

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Impacto clínico de la nutrición enteral precoz en recién nacidos menores de 1500 gramos de peso al nacimiento**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Gloria Herranz Carrillo**

**Directores**

**José Antonio Martínez Orgado**  
**Enrique Alberto Criado Vega**

**Madrid**

**©Gloria Herranz Carrillo, 2023**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

IMPACTO CLÍNICO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL PRECOZ EN RECIÉN NACIDOS  
MENORES DE 1500 GRAMOS DE PESO AL NACIMIENTO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

GLORIA HERRANZ CARRILLO

DIRECTORES

JOSE ANTONIO MARTÍNEZ ORGADO  
ENRIQUE ALBERTO CRIADO VEGA



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



***IMPACTO CLÍNICO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL PRECOZ EN RECIÉN NACIDOS  
MENORES DE 1500 GRAMOS DE PESO AL NACIMIENTO***

Memoria para optar al Título de Doctor presentada por

**Gloria Herranz Carrillo**

Dirigida por los doctores

José Antonio Martínez Orgado

Enrique Alberto Criado Vega

**PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

**Madrid 2023**





*A mis hijas que son el motor de mi vida.*

*A mis padres que les debo todo.*



## AGRADECIMIENTOS

Al empezar a escribir estas líneas no puedo menos que esbozar una sonrisa, han sido muchas las personas estupendas me he encontrado en el camino...

En primer lugar, gracias a mis directores, al Dr. Martínez Orgado que me iluminó al principio del camino, gracias por su apoyo y sus sabios consejos. Al Dr. Criado gracias por su inestimable ayuda, su disponibilidad y por ser como es, una persona a la que es difícil no tener aprecio.

Gracias a la Unidad de Investigación del Hospital Clínico, sobre todo a Rafa por su ánimo y paciencia en el análisis y la interpretación de los datos. Sin él no hubiera llegado a buen puerto seguro.

Gracias a la Unidad de Psicología, a Isabel Cuellar, por compartir conmigo sus conocimientos sobre neurodesarrollo. Es una suerte contar con su profesionalidad y dedicación que son realmente encomiables.

Gracias a mi tutor el Dr. Bodas, a Diamelis, a Paco, Esperanza, Virginia y a todos los que han aportado su granito de arena facilitándome el trabajo de una u otro manera en todo este largo proceso. Los pequeños detalles del día a día sin duda suman... y mucho.

Al Profesor Moro gracias por darme la oportunidad de adentrarme en el maravilloso mundo de la Neonatología, y por su perseverancia para que culminara la realización de esta tesis.

A mis compañeros de hospital, gracias por compartir conmigo tantos momentos dulces y amargos a diario, por sus palabras de ánimo constantes. A veces caminamos tan rápido que nos perdemos la bondad de las personas que caminan a nuestro lado.

A Belén y Araceli gracias por su amistad y apoyo en especial en estos últimos años.

A mis compañeras y ya amigas del "Banco de Leche" gracias por su confianza incondicional en todas las iniciativas. Ha sido un placer aprender y crecer con vosotras en este precioso proyecto.

A Silvia, Andrea y David, mil gracias por hacerme un huequito en vuestro equipo y permitirme adentrarme en el complicado mundo de la investigación. Sin duda habéis sido un ejemplo muy estimulante y provechoso. Espero poder seguir descubriendo muchas más cosas de la nutrición infantil con vosotros.

A mi tío Ángel gracias por ser mi referente dentro de la Pediatría, por su constante apoyo y cariño. El abuelo nos dejó el listón muy alto, pero estoy segura de que nos guía orgulloso desde arriba.

A Javi gracias por su inestimable ayuda técnica y por estar siempre ahí. Soy muy afortunada.

Gracias a mi familia por su cariño y apoyo incondicional. A Luis gracias por su complicidad y amor compartido durante tantos años. Y a mis niñas... mil gracias por ese amor infinito y esos abrazos que todo lo curan. Sois sin duda mi mayor tesoro.



## INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	13
ABSTRACT	15
ABREVIATURAS	17
I. INTRODUCCIÓN	19
1. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL TEMA	21
2. DEFINICIÓN PREMATURIDAD Y CLASIFICACIÓN. PROBLEMÁTICA ASOCIADA.	23
3. MORBILIDADES ASOCIADAS A LA PREMATURIDAD	27
3.1 Enterocolitis necrotizante	27
3.2 Sepsis y sepsis asociada a catéter	30
3.3 Retinopatía de la prematuridad	33
3.4 Hemorragia intraventricular	35
3.5 Displasia broncopulmonar	36
4. CARACTERÍSTICAS DE LA LECHE HUMANA	39
4.1 La leche humana y su composición	39
4.2 Diferencias entre la leche de niños nacidos a término y niños prematuros	44
4.3 Leche humana donada pasteurizada	46
4.4 Efecto de la alimentación con leche humana sobre la morbilidad del prematuro	49
5. OBJETIVOS NUTRICIONALES EN EL RECIÉN NACIDO MENOR DE 1500 GRAMOS	51
5.1 Recomendaciones nutricionales enterales	53
5.2 Recomendaciones nutricionales parenterales	54
5.3 Fortificación de la leche humana	57
6. NUTRICIÓN ENTERAL EN EL RNMBP	61
6.1 Nutrición enteral trófica y sus funciones	61
6.2 Cuándo iniciar la nutrición enteral	62
6.3 Con qué leche iniciar la nutrición enteral	64
6.4 Cuándo y cómo progresar la nutrición enteral	64
6.5 Dificultades en la progresión de la nutrición enteral	68
7. CRECIMIENTO POSNATAL DEL RNMBP. TABLAS DE CRECIMIENTO	71
8. NEURODESARROLLO EN EL NIÑO PREMATURO. ESCALAS DE VALORACIÓN	75
II. JUSTIFICACIÓN	79
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	83
IV. METODOLOGÍA	87
1. DISEÑO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN	89
2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	91
2.1 Criterios de inclusión	91
2.2 Criterios de exclusión	91

2.3 Tamaño muestral _____	91
3. VARIABLES DE ESTUDIO _____	93
3.1 Variables demográficas y perinatales: _____	93
3.2 Variables nutricionales: _____	95
3.3 Variables antropométricas: _____	96
3.4 Variables de morbilidad: _____	96
3.5 Variables de neurodesarrollo: _____	97
4. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS _____	99
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS _____	101
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO _____	103
V. RESULTADOS _____	105
1. COMPARACIÓN ENTRE LOS DOS PERIODOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN _____	107
1.1 Variable demográficas y perinatales _____	107
1.2 Variables nutricionales _____	109
1.3 Variables de morbilidad _____	112
1.4 Variables de neurodesarrollo _____	114
2. RESULTADOS ENTRE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO: NUTRICIÓN ENTERAL PRECOZ Y NO PRECOZ _____	117
2.1 Análisis nutricional _____	119
2.2 Resultados de crecimiento _____	124
2.3 Resultados de morbi-mortalidad _____	126
2.4 Resultados de neurodesarrollo _____	129
3. RESULTADOS DEL GRUPO DE NIÑOS ALIMENTADO CON FÓRMULA INFANTIL _____	133
VI. DISCUSIÓN _____	137
1. ASPECTOS NUTRICIONALES _____	139
2. CRECIMIENTO POSNATAL _____	143
3. MORBI-MORTALIDAD _____	145
4. NEURODESARROLLO _____	149
VII. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES _____	153
1. RESUMEN DE CONCLUSIONES _____	155
2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO _____	157
3. PERSPECTIVAS DE FUTURO _____	159
VIII. BIBLIOGRAFÍA _____	161
IX. ANEXOS _____	179

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Resumen de requerimientos de nutrientes enterales para RNMBP .....	54
Tabla 2 Recomendaciones nutricionales parenterales ESPGHAN 2018 .....	55
Tabla 3 Comparación entre los dos fortificantes multinutrientes de leche humana de la marca Nestlé® .....	58
Tabla 4 Distribución por años de los RNMBP incluidos en el estudio .....	92
Tabla 5 Características de los pacientes .....	107
Tabla 6 Características antropométricas de los RNMBP del estudio .....	108
Tabla 7 Características perinatales de los pacientes.....	109
Tabla 8 Comparación variables nutricionales en ambos periodos .....	110
Tabla 9 Tipo de leche para el inicio de la alimentación enteral en ambos periodos .....	110
Tabla 10 Tipo de alimentación enteral en los dos periodos .....	111
Tabla 11 Aportes de macronutrientes en la nutrición parenteral .....	112
Tabla 12 Comparación morbilidades entre los dos periodos .....	113
Tabla 13 Causas mortalidad entre los dos periodos .....	113
Tabla 14 Motivos de alta de los pacientes en ambos periodos.....	114
Tabla 15 Pruebas de neurodesarrollo realizadas en ambos periodos.....	115
Tabla 16 Distribución de pacientes según el inicio de la nutrición enteral.....	117
Tabla 17 Tipo de leche para el inicio de la NE en los dos grupos de estudio.....	117
Tabla 18 Variables no homogéneas en los dos grupos de estudio.....	118
Tabla 19 Distribución de los pacientes por EG y peso categorizado en los grupos de estudios .....	118
Tabla 20 Características perinatales de los dos grupos de estudio.....	119
Tabla 21 Variables nutricionales en ambos grupos .....	120
Tabla 22 Resultados de las variables nutricionales tras regresión logística ajustada por peso, EG, tipo de leche y puntuaciones CRIB I y II .....	120
Tabla 23 Tipo de alimentación enteral recibida en los dos grupos de estudio.....	122
Tabla 24 Comparación de macronutrientes en NTP en ambos grupos .....	123
Tabla 25 Comparación de los valores analíticos entre los dos grupos .....	123
Tabla 26 Comparación del incremento relativo de las variables antropométricas en los dos grupos de estudio.....	124
Tabla 27 Variables antropométricas en menores de 28 semanas de EG en los dos grupos de estudio .....	125
Tabla 28 Variables antropométricas en mayores de 28 semanas de EG en los dos grupos de estudio .....	126
Tabla 29 Comparación de niños con bajo peso en ambos grupos .....	126
Tabla 30 Morbilidades en los dos grupos de estudio .....	127
Tabla 31 Resultados sepsis y sepsis asociada a catéter tras regresión logística ajustando por peso, EG, tipo de leche y CRIB .....	127
Tabla 32 Momento de aparición de los episodios de NEC, sepsis y sepsis asociada a catéter en ambos grupos.....	128
Tabla 33 Comparación de las variables al alta hospitalaria entre los dos grupos .....	128
Tabla 34 Comparación causas de mortalidad entre los dos grupos de estudio .....	129
Tabla 35 Pruebas de neurodesarrollo realizadas en ambos grupos.....	129
Tabla 36 Puntuaciones de las pruebas de neurodesarrollo realizados en los dos grupos.....	130
Tabla 37 Resultados categorizados de la puntuación en la Escala Bayley III en los dos grupos de estudio.....	131
Tabla 38 Resultados categorizados de la puntuación CAT/CLAMS en los dos grupos de estudio.....	131
Tabla 39 Distribución de los niños alimentados inicialmente con FI por edad gestacional y peso categorizado.....	133
Tabla 40 Características al nacimiento de los pacientes alimentados inicialmente con FI .....	134
Tabla 41 Variables nutricionales en el grupo de pacientes que comienzan su NE con fórmula infantil .....	134
Tabla 42 Crecimiento en los pacientes que comenzaron su NE con fórmula infantil.....	135
Tabla 43 Morbilidades en los pacientes que comenzaron su NE con fórmula infantil .....	135

## INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1 Clasificación de la NEC según criterios de Bell modificados (Gordon, Swanson, JT Attridge, &amp; Clark, 2007) .....</i>	<i>29</i>
<i>Figura 2 Incidencia sepsis tardía en la SEN1500 y el HCSC en los últimos años .....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 3 Clasificación de la displasia broncopulmonar (Sánchez Luna, y otros, 2013) .....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 4 Diferencias de composición entre el calostro y la leche madura de la leche de madres con hijos pretérmino y a término (Gidrewicz &amp; Fenton, 2014).....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 5 Requerimientos nutricionales estimados según el peso al nacimiento (Ziegler, 2011).....</i>	<i>52</i>
<i>Figura 6 Selección de los pacientes del estudio.....</i>	<i>91</i>
<i>Figura 7 CRIB I (International Neonatal Network, 1993 Jul) .....</i>	<i>93</i>
<i>Figura 8 Clinical risk index for babies (CRIB II) score (Parry, et al., 2003) .....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 9 Momento de inicio de la nutrición enteral en los dos periodos.....</i>	<i>109</i>
<i>Figura 10 Progresión de la NE en los dos grupos .....</i>	<i>121</i>
<i>Figura 11 Duración de la NTP en cada grupo de estudio .....</i>	<i>121</i>
<i>Figura 12 Evolución del peso en los dos grupos de estudio.....</i>	<i>124</i>
<i>Figura 13 Evolución talla en los dos grupos de estudio.....</i>	<i>125</i>
<i>Figura 14 Evolución PC en los dos grupos de estudio.....</i>	<i>125</i>

## RESUMEN

La prematuridad es una de las causas crecientes de morbilidad en la infancia. Los avances en la atención neonatal de los últimos años han conseguido disminuir las cifras de mortalidad de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento (RNMBP), especialmente de los más inmaduros. En la actualidad, los esfuerzos se centran en conseguir un adecuado crecimiento y neurodesarrollo de estos niños y disminuir sus potenciales complicaciones y secuelas a largo plazo.

El adecuado soporte nutricional es fundamental en el manejo de estos pacientes. La nutrición enteral ha ido ganando importancia frente a la nutrición parenteral por su papel clave para el desarrollo intestinal y su posible impacto en el desarrollo de enfermedades graves como la enterocolitis necrotizante o la infección invasiva. La estrategia nutricional enteral temprana podría disminuir las complicaciones infecciosas e inflamatorias de los RNMBP mejorando su morbimortalidad, su crecimiento posnatal y su neurodesarrollo.

Desde septiembre de 2015 el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos comenzó a disponer de leche humana donada pasteurizada (LHP) como alternativa a la alimentación enteral con leche de la propia madre (LM). Esto facilitó la instauración de un protocolo de inicio más temprano de la nutrición enteral en los RNMBP usando leche humana, bien LM o LHP.

El objetivo de este estudio fue analizar las consecuencias nutricionales, de crecimiento, morbilidad y neurodesarrollo a largo plazo que supuso el inicio de la nutrición enteral en las primeras 24 horas postnatales en los RNMBP.

Se analizó un periodo de 5 años que comprendía los años previos a la introducción de la LHP, de enero 2013 hasta agosto 2015 inclusive, y los posteriores desde septiembre 2015 hasta diciembre 2017. Participaron en el estudio un total de 234 niños menores de 1500 g de peso al nacimiento. El 48 % de los niños eran menores de 1000 g de peso. Sólo 18 RNMBP comenzaron su alimentación con fórmulas infantiles por lo que sus resultados se analizaron por separado. El resto de los niños comenzaron su nutrición enteral con leche humana, 93 lo hicieron en las primeras 24 horas postnatales (grupo 1) y 123 lo hicieron pasadas las 24 horas de vida (grupo 2). Los dos grupos progresaron después diariamente la alimentación con volúmenes de 20 ml/kg/día. Los niños del grupo 1 consiguieron alcanzar la nutrición enteral completa antes, disminuyendo los días de uso de nutrición parenteral y de catéteres centrales. La incidencia de episodios de sepsis tardía fue mayor en el grupo 2. Por cada hora de demora en el inicio de la nutrición enteral aumentó un 1% el riesgo de sepsis. No se observaron diferencias en la incidencia de enterocolitis necrotizante ni otras patologías entre ambos grupos. El crecimiento en ambos grupos fue similar a las 4 semanas de vida y a las 36 semanas de EPM. Los resultados en las pruebas de neurodesarrollo realizadas tampoco mostraron diferencias entre ambos grupos.

En conclusión, se observó que el inicio de la nutrición enteral en las primeras 24 horas de vida y su progresión diaria en todos los recién nacidos de muy bajo peso, incluidos menores de 1000 gramos, permitió la consecución más temprana de la nutrición enteral completa y la redujo la necesidad de uso de nutrición parenteral y catéteres centrales de forma segura, sin aumentar su morbimortalidad. Esta estrategia nutricional disminuyó la incidencia de episodios de sepsis en estos niños. El crecimiento postnatal y el neurodesarrollo de los RNMBP no se vieron afectados por el inicio precoz de la alimentación enteral.



## ABSTRACT

Prematurity is one of the growing causes of morbidity in infancy. Advances in neonatal care in recent years have managed to reduce the mortality of very low birth weight preterm newborns (VLBW), especially the most immature. At present, efforts are focused on achieving adequate growth and neurodevelopment of these children and reducing their potential complications and long-term sequelae.

Adequate nutritional support is fundamental in the management of these patients. Enteral nutrition has been gaining importance over parenteral nutrition due to its key role in intestinal development and its possible impact on the development of severe diseases such as necrotizing enterocolitis or invasive infection. Early enteral nutritional strategy could decrease infectious and inflammatory complications in VLBW infants improving their morbimortality, postnatal growth and neurodevelopment.

Since September 2015, the Neonatology Service of the Hospital Clínico San Carlos began to have pasteurized donated human milk (DHM) available as an alternative to enteral feeding with the mother's own milk (MM). This facilitated the establishment of a protocol for earlier initiation of enteral nutrition in VLBW infants using human milk, either MM or DHM.

The aim of this study was to analyze the long-term nutritional, growth, morbidity and neurodevelopmental consequences of initiating enteral nutrition in the first 24 hours postnatal in VLBW infants.

A 5-year period was analyzed that included the years prior to the introduction of the LHP, from January 2013 to August 2015 inclusive, and the subsequent years from September 2015 to December 2017. A total of 234 children under 1500 g weight at birth participated in the study. 48 % of the children were less than 1000 g. Only 18 of them started feeding with infant formulas, so their results were analyzed separately. The rest of the children began their enteral nutrition with human milk, 93 did so in the first 24 postnatal hours (group 1) and 123 did so after 24 hours of life (group 2). Next, both groups progressed daily feeding with volumes of 20 ml/kg/day. Children in group 1 were able to reach complete enteral nutrition earlier, decreasing the days of use of parenteral nutrition and central catheters. The incidence of episodes of late sepsis was higher in group 2. For each hour of delay in starting enteral nutrition, the risk of sepsis increased by 1%. No differences were observed in the incidence of necrotizing enterocolitis or other pathologies between the two groups. Growth in both groups was similar at 4 weeks of life and at 36 weeks of EPM. The results in the neurodevelopmental tests carried out did not show differences between the two groups either.

In conclusion, it was observed that the start of enteral nutrition in the first 24 hours of life and its daily progression in all very low birth weight newborns, including those under 1000 grams, allowed earlier achievement of enteral nutrition complete and reduced the need to use parenteral nutrition and central catheters safely, without increasing morbidity and mortality. This nutritional strategy decreased the incidence of sepsis episodes in these children. Postnatal growth and neurodevelopment of VLBW were not affected by early initiation of enteral feeding.



## ABREVIATURAS

- AAP** American Academy of Pediatrics
- AA, ARA** Ácido araquidónico (C20:4 n-6)
- BGN** Bacilo gran negativos
- BPEG** Bajo peso para la edad gestacional
- CMV** Citomegalovirus
- CIUR** Retraso crecimiento intrauterino
- DBP** Displasia broncopulmonar
- DHA** Ácido Docosahexaenoico (C22:6 n-3)
- ECA** Ensayo clínico aleatorizado
- EG** Edad gestacional
- EGF** Factor de crecimiento epidérmico
- EGFR** Receptor del factor de crecimiento epidérmico
- EPA** Ácido eicosapentaenoico (C20: 5w3).
- EPM** Edad postmenstrual
- EMBA** European Milk Bank Association
- EPM** Edad postmenstrual
- ESPGHAN** Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición
- FDA** Food and Drug Administration
- FGF-b** Factor de crecimiento de fibroblastos
- FI** Fórmula infantil
- FP** Fórmula de premature
- GM-CSF** Factor estimulante de colonias de granulocitos
- HCSC** Hospital Clínico San Carlos
- HIV** Hemorragia intraventricular
- HMO** Oligosacáridos de la leche humana
- HoP** Pasteurización Holder
- HSTS** Pasteurización a altas temperaturas cortos periodos de tiempo
- Ig** Inmunoglobulinas
- Ig As** Ig A secretora
- IGF-1** Factor de crecimiento similar a la insulina
- IL** Interleucinas

**iNeo** International Network for Evaluation of Outcomes of Neonates

**LC-PUFAS** Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

**LM** Leche de madre

**LHP** Leche humana pasteurizada

**LSRO** Life Science Research Organization

**NE** Nutrición enteral

**NEC** Enterocolitis necrotizante

**NEE** Nutrición enteral exclusiva

**NET** Nutrición enteral trófica

**NICHD** National Institute of Child Health and Human Development

**NTP** Nutrición parenteral

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**PAF** Factor activador de plaquetas

**PC** Perímetro craneal

**PUFAS** Ácidos grasos poliinsaturados

**ROP** Retinopatía de la prematuridad

**RNAT** Recién nacido a término

**RNPT** Recién nacido prematuro

**RNMBP** Recién nacido de muy bajo peso al nacimiento (< 1500 g)

**RNEBP** Recién nacido de extremado bajo peso al nacimiento (<1000 g)

**SCoN** Estafilococo coagulasa negativo

**SNG** Sonda nasogástrica

**SEN1500** Registro Español de datos de niños nacidos con peso a 1500 gramos

**TGF- $\beta$**  Factor de crecimiento  $\beta$

**UCIN** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

**VEGF** Factor de crecimiento endotelial vascular

**VON** Vermont Oxford Network

# I. INTRODUCCIÓN



# 1. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL TEMA

El recién nacido que nace prematuramente finaliza su desarrollo intrauterino en un periodo crítico de crecimiento y neurodesarrollo. Los niños menores de 1500 g de peso al nacimiento, calificados como recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (RNMBP) se consideran los más inmaduros y vulnerables. La optimización del tratamiento nutricional es fundamental en estos pequeños ya que contribuirá no solo a su crecimiento somático posnatal y a la recuperación de la enfermedad, sino que será determinante también en el desarrollo cerebral temprano y las capacidades cognitivas futuras.

Los conocimientos actuales sobre las consecuencias de la malnutrición en etapas tempranas de la vida y su repercusión a largo plazo en el individuo evidencian la importancia del manejo nutricional. La restricción del crecimiento posnatal sigue siendo una de las principales causas de morbilidad de los RNMBP (Horbar, et al., 2015) y se produce fundamentalmente en los primeros 28 días de vida (Krauel Vidal, et al., 2008) En paralelo a la mejora progresiva en la supervivencia de los neonatos más pequeños e inmaduros, la atención perinatal se debe esforzar también para mejorar la morbilidad de estos niños y su calidad de vida futura.

Los requerimientos nutricionales de los RNMBP son motivo continuo de estudio y revisión. Las recomendaciones se actualizan periódicamente con objeto de optimizarlas. Tras el nacimiento es necesario el aporte precoz de nutrientes para evitar el catabolismo celular y promover el crecimiento extrauterino. La nutrición parenteral (NTP) se ha convertido en una herramienta eficaz para proporcionar esos requerimientos nutricionales debido a la inmadurez del sistema gastrointestinal de estos pequeños. Sin embargo, la NTP no está exenta de complicaciones importantes como son alteraciones metabólicas y hepáticas y complicaciones derivadas de la necesidad de accesos venosos centrales para administración como infecciones, trombosis, etc.

Cada vez se conoce más sobre la importancia de la alimentación por vía enteral en niños prematuros. A pesar de las dificultades motivadas por la inmadurez fisiológica de sus sistemas digestivo y metabólico y la posible existencia de patología intercurrente, la alimentación enteral resulta determinante en el desarrollo y maduración de la función intestinal, en la regulación de la respuesta inflamatoria a ese nivel y en el establecimiento del microbioma intestinal.

El objetivo de alcanzar la nutrición enteral exclusiva en estos niños de la forma más rápida posible, manteniendo un crecimiento óptimo y evitando los efectos adversos del rápido ascenso, genera todavía bastante controversia. La literatura muestra una gran variabilidad entre el momento y el modo de inicio de dicha alimentación enteral en las distintas unidades neonatales (Moreno Algarra, et al., 2017) (Klingenberg, et al., 2012). La diversidad de protocolos nutricionales está motivada principalmente por el riesgo de aparición de enterocolitis necrotizante (NEC). La NEC es una patología intestinal del prematuro clásicamente relacionada con la nutrición enteral y que puede producir gran morbilidad y mortalidad en estos pequeños (Moro, et al., 2009).

Durante años, la demora en el inicio de la alimentación ha sido la estrategia nutricional para evitar el desarrollo de NEC (Bombell & Mc Guire, 2009) (Morgan, et al., 2013). Las publicaciones más recientes se esfuerzan por demostrar la seguridad en el inicio de la nutrición enteral en los primeros 3-4 días de vida (Morgan, et al., 2014) (Young, et al., 2022). Pero en la mayoría se muestra cierta incertidumbre respecto a la respuesta del grupo de niños más inmaduros, los menores de 1000 gramos de peso al nacimiento, por el reducido tamaño muestral de estos pacientes en los ensayos clínicos.

La consecución de la nutrición completa de forma enteral va a estar también determinada por la velocidad en la que se progresan los volúmenes de alimentación y la tolerancia enteral individual a esos aumentos de volumen. Está establecido que el inicio de la nutrición enteral se realice con un volumen pequeño denominado trófico, esto es, menor de 25 ml/kg/día. La progresión posterior de la

nutrición enteral es después variable según el protocolo de cada unidad (Moreno Algarra, et al., 2017). En algunos centros se prolonga la administración de nutrición enteral trófica varios días antes de aumentar el volumen de alimentación enteral (Sánchez-Tamayo, et al., 2016) y en otros se continua el ascenso diario de volumen tras el inicio de la nutrición trófica (Bozkurt, et al., 2022). El volumen de progresión diario de la alimentación es también motivo de estudio en algunas revisiones intentando determinar cuál sería ese volumen óptimo (Oddie, et al., 2017) (Oddie, et al., 2021).

La alimentación con leche humana facilita la progresión de esta por su mejor tolerabilidad digestiva. La leche materna es el alimento de elección en todos los recién nacidos y en el caso de los niños prematuros su importancia es aún mayor si cabe. Su composición única en sustancias inmunomoduladoras, antioxidantes y factores de crecimiento determinan su efecto protector en gran parte frente a las enfermedades del prematuro.

Aunque el inicio de la nutrición enteral en los prematuros debería idealmente realizarse con calostro de la propia madre esto no siempre es posible. Muchos de estos pequeños no disponen de calostro materno hasta pasadas horas o días de vida por complicaciones maternas. En esos casos las recomendaciones internacionales establecen la utilización de leche humana donada pasteurizada (LHP) como segunda opción para la alimentación de estos niños (American Academics of Peditrics, 2012) (Arslannoglu & ESPGHAN, 2013) frente a las fórmulas infantiles.

El crecimiento de los Bancos de Leche Humana tanto a nivel mundial como en nuestro país en los últimos años ha sido notable. Aun así, en la actualidad no todos los hospitales españoles que atienden a RNMBP disponen todavía de este recurso (Alonso-Díaz, et al., 2016). La disponibilidad de LHP en las Unidades Neonatales supone una mejora nutricional importante que puede determinar un cambio en la estrategia nutricional con implicaciones clínicas importantes en los RNMBP.

## 2. DEFINICIÓN PREMATURIDAD Y CLASIFICACIÓN. PROBLEMÁTICA ASOCIADA.

El periodo neonatal comprende los primeros 28 días de vida del niño. Los recién nacidos se pueden clasificar atendiendo a su edad gestacional o peso en el momento de su nacimiento. La EG y el peso al nacimiento son los dos mejores marcadores de riesgo para el recién nacido en cuanto a mortalidad y morbilidad a corto y largo plazo.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera parto pretérmino aquel ocurrido antes de completar las 37 semanas de gestación o 259 días desde el último periodo menstrual. Se consideran extremadamente prematuros aquellos que nacen antes de las 28 semanas, muy prematuros los que nacen entre las 28 y 32 semanas y moderadamente prematuros entre las 32 y 37 semanas (World Health Organization, 2020).

Otra forma de clasificar al recién nacido es según su peso al nacimiento. El término recién nacido de bajo peso define a los niños que nacen con menos de 2500 g de peso, independientemente de su edad gestacional, incluyendo por tanto a los recién nacidos prematuros que nacen antes de las 37 semanas de gestación y aquellos recién nacidos a término que presentan un peso inferior al que deberían. Según esta clasificación, los recién nacidos con menos de 1500 g de peso son los considerados de muy bajo peso al nacimiento (RNBP) y los menores de 1000 g de extremado bajo peso al nacimiento (RNEBP).

El peso y la edad gestacional (EG) están directamente relacionados y se deben valorar conjuntamente. Existen tablas con percentiles de peso para cada edad gestacional y sexo, de tal forma que por convenio se considera que un recién nacido tiene un peso adecuado si se encuentra entre los percentiles 10 y 90 para su edad gestacional. Los niños con un peso al nacimiento inferior al percentil 10 o menor de 2 desviaciones estándar de la media de peso para su edad gestacional y sexo son considerados de bajo peso para su EG.

En este estudio se considera el peso al nacimiento menor de 1500 gramos como criterio de inclusión, independientemente de la edad gestacional. También es así con los recién nacidos incluidos en la base de datos nacional SEN1500.

En la actualidad las tasas de prematuridad están aumentando mundialmente hasta llegar a ser un importante problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 2010 una incidencia mundial del 11 %. Al año nacen prematuramente 15 millones de niños y 1 millón de ellos aproximadamente mueren al año debido a complicaciones de su prematuridad. Los factores de riesgo para el parto pretérmino espontáneo difieren entre los países subdesarrollados y desarrollados. Mientras que en los primeros la principal causa son las infecciones y la falta de medicamentos, en los segundos, las principales causas son la edad avanzada de la madre, aumento del uso de técnicas de reproducción asistida que conlleva un aumento de la tasa de embarazos múltiples, y el aumento de estilos de vida poco saludables (estrés, depresión, obesidad) (Beck, et al., 2010) Aproximadamente el 45-50 % de los nacimientos prematuros son de causa idiopática, el 30 % están relacionados con la ruptura prematura de membranas y otro 15-20 % se atribuyen a partos prematuros electivos o médicamente indicados (Beck, et al., 2010) En España, en 2018, más del 7 % de los nacimientos totales fueron prematuros (Instituto Nacional de Estadística, s.f.).

La prematuridad es la primera causa de muerte neonatal y la segunda causa de muerte mundial en niños menores de 5 años (World Health Organization, 2020) y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de patologías tanto a corto como a largo plazo.

Los avances en la comprensión de la anatomía y la fisiología del feto y el niño en desarrollo han conducido a una mejora en los cuidados intensivos neonatales y a un aumento espectacular de la

supervivencia especialmente en los RNPT más inmaduros de entre 23 y 24 semanas EG (Stoll, et al., 2015). Sin embargo, a pesar de estos avances en su atención, las morbilidades a largo plazo siguen siendo frecuentes en los niños que sobreviven, siendo especialmente limitantes las secuelas neurológicas.

Las estrategias actuales se centran en primer lugar en prevenir la prematuridad y en segundo lugar prevenir sus complicaciones. La OMS establece una serie de recomendaciones en la atención de los partos prematuros para mejorar los resultados de supervivencia y salud (World Health Organization, 2015). Una de las recomendaciones que ha demostrado beneficios sobre la morbimortalidad neonatal es la administración de corticoterapia antenatal a las gestantes entre 24 y 34 semanas de EG ante la posibilidad de parto pretérmino (World Health Organization, 2015). La corticoterapia neonatal reduce las principales complicaciones de la prematuridad, como el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante (Whitney, et al., 2018).

Dentro de todos los niños prematuros, el grupo más vulnerable es el de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) que constituyen entre el 1,7-1,9 % de los partos prematuros (Moro, et al., 2008). Estos pequeños consumen hasta el 65 % del gasto sanitario destinado a la atención médica neonatal. Su morbimortalidad va a depender en gran medida de la calidad de los cuidados perinatales y neonatales recibidos.

La mejora de la mortalidad neonatal está muy relacionada con la regionalización asistencial. En España la red perinatal de unidades de cuidados neonatales y obstétricos se clasifica, según su capacidad asistencial, en tres niveles jerarquizados, integrados en la red hospitalaria nacional. Las unidades neonatales se clasifican en esos tres niveles asistenciales en función del número de partos, el área de referencia y las prestaciones que ofertan (Rite, et al., 2013). El nivel I, lo constituyen los hospitales comarcales con maternidad, capacitados para prestar asistencia a gestaciones de bajo riesgo, recién nacidos a término sanos y recién nacidos de 35-37 semanas de EG estables. El nivel II lo constituyen los hospitales generales o de área, capacitados para dar asistencia recién nacidos > 32 semanas de gestación y > 1500 g y gestaciones complicadas seleccionadas. El nivel III lo constituyen los hospitales de referencia y se divide en tres subniveles. El nivel IIIA puede atender gestaciones complicadas seleccionadas y recién nacidos de más de 28 semanas de gestación y 1000 g de peso. El nivel IIIB puede prestar asistencia a recién nacidos de cualquier edad gestacional y realizar cirugía neonatal excepto la cardíaca, y el nivel IIIC además de la asistencia de todos los niveles anteriores cuenta con servicios médicos y quirúrgicos subespecializados como cirugía cardíaca y circulación extracorpórea (Rite, et al., 2013).

Todos los niveles asistenciales deben estar capacitados para identificar situaciones de riesgo y prestar la asistencia requerida para estabilizar al recién nacido tras su nacimiento. No obstante, en la Comunidad de Madrid existe una red de transporte neonatal regional para la derivación al centro hospitalario con el nivel asistencial adecuado en el caso de enfermedades graves neonatales o posibilidad de parto pretérmino, ya que se ha visto que el transporte intraútero y posterior nacimiento en el centro adecuado mejora el pronóstico de estos niños.

El Hospital Clínico San Carlos de Madrid (HCSC), lugar donde se realiza nuestro estudio, posee una Unidad Neonatal IIIB capacitada para la asistencia neonatal de prematuros de cualquier edad gestacional, con posibilidad de soporte respiratorio avanzado para estos pacientes y de intervención quirúrgica mayor con disponibilidad inmediata. Es uno de los cuatro centros de referencia para menores de 28 semanas y/o menores de 1000 gramos de la Comunidad de Madrid. Atiende alrededor de 2000 partos al año de su propia área y recibe neonatos prematuros y gestantes con factores de riesgo de los siete hospitales de su área de influencia.

El HCSC pertenece también a la base nacional de datos SEN 1500. Ésta es una base común de datos nacional diseñada por la Sociedad Española de Neonatología a la que están adscritas

voluntariamente todas aquellas unidades neonatales que asisten a RNMBP. El objetivo de esta base de datos española es mejorar la atención que reciben estos niños identificando los riesgos en esta población y valorando los resultados obtenidos. En ella se recoge información acerca de los factores socioeconómicos de las familias, datos perinatales, de morbilidad y datos de seguimiento hasta los 24 meses.

La base SEN1500 es similar a otras redes neonatales internacionales como la British Association of Perinatal Medicine, Canadian Neonatal Network (CNN), National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) ó Vermont Oxford Network (VON). La VON es la más importante a nivel global ya que reúne a 600 unidades de cuidados intensivos neonatales de los cinco continentes constituyendo una prestigiosa referencia por el número y la calidad de sus publicaciones e iniciativas. (Moro, et al., 2008).

Además, la SEN 1500 pertenece a la Red Internacional para la Evaluación de Resultados Neonatales (iNeo), que es una colaboración internacional entre redes neonatales que realiza investigaciones sobre la atención y los resultados de los recién nacidos extremadamente prematuros y de peso extremadamente bajo al nacimiento. La integran además de la SEN1500 la red neonatal de Australia-Nueva Zelanda, Canadá, Finlandia, Israel, Italia, Japón, Suecia, Suiza y Reino Unido.



### 3. MORBILIDADES ASOCIADAS A LA PREMATURIDAD

Los recién nacidos prematuros deben completar la maduración de sus órganos de forma posnatal en el ambiente extrauterino con una serie de condicionantes añadidos que en ocasiones pueden aumentar el riesgo de lesión de determinados órganos y en consecuencia alterar su desarrollo. Un determinante asociado a muchas de las morbilidades de la prematuridad es la inflamación, ya sea primaria o secundaria. La presencia de inflamación durante los momentos críticos del desarrollo de los órganos puede detener o alterar esos procesos normales de desarrollo. Las infecciones y la respuesta inflamatoria sistémica están relacionadas con las enfermedades más importantes del prematuro como la enterocolitis necrotizante, la enfermedad pulmonar crónica, la retinopatía, la leucomalacia periventricular o el deterioro del neurodesarrollo (Konnikova, et al., 2015).

#### 3.1 Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante (NEC) es una enfermedad inflamatoria intestinal potencialmente grave que afecta al 5-12 % de los RNMBP, estando directamente relacionada su incidencia y mortalidad con el peso al nacimiento (Fitzgibbons, et al., 2009). La incidencia y mortalidad es mayor cuanto menor es el peso al nacimiento. Esto explica la variabilidad de datos entre los distintos centros. La mortalidad general es del 20 % al 30 %, según la gravedad de la enfermedad y la necesidad de intervención quirúrgica. Aunque el riesgo y la mortalidad absoluta de la NEC disminuyen cuanto mayor es el peso al nacimiento (PN), los datos muestran que la NEC tiene un impacto relativamente mayor sobre la mortalidad en los prematuros con mayor PN (Fitzgibbons, et al., 2009). Además de la baja edad gestacional, otro factor de riesgo para la enterocolitis necrotizante es la restricción del crecimiento intrauterino, especialmente si se asocia con velocidades de flujo diastólicas finales ausentes o invertidas en los estudios Doppler de la aorta fetal o la arteria umbilical (Dorling, et al., 2005).

La necesidad de resección intestinal como complicación de la NEC es la causa principal del síndrome de intestino corto neonatal (Amin, et al., 2013). Además de las secuelas intestinales, estos pequeños se enfrentan a problemas posteriores de crecimiento y neurodesarrollo. Los niños que desarrollan NEC tienen una mayor incidencia de discapacidad neurológica a largo plazo consecuencia de la infección y la desnutrición durante ese período crítico de su desarrollo cerebral (Berrington, et al., 2012).

Pese a su frecuencia, la patogenia exacta de la NEC es todavía motivo de estudio por su origen multifactorial. Parecen determinantes la predisposición genética, la inmadurez intestinal, la colonización bacteriana aberrante, y la alteración en el tono microvascular (Neu & Walker, 2011). La lesión localizada de la mucosa intestinal propicia un proceso de invasión bacteriana, activación inmunitaria, inflamación descontrolada y fallo de la barrera intestinal, que finalmente conduce a necrosis intestinal, perforación, sepsis y shock. Los efectos de ese proceso inflamatorio iniciado en el intestino se extienden sistémicamente y pueden afectar órganos distantes como el cerebro produciendo alteraciones en el desarrollo neurológico (Meister, et al., 2020).

La inmadurez intestinal de los RNPT los hace más susceptibles a las lesiones intestinales. Carecen de varios de los mecanismos de defensa como son la producción de ácido gástrico con acción bactericida, la producción de moco que inhibe la adherencia bacteriana, la existencia de un peristaltismo organizado y activo que evite el sobrecrecimiento bacteriano y la existencia de inmunoglobulina A secretora (Ig As) que impida la invasión bacteriana (Meister, et al., 2020).

Algunos estudios hablan de la predisposición familiar a la enfermedad (Bhandari, et al., 2006) y susceptibilidad genética a la enfermedad dada por la sobreexpresión de una familia de proteínas transmembrana llamadas receptores tipo Toll (TLR), en concreto los TLR-4, que se encuentran en el

epitelio intestinal. Estos receptores inmunitarios innatos tienen una función importante en el desarrollo normal del epitelio intestinal por lo que en el intestino del prematuro se encuentran en niveles elevados. Estos receptores TLR-4 son también capaces de reconocer los lipopolisacáridos que se encuentran en las bacterias gramnegativas y estimular la respuesta inmunitaria. Esa sobreexpresión de receptores TLR-4 en el epitelio intestinal prematuro una vez que se produce la colonización intestinal extraútero podría contribuir al desarrollo de NEC (Niño, et al., 2016). La activación de los TLR-4 conduce a una serie de efectos nocivos, como son el aumento de la apoptosis de los enterocitos, reducción en su proliferación y migración, reparación deficiente de la mucosa intestinal y mayor liberación de citoquinas proinflamatorias (Peng & Hackam, 2014). Se ha demostrado que las citoquinas inflamatorias involucradas en la señalización de TLR como la IL-6 e IL-8 se encuentran elevadas durante las primeras etapas de la enfermedad, cuando se produce la infección, y posteriormente van disminuyendo en etapas posteriores (Meister, et al., 2020).

La enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) es la enzima responsable de la elevación de los niveles de óxido nítrico (NO) durante la inflamación intestinal. El funcionamiento de la iNOS está regulado por factores inflamatorios y patógenos a través de una red compleja de cascadas de señalización que incluyen receptores TLR y citoquinas. Los altos niveles de NO y sus metabolitos intermediarios producidos durante la inflamación aumentan el flujo sanguíneo al dilatar los capilares y ejercen efectos perjudiciales sobre la barrera intestinal al aumentar la apoptosis de los enterocitos, disminuir su proliferación y alterar su migración (Grishin, et al., 2016).

Otro factor predisponente para la NEC es la colonización intestinal tardía y por especies patógenas (Pammi, et al., 2017). Los estudios que comparan la microbiota de los recién nacidos prematuros que desarrollan NEC, en comparación con los que no, han encontrado que en los primeros aparecen especies microbianas intestinales inusuales y hay una reducción global en la diversidad de la microbiota que condiciona que estos recién nacidos sean más susceptibles a las infecciones (Meister, et al., 2020). Esta colonización intestinal tardía se ve favorecida en los RNMBP por la frecuente exposición temprana a antibióticos de amplio espectro, el retraso en la alimentación enteral y la alimentación con fórmulas infantiles. Un estudio experimental en lechones recién nacidos demostró que la falta de nutrición enteral por exposición a nutrición parenteral total producía atrofia intestinal especialmente en zonas proximales, y un aumento de la permeabilidad comprometiendo así la función de la barrera intestinal (Kansagra, et al., 2003).

La NEC se diagnostica habitualmente siguiendo los criterios de modificados de Bell. La primera descripción sistemática de la enterocolitis necrotizante por estadios fue publicada por Bell y colaboradores en 1978 (Bell, et al., 1978) y revisada posteriormente por Walsh (Walsh & Kliegman, 1986). Esta clasificación incluye tres estadios. En el estadio I los hallazgos son muy inespecíficos y pueden incluir intolerancia alimentaria, distensión abdominal leve o ambos. En el estadio II pueden aparecer hallazgos radiográficos patognomónicos como la neumatosis intestinal o el gas portal que confirman el diagnóstico de NEC. En este estadio II la sintomatología sistémica progresa pudiendo presentarse acidosis y/o trombocitopenia. En el estadio III, que es el más avanzado, el deterioro clínico es más acusado y el hallazgo radiológico determinante es la perforación intestinal que determina la actitud quirúrgica.

Figura 1 Clasificación de la NEC según criterios de Bell modificados (Gordon, Swanson, JT Attridge, & Clark, 2007)

<b>Estadios de Bell revisados</b>	<b>Hallazgos Clínicos</b>	<b>Hallazgos Radiológicos</b>	<b>Hallazgos Gastrointestinales</b>
<b>I</b>	Apnea, bradicardia, inestabilidad térmica	Patrón gaseoso normal, dilatación intestinal leve	Restos gástricos, sangre oculta en heces, distensión abdominal leve
<b>IIA</b>	Apnea, bradicardia, inestabilidad térmica	Mayor dilatación intestinal y neumatosis focal	Heces sanguinolentas, distensión abdominal, ausencia de ruidos hidroaéreos
<b>IIB</b>	Trombocitopenia y acidosis metabólica leve	Neumatosis generalizada, ascitis y gas portal	Edema de la pared abdominal con asas palpables y dolorosas
<b>IIIA</b>	Acidosis mixta, oliguria, hipotensión, coagulopatía.	Lo mismo que el anterior	Mayor edema de pared, eritema e induración
<b>IIIB</b>	Shock y deterioro analítico	Neumoperitoneo	Perforación intestinal

Las estrategias de tratamiento de la NEC difieren según la gravedad, pero generalmente incluyen antibióticos de amplio espectro, reposo intestinal y soporte ionotrópico. En etapas avanzadas, en casos de progresión de la enfermedad, suele ser necesario intervención quirúrgica. Mientras se investigan nuevos tratamientos farmacológicos para la NEC (moduladores de los TRL, oligosacáridos de la LM, lactoferrina) (Meister, et al., 2020), el enfoque actual se centra en las estrategias de prevención. Entre esas estrategias preventivas se encuentran la administración de calostro y leche materna, el soporte nutricional y el uso de probióticos.

El calostro por sus altas concentraciones de citoquinas, mediadores inmunológicos y factores de crecimiento podría tener una importante función de protección bacteriana, antiinflamatoria y estimulante del desarrollo del tracto gastrointestinal. Se sabe que la administración orofaríngea de calostro aumenta los niveles de Ig A secretora salival (Glass, et al., 2017). Sus citoquinas serían capaces de activar el sistema linfóide de la mucosa de la orofaringe (Rodríguez, et al., 2009) lo que podría inducir una respuesta inmunitaria sistémica. Lo cierto es que, aunque es una intervención prometedora en la cual no se han descrito efectos adversos, se necesitan más ensayos clínicos para evaluar su eficacia y su mecanismo de acción (Nasuf, et al., 2018).

Son muchas las publicaciones, algunas revisiones sistemáticas, que han demostrado los efectos beneficiosos de la leche materna sobre la NEC (Splieger, et al., 2016) (Miller, et al., 2018) (Cacho, et al., 2017). El papel de las fórmulas infantiles realizadas a base de leche bovina en la patogenia de NEC no está del todo claro. Se ha apuntado que las proteínas de la leche bovina podrían contribuir a la inflamación intestinal (Maffei & Schandler, 2017). Pero la explicación más extendida es que sería la ausencia de los factores protectores que se encuentran en la leche materna, lo que explicaría la mayor incidencia de NEC en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles (Singh, et al., 2023). El intestino de estos niños sería más susceptible al crecimiento de bacterias patógenas, como las enterobacterias, al inicio de respuestas proinflamatorias generalizadas y a la translocación bacteriana a través de la barrera intestinal.

La ingestión de leche humana confiere ciertos beneficios gastrointestinales como el descenso del pH gástrico, el aumento de la motilidad intestinal, la disminución de la permeabilidad intestinal y la adquisición de una flora bacteriana menos patógena. Entre sus componentes más destacados están los oligosacáridos y la Ig A secretora (Ig As). Los oligosacáridos recubren la mucosa intestinal para evitar

la adhesión bacteriana y potencian el crecimiento de las bifidobacterias no patógenas (Maffei & Schandler, 2017). La Ig As presente en el intestino neonatal durante las primeras semanas de vida es en su mayoría de origen exógeno ya que no hay células B intestinales funcionantes. La principal suministradora de Ig As durante las primeras 4 semanas de vida es la leche materna (Gopalakrishna, et al., 2019). La Ig As modifica la motilidad y la expresión de las proteínas de la superficie bacteriana, limitando su capacidad de acceso al epitelio intestinal. La disminución de la capacidad de las bacterias para unirse a Ig As se ha correlacionado con el desarrollo de NEC, y la reducción de la diversidad bacteriana en las heces con una mayor cantidad de Enterobacterias no unidas a Ig As también (Gopalakrishna, et al., 2019).

Otros componentes de la leche humana a destacar son los antioxidantes como la vitamina E, el caroteno y el glutatión, las citoquinas antiinflamatorias como la IL 10 y varios factores de crecimiento como el Factor de crecimiento epidérmico (EGF), Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), Factor estimulante de las colonias de granulocitos (GM-CSF) y Factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF). Estos factores de crecimiento tienen un importante papel como mediadores en la reparación y regeneración gastrointestinal (Rowland, et al., 2013).

Además, la leche de madre también actúa como potente inhibidor de la señalización de TLR4. Primeramente, por su contenido en EGF que produce activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que va a producir una disminución de la apoptosis de los enterocitos y estimulación de su proliferación (Good, et al., 2015) y en segundo lugar por la presencia de la enzima degradadora del factor activador de plaquetas, la PAF-acetilhidrolasa. Esta enzima actúa bloqueando el factor activador de plaquetas (PAF) que es un importante desencadenante de la inflamación de la NEC (Furukawa, et al., 1993).

El papel patógeno de las bacterias en la NEC ha llevado a los investigadores a estudiar el papel de los probióticos en su prevención. La administración de probióticos puede proteger el intestino prematuro contra la inflamación y las lesiones a través de varios mecanismos: apoyando la maduración y función de la barrera intestinal, reduciendo el pH del intestino, inhibiendo a otras bacterias y facilitando nutrientes a los colonocitos. Hay diversos ensayos clínicos y estudios observacionales que sugieren que los probióticos reducen la incidencia de ECN y la mortalidad sin mostrar efectos nocivos. Sin embargo, hacen falta todavía más estudios para aclarar los múltiples interrogantes que se plantean todavía sobre esta terapia. El último documento de consenso del grupo de trabajo de la ESPGHAN pretende aclarar algunas de estas cuestiones cómo el tipo de cepas que se debería de usar en los RNPT, en qué dosis, momento y durante cuánto tiempo. Y se reconoce la necesidad de diseñar ensayos clínicos con objetivos bien definidos, en los que se incluya a prematuros menores de 26 semanas de EG y en los cuales se puedan demostrar los efectos a largo plazo sobre la inmunidad y el neurodesarrollo (van den Akker, et al., 2020).

Durante mucho tiempo se ha pensado que el momento en que se introducen por primera vez la alimentación enteral y la velocidad a la que se progresa la misma pueden afectar la incidencia de NEC (Berseth, et al., 2003). Ante este riesgo notificado en varios estudios, durante años se ha impuesto la prudencia a la hora de introducir la nutrición enteral y avanzar con la misma. No obstante, como se expondrá en el capítulo 6 los nuevos conocimientos y mejoras en la práctica clínica abogan por un inicio más precoz y agresivo de la NE sin aumento del riesgo de NEC.

### 3.2 Sepsis y sepsis asociada a catéter

La sepsis neonatal es la situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido. Esta situación clínica que se produce por la activación del sistema inmunitario, conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

(SRIS), determinará una serie de signos y síntomas clínicos junto con la aparición de alteraciones analíticas (marcadores biológicos). Por tanto, definiremos la sepsis como la presencia de un SRIS con evidencia de infección, ósea con un hemocultivo positivo.

Los microorganismos patógenos contaminan inicialmente la piel o las mucosas atravesando la barrera cutáneo-mucosa en un momento dado y llegando al torrente circulatorio. Las sepsis neonatales de transmisión vertical están producidas por microorganismos procedentes de la madre y que contaminan al feto por vía ascendente o por contacto al pasar por el canal del parto y generalmente su sintomatología comienza en las primeras 72 horas de vida, aunque a veces comienzan después. Las sepsis de transmisión nosocomial producidas por gérmenes del entorno hospitalario suelen manifestarse más tardíamente a partir del tercer-cuarto día de vida.

Los RNMBP que ingresan al nacimiento en las UCIN en donde permanecen largas estancias, son un grupo de pacientes especialmente vulnerable a las infecciones nosocomiales por la inmadurez de sus mecanismos de defensa junto con la utilización frecuente de procedimientos invasivos en sus cuidados. Casi totalidad de las sepsis que se presentan a partir del tercer día de vida son de origen nosocomial, es decir, están producidas por los gérmenes de la UCIN.

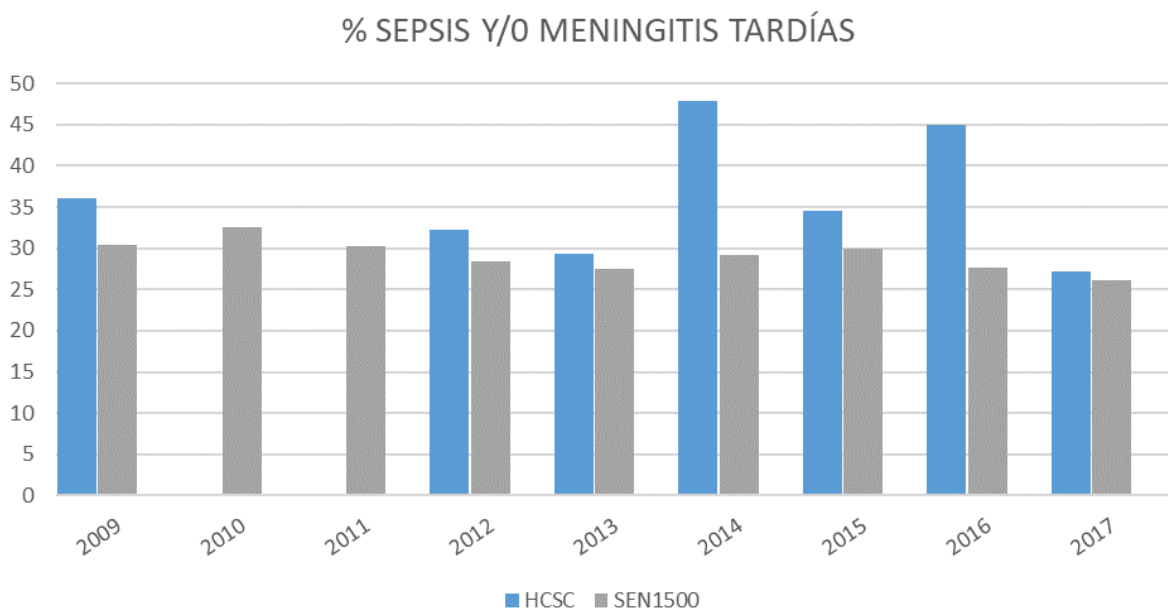
La definición de sepsis nosocomial adaptada específicamente al grupo de neonatos ingresados en UCIN lo proporciona la NEO-KISS (el grupo europeo de seguimiento de infecciones nosocomiales) incorporando criterios clínicos objetivos y datos de laboratorio (Gastmeier, et al., 2004). Consideran infección nosocomial aquella en la que los hallazgos de infección aparecen al menos 72 horas después del nacimiento incluyendo al menos dos de los siguientes signos y síntomas: Fiebre ( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) o inestabilidad térmica (o mala regulación de la temperatura de la incubadora o hipotermia ( $< 36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), taquicardia ( $> 200\text{ lpm}$ ) o aparición/ aumento del número de episodios de bradicardia ( $< 80\text{ lpm}$ ), tiempo de reperusión ( $> 2$  segundos), acidosis metabólica inexplicable ( $\text{BE} < -10\text{ mmol/l}$ ), aparición de hiperglucemia ( $> 140\text{ mg/dl}$ ) u otros signos de sepsis (color cutáneo, signos bioquímicos, aumento de necesidades de oxígeno o intubación, estado general inestable, apatía).

Para hablar de sepsis nosocomial confirmada se debe aislar crecimiento en uno o más hemocultivos o cultivo de LCR de un patógeno reconocido (excepto *S. coagulans* negativo, SCoN) no relacionado con infección en otro lugar, o bien crecimiento de SCoN en al menos en un hemocultivo o cultivo de catéter intravascular con alguno de los siguientes hallazgos analíticos ( $\text{PCR} > 2\text{ mg/dl}$ , ratio neutrófilos inmaduros/inmaduros totales  $> 0,2$ , trombocitopenia (recuento  $< 100000$  plaquetas/ $\mu\text{l}$  ó leucopenia  $< 5000$  leucocitos/ $\mu\text{l}$ ).

La incidencia de sepsis nosocomial es inversamente proporcional al peso y la edad gestacional (Stoll, et al., 2002). En recién nacidos de muy bajo peso la incidencia de sepsis nosocomial suele ser superior al 20 % y se considera la causa de más del 50 % de las muertes que se producen después de la primera semana de vida (Berrington, et al., 2012). Además de su alta mortalidad, las infecciones en los RNMBP producen alteraciones del crecimiento y del neurodesarrollo (Stoll, et al., 2004).

En España los datos recogidos en la SEN 1500 muestran una incidencia de sepsis tardía en torno al 30 %. En la siguiente gráfica se muestra la evolución de los porcentajes anuales de sepsis y/o meningitis tardías publicados por la SEN 1500 en los años coincidentes con la realización de este estudio y previos. Se muestran también comparativamente los datos registrados por el HCSC en esos mismos años, salvo los datos del 2010 y 2011 que no fueron publicados.

Figura 2 Incidencia sepsis tardía en la SEN1500 y el HCSC en los últimos años



En la etiología de la sepsis nosocomial en RNMBP existe un predominio de gérmenes Gram positivos, siendo los estafilococos coagulasa negativos (SCoN), especialmente el *S. epidermidis*, el más frecuentemente aislado. Esto fue demostrado en un estudio previo realizado en nuestro Servicio en los años 2007-2012, donde se comprobó que los SCoN producían el 72 % de los primeros episodios de sepsis nosocomial, resultando el *S. Epidermidis* el germen más frecuentemente aislado (85 % de estos casos) Los episodios de sepsis producidos por BGN constituían el 19 % y el 9 % restante estaban causados por hongos (Criado Vega, 2017).

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de sepsis nosocomial están los catéteres intravasculares, que son puerta directa de entrada de gérmenes al torrente sanguíneo. Los microorganismos tienen tres mecanismos de entrada a través de los catéteres intravasculares: a través del producto de la infusión (por ejemplo, soluciones lipídicas contaminadas), por la contaminación de la conexión y del espacio intraluminal (en catéteres de larga duración con mucha frecuencia de manipulación) y, por último, por la contaminación de la piel adyacente al lugar de su inserción y la superficie extra luminal. Este último es quizás el mecanismo patogénico más importante: la colonización del catéter por parte del microorganismo y posterior progresión por la superficie extra luminal del mismo formando una biocapa que llega al extremo intravascular produciendo entonces diseminación hematogena. Esta vía de entrada es la típica de los catéteres colocados por un período de tiempo inferior a los 8 días. Los catéteres son más móviles durante la primera semana después de su inserción y pueden desplazarse hacia dentro y hacia fuera de su lugar de inserción, permitiendo que los microorganismos penetren en el trayecto del catéter (Pascual, 2002).

En los RNMBP la sepsis asociada a catéter es la causa más frecuente de infección nosocomial con una mayor tasa cuanto menor sea la edad gestacional del paciente. La definición de sepsis asociada a catéter definida por el Centro para el Control y Prevención de enfermedades tiene los siguientes criterios: 1) presencia de un patógeno reconocido aislado de al menos un hemocultivo o un patógeno cutáneo conocido a partir de dos hemocultivos, (2) uno o más signos clínicos de infección, (3) la presencia de un catéter intravascular cuando se diagnostica la sepsis y 4) no documentación de otro foco de infección primario. La denominada sepsis relacionada con catéter se define por criterios similares, con la condición adicional de que la punta o la conexión del catéter esté colonizada por el mismo patógeno (Garland & Uhing, 2009). *Staphylococcus epidermidis* y, en menor medida,

*Staphylococcus aureus* son los microorganismos implicados con mayor frecuencia en las infecciones relacionadas con el catéter.

Entre las estrategias preventivas, la lactancia materna ha demostrado su papel protector frente a las infecciones en el período neonatal (Hylander, et al., 1998) especialmente en el periodo neonatal inmediato y de forma dosis dependiente (Patel, et al., 2013). La promoción de la alimentación enteral precoz es uno de los mecanismos de prevención de infecciones asociadas a catéter al disminuir la necesidad de uso de catéter venoso central y también de nutrición parenteral (Flidel-Rimon, et al., 2004) (Gao, et al., 2023).

La alimentación enteral temprana también puede disminuir la incidencia de infección en los RNMBP a través de otros mecanismos como son la prevención de la atrofia intestinal, preservación del microbioma intestinal y estimulación de la inmunidad en el tejido linfoide intestinal (Flidel-Rimon, et al., 2004). Los estudios en animales muestran que la atrofia gastrointestinal se desarrolla a los dos o tres días posteriores al ayuno debido a que la nutrición de los enterocitos depende del contenido luminal gastrointestinal (Hughes & Dowling, 1980). La ausencia de alimentación enteral también conduce a una alteración de la flora intestinal con posible sobrecrecimiento de especies enteropatógenas. Los cambios en la composición de la flora intestinal alteran la permeabilidad intestinal facilitando la traslocación bacteriana al torrente sanguíneo (García-Lafuente, et al., 2001).

La mayor parte de la inmunidad de las mucosas en humanos proviene del tejido linfoide asociado al intestino (las placas de Peyer del intestino delgado). En los recién nacidos hay poco tejido linfoide asociado al intestino, pero este se va desarrollando durante los dos primeros años de vida (Minard & Kudsk, 1998). Parece que la alimentación temprana, particularmente con calostro y leche humana, puede mejorar la función inmunológica a través de la estimulación de ese tejido linfoide asociado al intestino. Aunque la importancia de este mecanismo en los niños prematuros aún no está clara (Nasuf, et al., 2018 ).

### 3.3 Retinopatía de la prematuridad

La retinopatía (ROP) es una grave enfermedad que pueden padecer los niños prematuros cuyas consecuencias son el desprendimiento de retina y ceguera. Según la Organización Mundial de la Salud, la ROP es la tercera causa principal de ceguera evitable en los países desarrollados. Es una enfermedad multifactorial asociada con la baja edad gestacional, la oxigenoterapia y el estrés oxidativo. Los dos principales factores de riesgo son la prematuridad y el bajo peso relacionados con la inmadurez de la vascularización retiniana (Hellstrom, et al., 2013).

La retina es uno de los últimos órganos en ser vascularizado en el feto, comenzando a las 16 semanas y completándose a las 36-40 semanas de EG. El nacimiento prematuro altera de forma multifactorial las condiciones fisiológicas de la angiogénesis retiniana, produciéndose primeramente una fase de detención de la vascularización y posteriormente una fase anormal de proliferación vascular que puede originar hemorragias vítreo-retinianas, fibrosis y finalmente el desprendimiento de la retina (Hellstrom, et al., 2013).

Después del parto prematuro, la vascularización retiniana se inhibe debido a la hiperoxia y la pérdida de los nutrientes y factores de crecimiento como el factor de crecimiento ligado a la insulina (IGF-1) proporcionados por transmisión placentaria. La retina entra en una fase de detención del desarrollo vascular de duración variable de días a semanas, caracterizada por una línea de demarcación correspondiente a esa detención y caracterizada por la existencia de niveles bajos de IGF-1. A medida que la retina madura y aumenta la demanda metabólica, se producirá hipoxia retiniana como consecuencia del estancamiento vascular que actuara como factor estimulante para la producción local de altas cantidades del factor de crecimiento endotelial (VEGF), aunque por sí será insuficiente

para inducir el desarrollo vascular. Es el incremento paulatino de los niveles del IGF-1 que tiene lugar con el crecimiento somático normal del recién nacido junto con los niveles locales de VEGF lo que desencadena la retinopatía proliferativa o crecimiento desmesurado vascular típico de la segunda fase de la enfermedad. La infección y la inflamación posnatales en fase 2 aumentan el riesgo de ROP (Hellstrom, et al., 2013).

En la actualidad se busca minimizar las consecuencias de esta enfermedad gracias a las medidas de prevención y diagnóstico precoz. Su prevención se basa en el mejor conocimiento de los factores etiopatogénicos como son la optimización de la nutrición, el control de la oxigenoterapia y el estrés oxidativo y la prevención de los procesos infecciosos-inflamatorios.

El diagnóstico precoz en los niños de riesgo se realiza gracias a los protocolos de cribado oftalmológico establecidos. Consiste en una exploración retiniana tras dilatación pupilar mediante oftalmoscopia indirecta binocular. Durante el presente trabajo se siguieron las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría del año 2013 (Fierson & American Academy of Pediatrics, 2013) de realizar la exploración ocular universal a los recién nacidos prematuros menores de 1500 g de peso al nacimiento y/o  $\leq 30$  semanas de edad gestacional. Asimismo, se recomienda la exploración en los prematuros que no cumplan estos criterios pero que tengan un curso clínico inestable, por ejemplo, con necesidad de inotrópicos u oxigenoterapia prolongada. Estas exploraciones deben ser realizadas por un oftalmólogo experto y de acuerdo con un cronograma sugerido en función de la edad gestacional y la edad postmenstrual. Así, en los RNPT más inmaduros de entre 23-25 semanas, la primera exploración debe realizarse a partir de las 31 semanas EPM y en los mayores de 28 semanas a partir de las 32 semanas de EPM.

La clasificación de la retinopatía de la prematuridad se realiza en función de varios criterios establecidos según el estadio evolutivo de la enfermedad, la presencia de enfermedad plus y la región de la retina que afecta. Para su estadiaje en este estudio se ha utilizado la clasificación internacional de ROP (The International Committee of Retinopathy, 2005) que identifica los siguientes tipos:

- Grado 0. No evidencia de ROP.
- Grado 1. Presencia de línea de demarcación entre retina vascularizada y retina avascular
- Grado 2. Presencia de cresta intraretiniana entre la retina vascularizada y la retina avascular.
- Grado 3. Presencia de cresta con proliferación fibrovascular extraretiniana invadiendo el vítreo.
- Grado 4. Desprendimiento de retina parcial secundario a la tracción de los vasos proliferados que invaden el vítreo. Se subdivide en 4A si la mácula no está afectada y 4B si la mácula está desprendida.
- Grado 5. Desprendimiento de retina total.

La adecuada nutrición y crecimiento posnatal es fundamental en la prevención de la ROP. Las concentraciones posnatales de IGF-1 dependen de la nutrición en prematuros y se reducen en situaciones de infección y estrés. Existe una fuerte asociación entre las concentraciones séricas bajas de IGF-1 en la etapa posnatal temprana y la retinopatía del prematuro (Hellstrom, et al., 2013). Por lo tanto, es necesaria la optimización de la nutrición y de los niveles de IGF-1 para el asegurar el crecimiento posnatal y reducir el riesgo de ROP. La ingesta insuficiente de energía y grasas durante las primeras 4 semanas de vida ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP grave (Stoltz Sjöström, et al., 2016).

El tipo de alimentación también puede modificar la incidencia de ROP. Los componentes antioxidantes de la leche humana ejercen un efecto protector frente al desarrollo de ROP (Bharwani, et al., 2016). Estos antioxidantes como la enzima superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa neutralizan radicales libres y regulan a la baja el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que, a su vez, detiene la proliferación neovascular implicada en la patogenia de la ROP. La alimentación con LM aumentaría también los niveles de IGF-I requeridos para la vascularización normal de la retina. El déficit de IGF-1 circulante durante las 30-33 semanas EPM, periodo crítico para la maduración de los

vasos de la retina, se ha correlacionado con desarrollo ROP más grave (Hellström, et al., 2002). La retina tiene una alta concentración de DHA implicada en la angiogénesis. El DHA aportado por la LM contribuye al desarrollo visual normal y disminuye la gravedad de la ROP (Pawlik, et al., 2011).

### 3.4 Hemorragia intraventricular

Las hemorragias intraventriculares (HIV) son las hemorragias intracraneales más frecuentes en los prematuros y una importante causa de lesión cerebral cuya incidencia está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacimiento. Las hemorragias intraventriculares son debidas a dos particularidades patogénicas del prematuro: la fragilidad de los vasos de su matriz germinal (estructura altamente vascularizada ubicada en la región subependimaria periventricular) y la vulnerabilidad a las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral por la inmadurez de su autorregulación. El riesgo de hemorragia disminuye a partir de las 32 semanas, momento en que se ha descrito que comienza a involucrar la matriz germinal.

La hemorragia intraventricular ocurre con más frecuencia en los prematuros clínicamente inestables, entre los que se encuentran los que sufren un proceso infeccioso-inflamatorio. Aunque la sepsis y la HIV están comúnmente asociadas es difícil establecer una relación de causa-efecto (Adams-Chapman, 2012).

Para la clasificación de la HIV se sigue utilizando la clasificación de Papile de 1978 (Papile, et al., 1978) modificada por Volpe (Volpe, 2008) que será la usada en este estudio para describir los hallazgos ecográficos en la primera semana de vida. En ella la presencia de sangrado se clasifica en 4 grados según los hallazgos encontrados en el control radiológico realizado antes del día 28 de vida.

Grado 1. Hemorragia solo de la matriz germinal

Grado 2. Sangre intraventricular relleno el 10-50% del ventrículo

Grado 3. Sangre intraventricular relleno más del 50% del ventrículo

Grado 4. Hemorragia parenquimatosa

Conviene matizar que la clasificación original de Papile fue descrita basándose en una fisiopatología que hoy en día sabemos que es equivocada. En ella se pretendía describir la hemorragia intracraneal encontrada según su evolución por los distintos grados a medida que iba empeorando, considerando que se pasaba en orden por todos los grados. Sin embargo, el avance en el conocimiento de la fisiopatología de esta entidad nos ha enseñado que eso no ocurre así. Por eso en los últimos años se prefiere distinguir entre hemorragia de la matriz germinal, hemorragia intraventricular no complicada, hemorragia intraventricular complicada o hemorragia parenquimatosa, describiendo en este último caso tanto la extensión como la localización de esta.

Dos de las complicaciones asociadas a la HIV son el infarto hemorrágico periventricular (IHP) y la leucomalacia periventricular (LPV). El IHP se produce por la obstrucción venosa después de la hemorragia intraventricular y de la matriz germinal generalmente en zona parietal y frontal. La LPV es la necrosis focal de la sustancia blanca a nivel periventricular, y aunque hay una fuerte asociación entre LPV y HIV se desconoce si la relación es casual o las dos se desarrollan en paralelo como parte del mismo proceso patológico. La LPV y el IHP periventricular se asocian con parálisis cerebral, epilepsia, discapacidad cognitiva importante y deficiencias visuales, mientras que la HIV se asocia déficits motores más leves, problemas cognitivos y conductuales.

Tanto la LPV como la HIV se han descrito durante muchos años como las formas "clásicas" de lesión cerebral en el prematuro por su rápida y fácil detección a pie de cuna a través de los estudios ecográficos transfontanelares. Sin embargo, no explican por completo la frecuencia y alcance de todas

las alteraciones neurológicas encontradas en los recién nacidos prematuros, como podrían ser las alteraciones cognitivas. Los avances en las técnicas de neuroimagen, principalmente la resonancia magnética, y en la comprensión del desarrollo cerebral normal han proporcionado nuevas herramientas para estudiar la neuropatología del cerebro prematuro y redefinir sus alteraciones. Esto será expuesto más adelante en el capítulo 0 de neurodesarrollo.

### 3.5 Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad crónica pulmonar multifactorial que afecta principalmente a los recién nacidos prematuros, aumentando su incidencia cuanto menor es la edad gestacional.

Fue Northway en 1967 el primero en describir esta enfermedad pulmonar crónica que padecían los niños prematuros con síndrome de dificultad respiratoria tipo I (SDR-I) que habían recibido ventilación mecánica con altas presiones en la vía aérea de forma prolongada junto con altas concentraciones de oxígeno suplementario. Basándose en la evolución clínica y los hallazgos radiológicos describió cuatro estadios progresivos que culminaba en un cuadro de insuficiencia respiratoria severa caracterizado por áreas de fibrosis y zonas de enfisema alveolar junto a otras de atelectasias (Northway, et al., 1967).

Posteriormente con el aumento de la supervivencia de los niños con SDR-I la definición de la DBP se fue haciendo más clínica. En 2001, en un consenso del NICHD, Jobe y Bancalari definieron la DBP teniendo en cuenta la cantidad de días de oxígeno que el paciente recibía y la necesidad de oxígeno suplementario o ayuda respiratoria a las 36 semanas EPM o en el caso de los RNPT nacidos después de las 32 semanas EG a partir de los 28 días de vida (Jobe & Bancalari, 2001). En función de los días de oxigenoterapia y la dependencia de oxígeno a las 36 semanas EPM se establecían tres estadios clínicos de gravedad: DBP leve, moderada y grave. La DBP leve incluía a los niños que recibían oxígeno o asistencia respiratoria durante más de 28 días, pero se encontraban respirando aire ambiente a las 36 semanas EPM. Los niños con DBP moderada requerían oxígeno suplementario y seguían precisando FiO<sub>2</sub> menor del 30 % a las 36 semanas de PMA. Finalmente, la DBP grave se clasificó como el uso de FiO<sub>2</sub> mayor del 30 % o necesidad de asistencia con presión positiva a las 36 semanas EPM.

En el presente estudio se utilizaron estos criterios para el diagnóstico de DBP, de acuerdo también con los adoptados por la SEN 1500 en esos momentos (Sánchez Luna, et al., 2013).

Figura 3 Clasificación de la displasia broncopulmonar (Sánchez Luna, y otros, 2013)

GRADO	GRAVEDAD	DEFINICIÓN
1	Leve	Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario durante $\geq 28$ días, pero respirando aire ambiente a las 36 semanas EPM o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas o a los 56 días de edad posnatal o al alta en los de 32 o más semanas de EG
2	Moderada	Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario durante $\geq 28$ días y FiO <sub>2</sub> < 30% a las 36 semanas EPM o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas o a los 56 días de edad posnatal o al alta en los de 32 o más semanas de EG
3	Severa	Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario durante $\geq 28$ días y FiO <sub>2</sub> > 30% y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas EPM o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas o a los 56 días de edad posnatal o al alta en los de 32 o más semanas de EG

Aunque esos criterios de Jobe continúan vigentes, en los últimos años se han realizado algunos ajustes teniendo en cuenta los cambios en las prácticas clínicas de asistencia respiratoria neonatal como el uso de cánulas nasales de alto flujo con aire ambiental (FiO<sub>2</sub> 21 %) o muy bajo flujo con FiO<sub>2</sub> 100 % (Higgins, et al., 2018).

Los cuatro factores clásicos desencadenantes que intervenían en el desarrollo de la DBP eran la inmadurez pulmonar, el fallo respiratorio, el oxígeno suplementario y la ventilación con presión positiva. Hoy sabemos que la etiopatogenia es multifactorial y confluyen alteraciones del crecimiento y desarrollo pulmonar con mecanismos inflamatorios activados por diferentes causas, daño oxidativo, y factores genéticos que modulan la respuesta a esas agresiones ambientales.

La DBP afecta fundamentalmente a los grandes prematuros, que al nacer ven interrumpido su proceso de desarrollo y maduración pulmonar en un estadio muy precoz. Su pulmón inmaduro es muy vulnerable a los estímulos que le esperan en la etapa postnatal (ventilación mecánica, oxigenoterapia, infecciones, ductus arterioso persistente), desencadenando una respuesta inflamatoria con liberación de mediadores que afectan a la producción de factores angiogénicos necesarios para la constitución de la red vascular pulmonar normal y la continuación del proceso de septación alveolar que se deben producir en esta etapa del desarrollo pulmonar. El proceso inflamatorio tiene un papel central en la etiopatogenia de la enfermedad, por lo que los procesos infecciosos tanto prenatales como posnatales son un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad al igual que los procesos de hiperoxia e hipoxia intermitente que ocasionan estrés oxidativo y por tanto también respuesta inflamatoria.

La incidencia de DBP en las distintas unidades de Neonatología es variable, situándose en RNPT de 28 semanas de edad gestacional entre el 30- 68 % (Stoll, et al., 2010), y estando relacionada con las diferentes estrategias ventilatorias empleadas y la variabilidad en la indicación del uso del oxígeno suplementario. Otras prácticas clínicas que pueden modificar el riesgo de DBP son la administración de surfactante, el uso de corticosteroides, de óxido nítrico inhalado, de broncodilatadores inhalados y de macrólidos (Rocha, et al., 2021).

La nutrición juega un papel importante en el desarrollo y la maduración de los pulmones, teniendo la desnutrición importantes efectos adversos sobre la función pulmonar. Los niños que nacen con bajo peso para su edad gestacional y tienen un crecimiento deficitario tienen mayor riesgo de desarrollar DBP (Pointexter & Martin, 2015). De ahí la importancia de la prevención del retraso del crecimiento en todos los RNMBP prematuros con riesgo de DBP antes incluso de su diagnóstico a las 36 semanas. Además, los niños que desarrollan DBP tienen un gasto de energía basal mayor que los recién nacidos sanos de su misma edad gestacional, con una necesidad calórica estimada un 15–25 % mayor (Bauer, et al., 2013). Por eso, a su vez estos niños diagnosticados de DBP tienen un alto riesgo de retraso del crecimiento al alta hospitalaria.

El apoyo nutricional temprano es determinante para los resultados posteriores. La ingesta elevada de líquidos con bajo contenido calórico durante la primera semana posnatal se ha asociado con la gravedad de la displasia broncopulmonar (Al-Jebawi, et al., 2020). El déficit posnatal de energía y nutrientes y la restricción del crecimiento posnatal también se han asociado con el desarrollo de DBP (Rocha, et al., 2021).

El potencial de la nutrición para modular el riesgo de DBP no se limita al suministro de energía y la promoción del crecimiento somático, sino que se buscan nutrientes específicos que actúen como inmunomoduladores durante el desarrollo pulmonar (Pointexter & Martin, 2015). Entre estos nutrientes en estudio se encuentran la vitamina A (con datos favorables en modelos de lesión pulmonar neonatal animal), la vitamina D (con papel fundamental en el desarrollo pulmonar en modelos animales) o la suplementación con Ácido Docosahexaenoico (DHA) por sus propiedades antiinflamatorias, proangiogénicas y proorganogénicas (Manley, et al., 2011). Los datos en modelos animales sugieren un eficaz potencial de los LCPUFA en la prevención de la DBP por su reducción de la inflamación y optimización de la alveolarización pulmonar (Martin, et al., 2011).

La lactancia materna podría ejercer un efecto protector frente a la DBP a través de varios mecanismos. En primer lugar, mejorando el estado nutricional y el crecimiento de los prematuros, en segundo lugar, reduciendo los procesos inflamatorios posnatales; en tercer lugar, modulando las funciones inmunes; y por último a través de sus propiedades antioxidantes (Villamor-Martínez, et al., 2018).

El momento de inicio de la nutrición enteral también se ha asociado con el desarrollo de DBP. En un estudio, el inicio tardío de la alimentación enteral se asoció con un aumento de 4,5 veces de probabilidades de desarrollar enfermedad pulmonar crónica (Konnikova, et al., 2015) poniendo de manifiesto la importancia de la alimentación enteral precoz en el control de la inflamación intestinal y sistémica.

## 4. CARACTERÍSTICAS DE LA LECHE HUMANA

### 4.1 La leche humana y su composición

La evidencia científica nos muestra que la leche humana es la primera y la mejor opción de alimentación para el crecimiento y el desarrollo saludable de los recién nacidos y los lactantes por sus beneficios tanto a corto como largo plazo (American Academics of Peditrics, 2012) (Victoria, et al., 2016) Se trata de un fluido biológico específico que además de macronutrientes y micronutrientes contiene células, hormonas, inmunoglobulinas, citoquinas, enzimas, proteínas bioactivas, bacterias y material genético. Estas moléculas bioactivas presentes en la leche apoyan el sistema inmune inmaduro del recién nacido y lo protegen contra el desarrollo de infecciones.

La leche se clasifica fundamentalmente en función del tiempo transcurrido desde el parto. El calostro es el líquido secretado durante los primeros 4 días postparto por las células epiteliales mamarias. El calostro se reemplaza por leche de transición o intermedia desde el quinto al décimo quinto día después del parto, y a partir del décimo quinto día se produce la denominada leche madura (Czosnykowska-Łukacka, et al., 2018).

Esta clasificación hace referencia también a la alteración gradual que se va a producir en el contenido de la leche. El calostro es totalmente diferente de la leche materna madura por sus propiedades bioactivas, ya que es rico en citocinas y otros agentes inmunoprotectores. Destaca su alta concentración de inmunoglobulina secretora. Esto sugiere que el papel principal del calostro no es nutricional, sino inmunológico, protegiendo al niño ante la exposición patogénica ambiental inicial a la que se ve expuesto tras su nacimiento (Castellote, et al., 2011). Además, el calostro también parece actuar como promotor del crecimiento, conteniendo factores de crecimiento como factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), en concentraciones mucho mayores que en la leche madura.

Esta primera leche que es el calostro se produce cuando las uniones estrechas en el epitelio mamario están todavía abiertas, lo que permite el transporte paracelular de muchos componentes inmunológicos desde la circulación de la madre hacia la leche. A medida que se produce el cierre de las uniones estrechas en el epitelio mamario, la relación sodio/potasio disminuye y la concentración de lactosa aumenta, lo que indica la activación secretora y la producción de leche de transición. Ese momento de activación secretora (etapa II de lactogénesis) que se produce durante los primeros días después del parto es variable entre mujeres y puede retrasarse en determinadas circunstancias como el parto prematuro y la obesidad materna (Ballard & Morrow, 2013). La leche de transición comparte algunas de las características del calostro, con una mayor producción de volumen para satisfacer las necesidades nutricionales y de desarrollo del RN en rápido crecimiento. A diferencia de los cambios drásticos que se producen en la composición de la LM durante el primer mes de vida, los cambios que se van a producir en la leche madura a partir de las 4-6 semanas después del parto son más sutiles.

Los componentes nutricionales de la leche humana derivan de tres fuentes: algunos son sintetizados en el lactocito, otros son de origen dietético y algunos se originan a partir de las reservas maternas. La leche es un fluido dinámico, con diferencias de composición no sólo entre las distintas fases de la lactancia, sino entre el principio y el final de la toma, en distintos momentos del día, entre diferentes mujeres, o en función de la edad gestacional en el momento del parto.

La gran variabilidad individual de la leche humana hace muy difícil estimar su composición nutricional. Existen muchos factores pueden afectar al volumen y composición de la leche. El más influyente es la etapa de la lactancia, pero también influyen otros factores como la duración de la alimentación, la hora del día, la edad y o la dieta materna (Gila-Díaz, et al., 2019) El patrón de oro para su estudio sería la obtención de muestras de la misma persona durante 24 h a lo largo de varios días

durante el periodo de lactancia. Sin embargo, la mayoría de los estudios de composición de leche materna no utilizan estas muestras estandarizadas y se caracterizan por la variabilidad en los métodos de obtención, condiciones de almacenamiento, procesamiento y análisis de las muestras. Esto puede explicar los diferentes resultados de algunos estudios.

La leche materna humana es una matriz compleja con una composición general de 87 % de agua, 3,8 % de grasa, 1,0 % de proteína y 7 % de lactosa. La grasa y la lactosa se encargan del aporte energético total de la leche que oscila entre las 65-70 kcal/dL. Su composición se va a modificar a lo largo del periodo de lactancia (Gidrewicz & Fenton, 2014). El calostro contiene más proteínas y menos grasa y lactosa que la leche madura. Y esas proteínas que contiene el calostro son proteínas de suero, mientras que las caseínas son casi indetectables. El contenido proteico en la leche materna va a disminuir rápidamente durante el primer mes de lactancia y luego desciende más lentamente hasta el séptimo mes que se estabiliza. Durante la primera etapa de la lactancia la concentración de proteínas es de 1,4 a 1,6 g por cada 100 ml, pasando a los tres-cuatro meses a 0,8 a 1,0 g/100 ml y a partir de los seis meses a 0,7 a 0,8 g /100 ml (Martin, et al., 2016) El contenido de grasa varía significativamente con la dieta materna y van a ir aumentando su concentración del primer al sexto mes de lactancia (Haschke, et al., 2017) El contenido de lactosa sin embargo va a ser bastante constante en la leche madura. Su producción aumenta entre el cuarto y el séptimo mes, después de lo cual disminuye (Andreas, et al., 2015).

La leche materna contiene más de 400 proteínas diferentes. El contenido de proteína estimado en la leche de término es de aproximadamente 0,9 a 1,2 g/dL. Estas proteínas más allá de la función nutricional van a desarrollar también funciones enzimáticas, de mejora de la absorción de nutrientes, estimulación del crecimiento, modulación del sistema inmunológico y defensa contra patógenos. Son las llamadas proteínas bioactivas que van a contribuir a las ventajas inimitables de la lactancia materna (Lønnerdal, 2013). La mayoría de las proteínas de la leche materna se descompondrán por completo y serán utilizadas como suministro de aminoácidos. Sin embargo, algunas proteínas están sujetas a proteólisis parcial, dejando fragmentos biológicamente activos, por ejemplo, los fosfopéptidos de las caseínas que facilitan la absorción de calcio y algunas no experimentarán proteólisis alguna como la lactoferrina y la inmunoglobulina A secretora que se encontrarán intactas en las heces.

Las proteínas de la leche se pueden clasificar en tres grandes grupos: caseínas, proteínas del suero o proteínas solubles y proteínas de la membrana de los glóbulos grasos de la leche.

Las caseínas presentes en la leche son la  $\alpha$ -,  $\beta$ - y k-caseína que se encuentran formando micelas en suspensión. La caseína es prácticamente indetectable durante los primeros días de lactancia aumentando posteriormente a la vez que disminuye la concentración de proteínas totales del suero. No existe una proporción estable de proteínas solubles frente a la caseína en la leche materna, variando desde 80:20 al principio de la lactancia a 50:50, 60:40 al final de la lactancia (Lønnerdal, 2003). Esta proporción de caseína corresponde al más bajo de todas las especies estudiadas (Andreas, et al., 2015) lo que va a contribuir a la mejor digestibilidad de la leche humana. Dentro de estas fosfoproteínas, la k-caseína parece actuar también como inhibidor de la adhesión bacteriana en la mucosa del tracto gastrointestinal (Lønnerdal, 2013).

Entre las proteínas que rodean los glóbulos de grasa de la leche formando una barrera química se encuentran las mucinas. Constituyen solo alrededor del 1-2 % de todas las proteínas de la leche materna, pero son una parte intrínseca de la misma que no va a estar presente en ninguna fórmula infantil ya que se pierden en el procesamiento de los productos lácteos. Aparte de las mucinas hay otros componentes activos en las proteínas de la membrana de los glóbulos de grasa de la leche como la lactadherina, butirofilina y xantina oxidasa (Lønnerdal, 2013).

Dependiendo de la etapa de lactancia del 80 % al 50 % de las proteínas de la leche materna son seroproteínas ó proteínas solubles. Esta proporción de seroproteínas es significativamente mayor en comparación con la leche de otros mamíferos. Hay gran variedad dentro de estas proteínas

presentes en el suero, que contribuyen a las cualidades únicas de la leche humana. Sus funciones son diversas. Algunos ejemplos son las proteínas relacionadas con la función digestiva como la amilasa o la lipasa estimulada por sales biliares, hay proteínas que realizan actividad transportadora y de absorción de compuestos como la lactoferrina que se encarga de la absorción de hierro, la haptocorrina (vitamina B12),  $\alpha$ -lactoalbúmina (calcio) o las proteínas de unión a IGF-I que protegen a este factor de crecimiento de la digestión intestinal favoreciendo su unión a los enterocitos para ejercer acción local y posteriormente sistémica. Hay proteínas con actividad inmunomodulador como las citocinas: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y factor de crecimiento transformante  $\beta$ . Por último, hay proteínas inhibitoras contra bacterias, virus y hongos patógenos, tanto de forma independiente como sinérgica entre ellas. Entre estas destaca la lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa y las inmunoglobulinas (Lönnnerdal, 2003).

Las inmunoglobulinas van a jugar un papel inmunomodulador fundamental en el recién nacido, cuya inmunidad secretora es deficiente. En la leche se encuentran presentes en forma secretora, siendo las mayoritarias la Ig secretora A (Ig As) seguida de la Ig G secretora (Andreas, et al., 2015) La Ig As van a actuar como el principal agente protector de la leche materna. Llama la atención la elevada concentración de Ig As en el calostro llegando a concentraciones de 12 mg/ml, frente a los 1 mg/ml en leche madura. A diferencia de otros tipos de inmunoglobulinas, la Ig As es estable frente a las enzimas proteolíticas intestinales del lactante lo que le va a permitir ejercer su protección inmunológica en la mucosa. Sus mecanismos de protección frente a patógenos en las mucosas son múltiples, inmovilizando patógenos y evitando su adherencia a las superficies de las células epiteliales, así como neutralizando toxinas y factores de virulencia. Su función en la prevención de enfermedades infecciosas respiratorias y gastrointestinales en los lactantes está bien documentada (Brandtzaeg, 2010) Las IgM también son relevantes para la salud neonatal y juegan un papel importante en la opsonización de patógenos gramnegativos. De manera similar a las Ig A, las Ig G producidas por los recién nacidos son deficitarias durante los primeros años de vida. Las Ig G adquiridas transplacentariamente van disminuyendo rápidamente después del nacimiento (Escuder-Vieco, et al., 2018).

Los lípidos constituyen la mayor fuente de energía de la leche materna, aportando el 50 % de las calorías totales y siendo los responsables de su sabor y aroma. Su contenido medio en la leche madura se encuentra entre 3,2- 3,6 g/dL (Ballard & Morrow, 2013). La principal fracción lipídica son los triglicéridos, que representan aproximadamente el 95 % de los lípidos totales. El resto pueden encontrarse como di- o mono-acilglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol y fosfolípidos. Los lípidos se encuentran en la leche emulsionados. Los lípidos en la leche materna están presentes en forma de glóbulos de grasa láctea distribuidos homogéneamente dentro de la fase acuosa de la leche. Esos glóbulos de grasa están formados por un núcleo de triacilglicerol y una capa externa de fosfolípidos y proteínas (Andreas, et al., 2015). La esfingomielina es el principal fosfolípido en la leche humana a diferencia de la bovina, estando presentes en la membrana de los glóbulos de grasa de la leche. Las esfingomielinas son especialmente importantes para la mielinización del sistema nervioso central y se ha demostrado que mejoran el neurodesarrollo de los niños con bajo peso.

La leche materna contiene alrededor de 200 tipos de ácidos grasos y su composición es variable reflejando los ácidos grasos de la dieta materna. Casi la mitad de los ácidos grasos de la leche son ácidos grasos saturados con un 23 % de ácido palmítico (C16:0). Característicamente el ácido palmítico de la leche humana se encuentra en configuración sn-2 a diferencia de lo que sucede en las fórmulas infantiles realizadas a base de aceite de palma, donde el ácido palmítico está presente principalmente en la posición sn-1 o sn-3. Algunos trabajos respaldan el papel ácido palmítico sn-2 en la homeostasis de la mucosa intestinal, el microbioma y la respuesta inmunitaria (Jiang, et al., 2018).

El ácido graso monoinsaturado más abundante es el ácido oleico (C18:1w9). En España se han encontrado cantidades de este ácido graso monoinsaturado hasta en un 41,9 % debido al consumo habitual de aceite de oliva. La leche materna humana también contiene dos ácidos grasos esenciales

poliinsaturados, el ácido linoleico (C18: 2w6) de la serie omega-6 y el ácido  $\alpha$ -linolénico (C18:3w3) de la serie omega-3. Estos dos ácidos grasos esenciales se convierten, respectivamente, en ácido araquidónico AA, (C20: 4w6) y ácido eicosapentaenoico EPA (C20: 5w3). Y el EPA a su vez se convierte en ácido docosahexaenoico DHA (C22: 6w3).

Una de las características de la leche humana es precisamente su riqueza en ácido linoleico y ácido  $\alpha$ -linolénico (Andreas, et al., 2015). Estos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFAS) son componentes estructurales de la membrana celular y resultan cruciales para el desarrollo normal del sistema nervioso central ya que el cerebro, la retina y otros tejidos neurales son tejidos particularmente ricos en LCPUFA (Uauy & Hoffman, 2000) Además de esa función estructural, los LCPUFAS sirven como precursores específicos para la producción de eicosanoides como son las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos. Estos eicosanoides son potentes reguladores autocrinos y paracrinos de numerosas funciones celulares y tisulares, como son la agregación de trombocitos, las reacciones inflamatorias y funciones leucocitarias, la vasoconstricción y vasodilatación, regulación de la presión arterial y constricción bronquial (Uauy & Hoffman, 2000).

Los LCPUFA y sus metabolitos, las oxilipinas, son reguladores críticos de la señalización intracelular que afecta la respuesta inflamatoria y por tanto podrían tener importancia en la fisiopatología de enfermedades típicas del prematuro como la sepsis, la enfermedad pulmonar crónica o la NEC (Robinson, et al., 2017).

El Ácido araquidónico (AA), además de ejercer un papel central en el inicio y progresión de la inflamación también participa en la biosíntesis de mediadores lipídicos antiinflamatorios y resolutivos como son las lipoxinas LXA4 y LXB4 (Serhan & Petasis, 2011) Se han demostrado altas concentraciones en leche humana de estos mediadores antiinflamatorios, como por ejemplo de lipoxina A4, cuya concentración en leche duplica la encontrada en niveles sanguíneos (Weiss, et al., 2013) Tanto el EPA como el DHA conducen también a la formación de mediadores lipídicos antiinflamatorios, pro-resolutivos y citoprotectores (Serhan & Petasis, 2011).

Las concentraciones de DHA y AA en la leche materna dependen de la cantidad ingerida en la dieta materna y su biosíntesis a partir de precursores. El DHA se considera esencial durante el desarrollo ya que es crítico para el desarrollo normal de la retina y el cerebro en el ser humano. En la leche materna, el DHA constituye el 0,3% de todos los ácidos grasos. Su concentración en la leche parece estar estrechamente relacionado con la ingesta materna. Se calcula que ingestas de 300 mg de DHA al día conllevaría niveles en la leche de 0.3% -0.35% de DHA. Algunos estudios apuntan a una mayor concentración de DHA en las poblaciones costeras o insulares debido a un mayor consumo de pescado (Brenna, et al., 2007) Por el contrario las concentraciones de AA en la leche dependen menos de la ingesta materna y son más sensibles al perfil de otros AG de la dieta materna.

Los ácidos grasos de cadena corta que se encuentran en la leche materna también son una fuente importante de energía, además de ser esencial para la maduración normal del tracto gastrointestinal.

La concentración de hidratos de carbono en la leche humana constituye el 40% de la energía total. El principal carbohidrato es la lactosa que se encuentra entre 7-8 g/dl. Este disacárido compuesto de glucosa y galactosa es una fuente de energía esencial para el funcionamiento del cerebro del lactante. Su contenido en el calostro es relativamente bajo y va aumentando progresivamente. Se encuentra en concentraciones más altas en las madres que producen mayores cantidades de leche, aunque es el macronutriente más estable.

Los oligosacáridos complejos son el segundo carbohidrato más abundante en la leche materna (1 g/dL) Son el tercer componente más importante de la LM. Los oligosacáridos de la leche humana (HMO) son azúcares no digeribles, compuestos por cinco unidades básicas de monosacáridos: glucosa, fucosa, d-galactosa, N-acetilglucosamina y ácido siálico. Estas unidades de monosacáridos se unen

mediante enlaces glucosídicos para generar una variedad de HMO con diferentes funciones. Los recién nacidos prematuros pueden absorber cierta cantidad de HMO intactos, pero la mayoría resisten la digestión en el intestino delgado y llegan al colon donde son degradados por las bacterias que los utilizan como sustrato nutricional. La mayoría de estos comensales que degradan los HMO son *Bifidobacterium*, entre ellas *B. longum* y *B. breve*, que suelen ser abundantes en el tracto digestivo de los niños amamantados (Singh, et al., 2023 ).

Los HMO van a desarrollar tres funciones muy importantes: actúan como prebióticos de la microbiota intestinal (estimulación del crecimiento de bacterias comensales) ; protegen frente a la adhesión de patógenos intestinales a la mucosa intestinal (su similitud estructural con los glucanos permite su unión competitiva a los enterocitos) y suministran fucosa y ácido siálico que parecen ser importantes en la defensa del huésped y el desarrollo neurológico, respectivamente (Underwood, 2013) Los ácidos siálicos aumentan la producción de gangliósidos, que son componentes importantes de los receptores de membrana y las superficies celulares del sistema nervioso.

La composición de los HMO está determinada genéticamente y, por lo tanto, existe una gran variabilidad poblacional. Es difícil definir la composición exacta de oligosacáridos de la leche humana, pero se estima que existen más de 130 oligosacáridos diferentes que se van a convertir en prebióticos fundamentales en los RNPT. La concentración de HMO cambia con la duración de la lactancia, siendo particularmente alta en el calostro con 20-23 g /L, y disminuyendo a 13 g /L el 4º día de lactancia y a 9 g /L a los 4 meses de lactancia (Andreas, et al., 2015).

La composición de micronutrientes en la leche humana varía según la dieta materna y las reservas corporales, incluidas las vitaminas A, B1, B2, B6, B12, D y yodo. La cantidad de vitamina K y D son bajas en la leche lo que motiva que ambas sean suplementadas postnatalmente en los niños amamantados.

La leche humana contiene entre 10000-100000 UFC/ml de bacterias. El uso de técnicas cada vez más sofisticadas de secuenciación y análisis metagenómico han permitido estudiar el microbioma presente en la leche humana revelando la existencia de ecosistema complejo con una diversidad mayor de la esperada (Jeurink, et al., 2013). Se ha demostrado la presencia dominante de estafilococos y estreptococos y también presencia de acidobacterias, propionibacterias y bifidobacterias, e incluso la existencia de ADN perteneciente a otros grupos bacterianos, como bacterias gramnegativas (Fernández, et al., 2013) Esas bacterias de la LM van a desempeñar un papel importante en el inicio y desarrollo de la microbiota intestinal neonatal y en la maduración de su sistema inmunológico.

El origen de esa microbiota específica presente en la leche humana es motivo de estudio. La literatura respalda la hipótesis de que algunas bacterias intestinales pueden llegar a la glándula mamaria a través de una ruta extraintestinal endógena y que el establecimiento del microbioma de la leche no es el resultado de una mera contaminación por bacterias de la piel materna. Sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales las bacterias podrían cruzar el epitelio intestinal, evadir el sistema inmunológico y llegar a la glándula mamaria todavía requieren de mayor investigación (Jeurink, et al., 2013) Conocer el origen de la microbiota de la leche y la influencia de los factores ambientales en su composición podría ayudar a comprender el papel de esas de bacterias y su interacción simbiótica con el sistema inmunitario innato dentro del intestino del lactante.

Queda actualmente mucho por investigar sobre la implicación del microbioma de la leche en la salud infantil a corto y largo plazo, y su efecto también en la disbiosis mamaria. Otro campo de estudio serían los efectos directos que podría tener la modulación de la microbiota intestinal materna durante el embarazo y la lactancia en la salud infantil (Fernández, et al., 2013).

Además de su composición nutricional, los beneficios clínicos proporcionados por la leche materna están relacionados con la amplia gama de factores bioactivos que contiene. Entre ellos hay

células, hormonas, factores de crecimiento, sustancias antioxidantes ó inmunoglobulinas. Todos con importantes funciones inmunológicas, antiinflamatorias y antiinfecciosas.

La leche humana contiene una variedad de células, incluidos macrófagos, células T, células madre y linfocitos. Alrededor del 80 % de esas células de la LM son macrófagos que se originan como monocitos de sangre periférica que salen del torrente sanguíneo y migran a la leche a través del epitelio mamario. La fagocitosis de los componentes de la leche humana transforma estos monocitos en macrófagos de la leche materna con características funcionales únicas. Estos macrófagos de la leche se diferencian en células dendríticas que son capaces de estimular el desarrollo del sistema inmunológico del lactante a través de la activación de sus propias células T (Ballard & Morrow, 2013).

Las citoquinas son pequeñas proteínas sintetizadas por casi todas las células nucleadas implicadas en la señalización celular. La leche humana es un líquido muy rico en citocinas. La más numerosa es el factor de crecimiento transformante TGF- $\beta$  pero también se ha aislado IL-1- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL -12, IL-18, interferón IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF) y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Las citoquinas con función proinflamatoria como IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  se encuentran generalmente en niveles más bajos, asociados al momento del parto y disminuyen durante la lactancia. El efecto general de la leche materna es de naturaleza antiinflamatoria, destacando en esa función el papel de la IL-10, IL-7, TGF- $\beta$ , el factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (PAF), los receptores solubles de TNF- $\alpha$  y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Rodríguez, et al., 2009).

Se han encontrado diversos factores de crecimiento en la leche humana con importante papel en el crecimiento, la maduración e integridad de los órganos y sistemas neonatales. Entre ellos están: factores de crecimiento neuronal, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (Gila-Díaz, et al., 2019).

Entre las hormonas reguladoras del metabolismo y composición corporal en la leche se encuentran hay algunas anorexígenas como la leptina y obestatina y otras orexigénicas como la adiponectina, grelina o resitina (Ballard & Morrow, 2013).

Dentro de los componentes bioactivos de la LM también se encuentran las moléculas antioxidantes. La capacidad antioxidante de la leche humana está determinada por la actividad total realizada por esas moléculas. Entre los antioxidantes enzimáticos están la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa o la glutatión peroxidasa. Entre los antioxidantes no enzimáticos se encuentran el glutatión (GSH), hormonas como la melatonina y las vitaminas C, A y E. La vitamina E se puede divide en cuatro tocoferoles diferentes ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -tocoferol) y dentro de la leche humana el tocoferol más abundante es el  $\alpha$ -tocoferol, que es la forma biológicamente más activa de vitamina E. Su función antioxidante es muy importante ya que protege a los ácidos grasos poliinsaturados y otras sustancias de la peroxidación (Juncker, et al., 2021). Los niveles de antioxidantes son más elevados en los primeros días de lactancia y en la leche de madres con partos prematuros (Gila-Díaz, et al., 2020).

#### 4.2 Diferencias entre la leche de niños nacidos a término y niños prematuros

La composición de la leche de madre cuyos niños nacen prematuramente difiere de la leche de madres cuyos hijos nacen a término. Estas diferencias se pueden objetivar tanto en la composición de macronutrientes como la composición compuestos bioactivos, aunque quizás sean estos últimos los tengan mayor relevancia clínica.

La explicación fisiológica de estas diferencias de composición recaería en la inmadurez de la glándula mamaria de las madres con partos prematuros. Su inmadurez, paralela a la del niño permite

el transporte paracelular de mayor número de sustancias protectoras desde la circulación materna provocando una mayor concentración de estas en su calostro. Además, el cierre de las uniones estrechas en el epitelio mamario de estas madres puede demorarse en el tiempo lo que prolongaría la disponibilidad de estos productos protectores en el periodo postnatal temprano (Rodríguez, et al., 2009).

Gidrewicz y colaboradores realizaron un metaanálisis del contenido de nutrientes de la leche materna en púerperas de niños pretérminos y a término teniendo en cuenta también la edad postnatal (Gidrewicz & Fenton, 2014) y encontraron diferencias en la mayoría de los parámetros analizados salvo en el contenido de energético y de grasas. El contenido energético de la leche prematura fue similar al de la leche a término en todas las edades posnatales. El contenido proteico de la leche prematura fue mayor con diferencias medias máximas de hasta el 35% (0.7 g/dl) en los primeros días después del nacimiento. Pasado el tercer día de vida la diferencia disminuía hasta los 0,2 gr/dL y a las 8-10 semanas del parto el contenido proteico era similar en ambas. El contenido lipídico fue similar discretamente mayor en la leche prematura en los primeros días de vida. No se encontraron diferencias en cuanto a contenido en minerales, calcio y fosfato.

Después de las fluctuaciones iniciales a medida que la leche cambia de calostro a leche más madura su contenido se vuelve más estable, de manera que se encontraron diferencias mayores del 16 % para todos los macronutrientes al comparar el calostro con la leche más madura de 5-12 semanas (Figura 4)

Figura 4 Diferencias de composición entre el calostro y la leche madura de la leche de madres con hijos pretérmino y a término (Gidrewicz & Fenton, 2014)

	Energy (measured)		Protein (true protein)		Fat		Lactose	
	Preterm	Term	Preterm	Term	Preterm	Term	Preterm	Term
Colostrum	49	54	2.7	2.0	2.2	1.8	5.1	5.6
Mature milk	73	63	1.1	1.0	3.3	3.4	6.2	6.5
Difference	49%	16%	-61%	-52%	50%	93%	21%	16%
p-value	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*

	Calcium		Phosphate	
	Preterm	Term	Preterm	Term
Colostrum	25	26	9.5	11
Mature milk	29	26	12.8	16
Difference	13%	-2%	35%	41%
p-value	0.003	0.62	0.002	0.001

\*met our approximate Bonferroni adjusted p-value criteria for statistical significance was < 0.001.

Colostrum was milk collected in the first 3 days, mature milk was collected between 5 to 12 weeks. The difference values less than 100% reflect lower values for mature milk, differences greater than 100% reflect higher values for colostrum compared to mature milk.

Con la maduración de la leche, hubo una reducción en la variación de proteína de la leche prematura mientras que las grasas aumentaron aproximadamente la mitad en la leche prematura y se duplicaron en la leche a término.

Los compuestos bioactivos en general están más elevados en la leche prematura en comparación con la leche a término (Gila-Díaz, et al., 2019) aunque este continúa siendo un campo de investigación abierto.

Las diferencias en citocinas, factores de crecimiento y lactoferrina son más llamativas en el calostro y la leche temprana y se igualan principalmente a partir de las 4 semanas después del parto (Underwood, 2013). Se han determinado los niveles de las principales citocinas antiinflamatorias de la leche como el TGF-β y la IL-10 encontrando niveles más altos en la leche de madres con hijos

prematuros. Los niveles de TGF- $\beta$  oscilan entre 0,1 y 13,3  $\mu\text{g/L}$  en el calostro de recién nacidos a término y entre 1,4 y 43  $\mu\text{g/L}$  en el calostro de prematuros, disminuyendo a lo largo del período de lactancia hasta 0,4 -2,8  $\mu\text{g/L}$  en la leche madura a término y de 0,9 a 6,3  $\mu\text{g/L}$  en leche madura prematura. Las concentraciones de IL-10 en el calostro varían de 5,9-7,3 ng/L en RNAT a 1,1 a 8,8 ng/L en RNPT, disminuyendo también durante la lactancia a 0,7- 1,3 ng/L y 0,5 - 0,9 ng/L para la leche madura a término y pretérmino respectivamente (Gila-Díaz, et al., 2019).

Tres de los principales factores angiogénicos VEGF, FGF-b e IGF-I, se han detectado en mayor concentración en la leche humana extraída de madres con hijos prematuros (Ozgurtas, et al., 2010) La leche prematura también contiene niveles más altos de EGF que la leche a término, lo cual sería beneficioso para el desarrollo intestinal y la prevención de la NEC (Dvorak, et al., 2003) Los niveles de EGF son más altos al comienzo del período de lactancia y disminuyen posteriormente. En el calostro prematuro se ha encontrado un contenido de EGF en el rango de 22,8 a 373  $\mu\text{g/L}$  y en el calostro a término entre 27,7 y 209  $\mu\text{g/L}$  (Castellote, et al., 2011).

#### 4.3 Leche humana donada pasteurizada

Tanto la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición (ESPGHAN) (Arslannoglu & ESPGHAN, 2013), la Academia Americana de Pediatría (AAP) (American Academics of Peditrics, 2012) como el último consenso publicado entre ambas junto con la Asociación Europea de Bancos de Leche (Moro, et al., 2015) recomienda como primera opción la leche de la propia madre para la alimentación de los recién nacidos prematuros, siendo la leche pasteurizada (LHP) la segunda opción recomendada cuando la LM no está disponible.

La LHP la deben proporcionar los Bancos de Leche (BL) cumpliendo con los requerimientos y medidas de seguridad establecidos (Moro, et al., 2015). La Asociación Europea de Bancos de Leche (EMBA) establece unas recomendaciones consensuadas para el funcionamiento de los bancos de leche materna europeos (Weaver, et al., 2019). Para garantizar la seguridad microbiológica de la leche donada ésta debe ser pasteurizada con objeto de eliminar todos los microorganismos potencialmente patógenos. El tratamiento térmico recomendado para la pasteurización en los BL es la realizada a baja temperatura y durante mucho tiempo, conocida como pasteurización Holder que se realiza manteniendo la leche a 62,5°C durante 30 minutos seguido de un enfriamiento rápido al menos a 10 ° C y preferiblemente a 4 ° C antes de transferir la leche al congelador (Weaver, et al., 2019).

En los últimos años se están investigando otros tipos de pasteurización alternativas en un intento de preservar mejor la composición de la leche humana minimizando el impacto del tratamiento térmico. Entre ellas está la pasteurización a altas temperaturas durante cortos periodos de tiempos (HTST). Esta técnica bien instaurada en la industria láctea se encuentra actualmente en desarrollo en el Banco de Leche Regional del Hospital Doce de Octubre de Madrid (Escuder-Vieco, et al., 2018).

La leche humana donada utilizada durante nuestro periodo de estudio fue pasteurizada por el método Holder. Los efectos de esta pasteurización sobre la composición de la leche humana están cada vez más documentados y deben tenerse en cuenta a la hora de valorar las posibles diferencias clínicas observadas entre prematuros alimentados con leche cruda de su propia madre de los alimentados exclusivamente con LHP. Hay que tener en cuenta, además, que la leche donada que se procesa en los BL sufre dos ciclos de congelación y descongelación antes de su consumo.

La pasteurización Holder (HoP) proporciona seguridad microbiológica al destruir la flora patógena de la leche y la mayoría de los virus, incluido el herpes del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus herpes simple (VHS), virus del papiloma humano (VPH), virus linfotrofo humano (HTLV) y el citomegalovirus (CMV). Pero también conduce a la pérdida de algunos componentes y células de la leche biológicamente activos que son cruciales para la defensa contra infecciones como

células T, células B, macrófagos, neutrófilos, inmunoglobulina A secretora (Ig As), IgA total, IgM, IgG, lactoferrina, lisozima, y citocinas (Picaud & Buffin, 2017).

Los resultados de diversos estudios muestran que uno de los principales efectos de la HoP es la reducción de todas las clases de inmunoglobulinas, probablemente debido a la compleja estructura de estas moléculas. Las IgA y las Ig As han sido las más investigadas al ser las mayoritarias, y casi todos los estudios publicados informan de una reducción de entre el 20-60 % en la LHP. Similares resultados se observaron también en las concentraciones de Ig M que se redujeron entre el 50-100 % y en las de Ig G que estuvieron entre el 20 % -100 % (Peila, et al., 2016).

La lactoferrina y lisozima son proteínas inmunoprotectoras con propiedades bacteriostáticas que también se afectan tras la HoP. Los estudios muestran una reducción considerable de concentración de lactoferrina de entre el 35 % -90 %, sin embargo, dado que la actividad bactericida de la lactoferrina se mantiene mediante péptidos bactericidas que se forman durante su digestión, es posible que parte de su actividad se mantenga todavía en la LHP a pesar de la disminución en concentración (Lönnerdal, 2003). Algo similar ocurre con la lisozima cuya concentración se reduce un porcentaje que oscila entre el 20 % y el 85 % con disminución también de su actividad (Peila, et al., 2016) (Arslannoglu & ESPGHAN, 2013).

Los efectos de la pasteurización sobre las citocinas son variables. La mayoría de las citocinas como la Interleucina IL 2, 4, 5, 12, 13 y 17 no se ven afectadas; algunas como la IL 8 y la IL 7 aumentan y otras como la IL 6, IL 10, TNF- $\alpha$  o INF- $\gamma$  disminuyen (Picaud & Buffin, 2017).

Los efectos de la HoP sobre los distintos factores de crecimiento presentes en la leche son también variables. Se ha cuantificado descenso en las concentraciones de Factor estimulante eritropoyético (EPO), Factor de crecimiento epidérmico unido a heparina (HB-EGF), Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y Proteínas de unión al IGF (IGF-BP2 e IGF-BP3). Por el contrario, otros factores como el Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2), la Proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) o el Factor de crecimiento epidérmico (EGF) no se afectan, o aumentan significativamente como el Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF) (Picaud & Buffin, 2017) (Peila, et al., 2016).

Se ha documentado también la disminución en la concentración de hormonas metabólicas como la insulina o la adiponectina (hormona sensibilizante de la insulina) tras la pasteurización de la leche. Sin embargo, aunque estas hormonas parecen estar implicadas en la maduración intestinal, su papel en el desarrollo metabólico del lactante y en la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades metabólicas futuras están pendientes de investigar (Ley, et al., 2011).

Los estudios sobre las alteraciones enzimáticas en la leche tras la pasteurización Holder, se han centrado en la investigación de la lipasa y amilasa dada su importancia en la digestión de nutrientes en el recién nacido. Se ha encontrado una degradación completa (tanto en concentración como en actividad enzimática) para la fosfatasa alcalina, lipoproteína lipasa y la lipasa estimulada por sales biliares, mientras que la actividad amilasa se reduce parcialmente hasta un 15% (Peila, et al., 2016) (Picaud & Buffin, 2017). La destrucción de la lipasa de la leche por la pasteurización conlleva una reducción de la absorción de grasas en el intestino delgado que podría tener un efecto negativo sobre el crecimiento de los niños prematuros. Algunos estudios observan un menor crecimiento en los niños alimentados con LHP frente a leche cruda (Schanler, et al., 2005) (Montjoux-Régis, et al., 2011) mientras que otros no encuentran diferencias entre ambos grupos. En un estudio de casos y controles, Giuliani y colaboradores no encontraron diferencias significativas en el aumento de peso entre los prematuros que recibieron LHP o leche fresca (Giuliani, et al., 2012). En otro ensayo clínico que comparó el crecimiento de RNPT que recibieron LM fresca versus pasteurizada tampoco se encontraron diferencias en el aumento de peso durante la hospitalización (Cossey, et al., 2013). La ausencia de efecto significativo sobre el crecimiento podría explicarse en parte porque la leche no es la única fuente de lipasa del recién nacido y también porque la congelación de la leche previa a la

pasteurización aumenta significativamente la cantidad de ácidos grasos libres que se absorben mejor en el sistema digestivo.

En cuanto al efecto de la HoP sobre las vitaminas, parece que las más sensibles al tratamiento térmico son las hidrosolubles, en particular la vitamina C. La respuesta de las vitaminas liposolubles a la HoP en los distintos estudios fue variable, aunque parece que se conservan mejor, sobre todo la vitamina E. Se ha encontrado una pequeña reducción en la concentración de vitaminas A y D y no se han encontrado cambios en las concentraciones de B2, B3, B5, B12, biotina (Peila, et al., 2016).

La posible alteración de la capacidad antioxidante de la leche tras la pasteurización se ha evaluado midiendo tanto la acumulación de productos de la oxidación lipídica (como el malondialdehído y el hexanal) como midiendo la actividad de sustancias antioxidantes (glutatión o glutatión peroxidasa). Las concentraciones de malondialdehído, no se han visto aumentadas significativamente por la HoP (Silvestre, et al., 2008). Sin embargo, si se han observado disminuciones en las concentraciones de glutatión y de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa, hasta de un 70 %, con la consiguiente disminución de la capacidad antioxidante total (Silvestre, et al., 2008). Otro estudio posterior basado en la medición de hexanal, no encontró disminución de la capacidad antioxidante total de la leche tras la HoP probablemente debido a que las condiciones de procesamiento de las muestras minimizaron la susceptibilidad a la oxidación lipídica. Estas muestras se congelaron inmediatamente tras la extracción a -80°C y fueron analizadas en los siguientes 14 días (Elisia & Kitts, 2011). La congelación altera la membrana de los glóbulos grasos y permite la acción de la lipasa sobre los triglicéridos que son hidrolizados a ácidos grasos libres. Estos ácidos grasos libres son muy susceptibles a la oxidación lo que implicaría una disminución de la capacidad antioxidante de la leche congelada. La disminución en la capacidad antioxidante total de la leche tras la pasteurización podría tener relevancia clínica en patologías del prematuro asociadas con estrés oxidativo (Picaud & Buffin, 2017).

Desde el punto de vista nutricional la pasteurización no afecta mucho la composición de los macronutrientes como carbohidratos, proteínas y lípidos. Las proteínas, oligosacáridos, glicosaminoglicanos, lactosa, y ácidos grasos, incluidos los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga se conservan tras la pasteurización. Hay dos estudios que han evaluado los efectos de HoP sobre el contenido energético de la leche y sus resultados son contradictorios. El grupo del Doce de Octubre encontró una reducción del contenido graso y calórico total tras la pasteurización del 3,5 % y 2,8 % respectivamente (García-Lara, et al., 2013). Por el contrario, los resultados del grupo canadiense de Ley y colaboradores no mostraron cambios significativos en el contenido energético ni graso (Ley, et al., 2011), si bien la metodología utilizada en ambos estudios fue distinta.

Se sabe que los minerales como el hierro, el cobre y el zinc se reducen levemente tras el proceso de pasteurización y el resto de los electrolitos y minerales, así como la osmolaridad de la leche se mantienen intactos (Picaud & Buffin, 2017).

En base a estas diferencias expuestas se puede deducir que la leche pasteurizada tiene menor capacidad bactericida, inmunomoduladora y antioxidante que la leche humana cruda. Es razonable por tanto preguntarse si los beneficios demostrados de la leche humana frente a algunas patologías como a la NEC, sepsis de inicio tardío, DBP o ROP pueden extrapolarse también a la leche humana pasteurizada.

La superioridad de la LHP en la protección de la NEC frente a las fórmulas infantiles se constata en la última revisión de la Cochrane donde se estima que los prematuros alimentados con fórmula tienen el doble de riesgo de desarrollar NEC frente a los alimentados con LHP (Quigley, et al., 2019). El efecto protector de la leche humana sobre la enterocolitis necrotizante viene determinado en gran medida por sus efectos sobre la maduración intestinal y los componentes de la leche que tienen efecto de maduración como el EGF o GM-CSF que no son destruidos por la pasteurización (Rowland, et al., 2013). Lo que sí desaparece con la pasteurización es la microbiota de la leche materna cruda y sus

efectos beneficiosos en cuanto a la prevención de NEC. Cuando se compara la LHP frente a la LM fresca los metaanálisis no son concluyentes en cuanto a su efecto sobre la NEC (Miller, et al., 2018) (Cacho, et al., 2017). Esto se debe a la gran heterogeneidad de los estudios y a que en la mayoría de los estudios la LHP se administra como complemento a la LM y no como alimentación única, debido a la limitación ética que existe a la hora de elegir el tipo de alimentación.

Son varios los estudios que comparan las diferencias clínicas entre los RNPT alimentados con leche materna cruda sin procesar o leche pasteurizada. Un estudio observacional multicéntrico francés en prematuros menores de 32 semanas de gestación (EPIPAGE 2) comparó las diferencias entre el uso de leche materna extraída de forma fresca o pasteurizada, ya que en muchas unidades neonatales francesas solo se administraba de forma protocolaria leche pasteurizada a este grupo de pacientes para evitar la transmisión de CMV (Dicky, et al., 2017). En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de prematuros alimentados con leche cruda y el grupo alimentado con leche pasteurizada en cuanto a mortalidad, crecimiento, aparición de sepsis tardía o enterocolitis necrotizante, aunque sí observaron un efecto protector significativo frente al riesgo de displasia broncopulmonar en el grupo de niños alimentados con leche fresca. En otro estudio también observacional griego (Dritsakou, et al., 2016) se observó menor tasa de NEC, ROP e infecciones en el grupo de niños alimentados con leche materna fresca frente a los alimentados con leche de donante pasteurizada, aunque no fue estadísticamente significativa. La revisión sistemática realizada por Miller y colaboradores (Miller, et al., 2018) no encontró evidencias concluyentes sobre la utilización de leche cruda frente a pasteurizada sobre la incidencia de NEC, DBP, ROP o sepsis. En el único ensayo clínico aleatorizado sobre los efectos de la pasteurización en la incidencia y la gravedad de los procesos infecciosos en prematuros menores de 32 semanas (Cossey, et al., 2013) se mostró una tendencia al aumento de estos, aunque no se alcanzó significación estadística.

Un metaanálisis de 2018 sugiere que el posible efecto protector de la leche humana sobre el desarrollo de DBP podría disminuir con la pasteurización (Villamor-Martínez, et al., 2018) y recomienda estudios más amplios para poder responder preguntas específicas en relación con los efectos clínicos de la alimentación con LHP.

Otra de las características a tener en cuenta de la leche pasteurizada es que en su mayoría procede de donantes que han tenido niños a término sanos, con las diferencias comentadas con anterioridad en cuanto a concentración de nutrientes, compuestos bioactivos y antioxidantes respecto a la leche producida por las madres de niños que nacen prematuros. Dritsakou y colaboradores atribuyen a las diferencias energéticas y de mayor aporte proteico proporcionadas por la LM fresca el mayor crecimiento en talla y perímetro craneal que observan en los RNPT alimentados con lactancia materna exclusiva en las primeras semanas de vida frente al grupo de RNPT alimentados con LHP (Dritsakou, et al., 2016) En las mediciones que realizaron, cuanto más prematura era la leche mayor era el contenido de proteínas y energía. Hay que tener en cuenta además que en este estudio la leche materna cruda se administraba sin congelarse, únicamente tras pasar por refrigeración.

El uso de leche pasteurizada procedente de donantes tampoco respetaría los beneficios exclusivos de la díada madre-hijo observados en respuesta a infecciones, como los linfocitos maternos secretados en la leche o la Ig As dirigida hacia patógenos compartidos por la madre y el hijo (Hassiotou, et al., 2013).

#### 4.4 Efecto de la alimentación con leche humana sobre la morbilidad del prematuro

La leche materna por su contenido único en sustancias bioactivas es el alimento óptimo para el desarrollo del recién nacido prematuro. Está demostrado su papel beneficioso en la reducción de las complicaciones asociadas con la prematuridad, como la intolerancia alimentaria, la enterocolitis

necrotizante (NEC), la sepsis de aparición tardía, la displasia broncopulmonar (DBP) o la retinopatía del prematuro (ROP).

La relación entre la alimentación con leche de madre y NEC ha sido objeto de numerosas publicaciones. En 1990 Lucas demostró en un estudio prospectivo multicéntrico lo que se venía apuntando años antes (Lucas & Cole, 1990), que los niños alimentados con fórmula tenían una incidencia seis veces mayor de NEC que los alimentados con leche materna. Desde entonces han sido numerosas las publicaciones posteriores sobre el tema a medida que se ha ido conociendo más sobre la composición de la leche materna demostrándose su efecto protector en esta patología (Altobelli, et al., 2020). La evidencia concluye que la lactancia materna reduce significativamente la incidencia y la gravedad de la NEC y que su efecto protector parece ser dosis-dependiente (Miller, et al., 2018) (Cacho, et al., 2017). La dosis apuntada como protectora en algunos estudios habla de al menos el 50 % de la ingesta enteral total (Schanler, et al., 2005) (Corpeleijn, et al., 2012) (Corpeleijn, et al., 2016). Algunos estudios incluso van más allá, apuntando a un período crítico después del nacimiento durante el cual el efecto protector de la LM sería mayor. Ese periodo posnatal se ha establecido en los primeros 14 o 28 días de vida (Meinzen-Derr, et al., 2009) (Patel, et al., 2013) (Sisk, et al., 2007), periodo durante el cual el intestino inmaduro del prematuro sería especialmente sensible al efecto de factores de crecimiento y citoquinas protectoras de la LM (Patel, et al., 2013).

Mucho se ha escrito también sobre el efecto de la lactancia materna sobre la incidencia de sepsis tardía en el prematuro. Hylander y colaboradores en 1998 fueron de los primeros en publicar una disminución en la incidencia de infecciones y meningitis en los prematuros alimentados con LM frente a los alimentados con fórmula artificial (Hylander, et al., 1998). Estudios más recientes corroboran también el efecto protector dosis dependiente de la LM frente al desarrollo de sepsis tardía en prematuros, estimando que por cada aumento de 10 ml/kg al día de LM se reduce el riesgo de sepsis entre un 12 % (Cossey, et al., 2013) o 19% (Patel, et al., 2013) La ingesta cantidades de LM de al menos el 50 % de la nutrición enteral durante los primeros 10 días de vida se han asociado con riesgo reducido de incidencia de infección grave y disminución de la mortalidad (Corpeleijn, et al., 2012).

La lactancia materna ha demostrado reducir el riesgo de desarrollar DBP en un reciente metaanálisis cuando es administrada como alimentación exclusiva (Villamor-Martínez, et al., 2019). Patel y colaboradores encontraron una reducción del 9,5 % en el riesgo de BPD por cada aumento del 10 % de LM recibida desde el nacimiento hasta las 36 semanas de EPM (Patel, et al., 2017). La relación entre LM y DBP no es tan directa como con enfermedades como la NEC o la sepsis al analizar los distintos trabajos, esto sugiere que deben necesitarse cantidades más altas de LM administrada para encontrarse diferencias significativas en el curso de la DBP. La consecución de resultados concluyentes puede verse dificultada por la gran variabilidad en la cantidad de LM administrada en los distintos grupos de estudio y las diferencias en sus condiciones de uso (fresca, refrigerada o congelada) que pueden afectar sus propiedades biológicas y antioxidantes (Villamor-Martínez, et al., 2019).

Han sido varios los estudios que han asociado la alimentación con LM en prematuros con la reducción en la incidencia a de ROP (Patel, et al., 2013) (Splieger, et al., 2016) (Maffei & Schandler, 2017). Un metaanálisis demostró que, gracias a sus componentes antioxidantes, la ingesta de leche materna en cualquier cantidad resultaba protectora contra el desarrollo de ROP y ROP grave (Bharwani, et al., 2016).

Se ha encontrado una posible discrepancia entre crecimiento y el desarrollo neurológico en los recién nacidos prematuros alimentados con LM, lo que se ha denominado "la paradoja de la lactancia materna", según la cual los lactantes prematuros alimentados con LM crecen menos durante la hospitalización en comparación con los lactantes alimentados con fórmula, pero tienen un mejor neurodesarrollo en los primeros años de vida (Rozé, et al., 2012). Parece que ese efecto positivo de la LM sobre el desarrollo neurológico persiste después de ajustar complicaciones como la restricción del crecimiento o el estado socioeconómico, siendo independiente de estas variables (Gibertoni, et al., 2015).

## 5. OBJETIVOS NUTRICIONALES EN EL RECIÉN NACIDO MENOR DE 1500 GRAMOS

Los recién nacidos que nacen en el tercer trimestre de la gestación lo hacen en un periodo crítico de su crecimiento y desarrollo durante el cual se produce un importante incremento sustancial tanto de peso corporal como de volumen cerebral. A partir de ese momento cesa la transferencia placentaria de nutrientes y el acopio de reservas nutricionales. La grasa en los prematuros menores de 1000 g representa solo el 2 % de su peso corporal y el glucógeno representa < 0,5 %, en comparación con el 15 y 1.2 %, respectivamente, de los neonatos a término (Wilson, et al., 1997).

El objetivo es conseguir un aporte nutricional lo más óptimo posible para que estos niños continúen en la unidad de cuidados intensivos su crecimiento en velocidad y composición corporal de forma similar a como lo harían intraútero (American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, 1985). La malnutrición es la causa fundamental del retraso en el crecimiento posnatal y deterioro en el neurodesarrollo de los RNBP. En los primeros estudios diseñados para determinar los requerimientos proteicos en niños prematuros ya se documentó una relación entre la deficiente ingesta proteica y el menor crecimiento de estos niños (Cormack & Bloomfield, 2006) (Dinerstein, et al., 2006) Hay trabajos que relacionan el retraso en el crecimiento posnatal de estos pequeños con un peor desarrollo neurocognitivo por el impacto del déficit nutricional sobre el cerebro en desarrollo (Chan, et al., 2016). Ehrenkranz y colaboradores demostraron que el incremento ponderal durante la hospitalización de al menos 18 g/kg/día y el incremento semanal de PC de más de 0,9 cm se correlacionaban con mejor crecimiento y neurodesarrollo de estos niños a los 18-22 meses de edad (Ehrenkranz, et al., 2006). Stephens y colaboradores objetivaron que la baja ingesta de proteínas y energía durante etapas tan tempranas como la primera semana de vida se relacionaba con peores puntuaciones en la escala de Bayley de neurodesarrollo a los 18–22 meses de edad (Stephens, et al., 2009).

El aporte óptimo de nutrientes en estos pequeños debería ser igual en cantidad a los transferidos por la madre al feto. Aunque estos datos están disponibles para algunos modelos animales, no están tan claros en fetos humanos. Se estima que la transferencia placentaria en el segundo y al comienzo del tercer trimestre de gestación es de 8 a 10 mg/kg/min de glucosa y 3.6 a 4.8 g/kg/día de aminoácidos (Hay, et al., 1999) Se sabe que ese aporte de glucosa al feto se produce con bajas concentraciones de insulina fetal. La absorción de aminoácidos por el feto excede la necesaria para la acumulación de proteínas y su exceso se oxida, contribuyendo significativamente a la producción de energía fetal (Thureen & Heird, 2005) La absorción de lípidos antes del tercer trimestre de la gestación es escasa, por lo que el metabolismo energético fetal no depende de estos.

La determinación de los requerimientos nutricionales necesarios para continuar el ritmo de crecimiento intrauterino se ha realizado mediante el estudio a través de autopsias del tamaño y la composición corporal de fetos de diferentes edades gestacionales. Ziegler, colaborador de la ESPGHAN, explicó en un artículo publicado en 2011, los dos métodos en los que se basan las recomendaciones sobre el aporte adecuado de nutrientes en prematuros, el denominado método factorial y el método empírico (Ziegler, 2011). El enfoque factorial utiliza la composición fetal como punto de partida, suponiendo una composición del prematuro similar en cuanto a nutrientes, aunque con un volumen corporal algo menor. Según este enfoque se calculan los requerimientos de proteínas y energía según el peso del prematuro asimilándolo al crecimiento y composición fetal. Los requerimientos parenterales se calculan teniendo en cuenta el gasto energético en reposo y del crecimiento (10 kcal/kg/día) así como las pérdidas inevitables de nitrógeno en piel y orina (1 g/kg/día). Los requerimientos enterales se calculan mayores teniendo en cuenta una absorción eficaz de un 88 % de las proteínas suministradas y un 85 % de energía. Siguiendo este método los aportes proteicos para continuar las tasas de crecimiento intrauterino y la acumulación de proteínas serían de 4 g/kg/día.

Figura 5 Requerimientos nutricionales estimados según el peso al nacimiento (Ziegler, 2011)

	Body weight					
	500–700 g	700–900 g	900–1,200 g	1,200–1,500 g	1,500–1,800 g	1,800–2,200 g
Fetal weight gain, g/day	13	16	20	24	26	29
Fetal weight gain, g/kg/day	21	20	19	18	16	14
<i>Protein, g/kg/day</i>						
Loss	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Growth (accretion)	2.5	2.5	2.5	2.4	2.2	2.0
Required intake						
Parenteral	3.5	3.5	3.5	3.4	3.2	3.0
Enteral	4.0	4.0	4.0	3.9	3.6	3.4
<i>Energy, kcal/kg/day</i>						
Loss	60	60	65	70	70	70
Resting expenditure	45	45	50	50	50	50
Other expenditure	15	15	15	20	20	20
Growth (accretion)	29	32	36	38	39	41
Required intake						
Parenteral	89	192	101	108	109	111
Enteral	105	118	119	127	128	131
<i>Protein/energy, g/100 kcal</i>						
Parenteral	3.9	3.8	3.5	3.1	2.9	2.7
Enteral	3.8	3.7	3.4	3.1	2.8	2.6

En el enfoque empírico se analiza el contenido variable de energía y proteína aportado por los alimentos según el crecimiento y el balance de nitrogenado producido. Estas estimaciones empíricas están realizadas sobre todo en niños mayores de 1200 g de peso y los estudios muestran un aumento de peso lineal en respuesta al aumento de la ingesta de proteínas hasta aproximadamente los 4,2 g/kg/día. A partir de una ingesta de proteínas de 3 g/kg/día se alcanzarían las tasas de crecimiento intrauterino y la acumulación de nitrógeno. Las necesidades energéticas para el crecimiento de la masa corporal magra estarían en torno a 90–100 kcal/kg/día. Por encima de esos valores la energía se almacenaría presumiblemente en el tejido adiposo (Micheli, et al., 1992) El aporte energético mayor promueve una mejor utilización proteica, pero también puede dar lugar a mayores tasas de acumulación de grasa, cuya conveniencia es cuestionable.

La ESPGHAN define los requerimientos nutricionales como la cantidad y la forma química de un nutriente necesario para mantener la salud, el crecimiento y el desarrollo normales del individuo sin alterar el metabolismo de otros nutrientes, es decir, la ingesta suficiente de ese nutriente para cumplir con los requerimientos fisiológicos (Uauy & Koletzko, 2014). Las necesidades enterales y parenterales difieren para muchos nutrientes debido a las diferencias en biodisponibilidad y utilización. En el caso de los aminoácidos, por ejemplo, las necesidades totales de aminoácidos en niños prematuros alimentados por vía parenteral son menores que en los niños alimentados por vía enteral, existiendo enormes diferencias en la utilización intestinal de aminoácidos específicos debido a la gran variabilidad en su captación intestinal y en su utilización, algo que parece cambiar también según la edad gestacional (van Goudoever, et al., 2018).

En 2014 se publicó una actualización de los requerimientos nutricionales en una población tan heterogénea como son los prematuros (Uauy & Koletzko, 2014) reconociendo que la base científica para apoyar la definición de las necesidades nutricionales de los prematuros, especialmente de los RNMBP, era limitada para la mayoría de los nutrientes.

## 5.1 Recomendaciones nutricionales enterales

Las recomendaciones nutricionales enterales vigentes de la ESPGHAN el momento de inicio de la realización de este trabajo fueron las publicadas en 2010 (Agostini, et al., 2010). Dichas recomendaciones se basaron en la revisión científica disponible sobre el tema y el consenso de expertos con el objetivo de establecer la ingesta enteral adecuada de macro y micronutrientes para los recién nacidos prematuros de menos de 1800 g. No se proporcionaron recomendaciones específicas para el grupo de menores de 1000 g, excepto para las necesidades de proteínas, por la falta de evidencia. Estas recomendaciones de la ESPGHAN son coherentes, aunque no idénticas a las publicadas en 2002 por la LSRO (Life Science Research Organization) (Klein, 2002) y las publicadas por Tsang y colaboradores en 2005 (Tsang, et al., 2005). La publicación de la LSRO en 2002 fue un informe para la FDA en que se revisó la literatura médica y científica sobre las necesidades nutritivas y la composición de fórmulas infantiles para prematuros y niños de bajo peso (Klein, 2002).

En esas recomendaciones nutricionales enterales de la ESPGHAN 2010 (Agostini, et al., 2010) caben destacar los siguientes aspectos:

- El volumen de líquidos enterales recomendado estaría entre los 135 y 200 ml /kg/día. Cantidades de 150 a 180 ml/kg/ día de fórmula de prematuros o leche materna correctamente fortificada alcanzarían los requerimientos nutricionales.
- La energía administrada a los RNPT sanos dependerán de la edad gestacional (mayor a menor EG), del déficit de nutrientes acumulados (restricción de crecimiento pre y postnatal), de las alteraciones en la composición corporal y diferencias en el gasto energético en reposo. La síntesis de nuevos tejidos consume mucha energía y depende de la ingesta de proteínas y otros nutrientes, por lo tanto, lograr una relación adecuada de energía/proteína es tan importante como proporcionar una ingesta energética adecuada. El rango energético razonable sería de 110 a 135 kcal/kg/ día considerando cubierto el aporte proteico óptimo. En niños con retraso del crecimiento, sin evidencia de malabsorción, antes de aumentar el aporte energético se debería valorar la ingesta de nutrientes limitantes, como las proteínas.
- Las recomendaciones de ingesta proteica son de 4.0 a 4.5 g/kg/día para niños de hasta 1000 g de peso, y de 3.5 a 4.0 g/kg/día para niños de 1000 a 1800 g.
- La cantidad y la composición de los lípidos de la dieta afectan tanto el patrón de crecimiento como la composición corporal, poniendo énfasis en la administración de LCPUFAS. La ingesta mínima de grasa estimada para cubrir las necesidades sería de 4.8 g/kg/día, estando el rango razonable de ingesta entre 4,8-6,6 g/kg/día o 4,4- 6 g/100 kcal, lo que constituiría el 40-55 % del aporte energético total.
- Los aportes de carbohidratos deben llegar al menos a los 11.6 g/kg/día (10,5 g/100 kcal) teniendo en cuenta los requerimientos de energía del cerebro y otros órganos dependientes de glucosa. El límite superior de carbohidratos recomendado sería de 13,2 g/kg/día (12.0 g/100 kcal) calculando el equivalente de glucosa del gasto total de energía menos las energías de los requisitos mínimos de proteínas y grasas.

La última actualización sobre requerimientos de nutrientes enterales para RNMBP es de Koletzko en 2014, basándose en la revisión de la evidencia científica previa y en la experiencia clínica de un grupo de expertos (Koletzko, et al., 2014).

El resumen de recomendaciones de nutrientes enterales para RNMBP teniendo en cuenta las publicaciones anteriormente comentadas se expone en la Tabla 1.

Tabla 1 Resumen de requerimientos de nutrientes enterales para RNMBP

	LSRO 2002	Tsang 2005	ESPGHAN 2010	Kolezo 2014
<b>Fluidos</b> (ml/kg/día)		150-200	135-200	135-200
<b>Energía</b> (Kcal/kg/día)	100-141	110-120	110-135	110-130
<b>Proteínas</b> (g/kg/día)	3.0-4.3	3.0-3.6	4.0-4.5 (<1 kg) 3.5-4.0 (1-1.8 kg)	3.5-4.5
<b>Hidratos de Carbono</b> (g/kg/día)	11.5-15.0	lact: 3.8-11.8 oligo: 0-8.4	11.6-13.2	11.6-13.2
<b>Lípidos</b> (g/kg/día)	5.3-6.8	–	4.8-6.6	4.8-6.6

## 5.2 Recomendaciones nutricionales parenterales

Durante los primeros días de vida de los RNMBP debido a la inmadurez de su sistema gastrointestinal es necesario recurrir a la vía intravenosa para proporcionar los requerimientos nutricionales que necesitan. La nutrición parenteral juega por tanto un papel importante en esos primeros días y en cualquier caso hasta el establecimiento de la nutrición enteral completa. Por tanto, los protocolos nutricionales de los RNMBP deben contemplar de manera conjunta tanto la nutrición enteral como la parenteral.

El establecimiento de la nutrición parenteral desde el primer día de vida es la mejor estrategia para mejorar el crecimiento y neurodesarrollo posnatal (Poindexter, et al., 2006) de forma segura y eficaz (Kotsopoulos, et al., 2006) (Thureen, et al., 2003).

La Academia Americana de Pediatría publicó en 2007 una guía práctica de actuación nutricional en prematuros con un enfoque precoz y agresivo basado en la evidencia científica y las recomendaciones nutricionales de ese momento (Ehrekranz, 2007) que sirvió de base para muchos de los protocolos publicados con posterioridad. Se proponía el inicio de la solución parenteral con 6 mg/kg/min de glucosa, con ascensos progresivos hasta llegar a los 10 mg/kg/min, manteniendo objetivos de glucemia entre 50-120 mg/dL. La infusión de aminoácidos se iniciaba con 3 g de proteínas/kg/día a las pocas horas de nacer, con ascensos de 0,5 a 1 g/kg/día hasta llegar a los 4 g/kg/día. La emulsión lipídica se iniciaba también en las primeras 24 horas de vida con 0.5 a 1.0 g de lípidos/kg/día con ascensos de 0,5 a 1 g/kg/día hasta llegar a los 3-3,5 g/kg/día. Todo ello con aportes totales de fluidos que se iban aumentando de 10 a 20 ml/kg/día durante la primera semana de vida de forma individualizada según la pérdida de peso y los parámetros bioquímicos.

En 2018 el grupo de trabajo de nutrición parenteral pediátrica de la ESPGHAN publicó su actualización de recomendaciones nutricionales pediátricas prestando en ellas especial atención al grupo de niños prematuros (Joosten, et al., 2018) (van Goudoever, et al., 2018) (Lapillonne, et al., 2018) (Mesotten, et al., 2018) (Jochum, et al., 2018). Estas recomendaciones de aportes nutricionales

intravenosos para los RNMBP y su implementación durante los primeros días de vida se resumen en la Tabla 2.

Esta actualización de la ESPGHAN fue posterior a la al inicio del presente estudio y presenta algunas diferencias con los protocolos de nutrición precoz agresiva mencionados anteriormente. Sin embargo, no difiere respecto al protocolo de NTP utilizado en los pacientes de nuestro estudio.

Tabla 2 Recomendaciones nutricionales parenterales ESPGHAN 2018

		< 1000 g	1000-1500 g	> 1500 g
<b>LÍQUIDOS</b> (ml/kg/día)	Día 1	80-100	70-90	60-80
	Día 2	100-120	90-110	80-100
	Día 3	120-140	110-130	100-120
	Día 4	140-160	130-150	120-140
	Día 5	160-180	160-180	140-160
	Día ≥ 6	140-160	140-160	140-160
<b>ENERGÍA</b> (Kcal/kg/día)	Día 1		45-55	
	Día 2		90-120	
	Fase estable		>65	
<b>AMINOÁCIDOS</b> (g/kg/día)	Día 1		≥ 1,5	
	Día 2		2,5-3,5	
	Día ≥ 3		3,5	
<b>CARBOHIDRATOS</b> (g/kg/día)	Día 1	6–11,5 g/kg/día (4-8 mg/kg/min)		
	Día ≥ 2	11,5-14,4 g/kg/día (objetivo 8-10 mg/kg/min) Mínimo 4 mg/kg/min - Máximo 12 mg/kg/min		
<b>LÍPIDOS</b> (g/kg/día)	Día 1		1	
	Día 2		2	
	Día ≥ 3		3-4	

Las recomendaciones de aminoácidos parenterales fueron revisadas en esta última actualización de la ESPGHAN en cuanto al momento de inicio y dosis máxima a administrar (van Goudoever, et al., 2018) La evidencia científica apoya la administración de aminoácidos desde el primer día de vida, lo antes posible después del nacimiento para evitar entrar en situación de catabolismo proteico. La administración precoz de aminoácidos se ha demostrado segura en el RNPT, sin efectos metabólicos perjudiciales como acidosis metabólica (Kotsopoulos, et al., 2006) (Porcelli & Sisk, 2002 ). El aporte proteico modula la secreción de insulina por lo que se controla mejor la glucemia en esos pacientes (Kotsopoulos, et al., 2006). El aporte proteico precoz tendría además efectos beneficiosos sobre el crecimiento a corto plazo (Poindexter, et al., 2006) (Dinerstein, et al., 2006) (Valentine, et al., 2009). Los resultados a largo plazo son menos conocidos, aunque algunos estudios muestran una mejora del neurodesarrollo a los 2 años en los RNMBP que recibieron aporte proteico de forma precoz (Stephens, et al., 2009) (van den Akker, et al., 2014).

La ESPGHAN recomienda comenzar el primer día postnatal con al menos 1,5 g /kg /día de proteínas, y hacer un ascenso progresivo sin superar los 3,5 g/kg/día. Aportes de 1,5-2 g/kg/día de aminoácidos serían suficientes para conseguir el estado anabólico (Thureen, 1999). Los pacientes incluidos en nuestro estudio iniciaron los aportes proteicos con al menos 2 g/kg/día. El rango de aportes del primer día en nuestros pacientes estuvo entre 2-3,5 g proteínas/kg/día.

Las necesidades energéticas en los RNPT deben incluir el gasto energético total y la energía de crecimiento y se estiman a partir de las necesidades de energía enterales de 110-135 kcal/kg/día

(Koletzko, et al., 2014) Se estima que se necesitan hasta 30 kcal/kg/día más cuando se usa la vía enteral en comparación con la vía parenteral, por lo que el objetivo energético de la NTP estaría en torno a las 90-120 kcal /kg /día (Joosten, et al., 2018) El metabolismo proteico depende del aporte energético en los prematuros. Se recomienda un mínimo de 30 –40 Kcal por cada gramo de aminoácidos para garantizar su utilización (van Goudoever, et al., 2018) El aporte calórico medio del primer día calculado para nuestros pacientes alcanzó las 45 kcal/kg/día recomendadas. El aporte calórico máximo intravenoso de nuestros pacientes fue variable dependiendo de la progresión y duración de la NTP, situándose en las 70-80 kcal/kg/día de media como se expondrán más adelante en los resultados.

En la NTP los carbohidratos se proporcionan en forma de dextrosa (D-glucosa). La eficiencia con la que se utiliza la glucosa guía el límite superior del suministro de carbohidratos. La capacidad de gluconeogénesis en el prematuro es limitada y depende de la glucosa exógena y del resto de componentes de la NTP para mantener su homeostasis y evitar la hipoglucemia (Mesotten, et al., 2018). En el grupo de niños extremadamente prematuros (24–28 semanas) la producción endógena de glucosa y la gluconeogénesis al 3-4º día de vida no se afectan por la velocidad de infusión de glucosa o los niveles de glucosa en sangre lo que explica su mayor riesgo para desarrollar hiperglucemia (Cowett, et al., 1983). La insulina jugaría un papel más importante que la glucosa plasmática en la regulación de la glucemia (Sunehag, et al., 1994).

El exceso de glucosa exógena administrada puede superar la tasa de oxidación de glucosa y derivarse a vías no oxidativas alterando el equilibrio de energético. La tasa máxima de oxidación de glucosa en los prematuros es de 6 a 8 mg/kg por minuto (8,6 a 11,5 g/kg/ día). La ESPGHAN 2018 recomienda que el aporte de carbohidratos intravenoso sea individualizado, especialmente en los niños con patología específica, y determinado por los niveles de glucosa en sangre. Los aportes no deben ser inferiores a los 4 mg/kg/minuto (5.8 g/kg/día) y deben incrementarse gradualmente durante los primeros días hasta los 10 mg/kg/min (14,4 g /kg/ día) sin exceder los 12 mg/kg/min (17.3 g/kg/día) (Mesotten, et al., 2018). Los aportes intravenosos de glucosa de nuestros pacientes se ajustaron a estas recomendaciones.

Las emulsiones lipídicas intravenosas son una fuente energética indispensable de la nutrición parenteral distinta de los carbohidratos. Se suministran en forma de solución iso-osmolar con bajo volumen habitualmente al 20 % (2 kcal/mL). Deben aportar del 25 al 50 % de las calorías no proteicas en pacientes alimentados completamente por vía parenteral e incluyen vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y ácidos grasos esenciales (Lapillonne, et al., 2018). La cantidad, el modo y el tipo de lípidos a administrar son aspectos importantes a tener en cuenta en el recién nacido prematuro.

Según la ESPGHAN las emulsiones lipídicas deberían comenzarse en los recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento, y en cualquier caso no más tarde del segundo día de vida. El inicio de los lípidos dentro de los primeros dos días de vida parece ser seguro y bien tolerado según la evidencia disponible (Vlaardingerbroek, et al., 2013) (Vlaardingerbroek, et al., 2012) (Moyses, et al., 2013). En la mayoría de los estudios la administración temprana de lípidos va unida a la de aminoácidos y se observa un balance nitrogenado positivo, disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de urea (Ibrahim, et al., 2004) y mejora de la síntesis de albúmina (Vlaardingerbroek, et al., 2016). Esto sugiere que la administración de lípidos parenterales combinados con aminoácidos desde el nacimiento mejoraría el anabolismo proteico.

La administración temprana de lípidos intravenosos se ha relacionado positivamente con el crecimiento posnatal (Drenckpohl, et al., 2008) tanto a los 28 días de vida como a las 36 semanas EPM (Fischer, et al., 2014) y podría influir también en el desarrollo neurológico (dit Trolli, et al., 2012).

La ESPGHAN recomienda comenzar la emulsión lipídica en RNMBP el primer día de vida a una dosis de 1 g/kg/día ya que con dosis mayores puede haber mayor incidencia de hiperlipidemia (Vlaardingerbroek, et al., 2016) y limita el aporte a una dosis máxima de 3-4 g/kg/día para no superar la capacidad de oxidación lipídica estimada en estos niños (Koletzko, et al., 2005). La mayoría de los

niños de nuestro estudio comenzaron a recibir el aporte lípido a razón de 0,5- 1 g/kg/día, aunque un 25% de los niños comenzó el primer día con una dosis mayor de 2 g/kg/día. La dosis máxima aportada no superó los 3,5 g/kg/día según lo recomendado.

La composición de los lípidos administrados es también importante en los RNMBP por su particular vulnerabilidad a la deficiencia de ácidos grasos esenciales en el contexto de su rápido crecimiento cerebral y bajas reservas endógenas. La composición de las emulsiones lipídicas se ha ido modificando en los últimos años para mejorar su composición en LCPUFAS. Las soluciones a base de aceites vegetales fueron sustituidas por aceites de pescado su alto contenido en DHA. Actualmente se ha visto la importancia de asegurar también un adecuado aporte de ARA. La ESPGHAN defiende que la relación ARA: DHA debe estar en el rango de 1: 1 o 2: 1 (Agostini, et al., 2010) Se recomienda que los prematuros reciban una ingesta mínima de ácido linoleico de 0.25 g/kg lo cual asegura una ingesta también adecuada de ácido linolénico en todas las emulsiones lipídicas pediátricas actuales (Lapillonne, et al., 2018). La usada en nuestra unidad es la llamada SMOFlipid al 20 % que contiene una mezcla de 30 % de aceite de soja, 30 % de triglicéridos de cadena media, 25 % de aceite de oliva y 15% de aceite de pescado. Esto le proporciona una composición de ácidos grasos precursores y LCPUFAS en cantidades y proporciones equilibradas de acuerdo con las recomendaciones actuales.

### 5.3 Fortificación de la leche humana

Los datos basados en la evidencia científica nos indican que la leche de madre es la mejor opción para la alimentación enteral de los RNPT por sus beneficios a corto y largo plazo. Sin embargo, la leche humana a los volúmenes utilizados (150-180 ml/kg/día) no cubre los altos requerimientos nutricionales de los RNPT, no solo a nivel proteico sino también energético o a nivel de micronutrientes como el calcio, fósforo o zinc.

El último consenso publicado por la ESPGHAN, AAP y EMBA recomienda la fortificación de la leche humana en los niños menores de 1800 g de peso al nacimiento (Moro, et al., 2015) Dicha fortificación se puede comenzar de forma segura a partir de volúmenes enterales de 50-80 ml/kg/día (Arslanoglu, et al., 2019) Algunos autores incluso defienden que la fortificación puede iniciarse con volúmenes enterales tan bajos como 20 ml/kg/día o en la primera alimentación (Shah, et al., 2016).

Si bien la fortificación forma parte de la práctica habitual en las UCIN que atiende a este tipo de niños existe cierta variabilidad entre las estrategias utilizadas y en los resultados obtenidos. La fortificación se realiza mediante la adición a la leche de preparados comerciales multinutrientes o suplementos modulares adicionales de proteínas, carbohidratos o micronutrientes.

En la actualidad se utilizan dos métodos de fortificación, la fortificación estandarizada a partir de preparados comerciales multinutrientes y la fortificación individualizada teniendo en cuenta las necesidades de cada niño (Arslanoglu, et al., 2019).

La fortificación estandarizada es la más utilizada en las unidades neonatales, incluida la nuestra. A cada 100 ml de leche se añade la cantidad de fortificante establecida por el fabricante para alcanzar las recomendaciones nutricionales. Esta cantidad de fortificante requerida se establece en función del volumen de leche humana administrado, considerando una composición fija estipulada de esa leche y obviando la variabilidad interindividual de la misma.

Preocupa sobre todo el adecuado aporte proteico. Se sabe que la concentración de proteínas en la leche de madre es variable y disminuye con la duración de la lactancia. Algunos autores calcularon que el aporte proteico real podía ser entre un 0,5-0,8 g/kg/día inferior al calculado en estos niños alimentados con LM fortificada debido a la estimación errónea de composición proteica en la leche materna (Arslanoglu, et al., 2009). Hay estudios que demostraron que los prematuros alimentados con leche humana fortificada de forma estandarizada crecían más lentamente que los alimentados con

fórmula de prematuros, lo que se atribuyó a un aporte proteico insuficiente a pesar de la fortificación (Arslanoglu, et al., 2010) En base a estos resultados se desarrolló la llamada fortificación individualizada para optimizar el aporte proteico en estos niños.

La fortificación individualizada trata de ajustar el aporte proteico a la respuesta metabólica de cada paciente fijándose en las determinaciones semanales de nitrógeno ureico en la sangre (BUN). El BUN es un buen indicador del catabolismo proteico en ausencia de disfunción renal. Según el valor de BUN obtenido se ajusta la cantidad de proteínas extra que se añade al fortificante multinutriente. Valores de BUN por encima de 20 mg/dL representan un exceso de aporte proteico o disminución de su metabolización (Adamkim, 2009) Valores por debajo de 10 mg/dL hacen necesario en aumento de la fortificación proteica de forma escalonada (Arslanoglu, et al., 2019) Según Picaud y colaboradores hasta un tercio de los niños menores de 1250 g precisarían de esta fortificación proteica extra para conseguir un adecuado crecimiento (Picaud, et al., 2016) La suplementación proteica no solo aumenta el peso sino también el crecimiento de perímetro craneal (Arslanoglu, et al., 2006) Y ese mayor crecimiento se correlaciona también con mejor puntuación en el test Bayle de neurodesarrollo a los 18 meses de edad corregida (Ergenekon, et al., 2013).

La fortificación individualizada también se puede realizar analizando la composición de la leche materna que se va a administrar y completando los aportes hasta los requerimientos establecidos con suplementos modulares de proteínas, carbohidratos y grasas. Si bien para esta se precisan de analizadores precisos de leche humana a pie de cuna que no siempre están disponibles en todas las unidades neonatales. (Arslanoglu, et al., 2019).

En nuestra unidad durante el periodo de estudio se utilizó uno de los preparados comerciales multinutrientes a base de proteína bovina existentes para leche humana (NAN FM 85 de Nestlé®) Se administró a las dosis máximas recomendadas por el fabricante del 4%. A finales de 2016 comenzó a usarse la nueva formulación de ese preparado comercial en la que se aumentó discretamente el aporte proteico y lipídico para ajustarse a las últimas recomendaciones enterales publicadas (Koletzko, et al., 2014) (Agostini, et al., 2010). Este nuevo preparado (PreNAN FM 85 de Nestlé®) fue por tanto el utilizado en los últimos 15 meses de nuestro estudio. La comparación nutricional entre ambos productos se expone en la siguiente tabla con la información proporcionada por la marca comercial.

Tabla 3 Comparación entre los dos fortificantes multinutrientes de leche humana de la marca Nestlé®

	ANTES NAN FM 85 5 g polvo + 100 ml leche materna	AHORA PreNAN FM 85 4 g polvo + 100 ml leche materna
<b>Valor energético (kcal)</b>	85 kcal/100 ml*	85 kcal/100 ml*
<b>Proteínas (g)</b>	20 g/ 100g polvo (3,1 g/100 kcal*) Proteínas séricas extensivamente hidrolizadas	35,5 g/ 100g polvo (3,6 g/100 kcal*) Proteínas séricas parcialmente hidrolizadas
<b>Grasas (g)</b>	0,4 g/ 100g polvo (4,2 g/100 kcal*)	18,1 g/ 100g polvo (5 g/100 kcal*)
MCT	7% grasas totales	16,9% grasas totales
DHA	11,8 mg/100 kcal*	19,25 mg/100 kcal*
ARA	23,7 mg/100 kcal*	24,3 mg/100 kcal*
ARA/DHA	2,0	1,3
Ácido linoleico	567 mg/100 kcal*	614 mg/100 kcal*
Ácido $\alpha$ -linolénico	35 mg/100 kcal*	54 mg/100 kcal*
linoleico/ $\alpha$ -linolénico	16,0	11,3
<b>Minerales y vitaminas</b>	En línea con las últimas recomendaciones nutricionales para los RNBP (ESPGHAN 2010 y Koletzko 2014)	
<b>Osmolaridad</b>	366 mOsm/l	339 mOsm/l

\*Reconstitución con leche materna de pretérminos, basado en Tsang 2005<sup>23</sup>.

La fortificación de la LM presenta el inconveniente de la manipulación de la leche que disminuye la absorción de grasas y el aumento de la osmolalidad. Osmolaridad y osmolalidad son los términos que se usan para expresar la concentración de solutos totales u osmoles de una solución. La osmolalidad mide la concentración de osmoles de soluto por kilogramo de solvente, expresado como mOsm/kg y la osmolaridad la concentración de osmoles de soluto por litro de solvente expresado en mOsm/L. Dado que el volumen de la solución cambia con la cantidad de soluto añadido, así como con los cambios de temperatura y presión, la osmolaridad es difícil de determinar. En cambio, la osmolalidad es más fácil de determinar ya que la cantidad de solvente permanece constante independientemente de la temperatura y presión, por eso es la medida estándar usada para concentración (Torres Martínez, et al., 2020).

Preocupa la relación entre osmolalidades altas en la alimentación y riesgo de problemas gastrointestinales y enterocolitis necrosante (Pearson, et al., 2013) Para disminuir estos riesgos, la Academia Americana de Pediatría recomienda no superar la osmolalidad de 450 mOsm/kg o 400 mOsm/L en la alimentación del lactante (American Academics of Peditrics, 2012). Sin embargo, la evidencia científica para esta recomendación es escasa. En modelos animales la relevancia clínica del aumento de la osmolalidad se tradujo en un enlentecimiento de la velocidad de vaciamiento gástrico, sin observarse lesiones directas en la mucosa intestinal (Pearson, et al., 2013). Osmolalidades mayores de 700 mOsm/kg en preparados terapéuticos o contrastes radiológicos sí que se han relacionado con aumento de NEC (Willis, et al., 1977). En base a las últimas publicaciones se podría establecer un límite de seguridad entre los 400 y 600 mOsm/kg (Ellis, et al., 2019).



## 6. NUTRICIÓN ENTERAL EN EL RNMBP

Tras el nacimiento, la administración de nutrientes en los RNMBP debe iniciarse por vía parenteral debido a la inmadurez del tracto gastrointestinal. La consecución de la alimentación enteral en RNMBP no es fácil ya que nacen en un momento de rápido crecimiento y desarrollo en el que la inmadurez intestinal y metabólica dificultan la asimilación de los nutrientes suficientes. Hay tres factores clave en la nutrición enteral del prematuro: la capacidad funcional de su intestino inmaduro, la alimentación administrada y el ambiente microbiano/inmune. Estos tres factores están relacionados entre sí y participan en la correcta consecución de la nutrición enteral (NE).

La prematuridad afecta a todos los aspectos de la función intestinal. El intestino delgado es corto, y se encuentra en pleno proceso de crecimiento duplicando su longitud en el último trimestre de gestación. Las vellosidades y las microvellosidades intestinales son menos numerosas y más cortas por lo que la capacidad de absorción global se encuentra reducida. La producción de enzimas digestivas, como las proteasas y las lipasas, también está disminuida. Y la motilidad intestinal, que se basa en la coordinación entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico, en la producción de neurotransmisores y en el desarrollo de receptores musculares, están poco desarrollados en el RNPT (Leaf, 2013).

Los problemas de intolerancia alimentaria y el miedo a aumentar el riesgo de NEC son las principales barreras de la introducción temprana y avance rápido de la NE en los RNMBP. Hoy sabemos que retrasar el inicio de la alimentación enteral puede disminuir la adaptación funcional del tracto gastrointestinal y prolongar la necesidad de nutrición parenteral con los consiguientes riesgos infecciosos y metabólicos que esto conlleva.

Los enfoques prácticos de la alimentación enteral varían en la mayoría de los centros según la edad gestacional y el estado clínico neonatal. Se pueden observar distintas estrategias nutricionales según los países (Klingenberg, et al., 2012) reflejando la escasez de consenso sobre la estrategia de alimentación enteral más adecuada en los recién nacidos muy prematuros y extremadamente prematuros. Las diferencias en los regímenes de NE varían en cuanto al momento de introducción, la velocidad de progresión, el volumen objetivo óptimo a conseguir o el uso de la fortificación y son objeto en la actualidad de numerosas publicaciones científicas.

### 6.1 Nutrición enteral trófica y sus funciones

La alimentación enteral promueve el desarrollo gastrointestinal, incluso cuando se administra en cantidades pequeñas. La llamada nutrición enteral trófica (NET) ó nutrición enteral mínima es aquella en la que se administran pequeños volúmenes de entre 12-24 cc/Kg/día, sin finalidad nutricional. El objetivo de la NET es el inicio de la maduración funcional intestinal. Con ella se promueve el desarrollo de las vellosidades intestinales, la activación enzimática para mejorar la digestión y la absorción, y el desarrollo del microbioma intestinal.

Los primeros estudios de investigación se llevaron a cabo en modelos animales mostrando los beneficios de la NET en la función intestinal. En los animales privados de sustrato enteral la estructura y función gastrointestinales normales se perdían a pesar de mantener de un estado anabólico adecuado proporcionado por la nutrición parenteral. Las vellosidades intestinales se acortaban y se reducía la síntesis de proteínas, la actividad enzimática de la mucosa y la proliferación celular (Niinikoski, et al., 2004).

En RNPT, se demostró que los niños que recibían NET en las primeras dos semanas después del nacimiento presentaban una mejor motilidad intestinal y lograban un establecimiento más

temprano de la alimentación enteral completa en comparación con los niños que permanecían en ayunas (Berseth, 1992). En un ensayo clínico con RNPT enfermos que requerían asistencia ventilatoria y de NTP de forma prolongada, se demostraron los beneficios clínicos de la NET frente al ayuno. Esos niños tenían mejor tolerancia enteral a la leche, reducían el número de infecciones graves y el tiempo de estancia hospitalaria (Mc Clure & Newell, 2000).

La NET ha demostrado múltiples efectos fisiológicos intestinales. Entre ellos la mejora de la actividad motora y tránsito gastrointestinal (Berseth, 1992) y la activación de la actividad endocrina con secreción de hormonas como la gastrina, motilina, enteroglucagón, encargadas del crecimiento, función y motilidad intestinal (McClure, 2001). La NET aumenta la actividad de lactasa intestinal en los RNPT (McClure & Newell, 2002) y lo hace antes cuanto antes se inicie (Shulman, et al., 1998). Dado que la actividad de lactasa es un marcador de la madurez intestinal, la medición de sus niveles se correlaciona inversamente con el tiempo necesario para alcanzar la NE completa (Shulman, et al., 1998). Otros de los efectos tróficos demostrados de la NET son la reducción de la permeabilidad intestinal, la estimulación de la proliferación celular y la mejora en el vaciamiento gástrico, todo ello facilitador de la tolerancia y de la consecución de la nutrición enteral completa (Ziegler, 2011).

A nivel clínico la NET iniciada antes del tercer día de vida resultó ser beneficiosa para disminuir la hiperbilirrubinemia indirecta, y la enfermedad ósea metabólica de los RNMBP (Dunn, et al., 1988).

Estos hallazgos promovieron el desarrollo de una serie de ECA, que se resumieron en una revisión de la Cochrane en 2009 (Bombell & Mc Guire, 2009) en la que se comparó la introducción de la alimentación enteral trófica antes de las 96 horas de vida y su mantenimiento una semana frente al mismo periodo de ayuno enteral. Se incluyeron nueve ensayos, con un total de 754 RNMBP, aunque pocos eran prematuros extremos o tenían restricción del crecimiento intrauterino. El metaanálisis no demostró un efecto beneficioso de la NET en la tolerancia alimentaria que los autores explican por diferencias metodológicas de los estudios en la recogida y comunicación de datos sobre los episodios de tolerancia alimentaria. Tampoco se encontró efecto de la NET sobre la incidencia de NEC o de mortalidad. La actualización de esa revisión la realizaron en 2013 Morgan y colaboradores (Morgan, et al., 2013) y tampoco consiguieron demostrar que la NET iniciada antes de las 96 h de vida afectara a la tolerancia alimentaria. Aunque algunos de los ensayos incluidos demostraban que la NET reducía el tiempo necesario para establecer la alimentación enteral completa, no se encontró un efecto estadísticamente significativo. Tampoco se demostraron efectos beneficiosos o perjudiciales de la NET en cuanto a crecimiento y el desarrollo, incidencia de mortalidad o morbilidad neonatal (incluida la NEC y sepsis tardía) con los datos disponibles hasta ese momento.

## 6.2 Cuándo iniciar la nutrición enteral

Desde el artículo de Lancet de 1990 (Lucas & Cole, 1990) la enterocolitis se convirtió en la complicación más temida de la alimentación enteral en los prematuros. El momento de la introducción de la nutrición enteral y su progresión de avance se postularon como factores determinantes en cuanto al riesgo de enterocolitis necrotizante (NEC) justificándose las variaciones en la incidencia de NEC entre las distintas unidades neonatales por los diferentes regímenes de alimentación enteral (Patole & Klerk, 2005).

Clásicamente la introducción de la nutrición enteral (NE) se ha demorado postnatalmente varios días por el miedo a la intolerancia alimentaria, a la NEC y por el compromiso respiratorio. Evitar las consecuencias negativas del ayuno enteral prolongado ha reabierto el interrogante de cuando iniciar la NE en los RNMBP de forma óptima y segura (Bombell & Mc Guire, 2009) (Morgan, et al., 2013).

Los trabajos recientes buscan evidencia científica sobre el momento idóneo de introducción de la NE. La mayoría de los estudios establecen el punto de corte en las primeras 48 (Sallakh-Niknezhad, et al., 2012) (Kwok, et al., 2019) (Bozkurt, et al., 2022) o 72 horas de vida (Konnikova, et al., 2015) (Ramaswamy, et al., 2021). Las últimas revisiones de la Cochrane se centran en los 4 días postnatales (Morgan, et al., 2014) (Young, et al., 2022) y afirman que la demora en la introducción de la NE más allá del cuarto día de vida no disminuye el riesgo de NEC y conlleva un retraso en la consecución de la alimentación enteral completa.

La ampliación del conocimiento de la fisiología gastrointestinal del prematuro apoyaría el inicio más temprano de la nutrición enteral. Dentro del útero, el feto ingiere líquido amniótico que contiene electrolitos, hormonas de crecimiento, carbohidratos, proteínas y lípidos. Esos nutrientes del líquido amniótico ingerido favorecen el crecimiento fetal, así como la proliferación de las células epiteliales intestinales (Thoene & Anderson-Berry, 2021). Después del parto es el sustrato enteral el encargado de mantener la secreción de hormonal y la motilidad intestinal. La inactividad intestinal podría tener consecuencias negativas estructurales, funcionales hormonales y de maduración motora (Tyson, et al., 2007).

Las células epiteliales intestinales tienen una alta tasa metabólica y de renovación celular. En modelos animales con lechones se ha visto que la atrofia yeyunal comienza a partir de las 24 horas de ayuno (Niinikoski, et al., 2004). Inicialmente se produce una disminución de la altura de las vellosidades intestinales y de la síntesis proteica intracelular y en las siguientes 48-72 horas se suprime la proliferación celular y se estimulan los procesos de proteólisis y apoptosis. Entre los mecanismos biológicos que conducirían a esa atrofia de la mucosa estarían involucrados señales celulares locales sensibles al sustrato enteral, señales humorales y hormonas intestinales aún por estudiar. Otro posible factor implicado en la atrofia intestinal sería la alteración del flujo sanguíneo intestinal y la perfusión tisular. En ese mismo estudio (Niinikoski, et al., 2004), objetivaron una reducción rápida del flujo sanguíneo venoso portal y en la arteria mesentérica superior a las 8 horas del inicio del ayuno enteral en los lechones. En pollos recién nacidos también se han estudiado los efectos de la alimentación temprana en las primeras 48 horas de vida observándose en estos un mayor crecimiento intestinal y una maduración más rápida de la función inmunitaria intestinal (Noy, et al., 2001).

Los estudios en prematuros también apoyarían el inicio temprano de la nutrición enteral para disminuir la atrofia y la permeabilidad intestinal. Se ha estudiado la función de barrera intestinal y la capacidad de absorción de monosacáridos en los primeros días de vida en RNPT de entre 25 y 32 semanas (Rouwet, et al., 2002). Durante la primera semana de vida en la cual se producía el periodo de ayuno la permeabilidad intestinal aumentaba, especialmente en los menores de 28 semanas. A partir del establecimiento de la nutrición enteral al octavo día de vida se restablecía la integridad intestinal. Esto apoyaría la importancia de la nutrición enteral para favorecer la adaptación intestinal a la vida extrauterina en los RNMBP. La alimentación temprana ayudaría a desarrollar las vellosidades intestinales y activar las enzimas, mejorando la digestión, la absorción y la motilidad. Además, ayudaría a desarrollar el microbiota intestinal, previniendo así la infección y la NEC (Ho & Yen, 2016).

El intestino es el órgano inmunológico más grande del cuerpo humano. Se sabe que el desarrollo gastrointestinal posnatal y la colonización microbiana, son fundamentales en la función inmunitaria del individuo. El retraso en el inicio de la alimentación enteral podría favorecer el desarrollo de inflamación intestinal y sistémica (Konnikova, et al., 2015). Esa respuesta inflamatoria estaría motivada por la alteración en la colonización intestinal y la respuesta inmunitaria, a la que se podrían sumar los efectos nocivos gastrointestinales derivados de la exposición prolongada a NTP (Kansagra, et al., 2003) Konnikova y colaboradores demostraron que los prematuros que iniciaban su NE después de las 72 horas postnatales tenían una mayor elevación de sus marcadores inflamatorios sistémicos y fecales a las dos semanas de vida y tenían un mayor riesgo de morbilidades como la DBP o ROP relacionadas justamente con esos marcadores inflamatorios como la IL 8 (Konnikova, et al., 2015).

Un estudio que evaluó resultados siguiendo un protocolo de alimentación enteral que comenzaba en las primeras 24 horas posnatales fue el de Hamilton y colaboradores (Hamilton, et al., 2014). Observaron que el inicio de la NE dentro de las primeras 24 horas posnatales en RNMBP era seguro, bien tolerado y se asociaba con una disminución de NEC y muerte. Encontraron que cuanto menor era la hora de inicio de la alimentación enteral menor probabilidad de NEC o muerte.

### 6.3 Con qué leche iniciar la nutrición enteral

La evidencia de los beneficios de la leche materna en los RNPT es bastante sólida como se ido exponiendo con anterioridad (capítulo 4.4) siendo el calostro materno el sustrato ideal para el inicio de la nutrición enteral. En su defecto la segunda opción recomendada es la leche humana donada pasteurizada (Moro, et al., 2015) (American Academics of Peditrics, 2012).

En caso de que no se disponga de leche materna ni leche humana pasteurizada, algunos autores plantean evaluar las desventajas a nivel de morbilidad que supondría la demora en el inicio de la nutrición en lugar de usar precozmente fórmula infantil (Konnikova, et al., 2015). Solo se ha encontrado hasta la fecha un estudio que evalúe la introducción de la NE con fórmula infantil en prematuros menores de 32 semanas (Ofek Shlomai, et al., 2022). Está realizado en Israel, país en el que no se dispone de leche de donante. En su estudio retrospectivo con más de 500 RNPT encontraron que el grupo alimentado con fórmula exclusiva en las primeras 72 horas de vida no tuvo un mayor riesgo para las morbilidades estudiadas, entre ellas NEC o sepsis. En base a sus resultados los autores respaldan la administración temprana de NE incluso con fórmula en países con menos recursos, en ausencia de leche humana.

La evidencia científica muestra mayoritariamente que la alimentación con fórmula artificial aumenta el riesgo de NEC en RNMBP (Miller, et al., 2018) (Quigley, et al., 2019). No hay pruebas claras que respalden el uso de fórmulas para lactantes a término o fórmulas hidrolizadas en lugar de fórmulas específicas para prematuros (Leaf, 2013).

La alimentación exclusiva con fórmula se ha asociado con un mayor riesgo de todas las complicaciones inflamatorias de la prematuridad, NEC, ROP y DBP (Splieger, et al., 2016).

La progresión de la nutrición enteral también se va a ver influenciado por el tipo de alimentación, ya que los niños alimentados con leche humana alcanzan antes la NE exclusiva que los alimentados con fórmula. El motivo es que la alimentación con fórmula artificial aumenta episodios de intolerancia alimentaria (Quigley, et al., 2019).

### 6.4 Cuándo y cómo progresar la nutrición enteral

La mayoría de los protocolos actuales de alimentación en RNPT inician la NET en los primeros días después del nacimiento. El iniciar la nutrición con NET parece una práctica efectiva y segura para comenzar el funcionamiento intestinal y disminuir el riesgo de NEC (Mc Clure & Newell, 2000). La prolongación de la NET unos días antes de avanzar la NE ha sido una práctica muy extendida en las unidades neonatales (Klingenberg, et al., 2012). Sin embargo, la cuestión en la actualidad es saber el número de días que debe extenderse esa NET, y por tanto cuanto tiempo retrasar el avance de la nutrición enteral.

La prolongación de la NET varios días tiene su base en algunos estudios observacionales antiguos que desaconsejaban volúmenes altos y rápida progresión de la NE por el riesgo de NEC (Anderson & Kliegman, 1991). Durante años se ha extendido el uso de regímenes de alimentación que retrasaban la progresión de la alimentación enteral progresiva hasta más allá de los cuatro a siete días

después del nacimiento para reducir el riesgo de NEC (McCallie, et al., 2011) (Sánchez-Tamayo, et al., 2016).

En el primer ensayo aleatorizado realizado entre 1996 y 2000 (Berseeth, et al., 2003) se observó que en el grupo de niños con avance diario de la NE a 20 ml/kg/día aumentaba la incidencia de NEC en comparación con el grupo que mantenía NET durante varios días. El estudio no llegó a finalizarse y concluyó que la prolongación de la NET durante varios días disminuía la incidencia de NEC. Sin embargo, cabe apuntar que los pacientes empezaron el ensayo a los 10 días de vida tras haber estado ese tiempo con aporte único de NTP y que la nutrición recibida mayoritariamente era fórmula infantil, por lo que sus resultados a día de hoy carecen de validez.

La mayoría de los ensayos realizados a partir del 2010 apoyan el avance de la alimentación antes de los primeros 4 días de vida en RNMBP (Morgan, et al., 2014) incluso en aquellos RNMBP de mayor riesgo como son los de bajo peso para su edad gestacional o aquellos diagnosticados de CIR en ecografía prenatal (Leaf, et al., 2012). En la última revisión sistemática de la Cochrane de 2022 (Young, et al., 2022) la calidad de la evidencia es baja para los resultados primarios de NEC y mortalidad por limitaciones metodológicas y de imprecisión de los ensayos analizados. No añade por tanto novedades, y concluye que no puede afirmar que la introducción de la alimentación enteral progresiva más allá de los cuatro días después del nacimiento reduzca el riesgo de NEC en los lactantes muy prematuros o con MBPN. No proporciona información tampoco sobre los efectos sobre el crecimiento a largo plazo o los resultados del desarrollo neurológico.

Las principales limitaciones de la mayoría de los estudios son que en algunos no se alcanza el poder estadístico suficiente para establecer el resultado de NEC y que el porcentaje de participantes prematuros extremos es muy pequeño. Hay que tener en cuenta que el grupo de prematuros extremos o de muy bajo peso, es menos numeroso y más vulnerable. Son niños que a menudo presentan inestabilidad hemodinámica, respiratoria o metabólica y otros factores asociados de riesgo para NEC, como la existencia de conducto arterioso permeable, el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o la presencia de catéter arterial umbilical.

Los trabajos más recientes se han centrado en mostrar datos sobre la seguridad de la nutrición progresiva temprana en ese grupo de prematuros  $\leq 28$  semanas de gestación. Salas y colaboradores publicaron un primer estudio observacional en el que afirmaban que acortar la duración de la NET a menos de tres días en RNPT menores de 28 semanas reducía de forma segura el tiempo para lograr la NE completa en estos niños (Salas, et al., 2017). A continuación, realizaron un ensayo clínico aleatorizado en su centro con 60 niños entre 24-28 semanas y peso medio de 800 g (Salas, et al., 2018) comparando la introducción y ascenso temprano progresivo de la NE a razón de 20 cc/kg/día frente al mantenimiento de NET 4 días y ascenso posterior de la NE. En ambos grupos el ensayo comenzaba entre las 48 y 96 horas de vida y se realizó con LM o en su defecto con leche humana pasteurizada. Confirmaron que en el grupo de ascenso temprano de la NE se acortaba el tiempo de consecución de la NE completa ( $10 \pm 3$  días) y se reducía el uso de NPT y de catéteres centrales sin aumentar el riesgo de NEC. No encontraron diferencias en cuanto al riesgo de sepsis, muerte o NEC.

Otro ensayo clínico aleatorizado prospectivo reciente fue el realizado por Bozkurt y colaboradores (Bozkurt, et al., 2022). Incluyeron 199 RNPT menores de 1250 g PN y compararon dos estrategias de alimentación iniciadas en las primeras 48 h de vida: prolongación de la NET cinco días y posterior avance de la NE frente a avance temprano diario de NE a razón de 20-25 ml/kg/día. Encontraron que el tiempo para lograr la nutrición enteral completa no difería entre los dos grupos de intervención. Este resultado se explica por una mayor frecuencia en los episodios de intolerancia alimentaria en el grupo de avance rápido de NE lo que motivaba retrocesos en los volúmenes avance según su protocolo clínico. Cabe destacar que al no disponer de LHP, se alimentó a los niños con LM o fórmula de prematuros. No se observaron diferencias significativas en la incidencia general de sepsis o NEC entre los dos grupos. Sin embargo, en el subgrupo de menores de 1000 g se observó una incidencia mayor de NEC en el grupo de avance rápido.

En el ensayo clínico de Raban y colaboradores (Raban, et al., 2016) realizado en RNPT menores de 1000 g se evaluó tanto el volumen de inicio de la NE (4 vs 24 ml/Kg/día) como el volumen de avance diario desde el segundo día (24 vs 36 ml/kg/día) Los 200 participantes iniciaron su alimentación en las primeras 24 horas de vida con LM o LHP y se no encontraron diferencias en cuanto a tolerancia alimentaria ni morbimortalidad entre los grupos de mayor volumen de inicio frente a los de menor volumen.

En la mayoría de los países desarrollados, la práctica más común en niños muy prematuros o RNBPN, es la introducción de la alimentación enteral de forma trófica durante unos días y ascenso posterior en la siguiente semana o quince días una vez comprobada la adecuada tolerancia. Durante este tiempo se completa el aporte de nutricional y de líquidos por vía parenteral. En países de bajos recursos, con menor disponibilidad de soluciones de nutrición parenteral, se apuesta por una práctica clínica más agresiva favoreciendo la introducción temprana y el avance rápido de la alimentación enteral para los prematuros mayores de 28 semanas o RNBPN mayores de 1000 g que estén clínicamente estables después del nacimiento. Se ha planteado incluso la posibilidad de la introducción de la alimentación enteral exclusiva desde el nacimiento a 60-80 ml/kg/día sin aporte intravenoso. La revisión de Walsh y colaboradores (Walsh, et al., 2020) no consiguió contestar a esa pregunta al realizar el metaanálisis de 6 ensayos clínicos previos todos realizados todos en la India. Los ensayos eran pequeños, tenían algunas debilidades metodológicas y sus hallazgos no eran consistentes entre sí, por lo que la calidad de la evidencia resultó baja. El último ensayo clínico aleatorizado realizado también en la India con 60 participantes de entre 1000 y 1500 g de peso (29-33 semanas EG) concluye que la nutrición enteral total iniciada el primer día de vida a 80 ml/kg/día es bien tolerada reduciéndose la duración de los líquidos intravenosos y de la estancia hospitalaria de los pacientes sin un aumento asociado de NEC, sepsis o mortalidad (Jajoo, et al., 2022).

La otra gran cuestión planteada en los últimos años es el volumen de avance seguro de la nutrición enteral. Los protocolos hablan de avance lento cuando se producen entre 15-24 ml/kg/día o avance rápido cuando el ascenso es de 30 a 40 ml/kg/día.

El aumento del volumen de alimentación enteral de forma rápida hace suponer que se reduciría el tiempo necesario para establecer la alimentación enteral completa, pero también podría aumentar los episodios de intolerancia alimentaria produciendo interrupciones o retrocesos en la progresión de la nutrición. Los episodios de intolerancia alimentaria se definen en la mayoría de los estudios por la aparición de residuos gástricos previos a la alimentación (contenido gástrico aspirado antes de la toma por la sonda gástrica) y aparición de distensión abdominal. La utilidad de la medición del volumen o color de los residuos gástricos a la hora de predecir el riesgo de NEC está bastante cuestionada (Abiramalatha, et al., 2019) (Purohit, et al., 2022). Y la importancia clínica de la distensión abdominal o asas intestinales marcadas a través de la pared abdominal, sin otras alteraciones asociadas, debe evaluarse de forma individualizada en niños con soporte respiratorio no invasivo prolongado con presión positiva continua, ya que esta modalidad también produce distensión intestinal gaseosa.

Hay varias revisiones sistemáticas de la Cochrane que identifican y evalúan los ensayos clínicos aleatorios (ECA) en un intento de proporcionar evidencia sobre las diferentes estrategias de alimentación. Algunas de estas revisiones demuestran que las estrategias de alimentación conservadoras no reducen el riesgo de NEC, la mortalidad o la morbilidad asociada. La demora en la introducción de la alimentación enteral progresiva más allá de los cuatro días de vida y su progresión lenta retrasaría la consecución de la alimentación enteral completa y aumentaría las complicaciones asociadas al uso prolongado de NTP tanto infecciosas (Flidel-Rimon, et al., 2004) (Stoll, et al., 2004) como metabólicas (colestasis y disfunción hepática) (Tillman, 2013). Otros beneficios de la consecución de la alimentación enteral completa temprana serían la mejora en el crecimiento a corto plazo (Oddie, et al., 2017) y el acortamiento de la estancia hospitalaria (Karagol, et al., 2013).

La primera serie de publicaciones de la Cochrane de 2013 a 2015 fueron realizadas por Morgan y colaboradores (Morgan, et al., 2013) (Morgan, et al., 2014) (Morgan, et al., 2015). Progresivamente van ampliando el metaanálisis aumentando el número de ensayos clínicos. En todos los ensayos se comparan resultados en RNMBP siguiendo pauta de avances lentos de NE a 15-25 ml/kg/día frente a avances rápidos de hasta 30-40 ml/kg/día. En las tres publicaciones se concluye que el uso de volúmenes de alimentación enteral rápida con ascensos diarios de 30 a 40 ml/kg no aumenta el riesgo de NEC o muerte en los RNMBP y permite una recuperación más rápida del peso al nacimiento. El avance de la NE a ritmos lentos produce de 1 a 5 días de retraso en el establecimiento de la alimentación enteral completa y aumenta el riesgo de infección invasiva. Los estudios no evaluaron neurodesarrollo ni crecimiento a largo plazo. La principal limitación de estos resultados era su aplicabilidad reducida a RNMBP de entre 1000 y 1500 g de peso, ya que eran los participantes mayoritarios en los ensayos, y la falta de cegamiento de evaluadores clínicos y cuidadores como ocurre en la mayoría de las intervenciones de alimentación en esta población. La mitad de los participantes tomaron leche materna parcialmente y el inicio de NE se realizaba entre el primer y quinto día de vida.

Las últimas dos publicaciones de la Cochrane (Oddie, et al., 2017) (Oddie, et al., 2021), amplían la revisión a 10 y 14 ECA respectivamente en un intento de aumentar el porcentaje de participantes recién nacidos extremadamente prematuros, menores de 1000 g o con CIUR. No encuentran evidencia de que el avance lento de los volúmenes de NE redujera el riesgo de NEC o mortalidad tampoco en estos grupos de riesgo. El metaanálisis mostró un riesgo ligeramente mayor de infección tardía entre los niños que tuvieron un avance lento de la alimentación enteral. Tampoco se obtuvo evidencia sobre la recuperación del peso al nacimiento ni el riesgo de intolerancia alimentaria entre los dos grupos y no se pudieron evaluar resultados de estancia hospitalaria, crecimiento ni neurodesarrollo a largo plazo. La mayoría de los niños de los ensayos tomaron lactancia mixta. Solo en uno de los ECA participaron niños alimentados exclusivamente con fórmula por lo que los datos disponibles fueron insuficientes para mostrar los efectos al respecto.

El ensayo SIFT (Dorling, et al., 2019), incluido en estas dos últimas revisiones Cochrane, fue realizado en Reino Unido entre 2013 y 2015, y merece atención por el alto número de participantes incluidos en el mismo y la evaluación de resultados de neurodesarrollo a largo plazo. De los 2804 RNMBP participantes, 1000 fueron menores de 1000 g PN, 994 menores de 28 semanas y 435 tenían diagnóstico de CIUR prenatal. Fueron asignados al azar a uno de los diferentes volúmenes de aumento de la alimentación: 18 o 30 ml/kg/día. No encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la supervivencia sin discapacidad moderada o grave a los 2 años de edad corregida ni en los otros resultados secundarios analizados. Encontraron sorprendentemente un riesgo de deterioro motor moderado o grave mayor en el grupo de incrementos más altos respecto al grupo de incrementos más bajos. No descartan que se trate de un hallazgo casual, alegando como única explicación posible el aumento de los eventos cardiorrespiratorios en el grupo de avances más rápidos por el aumento de la presión diafragmática o mayor volumen gástrico.

Otros tres ECA de menor tamaño muestral también ofrecen seguridad en cuanto a la aplicación de protocolos de alimentación con ascensos rápidos de 30 ml/kg/día en prematuros extremos. El ECA de Karagol y colaboradores en RNPT menores de 1250 g evidencia consecución de volúmenes completos de alimentación enteral más rápido, sin mayores tasas de mortalidad y obteniendo un mejor crecimiento a corto plazo y reduciéndose la estancia hospitalaria (Karagol, et al., 2013). Modi y colaboradores también demostraron buena tolerancia al régimen de alimentación enteral más agresivo entre los participantes de 750- 1250 g sin encontrar diferencias en cuanto a morbi-mortalidad (Modi, et al., 2019) En el ensayo de Raban y colaboradores ya comentado anteriormente (Raban, et al., 2016) con participantes menores de 1000 g PN además de evaluar el volumen de inicio también evaluaron el volumen de avance (24 vs 36 ml/kg/día) y aparte de demostrar la seguridad de la administración en estos pacientes de volúmenes de inicio altos e incrementos diarios grandes, encontraron que los RNPT con regímenes de avance rápido recuperaron el peso de nacimiento, alcanzaron los 1500 g y fueron dados de alta más rápidamente. Cabe destacar que en este ECA todos

los participantes comenzaron la nutrición el primer día de vida y solo tomaron LM o LHP hasta que alcanzaron los 1200 g de peso.

Frente a las múltiples revisiones sistemáticas comentadas que evalúan los diferentes aspectos de la alimentación prematura en metaanálisis por pares existe un trabajo reciente que evalúa las diferentes estrategias de alimentación enteral en un metaanálisis en red para hacer una comparativa de su efectividad (Ramaswamy, et al., 2021) Se sintetizaron datos de 39 ensayos con 6982 participantes, analizando dieciséis estrategias de alimentación enteral. Los regímenes de alimentación enteral se clasificaron atendiendo a su día de inicio, día de avance y la tasa de avance. Encontraron que las dos estrategias más efectivas para disminuir la mortalidad o la NEC fueron las de inicio precoz de la NE (antes de las 72 horas postnatales) con avance a partir del tercer-séptimo día y con volúmenes de progresión moderados de entre 20-30 ml/kg/día.

### 6.5 Dificultades en la progresión de la nutrición enteral

La progresión de la nutrición enteral puede verse dificultada en los RNMBP por patologías que condicionen inestabilidad clínica a nivel hemodinámico, respiratorio o metabólico. Esto puede ser limitante sobre todo en los prematuros extremos.

Otro grupo especialmente vulnerable es de niños que nacen con restricción del crecimiento fetal y Doppler prenatal con ausencia o reversión del flujo diastólico final en la arteria umbilical. Las anomalías de la circulación mesentérica fetal que presentan estos niños persisten después del nacimiento, recuperándose progresivamente durante la primera semana de vida (Dorling, et al., 2005). Se sabe que estos niños tienen mayor incidencia de NEC. Esto ha proporcionado una justificación fisiológica para la introducción tardía y cuidadosa de la alimentación enteral en estos niños en base a la posible lesión hipóxico-isquémica intestinal ya de origen prenatal. Los estudios más recientes cada vez más tienen en cuenta a este grupo de niños especialmente vulnerable a la hora de buscar su mejor estrategia nutricional (Karagianni, et al., 2010) (Morgan, et al., 2014) (Young, et al., 2022).

En general se habla de un periodo de transición durante la primera semana de vida durante el cual la circulación mesentérica y la función intestinal se pueden ver más afectadas por la inestabilidad hemodinámica. El intestino tras el nacimiento va a aumentar intensamente su actividad metabólica. Se ha visto que el flujo sanguíneo de la arteria mesentérica aumenta más de un 50 % con la alimentación, llegando a su pico 1 h después de la misma para volver a sus niveles basales de ayuno 2 horas después (Niinikoski, et al., 2004). La monitorización de saturación regional de oxígeno esplácnico en prematuros se postula como una herramienta más en la detección de episodios de intolerancia alimentaria en niños de riesgo (Cortez, et al., 2011).

La presencia de residuos gástricos y dolor abdominal son síntomas habituales en RNMBP y determinan los llamados episodios de intolerancia alimentaria. Cada uno de estos episodios puede ocasionar una interrupción o retraso en la progresión de la alimentación. El manejo de mayores volúmenes enterales puede propiciar estos episodios, pero también la adición de fortificante a la leche puede provocar un retraso en el vaciado gástrico y aumento de los residuos gástricos y emesis (Ho & Yen, 2016). La rápida progresión de la NE hace necesaria una rápida progresión también de la fortificación para conseguir los objetivos deseados de micronutrientes, energía y proteínas antes de interrumpir la nutrición parenteral. Esta fortificación debe hacerse en unos volúmenes específicos y conlleva un aumento de osmolalidad de la alimentación enteral. El aumento de la osmolalidad por encima de 500 mOsm/L puede producir intolerancia alimentaria ya que también se ha relacionado con un vaciado gástrico retardado (Ellis, et al., 2019). Aunque no se conoce con exactitud el nivel más alto seguro de osmolalidad, la Academia Americana de Pediatría establece el nivel de seguridad para leche materna o fórmula infantil de 450 mOsm/kg o una osmolaridad aproximada de 400 mOsm/L para

evitar problemas gastrointestinales y riesgo de NEC (American Academics of Pediatrics, 2012) pero lo cierto es que no se conoce el nivel más alto de osmolalidad seguro.

La consecución de la nutrición enteral exclusiva (NEE) va a estar determinada en gran parte por los protocolos y prácticas nutricionales existentes en cada unidad neonatal, aunque son conocidas una serie de variables clínicas que retrasan la consecución de la NE completa. Corvaglia y colaboradores analizaron la influencia de factores prenatales y postnatales en el tiempo de consecución de la NEE en niños de 500 a 1500 g (Corvaglia, et al., 2014) Encontraron que la EG más alta se asociaba a una consecución más temprana de la NEE, por cada semana adicional de EG el tiempo se reducía un 15,9 %. Otras variables como la mayor puntuación en el índice CRIB II o diagnóstico de ductus arterioso persistente se asociaron con un tiempo mayor hasta la consecución de NEE. La alimentación exclusiva con fórmula también aumentaba el tiempo de la consecución de la NEE hasta en un 8,5 %.



## 7. CRECIMIENTO POSNATAL DEL RNMBP. TABLAS DE CRECIMIENTO

En los últimos 20 años el manejo nutricional ha cambiado notablemente, pero aun así, la incidencia de restricción en el crecimiento posnatal continúa siendo un problema frecuente en los RNMBP (Horbar, et al., 2015) El objetivo de crecimiento posnatal según algunos autores consiste en no alejarse de 1 DS en peso y PC desde el nacimiento hasta el alta (Moro, et al., 2015) Las recomendaciones nutricionales en RNMBP buscan alcanzar una velocidad de crecimiento posnatal similar a la fetal de edad gestacional equivalente (Agostini, et al., 2010) Pero esos niveles de nutrientes y crecimiento rara vez se alcanzan y la mayoría de los RNMBP y prematuros extremos acumulan déficits de nutrientes durante su estancia hospitalaria (Horbar, et al., 2015). Al alta muchos de estos niños presentan una restricción del crecimiento posnatal en comparación con los niños de su misma edad gestacional nacidos a término (Clark, et al., 2003) Los déficits de crecimiento pueden persistir durante la niñez y la adolescencia asociándose con resultados adversos en el desarrollo neurológico y cognitivo (Leppänen, et al., 2014).

La incidencia mundial de retraso del crecimiento posnatal varía entre un 43 hasta un 97 % según los centros, debido en parte a las diferentes curvas de crecimiento y las diferentes estrategias nutricionales utilizadas (Su, 2014). La Red Vermont Oxford Network en 2015 publicaba que el 50,3 % de los niños nacidos entre 501 y 1500 g presentaba en el momento del alta un peso inferior al percentil 10 (Horbar, et al., 2015). En las unidades de neonatología españolas que pertenecen a la red SEN 1500 se observan variaciones entre el crecimiento posnatal de los RNMB, afectando con mayor intensidad a los niños más inmaduros y más graves (Krauel Vidal, et al., 2008).

La restricción del crecimiento posnatal en estos pequeños suele ser el resultado de muchos factores, incluyendo prematuridad, enfermedad aguda y soporte nutricional subóptimo.

La definición de crecimiento extrauterino retrasado (CER) en pretérminos de 23 a 34 semanas, está determinada por la obtención de un parámetro de crecimiento: peso, longitud o perímetro craneal inferior al percentil 10 según las curvas de crecimiento intrauterino en el momento del alta hospitalaria (Clark, et al., 2003). El CER sería el resultado de la discrepancia entre el crecimiento óptimo, definido por el crecimiento fetal según su edad gestacional correspondiente, y las dificultades en el manejo nutricional de estos niños después del nacimiento. La incidencia de CER aumenta cuanto menor es la edad gestacional y el peso al nacimiento. Además de la nutrición hay descritos otros factores asociados al retraso del crecimiento posnatal como el sexo masculino, necesidad de ventilación mecánica en las primeras horas de vida, aparición de episodio de NEC, necesidad de soporte respiratorio a los 28 días de vida o el tratamiento con corticoterapia (Clark, et al., 2003). La mayoría de los niños nacidos entre las 24 y 29 semanas de gestación no alcanzan la media de peso de referencia de su misma edad postmenstrual y se van de alta por debajo de percentil 10 (Ehrenkranz, et al., 1999).

Durante la primera semana de vida los cambios de peso del recién nacido reflejan principalmente la fluctuación del agua corporal total. La mayoría de RNPT tardan en empezar a crecer después del nacimiento días, e incluso semanas. Los menores de 1000 g PN tardan una media de 14 a 17 días en recuperar el peso del nacimiento y, después, no mantienen las tasas normales de crecimiento intrauterino. Este problema se agrava cuanto menor es el peso y la EG y aún más en el caso de que existan enfermedades asociadas (Ehrenkranz, et al., 1999).

Se recomienda que los niños prematuros continúen su crecimiento posnatal de forma similar a como ocurriría de forma intrauterina en el tercer trimestre, sin especificar los objetivos de crecimiento de gramos y centímetros por semana (Agostini, et al., 2010) (Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society, 1995) Las velocidades de crecimiento intrauterino objetivo más citadas

son el aumento de peso 15 g/kg/día y el aumento de 1 cm/semana para el perímetro craneal y longitud (Lubchenco, et al., 1966). Aunque en algunas series el aumento de peso después de recuperar el peso al nacimiento cumpla ese objetivo marcado, la mayoría de los RNMBP no logran alcanzar durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales el peso medio de un feto de su misma edad posmenstrual (Ehrenkranz, et al., 1999).

Fenton y colaboradores (Fenton, et al., 2018) publicaron recientemente un estudio para comparar si estas recomendaciones de velocidad de crecimiento citadas con frecuencia (15 g/kg/d, 10-30 gramos/día y 1 cm/semana) se ajustaban con las curvas de crecimiento actuales usadas como referencia. Esas curvas de crecimiento de referencia analizadas fueron las de Olsen 2010, Fenton 2013 Intergrowth21 y las de la OMS 2006. En los resultados de su estudio, Fenton y colaboradores apuntan que valores de crecimiento de 15-20 g/kg/d después de la pérdida de peso posnatal inicial serían apropiados para valorar la velocidad crecimiento en prematuros desde las 23 hasta las 36 semanas de edad postmenstrual. El centímetro semanal utilizado para el perímetro cefálico se ajustaría a las referencias de crecimiento antes de las 30 semanas, pero después sería inferior. Y el aumento de talla de 1 cm semanal recomendado también se quedaría corto con relación a las referencias de crecimiento antes de las 37-40 semanas, y a partir de esa edad pasaría a ser inferior. Esto revela que el crecimiento de los prematuros no es constante durante todo el periodo posnatal y que los objetivos de crecimiento por tanto no son uniformes durante el mismo.

Las curvas de crecimiento más usadas en la actualidad para prematuros son las de Fenton (Fenton & Kim, 2013), Olsen (Olsen, et al., 2010) e Intergrowth21 (Villar, et al., 2015). Las tablas de crecimiento de la OMS (OMS, 2006) comienzan a la edad de término y no muestran la pérdida y recuperación de peso posnatal por lo que no se recomienda su uso hasta las 42 semanas o más. Las primeras tablas de crecimiento publicadas por Fenton son del 2003 (Fenton, 2003) abarcaban desde las 22 hasta las 50 semanas EG y estaban basadas en referencias de crecimiento intrauterino. En el 2013 estas tablas fueron actualizadas basándose en patrones de crecimiento fetal, según lo determinado por el tamaño al nacer en los estudios poblacionales y en el crecimiento del recién nacido a término según el patrón de la OMS (Fenton & Kim, 2013). Las tablas de Olsen (Olsen, et al., 2010) son también curvas de crecimiento intrauterino actualizadas a partir de una muestra de niños norteamericanos grande y racialmente diversa. Estas son las curvas usadas por la SEN 1500.

En el presente estudio se utilizaron las curvas de crecimiento Intergrowth 21 para niños prematuros (Villar, et al., 2015). Su diferencia con las anteriores es que parten de patrones de crecimiento fetal y postnatal en niños sanos. Son el resultado de un estudio específicamente diseñado para tal fin describiendo el crecimiento posnatal de niños prematuros a partir de datos derivados del seguimiento una cohorte de embarazos sin complicaciones ni restricción del crecimiento fetal, con datos de crecimiento fetal fechados y estandarizados en diferentes países. En la cohorte de prematuros se siguió la evaluación detallada del crecimiento, se monitorizaron las prácticas de alimentación y la morbilidad presentada y se siguieron las recomendaciones y el enfoque analítico utilizado por la OMS (Villar, et al., 2015).

En la monitorización el crecimiento de los niños prematuros hospitalizados se utiliza la medición diaria de peso y las mediciones semanales de longitud y circunferencia de la cabeza. Las ganancias de peso, crecimiento lineal y perímetro cefálico no siempre están relacionadas. El crecimiento lineal y de perímetro cefálico representa la masa corporal magra y la acumulación de proteínas y refleja el crecimiento y diferenciación de órganos. El aumento de peso se incluye en la masa corporal total, incluida la masa grasa, y refleja el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía (Cuestas, et al., 2019). Varios estudios en RNPT han mostrado que el crecimiento longitudinal se afectaba más en estos niños que el peso, lo cual difiere del patrón clásico de desnutrición infantil en el cual el peso es el primer afectado. Esto sugiere la influencia de otros factores, además de los nutricionales, que afectarían negativamente al crecimiento lineal en RNMBP como puede ser la respuesta inflamatoria sistémica sostenida de patologías como la sepsis, DBP y NEC (Cuestas, et al.,

2019). En niños enfermos los mediadores inflamatorios producen alteraciones en el eje de la hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) (Gardelis, et al., 2005) lo cual podría afectar también al crecimiento lineal, aunque estos hallazgos no se han demostrado específicamente en RNMBP. El crecimiento lineal deficiente se ha asociado con resultados cognitivos negativos (Ramel, et al., 2012).

El aporte nutricional temprano en RNMBP es determinante en el crecimiento postnatal. Para lograr esas ingestas nutricionales adecuadas de forma temprana se utiliza primeramente la nutrición parenteral (NTP). La NTP temprana ejerce un efecto sobre el crecimiento a corto plazo reduciendo la pérdida de peso inicial y acortando el tiempo para recuperación del peso al nacimiento (Moyses, et al., 2013). Sus efectos a largo plazo están menos claros dado que además generalmente solo se usa durante los primeros días de vida del prematuro.

La aplicación de protocolos nutricionales estandarizados en la UCIN resulta beneficiosa para los resultados de crecimiento en RNMBP (Loÿs, et al., 2013). Entre ellos los que incluyen pautas de nutrición enteral precoz agresiva (Flidel-Rimon, et al., 2017). La optimización del crecimiento neonatal en RNEBP se asocia con puntajes cognitivos y motores mayores a los 18 y los 22 meses de edad (Ehrenkranz, et al., 2006).



## 8. NEURODESARROLLO EN EL NIÑO PREMATURO. ESCALAS DE VALORACIÓN

El desarrollo del sistema nervioso (SN) es un proceso complejo que tiene como resultado la maduración de las estructuras cerebrales y la adquisición progresiva de las habilidades funcionales propias del sujeto. La prematuridad por sí misma constituye un factor de riesgo para el neurodesarrollo. La mejora en la supervivencia neonatal de los niños más inmaduros determina en la actualidad un número creciente de niños con riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo.

El desarrollo cerebral comienza en la tercera semana embrionaria. La proliferación neuronal alcanza su pico máximo entre los 3-4 meses de gestación aumentando significativamente el área superficial y el grosor de la zona ventricular donde se encuentran las células madre neurales. La neurogénesis continúa hasta el tercer trimestre del embarazo paralela al desarrollo de la eminencia ganglionar y matriz germinal en la pared lateral del asta frontal del ventrículo lateral. Esta estructura, que es transitoria, va a ser más gruesa entre las 20 y 26 semanas de gestación e involuciona entre las 34 y 36 semanas. La inmadurez de su vascularización y la ubicación de su drenaje venoso juegan un papel importante en la cascada de eventos que conducen a la hemorragia intraventricular de la matriz germinal en el recién nacido prematuro (Ortinou & Neil, 2015).

La migración neuronal alcanza su punto máximo entre los 3 y 5 meses de gestación e implica el movimiento de células principalmente desde la zona ventricular y subventricular hacia su ubicación final. Una vez completada la migración, durante el tercer trimestre continúa la organización cortical, primero con el desarrollo axonal y dendrítico (que conlleva un aumento exponencial del volumen cortical) después con la formación de sinapsis, y finalmente con la proliferación glial (diferenciación de astrocitos, oligodendrocitos y microglía) (Ortinou & Neil, 2015). La mayor parte de la sinaptogénesis ocurre durante el tercer trimestre del embarazo y durante los primeros años de vida. La densidad sináptica alcanza su punto máximo en cada región del cerebro a diferentes edades, pero globalmente se va a producir alrededor de los 2 años.

La mielinización comienza durante el segundo trimestre del embarazo y continúa hasta la edad adulta, aunque ocurre más rápidamente desde la mitad de la gestación hasta el segundo año de vida. Los responsables de este proceso de mielinización son los oligodendrocitos cuyos precursores tienen máxima presencia entre las 23-32 semanas de gestación y son especialmente vulnerables a los insultos hipóxico-isquémicos (Ortinou & Neil, 2015). Se sabe que el proceso de mielinización ocurre de manera secuencial y ordenada, comenzando en el sistema nervioso periférico y avanzando hacia el sistema nervioso central (SNC). La mielinización dentro del SNC comienza en el tronco encefálico y el cerebelo. Las vías sensoriales se mielinizan antes que las vías motoras, las vías proximales antes que las vías distales y las vías de proyección antes que las vías asociativas.

Todos estos complejos procesos que van a desarrollarse en el cerebro del niño prematuro de forma extrauterina pueden verse afectados en mayor o menor medida por eventos intercurrentes que generen hipoxia-isquemia o infección/inflamación cerebral. El impacto de estos eventos en el desarrollo cerebral será diverso y dependerá de la etapa en la que se produzcan. Las lesiones de la sustancia blanca en desarrollo y las alteraciones en el desarrollo axonal/neuronal determinarán la denominada encefalopatía del prematuro (Volpe, 2009), que es la base de gran parte de las alteraciones del desarrollo neurológico que se pueden encontrar en los niños prematuros. Estas alteraciones incluyen trastornos motores (parálisis cerebral), trastornos cognitivos, trastornos conductuales (por ejemplo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad) y trastornos del lenguaje, especialmente en la parte expresiva (Ream & Lehwald, 2018).

La protección del neurodesarrollo se ha convertido en una prioridad en todas las unidades neonatales que atienden a estos prematuros extremos. Los denominados Cuidados Centrados en el

Desarrollo van dirigidos a favorecer el desarrollo neurológico y emocional del niño protegiéndolo frente a los estímulos externos nocivos del ambiente hospitalario. Se busca minimizar la exposición a la estimulación sensorial nociva como puede ser el ruido, la luz, el dolor y las manipulaciones excesivas (Cheong, et al., 2020) y la participación de los padres como principales cuidadores de sus hijos. En esta línea se desarrollan el Programa de Evaluación y Atención del Desarrollo del Recién Nacido (NDCAP) (Butler & Als, 2008) o el Método madre canguro (Boundy, et al., 2016).

La nutrición posnatal temprana óptima es otra de las estrategias neuroprotectoras (Hay, 2013). El adecuado crecimiento posnatal, en concreto el crecimiento del perímetro craneal, está directamente correlacionado con los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo (Keunen, et al., 2015). El volumen cerebral se cuatricula entre las semanas 28 y 40 de gestación (Ortinou & Neil, 2015). Y la ingesta de macronutrientes se ha relacionado positivamente con los volúmenes de estructuras cerebrales específicas como el cerebelo y la sustancia gris central, así como con la maduración de la sustancia blanca (Coviello, et al., 2018). De ahí que las recomendaciones internacionales busquen optimizar los aportes de energía y se hayan ido incrementado progresivamente las recomendaciones de aportes proteicos en los RNMBP hasta llegar a los 3,5-4 g/kg/día. No obstante, el efecto del aporte alto de proteínas sobre el neurodesarrollo sigue siendo un tema controvertido con hallazgos dispares en la literatura (Cester, et al., 2015). Un ensayo clínico aleatorizado australiano realizado recientemente recomienda ajustarse a aportes proteicos de 2,5-3,5 g/kg/día al demostrar que niveles superiores no son necesarios para apoyar el crecimiento y pueden tener efectos adversos en el desarrollo neurológico (Bloomfield, et al., 2022).

La alimentación con lactancia materna también se ha relacionado con el neurodesarrollo. Por un lado, la LM protege contra morbilidades neonatales asociadas con alteraciones del neurodesarrollo como pueden ser la NEC o la sepsis. Y de forma directa, la LM durante el periodo neonatal, también ha demostrado efectos beneficiosos en el desarrollo cerebral, visual y cognitivo objetivables en la infancia y extensibles a la edad adulta. Estos efectos estarían relacionados con el volumen de leche materna recibido. Los hallazgos en los estudios de neuroimagen apoyan los efectos de la leche humana en el desarrollo estructural del cerebro, relacionándolo con mayor desarrollo de la materia blanca (Deoni, et al., 2013) (Isaacs, et al., 2010) y grosor cortical (Kafouri, et al., 2013). Los componentes de la leche materna implicados en la mejora de los resultados cognitivos se piensan que son los precursores de los LC-PUFA n-3 (DHA) y n-6 (ARA) por su implicación en la neurogénesis y los oligosacáridos presentes en la LM por su contribución al microbioma intestinal (Lechner & Vohr, 2017).

Los efectos beneficiosos de la alimentación con leche materna que muestran los estudios realizados en recién nacidos sanos a término no son tan claros en el caso de los RNPT. Algunos estudios realizados en prematuros han encontrado asociaciones positivas entre la ingesta de leche humana y el neurodesarrollo (Vohr, et al., 2006) (Rozé, et al., 2012) mientras que otros no (O'Connor, et al., 2003) (Furman & Minich, 2004). Probablemente la explicación de los diferentes resultados esté en las limitaciones metodológicas de los estudios dado que no es factible ni ético asignar la lactancia materna al azar, puede haber problemas con la recopilación de datos sobre el momento, volumen y duración de la lactancia en los estudios retrospectivos y las edades de evaluación neurológica en los diferentes estudios son diferentes. Además, existen muchos factores de confusión añadidos como complicaciones neonatales y variables sociodemográficas (Koo, et al., 2014).

Uno de los grandes estudios de cohortes prospectivo que evaluó el efecto de la LM sobre el neurodesarrollo a los 18 meses fue el realizado por la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) (Vohr, et al., 2006). En él, relacionaron el volumen total de LM administrado durante el periodo de hospitalización de 1053 RNMBP con su neurodesarrollo a los 18 meses mediante la Escala Bayley II. Después de ajustar los factores de confusión, confirmaron una asociación independiente significativa de la LM con las puntuaciones obtenidas en el Bayley tanto en el índice de desarrollo mental (MDI) como psicomotor (PDI) y con la incidencia de rehospitalización de los niños. Por cada aumento de 10 ml/kg/d en la ingesta de LM, el

MDI aumentó en 0,53 puntos, el PDI en 0,63 puntos y la probabilidad de rehospitalización disminuyó en un 6%. Cuando reevaluaron a esos RNMBP a los 30 meses observaron que persistían los mismos resultados (Vohr, et al., 2007). Otro estudio australiano posterior también multicéntrico y prospectivo de 611 niños no encontró asociación entre la ingesta de leche humana durante las cuatro primeras semanas de vida y los resultados neurológicos en el test de Bayley II a los 18 meses de edad corregida (Jacobi-Polishook, et al., 2016).

Además de los factores genéticos y médicos ya expuestos, sobre el largo periodo que comprende el neurodesarrollo, van a influir también factores psicológicos y sociales. El medio en el que se desenvuelve el niño, el nivel educativo y socioeconómico familiar y su estructura y funcionamiento van a ser determinantes. Por eso más allá de la atención postnatal hospitalaria, es preciso un seguimiento continuado multidisciplinar de estos pequeños para detectar las posibles alteraciones e intervenir precozmente con el objetivo de reducir al máximo sus efectos sobre el conjunto global del desarrollo del niño.

Existen varias pruebas para la evaluación del desarrollo infantil. Hay pruebas de screening para identificar individuos presuntamente enfermos en una población aparentemente sana mediante la aplicación de exámenes u otros procedimientos de aplicación rápida y sencilla. Entre estos se encuentran la Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor, el test de Denver o el CAT/CLAMS. Y hay pruebas diagnósticas que confirman o caracterizan una enfermedad a fin de efectuar un tratamiento, como la Escala de Bayley o el Weschler. Los test de desarrollo comparan las amplitudes de las capacidades conductuales con el repertorio conductual considerado normal dentro de una determinada edad. Ninguno de ellos mide inteligencia. El denominado Índice o Cociente de desarrollo obtenido en los diferentes tests no concuerda con Cociente Intelectual (CI). Los puntajes o Cocientes de Desarrollo obtenidos en menores de 18 meses de vida no predicen el CI posterior calculado a partir de los 5 años.

Las pruebas usadas en nuestra Unidad de Psicología en el seguimiento de los RNPT en la etapa preescolar son la Escala de Bayley III y el CAT/CLAMS, ambos de origen americano, y referentes a nivel internacional en la valoración del desarrollo psicomotor y social a esa edad.

La Escala de Desarrollo de Bayley es una de las herramientas de evaluación del desarrollo más utilizadas en niños en edad preescolar. Permite una evaluación del desarrollo integral basada en diferentes áreas del desarrollo infantil. Es una prueba diagnóstica usada ampliamente en la práctica clínica para diagnosticar los retrasos en el desarrollo y calificarlos con el fin de dirigir la atención temprana de estos pacientes. En el ámbito de la investigación la escala Bayley se ha utilizado para evaluar el desarrollo en relación con diagnósticos médicos como la prematuridad, en casos de trastornos genéticos (Síndrome Down) o en exposición a determinados fármacos (Lowe, et al., 2012).

En 1969 Nancy Bayley publicó la primera Escala de Evaluación del Desarrollo Infantil Bayley I (traducida al castellano en 1977) orientada a la clasificación del nivel de desarrollo de los niños a lo largo de su evolución en las diversas edades. Los ítems estaban dispuestos en una secuencia de dificultad creciente, representando la maduración de las habilidades cognitivas y motoras durante el desarrollo. Esta escala permitía una valoración del desarrollo infantil tomando como referente el comportamiento esperado en niños de la misma edad (Pérez-López, et al., 2012). En 1993 se creó la segunda edición del Bayley (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) que valoraba tres escalas la motora, mental y conductual. La escala motora proporciona una puntuación bruta, una edad de desarrollo de la función relacionada y un índice de desarrollo psicomotor (PDI) y la escala mental proporciona también una puntuación bruta, una edad de desarrollo mental y un índice de desarrollo mental (MDI). El problema del MDI es que comprendía la evaluación del desarrollo cognitivo y del lenguaje temprano, por lo que acabó convirtiéndose en la gran limitación del Bayley II, ya que una puntuación MDI baja podía representar un retraso en las habilidades lingüísticas, en la cognición o en ambas. A partir de 2006, en la tercera edición de la Escala Bayley (Bayley III) se separan las habilidades cognitivas de las lingüísticas en escalas distintas (Lowe, et al., 2012). Así, las tres escalas evaluadas en

el Bayley III son la motora, cognitiva y del lenguaje. La escala motora valora motricidad fina y gruesa y coordinación. La escala cognitiva valora interacción social, atención, memoria, procesamiento sensoriomotor, exploración y manipulación, y formación de conceptos. Por último, la escala lingüística evalúa ítems correspondientes al lenguaje expresivo y receptivo. Al comparar la puntuación MDI del Bayley II con la puntuación Bayley III cognitiva se vio que esta última era mucho más alta tanto en niños a término como en prematuros, especialmente en estos últimos. Ambas puntuaciones no son comparables sin un algoritmo (Lowe, et al., 2012). Parece que existen menos diferencias entre la puntuación MDI Bayley II y la puntuación del lenguaje del Bayley III (Robertson, et al., 2010).

La Escala Bayley III 2006 fue adaptada y baremada en España en 2015 por el Centro de Desarrollo Precoz y Atención Temprana Parc Taulí. Permite evaluar el desarrollo funcional en niños de 1 a 42 meses en el área motora, cognitiva y comunicativa. Precisa de un tiempo para su realización de entre 30-90 minutos según la edad del niño, y de personal titulado entrenado en la aplicación de sus 326 ítems. Cada subescala cuenta con una sucesión de ítems y puntos de partida definidos en función de la edad cronológica del niño (más alto cuanto mayor es la edad del niño). Cada ítem conseguido correctamente se puntúa con un 1 y si no se ha conseguido con un 0. Cada subescala tiene una puntuación media de 10 y una desviación estándar de 3 con un rango de variación entre 1 y 19, considerándose normales puntuaciones entre 8-12. Las puntuaciones directas se obtienen a partir de la suma de los puntos obtenidos en cada subescala. La puntuación compuesta de cada escala se obtiene a partir de una conversión lineal de las puntuaciones escalares de una escala (Media= 10, DS 3) a otra escala con media 100 y desviación estándar 15. De tal forma que puntuaciones de  $100 \pm 15$  representan la media  $\pm 1$  SD. Esto significa que una puntuación de 85 para un niño de 18 meses (percentil 16) sería un nivel de desarrollo de aproximadamente 16 meses, mientras que una puntuación de 70 (percentil 2) sería de 14 meses. La Escala Bayley III también ofrece la posibilidad de la obtención de la edad de desarrollo equivalente a la puntuación total.

La otra prueba usada en nuestro hospital es el CAT/CLAMS ó Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale. Este es un método de screening basado en el Bayley II para la evaluación del desarrollo de niños de 1 a 36 meses. Tiene la ventaja de que es más fácil de realizar, se puede hacer con un equipo mínimo y requiere menor tiempo para su realización, en torno a 15 minutos. Consta de una escala de 100 ítems divididos en 2 partes. Cada parte se evalúa según la supuesta edad de desarrollo. Para niños prematuros se compara con la edad corregida hasta los 24 meses. La CAT valora de forma directa la capacidad de resolución de problemas viso motores (evalúa áreas motoras y de coordinación) y la CLAMS evalúa el desarrollo del lenguaje receptivo y expresivo a través de una entrevista y cuestionario a los padres, y mediante evaluaciones directas al niño. La evaluación del desarrollo temprano del lenguaje es considerada el mejor predictor de la futura capacidad cognitiva. El cociente de desarrollo cognitivo CAT/CLAMS es el promedio entre el cociente de desarrollo CAT y el cociente CLAMS. Puntuaciones mayores entre 85-115 se consideran normales, por debajo de 85 en el rango bajo de la normalidad y por debajo de 70 se considera que hay un retraso significativo. Puntuaciones entre 115-130 se consideran en rango alto de la normalidad.

La validez predictiva de la escala CAT/CLAMS fue demostrada por Watchel y colaboradores (Watchel, et al., 1994), que confirmaron la relación entre los resultados obtenidos a los 12 y 18 meses de edad con los resultados obtenidos 12 meses más tarde en la escala Bayley. Otro estudio posterior demostró la correlación entre las puntuaciones CAT/CLAMS y puntuaciones MDI del Bayley tanto a los 12 como a los 30 meses de edad (Voigt, et al., 2003). En niños prematuros, un estudio canadiense (Vincer, et al., 2005) confirmó la alta sensibilidad y especificidad del CAT/CLAMS para predecir retraso grave del desarrollo, es decir, su correlación con puntuaciones MDI menores de 70 en el Bayley II. Se compararon varias edades de realización de la prueba y encontraron que, a las edades más altas, en su caso 12 y 18 meses eran donde la sensibilidad y especificidad de la prueba era mayor. También compararon las diferencias en los valores de las puntuaciones entre ambas pruebas y estimaron que la puntuación CAT/CLAMS era aproximadamente un 10 % más alta que la puntuación MDI correspondiente

## II. JUSTIFICACIÓN



Desde septiembre de 2015 el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos se convierte en uno de los centros satélite del Banco Regional de Leche Materna de la Comunidad de Madrid comenzando a recibir leche humana donada pasteurizada (LHP). Los principales beneficiarios de esta mejora fueron el grupo de recién nacidos menores de 1500 g de peso al nacimiento (RNMBP) al disponer de una alternativa a la leche materna para su alimentación, más segura que las fórmulas infantiles.

Hasta ese momento el inicio de la nutrición enteral en esos niños se podía demorar días en espera de la llegada de leche de la propia madre y si finalmente ésta no estaba disponible se iniciaba la alimentación con fórmula de prematuro. La disponibilidad de LHP permitió en RNMBP la instauración de un protocolo de inicio de su nutrición enteral más precoz y rápido en su progresión. El objetivo buscado era la consecución más temprana de la nutrición enteral completa y retirada precoz de la nutrición parenteral y los accesos venosos centrales a fin de disminuir las complicaciones infecciosas y metabólicas en estos pacientes.

La instauración de la nutrición enteral en prematuros está limitada por su inmadurez funcional intestinal. Esta inmadurez condiciona una serie de complicaciones como los episodios de intolerancia alimentaria o el desarrollo de la temida enterocolitis necrotizante (NEC). La asociación entre nutrición enteral y la NEC condiciona los protocolos nutricionales de todas las unidades neonatales. La incertidumbre respecto al manejo nutricional y el consecuente riesgo de NEC son el fundamento actual de la persistencia de las prácticas nutricionales más conservadoras, especialmente en los prematuros más inmaduros.

En el presente estudio se pretende analizar el impacto clínico en los recién nacidos de muy bajo peso del inicio precoz de la nutrición enteral con leche humana en las primeras 24 horas de vida en cuanto a su crecimiento, morbimortalidad y neurodesarrollo a largo plazo.



### III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



# 1. HIPÓTESIS

En los recién nacidos menores de 1500 g de peso al nacimiento la alimentación enteral iniciada de forma precoz en las primeras 24 horas de vida con leche humana, ya sea con leche materna o leche humana pasteurizada podrá mejorar su morbilidad, su morbilidad, su crecimiento postnatal y su neurodesarrollo.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo principal

Determinar la morbilidad y mortalidad en el grupo de RNMBP que inician su nutrición enteral de forma precoz en las primeras 24 horas de vida, y su impacto sobre el crecimiento postnatal, evaluado a las 4 semanas de vida y 36 semanas de edad postmenstrual, y el neurodesarrollo, según las pruebas realizadas a los 24 meses de edad.

### 2.2 Objetivos específicos

Determinar los días necesarios para alcanzar la nutrición enteral completa, días de nutrición parenteral y días de uso de catéteres centrales.

Determinar los parámetros bioquímicos nutricionales a las 3-4 semanas de vida

Analizar el aumento de peso, talla y perímetro craneal a las 4 semanas de vida.

Analizar el aumento de peso, talla y perímetro craneal a las 36 semanas de edad postmenstrual.

Determinar la incidencia de enterocolitis necrotizante, sepsis, episodios de sepsis asociado a catéter central, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular.

Describir la mortalidad y la estancia hospitalaria media.

Analizar los resultados en la Escala Bayley III y CAT/CLAMS a los 24 meses de edad corregida.



## IV. METODOLOGÍA



# 1. DISEÑO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Estudio unicéntrico observacional ambispectivo, con una cohorte retrospectiva y otra prospectiva de pacientes menores de 1500 gramos de peso al nacimiento atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos (HCSC).

La primera cohorte de pacientes la constituyeron los prematuros nacidos entre enero 2013 y agosto 2015 antes de la disponibilidad en dicho Servicio de alimentación con leche humana pasteurizada. La segunda cohorte de pacientes fueron niños nacidos a partir de septiembre 2015 y hasta diciembre 2017 inclusive, en los cuales se impulsó un protocolo de inicio más precoz de nutrición enteral con LM o LHP. Se analizaron en las dos cohortes variables antropométricas, perinatales, nutricionales, y morbilidades diagnosticadas durante su ingreso en Neonatología, así como variables de neurodesarrollo a los dos años de edad corregida.



## 2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

La población diana fueron los pacientes con criterios de inclusión atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid durante los cinco años del periodo de estudio.

El Servicio de Neonatología del HCSC cuenta con una UCI Neonatal de alta complejidad, nivel asistencial III B, siendo centro de referencia en la Comunidad de Madrid para la atención de grandes prematuros de cualquier edad gestacional, con una media de 50 pacientes RNMBP ingresados al año.

### 2.1 Criterios de inclusión

Recién nacidos con peso al nacimiento igual o menor de 1500 gramos de peso nacidos o trasladados al Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos en sus primeras 48 horas de vida desde enero 2013 hasta final de diciembre 2017 inclusive.

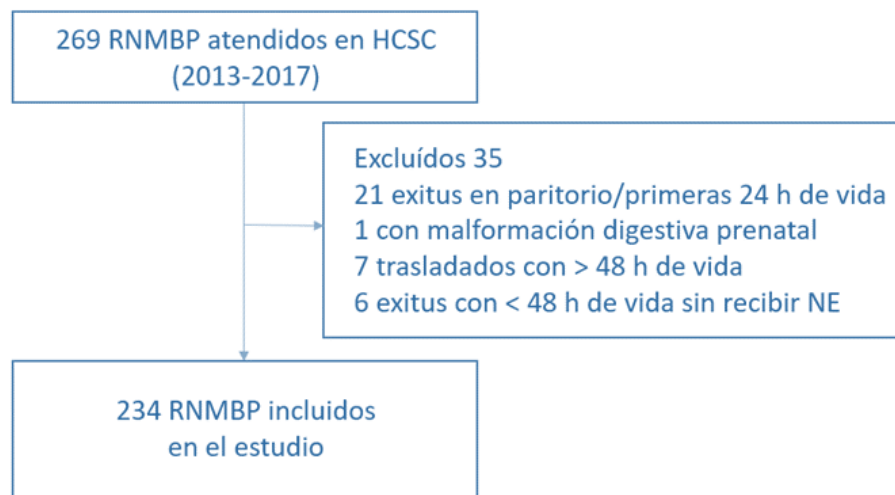
### 2.2 Criterios de exclusión

- Recién nacidos menores o iguales a 1500 g de peso al nacimiento trasladados al Hospital Clínico San Carlos pasadas las primeras 48 horas de vida.
- RNMBP nacidos en el HCSC fallecidos en paritorio o en las primeras 24 horas de vida.
- RNMBP que fallecieron pasadas las 48 horas de vida sin llegar a recibir ningún tipo de nutrición enteral.
- RNMBP con malformaciones o patologías digestivas de diagnóstico prenatal.

### 2.3 Tamaño muestral

Durante los 5 años del periodo de estudio 2013-2017 fueron atendidos un total de 269 RNMBP en el HCSC. Se excluyeron del estudio según los criterios anteriormente expuestos un total de 35 niños.

Figura 6 Selección de los pacientes del estudio



El tamaño muestral final lo constituyeron 234 pacientes, 119 niños incluidos durante el primer periodo de estudio y 115 durante el segundo.

Tabla 4 Distribución por años de los RNMBP incluidos en el estudio

	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
<b>RNMBP HCSC</b>	42	52	59	47	69	269
<b>RNMBP EXCLUIDOS</b>						
<b>Fallecidos antes 24h de vida</b>	1	2	6	4	8	21
<b>Trasladados &gt; 48 h vida</b>	2	2	2	0	1	7
<b>Malformaciones prenatales</b>	1	0	0	0	0	1
<b>Fallecidos ≥48 h de vida sin recibir nutrición enteral</b>	0	2	3	1	0	6
<b>RNMBP INCLUIDOS EN EL ESTUDIO</b>						
<b>Total</b>	38	46	48	42	60	234

RNMBP: Recién nacidos de muy bajo peso (peso al nacimiento inferior a 1500g)

### 3. VARIABLES DE ESTUDIO

#### 3.1 Variables demográficas y perinatales:

- Sexo: masculino o femenino.
- Antropometría neonatal al nacimiento: peso en gramos, talla en cm, perímetro craneal (PC) en cm.
- Edad gestacional en semanas gestacionales completas. Se registró la EG calculada a partir del primer día de la última menstruación. En caso de gestaciones con edad gestacional desconocida obstéticamente se registró la EG estimada por el neonatólogo a partir del primer examen físico neonatal.
- Gemelaridad: Se registró el orden de los recién nacidos en el caso de partos múltiples.
- Corticoterapia prenatal: Se registró pauta completa si la madre recibió dos dosis y el parto aconteció 48 horas después de la primera dosis, pauta rápida si recibió dos dosis y el parto ocurrió antes de las 24 horas tras la primera dosis, pauta incompleta si solo recibió una dosis de corticoterapia o ausente sin ninguna dosis de corticoide recibida.
- Lugar de nacimiento: en HCSC u otro centro. En caso de traslado postnatal desde otro centro se recogieron las horas de vida a su llegada al HCSC.
- Puntuación CRIB I: índice de riesgo clínico para niños menores de 1500 g de PN o menores de 31 semanas en las primeras 12 horas de vida. Sistema de puntuación desarrollado para predecir el riesgo de mortalidad neonatal poblacional ajustado no solo por el peso al nacer sino teniendo en cuenta otras variables recogidas habitualmente en la historia clínica (International Neonatal Network, 1993 Jul). Se puntúa el peso al nacimiento, edad gestacional, presencia de malformaciones congénitas, fracción máxima y mínima de oxígeno inspirado y exceso máximo de bases durante las primeras 12 horas de vida. La puntuación puede ir de 0 a 23 puntos.

Figura 7 CRIB I (International Neonatal Network, 1993 Jul)

FACTOR	PUNTAJE
<b>Peso al nacer (gramos)</b>	
>1350	0
851-1350	1
701- 850	4
< 700	7
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	
>24	0
<24	1
<b>Malformaciones congénitas</b>	
Ninguna	0
Sin riesgo de vida agudo	1
Con riesgo de vida (excluidas las inevitablemente letales)	3
<b>Máximo exceso de base (en las primeras 12 h de vida)</b>	
> -7	0
-7 a -9,9	1
-10 a -14,9	2
<-15	3

<b>FiO2 mínima las primeras 12 horas</b>		
	0,40	0
	0,41-0,60	2
	0,61-0,90	3
	0,91-1	4
<b>FiO2 máxima en las primeras 12 horas</b>		
	<0,40	0
	0,41-0,80	1
	0,81-0,90	3
	0,91-1	5

- Puntuación CRIB II. Nuevo Índice de riesgo clínico basado en el CRIB I que trata de evitar los sesgos de la intervención médica temprana valorando la suma de tres ítems obtenidos en la primera hora de vida. El primer ítem es un valor tabulado por cada sexo según edad gestacional y peso al nacimiento. Dicho valor varía de 0 a 15 puntos siendo la máxima y peor puntuación la obtenida en el caso de prematuro varón de 22 semanas de EG y menos de 501 g de peso al nacimiento. El segundo ítem valora la temperatura del niño al ingreso en la unidad neonatal con puntuación mínima de 0 en situación de normotermia (36,1-37,5 °C) hasta 5 puntos en hipotermia máxima ( $\leq 29,6$  °C) ó 3 puntos en hipertermia  $\geq 40,8$  °C. El tercer ítem es el exceso de bases (EB) medido en el primer control gasométrico con puntuación mínima de 0 si EB  $\leq 3$  mmol/L hasta puntuación máxima de 7 si EB  $\leq -26$  mmol/L. El puntaje total del CRIB II varía de 0 a 27, con puntajes más altos que denotan una mayor gravedad clínica al nacimiento (Parry, et al., 2003).

Figura 8 Clinical risk index for babies (CRIB II) score (Parry, et al., 2003)

**Birthweight (g) and gestation (weeks):**  
The maximum (worst) score for birthweight and gestation is 15, which is obtained for a 22 week male infant of less than 501 g birthweight

Male infants		Female infants	
Birthweight (g)	Gestation (weeks)	Birthweight (g)	Gestation (weeks)
2751 to 3000		2751 to 3000	
2501 to 2750		2501 to 2750	
2251 to 2500		2251 to 2500	
2001 to 2250		2001 to 2250	
1751 to 2000		1751 to 2000	
1501 to 1750		1501 to 1750	
1251 to 1500		1251 to 1500	
1001 to 1250		1001 to 1250	
751 to 1000		751 to 1000	
501 to 750		501 to 750	
251 to 500		251 to 500	

Temperature at admission (°C)	Score
$\leq 29.6$	5
29.7 to 31.2	4
31.3 to 32.8	3
32.9 to 34.4	2
34.5 to 36	1
36.1 to 37.5	0
37.6 to 39.1	1
39.2 to 40.7	2
$\geq 40.8$	3

Base excess (mmol/L):	Score
$< -26$	7
-26 to -23	6
-22 to -18	5
-17 to -13	4
-12 to -8	3
-7 to -3	2
-2 to 2	1
$\geq 3$	0

Sex, birthweight (g) and gestation (weeks): \_\_\_\_\_

Temperature at admission (°C): \_\_\_\_\_

Base excess (mmol/L): \_\_\_\_\_

**Total CRIB II Score**

The logistic regression equation relating CRIB II to mortality (CRIB II algorithm) is:  
 Log odds of mortality =  $G = -6.476 + 0.450 \times \text{CRIB II}$   
 Probability of mortality =  $\exp(G) / [1 + \exp(G)]$   
 The range of possible CRIB II scores is 0 to 27

- Fecha de alta de la Unidad Neonatal del HCSC.
- Edad postmenstrual al alta en semanas completas.
- Motivo del alta: alta a domicilio por finalización de cuidados, alta por traslado a hospital de referencia para continuidad de cuidados, alta hospitalaria por ingreso en la unidad de hospitalización domiciliaria, alta por fallecimiento o alta de Neonatología por traslado a la planta de Pediatría.
- En los casos de fallecimiento, la causa principal que lo motiva: respiratoria, infecciosa, digestiva, neurológica.

### 3.2 Variables nutricionales:

- Momento de inicio de la nutrición enteral: horas de vida en las cuales se inició la nutrición por vía enteral.
- Tipo de alimentación utilizada para el inicio de la nutrición enteral: leche de la propia madre, leche humana donada pasteurizada o fórmula de prematuros.
- Volumen de inicio de nutrición enteral: en ml/kg/día.
- Volumen en el cual se alcanza la NE completa: ml/kg/día. Se considera alcanzada la nutrición enteral completa cuando se suspende la nutrición parenteral.
- Progresión NE (ml/kg/día): se calculó dividiendo el volumen total de NE completa conseguida, entre el número de días que se tardó en alcanzarla (número de días de nutrición parenteral).
- Fecha de inicio y fecha de retirada de la nutrición parenteral (NTP). Duración total en días.
- Fecha de colocación del catéter venoso central si lo tuvo y fecha de retirada. Duración total en días.
- Aportes parenterales administrados durante el primer día de NTP de proteínas (g/kg/día), hidratos de carbono (mg/kg/min) y grasas (g/kg/día).
- Aportes parenterales máximos administrados de proteínas (g/kg/día); de hidratos de carbono (mg/kg/min) y grasas (g/kg/día) durante el periodo de duración de la NTP.
- Aporte calórico intravenoso del primer día: calculado a partir de los macronutrientes aportados el primer día:  $(4 \times \text{g proteínas/kg/día}) + (4 \times \text{g glucosa/kg/día}) + (9 \times \text{g lípidos/kg/día})$ .
- Aporte calórico máximo intravenoso: calculado a partir de los aportes máximos de macronutrientes:  $(4 \times \text{g proteínas/kg/día}) + (4 \times \text{g glucosa/kg/día}) + (9 \times \text{g lípidos/kg/día})$ .
- Tipo/s de alimentación enteral recibida durante el ingreso: fecha de inicio y fecha de fin de la administración de leche de madre, de leche humana pasteurizada y/o de fórmula de prematuro.

- Tipo de alimentación al alta: lactancia materna a demanda del pecho, lactancia materna exclusiva bien al pecho o extraída del mismo, lactancia mixta con leche de madre y fórmula de prematuro, leche humana donada pasteurizada o fórmula de prematuro.
- Parámetros nutricionales bioquímicos obtenidos en control analítico rutinario realizado entre las 3-4 primeras semanas de vida. Se recogieron los valores medidos en las unidades habituales dadas por el laboratorio: Proteínas totales (g/dL), Prealbúmina (g/dL), Urea (mg/dL) Creatinina (mg/dL), Fosfatasa alcalina (U/L), Calcio (mg/dL), Fosforo (mg/dL), Magnesio (mg/dL), Alanino aminotransferasa ALT (U/L), Aspartato aminotransferasa AST (U/L), Gamma glutamil transferasa GGT (U/L), Bilirrubina total (mg/dl) y Hemoglobina (g/dL).

### 3.3 Variables antropométricas:

- Peso en gramos, talla en cm y perímetro craneal (perímetro fronto-occipital) en cm a las 4 semanas de vida. Se calcularon los percentiles y z score a partir de las tablas de Intergrowth 21 (Villar, et al., 2015).
- Peso en gramos, talla en cm y perímetro craneal en cm a las 36 semanas de edad postmenstrual. Cálculo de percentiles a partir de las tablas Intergrowth 21.

### 3.4 Variables de morbilidad:

- Diagnóstico de enterocolitis necrotizante (NEC): si/no.
- Clasificación del grado NEC en tres estadios I, II ó III siguiendo los criterios de Bell modificados (Walsh & Kliegman, 1986) En el estadio I se incluyeron a los pacientes en los que se sospechó NEC por sus alteraciones sistémicas y gastrointestinales leves, sin hallazgos radiológicos o con leve dilatación intestinal. En muchos de estos niños se descartó finalmente la NEC. Los pacientes incluidos en el estadio II fueron aquellos con diagnóstico confirmado de NEC por la presencia de signos radiológicos específicos como la neumatosis intestinal o el gas portal además de los signos clínicos compatibles. En el estadio III se incluyeron a todos los pacientes en los que se confirmó la existencia de perforación intestinal radiológica o quirúrgicamente, apoyado por datos anatomopatológicos compatibles con NEC. Los RNMBP con un diagnóstico posoperatorio de perforación intestinal aislada fueron excluidos del diagnóstico de NEC.
- Fecha del inicio del cuadro de NEC.
- Episodio de sepsis (si/no). Se consideraron episodios de sepsis las sepsis clínicas (Gastmeier, et al., 2004) confirmadas microbiológicamente con un hemocultivo positivo.
- Fecha de inicio del cuadro de sepsis.
- Episodio de sepsis relacionada a catéter (si/no) Se consideraron episodios de sepsis relacionada con el catéter los episodios diagnosticados en los cuales se comprobó colonización de la punta del catéter por el mismo patógeno que el aislado en el hemocultivo (Garland & Uhing, 2009).
- Fecha de inicio del episodio de sepsis asociada a catéter.

- Diagnóstico de hemorragia intraventricular: si/no. Clasificación según los hallazgos encontrados en cualquiera de las dos ecografías regladas realizadas por el radiólogo pediátrico en la primera semana de vida en grado I, II, III, IV a tendiendo a la clasificación usada por la SEN1500 (Papile, et al., 1978).
- Diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP) a las 36 semanas EPM: si/no. Clasificación del grado en el caso de que la hubiera: leve, moderada ó grave siguiendo los criterios de la SEN 1500 en ese momento (Sánchez Luna, et al., 2013).
- Diagnóstico de retinopatía de la prematuridad (ROP): si/no. Clasificación del grado de ROP diagnosticada por el oftalmólogo en cualquiera de sus revisiones protocolarias siguiendo la clasificación internacional de ROP que identifica 5 tipos según evolución (The International Committee of Retinopathy , 2005).

### 3.5 Variables de neurodesarrollo:

- Puntuación en la escala Bayley III a los 24 meses de edad corregida: Se registraron las tres puntuaciones obtenidas en la escala cognitiva, motora y del lenguaje (Bayley, 2006; Adaptado y baremado en España por CDIAP Parc Taulí, en 2015).
- Puntuaciones en prueba CAT/CLAMS (Clinical adaptative test/clinical linguistic auditory milestone scale) Se registraron las puntuaciones obtenidas en desarrollo visomotor (CAT) desarrollo del lenguaje (CLAMS) y cognitivo (CAT/CLAMS). Se registró la edad de realización de la prueba CAT/CLAMS en meses de edad corregida.



## 4. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

La diferencia entre las dos cohortes de estudio fue el momento de inicio de la nutrición enteral. Los niños nacidos en el primer periodo de estudio inician su nutrición enteral con fórmula de prematuro o con leche materna generalmente pasadas las 24 horas de vida. En el segundo periodo de estudio, la mayoría de los niños inicia la nutrición enteral en las primeras 24 horas de vida con leche de madre o bien leche humana pasteurizada.

Los datos analizados fueron recogidos de la base de datos SEN 1500 y a partir de la revisión de las historias clínicas de los recién nacidos que cumplieron criterios de inclusión, tras la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos.

La base de datos SEN 1500 es una base de datos nacional diseñada por la Sociedad Española de Neonatología que recoge, tras autorización paterna, los datos perinatales, antropométricos y de morbilidad de todos los niños con peso al nacimiento menor de 1500 g que nazcan en los centros adscritos como es el caso del Hospital Clínico San Carlos.

En la base SEN1500 se pudieron consultar las variables demográficas y perinatales, los datos antropométricos al nacimiento, a los 28 días de vida, y a las 36 semanas de edad postmenstrual, así como las morbilidades de cada paciente.

Para la recogida de las variables nutricionales fue necesario revisar en las historias clínicas de cada paciente las gráficas diarias de registro de datos clínicos y los datos de las analíticas extraídas entre las 3 y 4 semanas de vida de todos los pacientes.

Para obtener las variables de neurodesarrollo a los 2 años de vida se contó con la colaboración de la Unidad de Psicología Clínica del Servicio de Neonatología encargada de realizar el seguimiento de estos pacientes y las pruebas neurodesarrollo. Los padres dieron su consentimiento para la utilización de los resultados obtenidos en las pruebas. Dichos resultados fueron proporcionados por la propia Unidad de Psicología o se extrajeron del programa informático de procesos clínicos del HCSC.



## 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Clínico San Carlos en agosto 2018 (Código Interno: 18/377-E).

Se cumplieron los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki y la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como los requisitos de la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

Este estudio se realizó sin financiación alguna, no existiendo ningún tipo de compromiso económico por parte del doctorando ni de ningún miembro del Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos para su realización.



## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan con su número de casos y distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DS). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumen con la mediana y el rango intercuartílico [Q1; Q3].

Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, si fuera necesario. Las comparaciones de medias entre dos grupos independientes se realizaron mediante el test de la t de Student si las variables siguieran una distribución normal, o mediante el test no paramétrico de U de Mann-Whitney para variables asimétricas.

Se utilizó un modelo de regresión logística binaria para explorar la asociación entre el grupo de nutrición enteral precoz y no precoz con cada una de las variables dependientes ajustando por edad gestacional en semanas, peso al nacimiento, tipo de leche de inicio (LM o LHP) y puntuación CRIB I y II al ingreso. Se utilizó el mismo modelo para estudiar la asociación entre el tiempo en horas de inicio de la nutrición enteral y las distintas morbilidades estudiadas (enterocolitis necrotizante, sepsis, sepsis asociada a catéter, retinopatía de la prematuridad y broncodisplasia pulmonar).

Para comparar la evolución de peso, talla y PC entre los dos grupos se compararon las diferencias relativas de dichas mediciones al nacimiento, a las 4 semanas de vida y a las 36 semanas de edad postmenstrual.

Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el software estadístico IBM SPSS Statistics v.26.



# V. RESULTADOS



# 1. COMPARACIÓN ENTRE LOS DOS PERIODOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

Durante los 5 años del periodo de estudio 2013-2017 fueron atendidos un total de 269 RNMBP en el HCSC. Siguiendo los criterios de exclusión fueron excluidos un total de 35 niños: 21 RNMBP que fueron exitus en paritorio o en las primeras 24 horas de vida, 7 niños que fueron trasladados al HCSC pasadas las 48 horas de vida, 1 niño que presentó una atresia esofágica de diagnóstico prenatal y 6 niños que fallecieron con más de 48 horas de vida, pero sin llegar a recibir ningún tipo de nutrición enteral. Ver Figura 5. El tamaño muestral total de 234 pacientes, lo constituyeron 119 niños en el primer periodo de estudio de enero 2013 a agosto 2015 y 115 niños en el segundo periodo de septiembre 2015 a diciembre 2017 (ver Tabla 4)

## 1.1 Variable demográficas y perinatales

En la Tabla 5 se exponen las características de los pacientes incluidos en el estudio distribuidos por edad gestacional y peso al nacimiento. Los pacientes fueron similares en los dos periodos, no se encontraron diferencias en cuanto a la edad gestacional de los pacientes ni el peso al nacimiento. El grupo mayoritario de pacientes corresponde a los prematuros extremos (menores de 28 semanas de EG) de los que casi un 4% eran grandes inmaduros de menos de 25 semanas EG. Le sigue el grupo de los muy prematuros (29-32 semanas) y a continuación los moderadamente prematuros (mayores de 32 semanas).

En la clasificación categorizada por peso el grupo mayoritario es el de pacientes entre 750-1000 g de peso seguido de los de 1250 g-1500 g. El tercer puesto es para pacientes entre 1000 y 1250 g de peso y en último lugar estarían los más pequeños de menos de 750 g.

Tabla 5 Características de los pacientes

EDAD GESTACIONAL	PERIODO 2013-2015		PERIODO 2015-2017		TOTAL N (%)	p Valor
	N	%	N	%		
< 25 semanas	5	4,2	4	3,5	9 (3,8)	0,262
25-28 semanas	56	47,1	69	60	125 (53,4)	
29-32 semanas	49	41,2	36	31,3	85 (36,6)	
≥ 33 semanas	9	7,6	6	5,2	15 (6,4)	
<b>PESO</b>						
≤ 750 g	23	19,3	14	12,2	37 (15,8)	0,502
751-1000 g	37	31,1	39	33,9	76 (32,5)	
1001-1250 g	23	19,3	26	22,6	49 (20,9)	
>1251 g	36	30,3	36	31,3	72 (30,8)	

Tabla 6 Características antropométricas de los RNMBP del estudio

	PERIODO 2013-2015 N=119 N (media ± DS)	PERIODO 2015-2017 N=115 N (media ± DS)	p Valor
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	N 119 (28,24 ± 2,73)	N 115 (28,25 ± 2,46)	0,980
<b>Peso (g)</b>	N 119 (1052,9 ± 290,41)	N 115 (1081,5 ± 271,37)	0,439
<b>Talla (cm)</b>	N 111 (36,004 ± 3,30)	N 102 (35,926 ± 3,16)	0,862
<b>PC (cm)</b>	N 115 (25,393 ± 2,66)	N 108 (25,41 ± 2,37)	0,949

Las características demográficas de los pacientes de dos periodos de estudio también fueron similares en variables antropométricas como la talla y el perímetro craneal (Tabla 6), si bien es cierto que en estas dos variables hay cierto número de datos perdidos en los dos grupos. La situación clínica inestable al ingreso motiva que la medición de la talla y PC de algunos pacientes no se realice en ese momento y se demore días o semanas. Eso hace que en algunos niños esos datos antropométricos del nacimiento se pierdan, especialmente en los pacientes más inmaduros.

La Tabla 7 muestra las características perinatales de los pacientes. Hubo un 50 y 53% de varones en cada grupo respectivamente. No hubo diferencias en la proporción de niños nacidos de embarazo múltiple. La mayoría de estos procedían de embarazos gemelares, salvo tres niños incluidos en el primer periodo que eran trillizos, y en el segundo periodo 6 trillizos y 2 hermanos procedentes de embarazo cuádruple. El porcentaje de niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG) fue similar en los dos periodos 17,6 y 18,3 % respectivamente (p 0,903).

Se encontraron diferencias en el tratamiento con corticoides prenatales entre ambos periodos de estudio. Se considera completado el tratamiento cuando el paciente recibe antenatalmente dos dosis de corticoides, ya sea en las 48 horas previas o mediante pauta rápida de 24 horas si la premura clínica del caso así lo requiere. En el primer periodo recibieron el tratamiento completo antes del parto el 80,7% de los pacientes mientras que en el segundo periodo el porcentaje de pacientes fue mayor llegando al 83,4 %. Esto puede estar motivado por un aumento considerable de la administración de pauta rápida de corticoterapia en el segundo periodo. El 10% de los pacientes del segundo periodo precisaron la pauta rápida de corticoterapia para poder completar el tratamiento antes del parto. Este porcentaje es del 1,7% en el primer periodo, quizás por menor uso obstétrico de esta pauta rápida, lo que conlleva que en este primer periodo el porcentaje de pacientes que nacen sin completar las dos dosis de tratamiento sea mayor (Tabla 7).

El 97% de los pacientes incluidos en el estudio nacieron en el propio HCSC. Tan solo 7 pacientes fueron trasladados a nuestro centro después de su nacimiento. En el primer periodo se trasladaron 4 pacientes que llegaron a las 2, 3, 6 y 43 horas de vida respectivamente. En el segundo periodo los 3 pacientes trasladados llegaron a las 3, 5 y 12 horas de vida.

La puntuación del Índice de Riesgo Clínico (CRIB I y CRIB II), que estima el riesgo de mortalidad neonatal a partir de variables clínicas recogidas en las primeras 12 horas de vida, fue similar en ambos periodos. En el primer periodo hay muchos más pacientes en los cuales no se pudo registrar la puntuación CRIB II ya que esta variable se empezó a registrar en la SEN 1500 en los últimos años del estudio. Aunque se buscó la información necesaria para poder calcularla en las historias clínicas de los pacientes a veces no constaban en las mismas los datos clínicos necesarios para obtener dicho valor (Tabla 7).

Tabla 7 Características perinatales de los pacientes

	PERIODO 2013-2015		PERIODO 2015-2017		p Valor	
	N	%	N	%		
<b>Sexo varón N (%)</b>	60	50,4	61	53	0,688	
<b>Bajo peso para EG N (%)</b>	21	17,6	21	18,3	0,903	
<b>Embarazo múltiple N (%)</b>	43	36,1	38	33	0,619	
<b>Corticoterapia prenatal N (%)</b>	Completa	94	79	84	73	<b>0,045</b>
	Rápida	2	1,7	12	10,4	
	Incompleta	15	12,6	13	11,3	
	NO	8	6,7	8	5,2	
<b>Traslados extraútero N (%)</b>	4	3,4	3	2,6	0,519	
<b>CRIB I (mediana; rango)</b>	116	1 [1; 4]	107	2 [1; 4]	0,614	
<b>CRIB II (media ± DS)</b>	99	9,04 ± 3,78	108	8,17 ± 3,5	0,087	

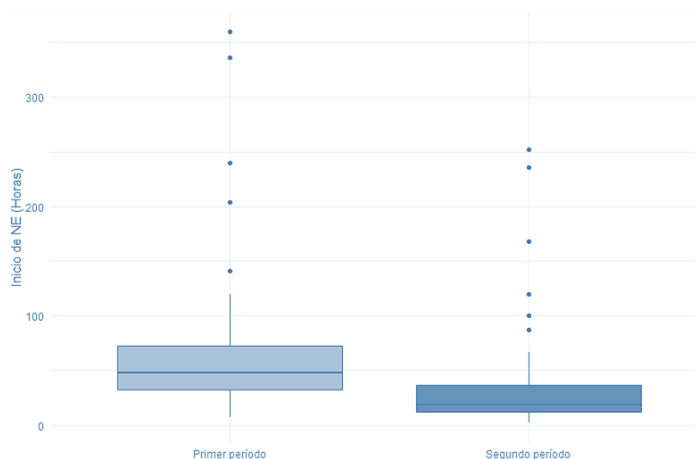
## 1.2 Variables nutricionales

Las diferencias en la estrategia nutricional en ambos periodos fueron motivadas por la introducción del uso de leche humana pasteurizada en la Unidad de Neonatología. La disponibilidad de ese recurso como alternativa a la leche materna permitió el inicio más temprano de la nutrición enteral, sujeta siempre al criterio clínico del médico prescriptor, sin las limitaciones de volumen que en ocasiones existían con el escaso calostro materno. También permitió la progresión más rápida de la nutrición confiando en su mejor tolerancia intestinal y menor riesgo de NEC frente a las fórmulas infantiles, única alternativa disponible hasta ese momento.

La estrategia nutricional en el segundo periodo fue por tanto más precoz y agresiva en cuanto al volumen de inicio de inicio y progresión de esta. Las diferencias en las variables nutricionales entre ambos periodos se muestran en las siguientes tablas.

En el primer periodo la mitad de los pacientes iniciaron su nutrición enteral (NE) antes de las 48 horas de vida. En el segundo periodo se acortó el tiempo de inicio de la NE (Figura 9) El 25% de los pacientes del segundo periodo la inició antes de las 12 horas de vida y el 75 % a las 36 horas (Tabla 8).

Figura 9 Momento de inicio de la nutrición enteral en los dos periodos



En el primer periodo el 86,6 % comienza su NE con leche de su propia madre (LM) cuando esta estaba disponible. En el segundo periodo, sin embargo, la mayoría de estos pacientes inició la NE con leche humana pasteurizada (LHP) seguida en segunda opción por la LM (Tabla 9).

Hay dos pacientes que iniciaron la NE en el segundo periodo con fórmula infantil lo cual únicamente se explica por un error en la prescripción médica al tratarse de pacientes con un peso al nacimiento de 1490 g, próximos a al límite de 1500 g que era el establecido para la indicación de uso de LHP en ese momento.

Tabla 8 Comparación variables nutricionales en ambos periodos

	PERIODO 2013-2015		PERIODO 2015-2017		p Valor
	N	N=119 (*)	N	N=115 (*)	
<b>Momento inicio NE</b> (horas vida)	119	48 [31; 72]	115	18 [12; 36]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Volumen de inicio NE</b> (ml/kg/día)	113	12,68 ± 4,9728	113	14,858 ± 5,549	<b>0,002</b>
<b>Consecución NE completa</b> (N, %)	105	88,2%	109	94,8%	0,073
<b>Volumen NE completa</b> (ml/Kg/día)	98	125,29 ± 16,51	108	118,19 ± 14,19	<b>0,001</b>
<b>Progresión NE</b> (ml/Kg/día)	98	12,39 ± 5,35	104	18,23 ± 7,84	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nutrición parenteral</b> (días totales)	119	10 [8; 14]	112	7,00 [5; 10]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Catéter central</b> (días totales)	118	10,50 [8,75; 15]	112	7 [5; 10]	<b>&lt;0,001</b>

(\*) Valores expresado en mediana y rango intercuartílico [Q1; Q3] para las variables cuantitativas con distribución asimétrica, en media ± y desviación estándar para las variables cuantitativas simétricas, y en frecuencia absoluta (%) para las variables cualitativas.

Tabla 9 Tipo de leche para el inicio de la alimentación enteral en ambos periodos

		PERIODO 2013-2015	PERIODO 2015-2017	Total	
<b>Leche de inicio</b>	LM	N (%)	103 (86,6)	41 (35,7)	144 (61,5)
	LHD	N (%)	0 (0)	72 (62,6)	72 (30,8)
	FI	N (%)	16 (13,4)	2 (1,7)	18 (7,7)

El volumen con el que se inició la NE es mayor en el segundo periodo (Tabla 8) con un valor medio de casi 15 ml/kg/día. La progresión de la NE fue mayor también en el segundo periodo, superando los 18 ml/kg/día. Y la NE se consideró completa en este segundo periodo con un menor volumen total. Esto conlleva por tanto que los días de NPT y como los días de uso de catéter venoso central se acortaran. El porcentaje de pacientes que completa la NE es superior en el segundo periodo. En la (Tabla 10) se muestra el tipo de alimentación usado en cada periodo. La LHP estuvo disponible en el Servicio de Neonatología desde septiembre del 2015 por lo que hay 3 niños del primer periodo nacidos antes de ese momento que no pudieron beneficiarse de la misma en el momento del inicio de su NE pero que si la recibieron posteriormente durante su ingreso por encontrarse todavía en periodo

de indicación. En el segundo periodo la mayoría de los RNMBP tomaron LHP en algún momento durante su ingreso. Aunque la lactancia materna fue la predominante en los dos periodos, menos niños precisaron fórmula infantil en el segundo periodo y la tomaron menos días durante su hospitalización por la disponibilidad de LHP. La alimentación en el momento del alta fue similar en los dos periodos. El porcentaje de lactancia materna exclusiva al alta fue algo menor del 50% en ambos periodos. Hay 7 pacientes en los cuales el momento del alta o traslado se produjo cuando aún estaban recibiendo LHP, por lo que esos pacientes necesariamente tras salir del hospital pasarían a formar parte del grupo de alimentados con lactancia mixta o fórmula infantil. Teniendo en cuenta esto, los porcentajes al alta de lactancia materna, lactancia mixta o fórmula de inicio serían por tanto muy similares en los dos periodos.

Tabla 10 Tipo de alimentación enteral en los dos periodos

			PERIODO 2013-2015	PERIODO 2015-2017	P Valor
<b>Tipo de leche recibida</b>	LM	N (%)	106 (89,8)	107 (93)	0,381
	LHD	N (%)	3 (2,5)	101(87,8)	<b>&lt;0,001</b>
	FP	N (%)	67 (56,8)	47 (40,9)	<b>0,015</b>
<b>Cantidad (días)</b>	LM	M [Q1; Q3]	37,50 [18,25; 60,50]	28 [14; 58]	0,116
	LHP	M [Q1; Q3]	14[14; - (*)]	15 [2; 30]	0,365
	FI	M [Q1; Q3]	29 [12; 43,25]	18 [8; 41]	0,225
<b>Alimentación al alta</b>	LM	N (%)	45 (44,1)	44 (43,1)	0,733
	LHP	N (%)	0 (0,0)	7 (6,9)	
	L. mixta	N (%)	24 (23,5)	18 (17,6)	
	FI	N (%)	33 (32,4)	33 (32,4)	

(\*) Valor no computable

Todos los pacientes recibieron NTP en algún momento durante su ingreso salvo tres pacientes del segundo periodo. Existieron diferencias significativas en los aportes de macronutrientes entre los dos periodos (Tabla 11).

Todos los pacientes del primer periodo recibieron NTP, si bien en tres niños se perdieron los datos de la NTP del primer día de vida al no encontrarse los datos en el registro informático ni en la historia clínica en papel. Los aportes proteicos del primer día estuvieron entre 2 y 3 g/kg/día con una mediana de 3 g/kg/día. Los aportes de glucosa estuvieron entre 3 mg/kg/min y 10 mg/kg/min en un paciente con hipoglucemia severa. Y los aportes de lípidos del primer día variaron entre un mínimo de 0,5 y máximo de 3 g/kg/día. Hubo tres pacientes que no recibieron aporte lipídico en su primer día de NTP. En cuanto a los aportes máximos de macronutrientes en NTP, durante el primer periodo los valores medios fueron los expuestos en la Tabla 11 conformes a las recomendaciones nutricionales en ese momento, si bien los rangos mostraron algunos valores puntuales extremos. Los aportes de proteínas máximos estuvieron entre 2,5 y 4,5 g/kg/día, los de glucosa entre 5-14 mg/kg/min y los de lípidos entre 1-3,5 g/kg/día.

En el segundo periodo 3 pacientes no recibieron NTP. Estos tres pacientes casi pesaban los 1500 g de PN y tenían 31-32 semanas de EG. Dos de ellos, aunque no recibieron NTP si recibieron aporte intravenoso de glucosa a 5 mg/kg/min por vía periférica. En un paciente no se pudo recopilar la información nutricional del primer día de NTP. En el segundo periodo los aportes proteicos y lipídicos iniciales fueron mayores que en el primer periodo, y por el contrario el aporte de glucosa fue menor tanto al inicio de la NTP como en sus valores máximos. Los aportes proteicos del primer día en el segundo periodo estuvieron entre 2 y 3,5 g proteínas/kg/día, con una mediana de 3,5 g/kg/día. Los

valores medios de aportes proteicos máximos estuvieron en 3,5 g/kg/día, llegándose a los 4 mg/kg/día en muchos prematuros extremos (rango aportes 3-4 g/kg/día). Los aportes de lípidos el primer día en este segundo periodo fueron de al menos 1 g/kg/día llegando hasta los 3 g/kg/día de entrada en algunos niños. En seis pacientes la NTP del primer día iba sin lípidos. Los aportes de glucosa máximos estuvieron entre 4-12 mg/kg/min y los de lípidos entre 1-3 g/kg/día.

El aporte calórico intravenoso proporcionado el primer día de vida a través de la NTP o suero glucosado fue similar en los dos periodos (p 0,753) a pesar de las pequeñas diferencias anteriormente comentadas entre los macronutrientes del primer día. El aporte calórico máximo aportado en la NTP fue mayor en el primer periodo (p<0,001). Esto se explica por la mayor duración en días de la NTP en ese periodo que permitió que se pudiera progresar más en los aportes. Los valores máximos de glucosa y lípidos fueron mayores en el primer periodo.

Tabla 11 Aportes de macronutrientes en la nutrición parenteral

	PERIODO 2013-2015 (N 119)		PERIODO 2015-2017 (N 115)		p Valor
	N	$\bar{X}$	N	$\bar{X}$	
<b>Proteínas 1º día</b> (g/kg/día)	116	3 [2,5; 3,5]	111	3,5 [3; 3,5]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Glucosa 1º día</b> (mg/kg/min)	116	5,34 ± 1,05	113	4,92 ± 0,80	<b>0,001</b>
<b>Lípidos 1º día</b> (g/kg/día)	113	1 [1; 1,5]	106	1 [1; 2]	<b>0,019</b>
<b>Aporte calórico 1º día</b> (Kcal/kg/día)	116	44,94 ± 7,99	113	44,62 ± 7,99	0,753
<b>Aporte máximo proteínas</b> (g/Kg/día)	119	3,466 ± 0,23	112	3,53 ± 0,15	<b>0,012</b>
<b>Aporte máximo glucosa</b> (mg/kg/min)	119	9,412 ± 1,93	114	7,98 ± 1,91	<b>&lt;0,001</b>
<b>Aporte máximo lípidos</b> (g/Kg/día)	119	2,83 ± 0,44	112	2,83 ± 0,41	0,939
<b>Aporte calórico máximo</b> (Kcal/kg/día)	119	76,77 ± 9,99	114	70,87 ± 11,76	<b>&lt;0,001</b>

### 1.3 Variables de morbilidad

Al analizar las distintas variables de morbilidad, la única que mostró diferencias en los dos periodos fue la enterocolitis necrotizante (NEC). Un total 16 pacientes del estudio fueron diagnosticados de NEC estadio  $\geq 2$ , 13 niños en el primer periodo y 3 en el segundo periodo, determinando disminución en el diagnóstico de NEC en el segundo periodo coincidiendo con la introducción en nuestra Unidad del uso de LHP y del cambio de estrategia nutricional. No hubo diferencias en la incidencia de otras patologías como la sepsis, sepsis asociada a catéter, retinopatía, hemorragia intraventricular (HIV) o DBP (Tabla 12).

Tabla 12 Comparación morbilidades entre los dos periodos

		PERIODO 2013-2015 N=119	PERIODO 2015-2017 N=115	$\chi^2$
<b>NEC N (%)</b>	SI	13 (10,9)	3 (2,6)	<b>0,012</b>
	NO	106 (89,1)	112 (97,4)	
<b>Sepsis N (%)</b>	SI	25 (21)	19 (16,5)	0,380
	NO	94 (79)	96 (83,5)	
<b>Sepsis asociada a catéter N (%)</b>	SI	36 (30,3)	27 (23,5)	0,243
	NO	83 (69,7)	88 (76,5)	
<b>HIV N (%)</b>	SI	23 (19,5)	27 (23,9)	0,417
	NO	95 (80,5)	86 (76,1)	
<b>ROP N (%)</b>	SI	18 (18,4)	12 (13,3)	0,346
	NO	80 (81,6)	78 (86,7)	
<b>DBP N (%)</b>	SI	26 (26,3)	34 (36,2)	0,137
	NO	73 (73,7)	60 (63,8)	

En el primer periodo fallecieron 17 pacientes y el segundo 13 (p 0,389). Las causas de mortalidad en ambos periodos se muestran en la Tabla 13. Los procesos infecciosos fueron la principal causa de mortalidad, seguida de las complicaciones respiratorias y en tercer lugar de la patología digestiva como la NEC. En el segundo periodo la distribución de las causas cambia un poco respecto al primer periodo. La mitad de los exitus se produjeron por complicaciones respiratorias y la otra mitad por cuadros infecciosos. Solo un paciente falleció en este periodo por una NEC grado III tras intervención quirúrgica.

En el primer periodo hubo 13 pacientes que sufrieron NEC, pero solo dos de estos pacientes fallecieron por esa causa (Tabla 13). Uno de estos pacientes fue intervenido quirúrgicamente encontrándose trombosis de la arteria mesentérica masiva con necrosis intestinal extensa. En el otro paciente no fue posible la intervención quirúrgica por el deterioro clínico que finalmente condujo al exitus. Del resto de pacientes diagnosticados de NEC en el primer periodo, otros cuatro también fallecieron. En estos cuatro pacientes no se consideró la NEC como la causa inmediata de la muerte, aunque en alguno si pudo ser causa precipitante. Dos pacientes con NEC grado III fallecieron, uno cuatro días después de la intervención quirúrgica por complicaciones respiratorias, y el otro a los tres días por complicaciones infecciosas. Otros dos pacientes con NEC grado II fallecieron en las 3 y 4 semanas siguientes respectivamente por cuadro infeccioso y otro por limitación de esfuerzo terapéutico por causas neurológicas.

Tabla 13 Causas mortalidad entre los dos periodos

		PERIODO 2013-2015 N=119	PERIODO 2015-2017 N=115	Total
<b>CAUSA EXITUS n (%)</b>	Respiratoria	5 (29,4)	6 (46,2)	11 (36,7)
	Infecciosa	8 (47,1)	6 (46,2)	14 (46,7)
	Digestiva	2 (11,8)	1 (7,7)	3 (10)
	Neurológica	2 (11,8)	0 (0,0)	2 (6,7)
<b>Total n (% N)</b>		17 (14,3)	13 (11,3)	30 (12,8)

La edad postmenstrual media al alta fue similar en el primer y segundo periodo de estudio. En el segundo periodo la duración media de la estancia hospitalaria fue casi 5 días menor como media (p 0,096). Esto probablemente esté en relación con el mayor porcentaje de traslado de retorno a los hospitales de referencia que se produjo en el segundo periodo. Muchos pacientes son trasladados intraútero a nuestra unidad neonatal desde hospitales de menor nivel asistencial no capacitados para el manejo de estos pacientes para su atención inicial tras el nacimiento. Una vez que estos pacientes ya están estables y cumplen los criterios asistenciales y de edad gestacional para poder ser atendidos en sus hospitales de referencia son trasladados de nuevo allí para continuar sus últimos cuidados hasta el alta cerca del domicilio familiar.

Otro factor que pudo contribuir a la reducción de la estancia hospitalaria fue la creación en octubre de 2004 de la Unidad de Hospitalización Domiciliaria (UHD). Esto hizo que muchos pacientes se pudieran beneficiar de su inclusión en este programa y ser dados de alta precozmente, especialmente en el segundo periodo de estudio. En total un 14% de los RNMBP del estudio se fueron a su casa de forma precoz continuando allí sus cuidados bajo la supervisión del equipo de la UHD. Este programa de alta precoz domiciliaria contribuyó a reducir los días de estancia física hospitalaria de esos prematuros y sus familias.

Dos pacientes en el primer periodo fueron trasladados al Servicio de Pediatría al alta de nuestra unidad a los 55 y 56 días respectivamente para continuar sus cuidados médicos y otro paciente del segundo periodo tras 268 días de estancia en Neonatología.

Tabla 14 Motivos de alta de los pacientes en ambos periodos

	PERIODO 2013-2015 N=119	PERIODO 2015-2017 N=115	Total
Fin de cuidados	80 (78,4)	44 (43,13)	124 (60,8)
Traslado a hospital de referencia	12 (11,7)	33 (32,35)	45 (22)
Alta precoz domiciliaria	8 (7,8)	24 (23,5)	32 (15,7)
Traslado a Unidad de Pediatría	2 (1,9)	1 (0,98)	3 (1,5)
<b>Total n (% N)</b>	<b>102 (85,7)</b>	<b>102 (88,7)</b>	<b>204 (87,2)</b>

#### 1.4 Variables de neurodesarrollo

El seguimiento neurológico y psicológico es parte de la evaluación multidisciplinar a largo plazo de los RNMBP. Las pruebas de evaluación del neurodesarrollo se realizan en la Unidad de Psicología Clínica adscrita al Servicio de Neonatología del HCSC. Las dos pruebas usadas durante el periodo de estudio fueron el Bayley III y la CAT/CLAMS. Cuando se planteó la realización de este estudio observacional en 2017 se propuso incluir la escala de Bayley III al considerarse el “gold standard” en la valoración del neurodesarrollo temprano. En ese momento era la prueba de neurodesarrollo que se realizaba sistemáticamente en la unidad en el seguimiento de los RNMBP. Se disponía de una psicóloga clínica entrenada en su realización y posibilidad de agenda específica de consulta para realizarlo. Desgraciadamente unos meses después del inicio del estudio la estructura de la Unidad de Psicología cambió, y el recurso humano para la realización de esta prueba desapareció y no fue reemplazado. A partir de entonces se empezó a realizar de forma mayoritaria la prueba CAT/CLAMS en el seguimiento de los pacientes por su mayor facilidad de realización y menor tiempo requerido por paciente. Se decidió incluir entonces también esta herramienta de valoración en el presente estudio dada su buena

sensibilidad y especificidad en la detección de alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes prematuros.

En el primer periodo por tanto tenemos un mayor número de pruebas Bayley realizadas, en total 28, frente a los 11 del segundo periodo. En el segundo periodo hay más CAT/CLAMS realizados, en total 33. En cualquier caso, en ambos periodos el número de pacientes perdidos es muy elevado poniendo de manifiesto las dificultades que se presentan en el seguimiento de los niños a largo plazo. Muchos pacientes a pesar de continuar su seguimiento en nuestro hospital en otras especialidades no tienen valoración psicológica realizada, probablemente porque estos fueran los pacientes con menos problemas en el área del neurodesarrollo. Otros pacientes directamente se pierden en el seguimiento. Esto sucede con los niños que al alta deciden continuar su todo su seguimiento en sus hospitales de referencia más cercanos a su domicilio. Este puede ser un motivo de pérdida importante de pacientes en el segundo periodo en el que, como se ha comentado con anterioridad hubo un mayor porcentaje de pacientes que fueron trasladados ya durante la hospitalización a sus hospitales de origen. Restando a los pacientes fallecidos de cada periodo durante la hospitalización y dos pacientes que fallecieron después del alta (17 y 15 niños respectivamente), durante el primer periodo 29 pacientes no continuaron su seguimiento en el hospital y durante el segundo periodo 42 pacientes.

Tabla 15 Pruebas de neurodesarrollo realizadas en ambos periodos

TEST NEURODESARROLLO		PERIODO 2013-2015 N=119	PERIODO 2015-2017 N=115	Total	$\chi^2$
<b>BAYLEY</b> n (%)	Realizado	28 (23,5)	11 (9,6)	39 (16,7)	<b>0,004</b>
	NO realizado	91 (76,5)	104 (94,4)	195 (83,3)	
<b>CAT/CLAMS</b> n (%)	Realizado	8 (6,7)	33 (28,7)	41(17,59)	<b>&lt;0,001</b>
	NO realizado	111 (93,3)	82 (71,3)	193 (82,5)	

En resumen, las características perinatales y antropométricas de los pacientes de ambos periodos fueron similares. Las principales diferencias se centraron en la estrategia nutricional. En el segundo periodo se optimizaron los aportes intravenosos iniciales proteicos y lipídicos y la alimentación enteral fue más precoz y agresiva en cuanto al volumen de inicio y progresión. Se consiguieron acortar tanto los días de uso de NPT y como los de catéter venoso central en el segundo periodo. El uso de LHP no afectó al porcentaje de lactancia materna exclusiva al alta que fue similar en ambos periodos. No hubo diferencias en cuanto a morbimortalidad salvo por el descenso de la incidencia de enterocolitis en el segundo periodo. Para realizar la evaluación del neurodesarrollo de los pacientes del estudio fue preciso incluir además de la Escala Bayley, la escala CAT/CLAMS por su mayor facilidad de realización, siendo esta la prueba más realizada en el último periodo de estudio.



## 2. RESULTADOS ENTRE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO: NUTRICIÓN ENTERAL PRECOZ Y NO PRECOZ

Los 234 pacientes incluidos en el estudio fueron clasificados en dos grupos según las horas de inicio de su nutrición enteral (NE). Aquellos que iniciaron su alimentación enteral en las primeras 24 horas de vida se incluyeron en el grupo de **NE precoz**, y el resto en el grupo de **NE no precoz**. Durante el primer periodo (enero 2013- agosto 2015) el inicio de la NE se demoró más, como se mostró en la Tabla 8, de modo que solo 27 pacientes del total de 119 comenzaron su NE de forma precoz, frente al segundo periodo, en el que gracias a la disponibilidad de LHP, 73 niños del total de 115 iniciaron la NE de forma precoz ( $\chi^2=39.7$ ,  $p<0.0001$ ) (Tabla 16).

Tabla 16 Distribución de pacientes según el inicio de la nutrición enteral

NUTRICION ENTERAL		PERIODO 2013-2015 N=119	PERIODO 2015-2017 N=115	Total N= 234
<b>NE Precoz</b>	N (%)	27 (22,7)	73 (63,5)	100 (42,7)
<b>NE no precoz</b>	N (%)	92 (77,3)	42 (36,5)	134 (57,3)

El número de pacientes que inicio la NE con fórmula infantil fueron tan solo 18 en todo el estudio por lo que sus resultados se analizaron por separado, excluyéndose para los análisis principales que se expondrán a continuación. Sus resultados se pueden ver aparte en el apartado 3: Resultados del grupo de niños alimentado con fórmula.

Tabla 17 Tipo de leche para el inicio de la NE en los dos grupos de estudio

		GRUPO NE PRECOZ N=100	GRUPO NE NO PRECOZ N=134	Total
<b>Leche de inicio</b>	LM N (%)	41 (41)	103 (76,9)	144 (61,5)
	LHD N (%)	52 (52)	20 (14,9)	72 (30,8)
	FI N (%)	7 (7)	11 (8,2)	18 (7,7)

Los grupos de estudio quedaron constituidos por pacientes que iniciaron su alimentación enteral solo con leche humana, bien LM o LHP. Se incluyeron 93 pacientes en el grupo de NE precoz y 123 en el de NE no precoz. Se realizó una prueba estadística entre los dos grupos de estudio para conocer las variables no homogéneas (Tabla 18). Según esto se ajustaron los resultados estadísticamente significativos entre los dos grupos por esas variables no homogéneas (tipo de leche al inicio, edad gestacional, peso al nacimiento y puntuaciones CRIB I y CRIB II) mediante un modelo de regresión logística binaria con un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 18 Variables no homogéneas en los dos grupos de estudio

	GRUPO NE PRECOZ	GRUPO NE NO PRECOZ	Prueba t
	N=93 media ± DS	N=123 media ± DS	
<b>Edad gestacional</b> (semanas)	28,5 ± 2,45	27,82 ± 2,66	<b>0,041</b>
<b>Peso</b> (gramos)	1127,6 ± 255,04	1014,3 ± 298,90	<b>0,004</b>
<b>TIPO DE LECHE DE INICIO</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>
<b>LM</b>	41 (44,1)	103 (83,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>LHP</b>	52 (55,9)	20 (16,3)	
			<b>Prueba t</b>
<b>CRIB I</b> (mediana; rango)	1 [1; 3]	2[1; 6]	<b>&lt;0,001</b>
<b>CRIB II</b> (media ± DS)	7,4 ± 3,2	9,56 ± 3,8	<b>0,001</b>

En el grupo de RNMBP incluidos en el estudio la mayoría fueron prematuros extremos (menos de 29 semanas). No hubo diferencias en la distribución por estratos de edad gestacional entre los grupos de NE precoz y no precoz (Tabla 19).

Se encontraron diferencias en la puntuación CRIB I y II entre ambos grupos de estudio (Tabla 18). La puntuación CRIB I y II fue mayor en el grupo de pacientes que iniciaron la nutrición de forma no precoz.

Tabla 19 Distribución de los pacientes por EG y peso categorizado en los grupos de estudios

EDAD GESTACIONAL	GRUPO NE PRECOZ		GRUPO NE NO PRECOZ		Total N (%)	χ <sup>2</sup>
	N= 93		N=123			
	N	%	N	%		
<b>&lt; 25 semanas</b>	2	2,2	7	5,7	9 (4,2)	0,441
<b>25-28 semanas</b>	50	53,8	71	57,7	121 (56)	
<b>29-32 semanas</b>	36	38,7	38	30,9	74 (34,3)	
<b>≥ 33 semanas</b>	5	5,4	7	5,7	12 (5,6)	
<b>PESO</b>						
<b>≤ 750 g</b>	8	8,6	28	22,8	36 (16,7)	<b>0,028</b>
<b>751-1000 g</b>	30	32,3	38	30,9	68 (31,5)	
<b>1001-1250 g</b>	20	21,5	26	21,1	46 (21,3)	
<b>&gt;1251 g</b>	35	37,6	31	25,2	66 (30,6)	

Atendiendo a la clasificación por peso al nacimiento el grupo mayoritario fue el de niños de menos de 1000 g. En este caso el número de RNMBP de menos de 750 g de peso al nacer fue mayor en el grupo de NE no precoz, mientras que el de mayores de 1250 g fue mayor en el de NE precoz (Tabla 19).

Tabla 20 Características perinatales de los dos grupos de estudio

	NE PRECOZ		NE NO PRECOZ		$\chi^2$	
	N	%	N	%		
<b>Sexo varón N (%)</b>	48	51,6	66	53,7	0,766	
<b>Bajo Peso para EG N (%)</b>	14	15,1	22	17,9	0,580	
<b>Embarazo múltiple N (%)</b>	23	24,7	46	37,4	0,348*	
<b>Corticoterapia prenatal N (%)</b>	Completa	72	77,4	91	74	0,922
	Rápida	6	6,5	8	6,5	
	Incompleta	10	10,8	15	12,2	
	NO	5	5,4	9	7,3	

\* valor de p para modelo de regresión logística ajustado por edad gestacional, peso, tipo de leche y puntuaciones CRIB

Los dos grupos de estudio fueron similares en cuanto a sexo, porcentaje de niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional y administración de corticoterapia prenatal. Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de embarazos múltiples, mayoritarios en el grupo de NE no precoz, pero esa diferencia perdió valor estadístico al ajustar esa variable por peso, edad gestacional y CRIB (Tabla 20).

Ya que el peso y la edad gestacional son parámetros de mucho peso en el cálculo del CRIB I y II a los que se suman otros ítems de gravedad clínica al ingreso, para eliminar esta variable como posible factor de confusión en los resultados entre ambos grupos se incluyó en el ajuste de regresión logística binaria para el análisis de los resultados.

## 2.1 Análisis nutricional

Para comentar las diferencias entre grupos nos referiremos al grupo que inició su NE enteral de forma precoz como grupo 1 y el grupo de NE no precoz o tardía como grupo 2.

Las principales variables nutricionales entre los dos grupos de estudio se muestran en la Tabla 21. El grupo 1 inicio la alimentación entre las 2 y 24 horas de vida, con una mediana de 14 horas postnatales. En el grupo 2 el inicio de la alimentación estuvo entre las 26 y 335 horas de vida, con una mediana de 51. En este grupo 2 se incluyó un paciente trasladado a las 43 horas de vida a nuestro centro y que comenzó la alimentación a las 72 horas de vida.

La LHP fue usada para iniciar la nutrición en la mayoría de los pacientes del grupo 1, mientras que el grupo 2, con el retraso en el inicio de la nutrición solo se precisó utilizar LHP en un 16,3 % de los pacientes ya que la mayoría de los pacientes disponían de LM para iniciar su alimentación.

En los dos grupos se inició la nutrición enteral mayoritariamente de forma trófica, es decir con un volumen entre 15-25 ml/kg/día (Tabla 21). En el grupo 1 el volumen de inicio medio fue mayor que en el grupo 2, pero al ajustar los valores por el tipo de leche, peso, EG y CRIB, la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa (Tabla 22). En el grupo 1 el rango de inicio estuvo entre los 5 y 32 ml/kg/día. El 25% de los niños empezaron con 10 ml/kg/día, los pacientes de menor peso. Solo 2 pacientes recibieron en torno a 30 ml/kg/día, los pacientes con peso más próximo a los 1500 g. En el grupo 2 el rango estuvo entre 3 y 26 ml/kg/día de modo que ningún paciente superó el volumen denominado trófico.

En el grupo 1 se avanzó la nutrición de forma más rápida (Tabla 21). Se consideró conseguida la NE completa cuando se retiraron los aportes de nutrición parenteral. Esto sucedió al llegar a un volumen similar de nutrición enteral en ambos grupos. La consecución de la NE completa fue más

rápida en el grupo 1. La NTP se retiró en la mitad de los pacientes del grupo 1 a los 6 días de vida [5; 9] Consecuentemente la retirada del catéter venoso central también fue significativamente más rápida en este grupo 1 ( $p < 0,001$ ). La mediana de días de duración del catéter central 6 [5; 9] tuvo los mismos valores que los días de duración de NTP.

Tabla 21 Variables nutricionales en ambos grupos

	GRUPO NE PRECOZ N=93		GRUPO NE NO PRECOZ N=123		p Valor
	N	(*)	N	(*)	
<b>Momento inicio NE</b> (horas vida)	93	14 [9;21]	123	51 [41;72]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Volumen de inicio NE</b> (ml/kg/día)	92	14,55 ± 5,6	116	12,66 ± 4,7	<b>0,011</b>
<b>Consecución NE completa</b> (N, %)	91	97,8%	106	86,2%	<b>0,003</b>
<b>Volumen NE completa</b> (ml/Kg/día)	90	119,51 ± 15,82	99	122,78 ± 15,69	0,155
<b>Progresión NE</b> (ml/Kg/día)	88	19,79 ± 7,13	99	11,45 ± 4,56	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nutrición parenteral</b> (días totales)	91	6 [5; 9]	123	11 [8; 15]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Catéter central</b> (días totales)	92	6 [5; 9]	123	11 [9; 15]	<b>&lt;0,001</b>

(\*) Valores expresado en mediana y rango intercuartílico [Q1; Q3] para las variables cuantitativas con distribución asimétrica, en media ± y desviación estándar para las variables cuantitativas simétricas y en frecuencia absoluta (%) para las variables cualitativas.

Tabla 22 Resultados de las variables nutricionales tras regresión logística ajustada por peso, EG, tipo de leche y puntuaciones CRIB I y II

	GRUPO NE PRECOZ N=93	GRUPO NE NO PRECOZ N=123	OR ajustado (95% CI)	p Valor
<b>Volumen de inicio NE</b> (ml/kg/día)	14,55 ± 5,6	12,66 ± 4,7	-0,866 (-2,49-0,75)	0,296
<b>Consecución NE completa</b> (%)	97,8%	86,2%	-1,185 (0,057-1,638)	0,166
<b>Progresión NE</b> (ml/Kg/día)	19,79 ± 7,13	11,45±4,56	-5,915 (-7,71; -4,11)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nutrición parenteral</b> (días totales)	6 [5; 9]	11 [8; 15]	4,84 (1,09-8,59)	<b>0,012</b>
<b>Catéter central</b> (días totales)	6 [5; 9]	11 [9; 15]	4,592 (1,21-7,97)	<b>0,008</b>

Según estos resultados expuestos la tolerancia digestiva no fue peor en el grupo 1 que en el 2. Ambos grupos consiguieron llegar a un porcentaje similar de pacientes con nutrición enteral completa, sin diferencias significativas en el análisis ajustado por tipo de leche, EG, peso y puntuación CRIB (Tabla 22)

Figura 10 Progresión de la NE en los dos grupos

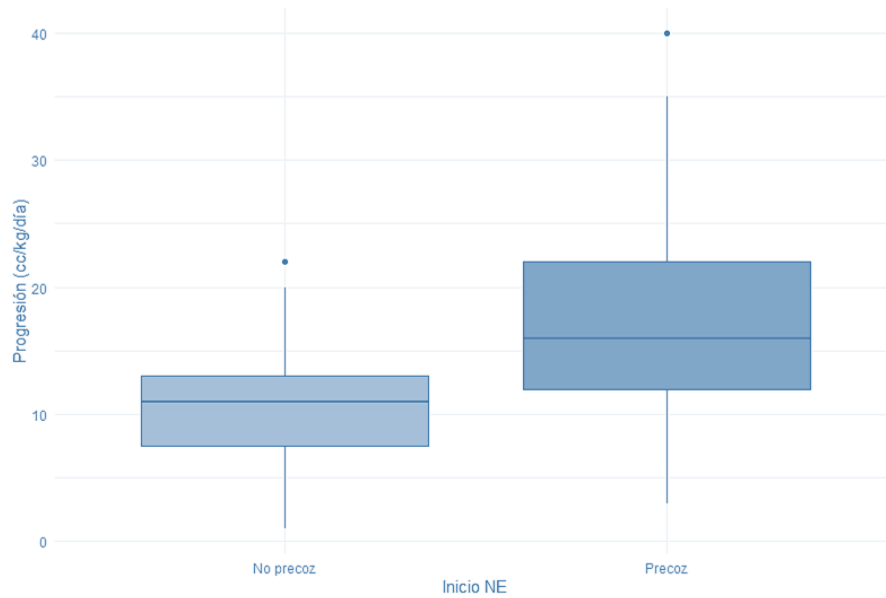
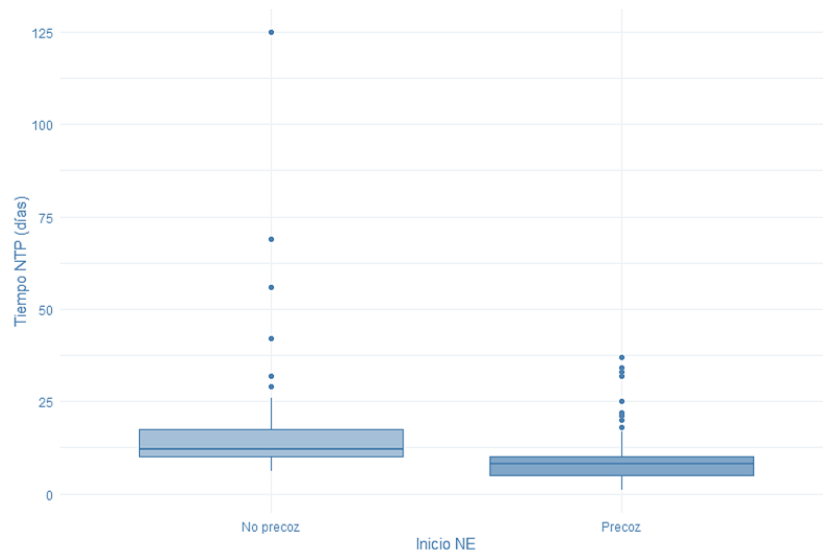


Figura 11 Duración de la NTP en cada grupo de estudio



Al analizar la relación entre el momento de inicio de la nutrición enteral con la duración de la NTP mediante regresión logística se encontró un OR 0,099 con IC 95% (0,069; 0,129). Por cada hora de demora en empezar la nutrición se aumentaba en 0,099 los días de NTP.

La leche de madre fue el tipo de leche más recibida durante la hospitalización en ambos grupos (Tabla 23). Más pacientes del grupo 1 recibieron LHP, no solo para iniciar su nutrición, sino para completar su alimentación durante el resto de la hospitalización ( $p < 0,001$ ). El mayor uso de LHP fue ocasionado por la menor disponibilidad de LM en esos pacientes puesto que la LHP se administró siempre como alternativa a la LM. Después las primeras semanas de vida, termina el periodo de indicación de LHP para los RNMBP y a partir de ahí la alternativa a la LM pasa a ser la fórmula infantil de prematuros. El número de pacientes que tomó FI en ambos grupos fue similar. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la cantidad de leche ni de fortificante recibidos.

Tabla 23 Tipo de alimentación enteral recibida en los dos grupos de estudio

			GRUPO NE PRECOZ	GRUPO NE NO PRECOZ	P Valor
<b>Tipo de leche recibida</b>	LM	N (%)	88 (94,6)	119 (97,5)	0,296
	LHD	N (%)	66 (71)	37 (30,1)	<b>0,023</b>
	FI	N (%)	38 (40,9)	58 (47,5)	0,329
<b>Cantidad (días)</b>	LM	M [Q1; Q3]	31,50 [18,2; 55,7]	32 [14; 63]	0,908
	LHP	M [Q1; Q3]	14 [2; 30,25]	15 [2,5; 29,5]	0,815
	FI	M [Q1; Q3]	20,5 [9,5; 40,25]	22 [9,5; 41,5]	0,619
<b>Fortificante (días)</b>		M [Q1; Q3]	29,5 [22; 44,5]	28 [15; 63,5]	0,984

Los aportes de nutrientes aportados en la NTP no mostraron diferencias al comparar los dos grupos de estudio (Tabla 24). Los aportes medios iniciales de proteínas, glucosa y lípidos fueron similares en los dos grupos a diferencia de lo que ocurría al comparar los dos periodos del estudio (Tabla 11). El aporte calórico medio inicial fue por tanto similar también en ambos grupos alrededor de las 45 Kcal/kg/día.

La progresión en los aportes de macronutrientes en la NTP fue parecida en los dos grupos (Tabla 24). Los aportes medios máximos de proteínas fueron de 3,5 g/kg/día y de lípidos 2,8 g/kg/día. Los aportes medios de glucosa fueron más elevados en el grupo 2 debido a que el rango de aportes fue también mayor en este grupo, 5-14 mg/kg/min, frente a 4-12 mg/kg/min. El valor extremo de 14 mg/kg/min fue alcanzado por un paciente con hipoglucemia severa. Ese mayor aporte de glucosa motiva que los aportes calóricos medios máximos fueran también algo mayores en el grupo 2.

Tabla 24 Comparación de macronutrientes en NTP en ambos grupos

	GRUPO NE PRECOZ		GRUPO NE NO PRECOZ		p Valor
	N	$\bar{X}$	N	$\bar{X}$	
<b>Proteínas 1º día</b> (g/kg/día)	91	3 [3;3,5]	120	3 [3;3,5]	0,980
<b>Glucosa 1º día</b> (mg/kg/min)	92	5,12 ± 0,78	120	5,08 ± 1,06	0,808
<b>Lípidos 1º día</b> (g/kg/día)	88	1 [1;2]	116	1 [1;2]	0,357
<b>Aporte calórico 1º día</b> (Kcal/kg/día)	92	44,86 ± 7,09	120	44,84 ± 7,88	0,985
<b>Aporte máximo proteínas</b> (g/Kg/día)	91	3,51 ± 0,18	123	3,50 ± 0,19	0,776
<b>Aporte máximo glucosa</b> (mg/kg/min)	92	8,12 ± 1,86	123	9,06 ± 2,07	<b>0,002*</b>
<b>Aporte máximo lípidos</b> (g/Kg/día)	91	2,79 ± 0,44	123	2,84 ± 0,42	0,417
<b>Aporte calórico máximo</b> (Kcal/kg/día)	92	71,28 ± 11,07	123	75,89 ± 9,80	<b>&lt;0,001*</b>

\* valor de p para modelo de regresión logística ajustado por edad gestacional, peso, tipo de leche y CRIB

Para valorar el estado nutricional de los RNMBP, en nuestra Unidad se realiza un primer control analítico con parámetros nutricionales entre las tres y cuatro semanas de vida. Se valoran los datos relacionados con el metabolismo proteico (urea, creatinina, proteínas totales prealbúmina) del metabolismo fosfocálcico (cálcio, fósforo y magnesio sérico, fosfatasa alcalina) función hepática (enzimas hepáticas ALT, AST y bilirrubinemia) y niveles de hemoglobina sanguínea. Al tratarse de un estudio observacional, en alguno de estos parámetros el tamaño muestral fue pequeño por pérdida de datos, como en el caso de los valores de prealbúmina.

No se encontraron diferencias en la mayoría de los parámetros nutricionales de los dos grupos de estudio (Tabla 25). Los valores de dos de las enzimas hepáticas (ALT y AST) fueron significativamente más elevados en el grupo 2 en probable relación con la mayor duración en el tiempo del uso de la NTP en ese grupo de pacientes. Esta discreta elevación de enzimas hepáticas en el grupo 2 no se acompaña de elevación de otros valores de colestasis como la bilirrubina total.

Tabla 25 Comparación de los valores analíticos entre los dos grupos

	GRUPO PRECOZ		GRUPO NO PRECOZ		p Valor
	N	$\bar{X}$	N	$\bar{X}$	
<b>Urea</b> (mg/dL)	78	17,50 [11; 24]	98	16 [10; 26]	0,816
<b>Creatinina</b> (mg/dL)	79	0,38 [0,3; 0,5]	98	0,39 [0,3; 0,5]	0,371
<b>Proteínas totales</b> (g/dL)	63	4,7 ± 0,5	69	4,7 ± 0,6	0,483
<b>Prealbúmina</b> (g/dL)	35	10,8 ± 2,6	14	12,3 ± 2,7	0,084
<b>Fosfatasa alcalina</b> (U/L)	59	439 [333; 513]	66	440 [328; 636]	0,427
<b>Calcio sérico</b> (mg/dl)	75	10 ± 0,7	90	9,8 ± 10,67	0,111
<b>Fosforo sérico</b> (mg/dL)	73	6,12 ± 1,20	87	5,63 ± 1,29	0,258
<b>Magnesio sérico</b> (mg/dL)	54	2,08 ± 0,21	63	2,01 ± 0,22	0,062
<b>Alanino aminotransferasa ALT</b> (U/L)	71	25 [22; 29]	91	29 [22; 36]	<b>0,024</b>
<b>Aspartato aminotransferasa AST</b> (U/L)	71	11 [9; 14]	93	13 [10; 17]	<b>0,027</b>
<b>GGT</b> (U/L)	53	95 [67; 140]	67	81 [48; 132]	0,194
<b>Bilirrubina total</b> (mg/dl)	69	2,4 [1,3; 4,3]	89	2,1 [1; 3,8]	0,158
<b>Hemoglobina</b> (g/dL)	76	10,8 ± 2,2	98	11,29 ± 9,2	0,668

## 2.2 Resultados de crecimiento

Se analizó el crecimiento somático entre los dos grupos de estudio a las cuatro semanas de vida y a las 36 semanas de EG. Para ello se evaluaron las diferencias relativas de peso, talla y perímetro craneal (PC) entre los dos grupos de estudio a esas edades (Tabla 26). No se encontraron diferencias entre el grupo de nutrición precoz y no precoz en ninguna de las tres variables antropométricas, ni a las 4 semanas ni a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM), por lo que parece que la diferente estrategia nutricional no afectó al crecimiento de los pacientes.

En ambos grupos los pacientes a las 4 semanas de vida aumentaron de media un 33% su peso, un 7% su talla y 10 % su PC (Tabla 26). A las 36 semanas los pacientes del grupo 2 duplicaron su peso al nacimiento y los del grupo 1 lo aumentaron un 90%, la talla aumentó en ambos grupos un 17% y el PC un 21-24%.

Tabla 26 Comparación del incremento relativo de las variables antropométricas en los dos grupos de estudio

DIFERENCIA RELATIVA VARIABLES CRECIMIENTO		GRUPO NE PRECOZ		GRUPO NE NO PRECOZ		Prueba t
		N	Media ± DS	N	Media ± DS	
PESO	4 semanas	77	0,330 ± 0,128	91	0,335 ± 0,161	0,918
	36 semanas	64	0,906 ± 0,496	78	1,019 ± 0,624	0,242
TALLA	4 semanas	75	0,079 ± 0,046	77	0,074 ± 0,048	0,494
	36 semanas	58	0,174 ± 0,096	65	0,179 ± 0,092	0,780
PC	4 semanas	76	0,099 ± 0,051	80	0,100 ± 0,049	0,891
	36 semanas	59	0,212 ± 0,110	69	0,240 ± 0,105	0,139

Cabe destacar las pérdidas de pacientes en todos los subgrupos. Esas pérdidas de datos están motivadas por ausencia del registro de algunos datos antropométricos en las historias clínicas de los pacientes y por los traslados de pacientes a otros hospitales. Con el traslado del paciente a otro hospital, es el hospital receptor el encargado de introducir los datos antropométricos a las 36 semanas en la base nacional SEN 1500 y el único centro con acceso a esos datos. Por este motivo muchos de los datos antropométricos de pacientes trasladados a otros centros no pudieron ser incluidos en nuestro estudio.

Figura 12 Evolución del peso en los dos grupos de estudio

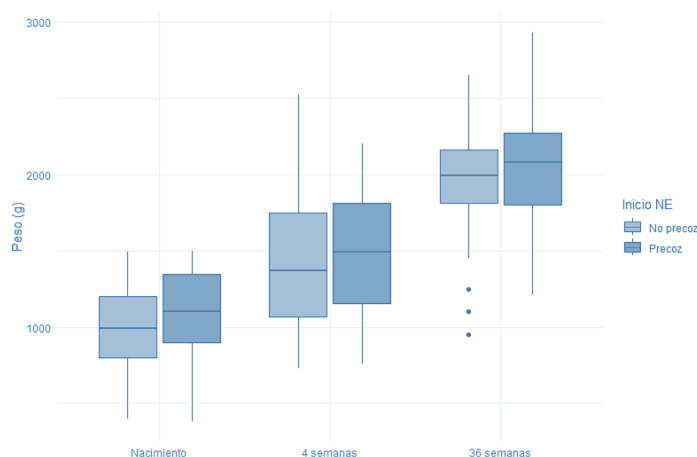


Figura 13 Evolución talla en los dos grupos de estudio

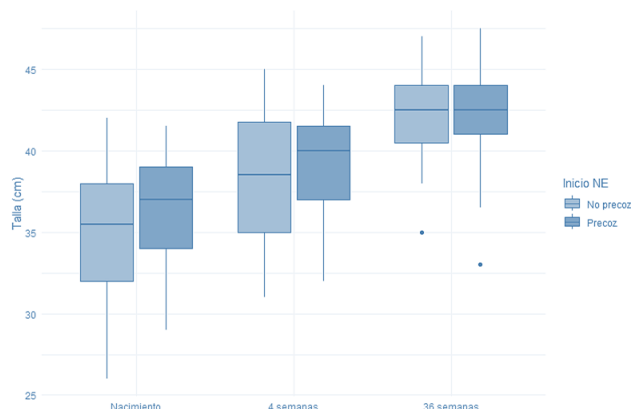
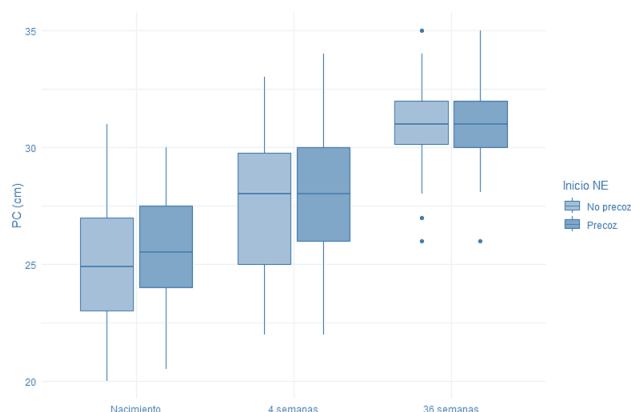


Figura 14 Evolución PC en los dos grupos de estudio



Para evaluar si había diferencias en crecimiento postnatal en el grupo de niños extremadamente prematuros, se dividió a los pacientes en menores y mayores de 28 semanas de EG. La mayoría de los pacientes de la muestra eran menores de 28 semanas.

No se observaron diferencias en el crecimiento entre los RNPT menores de 28 semanas de EG que comenzaron su NE de forma precoz y los que lo hicieron de forma tardía (Tabla 27). Los incrementos medios de peso, talla y PC fueron similares en los dos grupos tanto a las 4 semanas de vida como a las 36 semanas de EPM.

Tabla 27 Variables antropométricas en menores de 28 semanas de EG en los dos grupos de estudio

CRECIMIENTO RNPT < 28 SEMANAS EG	GRUPO NE PRECOZ		GRUPO NE NO PRECOZ		Prueba t	
	N	Media ± DS	N	Media ± DS		
PESO	4 semanas	45	0,317 ± 0,134	54	0,320 ± 0,167	0,923
	36 semanas	35	1,243 ± 0,352	47	1,383 ± 0,521	0,151
TALLA	4 semanas	45	0,077± 0,051	44	0,072 ± 0,059	0,677
	36 semanas	31	0,239 ± 0,071	36	0,241 ± 0,074	0,935
PC	4 semanas	46	0,096 ± 0,056	48	0,099 ± 0,050	0,776
	36 semanas	33	0,272 ± 0,095	41	0,307 ± 0,068	0,072

Tampoco se encontraron diferencias en el crecimiento de los RNPT mayores de 28 semanas en ninguno de los tres parámetros antropométricos (Tabla 28).

Tabla 28 Variables antropométricas en mayores de 28 semanas de EG en los dos grupos de estudio

CRECIMIENTO RNPT > 28 SEMANAS EG	GRUPO NE PRECOZ		GRUPO NE NO PRECOZ		Prueba t	
	N	Media ± DS	N	Media ± DS		
PESO	4 semanas	32	0,355 ± 0,116	37	0,357 ± 0,151	0,946
	36 semanas	29	0,498 ± 0,297	31	0,465 ± 0,241	0,640
TALLA	4 semanas	30	0,081 ± 0,036	33	0,075 ± 0,028	0,471
	36 semanas	27	0,099 ± 0,058	29	0,102 ± 0,038	0,833
PC	4 semanas	30	0,104 ± 0,041	32	0,102 ± 0,048	0,846
	36 semanas	26	0,135 ± 0,075	28	0,143 ± 0,066	0,705

Tomando como referencia el peso a las 36 semanas en los pacientes en los que se pudo hacer seguimiento hasta esa edad, se observó que el porcentaje de pacientes con un peso inferior al percentil 10, o lo que es lo mismo, que presentan bajo peso para esa edad gestacional (BPEG) es elevado en los dos grupos (Tabla 29). Más de la mitad de los pacientes del estudio presentan bajo peso a las 36 semanas de EPM poniendo de manifiesto el retraso del crecimiento posnatal que sufren los RNMBP. Si bien, no se evidencian diferencias entre los dos grupos nutricionales.

Tabla 29 Comparación de niños con bajo peso en ambos grupos

	GRUPO NE PRECOZ		GRUPO NE NO PRECOZ		$\chi^2$
	N total	N (%)	N total	N (%)	
<b>BPEG nacimiento</b>	93	14 (15,1)	123	22 (17,9)	0,580
<b>BPEG 36 semanas</b>	64	37 (57,8)	78	54 (69,2)	0,158

### 2.3 Resultados de morbi-mortalidad

Al analizar la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC), hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía de la prematuridad (ROP) o displasia broncopulmonar (DBP) no se encontraron diferencias entre los dos grupos de estudios (Tabla 30). Si bien el tipo de alimentación, especialmente la alimentación con leche materna puede tener un efecto positivo en la incidencia de algunas de estas patologías, el momento de inicio de la nutrición enteral no influyó en el desarrollo de estas patologías.

Tres pacientes del grupo de NE precoz desarrollaron NEC  $\geq$  estadio 2 frente a los 9 del grupo de NE no precoz. Al analizar el momento en el que se produjo la NEC en ambos grupos, resultó que los cuadros de NEC que se produjeron en el grupo de pacientes que iniciaron su NE de forma no precoz fueron más tempranos en el tiempo, situándose la mediana en los primeros 12 días de vida (12 [8,5; 23]) De los 3 pacientes que desarrollaron NEC en el grupo de NE precoz, dos lo hicieron a los 43, y 21 días de vida respectivamente, tras llevar varios días con NE completa y el último paciente desarrolló la

NEC a los 16 días de vida en el contexto de un cuadro séptico dos días después de conseguir la nutrición enteral exclusiva.

Cuando hablamos de sepsis en este estudio, hablamos de sepsis nosocomial, ya que todos los episodios fueron diagnosticados a partir del tercer día de vida (rango entre 3-71 días de vida). Solo un paciente del estudio fue diagnosticado de sepsis vertical el primer día de vida y por ello se decidió no incluirlo para el análisis en el grupo de sepsis.

Se diferenciaron entre episodios de sepsis y episodios de sepsis asociada a catéter. Al analizar ambos cuadros en los dos grupos de estudio, se encontraron diferencias, siendo los dos más frecuentes en los pacientes pertenecientes al grupo de NE no precoz. Al ajustar el análisis por edad gestacional, peso, tipo de leche y CRIB solo se mantuvo la diferencia significativa en los episodios de sepsis que continuaron siendo más frecuentes en el grupo de NE no precoz (Tabla 31).

A pesar de que el número de días de permanencia de catéter venoso central fue significativamente menor en el grupo de pacientes que comenzaron su NE de forma precoz, esto no se vio reflejado en una disminución significativa del número de episodios de sepsis asociada a catéter en este grupo. A parte de la duración de uso del catéter central es probable que hay otras variables implicadas en la aparición de sepsis asociada a catéter como el peso y la edad gestacional (Tabla 31). En el grupo de NE precoz la mediana de duración del catéter venoso central fue de 6 días [5; 9] y la mediana de aparición de los episodios de sepsis asociada a catéter fue de 8 días [6; 10]. En el grupo de NE no precoz los tiempos se alargan, la mediana de días de uso de catéter fue de 11 días [9; 15] y la de aparición de sepsis asociada fue 10 [8; 12].

Tabla 30 Morbilidades en los dos grupos de estudio

	GRUPO NE PRECOZ N=93	GRUPO NE NO PRECOZ N=123	$\chi^2$
NEC N (%)	3 (3,2)	9 (7,3)	0,194
Sepsis N (%)	7 (7,5)	31 (25,2)	<b>0,001</b>
Sepsis asociada a catéter N (%)	16 (17,2)	43 (35)	<b>0,004</b>
HIV N (%)	20 (22)	30 (24,6)	0,656
ROP N (%)	10 (12,3)	19 (20,7)	0,144
DBP N (%)	27 (32,5)	31 (32,6)	0,989

Tabla 31 Resultados sepsis y sepsis asociada a catéter tras regresión logística ajustando por peso, EG, tipo de leche y CRIB

	GRUPO NE PRECOZ N=93	GRUPO NE NO PRECOZ N=123	OR ajustado (95% CI)	P Valor
Sepsis N (%)	7 (7,5)	32 (26)	2,94 (1,039-8,323)	<b>0,042</b>
Sepsis asociada a catéter N (%)	16(17,2)	43 (35)	1,42 (0,609-3,349)	0,413

OR con intervalo de confianza del 95% y valor de p para modelo de regresión logística ajustados por edad gestacional, peso y CRIB I y II

El momento de aparición de los episodios de NEC, sepsis y sepsis asociada a catéter se muestra en la Tabla 32. La NEC se desarrolla de forma más temprana en los pacientes que iniciaron su NE de forma no precoz, en los primeros 12 días de vida. Los tres pacientes del grupo de NE precoz que tuvieron un episodio de NEC lo hicieron más tardíamente a los 16, 21 y 43 días de vida.

Tabla 32 Momento de aparición de los episodios de NEC, sepsis y sepsis asociada a catéter en ambos grupos

	GRUPO NE PRECOZ Mediana [Q1; Q3]	GRUPO NE NO PRECOZ Mediana [Q1; Q3]
<b>Episodio NEC</b> (días postnatales)	21 [16; *]	12 [8,5; 23]
<b>Episodio sepsis</b> (días postnatales)	16 [9; 43]	13 [8,7; 27]
<b>Episodio sepsis asociada a catéter</b> (días postnatales)	8 [6; 10]	10 [8; 12]

(\*) valor no computable. Los valores de los tres pacientes son 16, 21 y 43 días postnatales

Dadas las diferencias encontradas en la incidencia de sepsis entre los dos grupos de estudio se analizó por separado la relación entre el momento de inicio de la nutrición enteral en horas y la aparición de sepsis ( $p < 0,001$ ) mediante una regresión logística ajustada por peso y puntuaciones CRIB. Se encontró un OR 1,01 con IC 95% (1,002; 1,018). Por cada hora de demora en el inicio de la nutrición enteral aumentaba un 1% el riesgo de sepsis. La misma regresión realizada entre las horas de inicio de la NE y la sepsis asociada a catéter no encontró relación entre ambas ( $p 0,676$ ).

Al analizar las variables en el momento del alta hospitalaria como son el motivo de alta, la edad postmenstrual o la duración total de la estancia hospitalaria, no se encontraron diferencias entre los dos grupos (Tabla 33). En el grupo de NE precoz el rango de días de ingreso estuvo entre 1 y 168 días, pero en el grupo de NE no precoz el rango se extendió entre 1 y 268 días. Esto se debe a que un paciente de este grupo precisó prolongar su estancia en la unidad bastante más tiempo del habitual por complicaciones de su enfermedad pulmonar crónica.

Tabla 33 Comparación de las variables al alta hospitalaria entre los dos grupos

	GRUPO NE PRECOZ N=93	GRUPO NE NO PRECOZ N=123	P Valor	
<b>Motivo de alta</b> <b>n (%)</b>	Fin de cuidados	46 (49,5)	66 (53,7)	0,083
	Traslado a hospital de referencia	24 (25,8)	20 (16,3)	
	Alta precoz domiciliaria	16(17,2)	15 (12,2)	
	Exitus	7(7,5)	20 (16,3)	
	Traslado a Unidad de Pediatría	0	2 (1,6)	(*)
<b>Edad postmenstrual al alta</b> Semanas ( $\bar{X} \pm DS$ )	35,40 $\pm$ 3,89	36,05 $\pm$ 5,84	0,328	
<b>Días de estancia hospitalaria</b> M [Q1; Q3]	43 [29,50; 63,50]	46 [26; 82]	0,308	

(\*) Se excluyeron esos 2 niños para el análisis estadístico

Al analizar las causas de mortalidad entre ambos grupos se observó una mayor mortalidad en el grupo de nutrición no precoz (16,3% vs 7,5%), aunque por el escaso tamaño muestral no se pudo

demostrar asociación entre las variables (Tabla 34). La principal causa de mortalidad entre los RNMBP del estudio fueron los procesos infecciosos seguidos de las complicaciones respiratorias. La mortalidad total fue mayor en el grupo de NE no precoz (p 0,055) y lo fue casi a expensas de un aumento sobre todo de niños fallecidos por procesos infecciosos. Como se expuso con anterioridad, dado que en el grupo de NE precoz se redujo significativamente la incidencia de sepsis es esperable también una disminución de la mortalidad por esa causa en ese grupo, aunque no se pudo demostrar estadísticamente.

Tabla 34 Comparación causas de mortalidad entre los dos grupos de estudio

		GRUPO NE PRECOZ N= 93	GRUPO NE NO PRECOZ N= 123	Total
<b>CAUSA EXITUS</b> n (%)	Respiratoria	3 (42,9)	7 (35)	10 (37)
	Infecciosa	3 (42,9)	10 (50)	13 (48)
	Digestiva	1 (14,3)	1 (5)	2 (7,4)
	Neurológica	0 (0,0)	2 (10)	2(7,4)
<b>Total n (% N)</b>		7 (7,5)	20 (16,3)	27 (12,5)

## 2.4 Resultados de neurodesarrollo

Como ya expuso anteriormente la Escala Bayley- III (BSID-III) se realizó sobre todo en el primer periodo de estudio, por lo que los niños a los que se les realizó pertenecen en su mayoría al grupo de nutrición no precoz. La prueba CAT/CLAMS, en cambio, se realizó mayoritariamente en los últimos años del estudio donde se priorizó la estrategia nutricional agresiva y precoz, por lo que en esta prueba la mayoría en los niños pertenecen al grupo de NE precoz (p 0,042). El tamaño muestral de ambas pruebas fue pequeño, aunque similar.

La edad de realización de BSID-III fue a los 24 meses de edad corregida. La prueba de CAT/CLAMS en cambio se realizó en un rango de edad amplio entre los 12 y 30 meses de edad corregida. La media de edad de realización en el grupo de NE precoz fue mayor, que en el grupo de NE no precoz. Al ajustar la edad de realización del CAT/CLAMS por la edad gestacional y peso se perdió la significación estadística (p 0,068).

Tabla 35 Pruebas de neurodesarrollo realizadas en ambos grupos

		GRUPO NE PRECOZ	GRUPO NE NO PRECOZ	Total	$\chi^2$
<b>BAYLEY</b> n (%)	Realizado	11 (11,8)	26 (21,1)	37 (17,1)	0,072
	NO realizado	82 (88,2)	197 (78,9)	179 (82,9)	
<b>CAT/CLAMS</b> n (%)	Realizado	22 (23,7)	16 (13)	38 (17,6)	<b>0,042</b>
	NO realizado	71 (76,3)	107 (87)	178 (82,4)	

Los resultados en las puntuaciones de las dos pruebas de neurodesarrollo no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos nutricionales (Tabla 36). Las puntuaciones medias más altas tanto en BSID-III como CAT/CLAMS se obtuvieron a nivel cognitivo y visomotor respectivamente, siendo menores las puntuaciones en ambas pruebas en el área del lenguaje.

Tabla 36 Puntuaciones de las pruebas de neurodesarrollo realizados en los dos grupos

			GRUPO NE PRECOZ	GRUPO NE NO PRECOZ	U Mann- Whitney
<b>BAYLEY</b>	Cognitivo	$\bar{X} \pm DS$	95,91 $\pm$ 10,91	98,46 $\pm$ 17,01	0,933
		M [Q1; Q3]	100 [90; 105]	95 [90; 105]	
	Motor	$\bar{X} \pm DS$	92,36 $\pm$ 7,01	90,12 $\pm$ 13,93	0,605
		M [Q1; Q3]	94 [85; 97]	91 [82; 100]	
	Lenguaje	$\bar{X} \pm DS$	84,64 $\pm$ 9,67	86,62 $\pm$ 12,82	0,616
		M [Q1; Q3]	86 [77; 91]	86 [79; 91,75]	
<b>CAT/ CLAMS</b>	CAT Visomotor	$\bar{X} \pm DS$	95,59 $\pm$ 13,11	95,25 $\pm$ 12,25	0,952
		M [Q1; Q3]	98,5 [90; 103]	100 [83,5; 101,5]	
	CLAMS Lenguaje	$\bar{X} \pm DS$	87,68 $\pm$ 16,65	84,37 $\pm$ 19,51	0,732
		M [Q1; Q3]	89 [75,2; 100]	91,5 [68,7; 100]	

Datos mostrados en media  $\pm$  desviación estándar ( $\bar{X} \pm DS$ ) y mediana y rango intercuartílico M [Q1; Q3]

Debido al pequeño tamaño muestral las puntuaciones medias se han podido ver afectadas por los valores extremos, en concreto en el grupo de NE no precoz se dieron los valores más bajos y elevados en las tres áreas. El rango de puntuación mínima y máxima en este grupo en el área cognitiva fue entre 55 y 145, en el área motora de entre 46-121 en el área del lenguaje entre 50-112. Las tres puntuaciones mínimas en este grupo de NE no precoz (55, 46 y 50 respectivamente) corresponden a un prematuro extremo de 27 semanas de EG y 700 g de PN diagnosticado de sepsis asociada a catéter y sepsis tardía, displasia broncopulmonar severa y retinopatía grado III.

Los resultados del BSID-III por rango de puntuaciones en los dos grupos se describen en la Tabla 37, sin poderse hacer análisis estadístico de estos datos por tamaño insuficiente. En el grupo de NE precoz se observa que casi todos los pacientes (90,9 %) se encuentran entre 85-115 puntos en la escala cognitiva y motora, esto es presentan puntuaciones en la media  $\pm$  una desviación estándar, lo cual está considerado el rango de la normalidad. Solo hay un paciente con retraso moderado (84-71 puntos) en la escala motora y retraso grave (< 70 puntos) en la escala cognitiva y del lenguaje. Fue un prematuro extremo de 25 semanas y 990 g de peso al nacimiento diagnosticado de una sepsis asociada a catéter, HIV grado II, DBP leve y ROP grado III. En el área del lenguaje el porcentaje de niños que se encuentran en el rango de la normalidad, aunque mayoritario también (54,5 %), es menor que en las otras dos áreas, quedando un 36,4 % de los niños en el rango inferior a la normalidad para su edad.

En el grupo de NE no precoz el tamaño muestral es mayor y los resultados se reparten más entre los distintos rangos de puntuaciones. Hay tres pacientes con puntuaciones superiores a su rango de normalidad en el área cognitiva y uno en el área motora. La mayoría de los pacientes se encuentran en el rango de la normalidad en las tres áreas, siendo el área del lenguaje el que presenta también mayor porcentaje de niños en rango inferior de la normalidad respecto a las otras dos áreas.

Tabla 37 Resultados categorizados de la puntuación en la Escala Bayley III en los dos grupos de estudio

PUNTUACIÓN BAYLEY III	GRUPO NE PRECOZ			GRUPO NE NO PRECOZ		
	Cognitivo N (%)	Motor N (%)	Lenguaje N (%)	Cognitivo N (%)	Motor N (%)	Lenguaje N (%)
≤ 70	1 (9,1)	0 (0)	1 (9,1)	1 (3,8)	2 (7,7)	1 (3,8)
71-84	0 (0)	1 (9,1)	4 (36,4)	0 (0)	5 (19,2)	11 (42,3)
85-114	10 (90,9)	10 (90,9)	6 (54,5)	22 (84,6)	18 (69,2)	14 (53,8)
≥ 115	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11,5)	1 (3,8)	0 (0)
<b>N TOTAL</b>		11			26	

En el caso del CAT/CLAMS el tamaño muestral es más similar entre los dos grupos (Tabla 38). El 81,8 % de los pacientes del grupo de NE precoz se encuentran en el rango de la normalidad, con una puntuación CAT/CLAMS entre 85 y 115, presentando un 4,5% retraso leve y un 13,6 % de los pacientes retraso severo (puntuación ≤ 70). En el caso del grupo NE no precoz el 75% de los pacientes tiene un desarrollo normal y el 25% restante se divide a la mitad entre pacientes con retraso leve y retraso severo. En la evaluación por áreas, al igual que sucedía en el BSID-III, es en el área del lenguaje (CLAMS) donde hay más pacientes con puntuación menor de 70 indicando retraso grave en esa área en los dos grupos.

Tabla 38 Resultados categorizados de la puntuación CAT/CLAMS en los dos grupos de estudio

PUNTUACIÓN CAT/CLAMS	GRUPO NE PRECOZ			GRUPO NE NO PRECOZ		
	Visomotor n (%)	Lenguaje n (%)	CAT/CLAMS n (%)	Visomotor n (%)	Lenguaje n (%)	CAT/CLAMS n (%)
≤ 70	2 (9,1)	4 (18,2)	3 (13,6)	0 (0)	4 (25)	2 (12,5)
71-84	1 (4,5)	3 (13,6)	1 (4,5)	4 (25)	2 (12,5)	2 (12,5)
85-114	18 (81,8)	15 (68,2)	18 (81,8)	11 (68,8)	10 (62,5)	12 (75)
≥ 115	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1(6,3)	0 (0)	0(0)
<b>N TOTAL</b>		22			16	



### 3. RESULTADOS DEL GRUPO DE NIÑOS ALIMENTADO CON FÓRMULA INFANTIL

Los resultados de los pacientes que iniciaron su alimentación con fórmula infantil de prematuro se describen a continuación. Se dividió a los pacientes según las horas de inicio de su NE también en grupo de inicio precoz, antes de las 24 horas de vida, y grupo no precoz pasadas las 24 horas de vida. Por su reducido número no se pudo realizar análisis estadístico de las distintas variables.

Solo 18 pacientes del estudio comenzaron su alimentación con fórmula para prematuro (FI). Estos pacientes deberían pertenecer exclusivamente al primer periodo del estudio, antes de la disponibilidad de leche humana pasteurizada en la unidad. Pero por error en la prescripción médica se incluyeron dos pacientes del segundo periodo con 1490 g de peso en los cuales debía haberse prescrito LHP para iniciar su alimentación.

La cautela se impone a la hora de iniciar la alimentación con fórmula de inicio en los prematuros más inmaduros. Dentro de este grupo de pacientes que comenzaron su alimentación con FI no hay ningún prematuro extremo menor de 25 semanas. La mayoría de los niños tenían más de 28 semanas de EG y pesaban más de 750 gramos ( Tabla 39).

Siete de los prematuros iniciaron la NE antes de las 24 horas de vida y por tanto constituyeron el grupo de NE precoz con FI. Esos niños que comenzaron la NE de forma precoz con fórmula infantil tenían mayor edad gestacional media y peso que los que lo hicieron de forma más tardía, como se puede ver en la Tabla 40. La actitud es más conservadora en los niños más pequeños prefiriendo demorar el inicio de la alimentación con fórmula de inicio en espera de poder iniciarla idealmente con leche de su propia madre.

*Tabla 39 Distribución de los niños alimentados inicialmente con FI por edad gestacional y peso categorizado*

EDAD GESTACIONAL	GRUPO NE PRECOZ		GRUPO NE PRECOZ		Total N (%)
	N= 7		N= 11		
	N	%	N	%	
<b>25-28 semanas</b>	0	0	4	36,4	4 (22,2)
<b>29-32 semanas</b>	5	71,4	6	54,5	11 (61,1)
<b>≥ 33 semanas</b>	2	28,6	1	9,1	3 (16,7)
<b>PESO</b>					
<b>≤ 750 g</b>	0	0	1	9,1	1 (5,6)
<b>751-1000 g</b>	3	42,9	5	45,5	8 (44,4)
<b>1001-1250 g</b>	0	0	3	27,3	3 (16,7)
<b>&gt;1251 g</b>	4	57,1	2	18,2	6 (33,3)

Tabla 40 Características al nacimiento de los pacientes alimentados inicialmente con FI

	<b>GRUPO NE PRECOZ</b> N= 7	<b>GRUPO NE NO PRECOZ</b> N=11
	Media ± DS	Media ± DS
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	30,71 ± 1,70	28,91 ± 2,468
<b>Peso (g)</b>	1198,43 ± 250,18	1058,09 ± 181,89
<b>Talla (cm)</b>	37 ± 2,10	35,77 ± 2,58
<b>PC (cm)</b>	26,68 ± 1,97	25,81 ± 2,22

Las variables nutricionales de los 18 pacientes se describen en la Tabla 41. En el grupo que comenzó la NE de forma precoz rango el de inicio estuvo entre las 4 y 24 horas postnatales, situándose la mediana en las 24 horas. Los restantes 11 pacientes se incluyeron en el grupo de NE no precoz con FI, con una mediana de inicio mucho más prolongada situada en las 84 horas postnatales [52; 98]. En los dos grupos la mediana de inicio de la alimentación enteral fue muy superior que la de los grupos que comenzaron su NE con leche humana (LM o LHP) como se expuso en la Tabla 21.

Todos los niños que iniciaron su alimentación con FI lo hicieron con volumen medio mayor que los niños que la iniciaron con leche humana y casi la totalidad de niños consiguen la nutrición enteral completa. Pero el tiempo necesario para conseguirla es mayor que en grupo de niños que de leche humana, los días de NTP y de uso de catéter venoso central se prolongan en este grupo de FI, tanto si se inicia la alimentación de forma precoz como más tardía.

Tabla 41 Variables nutricionales en el grupo de pacientes que comienzan su NE con fórmula infantil

	<b>GRUPO NE PRECOZ</b>		<b>GRUPO NE NO PRECOZ</b>	
	N	Valores (*)	N	Valores (*)
<b>Momento inicio NE</b> (horas vida)	7	24 [8; 24]	11	84 [52; 98]
<b>Volumen de inicio NE</b> (ml/kg/día)	7	18,91 ± 9,54	11	15,63 ± 2,57
<b>Consecución NE completa</b> (N, %)	7	100%	10	90,9%
<b>Volumen NE completa</b> (ml/Kg/día)	7	120,16 ± 18,87	10	128 ± 11,94
<b>Progresión NE</b> (ml/Kg/día)	5	18 [14,5; 35]	10	13 [7,7; 16]
<b>Nutrición parenteral</b> (días totales)	6	8 [3; 39]	11	10 [8;16]
<b>Catéter central</b> (días totales)	4	9,5 [8; 94]	11	10 [9; 16]

(\*) Valores expresados en mediana y rango intercuartílico [Q1; Q3] para las variables cuantitativas con distribución asimétrica, en media y desviación estándar para las variables cuantitativas simétricas y en frecuencia absoluta (%) para las variables cualitativas

La variable de crecimiento que más llama la atención en este grupo de pacientes que inician su NE con fórmula es el peso (Tabla 42). El incremento de peso al mes de vida es del 40-42 %, un aumento de peso superior al observado en los pacientes que comenzaron su NE con leche humana

que fue del 33 % (Tabla 26). Los incrementos de talla y PC fueron similares a los del otro grupo, un 7 y 10 % respectivamente. A las 36 semanas sin embargo ocurre lo contrario, el incremento de peso es menor en este grupo, entre el 70-80 % frente al 90-100 % que alcanza el grupo de leche humana. Con el PC sucede lo mismo, el incremento visto en estos niños a las 36 semanas es del 14-18 % frente al 20 % del grupo de leche humana. El incremento de talla fue similar en todos los niños.

Tabla 42 Crecimiento en los pacientes que comenzaron su NE con fórmula infantil

INCREMENTO VARIABLES CRECIMIENTO		GRUPO NE PRECOZ		GRUPO NE NO PRECOZ	
		N	Media ± DS	N	Media ± DS
PESO	4 semanas	6	0,408 ± 0,177	9	0,426 ± 0,211
	36 semanas	6	0,690 ± 0,512	8	0,805 ± 0,356
TALLA	4 semanas	6	0,073 ± 0,029	9	0,108 ± 0,032
	36 semanas	6	0,102 ± 0,051	8	0,168 ± 0,087
PC	4 semanas	6	0,100 ± 0,034	9	0,110 ± 0,040
	36 semanas	6	0,143 ± 0,073	8	0,184 ± 0,076

Las morbilidades presentadas por este grupo de pacientes se exponen en la Tabla 43. Destaca el elevado porcentaje de pacientes que presentan enterocolitis necrotizante (18-28 %) frente al 3-7 % visto en el grupo de pacientes que comenzaban su nutrición con leche humana. Estos datos respaldan lo publicado en la literatura sobre el mayor riesgo de NEC en prematuros alimentados con FI frente a LM (Cacho, et al., 2017) (Miller, et al., 2018) (Maffei & Schandler, 2017) o LHP (Quigley, et al., 2019).

Tabla 43 Morbilidades en los pacientes que comenzaron su NE con fórmula infantil

MORBILIDADES	GRUPO NE PRECOZ N= 7	GRUPO NE NO PRECOZ N=11
Enterocolitis necrotizante N (%)	2 (28,6)	2 (18,2)
Sepsis N (%)	2 (28,6)	3 (27,3)
Sepsis asociada a catéter N (%)	2 (28,6)	2 (18,2)
HIV N (%)	0 (0)	0 (0)
ROP N (%)	0 (0)	1 (12,5)
DBP N (%)	1 (14,3)	1 (12,5)

De los 18 RNMBP que iniciaron su alimentación con FI solo dos de ellos se realizaron test de Bayley III a los 24 meses de edad corregida y sus puntuaciones estuvieron en el rango de la normalidad (90-100). A tres niños se les realizó el CAT/CLAMS a los 18, 21 y 23 meses de edad corregida y sus puntuaciones también estuvieron en el rango de la normalidad.



## VI. DISCUSIÓN



## 1. ASPECTOS NUTRICIONALES

La introducción del uso de LHP motivó un cambio de estrategia nutricional en nuestra Unidad en el segundo periodo del estudio. La disponibilidad de LHP propició que la nutrición enteral se pudiera comenzar en el momento y con el volumen elegidos a criterio médico. Fue la leche humana pasteurizada, la mayoritariamente utilizada para iniciar la nutrición enteral de forma precoz en el segundo periodo de estudio. En este segundo periodo la NE se inició más precozmente. En un 50% de los pacientes se comenzó antes de las 18 horas de vida. También se inició con mayor volumen y se progresó de forma más rápida en el segundo periodo de forma satisfactoria.

Para analizar los resultados del inicio precoz de la NE en las primeras 24 horas de vida, todos los pacientes del primer y segundo periodo se dividieron en dos grupos. El grupo que comenzó la NE antes de las 24 horas fue el llamado grupo 1 y el grupo que la inició pasadas las 24 horas de vida el grupo 2.

En nuestro estudio, el inicio de la nutrición enteral en las primeras 24 horas con leche humana en todos los pretérminos menores de 1500 g incluidos los extremadamente inmaduros, los menores de 1000 g y de 750 g de peso al nacimiento fue seguro, sin observarse mayor incidencia de morbi-mortalidad. Si bien, tampoco se pudieron demostrar efectos beneficiosos en cuanto al crecimiento o neurodesarrollo de estos niños.

Un elemento de extrema importancia en este estudio es el período considerado como precoz: en las primeras 24 horas de vida. En la mayoría de los trabajos se define la NE precoz como aquella iniciada en las primeras 48 o 72 horas posnatales. En nuestro estudio, pese a la mayor precocidad en el inicio de la NE, la estrategia de NE precoz se mostró segura. Uno de los pocos estudios que muestran la seguridad del inicio de la NE antes de las 24 horas de vida en RNMBP, es el de Hamilton y colaboradores (Hamilton, et al., 2014). A diferencia del nuestro, fue un estudio retrospectivo, realizado también en una unidad neonatal terciaria norteamericana con una población similar a la nuestra. Evaluaron dos periodos de tiempo consecutivos después de implementar un plan de mejora formativo entre sus profesionales para disminuir la demora en el inicio de la NE en sus RNMBP. En su segundo periodo de estudio las horas postnatales de inicio de la NE se reducen a las primeras 24 horas, con una mediana de 14 horas similar a la de nuestra. La principal diferencia con nuestro estudio es que en el de Hamilton y colaboradores la nutrición enteral trófica, independientemente de si se iniciaba de manera precoz o no, se mantiene cinco días en todos los pacientes antes de iniciar su ascenso. En ese estudio no observan una disminución de los días de uso de NTP o de catéter central entre los dos grupos de estudio (Hamilton, et al., 2014). La velocidad de progresión de la NE en nuestro estudio puede explicar la diferencia de resultados en cuanto a la duración de NTP y del catéter central. Hamilton y colaboradores concluyen en su estudio que el aumento en las horas de inicio de la alimentación se asocia con la aparición de NEC o muerte. En nuestro estudio no pudimos establecer una relación entre las horas de inicio de la NE con la aparición de NEC o muerte por la baja incidencia de ambas.

El volumen de inicio de la NE en nuestro estudio estuvo influenciado por el peso y la edad gestacional. Aunque no fue diferente entre ambos grupos. En el grupo 1 algunos de los pacientes con mayor peso empezaron con 30 ml/kg/día, volumen superior al denominado trófico. Pero en la mayoría de los pacientes el volumen se mantuvo entre los 10-20 ml/kg/día. En el caso del grupo 2 el rango estuvo entre 5 y 25 ml/kg/día por lo que todos los pacientes recibieron de inicio volumen trófico. El inicio de la NE con nutrición enteral trófica es la práctica habitual en las unidades neonatales de los países desarrollados (Klingenberg, et al., 2012) (Salas, et al., 2018) (Bozkurt, et al., 2022). Varios estudios recientes realizados en la India plantean la posibilidad de iniciar de NE con mayor volumen en niños mayores de 28 semanas o 1000 g de PN estables. En concreto evalúan la introducción de la alimentación enteral exclusiva desde el nacimiento a 60-80 ml/kg/día para ahorrarse así el uso de NTP.

Pero el último metaanálisis realizado en base a esos estudios no proporciona evidencia científica sólida de seguridad sobre esta práctica (Walsh, et al., 2020).

Los protocolos de progresión de la NE son variados. En nuestra Unidad, a diferencia de otras que mantienen la nutrición enteral trófica durante días antes de progresar la alimentación, se continua la progresión con ascensos nutricionales diarios. Esos ascensos fueron mayores en el grupo 1, que toleró bien esos mayores ascensos de alimentación, consiguiendo la NE completa en igual porcentaje que el grupo 2 y en menor tiempo, sin que ello implicara más riesgo de morbimortalidad.

Tanto en el grupo 1 como en el grupo 2 los volúmenes medios de ascenso estuvieron dentro de los denominados “volúmenes conservadores” frente a los denominados “volúmenes agresivos” que se definen por aumentos de 30-40 ml/kg/día. Son varias las revisiones sistemáticas de la Cochrane dedicadas a intentar demostrar la seguridad de la administración de volúmenes más altos en la progresión de la NE. Las primeras publicaciones incluían estudios con pocos pacientes menores de 1000 g por lo que sus resultados no eran concluyentes en RNEBPN (Morgan, et al., 2014) (Morgan, et al., 2015). En las dos últimas revisiones publicadas durante la realización del presente estudio se incluye ya una mayor representación de RNEBPN (Oddie, et al., 2017) (Oddie, et al., 2021) y no encuentran evidencia de que la progresión de la NE con volúmenes altos produzca mayor incidencia de NEC o mortalidad y sí disminuye los días para conseguir la NE completa. Un metaanálisis reciente demuestra que los ascensos moderados de volumen como los nuestros, o levemente superiores, entre 20-30 ml/kg/día serían la estrategia nutricional más efectiva para disminuir la NEC (Ramaswamy, et al., 2021).

El objetivo buscado del inicio más precoz de la NE y su progresión más rápida es la consecución más temprana de la NE completa y retirada de nutrición parenteral y catéteres centrales cuanto antes. En el grupo 1 de nuestro estudio se cumplieron estos dos objetivos. Se objetivó que por cada hora de demora en el comienzo de la nutrición se aumentaban en 0,099 los días de NTP.

Las complicaciones asociadas al uso prolongado de NTP son infecciosas y también metabólicas como la colestasis y disfunción hepática. En el grupo 1 se objetivó una disminución del número de infecciones a lo largo del ingreso. No se objetivaron, sin embargo, diferencias en cuanto a complicaciones metabólicas entre los dos grupos. En el perfil hepático realizado en el control analítico rutinario al mes de vida los valores de dos enzimas hepáticas (ALT y AST) sí fueron más elevados en el grupo 2 que en el grupo 1. Esto se puede atribuir a la mayor duración de la NTP en el grupo 2, pero la elevación aislada de las dos enzimas hepáticas no permite hablar de colestasis propiamente dicha, por lo que la relevancia clínica de estos hallazgos es dudosa.

La nutrición parenteral se inició habitualmente el primer día de vida en nuestra unidad y el volumen de nutrición parenteral administrado fue disminuyendo a medida que se aumentaba la alimentación enteral. El fortificante de la leche materna se empezó a administrar a partir de volúmenes enterales de 100 ml/kg/día. La nutrición parenteral se interrumpió cuando se conseguía el volumen de alimentación enteral considerado completo, el cual estuvo en torno a los 120 ml/kg/día en ambos grupos. Esto se consiguió en menos días en el grupo 1. Similar porcentaje de pacientes consiguieron la nutrición enteral completa en ambos grupos corrigiendo por peso y edad gestacional de los pacientes. Aunque en el estudio no se recogieron expresamente los episodios de intolerancia alimentaria, de los datos expuestos se deduce que la tolerancia alimentaria fue similar en los ambos grupos. Un ensayo clínico encontró que el aumento de volumen diario progresivo a 20-25 ml/kg/día desde el segundo día de vida aumenta el número de episodios de intolerancia alimentaria en los pacientes obligando a detener o retroceder en la progresión de la NE (Bozkurt, et al., 2022). Esto motivó en ese estudio que no encontraran diferencias en el tiempo requerido para completar la NE entre ese grupo de avance rápido y el grupo de avance lento que progresaba a partir del quinto día de vida, aunque en este estudio a diferencia del nuestro no se disponía de LHP, por lo que para la alimentación enteral usaron solo en LM o fórmula infantil. El uso de leche humana (LM o LHP) de forma exclusiva durante los primeros días de vida probablemente ha contribuido a los resultados obtenidos en nuestro estudio por

su mejor tolerancia digestiva. Los avances diarios de 20 ml/Kg/día desde el segundo día de vida fueron bien tolerados por los pacientes incluidos en el grupo 1, incluso los 50 pacientes prematuros extremos (53,8% de los pacientes de este grupo).

El tiempo para la consecución de la NE completa en el grupo 1 tuvo un valor mediano de 6 días. Este tiempo es más corto que el conseguido por Salas y colaboradores en su ensayo clínico (Salas, et al., 2018) de  $10 \pm 3$  días. En dicho estudio que tiene cierta similitud al nuestro, el grupo de avance rápido presenta ascensos diarios de 25 ml/kg/día desde el segundo día de vida hasta llegar a los 120 ml/kg/día que es considerado como NE completa. Durante la progresión de la alimentación enteral solo se administró LM o LHP como en nuestro estudio. La mayor necesidad de días para completar la NE en su estudio se solo se explica por un manejo más conservador de los episodios de intolerancia alimentaria, con cese o retroceso de la alimentación durante los mismos.

La retirada de la NTP facilita la retirada del catéter venoso si no se requiere su mantenimiento por otro motivo. Así sucedió en el grupo 1 donde el catéter central se retiró a la par que la NTP, a los 6 días postnatales. A pesar de la retirada más precoz del catéter los episodios de sepsis asociada a catéter no fueron menores en este grupo, aunque sí disminuyeron los episodios de sepsis en general. Como se expondrá más adelante en el apartado de morbilidad, esto puede ser debido a una infraestimación en los episodios de sepsis asociada a catéter por las dificultades microbiológicas a la hora del diagnóstico de estos.

Los aportes iniciales de macronutrientes en la NTP fueron iguales en los dos grupos de estudio siendo los valores medios iniciales de proteínas, glucosa, lípidos y calorías similares. La duración de la NTP se prolongó más en el grupo 2. Eso explicaría que en este grupo se progresara más con los aportes de glucosa y por tanto que los aportes máximos de glucosa y también de calorías totales fueran mayores. Para el resto de los nutrientes se progresó igual en ambos grupos, no existiendo diferencias entre los aportes máximos de proteínas y lípidos entre los dos. Las diferencias en la duración de la NTP entre ambos grupos no afectaron al crecimiento a corto plazo de ningún grupo. Ambos grupos tuvieron un incremento de peso similar a las 4 semanas de vida.



## 2. CRECIMIENTO POSNATAL

El crecimiento somático fue similar en los dos grupos estudiados, tanto a corto como largo plazo, encontrándose incrementos similares de peso, talla y PC en los dos grupos tanto al mes de vida como a las 36 semanas de EPM. Al analizar por separado el crecimiento de los pacientes extremadamente prematuro, menores de 28 semanas, tampoco se encontraron diferencias entre los dos grupos. En nuestro estudio la diferente estrategia nutricional no afectó al crecimiento de nuestros pacientes independientemente de su madurez gestacional.

Los aportes nutricionales intravenosos fueron más limitados en el grupo que inició su NE de forma precoz, ya que la duración de la NTP fue significativamente más reducida. Pero esto no afectó negativamente al crecimiento de este grupo de pacientes. En nuestro estudio, la nutrición enteral exclusiva alcanzada de forma precoz no supuso un perjuicio para el crecimiento de los RNMBP. No observamos a diferencia de otros estudios que el inicio precoz de la alimentación o la consecución más temprana de la nutrición enteral completa propicie un mayor aumento de peso en nuestros niños (Ehrenkranz, et al., 1999).

Algunas publicaciones hablan de una recuperación más rápida del peso al nacimiento con las estrategias de avance rápido de la nutrición enteral (Morgan, et al., 2015) (Oddie, et al., 2017). En estas publicaciones el inicio de la NE no es tan precoz como el nuestro puesto que se retrasa varios días tras el nacimiento, pero su estrategia de progresión rápida de volumen es de ascensos de 30-40 ml/kg/día, muy superior a la nuestra de 20 ml/kg/día. Nosotros no evaluamos la recuperación del peso al nacimiento, pero no observamos diferencias en el crecimiento al mes de vida en ambos grupos.

Tampoco encontramos diferencias en nuestro estudio en el crecimiento de los pacientes a las 36 semanas EPM. Estos resultados concuerdan con los publicados en otros estudios que no muestran diferencias favorables de crecimiento al alta hospitalaria en los grupos que consiguen más rápidamente la NE exclusiva (Dorling, et al., 2019) (Modi, et al., 2019).

Se ha demostrado que la respuesta inflamatoria sistémica neonatal sostenida aumenta el riesgo de crecimiento postnatal deficiente en RNMBP (Cuestas, et al., 2019). En nuestro estudio no objetivamos que el descenso de la incidencia de sepsis en el grupo que inició su alimentación de forma precoz supusiera una mejora en el crecimiento de estos niños.

Se ha publicado que la alimentación con fórmula infantil para prematuros aumenta las tasas de crecimiento de peso talla y perímetro craneal durante la estancia en el hospital frente a la alimentación con leche humana (Quigley, et al., 2019) no existiendo datos comparativos a más largo plazo. En nuestro estudio solo encontramos una mayor ganancia de peso en los niños que comenzaron su NE con FI en las primeras 4 semanas de vida. No hubo diferencias en cuanto al crecimiento lineal ni cefálico con el grupo alimentado con leche humana. Esa mayor ganancia de peso no se mantuvo a las 36 semanas de EPM, sino que disminuyó. Observamos que los niños que comenzaron su alimentación con FI tuvieron un mayor aumento de peso las primeras semanas de vida, pero ese incremento no se mantuvo al alta hospitalaria.

Llaman la atención las altas cifras de retraso del crecimiento postnatal a las 36 semanas de EPM en los dos grupos de estudio, rondando el 60-65 %. Para comparar nuestros valores con los valores de otras unidades neonatales nacionales nos fijamos en los datos publicados en la red nacional SEN 1500. Como se aprecia en la tabla adjunta, se confirma a nivel nacional el alto porcentaje de restricción del crecimiento postnatal en RNMBP.

Durante los años del estudio los datos de la SEN1500 muestran un 70-75 % de niños con peso a las 36 semanas por debajo del percentil 10. Las cifras en nuestra unidad son en general superiores a las de la SEN 1500. Hay que tener en cuenta que esos porcentajes pueden estar afectados por la

pérdida de pacientes en nuestra Unidad antes de las 36 semanas por devolución a sus hospitales de origen, que son generalmente los niños más estables. Los prematuros con mayor patología son los que permanecen en nuestro centro terciario hasta el alta. En cualquier caso, los altos porcentajes sugieren un amplio margen de mejora en la optimización de la estrategia nutricional.

*Comparativa datos anuales del HCSC y SEN1500 de crecimiento postnatal de los RNMBP*

<b>BPEG</b> 36 semanas	<b>HCSC</b>		<b>SEN1500</b>	
	N	Mediana	N	Mediana
<b>2013</b>	28	90,32 %	1247	72,21%
<b>2014</b>	28	82,35 %	1404	74,05%
<b>2015</b>	18	85,71 %	1323	74,41%
<b>2016</b>	17	70,83 %	1375	70,91%
<b>2017</b>	28	96,55 %	1304	70,11%
<b>2018</b>	14	66,67 %	1175	72%

### 3. MORBI-MORTALIDAD

Al analizar las distintas patologías entre los dos grupos de estudio no se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía (ROP), displasia broncopulmonar (DBP) o enterocolitis necrotizante (NEC).

Patologías como la ROP y DBP se han relacionado a nivel nutricional con el consumo de leche humana (Bharwani, et al., 2016) (Patel, et al., 2017). Diversas publicaciones establecen el efecto protector dosis-dependiente de la LM en estas patologías por su efecto inmodulador y antioxidante (Hamilton, et al., 2014). Pero sin duda es la incidencia de NEC la que más se ha relacionado con la estrategia nutricional siendo objeto de innumerables publicaciones. El temor a la NEC justifica la persistencia de protocolos nutricionales conservadores en muchas unidades neonatales.

El principal obstáculo para la introducción temprana de la nutrición enteral y su avance rápido en los RNMBP son sus problemas de intolerancia alimentaria y el miedo a aumentar el riesgo de NEC, especialmente en los prematuros más extremos. En nuestro estudio el inicio de la alimentación enteral de forma precoz no aumentó la incidencia de NEC en RNMBP, demostrándose como una práctica segura incluso en prematuros extremos. A diferencia de otras series en nuestro estudio el grupo mayoritario de pacientes eran prematuros extremos de entre 25 y 28 semanas de EG y casi la mitad de los pacientes tenían un peso menor de 1000 g. Este es un aspecto importante estudio, ya que proporciona información sobre este grupo de pacientes que generalmente son minoritarios en otros estudios publicados.

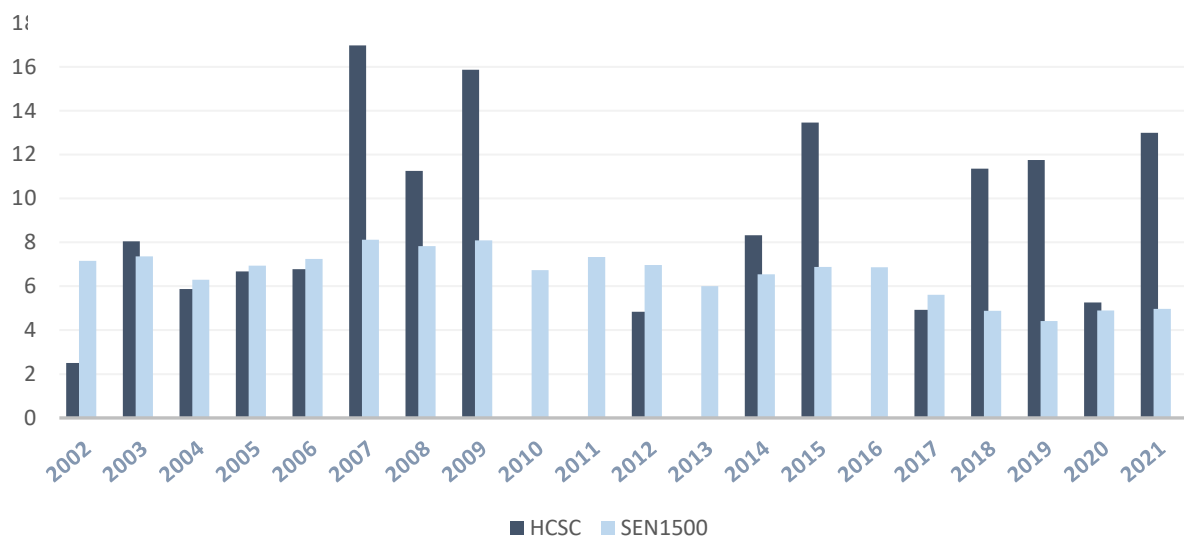
Solo 12 pacientes del estudio desarrollaron NEC estadio  $\geq 2$ . Tres niños en el grupo de NE precoz, frente a los 9 del otro grupo, sin alcanzarse la significación estadística entre ambos grupos. La baja incidencia de NEC no permitió hacer análisis entre esta y las horas de inicio de la NE.

Los pacientes que desarrollaron NEC pertenecientes al grupo de NE no precoz lo hicieron de forma más temprana en el tiempo, en los primeros 12 días de vida. Los tres pacientes del grupo de NE precoz lo hicieron más tardíamente a los 16, 21 y 43 días de vida. Esta distribución bimodal de aparición de la NEC en "forma precoz o tardía" ya fue descrita en un estudio canadiense en relación con la edad gestacional y peso. Los RNPT menores de 1000 g de PN desarrollaban la NEC de forma más tardía (media 32 días) y los mayores de 1000 g de forma más precoz (media de 7 días) (Yee, et al., 2012). Aunque no concluyen con una explicación clara, en la discusión se habla de la etiología multifactorial desconocida de la enfermedad según el nivel de prematuridad, y la posibilidad de que la nutrición más agresiva en los niños más estables y de mayor peso propicie la NEC de forma más precoz en estos niños. Esto es contrario a lo encontrado en nuestro estudio en el cual la practica nutricional más agresiva se relacionó con la NEC más tardía. No obstante, nuestro tamaño muestral es insuficiente para extraer conclusiones sólidas.

El presente estudio se diseñó tras la introducción en nuestra Unidad del uso de leche humana pasteurizada. El objetivo de la introducción de este recurso en la Unidad fue proporcionar a los prematuros una alternativa en la alimentación enteral cuando la leche de la propia madre no estuviera disponible, aunque supuso también un inicio y avance más agresivo de la nutrición enteral de los RNMBP. Las ventajas de alimentación con LHP frente a las fórmulas infantiles está bien documentada, en especial en lo que a protección frente a enterocolitis se refiere (Quigley, et al., 2019). En el primer análisis comparativo entre la incidencia de patología entre los dos periodos del presente estudio (enero 2013- agosto 2015 y septiembre 2015-diciembre 2017) el descenso de NEC fue muy llamativo ( $p 0,012$ ). En el año 2015 la incidencia de NEC se había elevado preocupantemente hasta casi el 14%, y por el contrario en el 2016 esperanzadoramente no se produjo ningún caso de NEC en la Unidad. Dado el carácter fluctuante en la incidencia de esta enfermedad, revisamos la incidencia de NEC en los años siguientes al estudio para ver si continuaba la tendencia a la baja con el uso mantenido de LHP en la Unidad.

En la figura adjunta se muestran los porcentajes anuales de NEC en nuestra Unidad desde su comienzo de registro en 2002 junto con los porcentajes nacionales registrados en la SEN 1500. Faltan los datos de nuestra unidad del 2010 y 2011, que no se registraron. Observando el gráfico se confirma efectivamente el carácter fluctuante de la NEC tanto en la SEN 1500 como en nuestra unidad. La incidencia de NEC en la SEN 1500 ha ido descendiendo, con un porcentaje que no pasa del 5 % en los últimos cuatro años cuando se partía de un 6-8 %. Probablemente en este descenso haya contribuido la generalización del uso de LHP en las unidades neonatales españolas. La incidencia en nuestra unidad ha sido bastante más fluctuante, aunque la tendencia global es a la baja, persisten picos importantes donde la incidencia se eleva considerablemente por encima del 11 %. Algunos de esos picos se produjeron en 2018, 2019 y 2021 donde se continuó con el mismo protocolo nutricional y con la utilización de LHP. Esto hace reflexionar sobre la etiología multifactorial de la NEC y la existencia de otros factores externos asociados que favorecen su aparición (Meister, et al., 2020) a parte del inicio y progresión de la nutrición enteral.

**Incidencia de NEC en SEN1500 y HCSC**



En el estudio se analizaron los episodios de sepsis nosocomial distinguiendo entre sepsis y sepsis asociada a catéter si se aislaba el germen causante además en el cultivo del catéter retirado. Los episodios de sepsis fueron más frecuentes en el grupo de NE no precoz. Aumentando un 1% el riesgo de sepsis por cada hora de demora en el inicio de la nutrición enteral. Los episodios de sepsis asociada a catéter fueron numéricamente más frecuentes también en el grupo de NE no precoz, pero al ajustar el análisis por otras variables como el peso y EG no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. Esto pone de manifiesto la implicación de esos factores en los procesos infecciosos además de los factores nutricionales.

En nuestro estudio no se recogió el agente causal de la infección, pero según un estudio previo realizado en nuestra Unidad (Criado Vega, 2017) los Estafilococos coagulasa negativos producían el 72 % de los primeros episodios de sepsis nosocomial, con el *S. Epidermidis* como protagonista en el 85 % de los casos. Este germen colonizante habitual de la piel también es el principal agente productor de la sepsis relacionada con catéter. Para confirmar el diagnóstico de sepsis asociada a catéter debe aislarse el germen productor de la sepsis también en el cultivo de la punta del catéter. Pero lo cierto es que en la práctica clínica no siempre es posible aislar el germen en el cultivo del catéter. Podemos suponer que algunos de los episodios de sepsis asociada a catéter en nuestro estudio hayan sido diagnosticados como episodio de sepsis a secas infraestimándose los mismos. Esto explicaría en parte

los resultados obtenidos. Si que se observa una disminución del número de sepsis global con la introducción de la nutrición enteral precoz y retirada temprana de los catéteres, pero no una disminución significativa en la sepsis asociada a catéter propiamente dicha.

La retirada del catéter venoso central fue significativamente más rápida en el grupo de NE precoz. Sin embargo, los episodios de sepsis asociada a catéter también se acortaron en el tiempo en este grupo de pacientes, produciéndose de forma más precoz, en torno a la semana de vida, justo después de la retirada del catéter. Esto nos debe hacer reflexionar sobre todos los posibles mecanismos de infección relacionados con el catéter en prematuros. La retirada precoz del catéter es importante para reducir el riesgo, pero hay también otras medidas preventivas que se pueden implementar en cuanto a la asepsia, la manipulación y fijación del catéter en este grupo de pacientes (Pascual, 2002).

En nuestro estudio no se pudo hacer análisis de las causas de mortalidad entre grupos, aunque en números absolutos la mortalidad fue mayor en el grupo de nutrición no precoz. La principal causa de mortalidad entre los RNMBP del estudio fueron los procesos infecciosos. Es sabido las infecciones son las responsables de la mayor parte de las muertes que se producen en prematuros extremos después de la primera semana de vida (Berrington, et al., 2012), por tanto, cualquier estrategia encaminada a disminuir su incidencia, en este caso la estrategia nutricional precoz, podría suponer una mejora importante en la supervivencia de los prematuros más vulnerables.

En nuestro estudio no se encontramos diferencias en los dos grupos en cuanto a la estancia media hospitalaria. Nuestros resultados son similares a los encontrados por Hamilton y colaboradores con una estrategia similar de inicio de alimentación en las primeras 24 horas de vida (Hamilton, et al., 2014) aunque en su estudio prolongan la nutrición trófica durante los días siguientes antes de progresar la alimentación. Algunos estudios si muestran una disminución de la estancia hospitalaria en el grupo de prematuros que consigue antes la nutrición enteral completa y la recuperación del peso al nacimiento (Karagol, et al., 2013) (Raban, et al., 2016) mientras que otros no observan tal efecto (Dorling, et al., 2019) (Oddie, et al., 2017). Los protocolos nutricionales de inicio y progresión de la NE en estos estudios tienen matices que los diferencian y pueden contribuir a los diferentes resultados.



## 4. NEURODESARROLLO

No se encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a los resultados del Baley III (BSDI-III) ni del CAT/CLAMS. El inicio de la nutrición enteral más precoz en nuestro estudio no mejoró los resultados del neurodesarrollo en esos niños.

El crecimiento somático y en concreto el crecimiento cerebral, como se comentó anteriormente, no se vio modificado por la estrategia nutricional. El crecimiento del perímetro craneal no mostró diferencias al mes de vida ni a las 36 semanas EPM entre ambos grupos de estudio. El aporte proteico intravenoso de los primeros días fue similar en los dos grupos y estuvo en el rango recomendado para la optimización del crecimiento cerebral entre 3-3,5 g/kg/día (Bloomfield, et al., 2022).

Aparte del crecimiento cerebral, otro aspecto influenciado por la nutrición es la maduración cerebral. La ingesta de macronutrientes influye también en la maduración de la sustancia blanca (Coviello, et al., 2018). En este estudio no se recogió ningún dato sobre este aspecto salvo las pruebas de evaluación realizadas. Actualmente con la generalización de la realización de pruebas de neuroimagen como la resonancia magnética cerebral podría ser interesante para futuros estudios añadir información respecto al estado de mielinización cerebral al término y su trascendencia en los resultados de las pruebas de evaluación del neurodesarrollo.

La mayoría de los niños que iniciaron su NE de forma precoz en nuestro estudio lo hicieron con leche humana pasteurizada (LHP), por lo que no parece que haya diferencias en cuanto al tipo de leche con el que se inicia de la nutrición, en este caso LHP o leche materna, y los resultados obtenidos en las pruebas de neurodesarrollo. La alimentación con LM en prematuros ha demostrado tener un efecto beneficioso en el neurodesarrollo proporcional a la cantidad consumida (Vohr, et al., 2006). Ese efecto beneficioso se ha correlacionado con mejores resultados en el Bayley II a los 18 y 30 meses de edad (Vohr, et al., 2007) En los dos grupos del estudio la ingesta de leche materna durante su ingreso medida en días fue similar. También fue similar la ingesta de LHP y de fórmula de inicio entre ambos grupos por lo que el tipo de alimentación durante la estancia hospitalaria habría sido similar en los dos grupos.

Hay morbilidad del periodo neonatal que está asociada con alteraciones del neurodesarrollo como son la NEC o la sepsis. La incidencia de NEC en ambos grupos de estudio fue similar por lo que no sería un factor de riesgo en el neurodesarrollo a tener en cuenta (Berrington, et al., 2012). Sin embargo, la incidencia de sepsis tardía si fue más elevada en el grupo de nutrición enteral no precoz lo cual no se vio reflejado en los resultados de neurodesarrollo de esos pacientes. Probablemente el tamaño muestral pequeño no permitió valorar el efecto negativo de los procesos infecciosos en el neurodesarrollo de nuestros pacientes a diferencia de lo reflejado en otras publicaciones (Stoll, et al., 2004).

Hubo dos cuestiones importantes en el estudio que limitaron los resultados en el campo del neurodesarrollo. La primera fue la gran pérdida de pacientes que se produjo en el seguimiento a largo plazo que redujo considerablemente el tamaño muestral y la segunda la necesidad de incluir dos pruebas diagnósticas distintas en la evaluación de los pacientes.

La pérdida de cierto porcentaje de pacientes en el seguimiento a largo plazo se produce en la mayoría en los estudios, incluso en los grandes ensayos clínicos aleatorizados. El estudio SIFT británico (Dorling, et al., 2019), es uno de los pocos que recoge resultados de neurodesarrollo a los 24 meses y lo compara con diferente estrategia de nutrición enteral, reclutó 2804 RNPT y describe un 13 % de pérdidas de pacientes, un porcentaje, no obstante, inferior al nuestro. El hecho que el Servicio de Neonatología del HCSC sea unidad neonatal de referencia para muchos hospitales de la comunidad probablemente sea motivo de pérdida de pacientes a largo plazo. Casi un 30 % de los niños no continuaron el seguimiento en nuestro centro en el primer periodo de estudio (2013-2015), porcentaje

que se eleva hasta el 40 % en los últimos años del estudio (2015-2017) coincidiendo con un mayor traslado de retorno de los pacientes estables a sus hospitales de origen para finalizar allí su hospitalización. El seguimiento de estos pequeños al alta es multidisciplinar y precisa de múltiples visitas al hospital, especialmente en los primeros meses de vida. Es fácilmente comprensible que muchas familias prefieran realizar el seguimiento en los hospitales de referencia o centros más próximos al domicilio si les es posible. Probablemente sean los pacientes con patologías crónicas más importantes y necesidad de atención médica más especializada los que continúen el seguimiento en nuestro centro de tercer nivel y además sean los que precisen mayor atención psicológica. El hecho de disponer de una Unidad de Psicología Clínica nos distingue respecto a la mayoría de los servicios pediátricos. Sin embargo, algunos de los pacientes que continuaron el seguimiento en nuestro hospital en alguna especialidad pediátrica tampoco fueron evaluados con alguna prueba en la consulta de psicología, esto puede deberse a que se trate de pacientes con menos problemas a nivel del neurodesarrollo precoz y que por tanto decidan prescindir de esta consulta. Es posible que esta gran pérdida de pacientes que se produjo afectara negativamente a la puntuación media de los resultados obtenidos.

En nuestro estudio utilizamos dos pruebas de evaluación diferentes, la última versión del Bayley (BSID-III) y el CAT/CLAMS. Estudios previos establecieron una buena correlación entre la puntuación CAT/CLAMS y la versión anterior de la escala Bayley (BSID-II) en niños prematuros (Vincer, et al., 2005) y como dicha correlación aumentaba a mayor edad de realización de la prueba como es el caso de nuestros pacientes en las que se realizó entre los 18-30 meses de edad corregida (Voigt, et al., 2003). No se han encontrado estudios que relacionen el BSID-III con el CAT/CLAMS, aunque a tenor de lo publicado con anterioridad quizás pudiera existir también cierta correlación entre estas dos pruebas. En el presente estudio analizamos los resultados de las dos pruebas por separado.

Llama la atención que tanto en el BSID-III como en el CAT/CLAMS las puntuaciones más bajas en ambos grupos se obtuvieron en el área del lenguaje. Esta descrito en la literatura que las puntuaciones en el BSID-III en el área del lenguaje de los prematuros son menores que las de los RNAT. Hasta el 39 % de los RNPT menores de 30 semanas presentan puntuaciones una desviación estándar por debajo y el 14 % más de dos desviaciones estándar por debajo (Sanchez, et al., 2019). En nuestro estudio el 36 y 42 % de los RNMBP presentó puntuaciones por debajo de una desviación estándar en la escala del lenguaje y el 9 y 3 % por debajo de dos desviaciones. Estos porcentajes son superiores a los encontrados en la escala cognitiva y motora. Como factores implicados en esta diferencia entre los resultados obtenidos, aparte de patologías múltiples como lesión cerebral o disfunción auditiva, se apuntan otros factores como la estimulación sensorial deficitaria durante la hospitalización o las deficiencias oro-motoras asociadas a la prematuridad (Sanchez, et al., 2019). Otros autores explican esta disociación entre los resultados cognitivos y motores por el efecto del déficit nutricional en el desarrollo del cerebro a nivel regional. Las diferentes regiones del cerebro alcanzan su desarrollo a distintas edades. Las consecuencias del déficit de un nutriente específico dependerían del momento, su cuantía y la duración (Ramel, et al., 2012). El hipocampo, estructura que presenta un desarrollo rápido durante la etapa neonatal temprana, se ve afectada por la escasez de proteínas, calorías, hierro y glucosa fetales y neonatales. Estas deficiencias originan en el hipocampo alteración en su estructura y función afectando por tanto a la memoria no declarativa (Coupé, et al., 2009). La corteza motora tendría su mayor desarrollo después de las 40 semanas EPM por lo que sería menos susceptible al periodo de desnutrición temprano (Thompson & Nelson, 2001).

Aunque el tamaño muestral del estudio es pequeño se analizaron por separado las puntuaciones obtenidas en las tres escalas del BSID-III, la motora, cognitiva y lingüística. Los resultados numéricos no son comparables a los de otros estudios realizados con puntuaciones MDI y PDI del BSID II ya que no son equivalentes (Lowe, et al., 2012). Al comparar las dos versiones del Bayley, lo que ha mostrado tener más correlación es la puntuación MDI con la puntuación BSID-III de la escala del lenguaje (Robertson, et al., 2010).

No se encontraron diferencias en las puntuaciones de las tres escalas del BSID-III estudiadas entre el grupo de nutrición precoz y el tardío. El grupo de nutrición enteral no precoz obtuvo puntuaciones medias más altas en la escala cognitiva y del lenguaje, pero su rango de puntuaciones fue más amplio, incluyendo puntuaciones altas muy extremas. En cambio, en el grupo de NE precoz el rango de puntuaciones fue más estrecho y la puntuación mediana fue mayor en este grupo en la escala motora y cognitiva y de igual valor en la escala del lenguaje. Teniendo en cuenta que solo 11 pacientes del grupo de NE precoz fueron evaluados con el BSID-III estas sutiles diferencias encontradas quizás hubieran sido más significativas con mayor tamaño muestral.

En el estudio SIFT se evaluó el neurodesarrollo a los 24 meses de edad corregida en RNEBP con diferente velocidad de progresión de su nutrición enteral (Dorling, et al., 2019). Aunque no utilizaron el BSID-III en su valoración sino el cuestionario paterno PARCA-R (Parent Report of Children's Abilities-Revised), encontraron un riesgo de deterioro motor moderado o grave algo mayor en el grupo de niños que siguieron incrementos más altos en la NE. La única explicación posible que encuentran es la mayor frecuencia de eventos cardiorrespiratorios en esos niños a consecuencia del mayor volumen gástrico administrado. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la puntuación motora de ambos grupos, siendo la puntuación mediana en el BSID III Motor mayor en el grupo de nutrición precoz y volumen de ascenso mayor. Pero los ascensos en nuestro grupo fueron de 20 ml/kg/día, lo que en el estudio SIFT correspondía al grupo de avance lento ya que en su grupo de avance rápido se llegaba a los 30 ml/kg/día.

Además de los aspectos médicos y de crecimiento hay también otras variables importantes en la evaluación del neurodesarrollo como son el nivel educativo y socioeconómico familiar no se han tenido en cuenta en este estudio.



## VII. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES



## 1. RESUMEN DE CONCLUSIONES

El inicio de la nutrición enteral en las primeras 24 horas con leche humana fue seguro en todos los pretérminos menores de 1500 g incluidos los extremadamente inmaduros, los menores de 1000 g y de 750 g de peso al nacimiento, sin aumentar su morbi-mortalidad.

La disponibilidad de leche humana pasteurizada en nuestra Unidad permitió un inicio más precoz y progresión más rápida de la alimentación de forma segura en recién nacidos de muy bajo peso, sin aumentar la incidencia de enterocolitis necrotizante.

El inicio de la nutrición enteral en las primeras 24 horas postnatales y su progresión posterior desde el segundo día de vida a 20 ml/kg/día permitió la consecución más precoz de la nutrición enteral completa en recién nacidos de muy bajo peso y redujo el número de días de utilización de nutrición parenteral y catéteres centrales.

La incidencia de episodios de sepsis disminuyó en el grupo de prematuros menores de 1500 g de peso que iniciaron su nutrición de forma precoz en las primeras 24 horas posnatales. Por cada hora de demora en el inicio de la nutrición enteral posnatal aumentó el riesgo de sepsis un 1 %.

La incidencia de episodios de sepsis asociada a catéter no fue diferente entre los grupos. La aparición de estos episodios estuvo influenciada no solo por el tiempo de uso de catéteres centrales, sino también por otros factores como la edad gestacional y el peso al nacimiento.

Los procesos infecciosos fueron la principal causa de mortalidad de los pacientes incluidos en el estudio. El inicio precoz de la alimentación enteral podría por tanto reducir la mortalidad en los RNMBP al disminuir la incidencia de episodios infecciosos en estos pacientes, a pesar de que esto no pudo ser demostrado en nuestro estudio por limitación en el tamaño muestral.

La incidencia de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematuridad o displasia broncopulmonar fue similar en ambos grupos de estudio independientemente del momento de inicio de su nutrición.

En el grupo de pacientes que empezaron su nutrición enteral pasadas las 24 horas postnatales la incidencia de enterocolitis necrotizante no fue superior, aunque los episodios en este grupo de pacientes se produjeron de forma más precoz en el tiempo, en la mitad de los pacientes antes de los 12 días de vida.

El inicio de la nutrición enteral de forma precoz y la retirada temprana de la nutrición parenteral no afectó negativamente al crecimiento posnatal de los prematuros menores de 1500 g de peso. No se objetivaron diferencias en el incremento de peso, talla o perímetro cefálico de estos niños ni a las 4 semanas de vida ni a las 36 semanas de EPM, independientemente de su edad gestacional.

Los resultados en las pruebas de evaluación del neurodesarrollo realizadas (Baley III y CAT/CLAMS) no mostraron diferencias entre los dos grupos de estudio.

En las dos pruebas de neurodesarrollo realizadas el porcentaje de niños prematuros con retraso en el área específica del lenguaje fue mayor que en las otras áreas motora o cognitiva. Esto pondría de manifiesto una mayor vulnerabilidad de los prematuros en esa área específica de su desarrollo.

El porcentaje de retraso del crecimiento posnatal en niños menores de 1500 g de peso continúa siendo elevado tanto a nivel nacional (SEN 1500) como en nuestra Unidad mostrando que se debe continuar trabajando en la optimización del tratamiento nutricional de estos pacientes.



## 2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones del presente estudio están motivadas por su diseño en parte retrospectivo. Este diseño ideado para comparar dos periodos de tiempo tras un cambio de estrategia nutricional no permite sacar conclusiones de causalidad.

La recopilación de datos de carácter retrospectivo tuvo como consecuencia la pérdida de datos de algunas variables no registradas correctamente en la base de datos o extraviadas en la documentación escrita de las historias clínicas más antiguas.

La pérdida de pacientes por traslado durante la hospitalización a sus hospitales de origen motivó la pérdida de variables antropométricas al alta y variables de morbilidad tardía como la DBP o ROP.

La evaluación del crecimiento en nuestro estudio está limitada por la ausencia de datos sobre la ingesta calórica y nutricional diaria en ambos grupos. No se correlacionó el crecimiento con la ingesta nutricional enteral.

Los resultados sobre neurodesarrollo se vieron limitados también por la pérdida de pacientes en el seguimiento a largo plazo. Para su valoración se usaron sólo escalas de neurodesarrollo validadas, pero no se tuvieron en cuenta otros factores como el nivel educativo o socioeconómico familiar.



### 3. PERSPECTIVAS DE FUTURO

El tratamiento nutricional en los prematuros es todavía un campo con amplio margen de mejora dentro de la Neonatología. Su optimización afecta no solo al crecimiento y desarrollo de estos niños, sino que afecta directamente a su morbilidad.

La nutrición enteral ha ido demostrando su importancia frente a la nutrición parenteral a pesar de las dificultades fisiológicas propias de la inmadurez que conlleva su implantación en los niños prematuros. El inicio de la alimentación enteral con leche humana de forma precoz en las primeras horas de vida se ha demostrado segura incluso en los prematuros más inmaduros. El reto futuro es conseguir progresar la nutrición enteral de forma ágil, con mayores volúmenes adecuados probablemente a las distintas edades gestacionales y conseguir proporcionar un aporte de nutrientes óptimo en cada volumen de alimentación enteral. Para ello sería necesario adecuar la fortificación a los distintos volúmenes de leche y a las necesidades cada paciente según su situación clínica y el momento de desarrollo.

Se requiere de ensayos clínicos amplios con gran participación de prematuros extremos y protocolos de alimentación homogéneos para definir los volúmenes adecuados de progresión de la alimentación por edad gestacional y peso. Esa progresión de la alimentación sería preciso acompañarla de una fortificación adecuada al volumen y al tipo de leche administrado de forma individualizada en cada paciente.

Otra línea de investigación interesante sería la evaluación cualitativa y cuantitativa de la nutrición enteral aportada a los RNMBP en relación con su neurodesarrollo en distintas etapas del mismo, no solo mediante la evaluación de pruebas cognitivas y motoras sino también mediante pruebas de neuroimagen que aporten información sobre el crecimiento y desarrollo cerebral.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA



Abiramalatha, T., Thanigainathan, S. & Ninan, B., 2019. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 7(7), p. CD012937.

Adamkim, D., 2009. Nutritional strategies for the very low birthweight infants. *Cambridge Universitu Press*.

Adams-Chapman, I., 2012. Long-term impact of infection on the preterm neonate. *Semin Perinatol*, 36(6), pp. 462-70.

Agostini, C. y otros, 2010. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary from the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*, 50(1), pp. 85-91.

Al-Jebawi, Y. y otros, 2020. Low caloric intake and high fluid intake during the first week of life are associated with the severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med*, 13(2), pp. 207-214.

Alonso-Díaz, C. y otros, 2016. Prácticas con alimentación materna en recién nacidos menores de 1500 g o menos de 32 semanas. *An Pediatr*, 85(1), pp. 26-33.

Altobelli, E., Angeletti, P., Verrotti, A. & Petrocelli, R., 2020. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(5), p. 1322.

American Academics of Peditrics, 2012. Brestfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, Volumen 129, pp. e827-41.

American Academy of Pediatrics, Commitee on Nutrition, 1985. Nutritional Needs of low-birth-weight infants. *Pediatric*, Volumen 75, pp. 976-986.

Amin, S., Pappas, C., Iyengar, H. & Maheshwari, A., 2013. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*, 40(1), pp. 53-68.

Anderson, D. & Kliegman, R., 1991. The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol*, 8(1), pp. 62-7.

Andreas, N., Kampmann, B. & Mehring Le-Doare, K., 2015. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*, 91(11), pp. 629-35.

Arslannoglu, S. & ESPGHAN, 2013. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions.. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, Volumen 57, pp. 535-42.

Arslanoglu, S., Boquien, C. & EMBA, 2019. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recomendations of the European Milk Bank Association. *Front Pediatr*, Issue 7, p. 76.

Arslanoglu, S., Moro, G. & Ziegler, E., 2006. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make the difference?. *Journal of Perinatology*, Volumen 26, pp. 614-621.

Arslanoglu, S., Moro, G. & Ziegler, E., 2009. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *Journal of Perinatology*, Issue 29, pp. 489-492.

Arslanoglu, S., Moro, G. & Ziegler, E., 2010. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med*, 38(3), pp. 233-238.

Ballard, O. & Morrow, A., 2013. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*, 60(1), pp. 49-74..

Bauer, J. y otros, 2013. Energy expenditure and plasma catecholamines in preterm infants with mild chronic lung disease. *Early Hum Dev*, 72(2), p. 147-157.

Beck, S. y otros, 2010. The Worldwide Incidence of Preterm Birth: A Systematic Review of Maternal Mortality and Morbidity. *Bull World Health Organ*, 88(1), pp. 31-8.

Bell, M. y otros, 1978. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*, 187(1), pp. 1-7..

Berrington, J. y otros, 2012. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J Pediatr*, 160(1), pp. 49-53.e1.

Berseth, C., 1992. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatric*, Volumen 120, pp. 947-53.

Berseth, C., Bisquera, J. & Paje, V., 2003. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 111(3), pp. 529-34..

Bhandari, V. y otros, 2006. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*, 117(6), pp. 1901-6.

Bharwani, S. y otros, 2016. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol*, 36(11), pp. 913-920.

Bloomfield, B. y otros, 2022. Early Amino Acids in Extremely Preterm Infants and Neurodisability at 2 Years. *N Engl J Med*, 387(18), pp. 1661-1672.

Bombell, S. & Mc Guire, W., 2009. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(3), p. CD000504.

Boundy, E. y otros, 2016. Kangaroo Mother Care and Neonatal Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 137(1), p. e20152238.

Bozkurt, O. y otros, 2022. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight  $\leq 1250$  g: a prospective randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 35(2), pp. 341-347.

Brandtzaeg, P., 2010. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr*, 156(S2), pp. 8-15.

Brenna, J. y otros, 2007. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*, 6(85), pp. 1457-64.

Butler, S. & Als, H., 2008. Individualized developmental care improves the lives of infants born preterm. *Acta Paediatr*, 97(9), pp. 1173-1175.

Cacho, N., Parker, L. & Neu, J., 2017. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. *Clin Perinatol*, 44(1), pp. 46-67.

Castellote, C. y otros, 2011. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *J Nutr*, 141(6), pp. 1181-1187.

Cester, E. y otros, 2015. Do recommended protein intakes improve neurodevelopment in extremely preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 100(3), pp. F243-F247.

Chan, S., Johnson, M., Leaf, A. & Vollmer, B., 2016. Nutrition and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatrica*, Issue 105, pp. 587-99.

Cheong, J., Burnett, A., Treyvaud, K. & Spittle, A., 2020. Early environment and long-term outcomes of preterm infants. *J Neural Transm*, 127(1), pp. 1-8.

Clark, R., Thomas, P. & Peabody, J., 2003. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*, Volumen 111, pp. 986-990.

Cormack, B. & Bloomfield, F., 2006. Audit of feeding practices in babies < 1200g or 30 weeks gestation during the first month of life. *J Paediatr Child Health*, Issue 42, pp. 458-463.

Corpeleijn, W. y otros, 2016. Effect of Donor Milk on Severe Infections and Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants: The Early Nutrition Study Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 170(7), pp. 654-61.

Corpeleijn, W. y otros, 2012. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology*, 102(4), pp. 276-81.

Cortez, J. y otros, 2011. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24(4), pp. 574-582.

Corvaglia, L. y otros, 2014. Predictors of Full Enteral Feeding Achievement in Very Low Birth Weight Infants. *PLoS One*, 9(3), p. e92235.

Cossey, V. y otros, 2013. Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis. *Neonatology*, 103(3), pp. 170-6.

Coupé, B. y otros, 2009. Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. *J Neuroendocrinol*, 21(1), pp. 40-8.

Coviello, C. y otros, 2018. Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr Res*, 83(1), pp. 102-110.

Cowett, R., Oh, W. & Schwartz, R., 1983. Persistent Glucose Production During Glucose Infusion in the Neonate. *J Clin Invest*, 71(3), pp. 467-75.

Criado Vega, E., 2017. *Sepsis nosocomial en el recién nacido menor de 1500 g. Análisis epidemiológico en dos periodos de tiempo*. [Arte] (Universidad Complutense de Madrid (Tesis doctoral)).

Cuestas, E., Aguilera, B. & Cerutti, M. R. A., 2019. Sustained Neonatal Inflammation Is Associated with Poor Growth in Infants Born Very Preterm during the First Year of Life. *J Pediatr*, Volumen 205, pp. 91-97.

Czosnykowska-Łukacka, M., Królak-Olejnik, B. & Orczyk-Pawłowicz, M., 2018. Breast Milk Macronutrient Components in Prolonged Lactation. *Nutrients*, 10(12), p. 1893.

Deoni, D. y otros, 2013. Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. *Neuroimage*. 2013 Nov 15;82:77-86., Volumen 82, pp. 77-86.

Dicky, O. y otros, 2017. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*, 106(5), pp. 755-762.

Dinerstein, A. y otros, 2006. Early and Aggressive Nutritional Strategy (Parenteral and Enteral) Decreases Postnatal Growth Failure in Very Low Birth Weight Infants. *J Perinatol* 26, , Volumen 26, p. 436-442.

dit Trolli, S. y otros, 2012. Early Lipid Supply and Neurological Development at One Year in Very Low Birth Weight (VLBW) Preterm Infants. *Early Hum Dev*, 88(Suppl 1), pp. S25-9.

Dorling, J. y otros, 2019. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *N Engl J Med*, 381(15), pp. 1434-1443.

Dorling, J., Kempley, S. & Leaf, A., 2005. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90(5), pp. F359-63.

Drenckpohl, D. y otros, 2008. Randomized Trial of Very Low Birth Weight Infants Receiving Higher Rates of Infusion of Intravenous Fat Emulsions During the First Week of Life. *Pediatrics*, 122(4), pp. 743-51.

Dritsakou, K. y otros, 2016. Improved outcomes of feeding low birth weight infants with predominantly raw human milk versus donor banked milk and formula. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29(7), pp. 1131-8.

Dunn, L., Hulman, S., Weiner, J. & Kliegman, R., 1988. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of randomized trial. *J Pediatr*, Volumen 112, pp. 622-629.

Dvorak, B. y otros, 2003. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr Res.*, 54(1), pp. 5-9.

Ehrekranz, R., 2007. Early, Aggressive Nutritional Management for Very Low Birth Weight Infants: What is the evidence?. *Semin Perinatol*, Issue 31, pp. 48-55.

Ehrenkranz, R., Dusick, A., Vohr, B. & al, e., 2006. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight. *Pediatrics*, Issue 117, pp. 1253-1261.

Ehrenkranz, R. y otros, 1999. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*, 104(2), pp. 280-9.

Elisia, I. & Kitts, D., 2011. Quantification of hexanal as an index of lipid oxidation in human milk and association with antioxidant components. *J Clin Biochem Nutr*, 49(3), pp. 147-5.

Ellis, Z. y otros, 2019. Milk feed osmolality and adverse events in newborn infants and animals: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 104(3), pp. F333-F340.

Ergenekon, E., Soysal, S., Hirfanoğlu, I. & al, e., 2013. Short- and long-term effects of individualized enteral protein supplementation in preterm newborns. *The Turkish Journal of Pediatrics*, Volumen 55, pp. 365-370.

Escuder-Vieco, D. y otros, 2018. High-Temperature Short-Time Pasteurization System for Donor Milk in a Human Milk Bank Setting. *Front Microbiol*, 11(9), p. 926.

Fenton, T., 2003. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*, Volumen 3, pp. 13-13.

Fenton, T. y otros, 2018. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants- Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr*, Volumen 196, pp. 77-83.

Fenton, T. & Kim, J., 2013. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*, Volumen 13, pp. 59-59.

Fernández, L. y otros, 2013. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*, 69(1), pp. 1-10.

Fierston, W. & American Academy of Pediatrics, A., 2013. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, Issue 131, pp. 189-195..

Fischer, C. y otros, 2014. Early Parenteral Lipids and Growth Velocity in Extremely-Low-Birth-Weight Infants. *Clin Nutr*, 33(3), pp. 502-8.

Fitzgibbons, S. y otros, 2009. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*, 2009.44(6).

Flidel-Rimon, O. y otros, 2004. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 89(4), pp. 289-9.

Flidel-Rimon, O. y otros, 2017. Early, rapidly progressive enteral nutrition promotes growth of very low birth weight (VLBW) infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30(10), pp. 1227-1231.

Furman, L. & Minich, N., 2004. Efficiency of breastfeeding as compared to bottle-feeding in very low birth weight (VLBW, <1.5 kg) infants. *J Perinatol*, 24(11), pp. 706-13.

Furukawa, M., Narahara, H., Yasuda, K. & Johnston, J., 1993. Presence of platelet-activating factor-acetylhydrolase in milk. *J Lipid Res*, 34(9), pp. 1603-9.

Gao, L. y otros, 2023. Effect of early initiation of enteral nutrition on short-term clinical outcomes of very premature infants: A national multicenter cohort study in China. *Nutrition*, Volumen 107, p. 11191.

García-Lafuente, A. y otros, 2001. Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat. *Gut*, 48(4), pp. 503-7.

García-Lara, N. y otros, 2013. Effect of Holder pasteurization and frozen storage on macronutrients and energy content of breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 57(3), pp. 377-82.

Gardelis, J. y otros, 2005. Activity of the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in critically ill children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18(4), pp. 363-72.

Garland, J. & Uhing, M., 2009. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*, 36(1), pp. 1-13.

Gastmeier, P. y otros, 2004. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect.*, 57(2), pp. 126-31.

Gibertoni, D. y otros, 2015. Positive Effect of Human Milk Feeding During NICU Hospitalization on 24 Month Neurodevelopment of Very Low Birth Weight Infants: An Italian Cohort Study. *PLoS One*, 10(1), p. e0116552.

Gidrewicz, D. & Fenton, T., 2014. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatrics*, Volumen 14, p. 216.

Gila-Díaz, A. y otros, 2019. A review of bioactive factors in human breastmilk: a focus on prematurity. *Nutrients*, Volumen 11, p. 1307.

Gila-Díaz, A. y otros, 2020. Influence of Maternal Age and Gestational Age on Breast Milk Antioxidants During the First Month of Lactation. *Nutrients*, 12(9), p. 2569.

Giuliani, F. y otros, 2012. Donor human milk versus mother's own milk in preterm VLBWIs: a case control study. *J Biol Regul Homeost Agents*, 26(3 Suppl), pp. 19-24.

Glass, K., Greecher, C. & Doheny, K., 2017. Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*, 34(14), pp. 1389-1395.

Good, M. y otros, 2015. Breast milk protects against the development of necrotizing enterocolitis through inhibition of Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium via activation of the epidermal growth factor receptor. *Mucosal Immunol*, 8(5), pp. 1166-79.

Gopalakrishna, K. y otros, 2019. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Nat Med (NY)*, 25(7), pp. 1110-1115.

Grishin, A. y otros, 2016. Roles of nitric oxide and intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 51(1), pp. 13-17.

Hamilton, E., Massey, C., Ross, J. & Taylor, S., 2014. Early enteral feeding in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*, 90(5), pp. 227-230.

Haschke, F., Haiden, N. & Thakkar, S., 2017. Nutritive and bioactive proteins in breastmilk. *Ann Nutr Metab*, 69(2), pp. 17-26.

Hassiotou, F. y otros, 2013. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. *Clin Transl Immunology*, 2(4), p. e3.

Hay, W., 2013. Aggressive Nutrition of the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep*, 1(4).

Hay, W. y otros, 1999. Workshop Summary: Nutrition of the Extremely Low Birth Weight Infant. *Pediatrics*, 104(6), pp. 1360-8.

Hellström, A. y otros, 2002. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(7), pp. 3413-6.

Hellstrom, A., Smith, L. & Dammann, O., 2013. Retinopathy of prematurity.. *Lancet*, Volumen 382, pp. 1445-57.

Higgins, R. y otros, 2018. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*, Volumen 197, pp. 300-308.

Ho, M. & Yen, Y., 2016. Trend of Nutritional Support in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*, 57(5), pp. 365-370.

Horbar, J., Ehrenkranz, R. & Badger, G., 2015. Weight growth velocity and posnatal growth failure in infants 501 to 1500 g: 2000-2013. *Pediatrics*, Issue 136, pp. e84-92.

Hughes, C. & Dowling, R., 1980. Speed of onset of adaptive mucosal hypoplasia and hypofunction in the intestine of parenterally fed rats. *Clin Sci (Lond)*, 59(3), pp. 317-27.

Hylander, M., Strobino, D. & Dhanireddy, R., 1998. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*, 102(3), p. e38.

Ibrahim, H. y otros, 2004. Aggressive Early Total Parental Nutrition in Low-Birth-Weight Infants. *J Perinatol*, 24(8), pp. 482-6.

Instituto Nacional de Estadística, I., s.f. *Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre en 2018*. [En línea] Available at: <https://bit.ly/2y2wEf7> [Último acceso: 14 05 2020].

International Neonatal Network, 1993 Jul. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*, 342(8865), pp. 193-8.

Isaacs, E. y otros, 2010. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res*, 67(4), pp. 357-62.

Jacobi-Polishook, T. y otros, 2016. Human milk intake in preterm infants and neurodevelopment at 18 months corrected age. *Pediatr Res*, 80(4), pp. 486-492.

Jajoo, M. y otros, 2022. Early Total Versus Gradually Advanced Enteral Nutrition in Stable Very-Low-Birth-Weight Preterm Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *Indian J Pediatr*, 89(1), pp. 25-30.

Jeurink, P. y otros, 2013. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*, 4(1), pp. 17-30.

Jiang, T. y otros, 2018. Association between sn-2 fatty acid profiles of breast milk and development of the infant intestinal microbiome. *Food Funct*, 2(9), pp. 1028-1037.

Jobe, A. & Bancalari, E., 2001. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(7), pp. 1723-1729.

Jochum, F. y otros, 2018. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Fluid and Electrolytes. *Clin Nutr*, 37(6), pp. 2344-2353.

Joosten, K. y otros, 2018. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Energy. *Clin Nutr*, 37(6), pp. 2309-2314.

Juncker, H. y otros, 2021. The Effect of Pasteurization on the Antioxidant Properties of Human Milk: A Literature Review. *Antioxidants*, 10(11), p. 1737.

Kafouri, S. y otros, 2013. Breastfeeding and brain structure in adolescence. *Int J Epidemiol*, 42(1), pp. 150-9.

Kansagra, K. y otros, 2003. Total parenteral nutrition adversely affects gut barrier function in neonatal piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 285(6), pp. 1162-70.

Karagianni, P. y otros, 2010. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results. *Am J Perinatol*, 27(5), pp. 367-73.

Karagol, B., Zenciroglu, A., Okumus, N. & Polin, R., 2013. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infants with birth weight 750-1250 g. *J Parenter Enteral Nutr*, 37(2), pp. 223-8.

Keunen, K., van Elburg, R., van Bel, F. & Benders, M., 2015. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*, 77(1-2), pp. 148-155.

Klein, C., 2002. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr*, 132(6), pp. 1395S-1577S.

Klingenberg, C. y otros, 2012. Enteral feeding practices in very preterm infants: An international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 97(1), pp. 56-61.

Koletzko, B. y otros, 2005. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by ESPR. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;41 Suppl 2:S1-87, 41(Sppl 2), pp. S1-87.

Koletzko, B., Poindexter, B. & Uuay, R., 2014. Recommended Nutrient Intake Levels for Stable, Fully Enterally Fed Very Low Birth Weight Infants. *World Rev Nutr Diet*, Volumen 110, pp. 297-299.

Konnikova, Y. y otros, 2015. Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes. *PLoS ONE*, 10(7), pp. e0132924-e0132924.

Koo, W., Surinder, T., Martín, S. & Shi, R., 2014. Human milk and neurodevelopment in children with very low birth weight: a systematic review. *Nutr J*, Volumen 13, p. 94.

Kotsopoulos, K., Benadiba-Torch, A., Cuddy, A. & Shah, P., 2006. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks: prospective observational comparison. *J Pediatr*, 26(12), pp. 749-754.

Krauel Vidal, X. y otros, 2008. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. *An Pediatr (Barc)*, 68(3), pp. 206-12.

Kwok, T., Dorling, J. & Gale, C., 2019. Early enteral feeding in preterm infants. *Semin Perinatol*, 43(7), pp. 151159-15115.

Lapillonne, A. y otros, 2018. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Lipids. *Clin Nutr*, 37(6), pp. 2324-2336..

Leaf, A., 2013. Introducing enteral feeds in the high-risk preterm infant. *Semin fetal neonatal med*, 18(3), pp. 150-154.

Leaf, A. y otros, 2012. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics*, 129(5), pp. e1260-8..

Lechner, B. & Vohr, B., 2017. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed Human Milk: A Systematic Review. *Clin Perinatol*, 44(1), pp. 69-83..

Leppänen, M. y otros, 2014. Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics 2014; 133(1): 63-70*, 133(1), pp. 63-70.

Ley, S., Hanley, A., Stone, D. & O'Connor, D., 2011. Effects of pasteurization on adiponectin and insulin concentrations in donor human milk. *Pediatr Res*, 70(3), pp. 278-81.

Lönnerdal, B., 2003. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr*, 77(6), pp. 1537S-1543S.

Lönnerdal, B., 2013. Bioactive proteins in breast milk. *J Paediatr Child Health*, 49(Suppl 1), pp. 1-7.

Lowe, J., Erickson, S., Schrader, R. & Duncan, A., 2012. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing?. *Acta Paediatr*, 101(2), pp. e55-8.

Loys, C. y otros, 2013. Extremely low birthweight infants: how neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation. *Acta Paediatr*, 102(3), pp. 242-8.

Lubchenco, L., Hansman, C. & Boyd, E., 1966. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*, 37(3), pp. 403-408.

Lucas, A. & Cole, T., 1990. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*, Volumen 336, pp. 1519-23.

Maffei, D. & Schandler, R., 2017. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis!. *Semin Perinatol*, 41(1), pp. 36-40.

Manley, B. y otros, 2011. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics*, 128(1), pp. e71-7.

Martin, C. y otros, 2011. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr*, 159(5), pp. 743-749.

Martin, C., Ling, P. & Blackburn, G., 2016. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*, 11(8), p. 279.

Mc Clure, R. & Newell, S., 2000. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 82(1), pp. F29-F33.

McCallie, K. y otros, 2011. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol*, Volumen 31, pp. 1:S61-7.

McClure, R., 2001. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl*, 90(436), pp. 19-21.

McClure, R. & Newell, S., 2002. Randomized controlled study of digestive enzyme activity following trophic feeding. *Acta Paediatr (Oslo)*, 91(3), pp. 292-296.

Meinzen-Derr, J. y otros, 2009. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*, 29(1), pp. 57-62.

Meister, A., Doheny, K. & Travagli, R., 2020. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood)*, 245(2), pp. 85-95.

Mesotten, D. y otros, 2018. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr*, 37(6), pp. 2337-2343.

Micheli, J., Schutz, Y. & Jéquier, E., 1992. Protein metabolism of the newborn. En: *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Polin RA, Fox, pp. 462-472.

Miller, J. y otros, 2018. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*, 10(6), p. 707.

Minard, G. & Kudsk, K., 1998. Nutritional support and infection: does the route matter?. *World J Surg*, 22(2), pp. 213-219.

Modi, M. y otros, 2019. Early Aggressive Enteral Feeding in Neonates Weighing 750-1250 Grams: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*, 56(4), pp. 294-298.

Montjoux-Régis, N. y otros, 2011. Improved growth of preterm infants receiving mother's own raw milk compared with pasteurized donor milk. *Acta Paediatr*, 100(12), pp. 1548-54.

Moreno Algarra, M. y otros, 2017. Variabilidad en las prácticas sobre alimentación enteral del prematuro entre hospitales españoles de la red SEN-1500. *An Pediatr (Barc)*, 87(5), pp. 245-252.

Morgan, J., Bombell, S. & McGuire, W., 2013. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 28(3), p. CD000504.

Morgan, J., Young, L. & McGuire, W., 2013. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 28(3), p. CD001241.

Morgan, J., Young, L. & McGuire, W., 2014. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, p. CD001970.

Morgan, J., Young, L. & McGuire, W., 2014. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, Volumen 12, p. CD001241..

Morgan, J., Young, L. & McGuire, W., 2015. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 15(10), p. CD001241.

Moro, G., ESPGHAN & AAP, 2015. Human Milk in Feeding Premature: Consensus Statement. *JPGN*, 61(1), p. S17.

Moro, M. y otros, 2008. SEN1500: diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An Pediatr (Barc)*, 68(2), pp. 181-8.

Moro, M. y otros, 2009. Predischarge morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol.*, 26(5), pp. 335-43.

Moyses, H., Johnson, M., Leaf, A. & Cornelius, V., 2013. Early Parenteral Nutrition and Growth Outcomes in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Nutr*, 97(4), pp. 816-26.

Nasuf, A., Ohja, S. & Dorling, J., 2018 . Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), p. CD011921.

Neu, J. & Walker, W., 2011. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*, 364(3), pp. 255-264.

Niinikoski, H. y otros, 2004. Onset of small intestinal atrophy is associated with reduced intestinal blood flow in TPN-fed neonatal piglet. *J Nutr*, 134(6), pp. 1467-1474.

Niño, D., Sodhi, C. & Hackam, D., 2016. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 13(10), pp. 590-600.

Northway, W., Rosen, R. & Porter, D., 1967. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary displasia.. *N Engl J Med.*, Volumen 276, pp. 357-68..

Noy, Y., Geyra, A. & Sklan, D., 2001. The effect of early feeding on growth and small intestinal development in the posthatch poult. *Poult Sci* , 80(7), pp. 912-919.

Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society, 1995. Nutrients Needs and Feeding of Premature Infants. *Can Med Assoc J*, 152(11).

O'Connor, D. y otros, 2003. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 37(4), pp. 37-46.

Oddie, S., Young, L. & McGuire, W., 2017. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(30), p. CD001241.

Oddie, S., Young, L. & McGuire, W., 2021. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(8), p. CD001241.

Ofek Shlomai, N. y otros, 2022. Early Enteral Feeding of the Preterm Infant-Delay until Own Mother's Breastmilk Becomes Available?. *Nutrients*, 14(23).

Olsen, I. y otros, 2010. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*, 125(2), pp. e214-2.

OMS, 2006. *Organización Mundial de la Salud: Estándar de Crecimiento Infantil. [Internet]. [En línea]*

Available at: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>

Ortinou, C. & Neil, J., 2015. The neuroanatomy of prematurity: normal brain development and the impact of preterm birth. *Clin Anat (N Y)*, 28(2), pp. 168-183.

Ozgurtas, T. y otros, 2010. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of mothers with term and preterm neonates. *Cytokine (Phila)*, 50(2), pp. 192-194.

Pammi, M. y otros, 2017. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*, 5(1), pp. 31-31.

Papile, L., Burstein, J., Burstein, R. & Koffler, H., 1978. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with less than 1500 g. *J Pediatr*, 4(82), pp. 529-534.

Parry, G., Tucker, J. & Tarnow-Mordi, W., 2003. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*, Volumen 361, p. 1789-91.

Pascual, A., 2002. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect*, Volumen 8, p. 256-264.

Patel, A. y otros, 2013. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 33(7), pp. 514-9.

Patel, A. y otros, 2017. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 102(3), pp. F256-F261.

Patole, S. & Klerk, N., 2005. 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*, 90(2), pp. F147-F151.

Pawlik, D., Lauterbach, R. & Turyk, E., 2011. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics*, 127(2), pp. 223-8.

Pearson, F., Johnson, M. & Leaf, A., 2013. Milk osmolality: does it matter?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 98(2), pp. F166-F169.

Peila, C. y otros, 2016. The Effect of Holder Pasteurization on Nutrients and Biologically-active Components in Donor Human Milk: a review. *Nutrients*, Issue 8, p. 477.

Peng, L. & Hackam, D., 2014. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology*, 21(1), pp. 81-93.

Pérez-López, J., Brito, A., Martínez-Fuentes, M. & Díaz-Herrero, A., 2012. Las escalas Bayley BSID-I frente a BSID-II como instrumento de evaluación. *Anales de Psicología*, 28(2), pp. 484-489.

Picaud, J. & Buffin, R., 2017. Human Milk-Treatment and Quality of Banked Human Milk. *Clin Perinatol*, 44(1), pp. 95-119.

Picaud, J., Houet, N., Buffin, R. & al, e., 2016. Additional Protein Fortification Is Necessary in Extremely Low Weight Birth Infants fed Human Milk. *JPGN*, Volumen 631.

Poindexter, B. y otros, 2006. Early provision of parenteral aminoacids in extremely low birth infants: relation to growth and neurodevelopment outcome. *J Pediatr*, 148(3), pp. 300-305.

Pointexter, B. & Martin, C., 2015. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*, 42(4), pp. 797-806.

Porcelli, P. J. & Sisk, P., 2002. Increased Parenteral Amino Acid Administration to Extremely Low-Birth-Weight Infants During Early Postnatal Life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 34(2), pp. 174-9.

Purohit, G. y otros, 2022. Association of gastric residual volumes with necrotising enterocolitis in extremely preterm infants-a case-control study. *Eur J Pediatr*, 181(1), pp. 253-260.

Quigley, M., Embleton, N. & McGuire, W., 2019. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.*, 19(7), p. CD002971.

Raban, S. y otros, 2016. A randomised controlled trial of high vs low volume initiation and rapid vs slow advancement of milk feeds in infants with birthweights  $\leq 1000$  g in a resource-limited setting. *Paediatr Int Child Health*, 36(4), pp. 288-295.

Ramaswamy, V. y otros, 2021. Enteral Feeding Strategies in Preterm Neonates  $\leq 32$  weeks Gestational Age: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*, 77(4), pp. 204-220.

Ramel, S. y otros, 2012. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology*, 102(1), pp. 19-24.

Ream, M. & Lehwald, L., 2018. Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 18(8), p. 48.

Rite, S. y otros, 2013. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc)*, 79(1), pp. 51.e1-51.e11.

Robertson, C., Henderson, L., Biggs, W. & Acton, B., 2010. Application of the Flynn effect for the Bayley III Scales. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164(11), pp. 1072-3.

Robinson, D. y otros, 2017. Long chain fatty acids and related pro-inflammatory, specialized pro-resolving lipid mediators and their intermediates in preterm human milk during the first month of lactation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, Volumen 121, pp. 1-6.

Rocha, G., Guimarães, H. & Pereira-da-Silva, L., 2021. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. *Int J Environ Res Public Health*, 18(12).

Rodriguez, N., Meier, P., Groer, M. & Zeller, J., 2009. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol*, 29(1), pp. 1-7.

Rouwet, E. y otros, 2002. Intestinal permeability and carrier-mediated monosaccharide absorption in preterm neonates during the early postnatal period. *Pediatr Res*, 51(1), pp. 64-70.

Rowland, K., Choi, P. & Warner, B., 2013. The role of growth factors in intestinal regeneration and repair in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*, 22(2), pp. 101-11.

Rozé, J. y otros, 2012. The Apparent Breastfeeding Paradox in Very Preterm Infants: Relationship Between Breast Feeding, Early Weight Gain and Neurodevelopment Based on Results From Two Cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open*, 5(2), p. e000834.

Salas, A., Kabani, N., Travers, C. & Phillips, V. A. N. C. W., 2017. Short versus Extended Duration of Trophic Feeding to Reduce Time to Achieve Full Enteral Feeding in Extremely Preterm Infants: An Observational Study. *Neonatology*, 112(3), pp. 211-216.

Salas, A. y otros, 2018. Early progressive feeding in extremely preterm infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 107(3), pp. 365-370.

Sallakh-Niknezhad, A., Bashar-Hashemi, F. & Satarzadeh, N. e. a., 2012. Early versus late trophic feeding in very low birth weight preterm infants. *Iran J Pediatr*, 22(2), pp. 171-6.

Sánchez Luna, M. y otros, 2013. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)*, 79(4), pp. 262.e1-6.

Sanchez, K. y otros, 2019. Language in 2-year-old children born preterm and term: a cohort study. *Arch Dis Child*, 104(7), pp. 647-652.

Sánchez-Tamayo, T. y otros, 2016. Reducción de la enterocolitis necrosante tras la introducción de un protocolo de alimentación enteral basado en la evidencia en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr*, 85(6), pp. 291-299.

Schanler, R., Lau, C., Hurst, N. & Smith, E., 2005. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*, 116(2), pp. 400-6.

Serhan, C. & Petasis, N., 2011. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev*, 12(111), pp. 5922-43.

Shah, S. y otros, 2016. Early versus Delayed Human Milk Fortification in Very Low Birth Weight Infants-A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*, Volumen 174, pp. 126-131.

Shulman, R. y otros, 1998. Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *J Pediatr*, 133(5), pp. 645-9.

Silvestre, D. y otros, 2008. Antioxidant capacity of human milk: effect of thermal conditions for the pasteurization. *Acta Paediatr*, 97(8), pp. 1070-4.

Singh, D. y otros, 2023. Necrotizing enterocolitis: Bench to bedside approaches and advancing our understanding of disease pathogenesis. Volumen 10, p. 1107404.

Sisk, P. y otros, 2007. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 27(7), pp. 428-33.

Splieger, J., PreuB, M., Gebauer, C. & Bendiks, M., 2016. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia?. *J Pediatr*, Issue 169, pp. 76-80.e4.

Stephens, B. y otros, 2009. First-Week Protein and Energy Intakes Are Associated With 18-Month Developmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatric*, 123(5), pp. 1337-1343.

Stoll, B. y otros, 2004. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*, 292(19), pp. 2357-65.

Stoll, B. y otros, 2010. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 126(3), pp. 443-56.

Stoll, B. y otros, 2015. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, 314(10), pp. 1039-51.

Stoll, B. y otros, 2002. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 110(2 Pt), pp. 285-91.

Stoltz Sjöström, E. y otros, 2016. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 101(2), pp. F108-F11.

Su, B., 2014. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol*, Volumen 55, pp. 5-13.

Sunehag, A., Gustafsson, J. & Ewald, U., 1994. Very Immature Infants (< or = 30 Wk) Respond to Glucose Infusion With Incomplete Suppression of Glucose Production. *Pediatr Res*, 36(4), pp. 550-5.

The International Committee of Retinopathy , 2005. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol (Paris)*, 123(7), pp. 991-999.

Thoene, M. & Anderson-Berry, A., 2021. Early Enteral Feeding in Preterm Infants: A Narrative Review of the Nutritional, Metabolic, and Developmental Benefits. *Nutrients*, 13(7).

Thompson, R. & Nelson, C., 2001. Developmental science and the media. Early brain development. *Am Psychol*, 56(1), pp. 5-15.

Thureen, P., 1999. Early Aggressive Nutrition in the Neonate. *Pediatr Rev*, 20(9), pp. 45-55.

Thureen, P. & Heird, W., 2005. Protein and Energy Requirements of the Preterm/Low Birthweight Infant. *Pediatr Res*, 57(5), pp. 95R-98R.

Thureen, P., Melara, D., Fennessey, P. & Hay, W. J., 2003. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period.. *Pediatr Res*, 53(1), pp. 24-32.

Tillman, E., 2013. Review and clinical update on parenteral nutrition associated liver disease. *Nutr Clin Pract*, 28(1), pp. 30-39.

Torres Martínez, E. y otros, 2020. Effect of adding fortifiers and protein supplements on the osmolality of donated maternal milk. *An Pediatr (Engl Ed)*, 93(5), pp. 297-304.

Tsang, R., R, U., Koletzko, B. & Zlotkin, S., 2005. *Nutrition of the Preterm Infant*. s.l.:Scientific Basis and Practical Application, ed 2. Cincinnati, Digital Educ Publ .

Tyson, J., Kennedy, K., Lucke, J. & Pedroza, C., 2007. Dilemmas initiating enteral feedings in high risk infants: how can they be resolved?. *Semin Perinatol*, 31(2), pp. 61-73.

Uauy, R. & Hoffman, D., 2000. Essential fat requirements of preterm infants. *Am J Clin Nutr*, 71(1), pp. 245S-50S.

Uauy, R. & Koletzko, B., 2014. Defining the Nutritional Needs of Preterm Infants. *World Rev Nutr Diet*, Issue 110, pp. 4-10.

Underwood, M., 2013. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am*, 60(1), pp. 189-207.

Valentine, C. y otros, 2009. Early Amino-Acid Administration Improves Preterm Infant Weight. *J Perinatol*, 29(6), pp. 428-32.

van den Akker, C., te Braake, F., Weisglas-Kuperus, N. & van Goudoever, J., 2014. Observational Outcome Results Following a Randomized Controlled Trial of Early Amino Acid Administration in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 59(6), pp. 714-9.

van den Akker, C. y otros, 2020. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 70(5), pp. 664-680..

van Goudoever, J. y otros, 2018. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Amino Acids. *Clin Nutr*, 37(6), pp. 2315-2323.

Victoria, C. y otros, 2016. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms and life long effect. *Lancet*, Volumen 387, pp. 475-90.

Villamor-Martínez, E. y otros, 2018. Donor Human Milk Protects against Bronchopulmonary Dysplasia. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 10(2), p. 238.

Villamor-Martínez, E. y otros, 2019. Mother's Own Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, Volumen 7, pp. 224-224.

Villar, J. y otros, 2015. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*, 11(1), pp. e681-e691.

Vincer, M. y otros, 2005. A population-based study to determine the performance of the CAT/CLAMS Scale to Predict the Mental Developmental Index at 18 Months on the Bayley Scales of Infant Development-II in very preterm infants. *Pediatrics*, 116(6), pp. e864-e867.

Vlaardingerbroek, H. y otros, 2016. Albumin Synthesis in Very Low Birth Weight Infants Is Enhanced by Early Parenteral Lipid and High-Dose Amino Acid Administration. *Clin Nutr*, 35(2), pp. 344-350.

Vlaardingerbroek, H. y otros, 2012. Parenteral Lipid Administration to Very-Low-Birth-Weight Infants-Early Introduction of Lipids and Use of New Lipid Emulsions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Nutr*, 96(2), pp. 255-68.

Vlaardingerbroek, H. y otros, 2013. Safety and Efficacy of Early Parenteral Lipid and High-Dose Amino Acid Administration to Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*, 163(3), pp. 638-44.

Vohr, B. y otros, 2006. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics*, 118(1), pp. 115-23.

Vohr, B. y otros, 2007. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics*, 120(4), pp. e953-9.

Voigt, R. y otros, 2003. Concurrent and predictive validity of the cognitive adaptive test/clinical linguistic and auditory milestone scale (CAT/CLAMS) and the Mental Developmental Index of the Bayley Scales of Infant Development. *Clin Pediatr*, 42(5), pp. 427-432.

Volpe, J., 2008. *Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant..* 5ª ed. Philadelphia: Saunders.

Volpe, J., 2009. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*, 8(1), pp. 110-24.

Walsh, M. & Kliegman, R., 1986. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*, 33(1), pp. 179-201.

Walsh, V. y otros, 2020. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), pp. CD013542-CD013542.

Watchel, R. y otros, 1994. CAT/CLAMS. A tool for the pediatric evaluation of infants and young children with developmental delay. Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale. *Clin Pediatr (Phila)*, 33(7), pp. 410-5.

Weaver, G. y otros, 2019. Recommendations for the Establishment and Operation of Human Milk Banks in Europe: A Consensus Statement From the European Milk Bank Association (EMBA). *Front Pediatr*, Volumen 4, p. 7:53.

Weiss, G. y otros, 2013. High levels of anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators lipoxins and resolvins and declining docosahexaenoic acid levels in human milk during the first month of lactation. *Lipids Health Dis*, 15(12), p. 89.

Whitney, A., Booker, W. & Gyamfi-Bannerman, C., 2018. Antenatal Corticosteroids: Who Should We Be Treating?. *Clin Perinatol*, 45(2), pp. 181-19.

Willis, D., Chabot, J., Radde, I. & Chance, G., 1977. Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics*, 60(4), pp. 535-8..

Wilson, D. y otros, 1997. Randomised Controlled Trial of an Aggressive Nutritional Regimen in Sick Very Low Birthweight Infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 77(1), pp. F4-11.

World Health Organization, 2015. *WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes.*, Suiza: WHO Press.

World Health Organization, 2020. WHO. [En línea] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> [Último acceso: 17 03 2020].

Yee, W. y otros, 2012. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*, 192(2), pp. e298-e304.

Young, L., Oddie, S. & Mc Guire, W., 2022. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), p. CD001970.

Ziegler, E., 2011. Meeting the Nutritional Needs of the Low-Birth- Weight Infant. *Ann Nutr Metab*, Suppl 1(58), pp. 8-18.

## IX. ANEXOS



**CEIC Hospital Clínico San Carlos**

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 29/08/2018, acta 8.2/18 ha evaluado la propuesta del investigador a la tesis:

**Título: "Impacto de la nutrición enteral precoz con leche humana en recién nacidos menores de 1500 gramos de peso al nacimiento".**

**Código Interno:** 18/377-E\_Tesis

**Investigador:** Dra. Gloria Herranz Carrillo.

**Director de la Tesis:** Dr. José Antonio Rodríguez Orgado. Servicio de Neonatología

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicha Tesis.

Lo que firmo en Madrid, a 30 de agosto de 2018



Fdo.: Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos