido energético tiende a mantenerse constante. En realidad se estima que la leche materna solo cubriría los requerimientos proteicos del prematuro las 2-3 primeras semanas. De hecho, asumir que la composición de la leche materna en las primeras semanas como referente de su composición durante la lactancia, lleva a una falsa seguridad que puede conducir a un peor crecimiento¹⁰.

El grupo de recién nacidos a término alimentados con lactancia materna al alta es el menos estudiado, y aunque su crecimiento es menor que el de los recién nacidos alimentados con fórmula (cualquier tipo) las estrategias a seguir no están bien definidas.

Se estima que en los recién nacidos pretérmino con peso adecuado al alta para su edad postmenstrual el riesgo de retraso de crecimiento posterior es bajo. En estos la lactancia materna exclusiva está recomendada como el alimento de elección¹¹. Por el contrario el manejo del recién nacido pretérmino con peso bajo para su edad corregida al alta y con lactancia materna es controvertido. Se acepta que los aportes de esta son insuficientes para cubrir los requerimientos nutricionales de estos pacientes.

Las estrategias propuestas para este grupo son dos: suplementar con fórmula o fortificar la leche materna. Varios ensayos han sustituido entre 1 y 2/3 de las tomas por fórmula para prematuros o fórmula enriquecida (post-alta) dependiendo de la densidad proteica de la fórmula. Probablemente esta sea la forma más práctica de enfocar el problema si bien se requieren más estudios para valorar su eficacia y determinar sus efectos adversos sobre la duración de la lactancia y la posible pérdida de beneficios asociados a esta. Otra opción es fortificar la leche materna. Dos pequeños estudios controlados han evaluado esta pregunta dado que la leche materna no fortificada puede no contener los nutrientes necesarios^{12,13}. Los resultados no son concluyentes de forma general y esta estrategia aún debe demostrar su eficacia¹⁴. Un aspecto tranquilizador es que no hubo diferencias en la duración de la lactancia materna en ninguno de los dos ensayos. Además la fortificación no resulta en mayores problemas digestivos y puede mejorar el crecimiento. Por el contrario, esta opción conlleva

otras dificultades prácticas. La alimentación al pecho hace imposible o dificulta esta fortificación y requiere una manipulación de la leche que pueda aumentar el riesgo de contaminación.

En todo caso, se concluye que lactantes dados de alta con un peso por debajo del percentil 10 para su edad postmenstrual se encuentran en riesgo de fracaso del crecimiento y la leche humana que consuman debe ser suplementada (al menos el 50% de las tomas).

Y si consumen fórmula ¿Cuál recomendar?

Después del alta, los recién nacidos pretérmino con lactancia artificial han sido alimentados de forma variada: fórmula de inicio, fórmula para prematuros o fórmula enriquecida (fórmulas post-alta).

En los recién nacidos alimentados ad libitum la densidad calórica de la forma es fundamental. Los recién nacidos regulan la ingesta adaptándola a la densidad calórica. A mayor densidad calórica menor volumen total, lo cual puede conducir a una menor ingesta de macronutrientes como las proteínas, dependiendo de su concentración en la fórmula. Es más relevante la relación gramos de proteína/kcal (fórmula enriquecida), que los gramos de proteína/volumen (concentración).

Las fórmulas enriquecidas (post-alta) tienen una composición intermedia entre las fórmulas de inicio para recién nacidos a término y las diseñadas para su uso en prematuros. Las fórmulas de inicio, post-alta y para prematuros tienen alrededor de 1,4; 1,8-2,2 y 2,4 gramos de proteínas/100 kcal respectivamente. Mientras que el contenido energético es de 66-68 kcal/100 ml, 72-74 kcal y 80 kcal/100 ml respectivamente. El contenido en hidratos de carbono (7,3; 7,6 y 8,7 gramos/dL) y lípidos (3,6; 4 y 4,3 gramos/dL) también aumenta gradualmente pero en un porcentaje menor que el proteico.

Existen 15 estudios que han sido incluidos en una revisión sistemática, que suman un total de 1.128 lactantes prematuros y que comparan el uso de fórmulas enriquecidas (n=10, 74 kcal/100 ml) o fórmulas para prematuros (80 kcal/100 ml) con fórmula de inicio (67 kcal/100 ml) en esta población tras el alta¹⁵. Esto supone un aporte suplementario de aproximadamente 10 kcal y 0,9 g de proteínas/kg/día en los lactantes alimentados con fórmulas enriquecidas. Teóricamente permite corregir el déficit calórico en 4 semanas y el proteico en 8 semanas. Los ensayos que compararon fórmulas post-alta con

fórmulas de inicio no mostraron efecto en el crecimiento sostenido a los 12-18 meses de edad corregida^{17,18}.

Desde la introducción de las fórmulas post-alta en el año 1992¹⁹ se han llevado a cabo diversos ensayos con ellas. Estos varían en la duración de la intervención, la edad gestacional y peso de los sujetos incluidos, el tipo de lactancia del grupo control y la relación proteico-calórica de la fórmula empleada. Aunque sus resultados no son concluyentes, seguramente en parte debido a esta heterogeneidad, si parece desprenderse un efecto beneficioso sobre el crecimiento a corto plazo²⁰. Los estudios que han demostrado cierto beneficio han sido aquellos realizados con fórmulas enriquecidas con 2,6-3 gramos de proteína/100 kcal, durante al menos 3 meses. Por el contrario los que emplearon fórmulas menos enriquecidas (2,4-2,7 gramos/kcal) y durante menos tiempo (< 2 meses) no mostraron beneficio alguno sobre el crecimiento. La relación proteína/energía de estas fórmulas parece lograr un desarrollo adecuado de la composición corporal (aumento de masa magra, no porcentaje de masa grasa).

El beneficio parece limitarse al crecimiento somático ya que el neurodesarrollo no parece ser mejor en los estudios realizados hasta ahora.

La alimentación con fórmulas para prematuros tras el alta hospitalaria puede mejorar la recuperación del crecimiento, haciendo mayor la ganancia de peso, diferencia de 500 gramos de peso a los 12-18 meses de edad corregida²¹, de longitud, de 5 a 10 mm, de perímetro cefálico, 5 mm, y de mineralización ósea en comparación con fórmulas de inicio¹⁵. La ingesta de proteína y caloría fueron mayores con las fórmulas enriquecidas y con las fórmulas para prematuros. El efecto más importante sobre el crecimiento se observó en los primeros meses tras el alta, entre los niños varones y con menor peso al nacimiento (< 1.250 gramos), por lo que estos parecen ser los pacientes que más se beneficiarían de esta estrategia. Es probable que el mayor efecto en el sexo masculino tenga relación con su mayor velocidad de crecimiento y desarrollo de masa magra.

Con la evidencia acumulada parece correcto afirmar que los requerimientos proteicos son mayores en el recién nacido pretérmino, aún después del alta hospitalaria, y que en caso de no poder utilizarse la lactancia materna estaría indicada una fórmula para prematuros o una fórmula enriquecida (post-alta), al menos en todos los pacientes con un percentil de peso < p10 para su edad post-concepcional al alta⁸.

Bibliografía

1. Nash A, Dunn M, Asztalos E, Corey M, Mulvihill-Jory B, O'Connor DL. Pattern of growth of very low birth weight preterm infants, assessed using the WHO Growth Standards, is associated with neurodevelopment. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011; 36: 562-9.
2. Cooke RJ. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2010; 65: 85e98.
3. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012; 130: e640-9.
4. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology.* 2012; 102: 19-24.
5. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation (WHO Technical Report Series 935).
6. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
7. Zhang P, et al. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids for extremely preterm infants: a systematic review. *Pediatrics.* 2014; 134: 120-34.
8. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, et al. Medical position paper: Feeding preterm infants after hospital discharge. A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 596-603.
9. Thomas EL, Uthaya S, Vasu V, McCarthy JP, McEwan P, Hamilton G, et al. Neonatal intrahepatocellular lipid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F382-3.
10. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol.* 2009; 29: 489-92.
11. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 85-91.
12. O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, Vaughan J, Jefferies A, Campbell DM, et al; Postdischarge feeding group. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics.* 2008; 121: 766-76.
13. Zachariassen G, Faerk J, Grytter C, Esberg BH, Hjelmberg J, Mortensen S, et al. Nutrient enrichment of mother's milk and growth of very preterm infants after hospital discharge. *Pediatrics.* 2011; 127: e995-e1003.

14. Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD004866.
15. Young L, Morgan J, McCormick FM, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14; 3: CD004696.
16. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics.* 2001; 108: 703-11.
17. Koo WW, Hockman EM. Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass, and body composition. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 1357-64.
18. Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ, Wells JC, McCormick KP. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res.* 2001; 49: 719-22.
19. Lucas A, Bishop NJ, King FJ, Cole TJ. Randomised trial of nutrition for preterm infants after discharge. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 324-7.
20. Griffin IJ, Cooke RJ. Nutrition of preterm infants after hospital discharge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(Suppl 3): S195-203.
21. Delvin EE, Salle BL, Claris O, Putet G, Hascoet JM, Desnoullez L, et al. Oral vitamin A, E and D supplementation of pre-term newborns either breast-fed or formula-fed: a 3-month longitudinal study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 43-7.

Nutrición del RNMBP en situaciones especiales

4

M.P. Samper Villagrasa¹, G. Rodríguez Martínez^{1,2}

¹Área de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

²Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Introducción

Cualquier patología crónica que añada morbilidad en el RNMBP aumentará el riesgo de desnutrición que interferirá negativamente en la evolución de la enfermedad y en el propio desarrollo global del lactante. El soporte nutricional debe mantenerse al alta como continuación de lo iniciado durante el ingreso. Previamente a la salida hospitalaria es necesaria una labor educativa hacia los padres sobre las características de alimentación de sus hijos y el aprendizaje de técnicas especiales, en el caso de que sean necesarias.

La morbilidad crónica condiciona un desajuste entre aporte y requerimiento de nutrientes; existiendo una ingesta disminuida, menor biodisponibilidad de los nutrientes y alteración en la utilización metabólica de los mismos. En caso de que un órgano fracase, se hace evidente su participación en la utilización metabólica de los nutrientes y en la marcha global del resto. Ante un desajuste entre el aporte y las necesidades de nutrientes, se inicia un proceso de adaptación metabólica que entraña una serie de cambios en la utilización y oxidación de sustratos, con pérdida proteica periférica y visceral. Cuando fracasa la adaptación metabólica se establece una desnutrición energético proteica¹.

En situación de enfermedad también aparecen alteraciones metabólicas que añaden riesgo nutricional. Por un lado, la respuesta inflamatoria sistémica con la secreción de interleuquinas y de hormonas de estrés, que son catabolizantes (corticoides, catecolaminas, etc.) y aumentan los requerimientos de aminoácidos y de energía. Por otro lado, la presencia de fracaso de un órgano tendrá su repercusión directa en el metabolismo intermedio. Finalmente, la desnutrición provoca un círculo vicioso que va a condicionar un aumento del daño del órgano afecto y alteraciones en el sistema inmunológico que

aumentarán el riesgo de infección; todo ello empeorará a la vez el pronóstico de la enfermedad de base y la situación nutricional¹.

Retraso del crecimiento intrauterio/Pequeño para la edad gestacional

El concepto de recién nacido (RN) de bajo peso o pequeño para su EG (PEG) queda definido por un peso al nacer menor al 10^o percentil o a 2 desviaciones típicas en su población de referencia. El concepto de PEG es meramente estadístico e incluye el bajo peso constitucional o familiar, pero también contempla a aquel RN con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o crecimiento intrauterino retardado (CIR) en los que no se ha alcanzado su potencial de crecimiento por causa patológica (habitualmente restricción nutricional intrauterina). Cada grupo de RN de bajo peso presenta unas características propias que influirán en su morbilidad, desarrollo ponderal y manejo nutricional postnatal. No se debe olvidar que algún RN de bajo peso puede ser a su vez RNMBP, PEG y/o RCIU. Además, debido a su morbilidad digestiva y extradigestiva, el RN de bajo peso puede sufrir desnutrición postnatal o 'restricción del crecimiento extrauterino' que merme su potencial de crecimiento una vez que ha nacido, con riesgos nutricionales a corto y largo plazo.

Condicionantes del riesgo nutricional tras el alta en el RN PEG

El RNMBP presenta inherentemente morbilidad aguda y subaguda florida durante el ingreso, condicionada por su inmadurez y la exposición prematura a un medio carente de la protección intrauterina y del soporte continuo transplacentario. Tras el periodo neonatal, si no hay patología crónica, el periodo de 'crecimiento recuperador' o '*catch up*' se encargará de que muchos de ellos alcancen un potencial de desarrollo ponderal y estatural dentro de la normalidad.

El PEG con RCIU ya ha sufrido desnutrición e hipoxia intrauterina. El PEG de causa constitucional o por noxas que ocurrieron muy precozmente en la gestación suele presentar un aspecto armónico, sin signos de desnutrición. El RCIU, sin embargo, aparece desnutrido, con poco pániculo adiposo y una longitud y un perímetro craneal relativamente conservados (fenotipo desproporcionado). A largo plazo, los PEG tienen mayor riesgo de restricción del potencial de crecimiento, sobre todo los PEG armónicos y los RCIU extremos. En el PEG, el 'crecimiento recuperador' no aparece en muchos casos,

permaneciendo la baja talla a los 4 años en un 15-20%, pudiéndose beneficiar entonces del tratamiento con hormona de crecimiento.

Thudehope y cols.² han clasificado al PEG en tres grupos que tienen unas características particulares de crecimiento postnatal. En primer lugar el PEG constitucional, con un peso entre los percentiles 3-10^o, un fenotipo armónico y un crecimiento postnatal limitado y acorde a las características familiares. El retraso del crecimiento intrauterino moderado, con un peso al nacer menor al percentil 3-10^o, un fenotipo desproporcionado y un crecimiento recuperador postnatal bueno y completo a los 6 meses de edad en la mayoría de los casos. Este grupo tiene riesgo aumentado de adiposidad y síndrome metabólico. En tercer lugar el retraso del crecimiento intrauterino severo, con un peso al nacer menor -3DE, una afectación global y precoz nutricional, con morbilidad perinatal significativa y un importante riesgo de retraso postnatal del crecimiento y del desarrollo.

El retraso del crecimiento intrauterino se ha relacionado con el desarrollo postnatal de hiperinsulinismo, dislipemia, adiposidad central (aún en ausencia de obesidad), adrenarquia y pubarquia precoz, pubertad adelantada rápidamente evolutiva, hiperandrogenismo ovárico (o síndrome del ovario poliquístico), aumento de las gonadotropinas hipofisarias, reducción del tamaño uterino y ovárico, disfunción ovulatoria y alteración de marcadores de riesgo para el desarrollo ulterior de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Diversos estudios parecen indicar que un evento patogenético importante y común en todos estos trastornos es la insulinoresistencia, que ya es destacable en los primeros años de la vida, y el desarrollo de hiperinsulinismo compensador. Tras un periodo de restricción del crecimiento por desnutrición intraútero o postnatal, la recuperación postnatal rápida de peso y talla se asocia a un crecimiento más favorecido de la masa grasa en detrimento de la magra, con una distribución más centralizada de la grasa^{3,4}.

Alimentación del RCIU/PEG tras el alta

Para este grupo de RN no existen requerimientos específicos. Como norma se deberán aportar los requerimientos necesarios para asegurar un crecimiento postnatal adecuado, que generalmente coincidirán con los del resto de RN de su misma edad. Sin embargo, se desconocen las recomendaciones para los PEG ya que no existe evidencia científica sobre el aporte específico ideal de nutrientes para este

grupo. Además, la variabilidad individual hace que las necesidades se deban adaptar a cada caso en concreto. Se estima que 110-135 kcal/kg/día serían las necesidades energéticas apropiadas con incluso un aporte extra durante el periodo de crecimiento recuperador. En este punto, es importante encontrar el equilibrio, por un lado, entre los riesgos del exceso de aporte de nutrientes asociados al síndrome metabólico y adiposidad en etapas posteriores de la vida y, por otro, la restricción potencial del desarrollo y del crecimiento del lactante cuando la ingesta es insuficiente. El innecesario exceso de nutrición puede favorecer a largo plazo el exceso de adiposidad y un perjuicio metabólico pero, intentando evitar este riesgo, es inexcusable que se provoque un estado de desnutrición que impida un crecimiento recuperador postnatal adecuado, con el riesgo que ello supondría para el pronóstico global. En el caso de los nacidos PEG con una edad gestacional menor a 32 semanas, o entre 32-36 semanas, los requerimientos hídricos y de macro y micronutrientes serán iguales a los recomendados para el resto de los prematuros.

Alimentación y tipo de lactancia materna. La lactancia materna (LM) es el mejor alimento para asegurar el aporte nutricional y los beneficios que ampliamente se han documentado en la literatura. Pese a que existe poca evidencia científica que lo avale, esta recomendación se hace especialmente importante en los nacidos PEG, que se caracterizan por una mayor morbilidad (metabólica, infecciosa, mala tolerancia enteral, enterocolitis necrotizante, neurodesarrollo, etc.), y directa o indirectamente se beneficiarán de la alimentación con LM. Pese a estos beneficios, el grupo de PEG tienen actualmente unas cifras menores de prevalencia de LM que sus coetáneos. La introducción posterior de la alimentación complementaria se hará de manera similar a los nacidos a término, con las mismas pautas descritas para el lactante sano, pero considerando su 'edad corregida' ya que su estado madurativo y metabólico será más apropiado que si se considera la edad postnatal. De esta manera, el inicio de la alimentación complementaria en el caso de que el PEG sea RNMBP se retrasará según su 'edad corregida'.

Monitorización del crecimiento. Tampoco se conoce con certeza cual es el patrón ideal de crecimiento en los PEG y cómo monitorizarlo. El objetivo es alcanzar un crecimiento postnatal similar al intrauterino (15-20 g/kg/día). La existencia de crecimiento recuperador y su intensidad dependerá del ritmo de crecimiento previo intrauterino,

de la existencia de RCIU agudo que se compense rápidamente ante el aporte de nutrientes, de la edad gestacional (a menor edad, los periodos de crecimiento recuperador son más largos y el ritmo más lento) y del estado de salud (la aparición de morbilidad retrasa el crecimiento recuperador o incluso provoca retraso del crecimiento extrauterino añadido al intrauterino). Cuando sea posible, se recomienda que el crecimiento recuperador sea lentamente gradual, monitorizando que se traduce en un aumento consecuente de la longitud y de la masa magra (evitando el aumento excesivo de masa grasa). La mayoría de los nacidos PEG realizan su crecimiento recuperador completo durante los primeros dos años de vida y, a partir de esa edad, el retraso del crecimiento no recuperado es el que habitualmente predice el de etapas posteriores.

Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es una complicación de la prematuridad caracterizada por un patrón clínico y radiológico que refleja una alteración del pulmón tras un tiempo de vida extrauterina en el RN prematuro. Se entiende por displasia broncopulmonar la necesidad de oxígeno suplementario durante ≥ 28 días y una situación clínica a las 36 semanas de edad post-menstrual o en el momento del alta que define el estadio o gravedad. La displasia broncopulmonar sigue siendo la secuela más frecuente relacionada con los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y especialmente con aquellos con pesos extremadamente bajos y, debido a la mayor supervivencia de los prematuros, ha supuesto que más número de niños sean dados de alta con esta patología^{5,6}.

Durante su estancia hospitalaria, como la tasa metabólica y el consumo de energía están elevados, se les debe aportar más calorías mediante la administración de lípidos en lugar de hidratos de carbono con el objeto de disminuir el cociente respiratorio, reduciendo así la producción de CO_2 . Con frecuencia es necesaria la nutrición parenteral prolongada. Cuando se inicia la alimentación enteral, se suele administrar mediante sonda orogástrica o nasogástrica limitando la alimentación oral para evitar la fatiga⁷.

Estos niños al alta hospitalaria presentan diferentes grados de desnutrición originados por una disminución en el aporte debido a la restricción de líquidos y al aumento del trabajo respiratorio y, por otro lado, un aumento de los requerimientos. Hasta el 50% de los recién

nacidos muy bajo peso con DBP presentan al alta retraso de crecimiento, aunque se ha comprobado que una política de alimentación agresiva desde las primeras horas de vida, en este grupo de niños disminuye la gravedad y la incidencia de la DBP y mejora el estado nutricional al alta^{8,9}.

El objetivo post-alta será conseguir un desarrollo y una ganancia ponderal adecuados, que se debe monitorizar cuidadosamente, así como evitar las deficiencias de vitaminas y oligoelementos.

En el seguimiento básico de estos niños debe monitorizarse no solo el peso, sino también la longitud, perímetro cefálico, relación peso con longitud, la velocidad de la ganancia de peso y longitud y si es posible los pliegues cutáneos¹⁰.

En el recién nacido muy bajo peso hay un aumento en el gasto energético entre el 25% y el 40%, comparado con otros prematuros sin DBP. Hay que aportar mayor energía, pero el empleo sistemático de fórmulas hipercalóricas no debe realizarse, ya que es mucho mejor indicar un aporte individualizado, dependiendo de la situación pulmonar de cada niño.

La restricción de líquidos a esta edad ya no suele ser necesario. El aporte proteico supondrá entre el 9-12% de las calorías totales, al igual que en otros niños de su edad. Los hidratos de carbono serán aproximadamente el 50% de las calorías totales, que podría suplementarse con polímeros de glucosa si fuera conveniente. Los lípidos aportarán el 40-42% de las calorías totales^{1,10}.

Intestino corto/Insuficiencia intestinal

La enterocolitis necrotizante constituye la emergencia quirúrgica más frecuente en la unidades de cuidados intensivos neonatales. Durante su evolución pueden producirse complicaciones infecciosas locales o sistémicas, y a medio plazo pueden desarrollarse segmentos de estenosis intestinal en las áreas lesionadas. Las complicaciones a largo plazo dependen de la longitud de intestino resecaado (síndrome del intestino corto) y de la resección de la válvula ileocecal.

El síndrome del intestino corto es la causa más frecuente de insuficiencia intestinal en el niño y se define como la situación de malabsorción que se produce tras una resección extensa.

La dificultad de la nutrición está determinada por la reducción de la masa intestinal funcionante, por la pérdidas aumentadas de líquidos y micronutrientes y de la pérdida también de la barrera intestinal que

protege de las infecciones y paso de toxinas. El objetivo nutricional tras el alta será continuar con los aportes necesarios para suplir las pérdidas. Tras el periodo inicial en el que la nutrición parenteral será el tratamiento aconsejado, se debe intentar tan pronto como sea posible la alimentación por vía digestiva, de forma oral fraccionada. Si fuera necesario al alta seguir con nutrición parenteral deberán incluirse en programas específicos para mejorar su calidad de vida y evitar las infecciones.

Será necesario, como en todas las situaciones especiales, una valoración meticulosa de su estado nutricional y calcular el gasto energético y las posibles complicaciones infecciosas y el cálculo de las pérdidas.

El aporte calórico deberá cubrir las pérdidas por malabsorción, las proteínas supondrá entre el 12-15%, los hidratos de carbono sobre el 50% y 35% los lípidos. Como recomendaciones, si el aporte se hace por vía enteral, no deberá olvidarse incluir aminoácidos como la glutamina, fórmulas que contengan dextrinomaltosa, el uso de triglicéridos de cadena media por su mejor biodisponibilidad y ácidos grasos esenciales. Los requerimientos de vitaminas hidrosolubles y oligoelementos están aumentadas^{1,10}.

La leche humana es considerada como primera elección y no hay suficiente evidencia de que mejora la tolerancia si se utilizan preparados proteicos hidrolizados. Si no se dispone de leche materna usaremos entonces fórmulas proteicas ampliamente hidrolizadas, triglicéridos de cadena media y larga, complementados con PUFAs, dextrinomaltosa y pequeñas cantidades de lactosa^{11,12}.

El manejo del niño con síndrome de intestino corto es complejo y debe ser supervisado por un equipo multidisciplinar, ya que tiene alto riesgo de complicaciones médicas y quirúrgicas que debemos prevenir¹¹.

Insuficiencia renal

La enfermedad renal crónica comporta un deterioro progresivo de la función renal y determina un cuadro clínico por incapacidad de mantener la regulación corporal del agua, electrolitos y equilibrio ácido base.

La base de la nutrición en esos niños está centrada en conseguir un crecimiento adecuado, no empeorar la situación con ingresos elevados de proteínas, limitar la osteodistrofia renal y los efectos secundarios metabólicos de la propia enfermedad renal.

Las recomendaciones serán individualizadas ya que dependen de la evaluación nutricional y bioquímica del niño. Se aportará el 100% de los requerimientos energéticos estimados para la edad cronológica, procurando mantener equilibrio de calorías procedentes de hidratos de carbono y grasas insaturadas dentro de los rangos fisiológicos. La ingesta proteica será del 100-140% de las recomendaciones según el estadio de la enfermedad, las grasas entre el 30% del total de la energía ingerida (con un 10% de saturada), y los hidratos de carbono deben ser complejos. Se necesita aportar el 100% de los requerimientos de micronutrientes y vitaminas, pero en principio no deben administrarse preparados polivitamínicos^{10,13}.

Se deben elegir fórmulas con bajo contenido en fósforo y alto contenido en calcio, adecuados aportes de hierro y en caso de hipertensión arterial deben controlarse los aportes de sodio. Se debe realizar suplementación de vitamina D, ácido fólico, vitamina B12 y B6 para evitar hiperhomocistinemia^{1,10,13}.

Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas son las malformaciones congénitas más frecuentes. Cerca de la mitad tienen una cardiopatía clínicamente significativa y una tercera parte pueden precisar cirugía correctora en edades precoces, sobretudo en el periodo neonatal.

En estos niños la desnutrición es un factor importante que contribuye al incremento de la morbilidad quirúrgica, de las infecciones, del tiempo de estancia hospitalaria y disminución de la función miocárdica, por lo que debemos nutrirlo de la forma más adecuada. El aporte no debe aumentar el gasto cardiaco ni el esfuerzo respiratorio y sí que tiene que neutralizar los efectos metabólicos originados por la hipoxemia.

Se administrarán aportes hipercalóricos (1 kcal/ml) ya que el gasto energético basal está aumentado por la insuficiencia cardiaca y por el aumento del trabajo respiratorio. El aumento del aporte calórico se consigue añadiendo fortificante si está con leche materna o bien añadiendo a los preparados habituales o parcialmente hidrolizados módulos de hidratos de carbono, aumentando la concentración de dichas fórmulas si es preciso hacer restricción hídrica.

El aporte de proteínas será de 8-10% de las calorías totales, puede ser hidrolizada si no tiene buena tolerancia. Los hidratos de carbono serán el 60% de las calorías no proteicas y los lípidos el 40%, sin uso excesivo de triglicéridos de cadena media porque inhibe la oxidación

grasa y con contenido de ácidos grasos poli-insaturados de cadena muy larga^{1,10,14,15}.

Hay que evaluar la situación clínica, la composición corporal y el estado metabólico, determinando el pH y ácido láctico en cardiopatías cianógenas, junto con la determinación de triglicéridos, la densidad de la orina y cuerpos cetónicos en el caso de fracaso cardiaco derecho con hígado congestivo^{1,10,14,15}.

Si el niño se encuentra en situación de malnutrición moderada o grave, tiene dificultades para la ingesta o presenta hipertensión pulmonar grave, la nutrición debe ser lo más óptima posible. También debe cuidarse el aporte de nutrientes y el estado nutricional en la fase preparatoria o postquirúrgica en el caso de la intervención quirúrgica. Si la cardiopatía aumenta los requerimientos post-prandiales de oxígeno, parece importante la indicación de alimentación por sonda naoástrica.

Bibliografía

1. Nutrición en el niño con enfermedades crónicas. En: Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (3ª ed.). Ergon: Madrid; 2012. p. 799-826.
2. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2013; 162(3 Suppl): S81-9.
3. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000; 320: 967-971.
4. Biosca M, Rodríguez G, Ventura P, Samper MP, Labayen I, Collado MP, et al. Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutr Hosp*. 2011; 26: 971-6.
5. Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NIH Workshop summary: bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1723-9.
6. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. *An Pediatr*. 2013; 79: 262.e1-6.
7. Wang LY, Luo HJ, Hsieh WS, Hsu CH, Hsu HC, Chen PS, et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia and increased risk of feeding desaturation and growth delay in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 165-73.
8. Parad RB. Nutrición. En: Cloherty JP. Manual de Neonatología. 7ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 417-428.

9. Botet F, Figueras-Aloy J, Miracle-Echegoyen X, Rodríguez-Miguélez JM, Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X. Trends in survival among extremely-low-birth-weight infants (less than 1000 g) without significant bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 63.
10. Closa Monasterolo R. Alimentación del recién nacido prematuro o de bajo peso. En: Moro M, Málaga S, Madero L, eds. *Tratado de Pediatría*. 11ª ed. Madrid: Panamericana; 2014. p. 133-7.
11. Goulet O, Olieman J, Ksiazek J, Spolidoro J, Tibboe D, Köhler H, et al. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr.* 2013; 32: 162-71.
12. Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut.* 2002; 51: 748e54.
13. Ordoñez Álvarez FA, Mejía Gaviria N, Santos Rodríguez F. Enfermedad renal crónica. En: Moro M, Málaga S, Madero L, eds. *Tratado de Pediatría*. 11ª ed. Madrid: Panamericana; 2014. p. 2029-33.
14. Medoff-Cooper B, Naim M, Torowicz D, Mott A. Feeding, growth, and nutrition in children with congenitally malformed hearts. *Cardiol Young.* 2010; 20(Suppl 3): 149-53.
15. Natarajan G, Reddy Anne S, Aggarwal S. Enteral feeding of neonates with congenital heart disease. *Neonatology.* 2010; 98: 330-6.

M.P. Samper Villagrasa¹, G. Rodríguez Martínez^{1,2}

¹Área de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

²Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Introducción

El crecimiento extrauterino postnatal de los recién nacidos pretérmino es menor que el esperado para un feto de su misma edad gestacional. Este es el problema nutricional más frecuente en la mayoría de los prematuros y que ocasiona que al alta del hospital su peso se encuentre en muchos casos por debajo del percentil 10 del crecimiento esperado^{1,2}. La mayoría de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) son dados de alta del hospital antes de las 40 semanas postconcepcionales. Al alta, gran parte de estos niños no tienen un adecuado depósito de energía, proteínas, minerales y otros nutrientes. Estos déficits van a repercutir en el crecimiento durante las semanas siguientes y no será igual que si hubieran nacido a término.

La nutrición parenteral bajo las recomendaciones actuales y el avance precoz hacia la nutrición enteral, durante la hospitalización, permite en el RNMBP acumular energía y proteínas para mejorar su crecimiento postnatal, intentar asegurar una composición corporal lo más óptima posible y alcanzar su máximo potencial de neurodesarrollo.

Cuando el RNMBP está alimentado con lactancia materna deberá fortificarse, pero de manera individualizada para las necesidades, ya que la composición de la leche materna y los requerimientos nutricionales varían en cada niño. En el caso de no disponer de lactancia materna, la fórmula adaptada para prematuros proporcionará un crecimiento y desarrollo óptimos.

Hay muchas razones que justifican el déficit nutricional de los recién nacidos de muy bajo peso al alta: el retraso en la introducción de fortificantes a la leche materna, frecuentes interrupciones de la alimentación por intolerancias digestivas o sospecha de enterocolitis necrotizante, restricciones de líquidos, la propia morbilidad y patología asociada a la prematuridad y el consumo extra nutricional que ello supone, etc.

Los pretérmino son dados de alta con lactancia materna fortificada total o parcialmente, con fórmulas enriquecidas para prematuros o incluso fórmulas convencionales para recién nacidos término. El consenso general que no plantea ninguna duda es que, si es posible, el RNMBP debería ser alimentado al alta preferentemente con lactancia materna.

Es bien conocido los beneficios de la lactancia materna en los prematuros tras el alta ya que reduce el riesgo de otitis media, gastroenteritis inespecífica, infecciones graves respiratorias de vías bajas, dermatitis atópica, diabetes, síndrome de muerte súbita del lactante; patología que ocurre con mayor frecuencia en esta población³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda³ en los recién nacidos a término mantener la lactancia materna exclusiva hasta el sexto mes y, tras la introducción de la alimentación complementaria, puede continuarse hasta los 2 años. Sobre estas recomendaciones habría que considerar que, en el recién nacido pretérmino, los meses referidos deben adaptarse a su edad cronológica o corregida. La Academia Americana de Pediatría (AAP) indica que debe corregirse la edad hasta los 3 años, y la exclusividad o no de la lactancia materna y otros aspectos de la alimentación necesitarán ser ajustados individualmente según el crecimiento^{3,4}.

Se ha demostrado que si se aseguran durante el ingreso hospitalario aportes adecuados de proteína y de energía, solamente un 9% de los prematuros tendrán un peso al alta inferior al percentil 10². Sin embargo, es difícil ofrecer guías universales de alimentación para recién nacidos muy bajo peso tras el alta, debido a que el crecimiento y la situación nutricional es diferente para cada niño. En el caso de los micronutrientes, las recomendaciones y la evidencia científica sobre su aporte en relación con la mejora del estado nutricional y de la salud del RNMBP son aun escasas e inciertas. Se intenta una actitud continuista con las mismas pautas iniciadas durante el ingreso y con monitorización de la evolución nutricional en el seguimiento tras el alta.

Debido a que los RNMBP cada vez son dados de alta hospitalaria a edades más jóvenes y con menor peso, las metas nutricionales para este grupo consistirán en la promoción de la lactancia materna, minimizar el déficit de nutrientes, abordar con prontitud los déficits una vez identificados y evitar la aceleración del crecimiento postnatal respecto al normal para su edad postconcepcional.

¿Debe continuar el RNMBP con leche materna fortificada o con fórmula para prematuros enriquecida con micronutrientes tras el alta hospitalaria?

La leche humana debe enriquecerse con proteínas y minerales necesarios para un crecimiento óptimo del RNMBP, tanto durante su etapa de hospitalización como tras el alta hospitalaria en recién nacidos menores a las 32 semanas de gestación⁵.

La Sociedad Europea Pediátrica de Gastroenterología y Nutrición (ESPGHAN) es más explícita y recomienda suplementación de la leche materna tras el alta para los recién nacidos bajo peso⁶, manteniendo esta hasta la 40 semana de edad postconcepcional si el crecimiento es adecuado o incluso hasta la 52 semana en el caso necesario en los casos con menor potencial de crecimiento. Sin embargo muchos otros autores no son tan categóricos con estas recomendaciones realizadas por un comité de expertos.

McCormick y cols.⁷, revisada la información sobre la alimentación de los recién nacidos de muy bajo peso tras el alta hospitalaria con leche materna fortificada, sugieren que aumentan las tasas de crecimiento, pero los datos son limitados y se desconoce qué efecto podría tener esta medida a largo plazo. Además es importante determinar si las madres serían capaces de soportar las dificultades técnicas que esto supondría, al tener que extraerse la leche para fortificarla, y si no podría interferir la fortificación en el mantenimiento de la lactancia materna. Se precisan más estudios para su confirmación.

Zachariassen y cols.⁸ comprobaron en una cohorte de pretérminos menores de 32 semanas a los que se alimentaron con leche materna fortificada a un grupo, a otro con fórmula enriquecida y, a un tercer grupo, con leche materna sin fortificar, que los RNMBP alimentados con fórmula para prematuros enriquecida tenían mayor ganancia de peso y longitud hasta el sexto mes de edad corregida, pero a los 12 meses de edad corregida no encontraron diferencias significativas en dichos parámetros. Estos autores concluyen que el mayor crecimiento solo se observa durante el tiempo que dura la administración de esta suplementación.

Oconnor y cols.³ en su estudio, en el que fortifican la leche materna hasta las 12 semanas tras el alta, tampoco encuentra diferencias en el crecimiento de los recién nacidos muy bajo peso durante el periodo en que reciben lactancia materna con fortificante. La duración de la lactancia materna no parece que se modifique con el uso de

fortificantes y tampoco origina complicaciones en la alimentación como regurgitaciones⁸.

Zachariassen y cols.⁸ coinciden con Hall⁹, en que los niveles en sangre de fósforo y urea son más elevados en aquellos pretérminos alimentados con fórmulas de prematuros enriquecidas, por lo tanto, quizás se deba intervenir de otra forma en la nutrición de estos niños, en los que además no se logra un aumento de peso significativo respecto a otras opciones de alimentación.

En la revisión sistemática realizada por Young y cols.¹⁰ de las publicaciones sobre los posibles beneficios de ofrecer a los recién nacidos de muy bajo peso fórmulas enriquecidas tras el alta hospitalaria, para facilitar la recuperación del crecimiento y un mejor desarrollo neurológico posterior, no existe evidencia suficiente para indicar dicha suplementación, aunque parece que pudiera mejorar el crecimiento hasta los 18 meses de edad corregida.

Embleton y cols.¹¹ en una revisión sobre la influencia de fortificantes añadidos a la leche materna tras el alta en recién nacidos prematuros, no encuentran evidencia sobre la influencia en el crecimiento durante el periodo de suplementación y tampoco hay estudios de su efecto a largo plazo. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en su desarrollo neurocognitivo posterior.

Cooke y cols.¹² han comprobado que los recién nacidos pretérmino que han recibido fórmulas enriquecidas en nutrientes no desarrollan depósito de grasa central característica que se asocia con síndrome metabólico a largo plazo.

La fortificación de la leche materna y las fórmulas enriquecidas para prematuros al alta hospitalaria es una estrategia efectiva como tratamiento temprano para aquellos niños con un déficit de nutrientes y crecimiento deficiente, pero debe suspenderse tan pronto como sea posible, para evitar la sobrealimentación con los riesgos que supone a largo plazo¹.

¿Los grandes prematuros necesitan suplementación de micronutrientes tras el alta hospitalaria?

Se ha prestado mucha atención a los macronutrientes y menos a los micronutrientes, siendo importantes sobretodo el hierro y las vitaminas, aunque no está bien definidos cuales son los requerimientos.

La suplementación en vitamina D juega un papel importante en el metabolismo mineral óseo para prevenir el raquitismo, puesto que

los recién nacidos muy bajo peso tienen elevado riesgo de padecerlo. Estos niños tienen inadecuados niveles de vitamina D y elevados requerimientos por el rápido crecimiento de masa ósea³. Es bien conocido la necesidad de suplementar vitamina D a aquellos niños que reciben lactancia materna hasta el año de edad¹³.

Aimone y cols.¹⁴ sí han comprobado mayor mineralización ósea hasta los 12 meses de edad corregida en los niños alimentados con leche materna fortificada durante 12 semanas después del alta.

La suplementación con hierro también es necesaria debido la rápida velocidad de crecimiento de estos prematuros asociado a la rápida expansión del volumen celular de los hematíes y las extracciones frecuentes. La consecuencia de la deficiencia de hierro además de la anemia puede tener repercusión en el desarrollo cerebral y neurocognitivo a largo plazo^{3,15}.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda administrar a los recién nacidos muy bajo peso hierro 2 mg/kg/día, desde el mes de vida postnatal hasta los 12 meses, la Sociedad Canadiense de Pediatría 3-4 mg/kg/día en los prematuros < 1.000 g y 2-3 mg/kg/día en los > 1.000 g hasta las 6-8 semanas y continuar hasta los 12 meses de edad corregida. La Sociedad Europea Pediátrica de Gastroenterología y Nutrición (ESPGHAN) recomienda 2-3 mg/kg/día comenzando a las 2-6 semanas y continuando hasta los 6-12 meses de edad corregida. Los bebés que han recibido múltiples transfusiones no requieren dichos suplementos^{1,3}.

Se estima que el requerimiento de magnesio (Mg) en prematuros es similar al de lactantes a término. En el período post-alta, la recomendación de Mg está basada en el contenido de Mg de la leche humana, que se acepta es adecuado para lactantes prematuros¹⁵.

Respecto a los oligoelementos (zinc, cobre, selenio, manganeso, cromo, molibdeno y yodo) no ha sido completamente demostrado el beneficio de esta suplementación sobre el crecimiento¹⁵.

Durante el período de crecimiento estable y post-alta, si el niño recibe lactancia materna exclusiva, parece que existe la necesidad de suplementación de yodo para lograr la ingesta recomendada. Ni los fortificadores de la leche materna, ni los preparados polivitamínicos comerciales contienen yodo, sin embargo no hay estudios que indiquen la necesidad evidente de suplementación o la repercusión de la no suplementación sobre la salud del niño.

Los resultados de los estudios diseñados para determinar el efecto de la suplementación con retinol sobre la incidencia y evolución de la displasia broncopulmonar (DBP) no han sido concluyentes, por lo cual no puede establecerse una recomendación de dosis mayores en todos los pacientes con riesgo de desarrollarla.

En el período postalta, no se recomiendan suplementos de Vitamina E en niños amamantados, y la recomendación de enriquecimiento en las fórmulas depende del contenido en PUFA y de Fe de la misma.

En cuanto a las vitaminas hidrosolubles, existe poca información disponible que permita establecer recomendaciones específicas.

¿Cuál es el método de suplementación y cuánto tiempo?

En aquellos recién nacidos de muy bajo peso que pesan menos de lo esperado para su edad postconcepcional podrían beneficiarse de la fortificación de la lactancia materna hasta las 40 o incluso 52 semanas de edad postconcepcional⁶.

El método mejor y la duración de esta suplementación es desconocido, por el momento⁸. Definir cuál es el mejor método de alimentación y de crecimiento ideal tras el alta requiere más investigaciones.

En este grupo de niños es recomendado una monitorización frecuente de su crecimiento (peso, longitud y perímetro cefálico) tras el alta, durante todo el tiempo que tienen alimentación enriquecida, comparando con las gráficas apropiadas⁸. La valoración en las gráficas debe hacerse con edad corregida hasta al menos los 2 años de edad³.

Puntos prácticos

- Las madres deberían dar lactancia materna exclusiva a sus hijos hasta los seis meses de vida y que posteriormente sea un importante componente de la dieta hasta los dos años de edad. Se debe aportar a las madres el apoyo necesario para su mantenimiento.
- Los recién nacidos prematuros tienen alto riesgo de déficit nutricional durante las primeras fases tras el alta hospitalaria.
- El crecimiento posterior al alta en los prematuros debería ser monitorizado cuidadosamente.
- Los recién nacidos prematuros que están alimentados con leche materna y no crecen de forma adecuada podrían beneficiarse de la fortificación de la lactancia en alguna medida.

- Los recién nacidos pretérmino alimentados con lactancia materna precisan de suplementos de vitamina D y hierro hasta el año de edad corregida.
- La alimentación complementaria debería introducirse no más tarde de los 6 meses de edad corregida ya que el contenido de nutrientes es más denso y rico.

Investigaciones futuras

- Conocer qué momento es el adecuado para que se produzca la recuperación del crecimiento en relación a su mejor desarrollo a largo plazo.
- Analizar cuál puede ser el impacto de fortificación o suplementación después del alta hospitalaria para un mejor neurodesarrollo posterior.
- Educar a las familias ya antes del alta, para una mejor adherencia a las recomendaciones nutricionales que se les da para su casa tras el alta hospitalaria.

Bibliografía

1. Lapillonne A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr*. 2013; 162(3 Suppl): S90-100.
2. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53: 536-42.
3. O'Connor DL, Unger S. Post-discharge nutrition of the breastfed preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 May 21. [En prensa]
4. World Health Organization. Infant feeding recommendation. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/en/index.html.
5. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G. Randomized trial of nutrient enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics*. 2001; 108: 703-11.
6. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42: 596-603.
7. McCormick FM1, Henderson G, Fahey T, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (7): CD004866.

8. Zachariassen G, Faerk J, Grytter C, Esberg BH, Hjelmborg J, Mortensen S et al. Nutrient enrichment of mother's milk and growth of very preterm infants after hospital discharge. *Pediatrics*. 2011; 127: e995-e1003.
9. Hall RT. Nutritional follow-up of the breast-feeding premature infant after hospital discharge. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48: 453- 460.
10. Young L1, Morgan J, McCormick FM, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 14: 3: CD004696.
11. Embleton YL, Mc Cormick FM, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2: CD004866.
12. Cooke RJ, Griffin IJ, McCormick K. Adiposity is not altered in preterm infants fed with a nutrient-enriched formula after hospital discharge. *Pediatr Res*. 2010; 67: 660-4.
13. Bhatia J, Griffin I, Anderson D, Kler N, Domellöf M. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant. *J Pediatr*. 2013 Mar; 162(3 Suppl): S48-55.
14. Aimone A, Rovet J, Ward W, et al. Growth and body composition of human milk-fed pre-mature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up. *J Pediatr Gas-troenterol Nutr*. 2009; 49: 456-66.
15. Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr* 2013; 162(3 Suppl): S72-S80.

Metabolismo fosfo-cálcico en el periodo neonatal. Osteopenia del prematuro

6

F. Contreras Chova, A.E. Jerez Calero, J. Uberos Fernández,
E. Narbona López

U.G.C. Pediatría. HU San Cecilio. Granada.

Introducción

Además del papel estructural que en la formación y mantenimiento del tejido óseo tienen el calcio, fósforo y magnesio, estos minerales juegan un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos intra/extracelulares. Ya desde el período de desarrollo fetal se produce un complejo sistema de regulación mineral destinada tanto al favorecimiento de la formación de tejido óseo como al mantenimiento de niveles estables de calcio extracelular, para lo que juega un papel clave la unidad fetoplacentaria. En este período, a la regulación propia de la PTH y otras hormonas calciotrópicas se une la acción de otros péptidos hormonales, como el PTHrP (péptido relacionado a la hormona paratiroidea) que tiene entre otras misiones fundamentales el estímulo tanto de la síntesis de calcitriol como de la absorción intestinal de calcio por parte de la madre, fuente primordial de calcio y fósforo del feto. El acúmulo fundamental de calcio total se realiza en el tercer trimestre de gestación, sobre todo mediante la acreción de aquél al esqueleto en formación. Al nacimiento, un recién nacido posee aproximadamente 20-30 gramos de calcio y 16 gramos de fósforo, de los que la mayoría (98% y 80%, respectivamente) están depositados en el hueso. En la circulación, en circunstancias normales la cantidad de calcio y magnesio es menor del 1% del contenido total del organismo. El calcio es un mineral fundamental en el organismo por dos razones fundamentales: a la ya citada misión de formación de sales de calcio (fundamentalmente hidroxapatita) para conformar la integridad estructural ósea, se añade el papel vital que el ión calcio (Ca^{++}) no unido al hueso, presente tanto en el líquido celular como en el extracelular, juega en diversos procesos bioquímicos, entre ellos la comunicación celular, la contracción muscular o la coagulación sanguínea.

Homeostasis del calcio y el fósforo

Existen tres formas de calcio en suero: el calcio iónico, que constituye el 50% del calcio no unido a tejido óseo, el unido a proteínas (40%) y el calcio unido a complejos aniónicos, como el fosfato o el citrato. De todas ellas, es el calcio ionizado la fracción soluble y biológicamente activa. Existe una compleja interacción y equilibrio entre el calcio ionizado y el unido a proteínas, que puede sufrir cambios en función de las variaciones del pH. Así, la acidosis disminuye la unión a proteínas, aumentando la fracción ionizada en el plasma. Por contra, la alcalosis aumenta la unión a proteínas disminuyendo la fracción ionizada plasmática.

La regulación principal de la homeostasis del ión calcio plasmático, y de manera secundaria del fósforo, se determina gracias a un complejo sistema que de forma general comprende la absorción intestinal, la excreción renal y la regulación hormonal de ambos procesos, mediada por la actividad de:

- Hormona paratiroidea (PTH), cuya misión es provocar el aumento del nivel sérico de calcio, manteniendo constante o disminuyendo el nivel de fósforo. Actúa a tres niveles: provoca la movilización de calcio y fósforo del tejido óseo, aumenta la reabsorción renal de calcio, disminuyendo la reabsorción de fósforo y aumenta la síntesis renal de 1,25(OH)₂D, es decir, la forma biológicamente activa de vitamina D

- Vitamina D (1,25(OH)₂D₃): Su principal función es aumentar la absorción intestinal de calcio y fosfato, así como movilizar ambos compuestos a partir del hueso.
- Calcitonina, de efecto hipocalcemiante mediante la inhibición de la actividad osteoclástica y aumentando la excreción urinaria de calcio.
- Receptor-sensor extracelular de calcio (siglas inglesas CaSR), con función reguladora de la secreción de PTH y de la reabsorción renal de calcio.

El calcio total en sangre de cordón alcanza valores de 12 mg/dl. En las primeras 24-48 horas de vida extrauterina estos valores disminuyen hasta alcanzar un mínimo de 7,5-8,5 mg/dl, para su posterior estabilización durante la primera semana de vida. Existe correlación entre los niveles de calcio y la edad gestacional.

Hipocalcemia neonatal

Se denomina hipocalcemia a la concentración de calcio sérico total menor de 8 mg/dl en el recién nacido a término y menor de 7

TABLA 1. Efectos de vitamina D, PTH y calcitonina.

Hormona	Efecto en niveles plasmáticos (Ca y P)	Acción a nivel renal	Acción a nivel óseo	Acción en tubo digestivo
Vitamina D	↑ Ca ↑ P	Aumenta reabsorción de calcio	Aumenta la movilización del calcio óseo	Aumenta absorción digestiva de calcio y fósforo
PTH	↑ Ca ↓ o = P	Aumenta reabsorción de calcio Aumenta excreción urinaria fosfato	Aumenta la movilización del calcio óseo	Favorece la absorción intestinal de calcio
Calcitonina	↓ Ca y P	Aumenta excreción urinaria de calcio y fósforo	Inhibición liberación calcio óseo	Disminuye la absorción intestinal de calcio y fósforo

mg/dl en el prematuro. Si los valores de calcio se dan en función del calcio iónico, se considera hipocalcemia cuando éstos son inferiores a 4 mg/dl. En situación de normalidad en el equilibrio ácido-base y en niveles de albúmina sérica, la concentración de calcio total y los niveles de calcio iónico están linealmente correlacionados, con lo que la medición de calcio sérico total puede ser útil como cribado. Sin embargo, en pacientes con alteraciones del pH y/o del nivel plasmático de proteínas sería preferible la medición directa del calcio iónico.

Se trata de un trastorno metabólico mucho más frecuente en el período neonatal que en cualquier otro momento de la vida del niño, siendo una causa común de convulsiones neonatales. En ella se ven envueltos diferentes factores favorecedores, entre los que destacan:

1. Prematuridad y bajo peso al nacer: Los valores de calcio sérico se relacionan directamente con la edad gestacional, por lo que los lactantes más inmaduros tienen una mayor probabilidad de padecer hipocalcemia. Se trata también de un proceso más frecuente en niños con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU),

TABLA 2. Causas de hipocalcemia neonatal.

De inicio precoz	De inicio tardío
<ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad • Retraso del crecimiento intrauterino • Hipomagnesemia • Hiperbilirrubinemia • Estrés perinatal, asfixia • Diabetes materna insulín-dependiente • Hiperparatiroidismo materno (hipoparatiroidismo transitorio neonatal) • Toxemia • Anticonvulsivantes maternos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperfosfatemia (ej. insuf. renal) • Hipoparatiroidismo • Hiperparatiroidismo materno • Malabsorción intestinal de calcio • Déficit de vitamina D • Diuréticos (furosemida) • Alcalosis • Hipomagnesemia • Otras causas (transfusiones de sangre citratada, fototerapia)

con independencia de la edad gestacional del recién nacido. En este sentido, cabe señalar la importancia de una ingesta suficiente de calcio y vitamina D por parte de la madre durante el embarazo, ya que el déficit de vitamina D materna se ha asociado además de con hipocalcemia neonatal, con osteopenia, hipoplasia del esmalte dentario, retraso del crecimiento durante el primer año y raquitismo neonatal. Recientes estudios muestran incluso asociación entre niveles bajos de 25(OH)-Vit D en cordón umbilical y mayor riesgo de sepsis de inicio precoz en el período neonatal, así como desarrollo de asma y otras manifestaciones de alergia en la infancia

2. Ingesta insuficiente de leche durante los primeros días de vida, motivada habitualmente por la falta de volumen lácteo materno suficiente.

Se distinguen, desde un punto de vista cronológico, dos tipos fundamentales (Tabla 2):

Hipocalcemia de comienzo precoz

Durante las primeras 72 horas de vida.

Etiología:

- Prematuridad, ya comentada anteriormente, es la causa fundamental, se da sobre todo en pacientes de muy bajo peso al nacer, con distrés respiratorio o que hayan recibido aportes intravenosos

de bicarbonato sódico (p.ej. tras corrección de acidosis metabólica y durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar), por ascenso brusco del PH.

- Hijos de madre diabética, fundamentalmente aquéllos cuyas madres han estado mal controladas durante la gestación.
- Asfixia perinatal, en la que el daño renal, la acidosis derivada o la desregulación tanto de la secreción de PTH como de la sensibilidad a la misma originan hipocalcemia e hiperfosfatemia
- Hiperparatiroidismo materno, que origina un hipoparatiroidismo transitorio en el neonato.

Hipocalcemia de comienzo tardío

Menos común que la anterior, ocurre más frecuente en los primeros 5-10 días de vida, habiéndose descrito excepcionalmente casos de manifestaciones clínicas que se han retrasado incluso varias semanas de vida extrauterina. En el pasado muy relacionada con la alimentación a base de leche de vaca entera en el período neonatal, en la actualidad son otros los desencadenantes, describiéndose la etiología principal en la tabla I, siendo el hipoparatiroidismo, con sus diversas causas, la razón más frecuente.

Manifestaciones clínicas

Habitualmente muy inespecífica en el período neonatal, sus potenciales complicaciones graves, como las convulsiones, el laringoespasmó o las arritmias cardíacas hacen que esta entidad deba ser tenida en cuenta y buscada habitualmente en todo neonato susceptible de padecerla, sobre todo prematuros y RCIU. En general, la hipocalcemia leve y/o la de comienzo precoz suele cursar de manera asintomática, en tanto que la de inicio tardío suele debutar con convulsiones.

Entre la clínica sugerente de hipocalcemia destacan: agitación, temblores y convulsiones, aumento del tono muscular extensor, estridor. La tetania o el espasmo carpopedal, más frecuentes en otras edades, son excepcionales en el neonato. Hay que recordar que la clínica puede ser más o menos significativa dependiendo de la severidad y de la cronicidad de los niveles de calcio.

Diagnóstico

Mediante la determinación del calcio total y/o calcio iónico, con los valores anteriormente citados. En la hipocalcemia tardía deben

monitorizarse también los niveles de fósforo, magnesio y creatinina, así como la determinación de la calciuria y otras exploraciones complementarias (ECG, radiografía de tórax, determinación de PTH, gasometría, etc) según la sospecha etiológica.

Es fundamental, como ya se ha reseñado con anterioridad, la monitorización de los niveles de calcio de manera periódica, tanto de forma preventiva como para evaluar la eficacia del tratamiento una vez que esta patología se haya instaurado.

Tratamiento

En recién nacidos a término, asintomáticos y con hipocalcemia de comienzo precoz, niveles de calcio total superiores a 6,5-7 mg/dl pueden ser bien tolerados, requiriendo solamente monitorización y seguimiento estrechos. Si el nivel sérico de calcio total desciende por debajo de 6,5 mg/dl, se iniciará una perfusión continua de calcio (habitualmente 5 ml/kg/día de gluconato cálcico al 10%), estableciendo como objetivo la consecución de unos niveles de 7-8 mg/dl de calcio total. En el recién nacido asintomático, con riesgo de hipocalcemia, puede considerarse la adición de calcio vía oral (4-8 ml/kg/día), disuelto en la toma de biberón, con posterior reducción de la dosis en 5-7 días.

En el tratamiento de las crisis hipocalcémicas con convulsiones, apnea y/o tetania se debe administrar 100-200 mg/kg de gluconato cálcico al 10% (1-2 ml/kg) i.v. en 10-30 minutos, monitorizando la frecuencia cardíaca. Si no hay respuesta positiva puede repetirse la dosis a los 10 minutos. Si hay respuesta positiva, pasar a tratamiento de mantenimiento. La perfusión debe ser lenta, diluida en líquidos compatibles (suero glucosado al 5%, al 10% y SSF 0,9%). Administrar bajo monitorización de la frecuencia cardíaca, PA y ECG. Si la respuesta a estas medidas fuese insuficiente, debe sospecharse una alteración añadida de los valores de magnesio, que deberá a su vez ser corregida. Detener la infusión si la frecuencia cardíaca desciende por debajo de 100 lpm.

Entre los riesgos del tratamiento con calcio intravenoso figuran las arritmias (más frecuentes cuando se administra en bolo o directamente al corazón a través de un catéter incorrectamente situado), la necrosis grasa subcutánea y la calcificación extraósea en caso de extravasación. No se puede administrar por vía intramuscular. Es preferible su infusión a través de una vía central. Las soluciones in-

TABLA 3. Etiología de la hipercalcemia neonatal.

1. Iatrogénica (la más frecuente)
2. Hipervitaminosis A/D
3. Hipotiroidismo
4. Hiperparatiroidismo congénito
5. Diuréticos tiazídicos
6. Necrosis grasa subcutánea
7. Hipercalcemia materna
8. Hipofosfatemia
9. Sd Williams
10. Rabdomiolisis, en su fase de recuperación
11. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
12. Hipofosfatasa severa infantil
13. Nefroma mesoblástico congénito
14. ECMO

travenosas que contienen calcio son incompatibles con el bicarbonato sódico, por el riesgo de precipitación de éste.

Hipercalcemia neonatal

Menos frecuente que la hipocalcemia, se presenta cuando los niveles de calcio sérico total son mayores de 11 mg/dl (calcio iónico > 5,4 mg/dl). En la edad pediátrica, la hipercalcemia habitualmente se clasifica como leve (< 12 mg/dl), moderada o grave (> 15 mg/dl). La clínica más grave se habitualmente cuando los valores se sitúan por encima de 14 mg/dl. Cabe señalar que es la concentración de calcio iónico y no la concentración total de calcio sérico la que resulta fisiológicamente significativa.

Las causas de hipercalcemia durante el período neonatal son múltiples (Tabla 3), interviniendo en la fisiopatología del proceso diversos factores, como la desregulación del equilibrio entre el calcio presente en sangre y el almacenado en tejido óseo, y el captado a través del intestino o mediante la reabsorción renal.

Manifestaciones clínicas

Las formas leves o moderadas pueden cursar, al igual que en la hipocalcemia, de manera asintomática. La hipercalcemia también presenta síntomas bastante inespecíficos aunque potencialmente graves. Entre ellos destacan la disminución de la ingesta, vómitos,

irritabilidad y fallo de medro. Si las cifras de calcio son muy elevadas se pueden acompañar de arritmias ventriculares, hipotonía, encefalopatía, convulsiones, hipertensión arterial o distrés respiratorio.

Diagnóstico

Debe descartarse este trastorno siempre que en la historia clínica haya elementos predisponentes, como alteraciones del metabolismo fosfocálcico de la madre, alteraciones paratiroides o ingesta excesiva de vitamina A y D por parte de la madre durante el período de gestación. Ya a la cabecera del paciente, determinados hallazgos pueden hacernos sospechar un trastorno por hipercalcemia concomitante, como el bajo peso, la cara de elfo y el soplo cardíaco presentes en el síndrome de Williams, lesiones rojo-azuladas induradas típicas de la necrosis grasa subcutánea, etc.

Además de la determinación de calcio sérico, y si es posible, del calcio iónico, otros parámetros a estudiar deben ser los niveles de PTH, fósforo, fosfatasa alcalina y vitamina D, así como la excreción urinaria de calcio, fósforo y la relación calcio/creatinina.

Mediante la determinación de los niveles de PTH podremos establecer ciertas orientaciones etiológicas:

- Niveles bajos de PTH: Bien por excesivo aporte de calcio, bien por aumento de la absorción intestinal o de la liberación ósea. Acontece en la hipervitaminosis D, la hipercalcemia idiopática, la acidosis tubular renal distal, el síndrome de Williams o la necrosis grasa subcutánea, entre otros.
- Niveles de PTH aumentados: Presente en el hiperparatiroidismo primario grave neonatal, causado por mutaciones que alteran el gen del receptor extracelular de calcio.
- Niveles de PTH normales: si se acompañan de disminución de la excreción urinaria de calcio pueden ser hallazgos secundarios a la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Tratamiento

En formas leves y asintomáticas, así como en formas crónicas puede bastar con la disminución de aportes de calcio y la monitorización cuidadosa de sus niveles séricos.

En formas graves, con niveles de calcio > 14 mg/dl o sintomáticas, el tratamiento debe adquirir carácter de urgencia médica por sus potencialmente letales complicaciones. Debe reexpandirse con

suero fisiológico (10-20 ml/kg en 15-30 minutos), para posteriormente mantener un estado de hiperhidratación del recién nacido (de dos a tres veces las necesidades basales). La administración de furosemida, mediante el aumento de la calciuria, contribuirá a disminuir los niveles de calcio, pudiendo administrarse cada 4-6 horas, si es preciso. La diuresis requerirá incrementar los aportes de magnesio, para evitar la posible depleción de sus niveles. En caso de hipofosfatemia severa ($< 1,5$ mg/dl) se puede aportar fosfato inorgánico, por vía oral (de elección) o parenteral.

Otras alternativas terapéuticas incluyen al aporte de glucocorticoides, en caso de hipervitaminosis A/D y en la necrosis grasa subcutánea. Su acción principal se ejerce sobre la absorción intestinal de calcio. La calcitonina, útil en hipercalcemias refractarias, no es de uso habitual en neonatos.

Hipofosforemia neonatal

Se define por la medición de niveles plasmáticos de fósforo inferiores a 2,5 mg/dl

Etiología

- Redistribución por paso de fosfatos al interior celular: aumento de secreción de insulina, alcalosis, después de la administración de corticosteroides.
- Disminución de la absorción intestinal: malabsorción intestinal, fármacos (antiácidos).
- Disminución de aportes, pérdidas digestivas (vómitos, diarrea).
- Aumento de pérdidas renales (hiperfosfaturia): hiperparatiroidismo, expansión de volumen déficit o resistencia a la acción de vitamina D, etc.

Clínica

En la gran mayoría de casos la hipofosfatemia es de intensidad leve moderada y no origina manifestaciones clínicas. Los síntomas suelen ser bastante inespecíficos y fundamentalmente debidos al déficit ocasionado de ATP y la hipoxia tisular por disminución del 2,3 DPG intraeritrocitario: debilidad muscular incluida parálisis, alteraciones neurológicas (coma, convulsiones), cardíacas (por bajo gasto) y especialmente frecuentes hematológicas (hemólisis, alteración de la función plaquetaria y leucocitaria).

Tratamiento

Corrección de la causa subyacente y normalización de los niveles de calcio. Valores de fósforo por encima de 2 mg/dl, salvo que produzcan sintomatología, pueden tratarse por vía oral.

El fósforo, en su mayor parte, se trata de un ión intracelular, por lo que hay que interpretar con precaución sus niveles séricos. Durante el tratamiento en perfusión intravenosa lenta y diluida es necesaria una estrecha monitorización plasmática de los niveles de fósforo y calcio. Dicha vía se reserva para valores inferiores a 2 mg/dl y/o sintomatología asociada. Existe consenso para el tratamiento intravenoso con valores por debajo de 1 mg/dl. Efectos secundarios: hipotensión, hipocalcemia, hiperkaliemia, deshidratación por diuresis osmótica y calcificaciones metastásicas.

En pacientes hipercalcémicos (> 12 mg/dl) se debe contraindicar la administración de fosfatos salvo en hipofosfatemias graves debido a la posibilidad de producir calcificaciones extraesqueléticas.

Hiperfosforemia neonatal

Niveles de fósforo > 7,1 mg/dl.

Etiología

En general, las causas de hiperfosforemia pueden englobarse en tres grupos fundamentales: disminución de la excreción de fosfato urinario, redistribución del fosfato y administración exógena del mismo.

- Descenso en la eliminación del fósforo: insuficiencia renal, hipoparatiroidismo.
- Administración exógena, enemas, empleo de fármacos citotóxicos, ingesta excesiva de vitamina D.
- Liberación de fosfatos al espacio extracelular: rabdomiolisis, lisis tumoral, sepsis, hemólisis, hepatitis fulminante, acidosis, hipotermia, hipotermia maligna.
- Hipofosfatasa (displasia ósea autosómica recesiva).

Clínica

Los síntomas son debidos a la hipocalcemia acompañante y a la calcificación ectópica de los tejidos blandos (vasos, córnea, piel, riñones etc.). La calcificación metastásica ocurre cuando el producto calcio y fósforo oscila entre 60-75.

Tratamiento

Etiológico y corrección del calcio.

En pacientes con aumento de liberación de fosfatos al espacio extracelular: reexpansión con suero fisiológico 4-8 ml/kg/hora y furosemida 1-2 mg/kg/dosis.

La hiperfosforemia puede precisar la suspensión del aporte de fósforo (en alimentación enteral nutrir al lactante con leche materna o fórmula baja en fósforo) y el uso de calcio oral para reducir su absorción intestinal. No debe utilizarse el hidróxido de aluminio por su neurotoxicidad. Se deberá corregir el déficit de Vitamina D si está presente.

Enfermedad ósea metabólica del prematuro

La enfermedad ósea metabólica del prematuro (EOMP) hace referencia a la osteopatía crónica que padecen estos neonatos (generalmente de peso inferior a 1.500 g) debido a una inadecuada asimilación del calcio que da lugar a trastornos en el proceso de formación de tejido óseo, y alteraciones de los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y vitamina D. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento: puede afectar aproximadamente a 1 de cada 5 prematuros de peso inferior a 1.500 g y a algo más de la mitad de los menores de 1.000 g, en función del tipo de alimentación recibida y patologías concomitantes como se verá con posterioridad.

Etiopatogenia y clínica

Se caracteriza por una reducción en el contenido mineral óseo (CMO) causada por varios factores nutricionales y biomecánicos. Entre los principales factores relacionados con el desarrollo de EOMP destacan: suministros inadecuados de nutrientes (por ejemplo prematuros alimentados con leche materna no fortificada o con fórmulas lácteas no adecuadamente suplementadas con vitamina D, calcio y fósforo), períodos prolongados de nutrición parenteral total, cirugía (enterocolitis necrosante), infecciones de repetición, inmovilización prolongada, ingesta de algunos medicamentos (furosemida, corticoides postnatales. Ocurre generalmente a partir de la cuatro semanas de vida, presentándose desde formas asintomáticas en los casos leves, hasta el clásico raquitismo, favorecedor de múltiples fracturas y otras alteraciones muy variadas, cuando la desmineralización es grave (reducción del CMO de 20-40%).

Diagnóstico

En todos los recién nacidos de muy bajo peso deberán hacerse determinaciones bioquímicas específicas a partir del mes de vida. Ninguna de ellas puede, aisladamente considerarse como marcador de EOMP, aunque la más ampliamente aceptada es la elevación de la fosfatasa alcalina sérica. No obstante, existe gran variabilidad en la literatura científica a la hora de establecer el punto de corte a partir del cual establecer el diagnóstico de sospecha de osteopenia, aunque cifras de FA mayores de 500 UI/L a las tres semanas postnatales, tienen alta sensibilidad y especificidad.

Otros hallazgos bioquímicos frecuentes, aunque inespecíficos son: hipofosfatemia, hiperfosfaturia, calcemia normal o levemente descendida, hipercalciuria y déficit de vitamina D.

La prueba diagnóstica definitiva que cuantifica la pérdida del CMO es la densitometría, realizada generalmente por absorciometría de rayos X de doble energía, que mide el contenido óseo de calcio, expresándolo en gramos de hidroxapatita por centímetro cuadrado. El hueso trabecular es el de elección, por lo que frecuentemente se realizan mediciones en la columna lumbar.

Prevención

La disminución de la incidencia de la EOMP solo será posible si se establecen una serie de medidas preventivas, sobre las que existe el máximo consenso científico.

A nivel prenatal

Mediante el adecuado aporte nutricional a las mujeres embarazadas durante la gestación y medidas encaminadas a evitar la prematuridad, el retraso de crecimiento intrauterino y la asfisia perinatal.

A nivel postnatal

- Uso restringido de corticoterapia sistémica; en caso de uso, con ciclos inferiores a 5 días.
- Prevención de enterocolitis necrosante, pero a la vez, instauración lo más rápido posible de una nutrición enteral completa (con retirada precoz de nutrición parenteral).
- Utilización juiciosa de diuréticos de asa, como la furosemida. En caso de ser necesarios, cambiar lo antes posible por tiacidas (hidroclorotiazida).

- Control bioquímico seriado en pacientes de riesgo (por ejemplo, a las 3 semanas de vida y posteriormente cada 15-20 días hasta estabilización).
- Fortificación de leche materna en pretérminos, ya que la leche materna tiene baja concentración de calcio y fósforo, aunque una elevada biodisponibilidad.
- Alimentación mediante fórmulas lácteas especiales para prematuros, con mayor contenido en calcio, fósforo y vitamina D.
- Prevención de complicaciones, como las fracturas, con adecuada y cuidadosa manipulación de los neonatos de riesgo.

Tratamiento

Aunque la EOMP es una enfermedad autolimitada en el tiempo, la recuperación del CMO puede durar hasta 2 años. Algunos estudios evidencian incluso retrasos de crecimiento postnatal a los 8-12 años de edad. Por tanto, si fracasa la prevención, se estará favoreciendo la presencia de fracturas, dolicocefalia y retrasos en la velocidad de crecimiento, además de otros efectos a largo plazo, como la osteopenia en edad adulta.

Por tanto todo aquel prematuro con diagnóstico de EOMP al alta o durante la hospitalización (fosfatasa alcalina > 500 UI/L) o baja densidad mineral ósea, deberá ser tratado y reevaluado periódicamente.

- Garantizar un aporte suficiente de calcio exógeno en la nutrición parenteral (75 mg/kg/día) y fosforo (44 mg/kg/día), así como en la nutrición enteral.
- Reducir el uso de dexametasona y/o furosemida
- Administrar vitamina D oral (dosis de 400-800 UI/día incluso 800-1.200 UI/día en casos graves)
- Cuidada manipulación diaria
- Programas de fisioterapia en pretérminos estables. En una reciente revisión Cochrane se sugiere la posibilidad de beneficios a corto plazo en cuanto a ganancia de peso y mineralización ósea, sin que haya evidencia para recomendar su aplicación de forma rutinaria.

Bibliografía

1. Diaz Naderi, R, Suárez Ortega L. Metabolismo fosfocálcico. An Pediatr (Barc). 2007; 66(Supl 1): 46-52.

2. Huttner KM. Hipocalcemia, hipercalcemia e hipermagnesemia. En: Cloherty JP, Stark AR, eds. *Manual de Cuidados Neonatales*. 3ª ed. Barcelona: Masson; 2002. p. 624-35.
3. Fenton T, Lyon A, Rose MS. Cord blood calcium, phosphate, magnesium, and alkaline phosphatase gestational age-specific reference intervals for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2011; 11: 76
4. Chawes BL, Bønnelykke K, Jensen PF, Schoos AM, Heickendorff L, Bisgaard H. Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COPSAC2000 birth cohort study. *PLoS One*. 2014; 9: e99856.
5. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol*. 2015; 35: 39-45
6. Greenbaum LR. Trastornos electrolíticos y ácido-básicos. En: Berhman RE, Kliegman RM, Jonson HB, eds. *Tratado de Pediatría*. 17ª edición. Elsevier; 2005. p. 208-217.
7. Rodríguez-Soriano J. Neonatal hypercalcemia. *J Nephrol*. 2003; 16: 606-608.
8. Prentice, A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother. *J Nutr*. 2003; 133: 1693S-99S
9. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr*. 2014; 164: 499-504.
10. Zaloga GP, Chernow B. Divalent ions: calcium, magnesium and phosphorus. En: Chernow B, ed. *The pharmacologic approach to the critically ill child*. 3ª ed. Baltimore-Williams and Wilkins; 1994. p. 777-804.
11. Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med*. 2002; 23: 395-400.
12. Schulzke SM, Kaempfen S, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: CD005387.
13. Rubin LP. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. En: Avery´s diseases of the newborn. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1255-73.

Requerimientos vitamínicos y necesidades de suplementación hasta los 2 años

7

O. López-Suárez, M.L. Couce Pico

S. Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Introducción

El 90% de los RNMBP llegan al momento del alta en una situación de déficit nutricional¹. Durante mucho tiempo se han estado realizando ensayos clínicos para establecer los requerimientos nutricionales de estos pacientes en términos de carbohidratos, proteínas, grasas y volumen, pero resulta de igual importancia que los aportes de vitaminas y sales minerales sean los apropiados para poder garantizar un crecimiento y neurodesarrollo adecuados en estos niños. A pesar de los numerosos artículos que hacen referencia a la nutrición de los RNMBP, todavía no existe unanimidad de criterios a la hora de determinar cuál es la mejor pauta de alimentación para estos pacientes tras el alta hospitalaria, y la realidad es que todavía existen muchas preguntas sin respuesta, especialmente para aquellos niños que reciben lactancia materna exclusiva.

En este capítulo tratamos de exponer las recomendaciones más recientes y aceptadas con respecto a los requerimientos vitamínicos del RNMBP, así como ofrecer una visión de las últimas recomendaciones acerca de la necesidad de suplementación vitamínica en estos niños tras el alta.

¿Cuáles son las necesidades de vitaminas de los RNMBP tras el alta?

La Organización Mundial de la Salud (OMS)² establece las siguientes recomendaciones de aporte vitamínico para los RNMBP, calculadas en base a la media del máximo y mínimo de la ingesta energética recomendada en dicha población (120 kcal/kg/día para los RNMBP que se encuentran en una situación entre la estabilización inicial y el término, y 110 kcal/kg/día desde el término hasta el año de edad) (Tabla 1).

TABLA 1. Recomendaciones de necesidades vitamínicas en los RNMBP según la OMS.

Vitamina	Unid.	Recomendaciones desde la estabilización inicial-término	Recomendaciones desde el término hasta el año de vida
A	UI	583-1250	545-1273
D	UI	400-800*	400*
E	UI	5-10	5,5-10,9
K	µg	6,7-8,3	7,3-9,1
Tiamina (B1)	µg	33-42	45
Riboflavina (B2)	µg	300-383	45
Piridoxina(B6)	µg	15**	15**
Cobalamina (B12)	µg	0.15*	0.15*
Niacina (B3)	µg	720	720
Ácido fólico (B9)	µg	50*	25*
Ácido pantoténico (B5)	µg	667-1083	727-1182
Biotina (B8)	µg	1,3	1,4
Vitamina C	mg	5-8	18

*Recomendaciones por día, independientemente del peso o de la ingesta energética.

**Recomendaciones por gramo de proteína ingerida.

Estas necesidades van variando conforme el niño va creciendo, hasta adquirir las necesidades propias de un adulto. Las necesidades vitamínicas de los lactantes entre en año y los tres años de vida, de acuerdo con lo establecido por la *Food and Nutrition Board - Institute of Medicine* (FNB-IOM) son las que aparecen reflejadas en la Tabla 2.

TABLA 2. Recomendaciones de necesidades vitamínicas en los lactantes de 1 a 3 años según la FNB-IOM.

Vitamina	Unidades/día	Recomendaciones
A	µg	300
D	µg	5
E	mg	6
K	µg	30
Tiamina (B1)	mg	0,5
Riboflavina (B2)	mg	0,5
B6	mg	0,5
B12	µg	0,9
Niacina (B3)	mg	6
Ácido fólico (B9)	µg	150
Ácido pantoténico (B5)	mg	2
Biotina (B8)	µg	8
Vitamina C	mg	15

¿Qué cantidad de vitaminas aporta la alimentación de los RNMBP tras el alta?

Los RNMBP presentan unas necesidades de macro y micronutrientes superiores a los RN a término y de peso adecuado a la edad gestacional, ya que la mayoría de estos nutrientes se adquieren durante el tercer trimestre de la gestación³⁻⁵. Para que la mineralización ósea se produzca de forma adecuada, los RNMBP deben recibir cantidades adecuadas de proteínas y energía, y tras el alta, estos pacientes continúan presentando necesidades muy elevadas de calcio, fósforo, vitaminas y minerales⁶.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda la lactancia materna exclusiva como alimentación preferente para los RNT sanos durante los 6 primeros meses de vida, y en el caso de RNPT, recomienda la lactancia materna como alimentación enteral de elección⁷. Sin embargo, existen importantes diferencias en la composición de la leche materna entre los recién nacidos a término y los pretérmino, especialmente durante el período inicial de la lactancia (calostro),

TABLA 3. Aportes de vitaminas en la leche humana y en las principales leches de fórmula para prematuros en España.

Vitaminas	U/100g de producto	Calostro	Leche materna 10 días post-parto	Leche materna madura	Bleimil Plus Prematuros	Alprem	Alprem Clinic	Pre-aptamil HA
A	µg	166	88	61	616	636	370	923
B1	mg	0	0.01	0.014	0.5	0.76	0.13	0.88
B2	mg	0.03	0.03	0.036	0.6	1.3	0.19	1.3
B3	mg	0.8	0.6	0.177	6	5.1	1.6	19
B6	mg	0	0	0.011	0.8	0.51	0.09	0.76
Ácido fólico	µg	2	30	5	280	88	41	282
B12	µg	0.1	0	0.05	2	1.7	0.2	1.5
C	mg	7	6	5	155	89	21	101
D	µg	-	-	0.1	11	8.9	3.7	15
E	mg	1.3	0.48	0.08	23	11	3.6	19
K	µg	-	-	0.3	47	50	6.4	49

Fuente: Odimet[®].

y ambos tipos de leche materna resultan insuficientes, desde el punto de vista de los requerimientos nutricionales, para los RNMBP⁷. Durante la hospitalización pueden administrarse fortificantes a la leche materna para intentar suplir estas deficiencias, pero la alimentación tras el alta supone un reto, ya que se ha comprobado que los RNMBP tienen un riesgo elevado de presentar una escasa ganancia ponderal tras el alta, con las consecuencias negativas que esto supone para el neurodesarrollo de estos pacientes⁸.

¿Cuál sería entonces la composición ideal de la alimentación de los RNMBP tras el alta? Dada la gran heterogeneidad que puede existir en cuanto al estado nutricional de estos pacientes al alta y las diferentes tasas de crecimiento y composición corporal entre niños y niñas, esta pregunta, hoy por hoy, es muy difícil de responder. En la tabla 3 recogemos los diferentes aportes de vitaminas según los distintos tipos de leche administrada, incluyendo las principales fórmulas para prematuros que existen en nuestro país.

¿Cuál es la mejor pauta de alimentación?

Las recomendaciones actuales asumen que los requerimientos son los mismos para todos los recién nacidos prematuros de bajo peso al nacimiento. Sin embargo, Ziegler y cols. comprobaron que los aportes actualmente recomendados para recién nacidos prematuros pueden ser insuficientes para los RNMBP³.

Las pautas de alimentación al alta de estos niños y su seguimiento deben ser siempre individualizados, teniendo en cuenta el peso al nacimiento y el tipo de lactancia que reciben. Las pautas variarán en función de que estén recibiendo lactancia materna exclusiva, leche de fórmula, o lactancia mixta.

En el caso de la alimentación con leche de fórmula, los resultados de los ensayos clínicos más recientes ponen de manifiesto que el crecimiento de los RNMBP es mejor cuando reciben fórmulas enriquecidas (fórmulas específicas para prematuros) hasta los 6 meses de edad corregida. Los niños alimentados con leches de fórmula no enriquecidas presentan peores tasas de crecimiento y de masa ósea que los que reciben fórmulas enriquecidas. El momento de introducción de la alimentación complementaria también resulta controvertido, si bien la recomendación general sería empezarla a partir de los 4 meses de edad corregida¹⁰.

Con respecto a la lactancia materna, su fortificación durante la

estancia hospitalaria mejora el crecimiento de los RNMBP, pero con todo, la ganancia ponderal y el desarrollo óseo es peor que en los niños alimentados con fórmulas enriquecidas. Por ello, y siempre tras realizar una valoración individualizada de cada paciente, tras el alta, y una vez que la lactancia materna está completamente establecida, podría ser necesario suplementarla con una fórmula enriquecida por la noche, por ejemplo¹⁰.

¿Qué vitaminas puede ser necesario suplementar?

La mayor parte de los ensayos clínicos actuales se centran en el riesgo de déficit de vitaminas liposolubles en los RNMBP, ya que en comparación con los RNT sanos, estos pacientes presentan unos niveles plasmáticos bajos de retinol, 25-hidroxivitamina D y vitamina E al nacimiento, puesto que las reservas de estas vitaminas se adquieren fundamentalmente en el tercer trimestre de gestación. Por otra parte, el riesgo de déficit se ve incrementado, además, por el estrés oxidativo al que están expuestos estos pacientes, por la baja concentración de estas vitaminas en la leche materna y por la inmadurez de los mecanismos de digestión de las grasas que se desarrollan durante los 3-4 primeros meses de vida, de forma que la lipólisis de los lípidos complejos es el paso limitante para la digestión y absorción de estas vitaminas en los enterocitos^{11,12}.

Las vitaminas liposolubles son muy importantes durante la infancia, especialmente en los primeros meses, cuando la velocidad de crecimiento es mayor. Sus metabolitos son importantes ligandos para diversos factores de transcripción. El ácido retinoico es necesario para la regulación de la proliferación y diferenciación celular, y el déficit de vitamina A se asocia al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, a una mayor susceptibilidad a las infecciones y a xeroftalmía. La vitamina D interviene en la homeostasis del calcio y del hueso y su deficiencia ocasiona alteraciones en la mineralización ósea y raquitismo, así como alteraciones en la respuesta inmune. La vitamina E es antioxidante, y su déficit podría ocasionar anemia hemolítica y alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central. La vitamina K es necesaria para la correcta coagulación sanguínea y para la formación del hueso, y su déficit puede ocasionar una hemorragia neonatal¹¹.

Con respecto a la **vitamina K**, la dosis estándar de 1 mg al nacimiento podría resultar excesiva para los RNMBP, de acuerdo con dos ensayos clínicos recientes; sus autores sugieren una dosis de 0,3

mg/kg para los RN de peso inferior a 1.000 g^{12,13}. La administración al nacimiento de 1mg de vitamina K im y la gran cantidad de vitamina K que aporta la alimentación parenteral conlleva niveles plasmáticos elevados de vitamina K en los RNMBP, que descienden a partir de las 40 semanas de edad corregida, cuando estos pacientes reciben nutrición enteral, para igualarse con los que presentan los RNT alimentados con leche de fórmula¹⁴. En un estudio danés se administró 1 mg de vitamina K im al nacimiento seguido de 1mg oral cada semana hasta los 3 meses para asegurar un aporte adecuado, aunque esta medida no está reconocida de forma generalizada¹⁵.

La AAP en 2008 recomendó una suplementación de **vitamina D** a todos los lactantes de 400 UI/día durante el primera año de vida, para mantener unos niveles de 25-hidroxi-vitamina D por encima de 50 nmol/L¹⁶. Sin embargo, dado que los niveles de Vitamina D maternos durante la gestación son uno de los principales factores que influyen en los niveles de esta vitamina en el feto y el recién nacido, y dada la elevada prevalencia de déficit de vitamina D en las madres en Europa, la ESPGHAN en 2009 recomendó una suplementación de 800-1.000 UI/día para los RNPT/RNMBP durante los primeros meses de vida¹⁷. Por tanto, en nuestro país, los RNMBP al alta deben recibir una suplementación de 800-1.000 UI/día, con controles evolutivos de los niveles de 25-hidroxi-vitamina D.

En cuanto a las **vitaminas A y E**, si bien existe un acuerdo en la necesidad de suplementación de estas vitaminas en los RNMBP dado el riesgo de déficit que presentan estos pacientes, como hemos expuesto anteriormente, no existe unanimidad en las dosis ni en la vía de administración más adecuada. En los ensayos clínicos más recientes, se han empleado dosis orales de vitamina A entre 3.000-5.000UI/día y de vitamina E de 5 UI/día. En dichos ensayos se ha comprobado que si bien esas dosis consiguen aumentar los niveles plasmáticos de vitaminas, con independencia del tipo de alimentación que reciba el niño, dichos niveles plasmáticos no alcanzan los valores que se considerarían normales para los RNT o lactantes ni a los 3 ni a los 6 meses de iniciada la suplementación^{12,18}. Por tanto, con la información actual, la suplementación al alta con vitaminas A y E de los RNMBP y su duración debe valorarse de forma individualizada, según el estado al alta del paciente y su riesgo personal, sin exceder las dosis anteriormente citadas ni períodos superiores a los 6 meses.

¿Cómo valorar la necesidad de suplementación?

A la hora de valorar la necesidad de administrar un suplemento vitamínico tras el alta es importante conocer el estado nutricional de ese niño al momento de salir del hospital, el peso al nacimiento, la patología asociada (los niños que han padecido displasia broncopulmonar presentan un mayor riesgo de fallo de medro, por ejemplo), el tipo de alimentación que está recibiendo y los datos analíticos de los que parte. A partir de ahí, además de realizar el seguimiento habitual para determinar el desarrollo ponderal y neurológico, sería conveniente apoyarse en controles analíticos que incluyan calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hemoglobina, coagulación y niveles de 25-hidroxi-vitamina D. En caso de plantearse la suplementación con vitaminas A y E, los ensayos clínicos anteriormente citados señalaban la determinación de niveles plasmáticos de dichas vitaminas, así como de la proteína de transporte del retinol (retinol binding-protein o RBP), como un método fiable para su control terapéutico.

¿Cómo aportamos los suplementos vitamínicos necesarios?

En el mercado español existen diversos preparados de vitaminas, tanto aisladas como compuestas, que pueden ser administrados en caso de que se plantee la suplementación vitamínica tras el alta:

- Vitamina D3 Kern Pharma: 1 gota contiene 66UI.
- VitaDé (Humana Baby España): 0,5 ml aportan 400 UI de vitamina D y 20 mg de DHA.
- Auxina A+E (Chiesi): 1 comprimido aporta 5.000 UI de vitamina A y 10 UI de vitamina E.
- Auxina E (Chiesi): existen comprimidos de 50, 200 y 400 UI.
- Protovit (Bayer): 1 ml (24 gotas) contiene 3.000 UI de vitamina A, 15 UI de vitamina E, 2 mg de B1, 1,5 mg de B2, 15 mg nicotinamida, 2 mg piridoxina, 0,2 mg piridoxina, 80 mg vitamina C y 900 UI vitamina D.
- Hidropolivit (Menarini): 1 ml contiene 1500 UI vitamina E, 600 UI colecalciferol, 10 mg alfatocoferol, 2 mg riboflavina, 1,6 mg piridoxina, 50 mg vitamina C, 0,125 mg biotina, 12,5 mg nicotinamida.
- DHA vit (Ordesa): 1 ml contiene 0,5 mg vitamina E, 583 UI vitamina A y 400 UI vitamina D.

Bibliografía

1. Dall'Agnola A, Beghini L. Post-discharge supplementation of vitamins

ANEXO 1. Evidencias y recomendaciones.

Evidencia/recomendación	Nivel/Grado
Administración de 0,3 mg/kg de vitamina K im en < 1.000 g para prevención de hemorragia neonatal.	2+
Suplementación con vitamina D: 800-1.000 UI/día durante el primer año.	1-
Suplementación con vitamina A: 3000-5.000 UI/día hasta los 3-6 meses.	2-
Suplementación con vitamina E: 5 UI/día hasta los 3-6 meses.	2-

and minerals for preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2009; 85(10 Suppl): S27-9.

- Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr.* 2013; 162; s72-s80.
- Ziegler ET, Carlson PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birth weight infant. *Clin Perinatol.* 2002; 29: 225-44.
- Bathia J, Griffin I, Anderson D et al. Selected macro/micronutrient needs of the preterm infant. *J Pediatr.* 2013; 162(Suppl 3): s48-55.
- Conrad A. Post-discharge nutrition for the preterm infant. *J Neonatal Nurs.* 2013; 19: 217-22.
- Nzegwu NI, Ehrenkranz RA. Post-discharge nutrition and the VLBW infant: to supplement or not supplement? A review of the current evidence. *Clin Perinatol.* 2014; 41: 463-74.
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Chapter 5: nutritional needs of the preterm infant. En: Kleinman RE, Greer FR, editors. *Pediatric Nutrition. 7th edition.* Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2014. p. 83-110.
- Franz AR, Pohlandt F, Bode H et al. Intrauterine, early neonatal and post-discharge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009; 123(1): e101-9.
- <https://www.odimet.es>.
- Cooke RJ. Postdischarge nutrition of preterm infants: more questions than answers. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2007; 59: 213-24; discussion 224-8.
- Henriksen C, Helland IB, Rønnestad A, Grønn M, Iversen PO, Drevon CA. Fat-soluble vitamins in breast-fed preterm and term infants. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 756-62.

12. Delvin EE, Salle BL, Claris O, Putet G, Hascoet JM, Desnoullez L, et al. Oral vitamin A, E and D supplementation of pre-term newborns either breast-fed or formula-fed: a 3-month longitudinal study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 43-7.
13. Costakos DT, Greer FR, Love LA, Dahlen LR, Suttie JW. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol.* 2003; 20: 485-90.
14. Kumar D, Greer FR, Super DM, Suttie JW, Moore JJ. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics.* 2001; 108: 1117-22.
15. Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 802-5.
16. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122: 1142-52.
17. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 85-91.
18. Salle BL, Delvin E, Claris O, Hascoet JM, Levy E. It is justifiable to administer vitamin A, E and D for 6 months in the premature infants? *Arch Pediatr.* 2007; 14: 1408-12.

Adela Urisarri Ruiz de Cortázar, M^a Luz Couce Pico

Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitaria de Santiago de Compostela.

¿Tenemos claro los conceptos?

Microbiota: conjunto de microorganismos que colonizan normalmente la superficie de la piel y de las mucosas. Para que estos microorganismos colonicen de modo estable la superficie de la piel y de las mucosas necesitan ser capaces de vivir extracelularmente, adherirse específicamente a las células de los lugares que ocupan, adaptarse a las condiciones físicas y nutritivas existentes en esos lugares y no ser erradicados activamente por el hospedador para la cual no han de producir ninguna alteración en los territorios en donde se hallan para no activar los mecanismos de defensa¹.

Microbioma: genoma completo de la microbiota².

Probióticos: suplemento oral o producto alimenticio que contiene el número suficiente de microorganismos viables como para causar una alteración en la microbiota del huésped y además aportar un potencial efecto beneficioso sobre su salud³.

Prebióticos: ingrediente alimenticio no digerible que beneficia al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de una o más de las bacterias de la microbiota³.

Simbióticos: producto que contiene tanto probióticos como prebióticos³.

Postbióticos: producto metabólico generado por los microorganismos probióticos que modifica las funciones biológicas del huésped³.

Alimentos funcionales: cualquier alimento o ingrediente alimenticio modificado que proporciona un efecto beneficioso para la salud más allá del aportado por sus nutrientes³.

¿Qué características tiene la colonización gastrointestinal del recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer?

La colonización inicial del tracto gastrointestinal del recién nacido prematuro está retrasada en una gran mayoría de los casos, la

diversidad microbiana es baja y hay una considerable variabilidad interindividual⁴, predominando en los primeros días de vida la presencia de *Enterobacterias*, *Bacteroides*, *Enterococcus* y *Staphylococcus* con disminución de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*⁵; a partir de la segunda semana de vida el *Bifidobacterium* se va haciendo dominante pero esta dominancia es más tardía y menos intensa que en los neonatos a término⁶. No está claro si el patrón de colonización intestinal del recién nacido prematuro difiere del patrón del neonato a término o si es el resultado de un manejo postnatal distinto, al nacer en ocasiones por cesárea⁷⁻¹⁰, al ser alimentado inicialmente con nutrición parenteral y/o leche de fórmula de prematuros^{9,11-15}, al recibir con más frecuencia antibióticos^{5,6,9,16,17}, al estar ingresado generalmente en Unidades de Cuidados Intensivos y al estar confinado a una incubadora privado parcial o totalmente del contacto materno⁹. Además, trabajos recientes demuestran la presencia de microorganismos a nivel de la placenta, cordón umbilical, líquido amniótico y primer meconio de recién nacidos sanos; se piensa que esta colonización podría iniciarse tras una translocación gastrointestinal de bacterias, o componentes de bacterias, pertenecientes a la microbiota materna que pasarían así al torrente sanguíneo y llegarían posteriormente a la placenta, lugar desde donde alcanzarían el cordón umbilical y el líquido amniótico que constantemente es deglutido por el feto¹⁸⁻²⁰. Poco se sabe sobre la verdadera prevalencia de la invasión microbiana de la cavidad amniótica, pero se piensa que debe ser superior al 30-50% de la estimada por los métodos de cultivo tradicionales y que en el 25-65% de los casos es una invasión de origen polimicrobiano²¹, y tampoco se conoce mucho acerca de cuál es la capacidad patogénica de estos gérmenes y su relación con la infección de la cavidad amniótica²². Por otro lado, existe una gran evidencia científica que sugiere que la infección intrauterina oculta juega un papel fundamental en el inicio prematuro del trabajo de parto y se piensa que la mayoría de estas infecciones se escapan de la detección primaria porque, en muchos casos, son subclínicas y/o están causadas por gérmenes que no crecen en los medios de cultivo habituales²³; además se ha visto que cuanto menor es la edad gestacional a la que se inicie el trabajo de parto, mayor es la frecuencia de estas infecciones intrauterinas²². La presencia de bacterias detectadas en el primer meconio de recién nacidos prematuros también apoya la teoría de una procedencia prenatal de las mismas, que podrían haber llegado al tubo digestivo tras

la deglución de un líquido amniótico colonizado y/o infectado²⁴. Estos datos sugieren que la presencia de microorganismos en el ambiente intrauterino también podría influir en la colonización microbiana inicial del tracto gastrointestinal del neonato, especialmente del recién nacido prematuro.

El tracto gastrointestinal tiene como funciones el permitir la obtención de agua, electrolitos y nutrientes, y la de actuar como una barrera eficiente frente a antígenos extraños y microorganismos patógenos. Esta función defensiva la realiza a través de varios mecanismos, entre ellos, la secreción de ácido gástrico y enzimas pancreáticas que destruyen los agentes patógenos, la motilidad intestinal que previene la estasis de los microorganismos, la producción de moco que evita la adhesión microbiana, la integridad del epitelio que impide la translocación de bacterias y la respuesta inmune. Al mismo tiempo, el establecimiento de una adecuada microbiota intestinal y su interacción con los enterocitos es fundamental para una correcta homeostasis epitelial²⁵, para un normal desarrollo de la vascularización y del tejido linfoide intestinal²⁶, para la génesis de una correcta respuesta inmune y para el desarrollo de una adecuada motilidad gastrointestinal²⁷. En consecuencia, el establecimiento de una microbiota intestinal "anormal" o "reducida" podría ocasionar un enlentecimiento en la maduración de la barrera intestinal con el consiguiente aumento de su permeabilidad, facilitando la invasión de patógenos y/o antígenos extraños²⁸, lo cual podría tener implicaciones en la génesis de ciertas patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal y la alergia/intolerancia alimentaria. De lo anteriormente expuesto se deduce que la barrera gastrointestinal no solo interactúa con la microbiota, sino que depende de ella para su desarrollo.

Las células epiteliales de los recién nacidos prematuros muestran una respuesta inflamatoria exagerada cuando la vía regulada por los TLR es activada, y esta respuesta inflamatoria excesiva se ha visto que ocurre tanto para bacterias comensales como para bacterias patógenas²⁹. La activación de los TLR por patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) presentes en las bacterias desencadenan una respuesta inflamatoria intracelular que conduce a la activación del factor nuclear κ B (FN- κ B); este factor una vez activado se transloca al núcleo donde actúa como promotor de genes que expresan mediadores inflamatorios³⁰. La interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) son citocinas proinflamatorias con ca-

pacidad de incrementar la permeabilidad de las uniones estrechas del epitelio intestinal³¹⁻³⁴, este aumento del espacio entre dos células epiteliales favorece la translocación bacteriana pero también la llegada de células del sistema inmune a la luz intestinal. La Il-8 es una quimiocina liberada por los enterocitos que estimula la migración de los neutrófilos al sitio de la inflamación y favorece su activación, lo que contribuye a la eliminación de las bacterias³⁵. Por otro lado, se sabe que el Factor Inhibidor Kappa B (IkB) es un inhibidor natural del FN-κB que al unirse al él, bloquea su translocación al núcleo y evita su acción. Se cree que las bacterias comensales además de competir con las bacterias patógenas por los nutrientes, ejercen parte de sus efectos beneficiosos al estimular el factor IkB, inhibiendo así al FN-κB y reduciendo el estado proinflamatorio^{36,37}. Sin embargo, este factor IkB está evolutivamente regulado, de manera que cuanto menor es la edad gestacional del paciente, menor es su expresión; como resultado, las células epiteliales de los recién nacidos prematuros muestran un estado proinflamatorio aumentado. Estos datos sugieren que el intestino prematuro no está preparado para interactuar con las bacterias colonizadoras en un ambiente extrauterino y que la excesiva respuesta inflamatoria asociada al desarrollo de una microbiota intestinal anormal, son la base de la patogénesis en la enterocolitis necrotizante.

Durante la colonización inicial del tracto gastrointestinal en la microbiota predominan generalmente unos pocos géneros de bacterias, principalmente el género *Bifidobacterium*³⁸, pero al alcanzar los 5-6 meses y coincidiendo con la introducción de la alimentación complementaria, la microbiota gastrointestinal se diversifica; todo esto podría explicarse por el hecho de que en los estadios iniciales de la vida se necesiten en la microbiota bacterias que posean genes capaces de utilizar los oligosacáridos de la leche, mientras que con la alimentación sólida se requieren bacterias que expresen genes que permitan la utilización de una gran variedad de carbohidratos, proteínas y lípidos, la biosíntesis de vitaminas y la degradación xenobiótica^{39,40}. En torno al año de vida aproximadamente la microbiota intestinal adquiere el patrón observado durante la vida adulta lo que implica el reemplazo de especies encontradas en la infancia por especies características de la edad adulta¹². Después de la infancia, la composición de la microbiota intestinal no cambia significativamente, es más estable, menos dependiente de la dieta y está compuesta por

más de 500 especies aunque el 99% de la microflora la representan tan solo 30-40 especies. A día de hoy todavía no existe un consenso sobre cuál es la composición de la microbiota intestinal “sana” o “normal” en personas adultas y menos aún durante la infancia. Los principales filos presentes en el intestino adulto son el *Firmicutes*, representado fundamentalmente por los géneros *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus* y *Lactobacillus*, y el filo *Bacteroidete*, representado por los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*; otros filos como el *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) y *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*) están menos representados en número pero pueden tener un mayor impacto para la salud⁴¹. Por tanto, existe un amplio abanico de combinaciones posibles en la microbiota humana y esta diversidad filogenética probablemente se origine durante el desarrollo inicial de la colonización intestinal para persistir posteriormente durante toda la vida del individuo. Sin embargo, estudios recientes sugieren que a pesar de esta gran diversidad microbiológica, las principales funciones genéticas de la microbiota intestinal humana son rápidamente adquiridas y podrían estar preservadas en casi todos los individuos^{39,42}. Estos datos apuntan a que podría ser más importante el microbioma de la microbiota, es decir las funciones que realiza, que su verdadera composición.

¿Qué experiencia existe con la administración de probióticos en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer?

Un probiótico tiene que reunir una serie de características para conseguir ser efectivo: 1) las cepas utilizadas deben haber demostrado ausencia de patogenicidad, especialmente en personas inmunocomprometidas, 2) deben poder sobrevivir a su tránsito gástrico, no ser sensibles a las enzimas proteolíticas intestinales y no conjugarse con las sales biliares, 3) deben tener la capacidad de adherirse a las superficies epiteliales del intestino humano, 4) deben permanecer vivas, estables durante su uso y ser capaces de un crecimiento rápido en las condiciones del intestino, y 5) deben ser capaces de producir sustancias antimicrobianas y ser inmunomoduladoras pero sin efectos pro-inflamatorios⁴³.

Se cree que los probióticos ejercen su acción beneficiosa a través de varios mecanismos, entre ellos: 1) el incremento en la resistencia a la colonización bacteriana, al competir con los microorganismos patógenos por los sitios de adhesión de las células epiteliales y por

los nutrientes que precisan para su metabolismo, 2) la producción de sustancias antimicrobianas, como el ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta, y la producción de metabolitos, como el peróxido de hidrógeno, el diacetilo y las bacteriocinas; todas estas moléculas tiene la capacidad de afectar al metabolismo bacteriano y a la producción de toxinas, y 3) las modificaciones en el pH intestinal; los cambios en el pH intestinal tienen implicaciones no solo en la actividad de las enzimas intestinales y bacterianas, todas las enzimas poseen un pH óptimo de actividad, sino en la permisividad del crecimiento de ciertos microorganismos y, en este sentido, los pH bajos generados por los probióticos favorecen el crecimiento de bacterias ácido tolerantes e impiden el crecimiento de otros microorganismos⁴³.

El principio para la suplementación con probióticos en recién nacidos prematuros es conseguir el patrón de colonización intestinal considerado como estándar, que se cree que es el que presenta un neonato a término nacido por parto vaginal y alimentado con leche materna; en estos niños la colonización intestinal es más precoz y está dominada por los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* principalmente^{7,9,11}. Además, y como hemos visto previamente, el establecimiento de una adecuada microbiota intestinal en los primeros estadios de la vida constituye un factor decisivo para un correcto desarrollo anatómico y funcional del tracto gastrointestinal.

Por esta razón, las cepas más frecuentemente utilizadas como probióticos son las pertenecientes a los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y en general se prefieren las cepas de origen humano que las de cualquier otra procedencia, ya que se consideran más seguras al estar naturalmente presentes en el tracto gastrointestinal humano⁴⁴. En cuanto al número de cepas incluidas en un mismo suplemento probiótico, hay evidencias que sugieren que la administración simultánea de varias cepas probióticas podría tener una mayor efectividad que la administración de una sola, lo que no queda claro es si todo esto es debido a una interacción sinérgica entre las cepas o a una mayor dosis de probióticos empleada en algunos estudios⁴⁵; no obstante, algunos trabajos avisan de la necesidad de ser precavidos en cuanto a la selección de las combinaciones de probióticos, alegando que no todas son sinérgicas y, que incluso, algunas pueden llegar a ser antagónicas con efectos clínicos no deseables, por lo que sugieren que es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos que aclaren este punto^{46,47}. La dosificación de la cepa del probiótico

seleccionado también es otro motivo de controversia; el concepto de probiótico hace referencia a la presencia de un número suficiente de microorganismos con capacidad para producir un efecto beneficioso en el huésped, en consecuencia, existe una dosis por debajo de la cual no se puede asegurar la adecuada supervivencia y proliferación del probiótico y, por lo tanto, no se producirán los efectos beneficiosos esperados; diversos estudios sugieren que esta dosis umbral podría oscilar entre las 10^6 y 10^7 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por gramo de producto⁴⁸⁻⁵⁰. Por otro lado, no existe ningún trabajo que evalúe la dosis tóxica o letal de las cepas probióticas en los recién nacidos prematuros y la extrapolación de esta dosis a partir de estudios realizados en otras poblaciones no sería correcto, especialmente en este grupo de riesgo. Por tanto, hasta que se realicen ensayos clínicos en este campo y partiendo de la dosis media utilizada en los estudios publicados hasta la fecha, proponen empezar con una dosis $1,5 \times 10^9$ UFC al día en recién nacidos prematuros de peso extremadamente bajo al nacer menores de 32 semanas de edad gestacional⁴⁵. La carga osmótica, el pH y el volumen de la dosis del probiótico administrado son de gran importancia en estos neonatos dada su dificultad para tolerar pequeños volúmenes de leche durante los primeros días de vida⁵¹. Con respecto al momento de comenzar la suplementación con probióticos existe más consenso y la mayoría de los grupos lo inician tan pronto como sea posible, siendo deseable una estabilidad clínica, sobretodo digestiva, para minimizar el riesgo de traslocación bacteriana⁴⁵. Así mismo y en base a que el riesgo de enterocolitis necrotizante disminuye en relación inversa con la edad gestacional, la mayoría de los grupos interrumpen la administración de los probióticos cuando la edad corregida alcanza las 36 semanas⁴⁵, siendo ésta una de las razones por la que no es posible evaluar los efectos de la administración continuada de probióticos durante los primeros meses de vida en los neonatos con peso extremadamente bajo al nacer. Finalmente, la suplementación con probióticos en este grupo de riesgo exige un correcto procesamiento y conservación del producto biológico, un seguimiento clínico estrecho para detectar posibles efectos adversos y una adecuada monitorización microbiológica para identificar bacteriemias por probióticos y contaminaciones nosoconiales cruzadas en otros niños⁴⁵.

Hasta la fecha hay publicados al menos 6 meta-análisis⁵²⁻⁵⁷ basados en más de 20 ensayos clínicos que abarcan a un gran número de

niños prematuros y que valoran como objetivos primarios la reducción en la incidencia de muerte, de enterocolitis necrotizante y de sepsis, y como objetivos secundarios el determinar el número de días en alcanzar la nutrición enteral completa, la incidencia de intolerancia alimentaria, las características y frecuencia de las heces, los valores de calprotectina como marcador de inflamación intestinal y los cambios en la microbiota digestiva. Los ensayos clínicos incluidos en estos meta-análisis presentan una gran heterogenicidad en cuanto a la cepa empleada, dosis y momento de la administración, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Sin embargo, la mayoría de los meta-análisis concluye que la administración de probióticos reduce de manera significativa la incidencia de muerte y de enterocolitis necrotizante, tienen discrepancias en cuanto a si la administración de probióticos disminuye realmente el tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa y en general, muestran acuerdo en que no desciende la incidencia de sepsis, probablemente porque esta última no siempre tiene su origen a nivel intestinal. Por otro lado, algunos grupos^{58,59} ponen en duda la validez de los resultados de estos meta-análisis al considerar que comparan ensayos clínicos que utilizan cepas de probióticos distintas y advierten que los efectos beneficiosos son cepa-específicos y no se pueden extrapolar a otras cepas aunque pertenezcan al mismo género de bacterias, por lo que sugieren que sería más apropiado la realización de un meta-análisis que compare ensayos clínicos que utilicen la misma cepa de probióticos. No obstante, y a pesar de estas discrepancias, hay muy pocos efectos adversos comunicados, lo que habla en favor de su seguridad, y se conocen muy pocos casos de sepsis por probióticos⁶⁰⁻⁶², aunque, si bien es cierto y a diferencia de los *Lactobacillus*, el cultivo de los *Bifidobacterium* no es fácil ni está al alcance de todos los laboratorios de microbiología⁶³.

En base a los resultados obtenidos en estos meta-análisis y a la baja incidencia de efectos adversos descritos en la literatura, la mayoría de los grupos y algunas sociedades científicas, entre ellas el Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología⁴³, proponen la utilización de probióticos como profilaxis de la enterocolitis necrotizante en los recién nacidos prematuros ≤ 32 semanas de gestación y/o < 1.500 g, incluidos los menores de 1.000 g, especialmente en las Unidades con alta incidencia de enterocolitis necrotizante.

¿Qué papel podría tener la administración de probióticos en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso tras el alta hospitalaria?

Hay trabajos que sugieren que la administración de probióticos en pacientes menores de 6 meses consigue modificar de forma persistente la microbiota intestinal, mientras que su ingesta a partir de esta edad parece lograr solo cambios transitorios⁶⁴. Esto podría tener especial relevancia dado que la interacción de la microbiota con la mucosa gastrointestinal en los primeros estadios de la vida juega un papel importante en el desarrollo anatómico y funcional del tracto gastrointestinal.

La mayor parte de los ensayos clínicos randomizados que estudian la administración de probióticos en los recién nacidos prematuros, interrumpen la suplementación a las 36 semanas de edad gestacional corregida o en el momento del alta, y en casi todos estos estudios solo se reflejan los efectos beneficiosos a corto plazo (reducción de los días en alcanzar la nutrición enteral completa, y disminución de la mortalidad y de la incidencia de enterocolitis necrotizante, entre otros) pero no hacen un seguimiento posterior tras la suspensión del probiótico, con lo que no es posible conocer el impacto a largo plazo de la administración de probióticos durante los primeros días de vida.

Así mismo tampoco hay publicado ningún ensayo clínico randomizado que evalúe la eficacia de la suplementación con probióticos en los recién nacidos prematuros más allá del alta hospitalaria y durante los primeros meses de vida. Sí se han realizado, sin embargo, varios ensayos clínicos randomizados en recién nacidos sanos a término en los que se ha suplementado la leche de fórmula con diversos probióticos, que variaban según los estudios, pero que principalmente se trataban de los géneros *Bifidobacterium* (*animalis ssp lactis*, *longum* BL999), *Lactobacillus* (*rhamnosus* LPR, *rhamnosus* GG, *reuteri* ATCC, *acidophilus johnsonii*, *salivarius* CECT5713) y *Streptococcus thermophilus*; el período de suplementación en estos estudios variaba desde los 15 días a los 8 meses de vida y en ellos se valoraban la velocidad de crecimiento, la incidencia de infecciones gastrointestinales, de enfermedades respiratorias y del cólico del lactante, la reducción en el uso de antibióticos, y la frecuencia y consistencia de las heces. Una revisión sistemática de estos ensayos clínicos realizada por la ESPGHAN⁶⁵ concluye que: 1) para los niños sanos, los datos científicos disponibles sugieren que la suplementación con probióticos

en las fórmulas infantiles no plantea problemas de seguridad ni de crecimiento, 2) la suplementación con probióticos en las fórmulas infantiles durante los primeros 4 meses de vida no aporta ningún efecto beneficioso, 3) la suplementación con un número reducido de probióticos más allá de los 4 meses de vida podría asociarse con algún efecto beneficioso, fundamentalmente una menor incidencia de infecciones gastrointestinales y de cólicos del lactante, y una reducción en el uso de antibióticos, 4) existen pocos datos sobre los efectos beneficiosos a largo plazo de esta suplementación con probióticos, y 5) considerando lo anteriormente expuesto, no recomiendan la suplementación sistemática con probióticos de las fórmulas infantiles.

Algunas patologías más propias de otras edades parecen tener algún tipo de relación con cambios en la microbiota intestinal durante los primeros estadios de la vida, como por ejemplo, las enfermedades alérgicas. El reconocimiento por parte del sistema inmune de lo propio y de lo extraño, y la respuesta inflamatoria posterior generada, probablemente estén influenciadas por la dieta del neonato, la microflora adquirida y la base genética del individuo. Al nacimiento, el sistema inmune del neonato no está completamente desarrollado y tiene tendencia a presentar un fenotipo de respuesta mediada por los linfocitos Th2, probablemente con el objetivo antenatal de prevenir el rechazo intrauterino; sin embargo, este fenotipo ocasiona una mayor producción de IgE por parte de las células B y, en consecuencia, aumenta el riesgo de una reacción alérgica a través de la estimulación de los mastocitos. La pronta interacción con una microbiana intestinal "normal" reconduce esta respuesta del sistema inmune hacia un fenotipo mediado por linfocitos Th1, lo que facilitará la producción de IgA por parte de las células B, la cual, al eliminar a los alérgenos, reducirá la exposición del sistema inmune a los antígenos⁶⁶. En consecuencia, el riesgo de enfermedades alérgicas podría ser el resultado de la pérdida o del retraso en esta reconducción de las respuestas mediadas por linfocitos Th2 hacia respuestas mediadas por linfocitos Th1⁶⁷. Por otro lado, se sabe que la microbiota intestinal de los niños atópicos difiere de la de los niños sanos, habiendo una mayor presencia de bacterias del género *Clostridium* y una menor presencia de bacterias del género *Bifidobacterium*; es más, las *Bifidobacterias* presentes en la microbiota de los niños atópicos son más propias de microbiotas intestinales adultas (*B. adolescentis*) y tienen un perfil de secreción de citocinas más proinflamatorio, mientras que las *Bifidobacterias*

predominantes en la microbiota intestinal de los niños sanos es más propia de niños lactantes (*B. bifidum*) y tienen un perfil de secreción de citocinas más antiinflamatorio⁶⁶. Además se sabe que el contacto temprano con esta microbiota intestinal "anormal" durante el desarrollo del sistema inmune ocasiona un desbalance de Th1/Th2 con predominio de respuestas mediadas por linfocitos Th2, lo que aumenta el riesgo de enfermedades alérgicas⁶⁸. Esta posibilidad podría ser también extensible a los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, quienes también presentan un patrón de colonización intestinal anómalo. En niños muy pequeños el sistema inmune todavía está en desarrollo y probablemente sea posible reconducirlo hacia la tolerancia de antígenos comunes, mientras que en los niños mayores el fenotipo Th2 ya está claramente establecido. Estas son las razones que han llevado a justificar la administración de probióticos en las fórmulas infantiles de niños atópicos, en un intento de "normalizar" la microbiota intestinal en este grupo de pacientes; los resultados de estos trabajos, aunque prometedores en cuanto a la reducción de la incidencia de sensibilización atópica, necesitan nuevas evidencias confirmatorias para recomendar su uso rutinario en este grupo de niños atópicos durante los primeros meses de vida e incluso, a sus madres durante las últimas semanas de gestación³.

Por tanto, en función de lo anteriormente expuesto, sería interesante la realización de ensayos clínicos en los que se planteasen cuáles podrían ser los objetivos de la administración profiláctica de probióticos durante los primeros meses de vida, hasta cuándo la interacción del tracto gastrointestinal con la microbiota podría condicionar su desarrollo anatómico-funcional y si sería posible conseguir una modificación beneficiosa y persistente de la microbiota intestinal que reduzca la incidencia de enfermedades que se han asociado con cambios en este ecosistema.

Bibliografía

1. Microbiota humana. Capítulo 3. En: Prats G, ed. Microbiología y Parasitología Médicas. Ed: Panamericana; 2012.
2. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001; 292: 1115-8.
3. Thomas DW, Greer FR and Committee on Nutrition; Section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics*. 2010; 126: 1217-31.

ANEXO 1. Evidencias y recomendaciones.

Evidencia/recomendación	Nivel/Grado
La suplementación con probióticos es segura en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.	2+
El uso de probióticos debería considerarse en el cuidado del prematuro ≤ 32 semanas de gestación y/o < 1.500 g, incluidos menores de 1.000 g.	Punto de buena práctica clínica
No se debería administrar probióticos en presencia de enterocolitis necrotizante o patología intestinal.	Punto de buena práctica clínica
Se propone una dosis inicial de probióticos de $1,5 \times 10^9$ para los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer ≤ 32 semanas de gestación.	1-
La suplementación con probióticos (<i>B. breve</i> y <i>L. casei</i>) aumenta la motilidad intestinal en recién nacidos de muy bajo peso al nacer alimentados con leche materna.	1+
Se debe comenzar la administración de probióticos lo antes posible.	Punto de buena práctica clínica
En ausencia de estudios en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, en recién nacidos sanos existen pocos datos sobre los efectos beneficiosos a largo plazo de esta suplementación con probióticos.	1-
En ausencia de estudios en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, en recién nacidos sanos la suplementación con probióticos en las fórmulas infantiles durante los primeros 4 meses de vida no aporta ningún efecto beneficioso.	1-
En ausencia de estudios en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, en recién nacidos sanos la suplementación con un número reducido de probióticos más allá de los 4 meses de vida podría asociarse con algún efecto beneficioso, fundamentalmente una menor incidencia de infecciones gastrointestinales y de cólicos del lactante, y una reducción en el uso de antibióticos.	1-

- Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Develop.* 2012; 88: S41-9.

5. Westerbeek E, van den Berg A, et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants. *Clin Nutr.* 2006; 25: 361-8.
6. Sakata H, Yoshioka H, Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. *Eur J Pediatr.* 1985; 144: 186-90.
7. Dominguez-Bello MJ, Costello EK, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborn. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 11971-5.
8. Biasucci G, Benenati B, et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr.* 2008; 138: S1796-1800.
9. Penders J, Thijs C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006; 118: 511-21.
10. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* 2009; 98: 229-38.
11. Marques TH, Wall R, et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environment factors. *Curr Opin Biotechnol.* 2010; 21: 149-56.
12. Palmer C, Bik EM, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007; 5: e177.
13. Newburg DS. Neonatal protection by innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. *J Anim Sci.* 2009; 87: 26-34.
14. Perez PF, Doré J, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: a lesson from maternal cells?. *Pediatrics.* 2007; 119: 724-32.
15. Hunt KM, Foster JA, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011; 6: 21313.
16. Tanaka S, Kobayashi T, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009; 56: 80-7.
17. Madan JC, Salari RC, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2012; 97: F456-62.
18. Jiménez E, Fernández L, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005; 51: 270-4.
19. Jiménez E, Marín ML, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Res Microbiol.* 2008; 159: 187-93.
20. Satokari R, Grönroos T, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009; 48: 8-12.
21. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012; 17: 2-11.
22. Goldenberg RL, Culhane JF, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371: 75-84.

23. DiGiulio DB, Romero R, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008; 3: 33056.
24. Mshvildadze M, Neu J, et al. Intestinal Microbial Ecology in Premature Infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr*. 2010; 156: 20-5.
25. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, et al. Recognition of comensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004; 118: 229-41.
26. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 15451-5.
27. Indrio F, Riezzo G, et al. Physiological basis of food intolerance in VLBW. *J Matern Fetal Neon Med*. 2011; 24: 64-6.
28. Perrier C, Corthesy B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy*. 2001; 41: 20-8.
29. Claud EC, Lu L, et al. Developmentally regulated I κ B expression in intestinal epithelium and susceptibility to flagellin-induced inflammation. *Proc nat Acad Sci USA*. 2004; 101: 7404-8.
30. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *Cells*. 2002; 109: S81-96.
31. Wang F, Graham WV, et al. Interferon γ and tumor necrosis factor α synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol*. 2005; 166: 40-19.
32. Graham WV, Wang F, et al. Tumor necrosis factor-induced long myosin light chain kinase transcription is regulated by differentiation-dependent signaling events. Characterization of the human long myosin light chain kinase promoter. *J Biol Chem*. 2006; 281: 26205-15.
33. Al-Sadi R, Ye D, et al. Mechanism of IL1 β -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol*. 2008; 180: 5653-61.
34. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 799-809.
35. Viscardi RM, Lyon NH, et al. Inflammatory cytokine mRNAs in surgical specimens of necrotizing enterocolitis and normal newborn intestine. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997; 17: 547-59.
36. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonisation of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J*. 2001; 15: 1398-403.
37. Walker WA. Development of the intestinal mucosal barrier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: S33-9.
38. Seal DA, Chapman J, et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 18964-9.

39. Vaishampayan PA, Kuehl JV, et al. Comparative metagenomics and populations dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Bio Evol.* 2010; 2: 53-66.
40. Koenig JE, Spor A, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(suppl1): 4578-85.
41. Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.* 2009; 16: 1-12.
42. Matamoros S, Gras-Leguen C, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013; 21: 167-73.
43. Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal, Sociedad Española de Neonatología: recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. *An Pediatr.* 2014; 81: 397.e1-8.
44. Morelli L. In vitro selection of probiotic lactobacilli: a critical appraisal. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2000; 1: 59-67.
45. Deshpande GC, Rao SC, et al. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011; 9: 92-104.
46. Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Development of new probiotics by strain combinations: is it possible to improve the adhesion to intestinal mucus?. *J Dairy Sci.* 2007; 90: 2710-6.
47. Current level of consensus on probiotic science. Report of an expert meeting. London 23 November 2009. Disponible en: http://www.isapp.net/docs/Report_of_an_expert_meeting-V7MES.pdf. Accessed on April 20, 2011.
48. Kosin B, Rakshit SK. Microbial and processing criteria for production of probiotics: a review. *Food Technol Biotechnol.* 2006; 44: 371-9.
49. Galdeano CM, Perdigón G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *J Appl Microbiol.* 2004; 97: 673-81.
50. Nagendra P, Shah NP, Ali JF, et al. Populations of *L. acidophilus*, *Bifidobacterium* spp, and *Lactobacillus casei* in commercial fermented milk products. *Biosci Microflora.* 2000; 19: 359.
51. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F147-51.
52. Barclay AR, et al. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenter Nutr* 2007; 45(5): 569-76.
53. Deshpande G et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125: 921-30.

54. Alfaleh K et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2011, Art. No. CD005496 Issue 3.
55. Wang et al. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Ped Surg* 2012; 47: 241-8.
56. Mugambi et al. Probiotics, prebiotics infant formula use in prterm or low birth weight infants: a systematic review. *Nutr J* 2012; 11: 5876.
57. Bernardo WM et al. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2013; 89: 18-24.
58. Neu J, Shuster J. Nonadministration of routine probiotics unethical-Really?. *Pediatrics* 2010; 126e: 740.
59. Garland SM, Jacobs SE, et al. A cautionary note on Instituting probiotics into routine clinical care for premature infants. *Pediatrics* 2010; 126e: 741.
60. Salminen MK, Rautelin H, et al. Lactobacillus bacteriemia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic L. rhamnosus GG. Salminen MK et al. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 629.
61. Kunz AN et al. Two cases of lactobacillus bacteriemia during probiotic treatment of short gut síndrome. *L Paedistr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 457-8.
62. Land MH et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: 178-81.
63. Masco L et al. Culture-dependent and culture independent qualitative analysis of probiotic products claimed to contain bifidobacteria. *Int J Food Microbiol* 2005; 102: 221-30.
64. Hooper LV et al. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-8.
65. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(2): 238-50.
66. Ouwehand AC. Antiallergic effects of probiotics. *J Nutr* 2007; 137: 794S7S.
67. Neaville WA et al. Developmental cytokine response profiles and the clinical and immunologic expression of atopy during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(4): 740-6.
68. Kalliomäki M, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants developing or not developing atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 129-34.

Metabolismo y requerimientos de ácidos grasos esenciales

9

M.I. Armadá Maresca

Unidad Neonatal. Hospital Clínico. Madrid.

Introducción

Los ácidos grasos esenciales son aquellos ácidos grasos necesarios para ciertas funciones que el organismo no puede sintetizar, por lo que deben obtenerse por medio de la dieta. Son ácidos grasos que no están saturados de átomos de hidrógeno (H) y tienen más de un doble enlace entre los átomos en posición *cis*, por lo que se denominan ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs). Los dos únicos ácidos grasos esenciales para el ser humano son el α -linolénico (18:3 ω -3) y el linoleico (18:2 ω -6)¹.

Los ácidos grasos ω -3 se caracterizan porque el primer doble enlace, contando a partir del extremo metilo (-CH₃) de la cadena, se halla entre el 3^o y 4^o carbono:

- **Ácido α -linolénico 18:3 (9,12,15) (ALA)**
- Ácido estearidónico 18:4 (6,9,12,15)
- Ácido eicosatrienoico 20:3 (11,14,17)
- Ácido eicosatetraenoico 20:4 (8,11,14,17)
- **Ácido eicosapentaenoico 20:5 (5,8,11,14,17) (EPA)**
- Ácido docosapentaenoico 22:5 (7,10,13,16,19)
- **Ácido docosahexaenoico 22:6 (4,7,10,13,16,19) (DHA)**
- Ácido tetracosapentaenoico 24:5 (9,12,15,18,21)
- Ácido tetracosahexaenoico 24:6 (6,9,12,15,18,21)

Los ácidos grasos ω -6 se caracterizan porque el primer doble enlace, contando a partir del extremo metilo (-CH₃) de la cadena, se halla entre el 6^o y 7^o carbono:

- **Ácido γ -linoleico 18:2 (12,15) (LA)**
- Ácido eicosadienoico 20:2 (11,14)
- Ácido dihomo- γ -linolénico 20:3 (8,11,14) (GLA)
- Ácido araquidónico 20:4 (5,8,11,14) (AA)
- Ácido docosadienoico 22:2 (13,16)

- Ácido adrenico 22:4 (7,10,13,16)
- Ácido docosapentanoico 29:5 (4,7,10,13,16)
- Ácido caléndico 18:3 (8,10,12)

Metabolismo de ácidos grasos esenciales

Las características más relevantes de la síntesis endógena de los AGPI-CL a partir de los AGE precursores, son la no interconvertibilidad y la competitividad entre ellas, la afinidad de la desaturasa es más elevada para el ALA que para el LA, de esto se deducen dos hechos nutricionalmente trascendentes, la necesidad de aportar en la dieta al menos los precursores de ambas familias y la de que exista una proporción adecuada entre las mismas.

El ácido docosahexaenoico (DHA), es un ácido graso poliinsaturado de la serie n-3, al que se atribuyen múltiples funciones en prematuros y neonatos fundamentalmente en el desarrollo visual y neurológico. Los requerimientos no están determinados pero deben basarse en imitar la composición de la lactancia materna².

En la ruta de la síntesis de DHA, se precisan de enzimas para realizar la desaturación/elongación de la cadena y que son compartidos por los ácidos grasos n-3 y n-6. Por ello, cuando aumenta la velocidad de síntesis del DHA, como ocurre durante la gestación, la lactancia y en la infancia, el proceso puede estancarse en los precursores ALA y EPA. La ingesta adecuada de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) durante el embarazo y los primeros meses de vida puede influir de forma positiva sobre la salud materna, la salud fetal y del niño y particularmente, en el neurodesarrollo³.

También la tasa de crecimiento del recién nacido prematuro de muy bajo peso es muy elevada, sobre todo hasta que alcanzan el término y la ingesta balanceada de ácidos grasos esenciales es necesaria para un desarrollo adecuado. Su metabolismo es inmaduro y por tanto el ácido araquidónico y el DHA se consideran esenciales, el pretérmino no es capaz de desaturar y elongar los ácidos grasos progenitores. La leche materna contiene ambos ácidos grasos y carnitina que mejora el transporte mitocondrial para la beta oxidación y la eliminación de los grupos acil desde la mitocondria.

Requerimientos de ácidos grasos esenciales

La ingesta suficiente de ácidos grasos poliinsaturados (omega-3 y omega-6) es importante por el papel crucial que desempeña en:

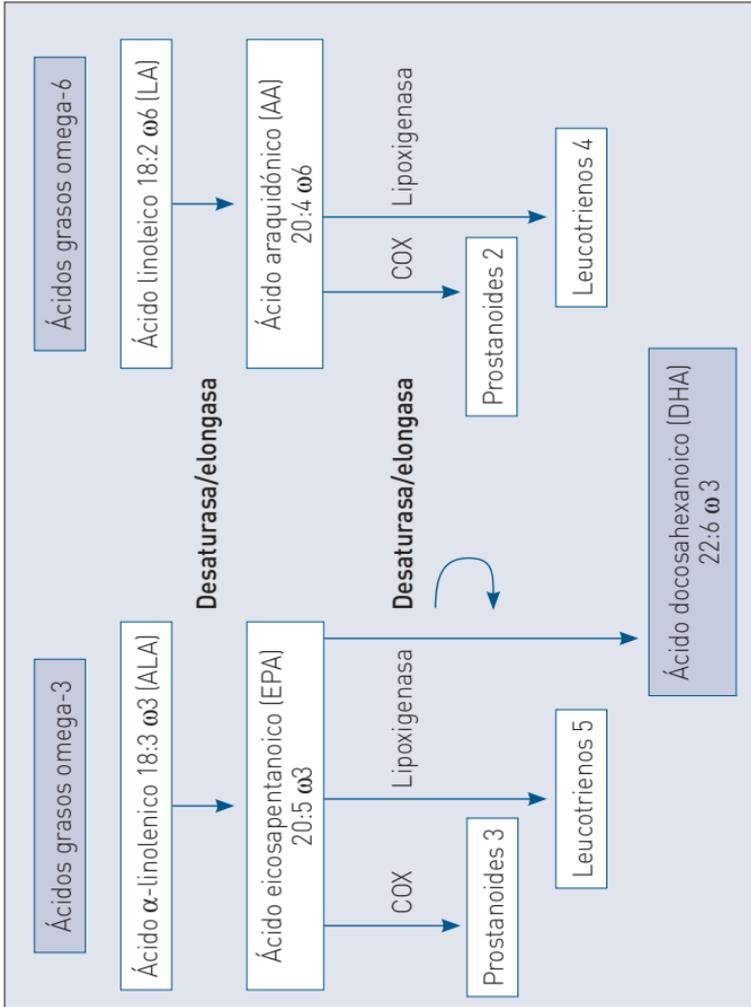


Figura 1. Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

- El desarrollo y mantenimiento de la correcta función cerebral.
- La visión.
- Las respuestas inmunitarias e inflamatorias.
- La producción de moléculas semejantes a las hormonas.

El gradiente transplacentario de DHA parece ser mayor conforme avanza la gestación siendo transferidos en el tercer trimestre entre 30-45 mg/d de los depósitos maternos al feto⁴. Tras el nacimiento se produce un rápido descenso de los niveles de ácido araquidónico(AA) y DHA hasta un tercio sobre los niveles intrauterinos. El riesgo de daño

neurológico aumenta en niños pretérminos menores de 1.500 g en los que además de los niveles disminuidos se suma la obligatoriedad del uso de fórmulas alimentarias mediante nutrición enteral o parenteral carentes o pobres en estos ácidos grasos.

En un estudio publicado en 2012, Kuipers y cols.⁵ estiman el contenido de ácido linoleico, AA y DHA de un feto de referencia de una población de una dieta occidental. Utilizan los datos de 25, 35 y 40 semanas. En este tiempo, el tejido adiposo pasa de representar del 8% al 26% del peso. Si bien el peso asciende de 760 a 3494 gramos, los resultados muestran que los fetos nacidos en Occidente adquieren en las últimas 5 semanas de embarazo más linoleico (342 mg/día), luego araquidónico (95 mg/día) y por último DHA (42 mg/día).

El recién nacido prematuro se encuentra en riesgo de un aporte inadecuado de DHA dado que no puede recibir todos los aportes por vía enteral y las soluciones de lípidos vía parenteral normalmente no contienen DHA. La falta de lípidos puede provocar deficiencia de ácidos grasos esenciales en 2-3 días, para prevenirla, los niños prematuros deben recibir como mínimo 0,25 g/kg por día de ácido linoleico y los niños a término y lactantes 0,1 g/kg por día¹. Posteriormente hasta los dos años al menos dos raciones de pescado rico en ácidos grasos esenciales a la semana.

Lípidos intravenosos

Se ha de prevenir en el gran prematuro la deficiencia de ácidos grasos esenciales siendo aún necesarios estudios para determinar la dosis óptima de infusión intravenosa al nacimiento y los efectos a largo plazo sobre morbilidad, el crecimiento y el desarrollo neurológico. Teniendo en cuenta los distintos tipos de emulsión de lípidos IV disponibles, la administración de una emulsión de aceite de soja pura podría resultar en exceso de formación de eicosanoides proinflamatorios y la peroxidación, y su uso reduce la disponibilidad de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga necesarias para el desarrollo del sistema nervioso central y la función inmune. Alternativas al uso de aceites de soja puros incluyen emulsiones con sustitución parcial de aceite de soja con triglicéridos de cadena media, aceite de oliva, y/o aceite de pescado. Estas emulsiones lipídicas más recientes ofrecen muchas ventajas teóricas. En un futuro los ensayos controlados aleatorios en prematuros deben demostrar si estas emulsiones lipídicas más nuevas son verdaderamente seguras y dan lugar a mejores re-

sultados a corto y largo plazo. Parece seguro empezar emulsiones de lípidos desde el nacimiento en adelante, a razón de 2 g de lípidos/kg/día. Emulsiones lipídicas mixtas, incluidas las que contienen aceite de pescado, parecen reducir las infecciones nosocomiales en los recién nacidos prematuros y podrían reducir la acumulación de ácidos biliares. El daño hepático puede reducirse disminuyendo o eliminando los lípidos de la nutrición parenteral o puede ser reducida mediante el uso de emulsiones de lípidos que contienen aceite de pescado que contienen altos niveles de vitamina E⁶.

Fórmulas orales

Ácido linoleico y α -linolénico

La FAO/OMS y la ESPGAN Committee on Nutrition ya en 1991 hicieron recomendaciones para el aporte de ácido linoleico y α -linolénico en fórmulas infantiles para RN pretérmino, recomendaba un nivel mínimo de 300 mg de ácido linoleico por 100 kcal o el 3% del total de la energía, y que la proporción entre ambos ácidos grasos se conserve dentro de un límite de 5:1 a 15:1⁷.

La leche materna tiene una concentración grasa mayor que las recomendaciones, aproximadamente entre 3,3 a 5 g/100 kcal, y cubre las necesidades del lactante prematuro hasta los 6 meses de edad. Aún no existe una fórmula que aventaje a la leche materna en cuanto a beneficios a corto y largo plazo.

Las recomendaciones en 1995 para nutrición enteral aumentaron: el requerimiento total de ácidos grasos esenciales para ácidos grasos $\omega 6$ y $\omega 3$ en prematuros debe establecerse desde 4 a 5% hasta 12% del ingreso total de energía. Esto representa alrededor de 0,6 a 0,8 g/kg/día con un límite superior de 1,5 g/kg/día. El aporte del LA $\omega 6$ (ácido linoleico) progenitor ha de ser de 0,5 a 0,7 g/kg/día y dado que en prematuros pueda estar limitada la actividad de la desaturasa y de la enzima alargadora, las fórmulas para esos lactantes deben proporcionar 40 a 60 mg/kg/día como ácido araquidónico preformado. El aporte total de ácido linoleico no ha de exceder 12% de la energía total, porque el exceso de LA puede tener efectos adversos sobre la formación de PUFA de cadena larga. Es necesario que el aporte total de ácido graso $\omega 3$ sea de 70 a 150 mg/kg/día, las fórmulas de esos lactantes deben proporcionar 35 a 75 mg/kg/día de ácido docosahexaenoico. La proporción entre ácidos grasos $\omega 3$ y $\omega 6$ presente en la dieta de lactantes ha de conservarse dentro de un límite de 5:1 a 15:1⁸.

DHA (Docosahexanoico)

Es necesario que la proporción entre DHA y AA varíe de 1:1 a 1:2, porque es posible que el ingreso excesivo de DHA disminuya la conversión de ácido linoleico en ácido araquidónico (eicosatetraenoico).

El DHA no se considera un ácido graso esencial ya que se puede sintetizar a partir de ácido linoleico (LA) y especialmente (ALA), que si son considerados esenciales. No obstante, dada la limitada y alta variabilidad en la formación del DHA a partir del ALA (1-5%), y debido a sus críticas funciones sobre el desarrollo visual y neurológico, y sobre otros sistemas, debe ser considerado condicionalmente esencial en etapas tempranas de la vida⁹.

Estudios actuales sugieren además que los bebés más pequeños son los más vulnerables a la deficiencia de DHA y probablemente para cosechar el mayor beneficio de altas dosis de suplementación con DHA, ya que su manejo nutricional actual no puede proporcionar cantidades suficientes de DHA preformado durante los períodos de nutrición parenteral y enteral en su ingreso hospitalario, por lo que es probable en muy prematuros/recién nacidos de muy bajo peso, cantidades mayores de las que se utilizan habitualmente para compensar la mala absorción intestinal, DHA oxidación, y el déficit temprano. La investigación debe continuar para llenar los vacíos en el conocimiento y para refinar aún más el consumo adecuado para cada grupo de recién nacidos prematuros¹⁰.

En niños prematuros una vez llegado al término y en los niños a término, hay fuertes argumentos teóricos a favor de la suplementación con AGPI-CL, fundamentalmente con la idea de imitar a la leche materna. Aun así, es difícil ya que la variabilidad de la cantidad de DHA en la leche materna es importante (0,17-0,99% del total de ácidos grasos), en mujeres de distintas zonas geográficas con ingestas muy diferentes con una media del 0,5% en el calostro y de 0,25% en la leche madura (7-8 mg/dl)¹¹.

En los últimos años un comité de expertos ha concluido que, basados en las evidencias de estudios de suplementación con DHA, en la fórmula infantil se deben añadir al menos el 0,2% de los ácidos grasos como DHA pero estos niveles no deben exceder el 0,5% de los ácidos grasos ya que no se ha evaluado suficientemente una ingesta mayor. Además las fórmulas con DHA deben contener también AA y el EPA no deben exceder los niveles de DHA¹².

El contenido medio actual de la leche materna de AA representa entre el 0,5-0,7% del total de ácidos grasos (15 mg/kg/día) y el DHA entre el 0,3-0,5% del total de ácidos grasos (12 mg/kg/día).

Suplementación de fórmulas infantiles

Existen una recomendaciones para la suplementación de las fórmulas infantiles con AGPI en general y AGPI-CL en particular. Así respecto al precursor de la familia $\omega 6$ el ácido linoleico se recomienda entre el 2-4% del total calórico y no sobrepasar el 10%. Esto supone entre 600-1.200 mg/kg/día. En cuanto al precursor de la familia $\omega 3$, ácido α -linolénico, se recomiendan dosis de 0,25-0,5% del total calórico, alrededor de 50 mg/kg/día. La relación entre ambos (índice linoleico/linolénico) debe mantenerse según la *European Society of Paediatric Gastroenterology, hepatology and Nutrition* en un rango entre 15/1-5/1. Sin embargo estudios recientes apuntan a que la proporción más adecuada está cercana a los rangos inferiores recomendados (5/1) e incluso menores (4/1) para que a partir de estos precursores se sinteticen las familias respectivas de AGPI-CL sin competir entre ellas³.

Se recomienda el uso en las fórmulas artificiales de AA y DHA con un mínimo de 0,35-0,2%, respectivamente; además se aconseja que el porcentaje máximo de DHA suplementado a las fórmulas infantiles no exceda de 0,5% pues los efectos a largo plazo de esta dosis no se conocen por el momento.

Bibliografía

1. Saez de Pipaón M. Beneficios de las emulsiones lipídicas con ácidos grasos omega 3 en neonatos. *NutriInfo* 9. Fresenius Kabi.
2. Gil-Campos M, Dalmau Serra J. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para la ingesta en la infancia. *An Pediatr*. 2010; 73: 142 .
3. Campoy C, Cabero L, Sanjurjo P, Serra-Majem LL, Anadón A, Morán J, fraga JM. Actualización, recomendaciones y consenso sobre el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la gestación, lactancia y primer año de vida. *Med Clin*. 2010; 135: 75-82.
4. Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC- PUFA). *J Perinat Med*. 2007; 35: 5-11.
5. Kuipers RS, Luxwolda MF, offringa PJ, Boersman ER, et al. Fetal intrauterine whole body linoleic, ara chidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2012; 86: 13-20.

6. Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Intravenous lipids in preterm infants: impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences. *World Rev Nutr Diet.* 2015; 112: 71-80.
7. ESPGAN. Committee on Nutrition. *Acta Paediat Scand.* 1991; 5: 64-72.
8. Aldoretta P, Hay W. Sustratos metabólicos para el metabolismo de energía y crecimiento fetales. *Clin Perinatol.* 1995; 1: 15-36.
9. Uauy R, Dangour AD. Fat and fatty acid requirements and recommendations for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55: 76-96.
10. Lapillonne A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014; 110: 82-98.
11. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 41-4.
12. Koletzko B, Lien E, Agostini C, Böhles H, Campoy C. World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. Recommendations and guidelines for perinatal practice. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008; 36: 5-14.

Consecuencias metabólicas y cardiovasculares para la edad adulta del parto prematuro

10

A. Jerez Calero, F. Contreras Chova, J. Uberos Fernández,
E. Narbona López

Unidad Neonatal. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares se han convertido en un importante problema de salud mundial por su prevalencia y su morbilidad asociada. Actualmente se está investigando con la teoría de que el nacimiento prematuro (< 37 semanas de edad gestacional) pudiera relacionarse con la presencia de síndrome metabólico en la edad adulta. Se estima que en los países desarrollados, alrededor de un 10% de los nacimientos corresponden a recién nacidos pretérminos. Sin embargo, la dificultad estriba en que son múltiples los factores etiopatogénicos identificados en el desarrollo de la patología cardiovascular del adulto.

El Síndrome metabólico (SM) podría definirse como “la agrupación de algunos factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en el adulto”. El síndrome metabólico también se denomina “síndrome de Reaven”, “síndrome de resistencia a la insulina”, “síndrome plurimetabólico” “síndrome dismetabólico”, “síndrome X” o “cuarteto mortal” (Se refiere a la tetrada: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA) y dislipemia). Algunos también proponen denominarlo “síndrome del médico internista”.

Perspectiva histórica

En 1988 Gerald Reaven, M.D., Endocrinólogo y Profesor de la Facultad de Medicina de Stanford, observó que algunos factores de riesgo como la dislipemia, HTA e hiperglucemia solían aparecer comúnmente agrupados. Denominó a esta agrupación síndrome X y la reconoció como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Confirmó la asociación de estas alteraciones metabólicas con la resistencia a la insulina, inclusive en personas aparentemente sanas y delgadas. La primera definición oficial de la OMS no se ofreció hasta 1999¹.

Hoy se sabe que la insulín-resistencia es el eje central de todas las manifestaciones del SM. La elevación compensatoria de la insulina plasmática produce, entre otras consecuencias que abajo se detallan, una llamativa disfunción endotelial, evento temprano de la aterosclerosis. Entre aquellas, podrían destacarse:

- Eleva los niveles de triglicéridos.
- Reduce los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL o “colesterol bueno”).
- Eleva los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL o “colesterol malo”).
- Hace más difícil que el organismo elimine las grasas de la sangre tras la ingesta.
- Eleva la presión arterial.
- Aumenta la capacidad de coagulación de la sangre.

No existen criterios uniformes para el diagnóstico de SMsíndrome metabólico en niños y adolescentes. La definición desarrollada por el Panel de Expertos III fue modificado para niños y adolescentes². En este Panel fue definido por la presencia de tres o más de los siguientes componentes: 1) obesidad central (p. cintura \geq p90), 2) Triglicéridos \geq 110 mg/dL, 3) HDL-c \leq 40 mg/dL, 4) TA sistólica o diastólica \geq p90 5) Glucemia \geq 100 mg/dL en ayunas³.

El SM pediátrico se ha convertido en un importante problema de salud a nivel global. Comprende una etiología multifactorial, donde participan factores genéticos, prenatales, medioambientales, biológicos y psico-comportamentales. Si llevamos a cabo una estrecha prevención y control de los factores de riesgo modificables, incluso desde la etapa prenatal, sus efectos sobre la salud trascenderán a muy largo plazo hasta la edad adulta. Uno de los factores fuertemente relacionados con el síndrome metabólico de inicio en la infancia es el sobrepeso y la obesidad que afecta a la gran parte de la población infantil de los países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud acuñó el término de “globesidad”, para denominar a esta “epidemia” mundial. Otra interesante término interesante en este campo es el de “esteatosis hepática no alcohólica” (*nonalcoholic fatty liver disease*: NAFLD), que comparte características fisiopatológicas comunes con el síndrome metabólico.

Así pues, en la génesis del SM habría que tener en cuenta consideraciones genéticas, ambientales (pre y postnatales) y los fenómenos epigenéticos, que engloban a ambos y que serán descritos más adelante.

En cuanto a los factores ambientales en la edad pediátrica, varios estudios han demostrado una fuerte relación entre los estadios pre hipertensivos infantiles y determinados factores medioambientales. Uno de los más conocidos es la obesidad en etapas precoces de la infancia, pero otros menos conocidos y posiblemente igual de importantes son el tabaquismo materno, la contaminación del aire ambiente, la contaminación acústica o el tabaquismo pasivo postnatal. Por tanto, la prevención de los factores de riesgo modificables, realizada desde el período prenatal, tendrá un impacto en la salud a largo plazo en la prevención primaria de enfermedades crónicas no transmisibles^{4, 5}.

Se postula que algunas de esas enfermedades que componen el SM podrían ser consecuencia de fenómenos epigenéticos que tengan lugar en época fetal y postnatal precoz, tal y como defiende la teoría del "origen fetal de la enfermedad" o "La hipótesis del origen de la salud y la enfermedad". La prematuridad o el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) se han intentado implicar en la génesis de éstos fenómenos.

La hipótesis del origen de la salud y la enfermedad

Los estudios epidemiológicos en humanos y animales indican que durante los períodos críticos del desarrollo prenatal y postnatal de los mamíferos, la nutrición y otros estímulos ambientales intervienen decisivamente, induciendo cambios permanentes en el metabolismo y la susceptibilidad a la enfermedad crónica. Los mecanismos biológicos que subyacen a esta "hipótesis de los orígenes del desarrollo", son poco conocidos, pero se cree que los fenómenos epigenéticos pueden ser un importante mecanismo de programación subyacente. La inicialmente denominada "hipótesis del origen fetal de la enfermedad del adulto" es un tema emergente y debe denominarse más apropiadamente como "los orígenes de la salud y la enfermedad".

La programación metabólica o "*Programming*" es un proceso en el que los estímulos medioambientales durante críticos períodos del crecimiento y desarrollo tienen efectos permanentes en la estructura y función de los tejidos y de los sistemas fisiológicos. Por ejemplo, el estrés intrauterino puede afectar al desarrollo del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal y programar distintas respuestas autonómicas, neuroendocrinas y comportamentales en el adulto. La hipótesis de los orígenes evolutivos propone que el feto se adapta a un limitado aporte de nutrientes, produciendo un "fenotipo ahorrativo" fetal/neonatal,

adaptado para sobrevivir, pero de una forma que permanentemente altera su fisiología y metabolismo e incrementa el riesgo de enfermedad en la vida posterior

Es ahora, con los descubrimientos dentro del campo de la epigenética, cuando estamos empezando a entender la regulación a largo plazo de la expresión de nuestros genes. Una regulación que se extiende durante largos períodos, hasta toda la vida, y que incluso podemos transmitir a nuestros descendientes y ellos a los suyos. Un control de los genes que no actúa alterando directamente su estructura, sino que lo hace colocando ciertas etiquetas químicas que facilitan o dificultan la lectura de la información genética.

Fue hace más de 25 años cuando David Barker demostró en Reino Unido que el RCIU es un fuerte predictor de enfermedad metabólica y cardiovascular en el adulto. Por ejemplo, el riesgo relativo de insulino-resistencia, obesidad y síndrome metabólico (incluyendo diabetes tipo 2, hipertensión e hiperlipemia) es significativamente mayor en individuos con bajo peso al nacer ⁶. Un estudio sueco muy reciente también ha encontrado que el riesgo de enfermedad cerebrovascular es el doble en los pretérminos de menos de 32 semanas frente a los nacidos a término, aunque no es capaz de demostrar vínculo con enfermedad coronaria⁷.

Fisiopatológicamente el estrés intrauterino se asocia a niveles basales y estimulados de cortisol alterados, como marcador precoz de sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, seguido de intolerancia a la glucosa (insulin-resistencia) e hipertensión. El RCIU también origina una reducción de células beta al nacimiento y una alteración de la expresión de Factores de crecimiento análogos a la insulina (IGF-II) o sus proteínas transportadoras (IGFBP); la consecuencia, una población de células beta con escasa respuesta al posterior estrés metabólico⁸.

Por otro lado, la hambruna holandesa de 1944-45 ha proporcionado la única oportunidad para examinar los efectos a largo plazo de la malnutrición en humanos, sobre todo embarazadas. La hambruna se instauró en un período de tiempo definido y en una población previamente bien nutrida. Los registros amplios y fiables han permitido el análisis sin precedentes de una cohorte de recién nacidos expuestos a este concreto daño intrauterino⁹.

Uno de los descubrimientos fue que el hambre materna causa diferentes efectos sobre el feto dependiendo del trimestre en el que

se encuentra el embarazo en curso. Los fetos que sufrieron la restricción calórica durante el tercer trimestre del embarazo nacieron con una talla y peso reducidos. Sin embargo, si la madre había sufrido la hambruna cuando el embarazo estaba en el primer trimestre, los niños nacieron con un peso y talla por encima de lo normal. Todo apunta a una respuesta compensadora cuando la falta de alimento sucede en las etapas iniciales de la gestación.

Los investigadores descubrieron que los hijos de las mujeres que estuvieron embarazadas durante aquel período de extraordinaria escasez de alimentos son hoy muy susceptibles al desarrollo de diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y pulmonares, cáncer, problemas de la función renal y trastornos mentales como la esquizofrenia y la depresión. También en estos casos descubrieron un efecto diferencial según el trimestre del embarazo en el que la madre pasó hambre. Por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares (angina de pecho e infarto del miocardio) y el cáncer de mama son más frecuentes en sujetos cuyas madres padecieron la hambruna durante el primer trimestre del embarazo. Los hijos cuyas madres estaban en el segundo trimestre de la gestación tienen hoy más problemas pulmonares, renales y diabetes.

Los pediatras suelen estimar el riesgo metabólico adicional que supone el nacimiento con peso inadecuado, particularmente los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) o con retraso RCIU. Sin embargo, hay pocos autores que incluyen a estos neonatos como factor de riesgo Cardio-metabólico excepto los propuestos por Brambilla en Italia y Bueno en España^{10,11}.

Prematuridad y SM del adulto

En los últimos años varios trabajos refieren la asociación de marcadores tempranos de riesgo de síndrome metabólico y antecedente de RCIU o bajo peso al nacer. Se considera de extrema importancia y por esto nos extendemos en este capítulo, ya que pequeñas elevaciones en marcadores metabólicos en la edad adulta temprana se asocian fuertemente con enfermedad cardiovascular en la vida posterior. Por ejemplo, una mayor presión arterial a finales de la adolescencia se asocia con una incidencia temprana de la enfermedad cardíaca coronaria y accidente cerebrovascular, y el nivel de colesterol en adultos jóvenes predice mortalidad por cualquier causa.

Krochik y cols. realizaron un estudio en niños prepúberes argentinos comparando RCIU y controles¹². Los resultados evidenciaron que los que tenían antecedentes de RCIU tenían unos niveles basales más elevados de insulina, cortisol, ácido úrico y colesterol total. Además, tenían menor sensibilidad a la insulina, evaluada con índice QUIC-KI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* –índice cuantitativo de comprobación de la sensibilidad a la insulina–). No se encontraron diferencias en los niveles de proinsulina, HOMA-IR, lípidos ni Tensión arterial entre ambas poblaciones.

Estudios prospectivos han demostrado que la proinsulina es un marcador precoz de riesgo cardiovascular programado por factores tempranos, demostrado en modelos animales y humanos. En este ámbito es destacable el trabajo de Bazaes y cols. que encuentra asociación con insulinoresistencia a los 5-7 años de edad en niños con menor peso al nacimiento¹³.

Estudios recientes sugieren que los prematuros tendrán un aumento en el grosor de las capas íntima y media de la carótida (cIMT), que es una medida de la aterosclerosis. Sin embargo, al ajustar los datos por edad gestacional, se concluye que la alteración carotídea es más por el bajo peso para la EG que por la prematuridad. Por el contrario, otros autores no han podido establecer esa relación cuando se establece un ajuste por el diámetro arterial, probablemente factor confusor entre EG-Talla al nacer (por una parte) y c IMT^{14,15}. Skilton recientemente comparó tres grupos dentro de una numerosa cohorte de adultos jóvenes (24-45 años) con distintos antecedentes perinatales: PEG, Preterminos y nacidos a término (controles). Comparado con los controles, aquellos PEG tuvieron niveles elevados de triglicéridos, proteína C reactiva, LDL-colesterol, TAs y grosor de las capas íntima-media. Los nacidos prematuros tenían mayor grosor de capas carotídeas y más baja dilatación mediada por flujo comparado con controles, aunque esto se restringió a aquellos que también tenían una restricción del crecimiento fetal. Concluyen que la alteración del crecimiento intrauterino se asocia a disfunción endotelial y a una importante aterosclerosis preclínica en adultos jóvenes. Esta asociación es más marcada en aquellos que, además, nacieron prematuros¹⁶.

Un reciente estudio realizado en Rotterdam en 492 individuos sanos entre 18 y 24 años. ha detectado mayores niveles de TA sistólica (TAs), de Presión de pulso, mayor variabilidad de TAs y TA diastólica (TAd), mayor frecuencia cardíaca, pero más baja TAd en los aquellos

que habían nacido antes de las 36 semanas de edad gestacional (EG) frente a aquellos nacidos a término. Sugieren, por tanto, que existen una tendencia en estos adultos jóvenes nacidos prematuros hacia una circulación hiperdinámica y podrían tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellos nacidos a término¹⁷.

Un estudio realizado en gemelos prepuberales (7-8 años de edad) determinó la sensibilidad a la insulina (SI) e investigó la relación con bajo peso al nacimiento y prematuridad. Se compararon 50 gemelos con bajo peso y prematuridad (EG: $33,5 \pm 0,5$ sem) con 20 niños controles (no gemelos) nacidos a término y con peso normal. Sus resultados demuestran que existe una reducción de la SI en gemelos comparados con el grupo control y esta reducción es independiente de la prematuridad y del peso al nacer. No hubo diferencia en la SI incluso en gemelos con diferencias de peso entre ellos de más de un 20%. Esta alteración de la homeostasis de la glucosa hace que no sea válido usar gemelos como modelo para estudiar el origen fetal de las enfermedades del adulto¹⁸.

En un reciente metanálisis publicado en 2013, los autores no encontraron diferencias entre adultos nacidos prematuros y nacidos a término para la mayoría de las patologías implicadas en el síndrome metabólico. Sin embargo, sí se ha visto asociado con una mayor TA y niveles de colesterol-LDL plasmático, principalmente en niñas. Tampoco encontró diferencias entre el IMC ni el porcentaje de masa grasa. En cuanto a la TA, parece que los estudios de más calidad ofrecieron una elevación significativa de la Tas, que podría significar a largo plazo un mayor riesgo de eventos adversos reales. En cuanto a la monitorización de TA domiciliaria durante 24 horas, que se ve menos influida por la ansiedad del paciente ante una única medida, el estudio sistemático ofreció un efecto significativo en mujeres, aunque el número de estudios es pequeño¹⁹. Para la insulinoresistencia, se recomienda que los futuros estudios incluyan una medida reconocida de insulinoresistencia como la HOMA-IR, ya que una revisión sistemática de la literatura de aparición reciente constata una estrecha vinculación entre ésta y el nacimiento pretérmino²⁰.

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, haciéndose eco del riesgo que ya parece demostrado en los pretérminos, pero sobre todo en los CIR, estableció unas recomendaciones generales para el seguimiento, como el fomento de la lactancia materna en etapa de lactante y vida cardiosaludable durante la infancia, indivi-

dualizar el uso de fórmulas o dietas reforzadas, control de hábitos nutricionales si rápida recuperación ponderal, vigilancia de la tensión arterial, lipidograma y tolerancia hidrocarbonada dentro del programa del niño sano a partir de los 2-3 años de edad, sobre todo en pacientes de más riesgo personal y familiar²¹.

En la actualidad, deberíamos conocer los mecanismos fisiopatológicos que subyacen bajo todos estos factores de riesgo cardiovascular, para establecer pautas neonatales que no aumenten e incluso disminuyan el riesgo de padecer SM del adulto.

Aspectos post-natales en la predisposición a SM: nutrición del prematuro y del RCIU

Desde el punto de vista etiopatogénico, parecería que la prematuridad podría relacionarse con mayor predisposición a padecer insulinoresistencia y SM en la edad adulta. No se sabe si la nutrición postnatal de estos pretérminos contribuiría o agravaría esa predisposición.

Dado que el mayor crecimiento fetal tiene lugar en el tercer trimestre de gestación, aquellos recién nacidos que nacen prematuramente se ven privados de ese *catch up*. Así pues, los neonatólogos, basados en las recomendaciones actuales, intentan un crecimiento posnatal sostenido y semejante al que tendría el feto intraútero, siguiendo las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Pediatría²².

El seguimiento somatométrico de estos pacientes puede realizarse mediante las gráficas de crecimiento postnatal de Fenton, que siguen siendo válidas actualmente²³. En la práctica clínica habitual, la extrema inmadurez y/o la situación clínica de estos pacientes impide una adecuada nutrición y consiguientemente un desmedro durante las primeras semanas de vida. Factores como la sepsis, persistencia de ductus arterioso, retenciones gástricas, miedo a desarrollo de enterocolitis necrosante, ascenso lento de macronutrientes, entre otros contribuyen a que casi todos los pretérminos se encuentren por debajo del percentil 10 a las 36 semanas de edad gestacional corregida lo que indica que aún hoy es difícil de conocer cual es la cantidad y composición óptima de nutrientes a administrar en esta población. En las Unidades de Cuidados Intensivos neonatales se preconiza una nutrición agresiva, con un elevado proteico parenteral desde el primer día (n. parenteral del día 0), que suele ser bien tolerada y parece ser bastante segura si se tienen en cuenta distintas recomendaciones²⁴.

Actualmente se recomienda, para el pretérmino de muy bajo peso, una ganancia ponderal de alrededor de 20 g por kg y día.

Lo que sí parece estar claro es que una adecuada ganancia ponderal en las primeras semanas garantiza un mejor crecimiento cerebral y neurodesarrollo a largo plazo²⁵, de forma que no sería éticamente admisible limitar el aporte nutricional a rangos insuficiente o inadecuados, aunque de éste aporte agresivo derive una no demostrada predisposición a síndrome metabólico en la vida adulta.

Los trabajos más recientes en la literatura científica concluyen que la “sobrenutrición” en los primeros meses (antes del primer año de vida) no tiene efectos significativos en la tensión arterial o la insulinoresistencia a la edad de 19 años, pero sí en los que ese crecimiento anormalmente elevado ocurre a partir de los 5 años de edad²⁶.

En resumen, hoy sabemos que existe una clara relación causal entre los trastornos nutricionales y la salud en la edad adulta; esto es más acentuado en prematuros o aquellos con RCIU (fetal) y extrauterino (RCEU: postnatal). Se postula que existen unas “ventanas de riesgo nutricional”, con repercusión en la salud a largo plazo.

En cuanto al tipo de alimentación del recién nacido, los estudios de pretérminos alimentados con leche materna demuestran una reducción de la tensión arterial²⁷, cociente LDL/HDL colesterol²⁸ y menos riesgo de sobrepeso, confirmado con el último reciente metanálisis en este ámbito²⁹.

Por tanto, resuelta la duda sobre los primeros meses de vida, debemos inclinarnos hacia una ganancia ponderal correcta según los patrones de crecimiento postnatal actualizados. Para hacerlo, nos servimos de la fortificación de la leche materna y de fórmulas enriquecidas hipercalóricas y con alto contenido proteico. Todavía hay discordancia sobre las consecuencias de la adición de ácidos grasos de cadena larga, ya que algunos trabajos presentan resultados discordantes, con efectos negativos en los casos de aumento de la relación $\omega 6/\omega 3$ ^{30,31}.

Hasta que no se han llevado a cabo estudios de seguimiento evaluando la composición corporal de estos pacientes no se ha llegado a la conclusión de que es la composición corporal con exceso de masa grasa la que deriva en síndrome metabólico. En este sentido hoy se recomienda que la ganancia ponderal durante la estancia hospitalaria de los preterminos con muy bajo peso al nacimiento sea de entre 12 y 21 g/kg/d, siendo la velocidad de crecimiento fetal de 20 g/kg/d. Con

posterioridad al alta hospitalaria, la ganancia ponderal deberá ser la adecuada y no excesiva, ya que, a partir de la infancia precoz el sobrepeso sí se considera un predictor de SM en el adulto. Para el lactante nacido pretérmino o con RCIU alimentado con fórmula, deben establecerse unas pautas nutricionales y un seguimiento estrecho y prolongado en el tiempo que abarque toda la etapa pediátrica. Está demostrado que la ingesta proteica afecta directamente a la composición de muscular del recién nacido y que la cantidad de aporte calórico repercute directamente en la cantidad de grasas. Así pues, deberíamos tender a ofrecer fórmulas, no tanto hipercalóricas, sino con mayor aporte proteico, que favorecen un mayor peso a expensas de masa magra.

En este sentido, no debe ser suficiente el seguimiento somatométrico básico de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar SM del adulto. Debería ser obligatoria la monitorización estrecha de otros parámetros importantes, como pliegues de grasa corporal, perímetro de cintura, TA, perfil lipídico, perfil glucémico, etc. sobre todo en los neonatos nacidos pretérminos o en los RCIU. Sería recomendable ofrecer más tiempo y oportunidad de formación al personal facultativo y entrenarlo en el manejo de la impedanciometría durante las revisiones en consulta. Sin duda estos requerimientos ofrecen intensas dificultades técnicas, logísticas y profesionales, tanto en atención Hospitalaria como en Atención Primaria de Salud, dada la actual situación económica.

Bibliografía

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-2.
3. Cook S, Weitzman M, Auinger P et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 821-827.
4. Kelishadi R, Poursafa P, Keramatian K. Overweight, air and noise pollution: Universal risk factors for pediatric pre-hypertension J Res Med Sci. 2011; 16: 1234-50.
5. Kelishadi R, Poursafa P, Ferranti S, Schwandt P, Adeli K, Onat A, Gidding S. Pediatric metabolic syndrome: from prevention to treatment. Cholesterol. Volume 2012, Article ID 374168.

6. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311: 171-4.
7. Ueda P, Cnattingius S, Stephanson O, Ingelsson E, Ludvigsson JF, Edstedt AK. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2014; 29: 253-60.
8. Hill DJ, Duvallié B. Pancreatic development and adult diabetes. *Pediatr Res*. 2000; 48: 269-74.
9. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 17046-9.
10. Brambilla P, Lissau I, Flodmark CE, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, et al. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 591-600.
11. Bueno G, Moreno LA, Bueno O, Morales J, Pérez-Roche T, Garagorri JM, et al. Metabolic risk-factor clustering estimation in obese children. *J Physiol Biochem*. 2007; 63: 347-55.
12. Krochik AG, Chaler EA, Maceiras M, Aspnes N, Mazza CS. Marcadores tempranos de riesgo de síndrome metabólico en niños prepúberes con y sin antecedente de restricción de crecimiento intrauterino. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108: 10-16.
13. Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1267-72.
14. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003; 11: 496-506.
15. Finken MJ, Inderson A, Van Montfoort N, Keijzer-Veen MG, van Weert AW, Carfil N, et al. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res*. 2006; 59: 604-9.
16. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L, et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 2975-81.
17. Kerkhof GF, Breukhoven PE, Leunissen RW, Willemsen RH, Hokken-Koeliga AC. Does preterm birth influence cardiovascular risk in early adulthood? *J Pediatr*. 2012; 161: 390-396.e1.
18. Jefferies C, Hofman PL, Knoblauch H, Luft FC, Robinson EM, Cutfield AS. Insulin resistance in healthy prepubertal twins. *J Pediatr*. 2004; 144: 608-13.
19. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013; 131: e1240-63.

20. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 362-8.
21. Carrascosa A, Ferrández Á, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Niño pequeño para la edad gestacional. Recomendaciones para el seguimiento clínico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3: 113-28.
22. AAP. Committee on Nutrition Pediatric. *Nutrition Handbook*. 6th ed. 2009. p. 79.
23. Bathia J. Growth curves: how to best measure growth of the preterm infant. *J Pediatr*. 2013; 162: S2-6.
24. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 85-91.
25. Ehrenkranz R, Dusick A, Vohr B, Wright L, Wrage L, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 117: 1253-61.
26. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013; 162(3 Suppl): S7-16
27. Owen CG, Whincup PH, Gilg JA, Cook DG. Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 327: 1189-95.
28. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet*. 2004; 363: 1571-8.
29. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*. 2012; 97: 1019-26.
30. Kennedy K, Ross S, Isaacs EB, Weaver LT, Singhal A, Lucas A, et al. The 10-year follow-up of a randomised trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants: effects on growth and blood pressure. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 588-95.
31. Hoffman JP. Long-term health consequences of LCPUFA supplementation of preterm girls. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 205-6

M.I. Armadá Maresca

Unidad Neonatal. Hospital Clínico. Madrid.

El objetivo de la salud pública y la nutrición del lactante que fue prematuro reside en el fomento de la salud y el bienestar. Al comienzo de la vida existe un enorme potencial para intervenciones nutricionales que producen una mejora en los resultados sanitarios, una nutrición favorable puede favorecer el desarrollo neurológico y reducir la prevalencia de enfermedades crónicas. Los cambios en la nutrición al comienzo de la vida pueden dar lugar a una afectación en el crecimiento y el neurodesarrollo así como consecuencias sobre la salud a largo plazo.

Aunque la inmadurez es la variable más importante asociada de forma inversa con un resultado de mejor desarrollo neurológico en el recién nacido que fue muy prematuro, una buena intervención nutricional podría mejorar estos resultados¹.

La totalidad de los beneficios de la leche materna no han sido superada por ninguna de las formas más innovadoras de la alimentación del lactante. No solo las propiedades nutricionales de la lactancia sino el periodo ampliado de contacto entre las madres y sus hijos mejoran la oportunidad de aprendizaje y de desarrollo cognitivo.

La mayoría si no en todos los recién nacidos grandes pretérminos están subnutridos y por debajo del crecimiento cuando reciben el alta hospitalaria. Esto tiene implicaciones importantes para su nutrición futura ya que acumulan un déficit de nutrientes que no es recuperado antes de salir del hospital. El grado en el cual se lleva a cabo depende de muchos factores, fundamentalmente importa la gravedad y la duración del daño porque mayor será el déficit nutricional. El consumo subsecuente no solo debe reemplazar el déficit nutricional acumulado sino también satisfacer las necesidades del mantenimiento y del crecimiento normal.

La desnutrición durante la infancia se asocia con alteraciones permanentes del crecimiento, estructura y función del cerebro. El

tamaño del cerebro es menor, la corteza cerebral es más delgada, el número de neuronas está disminuido, la mielinización está reducida y la morfología dendrítica está alterada, todo lo cual puede relacionarse con un neurodesarrollo deficiente³.

Los estudios iniciales indicaron que un crecimiento deficiente entre el nacimiento y el alta hospitalaria se asocia con un neurodesarrollo deficiente, y que un mejor crecimiento se relaciona con un mejor desarrollo de los niños prematuros⁴.

Existe una clara relación entre la "recuperación" del crecimiento y el desarrollo en los recién nacidos prematuros pero el rango de tiempo dentro del cual debe ocurrir, no está bien definido. En la mayoría de los estudios, los prematuros que recuperan entre los 6 y 9 meses de edad corregida tienen un mejor resultado del neurodesarrollo.

Aunque la recuperación del crecimiento puede estar relacionada con un mejor neurodesarrollo, se han expresado preocupaciones respecto a la "recuperación" del crecimiento y el desarrollo y la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico X que conduce a la idea de que "más grande puede no ser mejor" incluso en los recién nacidos prematuros⁵.

En la mayoría de los estudios, los recién nacidos prematuros al alta hospitalaria fueron alimentados con leche materna o con fórmula para niños a término. Ambos tipos de alimentación fueron diseñados para satisfacer los requerimientos de mantenimiento y de crecimiento normal más que las exigencias del recién nacido pretérmino desnutrido que debe recuperar el crecimiento, por ello debido a que un crecimiento deficiente se asocia con un neurodesarrollo deficiente los grandes pretérminos deben ser alimentados al alta hospitalaria con leche de madre fortificada o con fórmula enriquecida con nutrientes. Independientemente de la forma de ser alimentados deben ser vigilados de forma estrecha para ver la recuperación al percentil original de su peso al nacer hacia los 6-9 meses de edad corregida⁶.

¿Qué debemos suplementar?

Ácidos grasos

La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL), en particular el ácido docosahexaenoico (DHA), de la fórmula para recién nacidos prematuros ha demostrado de manera consistente un mejor desarrollo visual de los pretérminos en comparación con las fórmulas no suplementadas. Se ha identificado el papel

funcional desempeñado por el carotenoide luteína en la salud ocular. Estos datos, en combinación con datos sobre la presencia de dicho carotenoide en la leche materna han apoyado el enriquecimiento de leches para lactantes con luteína de origen vegetal⁷.

Existe una creciente evidencia que sugiere que la suplementación con AGPICL en niños pretérminos está relacionada también con una mejoría en las mediciones globales del neurodesarrollo sin efectos adversos.

Los AGPICL están presentes en todas las membranas celulares y son derivados de 20 y 22 carbonos de los ácidos grasos esenciales α -linolénico (18:3n-3) y ácido linoléico (18:2n-6). Los AGPICL n-3 primordiales son el ácido eicosapentanoico (20:5n-3, EPA) y el DHA, y el más importante AGPICL n-6 es el ácido araquidónico (20:4n-6, AA).

Pueden ser sintetizados desde sus respectivos ácidos grasos precursores, pero su síntesis es lenta fundamentalmente en el periodo neonatal un tiempo en el que hay un rápido crecimiento y desarrollo.

El pescado, mariscos, aceites marinos y la leche humana son una fuente rica de AGPICL n-3, sobre todo DHA. El DHA se encuentra muy concentrado en las membranas de la retina y de las células neurales, y se asocia con transducción de la señal, con la neurotransmisión y la neurogénesis.

El estudio DHA for the Improvement in Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants (DINO) mostró que los pretérminos alimentados con dieta enriquecida con DHA tuvieron mejor desarrollo visual en la infancia y una mejoría en la media del índice de desarrollo mental (IDM) a los 18 meses de edad corregida principalmente en niñas y en pretérminos con peso al nacimiento menor de 1.250g⁸.

Las cantidades y los tipos de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la alimentación representan uno de los aspectos más importantes de la calidad de los lípidos alimentarios iniciales que influyen sobre el desarrollo precoz, con efectos potenciales también a largo plazo. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 son necesarios en la alimentación debido a la ausencia de las desaturasas capaces de formar los dobles enlaces ácidos grasos esenciales α -linolénico (18:3n-3) y ácido linoléico (18:2n-6). El ácido docosahexanoico (DHA; C22:4n-3) es importante para el desarrollo cerebral de los lactantes.

Las dosis de DHA probadas en las intervenciones con fórmulas para pretérminos han sido más bien conservadoras. Estudios más recientes que comparan las concentraciones alimenticias del DHA

TABLA 1. Relación aproximada de las necesidades al alta hospitalaria⁹.

Calorías/kg	120-130
Proteínas g/kg	2.5-3.5
Grasas g/kg	6-8
CHO g/kg	10-14
Vitamina A IU/kg	1000
Vitamina D IU	200-400
Vitamina E IU/kg	6-12
Ca mg/kg	150-175
P mg/kg	90-105
Fe mg/kg	2-4

equivalentes a las tasas de acumulación *in utero* con las concentraciones alimenticias típicas de DHA en la leche de mujeres que consumen poco pescado o en las fórmula suplementadas, muestran que estas dosis más elevadas de DHA están asociadas con mejoría en los dominios del desarrollo cognitivo. Es claro que la fuente de DHA en la alimentación es importante para favorecer el neurodesarrollo.

Proteínas

Para la recuperación de un *catch-up* adecuado los requerimientos son más elevados que los que precisa un niño a término.

También los aminoácidos y las proteínas desempeñan un papel básico durante el crecimiento y el neurodesarrollo, de ahí la administración al alta de la cantidad y calidad correcta para cubrir el déficit creado durante su ingreso y mantenimiento del crecimiento normal. La evidencia señala que cuando un organismo adquiere un estado de malnutrición durante la vida fetal o los primeros meses de la vida, se prevee que reciba un bajo suministro de nutrientes en las etapas posteriores debido a un ajuste de las hormonas y del metabolismo².

Las necesidades proteicas del gran prematuro al alta hospitalaria oscilan entre 2,5-3,5 g/kg/día.

Macro y micronutrientes

En los grandes prematuros al alta hospitalaria también existen déficit de macro y micronutrientes acumulados durante la gestación, parto prétermo, crecimiento postnatal rápido, ingestión de alimentos con baja concentración de micronutrientes o patologías que

implique su malabsorción, por ello hay que conocer sus deficiencias para prevenirlas y tratarlas.

Alimentación precoz: establecimiento del escenario para hábitos alimentarios saludables.

Los hábitos alimentarios son parte integral de todas las culturas y estos hábitos tiene sus comienzos durante la gestación y la lactancia. La primera infancia en el niño pretérmino también por un grado de plasticidad elevado, dado que los niños pequeños están predispuestos a aprender sobre su mundo sensorial a través de la exposición repetida y del modelado social.

El líquido amniótico es el primer medio para aprender los diferentes sabores, este aprendizaje continua cuando los lactantes experimentan los sabores de la alimentación materna transmitidos a través de la leche materna. El amamantamiento confiere una ventaja cuando los lactantes inician la alimentación complementaria, dado que ingerirán más frutas, verduras y especias que estaban acostumbrados a apreciar con la leche materna. Posteriormente en el destete los lactantes aprenden a través de la exposición repetida a un alimento particular, así como a través de la exposición a la variedad¹⁰.

Una dieta nutricionalmente óptima es importante en el que fue gran prematuro fundamentalmente durante el primer año de la vida para un crecimiento y neurodesarrollo adecuado.

Se ha visto que una restricción del crecimiento postnatal va asociada a un peor neurodesarrollo de ahí el riesgo que un pobre crecimiento durante la época postnatal aumente el riesgo de un pobre neurodesarrollo. Algunos aminoácidos no esenciales como la glutamina se ha de considerar esencial en el que fue gran prematuro por ello se debe administrar en la nutrición de forma precoz y mantener posteriormente ya que se ve un efecto positivo en el desarrollo cognitivo en niños a los 7 años de edad¹¹.

El estancamiento del crecimiento postnatal tanto durante la hospitalización como tras el alta en prematuros de muy bajo peso al nacer se ha demostrado que tiene un efecto negativo en el desarrollo neurológico. Está más relacionado el retraso del crecimiento lineal, ya que el crecimiento cerebral y su diferenciación como órgano está más relacionada con la masa magra corporal; de ahí no solo la importancia del peso sino de la recuperación de la talla y el perímetro craneal ya que nuestros niños muestran un crecimiento lineal pobre durante al

menos los 2 años de edad corregida tras el alta hospitalaria lo que se considera un mal predictor cognitivo. Niños que no alcanzan un Z score adecuado de peso, talla y perímetro craneal a los 4 y 12 meses de edad corregida han demostrado peores puntuaciones en la función cognitiva a los 24 meses. Factores nutricionales y no nutricionales influyen al alta hospitalaria para esta recuperación de modo que con una intervención adecuada se podría mejorar el neurodesarrollo a los 24 meses¹².

Se ha visto que al alta hospitalaria los prematuros con muy bajo peso al nacer pesan menos, son más cortos pero tienen una masa magra superior. El retraso del crecimiento y el aumento de adiposidad sugieren alteraciones metabólicas importantes que pueden ser debidos a factores nutricionales y no nutricionales.

La idea de que la dieta de la embarazada el bebe y el niño podría tener a largo plazo influencias en sus capacidades cognitivas tiene importantes implicaciones para la práctica de la salud pública y el desarrollo de políticas. El estudio NUTRIMENTHE es un estudio de investigación de colaboración europea que estudia los efectos de la nutrición temprana en adelante en relación con el desarrollo cognitivo y conductual como la atención, la motivación, la percepción la memoria y el estado de ánimo¹³.

Con la nutrición al alta hospitalaria del que fue gran prematuro se puede observar un rápido retroceso en la velocidad de crecimiento cuando su nutrición se asemeja a la del niño a término, por ello la nutrición al alta debe estar suplementada tanto si es con lactancia materna como con fórmula para mejorar el desarrollo. Cooke (2001) mantendrían la fórmula de prematuros por su mayor contenido proteico y energético hasta los 6 meses de edad corregida, la ESPGHAN (2006) hasta las 40-52 semanas de edad postconcepcional, y otros estudios Amesz y van de Lagemaat publican resultados de estudios de nutrición tras el alta usando fórmulas con la misma energía que las fórmulas de a término pero mayor cantidad de proteínas y ácido araquidónico comparadas con fórmulas del niño a término para mejorar la velocidad de crecimiento y el neurodesarrollo con una composición corporal normal lo que disminuiría el riesgo de síndrome metabólico X en la vida adulta¹⁴.

La leche materna sigue siendo el mejor alimento al alta hospitalaria, aunque puede ser deficitaria en algunos nutrientes en nuestro lactante que fue gran prematuro por sus déficit y necesidades au-

mentadas. La nutrición materna varía poco la composición de la leche en la mayoría de los nutrientes, pero puede subsanar variaciones en la calidad de su leche en algunos nutrientes importantes para el neurodesarrollo que se ven modificados según la dieta materna. El aumento en la dieta materna de ácidos grasos omega-3 y omega-6 da lugar a una conversión en la leche materna a DHA importante en el desarrollo de la retina y el cerebro. El saber los ácidos grasos que toman nuestros prematuros al alta incluyendo el volumen de leche y la densidad calórica es importante para un mejor neurodesarrollo que fundamentalmente se produce y se puede dañar en los 2 primeros años de la vida. La modificación de la nutrición durante este tiempo es una de las claves para poder mejorar el neurodesarrollo.

La nutrición materna afecta el contenido en la leche de nutrientes como el hierro, zinc, vitamina A, vitaminas hidrosolubles como B6, B12 y ácido fólico, yodo y selenio y ácidos grasos principalmente omega-3 y DHA, todos ellos implicados en el neurodesarrollo.

Hay una creciente evidencia de que la nutrición temprana afecta al rendimiento cognitivo posterior. La idea de que la dieta de las madres embarazadas, lactantes los bebés y los niños podrían afectar al rendimiento mental posterior tiene importantes implicaciones en la práctica de salud pública. Durante la fase de rápido crecimiento en el último trimestre de gestación y los primeros 2 años después del nacimiento el cerebro es especialmente vulnerable a una inadecuada dieta. Durante el primer año el cerebro crece un 40% y supone el 70% del cerebro adulto es una época de alta actividad metabólica suponiendo el 50% del metabolismo energético, de ahí que sea más sensible al déficit de energía y nutrientes. La neuroplasticidad de la corteza clave en el aprendizaje y la memoria se ve reducida en niños que fueron prematuro si la nutrición es deficiente. Mejora en el aporte energético y de ácidos grasos se requieren para una buena síntesis, funcionalidad y protección de las membranas neuronales responsables de un desarrollo neurológico óptimo. Los nutrientes pueden servir como señales críticas actuando directamente o por medio de mecanismos de acoplamiento en receptores de tejidos sensibles del cerebro afectando a su estructura y función. No solo se afecta el tamaño de la corteza cerebral sino la síntesis de receptores de neurotransmisores que pueden también afectar a la salud mental y al comportamiento de los niños. Micronutrientes como el hierro, cobre, zinc, yodo, vitamina A, ácido retinoico, ácido fólico y colina tiene

importante papel en el desarrollo neurológico y cognitivo así como en alteraciones de la memoria y el comportamiento en los niños¹³.

De forma independiente la nutrición lipídica materna es el factor más importante que contribuye en la variabilidad de ácidos grasos en la leche humana, fundamentalmente omega 3 omega 6 y DHA. No se ha demostrado sin embargo en otros también necesarios para el desarrollo cerebral como los ácidos grasos saturados (SFA) y ácidos grasos de cadena media (MUFAs)¹⁵.

Bibliografía

1. Filipouski G, Silveria R. Influence of perinatal nutrition and gestational age on neurodevelopment of very low birth weight preterm infants. *Am J Perinatol.* 2013; 30: 673-80.
2. Stephens BE, Walden RW. First week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123: 1337-43.
3. Cooke R. Nutrición de los bebés prematuros después del alta hospitalaria. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58(suppl): 32-6.
4. Ehrenkranz RA, Dusick AM. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117: 1253-61.
5. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 904-8.
6. Donovan R, Puppala B. Outcomes of early nutrition support in extremely low birth weight infants. *Nutr Clin Pract.* 2006; 21: 395-400.
7. Zimmer JP, Hammond BR. Possible influences of lutein and zeaxanthin on the developing retina. *Clin Ophthalmol.* 2007; 45: 205-29.
8. Szajewska H, Makrides M. La nutrición temprana está relacionada con la salud a corto plazo y el resultado a largo plazo. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58(suppl): 38-48.
9. Greer F. Post-discharge nutrition: what does the evidence support?. *Semin Perinatol.* 2007; 31: 89-95.
10. Mennella J, Ventura A. Alimentación precoz: establecimiento del escenario para hábitos alimentarios saludables. Nestlé Nutrición Institute Workshop Series. 2011; 68: 32-6.
11. Kieviet JF, Oosterlaand J. Effects of neonatal enteral glutamine supplementation on cognitive, motor and behavioural outcomes in preterm very low birth weight children at school age. *Br J Nutr.* 2012; 50: 85-91.
12. Ramel S, Demerath E. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology.* 2012; 102: 19-24.



13. The NUTRIMENTHE Research Group. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr.* 2013; 52; 1825-42.
14. Lafeber H, van de Lagemaat M. Timing of nutritional interventions in very low birth weight infants: optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98 (suppl): 556S-60S.
15. Innis S. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(suppl): 734S-41S.

