



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA (DIF) HIDALGO

TEMA

“ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES FORMULAS ALIMENTARIAS EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS, CON LA FINALIDAD DE EVALUAR EL IMPACTO NUTRICIONAL Y LA INCIDENCIA DE ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DURANTE EL PERIODO 2013 Y 2014 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.”

**QUE PRESENTA EL MÉDICO PEDIÁTRA
FELIPE ARTEAGA GARCÍA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

DR. JERONIMO MARTÍNEZ TREJO
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

ASESORES CLÍNICOS:
DRA. IRMA ADRIANA ESPINOSA OROPEZA.
JEFA DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO

DR. NÓE PÉREZ GONZÁLEZ
NEONATOLOGO, ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

ASESOR METODOLÓGICO.
DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
JEFE DE INVESTIGACION HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO

PERIODO DE LA ESPECIALIDAD 2013-2015

De acuerdo al artículo 77 del reglamento general de estudios de posgrado, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la tesis titulada.

Estudio comparativo de tres formulas alimentarias en recién nacidos prematuros, con la finalidad de evaluar el impacto nutricional y la incidencia de enterocolitis necrozante en el servicio de neonatología durante el periodo 2013 y 2014 en el hospital del niño DIF, hidalgo.”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA SUSTENTA COMO MEDICO PEDIATRA

FELIPE ARTEAGA GARCIA

Pachuca de Soto Hidalgo, Febrero de 2015.

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD U.A.E.H.

M.C. ESP. DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE
MEDICINA DEL I.C.Sa.

M.C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. MARIO ISIDORO ORTIZ RAMIREZ
PROFESOR INVESTIGADOR Y ASESOR EN
TESIS UNIVERSITARIO

DR. HECTOR ANTONIO PONCE MONTER
PROFESOR INVESTIGADOR Y ASESOR DE
TESIS UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. MARCO ANTONIO ESCAMILLA ACOSTA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

DR. JERONIMO MARTINEZ TREJO
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

DRA IRMA ADRIANA ESPINOSA OROPEZA
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA / NEONATOLOGIA
ASESOR CLÍNICO

DR. NOE PEREZ GONZALEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA / NEONATOLOGIA
ASESOR CLÍNICO

DR. ALBERTO VIZUETH MARTINEZ
JEFE DE INVESTIGACION
ASESOR METODOLÓGICO



TITULO:

“ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES FORMULAS ALIMENTARIAS EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS, CON LA FINALIDAD DE EVALUAR EL IMPACTO NUTRICIONAL Y LA INCIDENCIA DE ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DURANTE EL PERIODO 2013 Y 2014 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.”

Agradecimientos.

A Dios, quien ha guiado mi vida bajo la verdad absoluta y la sabiduría; sin el nada de esto hubiese sido posible, gracias a él mi vida tiene sentido y es por él que estoy en este lugar, en este tiempo y en esta circunstancia.

A Micel, amiga, esposa, todos mis esfuerzos son para nuestra familia, gracias por creer en mí cuando la oscuridad era profunda y por acogerme con calor en medio de las adversidades, te amo.

A María Fernanda, mi hija, contigo he ido entendiendo esta labor de ser padre, que este esfuerzo te haga sentir orgullosa en un futuro no tan lejano, por ti tratare de ser mejor cada día, te amo.

A mis padres, de quienes ha nacido este empeño de ser cada día mejor y a quienes debo agradecer por creer que los sueños se vuelven posibles cuando se realiza el trabajo como si fuera el último día de vida y a pesar de que el sacrificio ha involucrado mi ausencia, nunca he olvidado sus consejos. Los amo.

A Karem, mi hermana, dios te bendiga, tú fuiste parte del agua que rego nuestra semilla, gracias a ti, he llegado hasta donde estoy, no olvido tu sacrificio.

A mi hermano Ulises, humanista, poeta, amigo, que dios ilumine tu quehacer médico y fructifique tus días, gracia por acompañarme en esta travesía, donde las estrellas aun siguen iluminando nuestro espíritu en pro de una mejor humanidad.

Dedicatorias

A la Dra. Irma Adriana Espinosa Oropeza; gracias por apoyarme en esta área tan maravillosa de la pediatría, el sueño de la neonatología se construyó, fortaleció y creció por sus enseñanzas, la paciencia de sus actos y su liderazgo son motores esenciales para mi formación, dios la bendiga siempre.

Al Dr. Noé Pérez González, gracias por su amistad y apoyo invaluable, a través de sus charlas concebí ideas distintas de acción medicas y en su enseñanza crecí en decisiones al plantar su duda metódica, gracias por su paciencia. Dios lo bendiga.

A la Dra. Georgina Guadalupe Medina Moctezuma; su entrega es digna de admirar, el amor humano que profesa y esa sensibilidad etérea que posee hacen de su compañía una bendición, dios la bendiga siempre.

Al Dr. Néstor Baños Paz Gracias por acompañar mi formación con paciencia y enseñarme con maestría que la clínica puede anticipar grandes catástrofes y mejorar entidades nosológicas incipientes. Dios lo bendiga.

Al Dr. Ignacio Serrano Quezada, gracias por enseñarme que el mejor libro es el paciente.

Al Dr. José Guadalupe Cruz Romero, cada noche de guardia fue una instrucción precisa para que la vanidad no ensombreciera la verdadera luz, gracias por inculcarme la búsqueda del conocimiento.

A la Dra. Santa Judith Alonso Galindo, por usted he descubierto que pequeñas acciones pueden generar grandes cambios en un paciente crítico y que una pizca de bondad puede llenar vacíos insondables, gracias por sus enseñanzas.

Al Dr. Rafael M. Violante Ortiz, la investigación no solo es un pilar de mi formación es un quehacer cotidiano, gracias por sus enseñanzas.

Al Dr. Raúl A. Izaguirre Ávila, de quien nació el deseo de crecer y buscar entre la historia, y la interrogación pequeños males para grandes aciertos.

A cada uno de los médicos de esta noble institución, definitivamente estoy parado sobre hombros de gigantes.

A los niños, nuestros verdaderos maestros y de quienes como decía Gabriel García Márquez en el amor en tiempos del Cólera cuando se refería a la pediatría “sólo se enferman cuando en realidad están enfermos, y no pueden comunicarse con el médico con palabras convencionales sino con síntomas concretos de enfermedades reales”.

Gracias por todo

PROLOGO

La neonatología es una selva joven, su historia sigue creciendo vertiginosamente, debido a la investigación y el nivel de investigación impulsado en esta área. Uno de los retos más importantes a los que se ha enfrentado la neonatología en los últimos años ha sido la alimentación en el prematuro, debido en parte a que los protocolos de alimentación no han adquirido en el mundo uniformidad, debido a ello resulta importante estudiar las ventajas empleadas para alimentar a un recién nacido críticamente enfermos. Dentro del área neonatal, es reconocida que una de las preocupaciones más importantes y temidas en el neonatólogo es el de desarrollo de enterocolitis necrozante, debido al potencial catastrófico que puede de esta enfermedad en población prematura.

Las alteraciones derivadas de ésta enfermedad son incapacitantes y retrasan la progresión en la alimentación enteral generando también mayor morbilidad en esta población prematura como el uso de ventilación mecánica y nutrición parenteral prolongada (NPT), estas observaciones provienen de estudios para evaluar la nutrición enteral en prematuros, y aunque son limitados y controversiales y se basan en estudios individuales, y de experiencia institucional. Al nacimiento en el recién nacido prematuro se establece una de la emergencias nutricionales más importantes neonatales, iniciando un algoritmo de atención que deriva en el apoyo NPT que se asocia a alteraciones hepáticas, osteopenia del prematuro, pobre desarrollo neurológico, y retardo del crecimiento extrauterino; en este sentido, la nutrición enteral disminuye el apoyo de NPT y sus complicaciones, favoreciendo la regulación hormonal intestinal, con la finalidad de evitar la atrofia de vellosidades, la disfunción de la barrera intestinal, la disminución de la actividad enzimática y la colonización bacteriana anómala. Diversos estudios no han podido sostener como iniciar la alimentación enteral, ante ello los neonatólogos deben establecer guías de práctica clínica comprensivas a la fisiología del neonato, que sean secundadas por estudios de seguimiento aleatorizado a largo plazo con la finalidad de establecer modelos de atención eficientes en este grupo de población, que disminuya el riesgo de enterocolitis necrozante e intolerancia alimentaria. Ante la diversidad de opiniones para determinar el avance en la nutricio enteral de un prematuro críticamente enfermo y considerar el tipo de alimentación per se que debe iniciar para evitar el riesgo de enterocolitis necrozante, en el Hospital de Niño DIF de Pachuca de Soto, en el área de neonatología resulta indispensable conocer la prevalencia y la asociación que existe entre enterocolitis necrozante y formula especial para prematuro con la finalidad de retrasar o evitar la aparición de morbi-mortalidad neonatos prematuros enfermos, disminuyendo de esta manera el impacto económico directo e indirecto en nuestra sociedad.

RESUMEN

Introducción

En México y el mundo la sobrevivencia de prematuros ha mejorado en los últimos años, no obstante, la enterocolitis necrotizante sigue siendo una de las principales causas de mortalidad de esta población vulnerable y constituye en América Latina uno de los fenómenos más catastróficos de esta población.

Objetivo

Determinar si la fórmula A, B, C para prematuros mejora la ganancia ponderal y disminuyen el riesgo de enterocolitis necrotizante, en prematuros menores de 36.6 SDG, en el departamento de neonatología del Hospital del niño DIF, Pachuca, Hidalgo en el periodo comprendido entre 2013-2014.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, comparativo, aleatorizado y longitudinal, en el departamento de neonatología del Hospital del niño DIF en Pachuca de Soto Hidalgo, de Diciembre de 2013 a Diciembre de 2014. Los datos capturados se analizaron mediante SPSS17.0.

Resultados

Se incluyeron 23 pacientes (100%) asignando para estudio tres fórmulas designados como A, B y C; y se dividieron en menores de 1500 gr y mayores de 1500 grs, seleccionando dos métodos de alimentación (bolo vs infusión continua); De nuestra población se asignaron a la fórmula A, 4 pacientes (17,39%)(alimentación en bolo); para la fórmula B se asignaron 11 pacientes (47.82 %), de los cuales el 17.39% (n=4) recibió alimentación en infusión continua y el 30.43% (n=7) en bolos; mientras que para la fórmula C se seleccionaron 8 pacientes,(34.78%), de los cuales el 17.39 % (n=4) recibió alimentación en infusión continua, y el 17.39% (n=4) alimentación en bolos. Al analizar la frecuencia de enterocolitis necrotizante (EN) se observó que la fórmula de protocolo A generó en el 50% de los pacientes EN estadio IA (n=2; (50%), la fórmula B de protocolo causó EN estadio 1^a, en 4 pacientes (17.39%), la fórmula C de protocolo causó EN estadio 1^a, en 5 neonatos, que representó para la fórmula el 62.5 %. La ganancia ponderal final fue significativa encontrando que el grupo con peso <1500 gr., ganó 190-1210 gr (n=8; 34.78%), mientras que el grupo con peso > a 1500 gr al nacimiento obtuvo una ganancia máxima de 1600 gr.

Conclusiones

El uso de fórmula de protocolo refleja una tasa alta de enterocolitis necrotizante en población prematura críticamente enferma.

ABSTRACT

Introduction

In Mexico and the world preterm survival has improved in recent years, however, necrotizing enterocolitis still one of the leading causes of mortality in this vulnerable population in Latin America and is one of the most catastrophic events in this population.

Target

Determine if the formula A, B, C for premature improves weight gain and decrease the risk of necrotizing enterocolitis in infants less than 36.6 SDG, department of neonatology Child Hospital DIF, Pachuca, Hidalgo in the period from 2013 -2014.

Material and methods

A prospective, descriptive, comparative, randomized, longitudinal study was conducted in the department of neonatology DIF Child Hospital in Pachuca Hidalgo, from December 2013 to December 2014. Data collected were analyzed by SPSS17.0.

Results

23 patients (100%) assigned to study three formulas designated A, B and C were included; and divided into lower and higher than 1500 g 1500g, selecting two feeding methods (continuous infusion bolus vs); From our population were assigned the formula A, 4 patients (17.39%) (bolus feeding); for the formula B 11 patients (47.82%), of which 17.39% (n = 4) received continuous infusion supply and 30.43% (n = 7) were assigned bolus; while for the formula C 8 patients were selected (34.78%), of which 17.39% (n = 4) received continuous infusion feed, and 17.39% (n = 4) bolus feeding. By analyzing the frequency of necrotizing enterocolitis (EN) showed that the formula A protocol generated in 50% of patients in stage IA (n = 2; (50%), the formula B protocol caused EN stage 1, wherein 4 patients (17.39%), the formula C protocol caused EN stage 1, 5 infants to represent to the formula 62.5%. the final weight gain was significant finding that the group with weight <1500 g., won 190- 1210 gr. (n = 8; 34.78%), while the group with weight> 1500 g at birth scored a maximum gain of 1600 gr.

Conclusions

The protocol makes use reflects a high rate of necrotizing enterocolitis in premature critically ill population.

INDICE GENERAL

CONTENIDO	PÁGINA
Portada	I
Hoja de firmas	II
Título	III
Agradecimiento	IV
Dedicatoria	V
Prólogo	VI
Resumen	VII
Abstract	VIII
Índice general.	IX
Índice de figuras y tablas	X
Introducción	1
Marco teórico	2-33
Planteamiento del problema	34
Justificación	35
Objetivos	36
Hipótesis	37
Material y métodos	38-40
Plan de análisis	41
Declaración de ética y seguridad	42
Beneficios y riesgos	42
Resultados	43-61
Discusión	61-68
Conclusión	69
Bibliografía	70-76
Anexo 1	77
Anexo 2	78
Anexo 3	79
Anexo 4	80

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

GRÁFICOS Y PASTELES	Pag.
1.- Barra de grupo de estudio por edad gestacional	45
2.- Población de estudio de acuerdo a grupo de edad y peso	46
3.- Percentiles de peso de acuerdo a curvas de crecimiento OMS	48
4.- Grafico de población de estudio por tipo de alimentación	49
5.- Intubación y apoyo ventilatorio en población de estudio	52
6.- Ganancia ponderal promedio de acuerdo al tipo de fórmula, peso y EG	54
7.- Frecuencia de enterocolitis necrosante de acuerdo a formula	55
8.- Frecuencia en de ventilación PPI en población de estudio	57

TABLAS	Pag.
1.- Estimación del peso al nacimiento en población de estudio	43
2.- Estimación del peso al ingreso en población de estudio	44
3.- Distribución de la población de estudio de acuerdo a edad gestacional	44
4.- Asignación de formula de protocolo entre grupos	45
5.- Clasificación de la población de estudio de acuerdo al peso	46
6.- Tabla de percentiles de acuerdo a OMS UK	47
7.- Distribución de la población de estudio de acuerdo a técnica alimentaria	49
8.- Características de la población de estudio (bolos vs infusión continua)	50
9.- Intubación y apoyo ventilatorio en población de estudio	51
10.- Ganancia ponderal promedio de acuerdo a la edad gestacional y formula	53
11.- Frecuencia de enterocolitis de acuerdo a población y formula	55
12.- Prueba de X2 y Montecarlo para enterocolitis por tipo de formula	56
13.- Frecuencia en el uso de ventilación con PPI en población de estudio	56
14.- Correlación no paramétrica de PPI, edad gestacional y formula A con EN	57
15.- Correlación no paramétrica de PPI, edad gestacional y formula B con EN	58
16.- Correlación no paramétrica de PPI, edad gestacional y formula C con EN	58
17.- Correlación no paramétrica de intubación, EG y formula A con EN	59
18.- Correlación no paramétrica de intubación, EG y formula B con EN	59
19.- Correlación no paramétrica de intubación, EG y formula C con EN	60

PASTEL	Pag.
1.- Frecuencia de enterocolitis en población de estudio	60

INTRODUCCIÓN

La historia de la medicina, es un libro abierto, y de la pediatría, la neonatología no es la excepción; uno de los retos más importantes a los que se ha enfrentado la neonatología en los últimos años ha sido la alimentación en el prematuro, en primer lugar por las características fisiológicas inherentes a este grupo poblacional y en segundo lugar por las dudas a las que se enfrenta el médico neonatólogo a la hora de definir cuál es el mejor método y fórmula complementaria para alimentar a un bebé menor de 37 semanas de gestación (SDG). Uno de los cuestionamientos más importantes de la neonatología es el de reconocer que la práctica de la alimentación neonatal está llena de errores por basarse a veces en opiniones sin fundamento. ⁽¹⁾

Una de las preocupaciones más importantes y temidas en el neonatólogo es el desarrollo de enterocolitis necrotizante ⁽²⁾ por lo catastrófico que puede ser esta enfermedad en especial en población prematura. ⁽³⁾ Éste trastorno no solo retrasa la progresión en la alimentación, sino que incrementa las morbilidades en esta población como el uso de ventilación mecánica y nutrición parenteral prolongada (NPT). ⁽³⁾ Desafortunadamente los estudios para evaluar la nutrición enteral en prematuros son limitados y controversiales y se basan en estudios individuales, y experiencia institucional. ⁽⁴⁾ Al nacimiento en el recién nacido prematuro se establece una de las emergencias nutricionales más importantes neonatales, iniciando un algoritmo de atención que deriva en el apoyo NPT que se asocia a alteraciones hepáticas, osteopenia del prematuro, pobre desarrollo neurológico, y retardo del crecimiento extrauterino; ⁽⁵⁾ el incremento de la demanda metabólica de estos pacientes críticamente enfermos es una preocupación cotidiana, debido al manejo dinámico al que son sometidos y que involucra en ocasiones restricción hídrica. La nutrición enteral disminuye el apoyo de NPT y sus complicaciones ⁽⁵⁾ asimismo se ha demostrado que el apoyo enteral mínimo favorece la regulación hormonal intestinal y con ello evita la atrofia de vellosidades, la disfunción de la barrera intestinal, la disminución de la actividad enzimática y la colonización bacteriana anómala. ⁽⁶⁾ La decisión de cómo iniciar la alimentación enteral no tiene todo el peso de la evidencia y se ha postulado con la finalidad de evitar la intolerancia a la progresión enteral y enterocolitis necrotizante. ⁽⁷⁾ Ante ello los neonatólogos debemos establecer guías de práctica clínica comprensivas a la fisiología del neonato, que sean secundadas por estudios de seguimiento aleatorizado a largo plazo con la finalidad de establecer modelos de atención eficientes en este grupo de población, que disminuya el riesgo de enterocolitis necrotizante e intolerancia alimentaria. ⁽⁸⁾

MARCO TEORICO

La sobrevivencia de los recién nacidos, en especial de los prematuros extremos y los de muy bajo peso al nacimiento, ha mejorado considerablemente en los últimos años, no obstante la morbilidad y las secuelas observadas en el tiempo, principalmente en el neurodesarrollo sigue siendo uno de los retos más importantes de la neonatología clínica. Los avances en la atención del recién nacido pretérmino (RNPT) y el estado nutricional han llevado a un aumento en la supervivencia de esta población, estableciendo de esta manera un rol importante en la prevención de complicaciones durante el periodo neonatal y el seguimiento a largo plazo.

La nutrición adecuada de los recién nacidos de muy baja edad gestacional (RNMPEG) es difícil de lograr por las características fisiológicas de estos pacientes, sin embargo es fundamental para la sobrevivencia y función a futuro en estos pacientes, a pesar de que en los últimos años se han realizado un número importante de investigaciones referentes a este problema, apenas se observa una modesta mejoría en el crecimiento posnatal, de los recién nacidos de extremado bajo peso al nacimiento (RNEBPN) en la última década. ⁽³⁾

Uno de los elementos más importantes en la vida y desarrollo del ser humano es la nutrición. La desnutrición durante la gestación y los dos primeros años de vida provoca aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad durante la niñez y efectos adversos en el desarrollo mental y físico, con un mayor riesgo de enfermedad.

En la etapa neonatal es importante proporcionar a los niños una alimentación que permita su crecimiento y desarrollo normal, para evitar los estragos que general una insuficiente alimentación en el desarrollo humano. Los RNEBPN requieren una alimentación adecuada y suficiente para corregir su deficiencia nutricional, ya que tienen pocas reservas nutrimentales, este grupo de pacientes presenta características especiales en todos los sistemas de su organismo, entre ellos el gastrointestinal. Las reservas disminuidas de nutrientes y la marcada inmadurez de los órganos y sistemas responsables de los procesos asociados a la nutrición son tal vez las dos características que más pesan a la hora de valorar la “debilidad nutricional” del pretérmino. El grado de limitantes nutricionales es inversamente proporcional a la edad gestacional con que se nace.

La malnutrición es un problema importante, la deficiencia específica de ciertos nutrientes explica la diversidad de entidades clínicas que presenta en niño en

crecimiento, por ejemplo el déficit de selenio, podría estar implicado en el desarrollo de broncodisplasia pulmonar (BDP) y retinopatía del prematuro (ROP); la falta de zinc se vincula a falla de crecimiento, alteraciones en la inmadurez celular y acrodermatitis entero-hepática, deficiencia de calcio y fósforo se relacionan con osteopenia; un índice bajo de ácidos grasos esenciales, linoleico y linolénico, predispone a un pobre crecimiento, sepsis, trombocitopenia, problemas de la cicatrización y fragmentación eritrocitaria. A pesar de la preocupación acerca de la malnutrición en RNMBEG y datos observacionales que asocian esta malnutrición con una evolución clínica desfavorable, existe poca información en la literatura que nos ayude a determinar la mejor práctica para nutrir a estos bebés. Las preguntas son muchas, y las respuestas a la mayoría de estas preguntas son aún incompletas.

Anatomía y fisiología del desarrollo del tracto gastrointestinal.

El tracto gastrointestinal se forma por la invaginación y el plegamiento del embrión en la semana 4 de gestación, cuando la membrana cloacal y bucofaríngea se rompen, estableciendo una comunicación completa entre el primitivo tracto gastrointestinal y el medio ambiente exterior. Una serie de invaginaciones, elongaciones y dilataciones dan lugar a la formación del esófago, el estómago, el duodeno, el hígado y el páncreas en el intestino anterior; el yeyuno, el íleon y el colon ascendente y transversal en el intestino medio; y el colon descendente y rectosigmoide en el intestino posterior. Dado que el intestino aumenta rápidamente de longitud durante el primer trimestre, se hernia dentro del cordón umbilical, vuelve a penetrar en la cavidad abdominal, y rota en sentido contrario a las manecillas del reloj, alrededor de la arteria mesentérica, alcanzando su posición final en la semana 20 de gestación.

Todas las estructuras anatómicas del tracto gastrointestinal se reconocen y están bien formadas en el segundo trimestre del embarazo, sin embargo la maduración funcional de estas estructuras, se produce bastante después de la maduración anatómica, de hecho muchas funciones todavía son inmaduras al momento del nacimiento a término y no se establecen hasta los 2-4 años de edad, el intestino delgado forma criptas y vellosidades esenciales para el transporte de nutrientes a la semana 15 de gestación, transporta glucosa a la semana 20 de gestación, activa dipeptidasas, sacarasa y maltosa a la semana 30 de gestación y lactasa entre la 32 y 35 semana de gestación.

La maduración y el crecimiento del tracto gastrointestinal viene regulado por la dotación genética, el reloj biológico con el que hemos sido programados desde el

momento de la concepción y que es el beneficio de la evolución humana favorece acontecimiento endógenos únicos, como la liberación de hormonas y la exposición a factores exógenos como el líquido amniótico o la alimentación enteral, como consecuencia de la comunicación del tracto gastrointestinal con el ambiente intrauterino el intestino fetal ya flota en el líquido amniótico a la 4 semana de gestación, a la semana 20 de gestación, 15 ml de líquido amniótico atraviesan el intestino fetal, este volumen alcanza los 400-500 ml al final de la vida fetal. El líquido amniótico contiene nutrientes, hormonas y factores de crecimiento, que pueden estimular la maduración.

La maduración funcional sucede a lo largo de un eje en dirección proximodistal y cefalocaudal, simultáneamente, las estructuras vasculares y neurales migran con un eje similar para sostener y regular la función intestinal. El aporte vascular lo suministran las arterias celiacas, mesentérica superior e inferior, las neuronas entéricas derivan de los neuroblastos que se originan en la región vagal de la cresta neural y migran a lo largo del tracto gastrointestinal con las fibras descendentes del nervio vago. La succión no nutritiva comienza a la semana 20 de gestación, se caracteriza por movimiento en la boca, que pueden estar o no coordinados con la deglución, la succión nutritiva que no aparece hasta la semana 32 o 34 de gestación consiste en series prolongadas de succión y deglución, en el periodo en el que el intestino se ha elongado, rotado y vuelto a la cavidad abdominal, la mucosa y la estructura muscular están bien desarrolladas, las criptas y la estructura de las microvellosidades están presentes en todo el tracto. Debido a la rápida proliferación del tejido epitelial, el duodeno se obstruye transitoriamente, pero a la semana 12 de gestación, la luz del duodeno vuelve a ser adecuada.

En el segundo trimestre aparece el glucocalix y el borde en cepillo está bien definido estructuralmente. Las células endocrinas están bien diferenciadas y contiene gránulos de gastrina, secretina, colecistoquinina, motilina, serotonina y somatostatina, la sustancia P aparece entre la semana 12 y 18 de gestación. La gastrina, secretina, motilina y el péptido inhibido de la gastrina se localizan en el borde del cepillo del intestino fetal, sin embargo la función del borde aun es inmadura. Aunque las alfa-glucosidasas, la dipeptidasas y las sacarosas son funcionantes al final del segundo trimestre, la lactasa no aparece hasta el final de la semana 32-34 de gestación.

La actividad de la lactasa aparece a las 9 semanas de gestación ⁽⁵⁾ (Figura 1). Sin embargo a las 24 semanas de gestación es todavía menor del 25 % de lo que se observa en los niños a término. ⁽⁵⁾ El brusco incremento de la actividad de la lactasa que se observa en las semanas 32-34 de gestación coincide con el

aumento del Ácido ribonucleico mitocondrial (ARNm) de la lactasa, lo cual implica que el retraso en su aparición se debe al control transcripcional. ⁽⁶⁾ La sacarosa y la maltasa también aparecen a las 9 semanas de gestación, la actividad total de estas enzimas alcanza niveles incluso del 75 % al término del segundo trimestre de gestación. La sacarosa-isomaltosa, existe en una forma única de elevado peso molecular. La glucoamilasa, que es la responsable de la absorción de los almidones y polímeros de la glucosa, aparece al final del segundo trimestre con aproximadamente la mitad de la actividad del recién nacido de término.

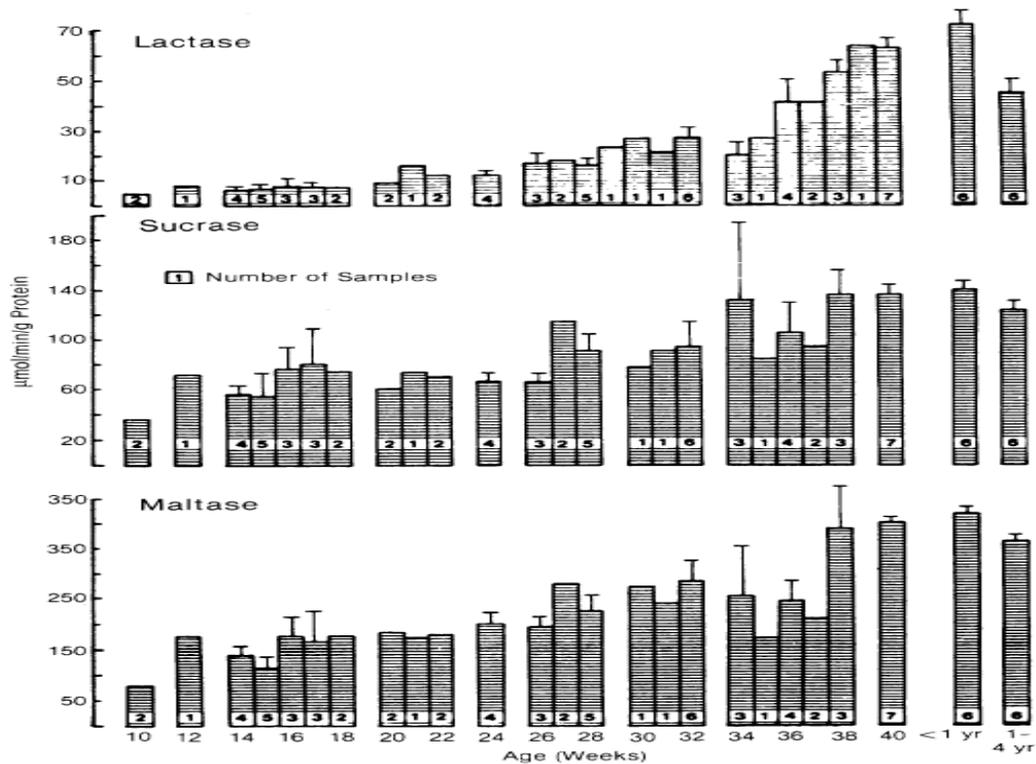


Figura 1. Formas de desarrollo de la actividad de las disacaridasas en fetos humanos.⁵

Hormonas y péptidos gastrointestinales.

El tracto gastrointestinal produce numerosos péptidos intestinales reguladores. Algunos funcionan como verdaderas hormonas (gastrina, colecistocinina, motilina, polipéptidos pancreáticos, somatostatina), otros tienen función paracrina o neuroendocrina, incluido el polipéptido gástrico inhibitorio, la bombesina, el polipéptido intestinal vasoactivo, la neurotensina, el enteroglucagón y el péptido YY. Todos estos péptidos se han identificado en el intestino fetal al final del primer trimestre de gestación, no obstante la distribución adulta de estos péptidos no se establece hasta el tercer trimestre del embarazo, todos ellos están presentes en el

plasma de niños pretérmino y término, uno de los aspectos más interesantes en la maduración del intestino es la hipergastrinemia transitoria que ocurre en la primera semana de vida, se ha postulado que éste fenómeno se debe a la baja secreción de ácido gástrico (que proporciona retroalimentación negativa en la liberación de gastrina), a la inmadurez de las células G para almacenar gastrina y a la inmadurez de los mecanismos de retroalimentación inhibitorios, además de su función en la regulación de ácido, la gastrina es un potente factor trófico para el estomago, por lo tanto se ha postulado que la hipergastrinemia neonatal, sirve para promover el crecimiento y la madurez en el estomago inmaduro.

Se ha demostrado que la presencia de motilina polipéptido gástrico inhibidor, péptido YY están aumentadas en los niños pretérmino, con respecto a los de término. Con la alimentación enteral habitual, la liberación de estos péptidos llega a ser rápida, enérgica y más intensa hacia el primer mes de vida posnatal.

En la (Figura 2) se aprecia que cuando los niños son alimentados con leche, las concentraciones plasmáticas de gastrina no aumentaron con la alimentación intradudodenal. Cuando se alimentaron intragástricamente las concentraciones de gastrina aumentaron de manera significativa con respecto al ayuno, situación que explica los beneficios de una alimentación en bolos durante un periodo de infusión más lento (60-120 minutos) entre toma. (7)

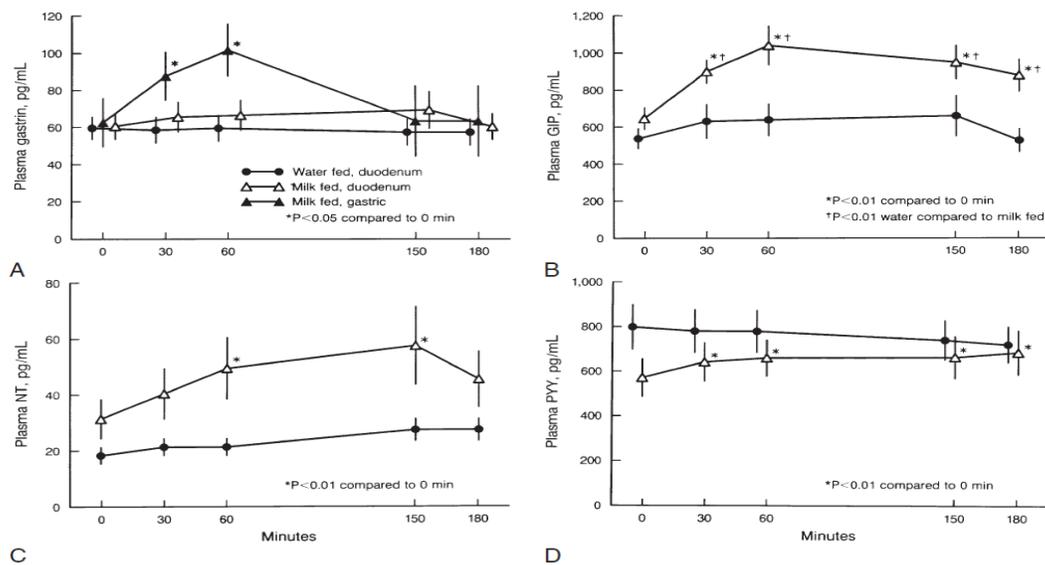


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de cuatro péptidos gastrointestinales en respuesta a la infusión lenta de alimentos durante 2 horas. Las concentraciones plasmáticas de Gastrina (A) Polipéptido Inhibidor Gástrico (GIP)(B), Neurotensina (NT) (C) y péptido YY (PYY)(D), son similares durante el ayuno y en la muestra postprandial. (7)

Defensas del huésped

El intestino del recién nacido está en comunicación con el medio ambiente neonatal y materno, bajo estas circunstancias, se está expuesto a antígenos y bacterias. El recién nacido dispone de una serie de mecanismos de defensa que son de naturaleza inmunitaria y no inmunitaria, muchos antígenos potenciales, y organismos nunca alcanzan la mucosa intestinal debido a la presencia de defensas no inmunitarias. En primer lugar, el ácido gástrico y las proteasas gástricas y pancreáticas hidrolizan las proteínas en péptidos más pequeños, que son menos alergénicos, en segundo lugar, el vaciamiento gástrico y la peristalsis intestinal evitan la retención de materiales en la luz intestinal, propulsando y expulsando contenidos potencialmente dañinos, en tercer lugar, el moco forma una barrera física que atrapa las glucoproteínas, que se unen a las toxinas y los patógenos impidiendo que puedan unirse a la mucosa intestinal.

Actividad motora.

La actividad motora es la responsable del tránsito de los nutrientes por todo el aparato digestivo. Para la alimentación correcta, la succión y la deglución deben estar coordinadas, existir capacidad para vaciar el estómago, estar coordinada la propagación de todos los nutrientes por el intestino, y producirse la expulsión de desechos por el colon. Todas estas funciones se logran mediante la actividad motora que requiere una actividad intacta de los músculos, de los nervios que la regulan y de las hormonas que modulan su actividad. Las capas del músculo del tracto alimentario aparecen a las 14 semanas de gestación (SDG), y los nervios y componentes endocrinos a las 20-24 SDG. No obstante, la masa muscular es menor en el niño pretérmino que en el término, y en consecuencia la fuerza de contracción también lo es. Ello se refleja en el tono del esfínter esofágico inferior en el niño pretérmino también en que disminuye la amplitud de contracción en el estómago y duodeno. El mecanismo de succión no aparece hasta la semana 32-34 de gestación, la peristalsis del esófago está disminuida al final de la gestación, el vaciamiento gástrico está retrasado en los niños pretérmino, y a menudo, la actividad migratoria está ausente en estos niños. Aunque la mayoría de las hormonas gastrointestinales y de los péptidos están presentes en los niños pretérmino, puede que no ocurra lo mismo con los receptores.

La actividad motora del estómago y del intestino se ha estudiado extensamente, en el niño pretérmino. El vaciamiento gástrico, requiere de que las actividades motoras antral y duodenal sean adecuadas y que sus acciones estén coordinadas. En la semana 24 de gestación, la actividad motora antral es semejante a la del

niño de término. No obstante, la actividad motora duodenal, así como su coordinación con la actividad antral en el pretérmino, difiere de lo observado en el niño de término. Así pues, la falta de coordinación del antro y la actividad motora duodenal parecen reflejar la inmadurez de la función duodenal, más que de la función antral. En el adulto la actividad motora pasa por tres fases cada 60.90 minutos. El músculo suele estar quieto e inactivo durante 10-20 minutos, tal inactividad se ve sustituida por contracciones irregulares que son remplazada a su vez por una fase de contracción regular intensa, que migra de manera distal o en dirección caudal a través del intestino, toda la secuencia de éstas fase se denomina como *ciclo interdigestivo*. (Figura 3).⁽⁸⁾ Estos ciclos completos están presentes en los niños a término pero rara vez se ven en los pretérmino.⁽⁹⁾

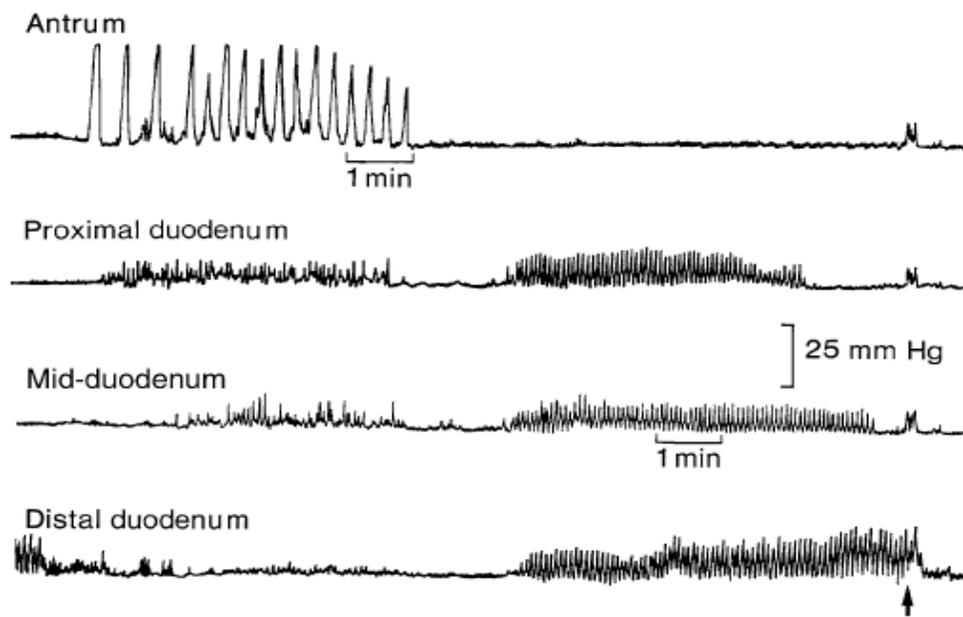


Figura 3. Complejo migratorio motor en el niño de término. El trazado en la línea superior muestra las contracciones registradas desde el antro, y las otras líneas inferiores, las contracciones registradas desde el duodeno. La actividad fásica que aparece en el antro se asocia temporalmente con la aparición de una actividad fásica intensa.⁽⁸⁾

En los niños muy prematuros (24-28 SDG), se observan contracciones desorganizadas irregulares y las fase de inactividad son escasas;⁽⁸⁾ en los niños que nacen entre la semana 28 y 32 de gestación, la fase de actividad motora comienzan a aparecer, y la actividad motora se organiza en pequeñas series de actividad fásica denominada clúster.⁽¹⁰⁾ En los niños de pretérmino más maduros (32-36 SDG), las fases motoras empiezan a ser más organizadas, los episodios de inactividad motora y los clúster se prolongan y se observa actividad migratoria ocasional.^(7, 11)

Flora intestinal.

El intestino es estéril en el útero, al nacimiento comienza la colonización. El tipo de crecimiento bacteriano refleja el medio ambiente de la madre y del neonato y la interrelación estrecha entre ambos. Las bacterias entéricas colonizan al recién nacido en dirección cefalocaudal (boca-ano).⁽¹²⁾ En los niños sanos, los organismos aeróbicos aparecen a las pocas horas del nacimiento, los organismos anaerobios están presentes en las primeras 24 horas y aumentan durante las tres primeras semanas de vida.⁽¹³⁾ Dado que la ruta de acceso de los organismos al intestino es por indigestión, las heces de los niños alimentados al seno materno tienen un predominio de *Bifidobacterium*, mientras que la de los niños alimentados con fórmula tienen un predominio de *Bacteroides* y *Clostridium*.⁽¹⁴⁾ Estos organismos son capaces de metabolizar los ácidos biliares, así como las proteínas no absorbibles, los lípidos y los carbohidratos, de manera que pueden desempeñar un papel muy importante en la digestión de los nutrientes en los niños pretérmino. La alteración en la flora intestinal por medicamentos o por enfermedades que provocan un acortamiento en la longitud del intestino pueden generar alteraciones funcionales intestinales importantes en el recién nacido a término o pretérmino.

Maduración funcional.

Los carbohidratos suponen alrededor del 40% de la ingesta calórica en los niños a término sanos. La lactosa es la fuente principal, tanto en la leche materna, como en las formulas adaptadas. Algunas de las formulas artificiales o complementarias para niños pretérmino también contienen polímeros de glucosa. Aunque estos niños tienen una actividad de la lactasa relativamente baja, son escasos los casos de diarrea y su crecimiento es normal cuando son alimentados con leche que contiene lactosa.⁽¹⁵⁾ Se especula sobre la posibilidad de que relativa ausencia de actividad de la lactasa sea compensada por bacterias colónicas, que convierte la lactosa mal absorbida en ácidos grasos volátiles, los cuales son absorbidos posteriormente, no obstante no es infrecuente que las heces de niños pretérmino alimentados al seno materno contengan disacáridos. Los polímeros de glucosa requieren amilasa para hidrolizarse, dado que los niveles de lipasa pancreática son bastante bajos, es posible que estos polímeros, sean hidrolizados por la amilasa salival, o absorbidos directamente a través de la mucosa por la vía de la glucoamilasa de la mucosa, que ejerce su máxima actividad sobre los polímeros de 5-9 unidades.⁽¹⁶⁾ Una vez que la lactosa y los polímeros de la glucosa son hidrolizados a glucosa el transporte activo de ésta aparece a las 17 SDG por medio

de dos sistemas: un sistema de baja afinidad, alta capacidad de co-transporte de sodio-glucosa que se encuentra a lo largo de toda la longitud del intestino, y un sistema de baja afinidad, alta capacidad que se localiza en el intestino delgado proximal. ⁽¹⁷⁾

La grasa proporciona el 50% de las calorías que ingiere el recién nacido. Su absorción es importante para su utilización en el crecimiento estructural y para la integridad de la membrana celular, y también porque facilita la absorción de vitaminas liposolubles. Existen dos mecanismos que metabolizan los componentes de la grasa, el que produce la luz del intestino y el que tiene lugar a través de la mucosa. En la luz, la grasa se debe emulsionar e hidrolizar en ácidos grasos libres y monoglicéridos, éste proceso es mediado por los ácidos biliares y las lipasas cuya presencia o función están limitadas en el niño pretérmino. En el recién nacido parecen estar presentes mecanismos alternativos para la hidrólisis de las grasas. Las lipasas linguales y las gástricas están presentes desde la semana 26 de gestación. Las linguales se producen en las glándulas mucosas del tercio posterior de la lengua; el movimiento no nutritivo para la succión es un mecanismo para su liberación. La lipasa lingual tolera un Ph gástrico de 3.5 a 5.5. La lipasa gástrica secretada por las glándulas gástricas también contribuye a la hidrólisis luminal de las grasas por el recién nacido. En la leche materna también hay lipasas adicionales. La principal es estimulada por las sales biliares, a diferencia de las lipasas endógenas, ésta última es capaz de hidrolizar a los tres ésteres de los triglicéridos. Se ha descrito también una segunda lipasa en la leche materna parecida a la lipoproteína lipasa, de manera que estas lipasas sustituyen a la ausente lipasa pancreática. Uno de los hechos más importantes tal vez es que a diferencia de la lipasa pancreática, estas tres lipasas también actúan en un medio ambiente que tiene una baja concentración de sales biliares como en el caso del niño pretermino, favoreciendo el funcionamiento trófico del intestino. A causa de esta menor síntesis de ácidos biliares, la concentración intraluminal de estos ácidos en el niño pretérmino es de 1-2 mmol/L alrededor de la mitad de la concentración crítica micelar necesaria para una adecuada absorción de grasas. Por lo tanto estas lipasas alternativas parecen estar bien adaptadas para actuar en el medio ambiente inmaduro del niño pretérmino. Existe asimismo una relación entre la concentración de Ca^{++} intraluminal y la absorción de grasa. En los recién nacidos una elevada ingesta de Ca^{++} altera la absorción de grasa de modo que el elevado contenido de Ca^{++} en la leche de vaca puede causar mal absorción de grasas, y viceversa, una elevada ingesta de grasa puede alterar la absorción de Ca^{++} . El origen de la dieta grasa también influye en su absorción. Los niños pretérmino digieren y absorben mejor la grasa que procede la leche materna que la proviene de la fórmula. La grasa vegetal se absorbe mejor que la animal, la insaturada mejor que la saturada, y los triglicéridos de cadena media y corta mejor

que los de cadena larga. Una de las preocupaciones en la nutrición de los niños pretérmino se asocia a la ineficiente capacidad para absorber grasa (coeficiente de absorción 40-90%) lo cual refleja en gran parte la inmadurez intestinal del niño pretérmino o prematuro en el procesamiento transluminal para la formación de micelios.

Aunque las proteínas constituyen menos del 10% de la ingesta calórica, dan eslabones importantes para la estructura del crecimiento somático. Su digestión comienza en el estómago, donde las proteínas de la dieta se desnaturalizan por medio del ácido gástrico y se dividen en largas cadenas de polipéptidos por influencia de la pepsina. En el niño pretérmino la mayor cantidad de peptidasas están bien desarrolladas y el sistema de transporte de péptidos es eficaz, de hecho se ha demostrado que los niños pretérmino absorben de manera intacta la lactoferrina de origen materno. ⁽¹⁸⁾ Los estudios animales sugieren que los recién nacidos pueden tener un flujo único de líquidos y electrolitos. La carga intraluminal osmótica causa mayor incremento de agua, Na^{+2} y secreción de ácido clorhídrico a las 2 semanas y 7 semanas de gestación, lo que explica la viabilidad del intestino para el intercambio iónico adecuado. Los datos disponibles sobre la absorción de las vitaminas por el recién nacido son limitados. La capacidad de absorción de folatos es menor de lo que se produce en los adultos y, además, la reducida secreción del factor intrínseco por el estómago del niño pretérmino y a término puede afectar la absorción de la vitamina B_{12} . Los niños a término a los 3 meses de edad, secretan el factor intrínseco en cantidades similares a las del adulto.

El calcio se absorbe en el duodeno por un mecanismo de transporte activo y puede ser absorbido hasta en un 90% en el niño pretérmino cuando proviene de la leche materna. El fósforo se absorbe por difusión simple y por transporte activo en el yeyuno, que es vitamina D, dependiente. La absorción de fósforo en los niños pretérmino que se alimentan con leche materna que contiene niveles bajos de fósforo, se aproxima al 90% de la ingesta. El proceso no parece afectarse con la toma de la vitamina D. Cuando aumenta la ingesta de fósforo, el porcentaje absorbido por los niños disminuye. La absorción de Magnesio se produce en porcentajes similares en todo el tracto gastrointestinal y no parece cambiar con la edad gestacional y posnatal. El cobre se absorbe en el duodeno, en niños pretérmino en un 53% de acuerdo a lo reportado en los estudios de fórmulas de alimentación. Éste porcentaje se eleva hasta un 72% en los niños alimentados con leche materna. El Zinc se absorbe en el duodeno y yeyuno proximal con un porcentaje de absorción del 32 al 52% al compararse con leche de vaca versus leche materna. El hierro se proporciona al recién nacido en forma de sales de hierro o de hierro no hemo. La absorción de la pequeña cantidad de hierro en la

leche materna se acerca al 50%, incluso en niños pretérmino, siendo del 4% en las formulas enriquecidas.

Motilidad del sistema digestivo.

La mayor limitación para la alimentación enteral no parece ser la digestión o la absorción, sino la propulsión del quimo a lo largo del tracto gastrointestinal. El feto humano puede tragar a la semana 17 de gestación y la deglución parece desempeñar una labor muy importante en la regulación del líquido amniótico. En los prematuros y en los niños a término con menos de 12 horas de edad, la perístalsis en el cuerpo del esófago como respuesta a la deglución esta poco coordinada. El vaciamiento gástrico en los niños pretérmino y de los recién nacidos de horas de vida es lento, en comparación con la de niños mayores. En 1979 Cavell y colaboradores demostraron que el patrón de vaciamiento para leche materna en los niños pretérmino sanos era bifásico y más rápido que la fórmula. El vaciamiento también se retrasa más con la glucosa o la lactosa que con los polímeros de la glucosa, y más con los triglicéridos de cadena larga que con los de cadena media. No obstante estos últimos hallazgos no se han podido establecer en los niños pretérmino menores a 32 SDG. En 1983 Mclain y colaboradores estudio la motilidad del intestino delgado de recién nacidos sugiriendo un proceso de maduración funcional a mayor edad gestacional. En la semana 30 de gestación el material de contraste no progresa en el intestino de prematuros, siendo adecuada a las 32 SDG pero en un periodo de 9 horas, este mismo estudios demostró que en los recién nacido de término, el transito se lleva a cabo en 4.5- 7 horas. Los complejos motores migratorios que maduran a través de los plexos de Meisner y Aüerbach, constituyen un fenómeno interdigestivo que funciona para barrer entre las comidas el contenido intestinal por lo largos segmentos del intestino. Este patrón se inhibe al comer, iniciando contracciones post-prandial de tipo mixto. En los niños a término, el tiempo de entre los complejos migratorios es de 44 minutos, alrededor de la mitad de lo observado en niños mayores. En 1992 Berseth y colaboradores sugirieron que la alimentación precoz puede tener gran importancia para acelerar la maduración de la motilidad del niño pretérmino. También demostró que la composición de la alimentación puede alterar la respuesta motora, por ejemplo, la actividad motora duodenal normal aumenta en respuesta a la alimentación. Cuando el niño pretérmino es alimentado con una formula diluida, las respuestas motoras se retrasan al principio y son menos intensas. (Figura 4)⁽¹⁹⁾

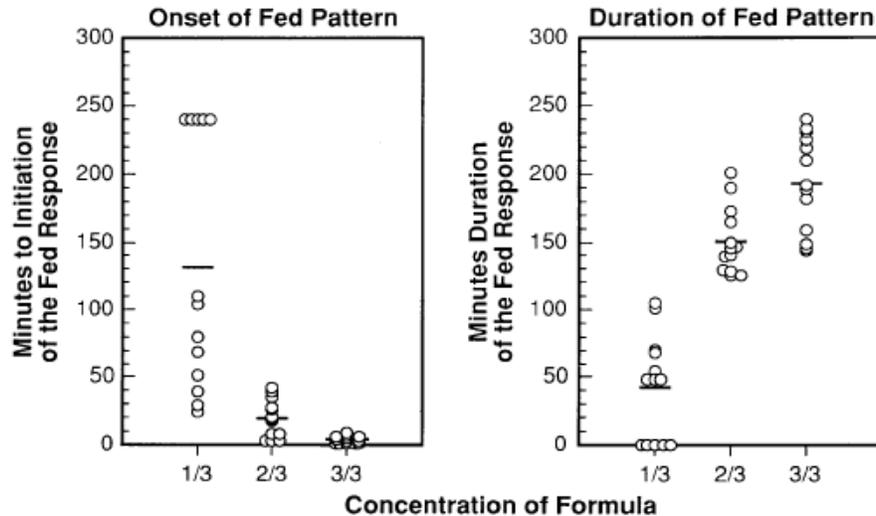


Figura 4. Respuesta a la actividad motora de la alimentación con formula diluida 1/3, 2/3, 3/3. En la izquierda, se registra un retraso de la respuesta a la alimentación, que es progresivamente mayor, cuando más diluida es la formula ($r=0.62$; $p < 0.01$). En la derecha se observa que la respuesta a la alimentación es, marcadamente, cada vez de mayor duración, cuanto más concentrada es la formula ($r = 0.49$; $p < 0.01$)⁽¹⁹⁾

Alimentación en el prematuro

El niño recién nacido pretérmino menor de 34 semanas tiene una inmadurez gastrointestinal y neuromotora, lo que determina las decisiones en cuanto a su manejo y alimentación enteral. A las 24 semanas, el tubo digestivo del neonato está estructuralmente completo, sin embargo, su motilidad y digestibilidad aún están en desarrollo. La motilidad gastrointestinal se inicia un poco antes de las 24 semanas, pero la perístalsis aún no está bien regulada antes de las 28-30 semanas de gestación; de tal manera que a las 32 semanas aún se considera inmadura o paradójica en la parte alta del tubo digestivo y se reconoce por el retardo del vaciamiento gástrico, que es lo que explica lo que se da en llamar «intolerancia a las tomas». De tal manera que la inmadurez de la motilidad intestinal es también responsable de que el tránsito digestivo sea más prolongado, lo que a menudo se manifiesta en forma de estreñimiento. A la semana 34, el tiempo de vaciado gástrico y el tránsito del intestino delgado y grueso aún son lentos. Una nutrición adecuada debe propiciar un buen crecimiento. En la etapa neonatal temprana, la buena nutrición es decisiva para promover un buen crecimiento cerebral y tener impacto en un buen desarrollo neurológico.⁽²⁰⁾ Los recién nacidos pretérmino tienen pocas reservas de nutrientes comparados con los nacidos a término; adicionalmente están sujetos a estrés fisiológico y metabólico que incrementan sus necesidades nutricionales.⁽²⁰⁾ Los requerimientos protéicos de los neonatos pretérmino son sustancialmente superiores que los de

término, pero no están claramente definidos para cada peso o edad gestacional (cuadro 1).⁽²¹⁾

Requerimientos nutricionales de neonatos prematuros

<i>Requerimiento</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Unidades</i>
Energía	110- 120	kcal/kg/d
Proteínas	3-3.8	g/kg/d
Grasa	4.5 a 6.8	g/kg/d
Carbohidratos	10-15	g/kg/d
Calcio	120 – 230	mg/kg/d
Fósforo	60-140	mg/kg/d

Cuadro 1.- En éste cuadro podemos observar los requerimientos energéticos en prematuros de acuerdo a calorías, lípidos, proteínas y minerales. Los datos han sido expresados en cantidad y unidades de acuerdo a requerimientos.⁽²¹⁾

En prematuros un consumo tan bajo como 0.74 g de proteína/kg/d lleva a un Balance Nitrogenado (BUN) de cero.⁽²²⁾ Synderman en 1963 demostró que la captación de proteínas es lineal en prematuros con ingestas hasta de 9 g/kg/d;⁽²³⁾ sin embargo, se debe cuidar la ingesta total de proteínas, dado que una ingesta de 6 g/kg/d da origen a uremia.⁽²¹⁾ Se ha demostrado un mejor crecimiento con fórmula para prematuros que con fórmula para niños a término.⁽²¹⁾ Una fórmula con 3.3 g/100 Kcal promueve más rápido y adecuado crecimiento en el periodo prealta.⁽²¹⁾ En algunos estudios se ha visto que un incremento en el aporte calórico (150 Kcal./kg/d) acompañado de ingestión elevada de proteínas promueve mayor ganancia de peso al compararlo con 120 Kcal./kg/d.^(21, 24, 25) La madurez y coordinación de succión, deglución y respiración se establecen en mayores de 34 semanas, de tal forma que deben alimentarse por succión al seno materno, al biberón o ambos. En menores de esta edad gestacional, puede no ser segura la alimentación oral y la leche deberá administrarse como infusión o en bolos a través de una sonda orogástrica.⁽²¹⁾ La leche humana es la recomendada para la nutrición enteral para neonatos pretérmino (Cuadro 2). Puede no proveer todos los requerimientos nutricionales para los prematuros lo que requiere el uso de fortificadores que proporcionan calcio, fósforo, proteínas y mayor energía (cuadro 3).⁽²¹⁾ La alimentación con leche humana reduce el riesgo de infecciones graves.⁽²¹⁾ Entre los componentes anti-infecciosos de la leche humana están el alto contenido de IgA, lisozima, lactoferrina e interleucinas.⁽²⁶⁾ Flidel - Rimon y cols.⁽²⁷⁾ encontraron que la alimentación enteral temprana (segundo o tercer día de vida) disminuye el riesgo de sepsis nosocomial sin incrementar el riesgo de enterocolitis

necrozante. Los mecanismos de este beneficio son la prevención de atrofia intestinal, la colonización por flora bacteriana no patógena, la disminución de riesgos por nutrición parenteral (que tiene efecto inmunosupresor), la disminución del uso de catéteres intravenosos y mejor inmunidad de la mucosa por la acción del tejido linfoide local. ⁽²⁷⁾ Existen estudios preliminares que sugieren mejor tolerancia a la leche para prematuros con proteínas hidrolizadas; sin embargo, se deben realizar más estudios antes de poder recomendar su uso rutinario. ⁽²⁸⁾ Frecuentemente el último criterio de egreso para los prematuros es su capacidad de demanda y consumo de suficientes calorías para su crecimiento. Cumpliendo con el requisito de alcanzar un crecimiento saludable en su domicilio, se logra evitar el riesgo de infección nosocomial, la afectación que implica la separación con los padres y el incremento en el costo de la atención. ⁽²⁹⁾

Ingesta enteral de vitaminas para prematuros.

<i>Vitamina</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Unidad</i>
A	1,400-2,500	UI/d
D	400-600	UI/d
K	25	mg/kg/d
E	25	UI/d
C	60	mg/d
Tiamina	200-400	mg/kg/d
Riboflavina	400-500	mg/kg/d
B ₆	250-400	mg/kg/d
B ₁₂	0.15	mg/kg/d
Niacina	6	mg/d
Acido fólico	50	mg/kg/d
Acido pantoténico	1- 1.4	mg/d
Biotina	0.6 – 2.3	mg/kg/d

Cuadro 2.- En éste cuadro podemos observar los requerimientos energéticos en prematuros de acuerdo a vitaminas. Los datos han sido expresados en cantidad y unidades de acuerdo a requerimientos.

Ingesta enteral de minerales para prematuros.

<i>Mineral</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Unidad</i>
Magnesio	20	mg/kg
Hierro	2-4	mg/kg
Yodo	1-7	mg/kg/d
Zinc	0.8 – 1.2	mg/kg/d
Cobre	100 – 200	mg/kg/d
Cromo	2-4	mg/kg/d
Molibdeno	2-3	mg/kg/d
Selenio	1.5 – 2.5	mg/kg/d
Manganeso	10	mg/kg/d

Cuadro 3.- En éste cuadro podemos observar los requerimientos energéticos en prematuros de acuerdo a minerales. Los datos han sido expresados en cantidad y unidades de acuerdo a requerimientos.

No hay suficientes estudios que muestren los beneficios ni de alimentación basada en la demanda del prematuro ni en la alimentación basada en esquemas preestablecidos. ⁽²⁹⁾ En las instituciones de nuestro país, se recomienda continuar con la atención hospitalaria hasta que el neonato pretérmino alcance la madurez y coordinación neurológica para comer por succión al biberón, al seno materno o ambos. La succión no nutritiva, o sea, el uso de chupón, se acompaña de aumento de peso más acelerado, mejoría de la oxigenación, maduración más rápida del reflejo de succión, menor tiempo de tránsito intestinal y estancia hospitalaria más corta. ⁽³⁰⁾ Las causas más frecuentes de reingreso al hospital después del egreso son ictericia y problemas en la alimentación. ⁽²⁹⁾ Hay diversos estudios sobre el uso de probióticos en prematuros, que tienen efectos benéficos potenciales como mejor tolerancia de la alimentación y disminución de infección por sepsis y enterocolitis necrozante. Estos efectos se deben a cambios en la permeabilidad intestinal, mejor respuesta de IgA secretoria, incremento de la producción de citocinas inflamatorias y desarrollo de la colonización intestinal más fisiológica. ⁽³¹⁾ Sin embargo, se requieren estudios aleatorios, ciegos, controlados con suficiente muestra para determinar su efecto real y sobre todo su perfil de seguridad en prematuros, antes de recomendarlos como estándar de cuidado. ⁽³¹⁾

Uno de los aspectos más importantes a considerar en la alimentación para prematuros proviene de las elucubraciones de Ekhard E. Ziegler en 1991, quien menciona que “Durante los primeros días de vida, el prematuro enfermo es generalmente mantenido al borde de la inanición debido a que el aporte nutricional es considerado engorroso y no necesario. Sin embargo, la ausencia de efectos obvios inmediatos de esta inanición no descarta la existencia de efectos adversos a corto plazo o secuelas a largo plazo”. La importancia de la alimentación enteral en el recién nacido pretérmino es significativa, no sólo aporta nutrientes y energía necesarios, sino que influye en el establecimiento de la flora bacteriana intestinal, protege de enterocolitis necrotizante y de infecciones, ayuda al establecimiento de hábitos y ritmos biológicos, favorece la maduración del sistema nervioso central, previene enfermedades crónicas en un futuro, influye en la relación madre-hijo, y genera bienestar y confort asociado al placer que produce la ingesta, también permiten al prematuro extremo sobrevivir y desarrollarse con menos secuelas a futuro y constituyen hoy uno de los pilares sobre los que se fundamenta la Neonatología moderna.

Dentro de los grandes avances que han logrado cambiar el pronóstico del prematuro de extremo bajo peso de nacimiento (ELBW), se encuentra también la nutrición enteral precoz. Los temores frente a esta interrogante surge de las

potenciales complicaciones, y planea muchas interrogantes: ¿Cuándo iniciar?, ¿Con qué?, ¿Cómo iniciar?, ¿Bolo o gastroclisis?, ¿Con cuánto comenzar?, ¿Puede el prematuro extremo recibir leche materna?, ¿Cuáles son sus necesidades?, ¿Riesgo de enterocolitis necrotizante?, muchas de estas preguntas pueden contestarse parcialmente pero requiere de estudios ordenados que permitan disminuir las dudas que se presentan al decidir sobre la alimentación en prematuros.

Evidencia de alta calidad en que basar las prácticas de alimentación de recién nacidos de alto riesgo, los dilemas inconclusos de la alimentación.

La unidad de cuidados intensivos es un área dinámica que varía entre los diferentes centros poblacionales, y que depende de la experiencia y la práctica clínica cotidiana aplicada al recién nacido, especialmente en el aporte calórico y proteico.⁽³²⁾ Hoy en día se conoce que el determinante principal de la curva de peso en recién nacidos prematuros es el plan de alimentación. Durante muchos años los investigadores han tratado de establecer estándares de calidad destinados a mejorar la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida postnatal en prematuros con peso al nacer entre 401g y 1500 g; un estudio realizado en cincuenta y uno unidades de cuidados intensivos neonatales, demostró que la identificación e implementación de prácticas de manejo nutricional observadas en los centros con mejor ganancia de peso en aquellos centros con peores resultados puede llevar a una mejoría significativa en el peso y en la circunferencia craneana al alta.⁽³³⁾ El análisis de estos resultados es sumamente interesante si consideramos los beneficios de estas observaciones en el desarrollo armónico del bebé y la disminución de los riesgos prioritarios en salud. Asimismo se ha observado que el aporte calórico y proteico se ve influenciado a su vez por la percepción de severidad de la enfermedad inicial, por lo tanto, el efecto de estas decisiones en los primeros días de vida podría tener un impacto importante en la evolución a largo plazo. Es por eso que consideramos importante la unificación de criterios de cuidados del estado nutricional de los recién nacidos enfermos, estableciendo guías de cuidado basadas en la mejor evidencia disponible.

¿Cuáles son los riesgos de la malnutrición?

La malnutrición se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones a corto y largo plazo. La deficiencia específica de ciertos nutrientes podría tener consecuencias de importancia en la ocurrencia o severidad de estas complicaciones, como en el déficit de selenio, compuesto esencial de la glutatión

peroxidasa, el cual podría estar implicado en el desarrollo de broncodisplasia pulmonar (BDP) y retinopatía del prematuro (ROP); la deficiencia de zinc se asocia a fallo del crecimiento, alteraciones de la inmunidad celular y acrodermatitis entera hepática; deficiencias de calcio y fósforo se asocian a osteopenia. La deficiencia de los ácidos grasos esenciales linoleico y linolénico predispone a un pobre crecimiento, sepsis, trombocitopenia, problemas de cicatrización y fragmentación eritrocitaria. Todas estas condiciones explican porque es tan difícil mantener en condiciones homeostáticas a un recién nacido pretérmino en quien existen ya condiciones fisiológicas alteradas por el estado gestacional en que se encuentra y que ha sido estudiado ampliamente. Numerosos estudios han mostrado una relación entre pobre ganancia de peso y problemas del neurodesarrollo. ^(34,35) En un estudio observacional en casi 500 recién nacidos entre 501 y 1000 gramos de peso al nacer se observó que a medida que la tasa de ganancia de peso aumenta de 12 a 21 g/ Kg /d la incidencia de alteraciones del neurodesarrollo incluyendo parálisis cerebral, índice de desarrollo mental y psicomotor en el puntaje de Bayley II <70, y anormalidad en el examen neurológico a las 18 y 22 semanas de edad corregida disminuye significativamente. ⁽³⁶⁾ En el seguimiento a largo plazo de prematuros de muy bajo peso al nacer se ha encontrado una correlación entre el crecimiento subnormal, en particular el crecimiento cerebral, expresado por la circunferencia craneana, y el desarrollo neurológico. ⁽³⁷⁾ La circunferencia craneana fue el mejor predictor de la evolución neurológica. ⁽³⁸⁾ Asimismo, a los 8 años de vida aquellos prematuros de sexo masculino que recibieron fórmula enriquecida por los primeros nueve meses de vida, tuvieron un cociente intelectual verbal mayor que los que no la recibieron. ⁽³⁹⁾ Más aun, la circunferencia craneana en el adulto joven nacido con restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso tiene una relación directa con el aporte calórico y la nutrición recibida en los primeros diez días de vida. ⁽⁴⁰⁾

Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la “hipótesis de Barker.

Las teorías e hipótesis son explícitamente o implícitamente relevantes, tanto en pediatría como en otras disciplinas médicas, en biología y en disciplinas científicas en general. En medicina en particular, ante cada diagnóstico, tratamos de confrontar los hechos observados con el conocimiento presente; cada diagnóstico diferencial implica la refutación o comprobación de una hipótesis diagnóstica. En el prefacio de su libro *“Mothers, babies and health in later life”*, ⁽⁴¹⁾ Barker plantea que la nutrición durante el período intrauterino y la exposición a infecciones luego del nacimiento determinan la susceptibilidad de enfermarse en la edad adulta. La

teoría planteada por Barker se inició a partir de la observación de correspondencia geográfica entre las tasas de mortalidad infantil y materna durante el período 1911/25 con las atribuidas a enfermedad cardiovascular en Inglaterra y Gales durante 1968-78. ^(42, 43) El primer estudio publicado mostró que las regiones con elevada mortalidad por enfermedad isquémica en 1968-78 habían presentado elevadas tasas de mortalidad neonatal y posneonatal (más elevadas en relación con la primera) durante 1911/25. Del mismo modo, las tasas de mortalidad materna según el área geográfica mostraban una elevada correlación, tanto con la distribución geográfica de la enfermedad isquémica como con otras enfermedades crónicas. En la misma línea, Osmond observó que la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) se asoció en mayor medida con el lugar de nacimiento que con el área de residencia al morir. Los autores se basaron en diferentes estudios desarrollados en Noruega, ⁽⁴⁴⁾ Finlandia ⁽⁴⁵⁾ y Estados Unidos, ⁽⁴⁶⁾ que llegaron a conclusiones similares. El marco conceptual en el que se plantean los postulados centrales de la teoría de Barker se resume en la *Figura 5*. En él pueden identificarse tres etapas: una inicial, caracterizada por trastornos en la nutrición fetal que desencadenan cambios estructurales y funcionales en diferentes órganos y sistemas; una segunda etapa, que se expresa por cambios bioquímicos y clínicos, que constituyen variables intermedias en la evolución de la ECV y en tercer lugar, la presencia de ECV propiamente dicha. Tales observaciones, surgidas (como se mencionó) de estudios ecológicos, llevaron al planteo del principio general de la teoría. Los autores incorporaron a su explicación dos conceptos establecidos previamente por Lucas, que ponen de manifiesto dos momentos del proceso: programación y amplificación. ^(46, 47) El primero de ellos implica que la desnutrición durante el período fetal provoca cambios estructurales, fisiológicos y metabólicos, “programando” así el desarrollo de ECV en la edad adulta. El concepto de programación definido por Lucas implica un proceso donde un estímulo o agresión en un período crítico del desarrollo tiene significación a largo plazo; se observan diferentes ejemplos de ello en los seres vivos. Lucas postula tres mecanismos principales a partir de los cuales puede establecerse la “memoria” de mecanismos que conducen a cambios: expresión genética afectada por déficit de nutrientes particulares, reducción del número de células que conduce a limitaciones funcionales y selección de clones.

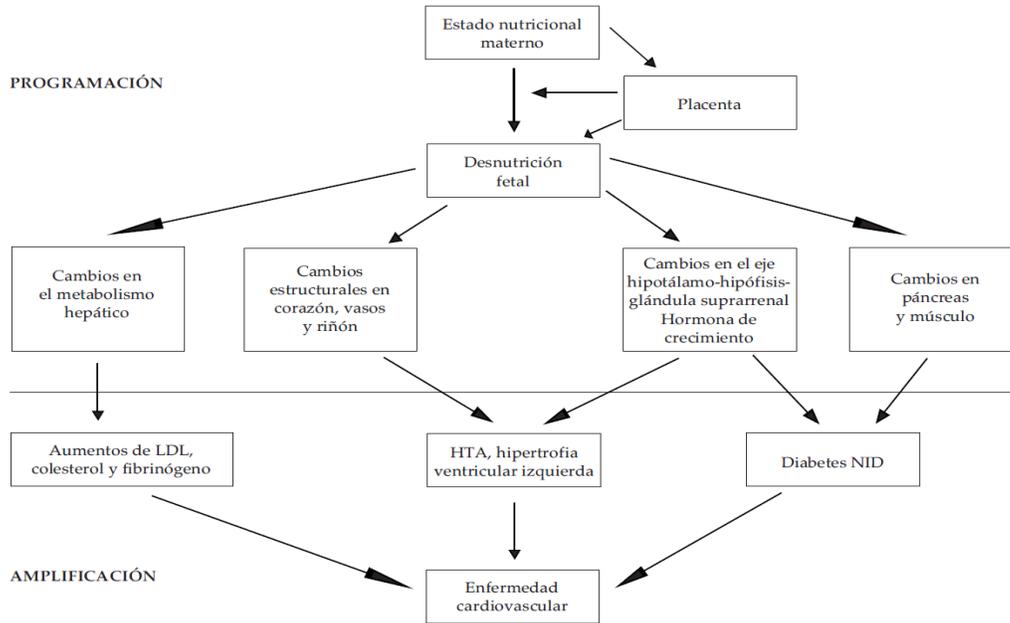


Figura 5.- Marco conceptual de la teoría de Barker. Se aprecian los dos momentos de la teoría, la amplificación y la programación.

En relación con el segundo momento, la amplificación, se ha podido observar que en algunas de las variables como la tensión arterial (TA), por ejemplo, las diferencias observadas según peso al nacer (PN) o durante la infancia son menores que las observadas en la edad adulta, observación que condujo a postular que los procesos iniciados durante la gestación se amplifican a lo largo de la vida. Los mecanismos de iniciación y amplificación en relación con la hipertensión arterial habían sido postulados inicialmente por Folkow. (48,49) La hipótesis de Barker se presenta entonces como un interesante y complejo modelo de la participación de condiciones de privación durante la vida intrauterina en el desarrollo de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes en la edad adulta. (42,50-56) La consideración y valoración del estado nutricional durante la gestación y los primeros años de vida son primordiales, debido a sus implicancias a corto y a largo plazo. (Tabla 1)

	Enfermedades coronaria	Enfermedades cerebrovasculares	Tensión arterial	Colesterol y lípidos plasmáticos	Factores de coagulación
Peso al nacer	El peso al nacer se asoció en forma inversa con mortalidad por enfermedad coronaria (tendencia estadísticamente significativa) y enfermedad cerebrovascular (no significativa) en Hertfordshire. No se observaron resultados similares al analizar los datos de Sheffield.		Relación inversa entre peso al nacer y tensión arterial, estadísticamente significativa, a diferentes edades (Preston, Sheffield, Hertfordshire, Farnborough, entre otros). La asociación entre BPN e hipertensión se observó en niños pequeños para la edad gestacional más que en prematuros.	Colesterol total, LDL y apolipoproteína b tienden a ser mayores en hombres y mujeres con bajo peso al nacer, no significativa (Sheffield). No se observó tendencia en Hertfordshire.	Fibrinógeno y Factor VII guardan una relación inversa, no significativa, con el peso al nacer en hombres (Hertfordshire y Preston).
Talla o perímetro cefálico al nacer	Se observó mayor frecuencia de morbilidad por enfermedad cardiovascular en India. No se observó asociación entre perímetro cefálico y mortalidad por enfermedad cerebrovascular, aunque sí con mortalidad de causa isquémica (Hertfordshire y Sheffield).		Relación inversa observada en Sheffield. No se observó asociación entre TA y talla al nacer (Salisbury y Hospital Universitario de Beijing).		Relación inversa entre talla al nacer y concentración de fibrinógeno, no significativa en hombres (Hertfordshire, Preston, Sheffield). No se observó relación con el perímetro cefálico en hombres nacidos en Preston.
Circunferencia abdominal			Relación inversa, estadísticamente significativa entre circunferencia abdominal y tensión arterial (Sheffield).	Relación inversa entre concentración sérica de LDL, colesterol y apolipoproteína b con circunferencia abdominal, luego de ajustar por edad gestacional (Sheffield).	Relación inversa entre circunferencia abdominal y niveles de fibrinógeno en hombres (Sheffield).
Peso placentario	Resultados contradictorios entre diferentes cohortes.	Mayor mortalidad en el grupo de bajo peso placentario y elevado perímetro cefálico.	La tensión arterial en la edad adulta mostró una relación directa con el tamaño placentario (Preston, Salisbury y Adelaida).		Relación directa y significativa en hombres (Preston)
Peso al año de vida	Relación inversa en hombres pero no en mujeres (Hertfordshire).		No se observó relación en la cohorte nacida en Hertfordshire.		Relación inversa y significativa en hombres (Hertfordshire).

Tabla 1.- Resumen de las principales observaciones a partir de estudios epidemiológicos en relación con la hipótesis de Barker; se ha analizado la influencia que tiene la programación fetal en el seguimiento de las diferentes alteraciones crónico degenerativas que puede presentar el paciente a lo largo de su vida.

Riesgos asociados al uso de formulas sustitutivas en neonatos pretérmino

Una de las preocupaciones más importantes en el área de neonatología es la seguridad que conlleva el alimentar a un recién nacido enfermo ya sea a término o pretérmino; por este motivo, a nivel mundial se recomiendan el uso de fórmulas

líquidas o estériles, comercialmente preparadas para lactantes de pretérmino. ^(57,58) Las fórmulas en polvo, que no son comercialmente estériles, pueden aumentar el riesgo de infección si no son bien preparadas, transportadas y almacenadas. En abril del 2002 la oficina de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos de América (FDA) publicó una alerta informando a los profesionales de salud del riesgo de infecciones hospitalarias por ***Enterobacter sakazakii*** en pacientes prematuros o algún otro inmunocompromiso, y que son alimentados con fórmulas en polvo; ***E. Sakazakii***, es un patógeno emergente que puede causar sepsis o meningitis en las unidades de cuidados intensivos neonatales. ⁽⁵⁸⁾ Tanto la FDA, como el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la Academia Americana de Dietética (ADA; American Dietetic Association) recomiendan el uso de fórmulas estériles listas para utilizarse en las unidades de cuidados intensivos neonatales, y únicamente utilizar polvos cuando no exista una alternativa de producto en presentación líquida. ^(58, 59, 60) El caso clínico acerca brote de ***Enterobacter sakazakii*** observado en los Estados Unidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales documentó la muerte de una lactante de 20 días de vida que presentó fiebre, taquicardia, menor perfusión vascular y apoplejía a los 11 días. La lactante murió a los 20 días. A partir del líquido cefalorraquídeo, se identificaron cultivos de ***E. sakazakii*** y se los rastrearon hasta la leche infantil en polvo contaminada utilizada en la UCIN. ⁽⁶¹⁾ El brote de enterocolitis necrotizante (ECN) detectado en Bélgica se rastreó hasta la leche artificial contaminada con ***Enterobacter sakazakii***, en el reporte final un total de 12 lactantes sufrieron ECN durante el brote epidémico en tanto que dos lactantes (hermanos mellizos) murieron. ⁽⁶²⁾ Estas situaciones analizadas en otras unidades de atención neonatal abre la oportunidad de que en este estudio podamos analizar el impacto de la alimentación sustitutiva en niños pretérmino, tomando como consideración que al menos en nuestro hospital no hay banco de leche materna.

Dificultades para establecer un aporte nutricional adecuado en el recién nacido enfermo y/o de Muy Bajo Peso al Nacimiento (MBPN).

Una alimentación adecuada ha sido recomendada por el comité de nutrición de la Academia Americana de Pediatría con la finalidad de proveer nutrientes que permitan una tasa de crecimiento postnatal y la composición de peso ganado similar a la de un feto normal a la misma edad posconcepción (AAP) ^(63, 64) La incidencia del fallo en el crecimiento postnatal y la desnutrición postnatal iatrogénica continúan siendo un problema no resuelto en el cuidado neonatal. Un gran número de prematuros nacidos entre las semanas 24 y 29 tienen un peso por debajo del percentil 10 cuando se los compara con las curvas de crecimiento intrauterino de referencia ⁽⁶⁵⁾ y este crecimiento es asociado con un déficit calórico

y proteico significativo que comienza a acumularse en las primeras semanas de vida y que es difícil de recuperar durante la internación, sobre todo en los prematuros de menos de 31 semanas de gestación. ⁽⁶⁶⁾ Este retraso de crecimiento postnatal es aun más severo en aquellos recién nacidos con DBP, HIV severa, NEC o infección tardía ⁽⁶⁵⁾ y su peso al alta estará aun más por debajo de la media de referencia de peso al nacer para la misma edad postconcepcional. ⁽⁶⁷⁾

De acuerdo a la hipótesis de Barker, la malnutrición sería un elemento importante en la génesis de la mayor parte de las enfermedades, independientemente de la enfermedad que pudiese tener un recién nacido a su ingreso a una unidad de cuidados neonatales, es conocido que la transición de la vida fetal a la vida extrauterina debe ocurrir con la mínima interrupción del crecimiento, de manera normal, sin que exista en ello repercusiones que involucren la demanda energética neonatal. El neonato es un individuo poseedor de una reserva energética que le ha de permitir enfrentar el ambiente extrauterino sin complicaciones, debido a ello en diversos estudios se ha encontrado, que si no se aportan nutrientes adecuados a un recién nacido a término, la sobrevida de éste sería de aproximadamente 28 días, mientras que para un prematuro de 2000 g, la sobrevida estimada sería de unos 10 días y para uno de 1000 g. sería tan solo de 4 días. Estudios realizados en recién nacidos demuestran que RNEBPN pierden 1 a 2% del depósito de proteínas endógeno corporal por cada día que reciben solución de dextrosa endovenosa solamente. Por el contrario, un feto de la misma edad gestacional acumula aproximadamente 2 g de proteína corporal por día. Si no se provee un aporte adecuado de proteínas en la primera semana de vida será muy difícil si no imposible recuperar el déficit proteico y esto puede tener un impacto en la morbilidad a corto y largo plazo. Esto hace esencial proporcionar suficientes nutrientes de alta calidad lo antes posible después del nacimiento para mantener así una tasa de crecimiento similar a la del feto. Sin embargo, la mayoría de los niños de MBPN no recuperan su peso de nacimiento antes de las 2 semanas de edad en el mejor de los casos y muchos de ellos crecen mal ó no lo hacen hasta mucho más tarde. ⁽⁶⁶⁾ Existen tres reportes que describen los beneficios del soporte nutricional parenteral y enteral temprano, sólo uno es un estudio aleatorizado y controlado, éste estudio, llevado a cabo por Wilson y col., evaluó el efecto de un régimen nutricional “agresivo” en RNMBPN enfermos, comenzando el aporte de aminoácidos y estimulación enteral mínima dentro de las primeras 24 horas de vida y lípidos en el segundo día de vida. Esta intervención resultó en una mejoría en el crecimiento en el período neonatal precoz y al alta del hospital y una tendencia a menor incidencia de sepsis tardía (50 % vs 66 %). A pesar de la intervención nutricional agresiva, el promedio de aporte de energía fue siempre menor que el aporte de energía recomendado para el crecimiento. ⁽⁶⁸⁾ No obstante

los beneficios de estas intervenciones una de las preocupaciones más importantes de una nutrición agresiva en los neonatos proviene del efecto del crecimiento postnatal rápido en la incidencia de enfermedades del adulto, (origen neonatal de enfermedades del adulto) tales como síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular e infarto cerebral. Esta preocupación tiene su origen en la hipótesis de Barker, publicada en Lancet en 1987, la que propone que una nutrición materna y fetal subóptima puede causar efectos profundos y sostenidos en la vida de ese individuo, incluyendo enfermedad cardiovascular tal como se observo en la Tabla 1. De esta teoría, ahora validada por numerosos trabajos tanto en modelos animales como en humanos, surge el concepto de la “programación fetal” de vías metabólicas que llevan a efectos adversos en la edad adulta, ^(42,50-56) y que en el periodo crítico de las primeras dos semanas de vida, independientemente del peso al nacer, se asocia con efectos adversos que podrían llevar a la programación de enfermedades cardiovasculares más tarde en la vida. ^(69,70) por lo tanto, resulta prioritario encontrar un equilibrio entre evitar la malnutrición postnatal y a la vez la nutrición excesiva que puede acarrear aumento en el riesgo de severas enfermedades del adulto.

Requerimientos de energía normales en el prematuro

El aporte energético es necesario para mantener el metabolismo basal y la temperatura corporal normal y para el crecimiento corporal. Los requerimientos energéticos han sido extensamente estudiados y validados en recién nacidos prematuros sanos, sin o con mínima enfermedad pulmonar y alimentados por vía enteral. La mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en prematuros entre 30 – 31 semanas, de peso apropiado para la edad gestacional y que tenían entre 2 – 4 semanas de vida postnatal. Una pequeña cantidad de energía es excretada en la orina y materia fecal. Normalmente el RNMBPN puede retener hasta 84–94 % del aporte energético a partir de las 2–3 semanas de vida postnatal. La tasa metabólica de reposo en un neonato prematuro es de aproximadamente 40 Kcal/kg/d en la primera semana, aumentando a 50 Kcal/kg/d hacia las 2–3 semanas, y es más elevado en el recién nacido pequeño para edad gestacional. La energía gastada para la actividad física es muy variable y se estima en un rango entre 3.6 y 19 Kcal/kg/d. La energía gastada en termorregulación debería ser mínima o inexistente en recién nacidos cuidados en un ambiente térmico neutro. Con un aporte de 120 Kcal/kg/d la tasa de consumo energético es en promedio de 60 Kcal/kg/d, lo que resulta en un balance positivo neto de energía de aproximadamente 50 Kcal/kg/d, significativamente más que las 25 – 30 Kcal/kg/d alcanzadas en el feto humano. Si bien esto resulta en una tasa de acreción de proteínas similar a la fetal, la tasa de acreción de tejido adiposo es de

aproximadamente el doble. Esto es significativamente diferente de la acreción fetal, aunque es probable que sea aun adecuada dada la necesidad de crecimiento compensatorio en estos bebés. Datos publicados sobre la energía del crecimiento varían significativamente con la composición de los tejidos sintetizados. Un estimado razonable es de aproximadamente 3–4.5 Kcal por gramo de peso ganado, o un promedio de 10 Kcal./kg/d. El requerimiento energético total, incluyendo el necesario para las necesidades basales, crecimiento, depósito de energía, energía excretada y energía utilizada para actividad se estima en base a estos datos en aproximadamente 90–120 Kcal./kg/d. Sin embargo, no hay evidencia de que un aporte de energía de más de 120 Kcal./kg/día sea deseable dado que puede llevar solamente a tasas más altas de acreción de grasa. ⁽⁷¹⁾ Recién nacidos que han sufrido restricción del crecimiento intrauterino requieren mayor aporte energético, al igual que aquellos bebés con complicaciones médicas y/o quirúrgicas. En el recién nacido de extremado bajo peso al nacer la información disponible es muy escasa, dada la dificultad en llevar a cabo estudios en esta población. En base a los pocos datos disponibles por calorimetría respiratoria se estima que la tasa de consumo de energía en RNEBPN a las 2 – 3 semanas de vida postnatal es de 60 a 75 Kcal./kg/d. Mediante nuevas técnicas que permiten evaluar la producción de dióxido de carbono, se ha podido estimar la tasa de consumo de energía en RNEBPN con mínima enfermedad pulmonar pero que requieren soporte ventilatorio mecánico en aproximadamente 85 Kcal./kg/d en la vida postnatal temprana. En otro estudio realizado entre las semanas 3 y 5 de vida postnatal de un grupo de 12 prematuros de 26 semanas de gestación con peso promedio al nacer de 900 gramos, este consumo energético oscila entre 86 y 94 Kcal./kg/d. No es claro si estas diferencias se deben a las diferentes metodologías aplicadas o a diferencias en el estado clínico de los recién nacidos estudiados. De todos modos, resulta obvio entonces que el aporte habitual de energía por vía enteral es insuficiente en estos niños a las 3 – 5 semanas de vida para lograr un balance positivo neto de energía deseado, entre 25 y 30 Kcal./kg/d. En base a estas observaciones se estima que la necesidad energética en estos RNEBPN es cercana a 130 Kcal./kg/día. ⁽⁷²⁾ El grupo de consenso del panel de expertos de la American Society of Nutritional Sciences Life Sciences Research Office (LSRO) recomendó recientemente un aporte enteral de 130 a 150 Kcal/kg/d para RNEBPN, asumiendo la necesidad de crecimiento compensatorio necesario para superar el déficit energético acumulado durante las primeras semanas de vida. ⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾

Recomendaciones enterales de electrolitos

Calcio y fósforo son los mayores constituyentes del tejido óseo. Magnesio es también importante en el hueso pero se encuentra en mayor cantidad en músculo y líquido intracelular. El aporte temprano de estos minerales es muy importante para prevenir osteopenia en el prematuro. Para aquellos recién nacidos que reciben nutrición enteral, el aporte recomendado de estos minerales se basa en alcanzar las tasas de incorporación intrauterina, teniendo en cuenta las tasas de absorción y retención en estos prematuros disponibles en la literatura. Las recomendaciones actuales de aporte enteral varían según los diferentes grupos de expertos, como se observa en la tabla 2.

	ESPGAN	Canadian Ped Soc	AAPCON	Consenso SIBEN	LSRO
Calcio (mg/kg/d)	84-168	160-240	210	100-220	148-222
Fósforo (mg/kg/d)	60-108	78-11	110	60-140	98-131
Ca:F (mg:mg)	1.4-2.1	1.7-2:1	1.9:1	1.7-2:1	1.7-2:1

Tabla 2.- Recomendaciones de aporte enteral de acuerdo a los diferentes grupos de estudio. ⁽⁷⁷⁾

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

Las primeras semanas de vida representan una etapa crítica para el crecimiento y neurodesarrollo de un niño de muy bajo peso de nacimiento (MBPN). Esta es la fase en la cual los requerimientos nutricionales para un crecimiento adecuado son mayores que en cualquier otra etapa de la vida. Las consecuencias de una nutrición insuficiente en este período crítico tienen aún que ser determinadas con certeza, pero hay evidencia considerable que la falla precoz de crecimiento tiene efectos negativos a largo plazo en el crecimiento y neurodesarrollo infantil y que estos efectos persisten probablemente en la edad adulta. La nutrición intraluminal es necesaria para la integridad funcional y estructural del tracto gastrointestinal, la estimulación de la actividad de lactasa y la mejor absorción de nutrientes. Estudios en animales recién nacidos han mostrado que el aporte enteral es necesario para mantener la masa de intestino delgado y promover la actividad de disacaridasas. La alimentación enteral en los primeros 5 días de vida promueve la adaptación endocrina y la maduración de patrones de motilidad. La alimentación enteral precoz también proporciona nutrientes lumbales y beneficia la función inmune. Se ha encontrado que una alimentación enteral temprana, junto con la administración de esteroides antenatales y el uso de leche humana favorecen la disminución en la permeabilidad intestinal o capacidad de moléculas pequeñas de penetrar la mucosa gastrointestinal. ^(78, 79) Las ventajas de la institución temprana de la

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

Una de las principales limitaciones para alimentar a los recién nacidos enfermos, en especial a los RNMBN, ha sido dilucidado de modelos animales, en donde se ha observado que en la primera semana de vida (2-4 días) el intestino sufre cambios drásticos relacionados con tres mecanismos: a) incremento del flujo sanguíneo intestinal paralelo a la reducción de la resistencia vascular basal, b) acumulación de las proteínas del calostro en el enterocito, lo que da como resultado una apertura de la barrera intestinal y c) incremento de la mitosis acompañada de la inhibición de la apoptosis. Cambios en el equilibrio entre mitosis y apoptosis son necesarios para la maduración intestinal, proceso que se ve favorecido por la ingesta de calostro o leche materna específica para la especie. La ingesta de alimentación enteral también favorece la liberación de hormonas gastrointestinales tales como enteroglucagón, gastrina, polipéptido inhibidor gástrico, motilina, insulina, polipéptido pancreático, neurotensina. La remodelación estructural y funcional intestinal tiene un impacto significativo en el cierre de la barrera intestinal. Estudios en animales evaluando diferentes volúmenes y respuestas funcionales intestinales sugieren que las estrategias nutricionales que proveen volúmenes enterales mayores o iguales a un 10% del ingreso estimado de energía diario son suficientes para gatillar la maduración de la motilidad intestinal en prematuros.

Cuando iniciar la alimentación en el recién nacido enfermo.

El inicio temprano de la alimentación enteral puede promover el crecimiento y acortar la duración de la nutrición parenteral y la estancia hospitalaria, siempre y cuando no aumente el riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN). Existe un solo trabajo publicado en la literatura que evalúa esta práctica, este estudio realizado en 60 recién nacidos prematuros con catéter arterial umbilical en posición baja, evaluó si la alimentación podía iniciarse con el catéter o si debía esperarse hasta después de retirarlo. El grupo asignado a alimentación temprana comenzó a recibir alimentos a una edad media de dos días, el grupo asignado a alimentación tardía comenzó a una edad media de 5 días. El volumen de alimento se incrementó en la misma manera en ambos grupos siguiendo un protocolo preestablecido. No hubo diferencias en los días en alcanzar la alimentación enteral completa o en la proporción de niños a los que se les suspendió la alimentación

por intolerancia. Sin embargo, hubo una diferencia en el número de niños a los que se les suspendió la alimentación y se les instituyó drenaje gástrico (21% en el grupo de alimentación temprana vs. 45% en el grupo de alimentación demorada). También se encontró una disminución significativa en la duración de la nutrición parenteral (13 días vs 30 días a favor de la alimentación temprana), la necesidad de vías venosas percutáneas (31 % vs 58%) y en la evaluación por sepsis (17 % vs. 52%). Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ECN (7% vs 13%), la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad, no se puede excluir la posibilidad de un efecto clínico importante. ⁽⁸⁰⁾ Este artículo demuestra los beneficios de la alimentación enteral en recién nacidos en condiciones críticas.

Estimulo enteral.

Este concepto aparece como respuesta a los hallazgos antes planteados. Se le ha denominado de múltiples maneras en la literatura: alimentación trófica, alimentación enteral mínima, nutrición hipocalórica precoz o Gut priming. Tiene un doble objetivo. Intenta contrarrestar los efectos de la “desnutrición enteral”, así como promover la funcionalidad. Es un volumen bajo, y no significativo en cuanto a calorías y proteínas, sin embargo aporta factores estimulantes del crecimiento gastrointestinal. Si consideramos que el feto ingiere líquido amniótico conteniendo factores de crecimiento, electrolitos y proteínas, una vez producido el nacimiento prematuro esta nutrición enteral se detiene disminuyendo la integridad estructural y funcional, mediante la disminución de la actividad hormonal, afectando el crecimiento de la mucosa intestinal, la actividad de lactasa, la absorción de nutrientes y/o la maduración motora. El mecanismo de acción, sería el efecto de los nutrientes intraluminales, aunque en bajísima cantidad, sobre las células de tubo digestivo, las que mediante la secreción de “Factor de crecimiento epidérmico”, otros péptidos tróficos e insulina, promoverían la producción paracrina de otras hormonas, generando la activación del sistema neuroendocrino intestinal. Otros péptidos involucrados son: gastrina, CCK, enteroglucagón, motilina, neurotensina, péptido inhibidor gástrico. ⁽⁸¹⁻⁸⁶⁾ De acuerdo a todo lo anterior podemos definir la estimulación enteral trófica como la administración de leche materna o fórmula entera o diluida, en cantidades que no tienen consecuencia nutricional y mantenida por varios días, mientras la nutrición parenteral es la fuente principal de nutrientes. Los volúmenes investigados en la mayoría de los trabajos oscilan entre 10 y 24 ml/kg/d comenzando entre el día 1 y 8 de vida postnatal y manteniéndose sin avanzar en estos volúmenes durante 5 a 10 días. Esta práctica es necesaria como estrategia para favorecer la maduración del tracto gastrointestinal, finalmente, aún si el retraso en comenzar la

alimentación enteral resultase en una disminución verdadera de la incidencia de enterocolitis, este beneficio podría ser anulado al asociar el riesgo de usar vías venosas centrales y nutrición parenteral más prolongadas, encontrando como efecto secundarios a la invasión de catéteres complicaciones potenciales a corto y largo plazo, tales como sepsis, colestasis, malnutrición y muerte. Por otra parte, los estudios aleatorizados y casi aleatorizados de calidad no sugieren riesgos clínicos en la utilización de estimulación trófica en la incidencia de enterocolitis necrotizante y mortalidad.

La única contraindicación absoluta para iniciar la estimulación enteral trófica es la ECN y todas aquellas situaciones en que la administración de líquidos por vía enteral está contraindicada (malformaciones, obstrucción del tracto gastrointestinal anatómica o funcional, íleo intestinal); otra situación en que resulta riesgosa la administración de sustrato en el tracto gastrointestinal es el estado de shock y la asfixia. ⁽⁸⁷⁾

Finalmente, se recomienda comenzar con estimulación enteral trófica (10 – 20 ml/kg/d) entre las primeras horas de vida o, a más tardar, en los primeros 3 días tras nacimiento, con leche materna siempre que sea posible. Mantener este aporte enteral mínimo por 4 a 7 días antes de comenzar el incremento progresivo de los volúmenes de aporte enteral, asimismo, a pesar de las ventajas sugeridas de una velocidad de incremento más rápida de la alimentación enteral, no está claro si esta estrategia debe ser adoptada como práctica clínica rutinaria debido a la información limitada en relación a su seguridad y efectividad particularmente en el niño de peso extremadamente bajo.

Características de las formulas para prematuros.

Las fórmulas para RNPT están diseñadas para cubrir las necesidades nutricionales de los mismos, y fueron estimadas en base a los índices de acreción de nutrientes observada durante los últimos meses de gestación, corrigiendo según la retención y agregando las pérdidas y los requerimientos nutricionales, recordemos que el niño pretérmino se caracteriza por tener una reserva muy escasa de nutrientes, unos requerimientos elevados de energía, agua y elementos nutricionales, y serias alteraciones por inmadurez, y a veces enfermedad grave, en los sistemas relacionados con la digestión, absorción, metabolismo y excreción de nutrientes. ⁽⁸⁸⁾ En 1977, la AAP señaló que la dieta óptima para el pretérmino de bajo peso sería aquella capaz de hacerle crecer como el feto en el tercer trimestre de gestación, sin causarle un estrés metabólico excesivo. ⁽⁸⁹⁾ En 1987, la ESPGAN publica las recomendaciones sobre los requerimientos nutricionales de los niños

de bajo peso al nacer. ⁽⁹⁰⁾ Las formulas para pretérmino están indicadas en recién nacidos prematuros de peso inferior 2.500 gramos. Aunque no existe acuerdo hasta cuando mantenerlos, en general se acepta que pueden administrarse hasta que la edad corregida alcanza las 38 semanas de gestación, o el peso del niño supera los 2.000-2.500 gramos con parámetros bioquímicos tales como fosfatasa alcalina y albúmina normales. ⁽⁹¹⁾

Las fórmulas comerciales para pretérminos tienen un contenido proteico más elevado que las fórmulas estándar. El contenido de hidratos de carbono en las fórmulas para prematuro es de aproximadamente 8.5 g/dl, representando aproximadamente un 45 – 50 % del total de calorías, y consisten en una mezcla en cantidades iguales de lactosa y polímeros de glucosa, para compensar por la menor actividad de lactasa en el recién nacido prematuro. Los polímeros de glucosa o maltosadextrina, son hidrolizados fácilmente en el prematuro y tiene una carga osmótica más baja que la lactosa, reduciendo la osmolalidad de la fórmula. Estos últimos son muy bien tolerados por los RN prematuro. La concentración de proteínas es un 50% mayor que las fórmulas estándar con el fin de suministrar 3-4g de proteína/kg/día. La fuente proteica en las fórmulas especiales para prematuros es derivada de las proteínas de leche bovina con modificaciones en su composición relativa (El cociente caseína/seroproteína 40/60 consigue un aporte de aminoácidos similar al de la leche humana, única proteína utilizable por el recién nacido, pues su capacidad para metabolizar aminoácidos está limitada por la inactividad de ciertas enzimas a nivel hepático). Además los aminogramas plasmáticos conseguidos con estas fórmulas son, comparados con los obtenidos con fórmulas de predominio de caseína, más parecidos a los de los niños alimentados con leche de mujer. ⁽⁹²⁾ Por lo general se añade taurina, aunque aún no se ha podido objetivar claramente las necesidades y ventajas de ello. Se suele sustituir un 50% del aporte de lactosa por polímeros de glucosa en orden a reducir la carga de lactosa dada la deficiencia y vulnerabilidad de la lactasa intestinal. Respecto a los lípidos, en la mayoría de las fórmulas de pretérmino existe una mezcla de grasas vegetales, triglicéridos de cadena media (MCT) y grasa láctea. Se recomienda una relación linoleico/linolénico (L/LN) entre 5 y 15, y la incorporación de ácidos grasos poli-insaturados de larga cadena (LCPUFA) de la serie n-6 (ácido araquidónico) y n-3 (ácido docosahexanoico), ya que en el recién nacido prematuro se pueden considerar esenciales por la inmadurez del sistema de desaturasas; además constituyen componentes estructurales de las membranas, y, sobre todo se hallan en los fosfolípidos del sistema nervioso central y en los fotorreceptores de la retina. Se sigue valorando la necesidad de añadir carnitina, colina, inositol y colesterol. En las fórmulas para pretérmino es más elevado el contenido de electrolitos, calcio y fósforo que en las fórmulas de

inicio. Para hacer frente a los requerimientos elevados de energía y nutrientes del niño prematuro, se recomienda la reconstitución de las fórmulas hasta alcanzar una densidad calórica superior a los preparados de inicio (65-85 versus 64-72 Kcal. /100ml). (Tabla 3) A pesar de la concentración de los nutrientes, la osmolaridad de estas fórmulas oscila entre 280-300 mOsm/kg de agua. La elevada densidad calórica de las fórmulas para prematuros, además de hacer frente a sus mayores requerimientos energéticos y de nutrientes, suponen una ventaja dada la pequeña capacidad gástrica de estos niños y el tiempo de crecimiento prolongado. Queremos recordar una vez más que la leche de la propia madre se considera la alimentación más adecuada para el niño prematuro, por sus ventajas inmunológicas, nutricionales y psicológicas, aunque pasadas 4 semanas postparto su composición es similar a la leche humana del niño a término y sería insuficiente el aporte de proteínas, calcio, fósforo, vitamina D y sodio, sobre todo en neonatos menores de 1,5 kg. ⁽⁹³⁾

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

Tabla 3.- Comparación de Fórmulas Estándar y Prematuros; en ella podemos observar la relación existente de acuerdo a los constituyentes estandarizados en la elaboración de formulas substitutivas diferentes a la alimentación exclusiva al seno materno. ⁽⁷⁷⁾

Finalmente, la mejor alternativa para iniciar la alimentación enteral, cuando no se dispone de leche de madre, es la fórmula para prematuros. A pesar de que la alimentación enteral ha sido asociada con ECN en RNEBPN, no existen en la literatura estudios controlados y randomizados que evalúen el impacto de diferentes estrategias de comienzo de alimentación (fórmulas de 20 Cal/oz = 67 Cal/100 ml versus 24 Cal/oz = 80 Cal/100 ml) sobre el desarrollo de ECN y de

otras variables. Si bien algunos autores recomiendan iniciar con fórmulas de 20 Cal/oz en aquellos RN EBPN en que no se dispone de leche de madre, en la actualidad las fórmulas de 20 y 24 Kcal. / oz tienen la misma osmolalidad.(Tabla 4)

Recomendación x kg/día		Leche de madre	Similac® Special Care	Similac® Special Care	Similac® Special Care High Protein	Similac® Special Care	Nutrilon® Prematuro	Enfamil® Prematuro	Prenan®	526 Prem®
		de Prematuro	20 kcal/oz	24 kcal/oz	24 kcal/oz	30 kcal/oz	15,4%		16.50%	17,5%
			(Abbott)	(Abbott)	(Abbott)	(Abbott)	(Nutricia)	(M. Johnson)	(Nestlé)	(Wyeth)
Nutrientes		x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml
Energía (Kcal)	120-150	68	67	81	81	101	80	81	90	81
Proteínas (g)	3.8-4.4	1.6	2	2.4	2.68	3	2.4	2.4	2.5	2.2
Lípidos (g)	6.2-8.4	3.9	3.6	4.4	4.4	6.7	4.4	4.4	4.6	4.4
H de C (g)	Sep-20	7.3	6.9	8.4	8.1	7.8	7.8	8.6	9.8	8.6
Osmolaridad (mOsm/kg H ₂ O)	280-300		235	280	280	325			200	
Calcio (mg)	120-230	21	121	146	146	183	100	133	137	80
Fósforo (mg)	80-140	13	60	81	81	101	50	67	80	40
Sodio (mg)	46-69	17	29	35	35	44	32	31	50.4	32
Potasio (mg)	78-120	49	87	105	105	130	75	83	108.9	75
Cloro (mg)	70-105	59	54	66	66	82	48	68	77.4	53
Magnesio (mg)	Ago-15	3.3	8.1	10	10	12.2	10	5.5	9.1	7
Hierro (mg)	02-Mar	0.1	0.25	1.5	1.5	1.8	0.9	1.5	1.62	0.3
Zinc (µg)	1000	373	1010	1217	1217	1522	0.7	1210	1170	800
Cobre (µg)	120-150	38	169	203	203	253	80	101	135	72

Tabla 4.- Composición de las principales fórmulas lácteas para prematuros; en ella podemos observar la relación existente de acuerdo a los constituyentes estandarizados en la elaboración de formulas sustitutivas diferentes a la alimentación exclusiva al seno materno. (77)

Recomendación x kg/día	Leche de madre	Similac® Special Care	Similac® Special Care	Similac® Special Care High Protein	Similac® Special Care	Nutrilon® Prematuro	Enfamil® Prematuro	Prenan®	S26 Prem®	
	de Prematuro	20 kcal/oz	24 kcal/oz	24 kcal/oz	30 kcal/oz	15,4%		16,50%	17,5%	
		(Abbott)	(Abbott)	(Abbott)	(Abbott)	(Nutricia)	(M. Johnson)	(Nestlé)	(Wyeth)	
Nutrientes		x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	x 100 ml	
Manganeso (µg)	7,5	0,4	8,1	9,7	9,7	12,2	10	5	6,3	6,3
Iodo (mcg)	30-60	18	4,1	4,9	4,9	6,1	25	20	31,5	31,5
Vitamina A (UI)	700-1500	48	845	1014	1014	1268	756	1008	900	900
Vitamina D (UI)	400	8	101	121	121	152	200	218	135	135
Vitamina C (mg)	18-24	4,5	25	30	30	37,5	15	16	27	27
Vitamina E (UI)	06-Dic	0,4	2,7	3,2	3,2	4,06	4,47	5,1	5,4	5,4
Vitamina B1(µg)	120	8,7	169	203	203	253	100	161	180	180
Vitamina B2(µg)	250-380	27	419	503	503	629	200	241	270	270
Vitamina B6(µg)	150	8	169	203	203	253	100	120	180	180
Vitamina B12(µg)	0,3	0,02	0,37	0,4	0,4	0,55		0,2	0,22	0,22
Niacina (mg)	3,6-4,8	0,2	3,38	4	4	5	3	3,2	3,6	3,6
Folato (µg)	50	3,3	25	30	30	37,5	48	28	63	63
Biotina (µg)	03-Jun	0,5	25	30	30	37,5	3	3,2	4,5	4,5
Ac. Pantoténico (mg)	0,8-1,7	0,2	1,28	1,5	1,5	1,9	1	1	1,26	1,26

Tabla 4.- Composición de las principales fórmulas lácteas para prematuros; en ella podemos observar la relación existente de acuerdo a los constituyentes estandarizados en la elaboración de formulas sustitutivas diferentes a la alimentación exclusiva al seno materno. (77)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayoría de los pacientes prematuros que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales son foráneos, observando en este grupo una susceptibilidad para el desarrollo de enterocolitis necrozante al utilizar fórmula para prematuros; situación a la que se enfrenta nuestra población al no contar con un banco de leche, por ello en nuestra área se ha propuesto realizar un estudio comparativo de tres tipos de formulas con la intención de apoyar el crecimiento nutricio de los prematuros y disminuir la tasa de enterocolitis necrozante.

3.1 Pregunta de investigación.

¿Cuál de las tres fórmulas para la alimentación en prematuros, permite mejor ganancia ponderal una vez que se alcanzan los requerimientos calóricos por vía enteral, y cual es mejor tolerada, disminuyendo el riesgo de enterocolitis necrozante?

JUSTIFICACIÓN

El nacimiento prematuro (<36.6 SDG) representa el 27 % de la tasa de mortalidad publicada por la Organización Mundial de la Salud. El análisis de múltiples estudios, donde se sometió a ayuno prolongado a pacientes prematuros y de término, mostró un aumento en la tasa de mortalidad general de la población, atrofia de vellosidades, disminución del DNA mucoso y disminución de la actividad enzimática, así como aumento de los días de estancia intrahospitalaria a pesar de la intervención nutricional endovenosa temprana. En la unidad de cuidados intensivos neonatales, del Hospital del Niño DIF, se ha observado, que la población prematura que es alimentada de manera precoz con formula especiales, tiene una tasa menor de complicaciones asociadas al inicio de la vía enteral como, enterocolitis necrozante; asimismo hemos observados que entre las distintas formulas utilizadas para la alimentación, algunas se asocian a un mayor número de casos de enterocolitis necrozante, y tiene una respuesta nutricia más lenta; estas consideraciones clínicas no han sido publicadas a nivel internacionales y representan un argumento científico a posteriori que podría impactar al decidir el tipo de formula que deberá emplearse para mejorar el estado clínico de los prematuros que ingresen a la UCIN. Por otra parte se ha documentado en diferentes estudios clínicos, que el uso de fórmulas de transición comparadas con la fórmula común, y el uso de fórmula para pretérmino vs fórmula estándar en el prematuro luego del nacimiento tiene beneficios considerables, como mayor crecimiento en peso y longitud a los 9 meses y mejor crecimiento de perímetro cefálico a los 2-6 meses. ⁽⁹⁴⁾ En resumen, para los niños alimentados con fórmula, la mayoría de los estudios muestran que el uso de fórmulas enriquecidas produce alguna mejoría en el crecimiento somático (peso, talla y/o perímetro cefálico). Considerando estas situaciones, se pretende realizar un estudio aleatorizado, que evalúe tres formulas de alimentación en prematuros, debido a que en nuestra institución no contamos con un banco de leche materna; además, partimos del conocimiento de que una mejoría del estado nutricional disminuye la tasa de infecciones nosocomiales, el costo asistencial médico, los días de estancia intrahospitalarias y las consecuencias pos-natales de una deficiente nutrición. Asimismo, en nuestra institución no existe un estudio que haya evaluado estos beneficios, con lo cual sustentaríamos un protocolo de alimentación más congruente con las características clínicas de cada paciente, alcanzando uno de los objetivos principales establecidos por la OMS que es el de reducir la mortalidad infantil.

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si la fórmula parcialmente hidrolizada, formula extensamente hidrolizada y formula para prematuros mejora la ganancia ponderal y disminuyen el riesgo de enterocolitis necrozante, en prematuros menores de 36.6 SDG, en el departamento de neonatología del Hospital del niño DIF, Pachuca, Hidalgo en el periodo comprendido entre 2013-2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Comparar y analizar las complicaciones de la alimentación enteral en los grupos nutridos con formula hidrolizada, extensamente hidrolizada y fórmula para prematuro en población infantil menor de 37 SDG en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo.
- Examinar si la alimentación en población infantil menor de 37 SDG en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo utilizando fórmula para prematuros, parcialmente hidrolizada o extensamente hidrolizada incide directamente sobre la curva de crecimiento neonatal.
- Establecer la relación entre enterocolitis, prematurez y alimentación enteral utilizando fórmula para prematuro, parcialmente hidrolizada y extensamente hidrolizada en población infantil menor de 37 SDG en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo

HIPÓTESIS:**Alternativa:**

La formula con hidrolizado extenso de proteínas, es mejor que la fórmula para prematuros, y fórmula parcialmente hidrolizada, para reducir el riesgo de enterocolitis necrozante y mejorar la ganancia ponderal.

Nula:

La ganancia de peso y la enterocolitis necrozante en recién nacido pretérmino es igual o menor al utilizar hidrolizado extenso de proteínas en comparación con la fórmula para prematuros y parcialmente hidrolizada.

Alterna:

La formula parcialmente hidrolizada es mejor, que la formula hidrolizada y para prematuros para reducir el riesgo de enterocolitis y mejorar la ganancia ponderal.

MATERIAL, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS.

Estudio que se llevará a cabo en el servicio de neonatología del Hospital del Niño DIF, Hidalgo en prematuros menores a 36.6 semanas de gestación (SDG).

1) Diseño metodológico

El presente estudio será de tipo prospectivo, descriptivo, comparativo, aleatorizado y longitudinal, y se llevará a cabo en el Hospital del niño DIF en Pachuca de Soto Hidalgo, con la finalidad de evaluar tres formulas de alimentación en prematuros que impacten en el crecimiento y la prevención de enterocolitis necrozante. La magnitud, trascendencia y vulnerabilidad del estudio impacta directamente en la población y es un buen indicador de desarrollo social y de bienestar económico en un país cuyos déciles económicos aspiran a ingresar al primer mundo. Los indicadores y los objetivos propuestos fueron adquiridos de los pacientes que ingresaron durante el tiempo que duro la investigación. El efecto directo de esta medida colocará al Hospital del Niño DIF Hidalgo a la vanguardia en materia de salud.

2) Tiempo y Lugar

Descripción del área de estudio: Servicio de Neonatología, Hospital del Niño DIF Pachuca Hidalgo.

Tiempo del estudio: Diciembre de 2013 a Diciembre 2014.

3) Universo de estudio y selección de la población

Prematuros menores a 36.6 SDG que ingresen al servicio de Neonatología del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

Selección de la población

Prematuros menores a 36.6 SDG que ingresen al área de neonatología del Hospital del Niño DIF.

Criterios de inclusión:

- Prematuros < 36.6 SDG que ingresen al servicio de neonatología del Hospital del Niño DIF en los primeros siete días de vida.
- Ambos géneros.
- Que acepten participar voluntariamente los padres y/o tutores.

Criterios de exclusión:

- Neonato a término (> de 37 SDG)
- Neonatos prematuros con alguna patología intestinal (defectos anatómicos y/o anatomo-patológicos del aparato digestivo, cirugía abdominal)

Criterios de eliminación:

- Pacientes que egresen del servicio de manera voluntaria.
- Pacientes que fallezcan durante la intervención y que no hayan alcanzado los requerimientos calóricos vía enteral.

9.- Tamaño de la muestra.

La información será adquirida directamente de los pacientes del Hospital del Niño DIF de Pachuca que sean captados en el servicio de Neonatología.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}]^2 p_1(1-p_1) + [z_{1-\beta}]^2 p_2(1-p_2)}{(p_1-p_2)^2}$$

En donde:

P1= Frecuencia de exposición entre los casos = $\frac{w_1 p_1}{w_1 p_1 + w_2 p_2} = 0.27$

P2= Frecuencia de exposición entre los controles = 0.11

W= Valor aproximado de la razón de momios (odds ratio) = 3

P = $\frac{p_1 + p_2}{2} = 0.19$

$z_{1-\alpha/2}$ = Con una seguridad del 95% ($\alpha=0.05$) = 1.96

$z_{1-\beta}$ = Con un poder estadístico del 80% = 0.84

$$n = \frac{[1.96^2]11.0-1(11.0 +)72.0-1(72.0 \sqrt{48.0 +})91.0-1(91.0(2\sqrt{0.27-0.11})^2}{(0.27-0.11)^2} \quad \mathbf{n = 60}$$

Considerando un abandono-pérdida de pacientes del 10%, tomaremos la siguiente fórmula (n_c = número necesario, n = tamaño de la muestra; P_e = porcentaje de abandono-pérdida):

$$n_c = \frac{n}{1-P_e} = \frac{60}{0.9} = 66$$

Métodos y procedimientos:

Etapas I. 12 meses

En esta etapa, se incluirá en el estudio los pacientes que ingresen al servicio de neonatología y tengan diagnóstico de prematuridad en el periodo comprendido entre 2013 y 2014.

Características de la población.

Población neonatal menor a 36.6 SDG ingreso existente al servicio de neonatología durante el 2013-2014. La población seleccionada será invitada a participar, previo consentimiento informado del padre de familia, tutor o familiar inmediato.

Recolección de datos.

Los datos serán obtenidos de indicadores de crecimiento y desarrollo para la edad, e incluirá, somatometría, percentiles ajustadas a edad y sexo, y clínica alimentaria de cada paciente.

Análisis de los datos obtenidos.

En el transcurso de la etapa I, se analizarán los resultados clínicos y antropométricos de los pacientes clasificando y evaluando a los bebés de acuerdo a los criterios que han sido definidos en la etapa I.

Etapas II. 12 meses.

Aquellos pacientes con prematuridad iniciarán un tratamiento alimentario integral con la intención de reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante y desnutrición, utilizando alimentación enteral precoz a las 72 hrs de vida. El monitoreo del niño se llevará a cabo todos los días bajo supervisión de los médicos del estudio. Asimismo se asignará de manera aleatoria el tipo de alimentación que llevará cada bebé sin que el médico de la intervención tenga conocimiento del tipo de fórmula empleada, para ello se asignará tres grupos controles con letra A, B, C. Para que el estudio tenga éxito y se evalúe el impacto de la alimentación se establecerá un programa de seguimiento que incluirá, citas médicas subsecuentes al servicio de neonatología y evaluación nutricional integral del bebé. Para ello será necesaria la participación nutricional en el tratamiento. Se seguirán a los bebés prematuros hasta su recuperación o bien en la paliación de su enfermedad.

11.- PLAN DE ANÁLISIS.

Análisis estadístico

- Las variables continuas se expresaron en medias de desviación estándar.
- Las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.
- En la comparación de grupos independientes se utilizará: en las variables continuas de distribución normal la *t de Student* o su equivalente no paramétrico. *U de Man-Whitney*, para aquellas con distribución no Gaussiana.
- Para la comparación de grupos se utilizará ANOVA y Chi cuadrada
- Se buscarán asociaciones con el análisis de correlación de Pearson o Spearman según la distribución de la variable
- Se utilizará la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables dicotómicas y *chi cuadrada* con corrección de Yate para variables ordinales
- Para evitar un error tipo uno se aceptará un alfa de 0.05 y un poder de 0.90
- El valor de $p < 0.05$ será estadísticamente significativo
- Se utilizará el programa estadístico SPSS 17.0 para el análisis.
- Para relacionar los beneficios de la alimentación con fórmula para prematuro, parcialmente hidrolizada y extensamente hidrolizada se realizarán las “razones de las ventajas” o también conocido como “Razones de Momios” (odds – ratio) y se utilizará la prueba de Chi-cuadrada de Pearson con sus intervalos de confianza del 95%. En todos los análisis se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$.
- Análisis de regresión lineal para ponderar el impacto en la sobrevida del grupo estudiado.

12.- DECLARACIÓN DE ÉTICA Y SEGURIDAD.

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Debido a que esta investigación se considera de riesgo mayor al mínimo, requiere de consentimiento de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21, (ver hoja de consentimiento informado).

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

Una vez aprobada la investigación por las Comisiones de Investigación y Ética del Hospital del Niño DIF de Pachuca Hidalgo, se solicitará consentimiento verbal y escrito de los padres y/o tutores.

El estudio se realizará por profesionales de la salud, con consentimiento y experiencia para cuidar la integridad del paciente, bajo la responsabilidad de la Institución que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios que garantizan su bienestar. Prevalciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad y protección de sus derechos.

Solo se interrumpirá la intervención de un paciente en el caso de que se diagnóstico enterocolitis necrozante bajo criterios modificados de Bell por Kliegemann y Walsh, y se determinará si existen condiciones clínicas que hubiesen propiciado este cuadro clínico; asimismo, será motivo de interrupción en la intervención, si se detectase que el modelo de alimentación utilizado en este estudio, afecta directamente a la población, continuando solo el estudio con los grupos restantes.

13.- BENEFICIOS Y RIESGOS

Los beneficios esperados serán una disminución importante en el riesgo de enterocolitis necrotizante y desnutrición con las agravantes clínicas que ello conlleva. Los pacientes recibirán atención médica en todo momento.

Riesgos: Los riesgos de la investigación dependerán del grado de prematurez y de la alimentación establecida.

Resultados.

Los resultados se capturaron en la base de datos del programa SPSS y se validaron con estadística descriptiva obteniendo: frecuencias, promedios y desviación estándar.

Durante el periodo comprendido entre Diciembre de 2013 y Diciembre de 2014, se incluyeron en el estudio un total de 23 infantes (100%) con diagnóstico de prematuridad con edad gestacional menor a 36.6 SDG, habiéndose excluido todos aquellos prematuros con patología abdominal. Al iniciar el estudio se había calculado un tamaño muestral de 66 pacientes, sin embargo durante el periodo de la realización del estudio se presentaron algunas eventualidades no previstas que limitaron el ingreso de pacientes a la unidad logrando recopilar un universo de trabajo de 23 pacientes para análisis parcial.

De la muestra obtenida 6 pacientes (26.1%) correspondieron al sexo femenino y 17 pacientes (73.9%) al sexo masculino. La edad gestacional de nacimiento osciló desde las 30 hasta las 36 SDG con una media para la población de 33.6 SDG (DE±1.9 SDG), encontrando un porcentaje mayor de la población a las 34 SDG (30.4%). Seguido por el grupo de 36 SDG (17.4%) y por el de 30 SDG (13%). Siendo la población más numerosa aquella de 34-35 SDG, con el 47.82 % (n=11). El peso mínimo de la población al nacimiento fue de 1.030g y el máximo de 2,180g con una media de 1673 (DE ± 320.93). (Tabla 1). Los datos fueron obtenidos del peso registrado en el certificado de nacimiento.

Estimación del peso al nacimiento en la población estudiada

Variable	Mínimo (gr ¹)	Media (gr)	Máximo (gr)	DE±
Peso nacimiento	1030	1673	2,180	± 320.93

Tabla 1 Estimación del peso de ingreso al nacimiento en mínimo y máximo de acuerdo a la población de estudio total.^{1,2} Los resultados se expresan en número y gramos.¹

El peso mínimo de la población al momento de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 1.040 gr., con máximo de 2,100 gr. y una media de 1669.13 gr. (DE ± 297.8), (tabla 2) esto refleja una pérdida de peso para el mínimo con respecto al nacimiento de 10 gr, y del máximo de 80 gr

Estimación del peso al ingreso en población de estudios

Variable	Mínimo (gr ¹)	Media (gr)	Máximo (gr)	DE \pm ²
Peso nacimiento	1040	1669.13	2,100	\pm 297.18

Tabla 2.- Estimación del peso al ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, Los datos se han expresado como mínimo y máximo de acuerdo a la población de estudio total.¹ Los resultados se expresan en número y gramos.² Desviación estándar.

Para el análisis, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos de acuerdo a la edad gestacional al nacimiento: en el primer grupo se incluyeron a los de 32 a 36.6 SDG con un total de 17 pacientes (73.9%), en el segundo los de 28 a 31.6 SDG con un total de 6 pacientes (26.1%) y en el tercero a los menores a 28 SDG sin haber incluido a ningún paciente. (Tabla 5 y gráfico 1)

Distribución de la población de estudio de acuerdo a edad gestacional

Grupos de estudio	SDG ¹	Frecuencia (n) ²	Porcentaje (%) ³
Grupo 1	32-36.6	17	73.9
Grupo 2	28-31.1	6	26.1
Grupo3	< 28	0	0
Total	-	23	100

Tabla 3. En esta tabla podemos observar que la población más numerosa fue la que correspondió al grupo de estudio 1 de 32-36.6 SDG (n=17; 73.9%), siendo el grupo 2 el de 28 SDG a 31.6 SDG (n=6), de nuestra población total (n=23; 100%). ¹ Semanas de gestación; ² numero; ³ porcentaje.

Barra de grupo estudio por edad gestacional.

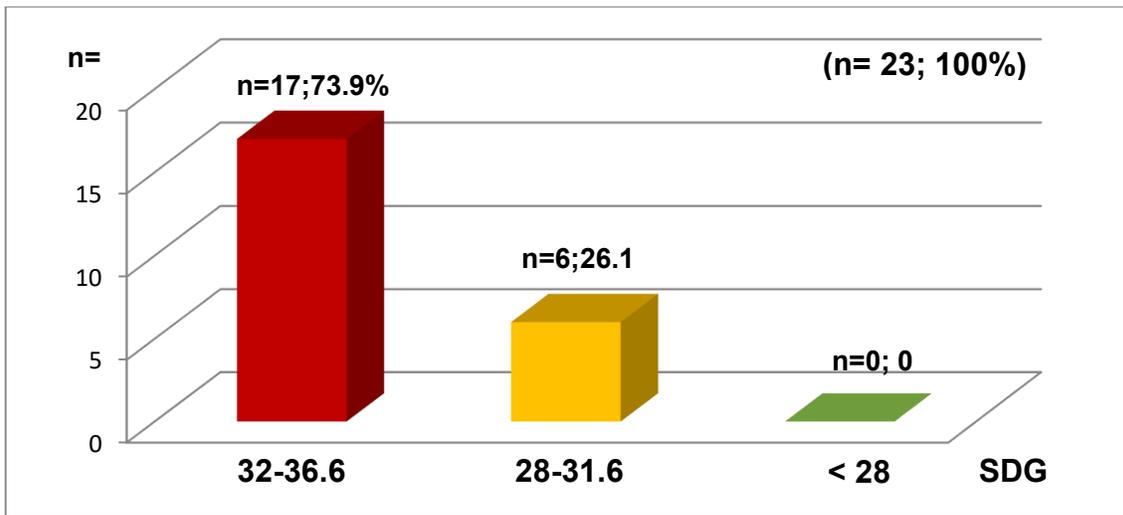


Grafico 1. En este gráfico podemos observar que el grupo de estudio más numeroso fue el de 32-36.6 SDG. Los valores han sido expresados en número y porcentaje para su análisis.

La asignación del tipo de fórmula que recibió cada paciente se llevó a cabo de acuerdo a la tabla de aleatorización establecida al inicio del estudio quedando de la siguiente forma de acuerdo a los diferentes grupos etarios. En el grupo 1 (de 32 a 36.6 SDG) 4 pacientes (17.3%) recibieron fórmula A, 8 (34.78%) recibieron fórmula B y 5 (21.73%) recibieron fórmula C. En el grupo 2 (28 a 31.6 SDG) ningún paciente recibió fórmula A, 3 (13.04%) recibieron fórmula B y 3 (13.04%) recibieron fórmula C. (tabla 4)

Asignación de fórmula de protocolo entre grupos en población de estudio

EG ¹	Grupos	Formula A (n;%) ²	Formula B (n;%)	Formula C (n;%)
32-36.6 SDG	1	(4; 17,39)	(8;34,78)	(5; 21.73%)
28-31.6 SDG	2	0	(3;13.04)	(3;13.04)
Total	--	(4; 17.39)	(11;47.82)	(8;34.78)

Tabla 6. En esta tabla podemos observar la distribución del tipo de fórmula por grupo etario en la población de estudio. Los resultados se han expresado en número y porcentaje² para su comprensión.¹ Edad gestacional.

Para análisis sistemático de frecuencias, los 2 grupos etarios se segmentaron de acuerdo al peso de ingreso en aquellos que tuvieron un peso menor o igual a 1500g y en aquellos que tuvieron un peso igual o mayor a 1501g, quedando la siguiente distribución: En el grupo 1 (32-36.6 SDG) 2 pacientes (8.69%) tuvieron un peso igual o menor a 1500g y 15 pacientes (65.21) tuvieron un peso igual o mayor a 1501g y en el grupo 2 (28-31.6 SDG) 6 pacientes (26.1%), tuvieron un peso menor o igual a 1500g y ningún paciente tuvo un peso igual o mayor a 1501g (Tabla 5, grafico 2)

Clasificación de la población de estudio de acuerdo al peso

EG ¹	Grupo	<1500 gr. ² (n;%)	>1501 gr(n;%) ³	Suma
32-36.6	1	2; 8.69	15; 65.21	17;73.9
28-31.6	2	6; 26.08	0; 0	6; 26.1
Total	-	8; 34.78	15; 65.21	23; 100

Tabla 7. En esta tabla se observa la distribución de peso al ingreso a la sala de cuidados intensivos neonatales de nuestra población de acuerdo a edad gestacional. Los grupos se dividieron en menores de 1500 gr y mayores a 1501 gr. Los valores se expresan en: ¹ Edad gestacional. ² gramos. ³ número y porcentaje.

Población de estudio de acuerdo a grupo edad y peso

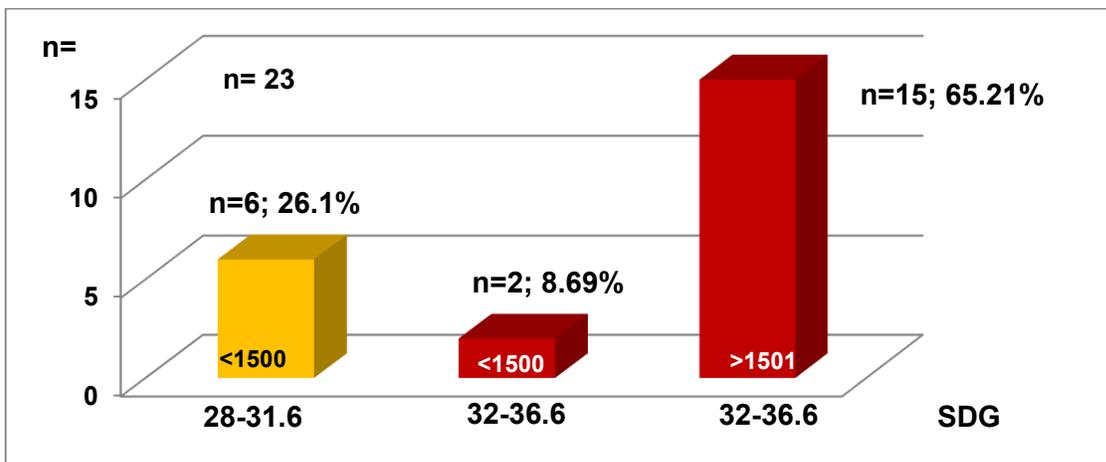


Grafico 2. En el histograma se observa la distribución de peso al ingreso a la sala de cuidados intensivos neonatales de nuestra población de estudio de acuerdo a edad gestacional. Los grupos se dividieron en menores de 1500 gr y mayores a 1501 gr. Los valores se expresan en: ¹ Edad gestacional. ² gramos. ³ número y porcentaje.

El peso fue percentilado al ingreso de acuerdo a las curvas de crecimiento de la Organización Mundial de la salud y reino Unido (OMS-UK). En el grupo 1(32-36.6 SDG) de los 15 pacientes con peso igual o mayor a 1501 gr, 2(13.3%) presentaron peso bajo al nacimiento para la edad gestacional (PBEG) y 13 (56.52%) tuvieron peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y de los 2 pacientes con peso menor o igual a 1500g, uno tuvo PBEG y el otro PAEG. peso bajo (p: 3-9) y otro con peso normal (p:9.25); En el caso de los pacientes incluidos en el grupo 2 (28-31.6 SDG) con peso igual a 1500g, 3 (50%) tuvieron PBEG y 3 (50%) tuvieron PAEG. (Tabla 6)

Tabla de percentiles de acuerdo a las curvas de crecimiento de la OMS-UK¹ considerando el peso al ingreso en la población de estudio.

EG ²	Grupo	p(OMS-UK)	<1500 gr. ³ (n;%)	>1501 gr(n;%) ⁴
32-36.6	1	3-9	0	2; 13.3
		9-25	0	10; 66.7
		25-50	0	3; 20
		50-75	0	0
		75-90	0	0
32-36.6	1	3-9	1; 50	0
		9-25	1; 50	0
		25-50	0	0
		50-75	0	0
		75-90	0	0
28-31.6	2	3-9	3; 50	0
		9-25	1; 16.7	0
		25-50	0	0
		50-75	2; 33.3	0
		75-90	0	0
Total	-	-	8; 34.78	15; 65.21

Tabla 6. En esta tabla se observan las percentiles de peso ajustadas a edad gestacional, grupo de estudio y peso menor de 1500 gr y mayores a 1501 gr. Los valores se expresan en: ¹ Organización Mundial de la Salud. ² Edad gestacional. ³ gramos. ⁴ número y porcentaje.

En el gráfico 3 se observa la distribución de los pacientes incluidos a estudio de acuerdo a percentiles, asignando para ello los rangos de peso por curvas de crecimiento acordes a la OMS-UK. En él se observa que 6 pacientes (26.1%) estuvieron entre la percentil 3-9; 12 pacientes (52.17%) entre la percentil (9-25); 3 pacientes (13.04%) en la percentil 25-50 y 2 pacientes (8.69%) entre la percentil 50-75; no hubo pacientes para las percentiles de 75-90 para los grupos de estudios considerados (<1500 y > 1501 gr) y la edad gestacional (28-31.6 y 32-36.6 semanas).

Percentiles de peso de acuerdo a las curvas de crecimiento de la OMS-UK en población de estudio

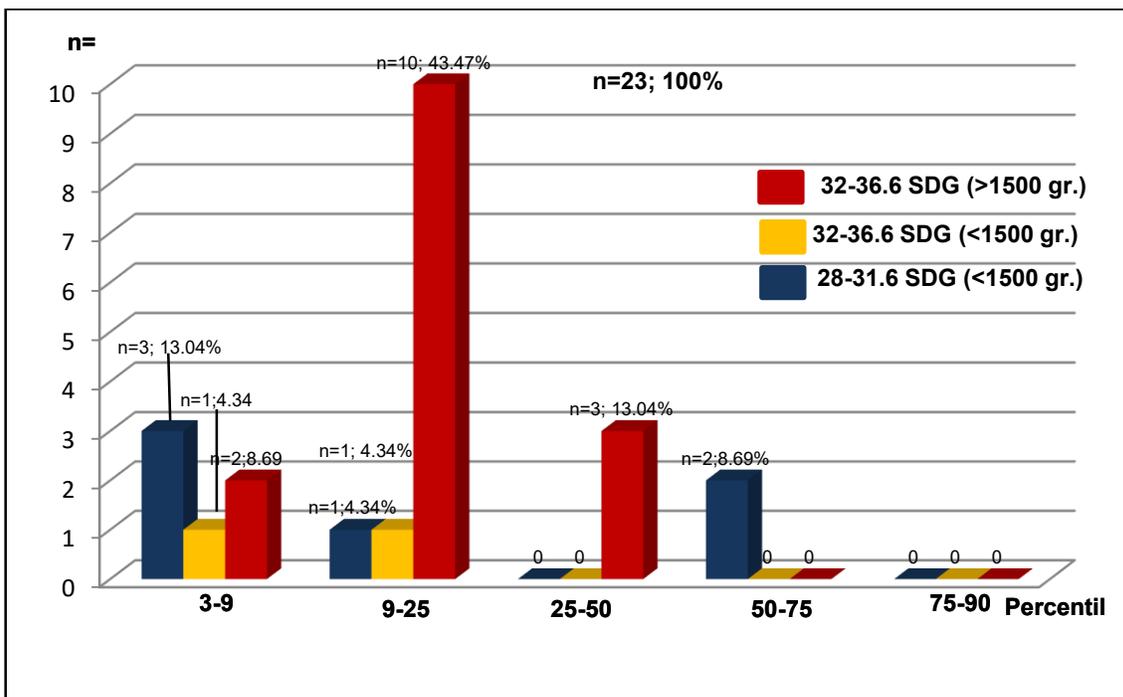


Gráfico 3. En este gráfico observamos la distribución de los grupos de estudios de acuerdo a peso y edad gestacional considerando las curvas de crecimiento y las percentiles de la OMS-UK.

En cuanto a la técnica de alimentación, todos los pacientes se alimentaron a través de sonda orogástrica, pero a los pacientes con peso menor a 1500 gr. se les administro la fórmula en infusión continua y a los pacientes con peso igual o mayor a 1501 gr. se les administro la formula en bolos (infusión en una hora y sonda orogástrica cerrada por espacio de dos horas), quedando la siguiente

distribución: En el grupo 1 (32 a 36.6 SDG) 15 pacientes (65.21%) se alimentaron con técnica de bolos y 2 (8.69%) recibieron la alimentación en infusión continua. En el grupo 2 (de 28 a 31.6 SDG) los 6 pacientes (26.08%) recibieron la alimentación en infusión continua (Tabla 7). En el gráfico 4 se observa esta distribución de acuerdo al método de alimentación.

Distribución de la población de estudio de acuerdo a técnica alimentaria en la UCIN del Hospital del niño DIF.

EG ¹	TA ²	<1500 gr. ³ (n;%)	>1501 gr(n;%) ⁴
32-36.6	Bolos	0	15; 65.21
32-36.6	Infusión	2; 8.69	0
28-31.6	Infusión	6; 26.08	0; 0
Total	-	8; 34.78	15; 65.21

Tabla 7.- En esta tabla se observa la técnica de alimentación empleada en estudiada, se observa que el 34.78 % de la muestra recibió alimentación en infusión continua y el 65.21% en bolos. Los grupos han sido segmentados de acuerdo a peso (<1500 y >1501 gr) y edad gestacional (32-36.6 y 28-31.6 semanas). Los valores se expresan: ¹ Edad gestacional. ² Técnica alimentaria. ³ gramos. ⁴ número y porcentaje.

Grafica población de estudio por tipo de alimentación

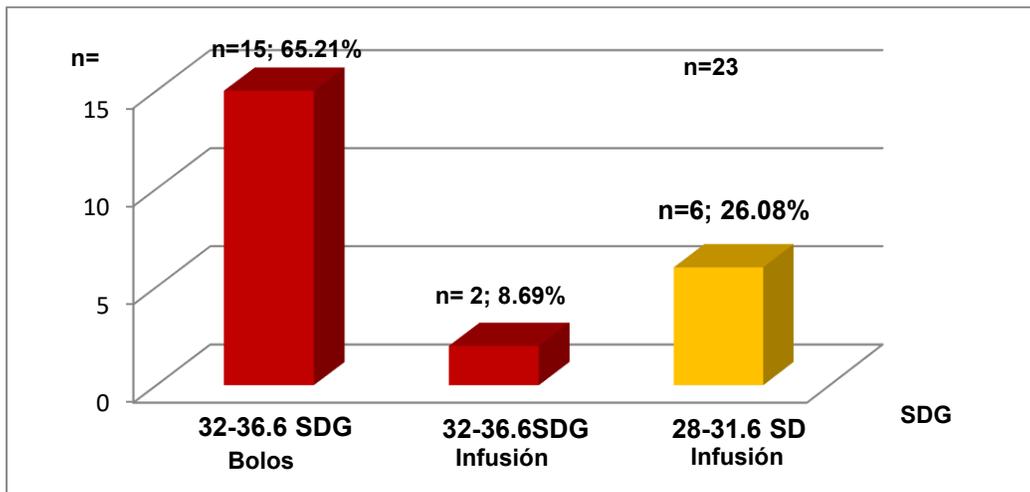


Grafico 4. En este gráfico podemos observar la técnica empleada en población que ingreso a la UCIN considerando un peso (<1500 y >1501 gr) y una edad gestacional de 28-31.6 y 32-26.6 semanas. La alimentación en bolos represento la mayor cantidad de población asignada con 15 pacientes (65.21%), seguida de la alimentación en infusión continua con 6 pacientes (26.08%). Los valores se han expresado en número, porcentaje, edad gestacional y tipo de alimentación.

Se correlaciono el tipo de fórmula, grupo etario y peso de población menor o igual a 1500g y mayor o iguales a 1051g, esta distribución de la técnica de alimentación se observa en la tabla 8

Características de la población de estudio de acuerdo al método de alimentación (bolos vs infusión continua)

Formulas	TA ¹	SDG ²	<1500 gr. (n;%)	<1501 gr. (n;%)	>1501 gr. (n;%)
		28-31.6	28-31.6	32-36.6	32-36.6
Formula A	Bolos	-	-	-	4;17.39
	Infusión	-	-	-	-
Formula B	Bolos	-	-	-	7;30.43
	Infusión	-	3;13.04	1;4.34	-
Formula C	Bolos	-	-	-	4;17.39
	Infusión	-	3;13.04	1;4.34	-

Tabla 8.- En la tabla se observa la distribución al azahar del tipo de alimentación de acuerdo a formula enteral. Los valores se expresaron en número y porcentaje. ¹ Tipo de alimentación, ² Semanas de gestación.

En cuanto a la valoración de Apgar se refiere que todos los pacientes tuvieron una calificación mayor a 8 a los 5 min de vida, dato tomado del certificado de nacimiento, por lo que no se consideró como una variable que pudiera afectar los resultados finales de estudio.

La nutrición parenteral (NPT) se inicio a la 72 horas y prácticamente con la misma velocidad que el incremento del aporte calórico en todos los pacientes incluidos en el estudio, por lo que tampoco reflejo diferencias debido a que en nuestra población de inicio antes de 72 hrs del inicio de a alimentación designada por protocolo

Otra variable analizada fue el antevente de haber recibido presión positiva inspiratoria durante la reanimación al nacimiento de acuerdo al resumen de ingreso a la UCIN de nuestra institución, quedando la siguiente distribución en los pacientes incluidos: En el grupo 1 (32-36.6 SDG) con peso mayor o igual a 1501g, 4 pacientes (17.39%) lo ameritaron y en el mismo grupo pero con peso igual o menor a 1500g solo 1 pacientes lo amerito. En el grupo 2 (28-31.6 SDG)

3 pacientes (13.04%) tuvieron este antecedente, resultando significativo en el grupo 1 con peso mayor o igual a 1501g y en el grupo 2.

Otra variable analizada fue el antecedente de haber recibido ventilación fase III durante su estancia en el servicio de los pacientes estudiados, obteniendo los siguientes datos: en el grupo 1 (32-36.6 SDG) con peso igual o mayor a 1501 g, 9 pacientes (39.13%) recibieron fase III de ventilación y en el mismo grupo de pacientes pero con peso menor o igual a 1500g, 1 paciente (4.34%). En el grupo 2 (28-31.6 SDG) los 6 pacientes (26.08%) recibieron manejo en fase III de ventilación. En esta variable se observó una diferencia estadísticamente significativa para el grupo 1 en los pacientes con peso mayor o igual a 1501g (P 0.097) y en el grupo 2 (P 0.001) tabla 9 y grafico 5.

Frecuencia en el uso de intubación y apoyo ventilatorio de acuerdo a grupo y edad gestacional en población de estudio.

EG	Peso	TA	(n) ¹	Intubación		P ²	T ³	Rho ⁴
				Si (n; %)	No (n; %)			
28-31.6	<1500	Infusión	6	6; 26.08	0	0.001	0.001	0.001
32-36.6	<1500	Infusión	2	1; 4.34	1; 4.34	ns ⁴	ns	ns
	>1501	Bolos	15	9;39.13	6; 26-08	0.097	0.149	0.16
Total			23	16; 69.56	7; 30.43	-	-	-

Tabla 9.- Correlación no paramétrica para de edad gestacional por grupos de estudio en menores de 1500 gr y mayores de 1500 gr. La prueba se expresa en número para valores de estadística.¹ Número y porcentaje; ² Pearson; ³ tau B Kendall; ⁴ Rho de Spearman. ⁵ No significativo.

Frecuencia en el uso de intubación y apoyo ventilatorio de acuerdo a grupo y edad gestacional en población de estudio.

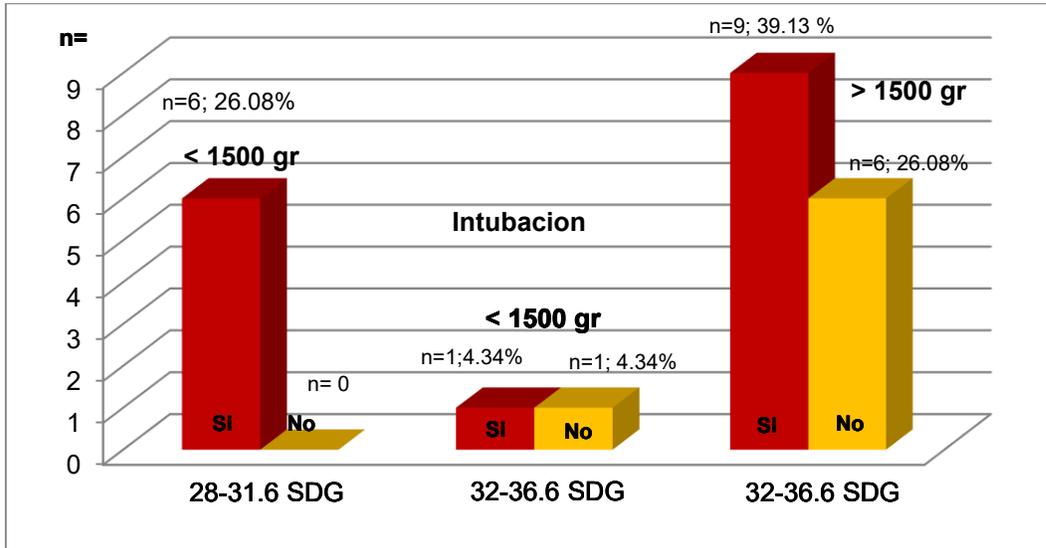


Grafico 5.- En este gráfico podemos observar la frecuencia de intubación y el apoyo ventilatorio en población que ingreso a la UCIN de acuerdo a edad gestacional y peso. Los valores se han expresado en número, porcentaje y edad gestacional.

En cuanto al antecedente de haber recibido surfactante en las primeras horas de vida no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos.

El tiempo promedio de inicio de alimentación enteral en la población estudiada fue de 6.3 días (DS±4.6), lo cual fue determinado por las condiciones clínicas de los pacientes y la ganancia ponderal se calculó en g/día desde el momento en el que se inició la alimentación enteral hasta el regreso de los pacientes obteniendo los siguientes datos de acuerdo a los diferentes grupos.

Al considerar la ganancia ponderal promedio de acuerdo a la población de estudio, encontramos que para el grupo 1(32-36.6 SDG) (≥ 1501 gr) con 15 pacientes, la ganancia ponderal por día desde el inicio de la alimentación hasta el regreso fue de 14.5 g/día, y para el mismo grupo 2 pacientes pero con un peso ≤ 1500 gr se observó una ganancia ponderal promedio de 7.5 g/día, en cambio para el grupo 2 de 28-31.6 SDG (peso ≤ 1500 gr) la ganancia ponderal fue de 15.6 gr/día, lo que demuestra que a mayor peso y edad gestacional también hay mayor ganancia ponderal al recibir alimentación especial. (Tabla 10 y grafico 6) FUE considerada

también la ganancia ponderal de acuerdo a formula de protocolo, encontrando que la población que recibió Formula A de protocolo para el grupo 1 (32-36.6 SDG) (peso > 1501 gr) obtuvo una ganancia ponderal día de 12.7 gr/día para una población de 4 pacientes, para promedio de peso 296.47 gr, siendo considerada esta ganancia ponderal, estadísticamente significativa ($p=0.47$); En el caso de la formula B para el grupo 1 (32-36.6 SDG) (peso >1501 gr) con 7 pacientes se obtuvo una ganancia ponderal de 14.1 gr/día siendo esta tendencia significativa ($p=0.30$), en este mismo grupo pero con peso < 1500 gr con 1 paciente la ganancia ponderal fue de 6.4 gr/día siendo no significativa, finalmente para el grupo 2 con 3 pacientes (peso < 1500 gr) (28-31.6 SDG) la ganancia ponderal fue de 15.6 gr/día ($p=0.41$) no significativa; para la formula C en el grupo 1 con peso > 1501 gr (32-36.6 SDG) la ganancia ponderal fue de 14.5 gr/día ($p=0.015$) siendo significativa, mientras que para el mismo grupo pero con peso < 1500 gr. con 1 paciente la ganancia ponderal fue de 7.5 gr/día (ns), finalmente para el grupo 2 con 3 paciente (peso < 1500 gr)(28-31.6 SDG) la ganancia ponderal día fue de 11.5 gr/día, siendo esta tendencia no significativa. (Tabla 10)

Ganancia ponderal promedio de acuerdo a grupos y edad gestacional en población de estudio desde el inicio de alimentación hasta el egreso.

EG ¹	P(gr) ²	G	n= ³	GP(g/día) ⁴	FA ^{5,4} (n)	FB (n) ^{6,4}	FC (n) ^{7,4}
32-36.6	≥1501	1	15	14.5 g/día	12.7 (4) ⁸	14.1(7) ⁹	14.5(4) ¹¹
32-36.6	≤1500	1	2	7.5 g/día	0	6.4 (1)	7.5(1)
28-31.6	≤1500	2	6	15.6 g/día	0	15.6(3) ¹⁰	11.5(3)
Total	-	-	23	-	$p=0.47^8$	$P= 0.030^9$	$P=0.015^{11}$

Tabla 10.- Ganancia ponderal día desde el inicio de la alimentación especial hasta el egreso del paciente en población de estudio. Los grupos fueron clasificados de acuerdo a edad gestacional en aquellos de 32-36.6 semanas (1) y 28-31.6 semanas (2), considerando el peso como < 1500 gr y > 1500 gr. ¹ Edad gestacional en semanas; ² Peso en gramos; ³ n= numero de población de estudio. ⁴ ganancia ponderal promedio/día expresada en gramo/día. ⁵ Formula A. ⁶ Formula B. ⁷Formula C. ⁸ $P= 0.047$ para formula A. $P= 0.030$, para la formula B y grupo 1, el resto de las población para este grupo no fueron significativa. ¹⁰ $p=0.41$, no significativa por población. ¹¹ ganancia de peso significativa para este grupo. ¹² No hubo significancia estadística

Ganancia ponderal promedio de acuerdo a grupos y edad gestacional en población de estudio desde el inicio de alimentación hasta el egreso.

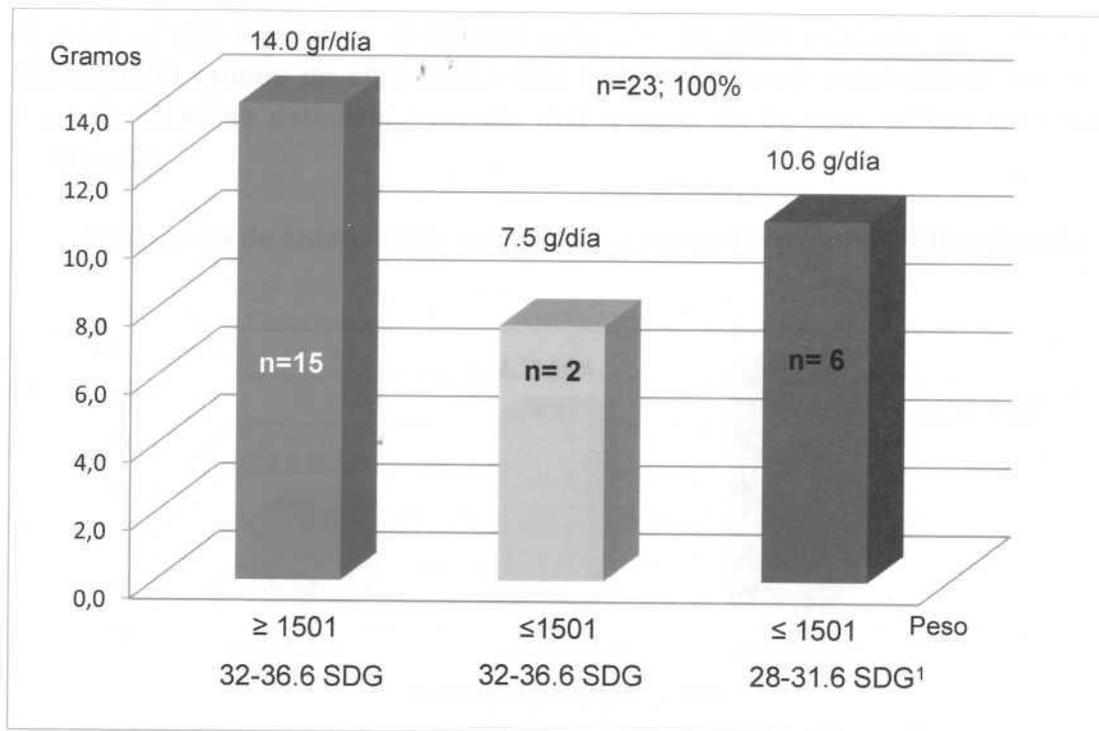


Gráfico 6.- En este gráfico podemos observar la ganancia ponderal promedio la población de estudio considerando desde el primer día de alimentación hasta el egreso de la población de estudio. Los valores se han determinado considerando el promedio de ganancia ponderal por grupo de estudio; Los grupos fueron clasificados de acuerdo a edad gestacional en aquellos de 32- 36.6 semanas (1) y 28-31.6 semanas (2), considerando el peso como < 1500 gr y > 1500 gr.¹ Semanas de gestación.

En relación a la frecuencia de enterocolitis necrosante (EN) de acuerdo a fórmula de protocolo, en el gráfico 7 se observa que en el grupo de pacientes que recibieron fórmula A 2 pacientes (50% de ese grupo) desarrollo enterocolitis necrosante; en el grupo de pacientes que recibieron fórmula B 4 pacientes (36.36%) la desarrollaron y en el grupo que recibió fórmula C 5 (62.5% de ese grupo) la presentaron. Cabe mencionar que todos los casos en los que se estableció el diagnóstico de enterocolitis necrosante se clasificaron en estadio Ia.

En la tabla 11 se analiza la frecuencia de EN por tipo de fórmula, edad gestacional, peso al nacimiento en menor o iguales a 1500g y mayores o iguales a 1501g y por tanto técnica de alimentación, observando que por grupo etario y peso, el mayor porcentaje se presento en el grupo 1 con peso mayor o igual a

1501g con un total de 8 pacientes (53.33%) y de estos se presentó el mayor número de casos en los que recibieron formula C

Al analizar los resultados anteriores mediante no paramétricas, se determinó a través de la prueba de chi² exacta que la frecuencia de enterocolitis necrosante tuvo significancia estadística en los tres grupos de acuerdo al tipo de formula. (Tabla 12).

Frecuencia de enterocolitis de acuerdo a formula de protocolo

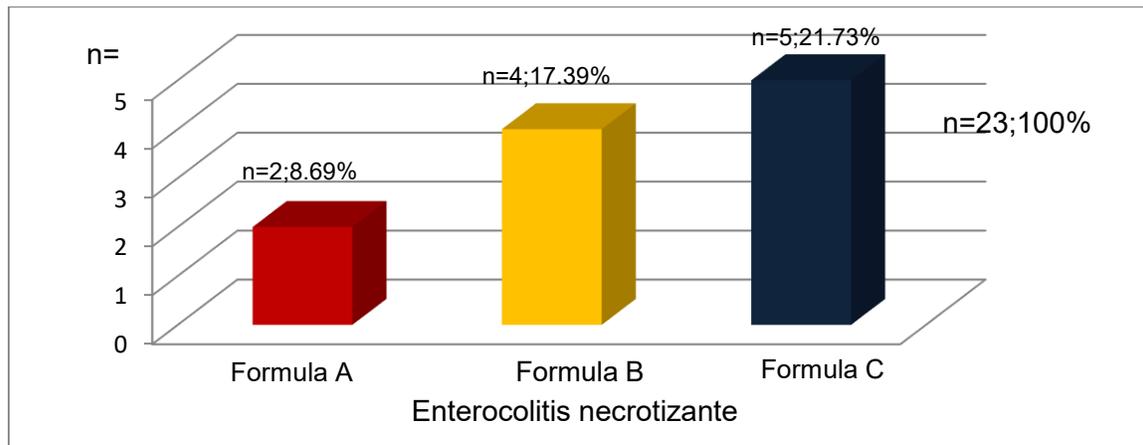


Grafico 7. En este gráfico se observa la frecuencia de enterocolitis necrosante de acuerdo a formula de protocolo, se observa el total de enterocolitis necrosante para la población de estudio que representó el 47.8% (N=11). Los valores se expresaron en número y porcentaje (n; %)

Frecuencia de enterocolitis necrosante de acuerdo a población parcial.

EG ¹	MA ²	(n) ³	EN FA ⁴	EN FB ⁵	EN FC ⁶	No EN ⁷	Total
28-31.6	Infusión	6	-	1;16.6%	1;16.6%	4; 66.6%	6; 100%
32-36.6	Infusión	2	-	-	1;50%	1; 50%	1; 100%
32-36.6	Bolos	15	2;13.3%	3; 20%	3;20%	7;46.6%%	15,100%
Total	-	23	2;13.3%	4;17.39%	5; 21.73%	12; 52.2%	23;100%

Tabla 11.- En la tabla se observa la frecuencia de enterocolitis necrosante de acuerdo al número total de pacientes por formula y al total de la población de, para su análisis se segmentaron los archivos y a través de un cruzamiento entre grupos se obtuvo la frecuencia y porcentaje total. Los valores se expresaron en número y porcentaje.¹ Edad gestacional en semanas; ² Modo de alimentación; ³ Numero de población; ⁴ Enterocolitis necrosante en Formula A; ⁵ Enterocolitis necrosante en Formula B; ⁶ Enterocolitis necrosante en Formula C; ⁷ No enterocolitis necrosante.

Prueba de Chi cuadrada y Montecarlo.

Tipo de formula	Enterocolitis necrotizante		
	(n parcial; % parcial)	Chi ² (X ²)	Montecarlo (IC:99%)
Formula A	2;50	0.37	0.61
Formula B	4;36.36	0.36	0.53
Formula C	5;62.5	0.56	0.76

Tabla 12.- En la tabla se observa dos pruebas no paramétricas para valorar la significancia estadística de enterocolitis necrotizante de acuerdo a formula de protocolo. Los valores se realizaron median prueba exacta de Chi ² y Montecarlo para un intervalo de confianza del 99%.

Frecuencia en el uso de ventilación con PPI, considerando peso y edad gestacional en población de estudio

EG	Peso	TA	(n) ¹	Si (n; %)	No (n; %)	P ²	T ³	Rho ⁴
28-31.6	<1500	Infusión	6	3;13.04	3;13.04	0.007	0.034	0.004
32-36.6	<1501	Infusión	2	1; 4.34	1; 4.34	ns ⁵	ns	ns
	>1501	Bolos	15	4;17.39	11; 47.8	0.004	0.056	0.052
Total		-	23	8; 34.78	15; 65.21	-	-	-

Tabla 14.- Correlación no paramétrica para de edad gestacional por grupos de estudio en menores de 1500 gr y mayores de 1500 gr. La prueba se expresa en número para valores de estadística.¹ Número y porcentaje; ² Pearson; ³ tau B Kendall; ⁴ Rho de Spearman. ⁵ No significativo.

Frecuencia en el uso de ventilación con PPI y edad gestacional en población que ingreso a la UCIN en el Hospital del Niño DIF.

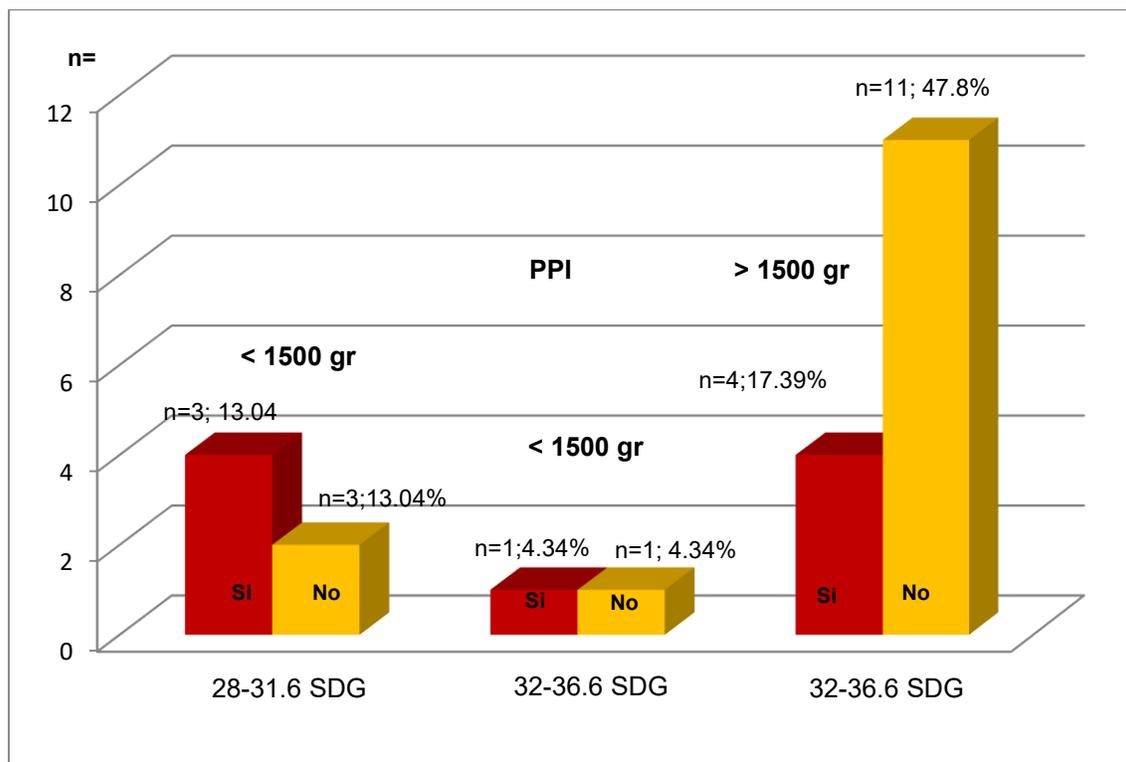


Grafico 8; En este gráfico podemos observar el uso de PPI al nacimiento de acuerdo a edad gestacional y peso. Los valores se han expresado en número, porcentaje y edad gestacional.

Correlación con Tau B Kendall y Rho de Spearman y Pearson de acuerdo a edad gestacional, uso de PPI, y formula A de protocolo y su asociación con EN

EG ¹	P(gr) ²	TA	PPI ³	FA(n; %) ⁴	PPI/FA	EN(n; %) ^{5,6,7}	P, T; R ^{5,6,7}
28-31.6	<1500	Infusión	3;13.04	0	0	0	Ns ⁸
32-36.6	>1501	Infusión	1; 4.34	0	0	0	Ns
32-36.6	>1501	Bolos	4;17.39	4;100	2; 50	2; 50	Ns
Total	-	-	8; 34.78	4;17.39	2,50	2; 8.69	-

Tabla 14.- Correlación no paramétrica para de edad gestacional por grupos de estudio en menores de 1500 gr y mayores de 1500 gr y asociación con enterocolitis necrozante y PPI utilizando la formula A. La prueba se expresa en número para valores de estadística.¹ Edad gestacional en semanas; ² Peso gramos; ³ Presión positiva al final de inspiración; ⁴ Número y porcentaje; ⁵ Pearson; ⁶ tau B Kendall; ⁷ Rho de Spearman. ⁸ No significativo.

Correlación con Tau B Kendall y Rho de Spearman y Pearson de acuerdo a edad gestacional, uso de PPI, y formula B de protocolo y su asociación con EN

EG ¹	P(gr) ²	TA	PPI ³	FB (n; %) ⁴	FB /PPI	EN (n; %)	P,T, Rho ^{5,6,7}
28-31.6	<1500	Infusión	3;13.04	3;13.04	1;4.34	1;9.09	Ns ⁸
32-36.6	>1501	Infusión	1; 4.34	1;4.34	1;4.34	1;9.09	Ns
32-36.6	>1501	Bolos	4;17.39	7;30.43	2; 8.69	2;18.8	Ns
Total	-		8; 34.78	11;47.82	4;17.39	4;36.36	-

Tabla 15.- Correlación no paramétrica para de edad gestacional por grupos de estudio en menores de 1500 gr y mayores de 1500 gr y asociación con enterocolitis necrozante y PPI usando la formula B. La prueba se expresa en número para valores de estadística.¹ Edad gestacional en semanas; ² Peso gramos; ³ Presión positiva al final de inspiración; ⁴ Número y porcentaje; ⁵ Pearson; ⁶ tau B Kendall; ⁷ Rho de Spearman. ⁸ No significativo.

Correlación con Tau B Kendall y Rho de Spearman y Pearson de acuerdo a edad gestacional, uso de PPI, y formula C de protocolo y su asociación con EN

EG ¹	P(gr) ²	TA	PPI ³	FC (n; %) ⁴	FC /PPI ⁴	EN (n; %)	P,T, Rho ^{5,6,7}
28-31.6	<1500	Infusión	3;13.04	3;13.04	1;4.34	1;12.5	Ns ⁸
32-36.6	>1501	Infusión	1; 4.34	1;4.34	0	0	Ns
32-36.6	>1501	Bolos	4;17.39	4;17.39	1; 4.34	1;12.5	Ns
Total	-	-	8; 34.78	8; 34.78	2;8.69	2;25	-

Tabla 16.- Correlación no paramétrica para de edad gestacional por grupos de estudio en menores de 1500 gr y mayores de 1500 gr y asociación con enterocolitis necrozante y PPI usando la formula C. La prueba se expresa en número para valores de estadística.¹ Edad gestacional en semanas; ² Peso gramos; ³ Presión positiva al final de inspiración; ⁴ Número y porcentaje; ⁵ Pearson; ⁶ tau B Kendall; ⁷ Rho de Spearman. ⁸ No significativo.

Se consideró también para análisis la frecuencia de EN y uso de fase III de ventilación y se comparó con las formulas incluidas en protocolo, A, B, C, sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos Tablas 17-19

Correlación no paramétrica con Tau B Kendall y Rho de Spearman y Pearson de acuerdo a edad gestacional, uso de intubación, y formula A de protocolo y su asociación con enterocolitis necrozante.

EG ¹	P(gr) ²	TA	Int. ³	FA(n; %) ⁴	Int./FA	EN(n; %) ⁵	P,T;R ^{5,6,7}
28-31.6	<1500	Infusión	6; 26.08	0	0	0	Ns ⁸
32-36.6	>1501	Infusión	1; 4.34	0	0	0	Ns
32-36.6	>1501	Bolos	9;39.13	4;100	2; 50	2; 50	Ns
Total	-	-	16; 69.56	4;17.39	2,50	2; 8.69	-

Tabla 19.- Correlación no paramétrica para de edad gestacional por grupos de estudio en menores de 1500 gr y mayores de 1500 gr y asociación con enterocolitis necrozante y intubación usando la formula A. La prueba se expresa en número para valores de estadística.¹ Edad gestacional en semanas; ² Gramos; ³ Intubación; ⁴ Número y porcentaje; ⁵ Pearson; ⁶ tau B Kendall; ⁷ Rho de Spearman. ⁸ No significativo.

Correlación no paramétrica con Tau B Kendall y Rho de Spearman y Pearson de acuerdo a edad gestacional, uso de intubación, y formula B de protocolo y su asociación con enterocolitis necrozante.

EG ¹	P(gr) ²	TA	Int. ³	FB(n; %) ⁴	Int./FB	EN(n; %) ⁵	P,T;R ^{5,6,7}
28-31.6	<1500	Infusión	6; 26.08	3;13.04	6;54.4	1;9.09	Ns ⁸
32-36.6	>1501	Infusión	1; 4.34	1;4.34	1; 9.09	1;9.09	Ns
32-36.6	>1501	Bolos	9;39.13	7;30.43	3; 27.27	1;9.09	Ns
Total	-	-	16; 69.56	11;47.82	9; 81.81	3; 27.27	-

Tabla 20.- Correlación no paramétrica para de edad gestacional por grupos de estudio en menores de 1500 gr y mayores de 1500 gr y asociación con enterocolitis necrozante y intubación usando la formula B. La prueba se expresa en número para valores de estadística.¹ Edad gestacional en semanas; ² Gramos; ³ Intubación; ⁴ Número y porcentaje; ⁵ Pearson; ⁶ tau B Kendall; ⁷ Rho de Spearman. ⁸ No significativo.

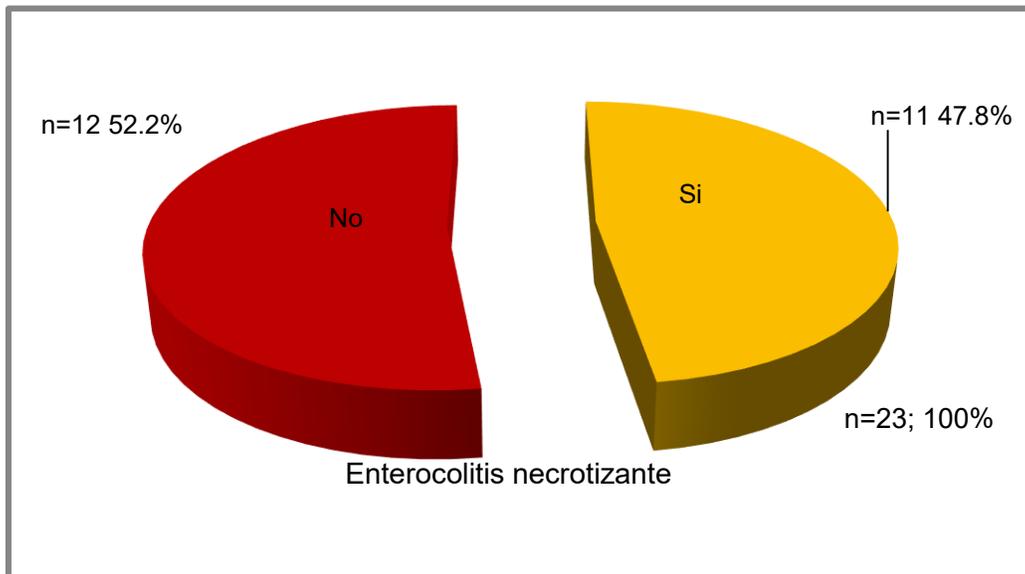
Correlación con Tau B Kendall y Rho de Spearman y Pearson de acuerdo a edad gestacional, uso de intubación, y formula C de protocolo y su asociación con EN.

EG ¹	P(gr) ²	TA	Int. ³	FC(n; %) ⁴	Int./FC	EN(n; %) ⁵	P, T; R ^{5,6,7}
28-31.6	<1500	Infusión	6; 26.08	3; 13.04	2; 25	1; 12.5	Ns ⁸
32-36.6	>1501	Infusión	1; 4.34	1; 4.34	1; 12.5	1; 12.5	Ns
32-36.6	>1501	Bolos	9; 39.13	4; 17.39	2; 25	2; 25%	Ns
Total	-	-	16; 69.56	8; 34.78	5; 62.5	4; 50%	-

Tabla 19.- Correlación no paramétrica para de edad gestacional por grupos de estudio en menores de 1500 gr y mayores de 1500 gr y asociación con enterocolitis necrozante y intubación usando la formula B. La prueba se expresa en número para valores de estadística.¹ Edad gestacional en semanas; ² Gramos; ³ Intubación; ⁴ Número y porcentaje; ⁵ Pearson; ⁶ tau B Kendall; ⁷ Rho de Spearman. ⁸ No significativo.

Uno de los objetivos principales del estudio fue la frecuencia de enterocolitis, en el pastel 5 se puede observar la frecuencia de esta entidad en nuestra población (n=23), de acuerdo a lo reportado en nuestra población se considera que el 47.8% curso con enterocolitis 1a, bajo criterios clínico y radiológico de acuerdo a la clasificación de Kliegeman y Walsh.

Frecuencia en enterocolitis en el Hospital del Niño DIF Pachuca



Pastel 5.- En el pastel se observa la frecuencia de enterocolitis necrozante; Los valores han sido expresados en número y porcentaje para una muestra de 23 pacientes (100%)

Discusión:

La alimentación en prematuros constituye uno de los retos más importantes de la neonatología, su análisis y estudio es importante ya que de ello se establecen los elementos homeostáticos necesarios para el desarrollo armónico del neonato críticamente enfermo; debido a ello, en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales se propuso un estudio que analizara la ganancia ponderal día de los neonatos prematuros con condiciones especiales.

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

La nutrición intraluminal es necesaria para la integridad funcional y estructural del tracto gastrointestinal, la estimulación de la actividad de lactasa y la mejor absorción de nutrientes. Estudios en animales recién nacidos han mostrado que el aporte enteral es necesario para mantener la masa de intestino delgado y promover la actividad de disacaridasas. La alimentación enteral en los primeros 5 días de vida promueve la adaptación endocrina y la maduración de patrones de motilidad. Este aspecto de la alimentación conocido como estímulo enteral mínimo no solo favorece la secreción de hormonas gastrointestinales sino que también capacita el intestino neonatal para incrementos enterales adecuados con la finalidad de disminuir los riesgos asociados a la alimentación. En la actualidad hay pocos estudios de investigación que hayan analizado el estímulo enteral mínimo y la progresión enteral que se debe establecer en el neonato críticamente enfermo. Nuestra población asignada incluyó 23 neonatos con condiciones específicas de inclusión bajo un proyecto doble ciego y con aleatorización segmentaria entre grupos para tres tipos de fórmula (n=100), la distribución demográfica de nuestra población fue de 6 pacientes femeninas y 17 masculinos, esta distribución nos es diferente en lo publicados en la literatura internacional en donde la tasa de nacimiento para población prematura es más alta en sexo masculino que en el femenino, (57.2% vs 42.7%) respectivamente con una proporción de 1.3:1.⁽⁹⁵⁾ En México, el Instituto Nacional de Perinatología se reporta una incidencia de prematuridad de 19.7% que contribuye con 38.4% de muertes neonatales, por lo que se ubica como la primera causa de mortalidad perinatal.⁽⁹⁵⁾ Esta condición es importante debido a que siendo la primera causa de muerte perinatal en México

representa también una de las principales causas de ingreso a una unidad de atención neonatal, situación que generará decisiones clínicas importantes al momento de establecer el tipo de alimentación en población de infantes prematuros. Una de las condiciones principales de nuestro estudio fue la asignación de una fórmula con propiedades específicas para alimentar a un prematuro, para ello se consideraron fórmulas con bajo peso molecular y aporte calórico adecuado para las que se asignara un valor A, B y C, sin que conociéramos las características bioquímicas de las fórmulas entre sí; en Latinoamérica, los estudios donde se hayan utilizado fórmulas especiales para esta población son limitados debido a que en modelos animales de laboratorio se ha observado que en la primera semana de vida (2-4 días) el intestino sufre cambios drásticos relacionados con tres mecanismos: a) incremento del flujo sanguíneo intestinal paralelo a la reducción de la resistencia vascular basal, b) acumulación de las proteínas del calostro en el enterocito, lo que da como resultado una apertura de la barrera intestinal y c) incremento de la mitosis acompañada de la inhibición de la apoptosis.⁽⁹⁶⁾ De nuestra población para la fórmula A solo se asignaron 4 pacientes que representa el 17.3%; para la fórmula B se asignaron 11 pacientes que representan el 47.82%, y para la fórmula C se asignaron 8 pacientes que correspondió al 34.78 % de un total de 23 pacientes (n=23). Para valorar la respuesta al manejo con cada una de las fórmulas usadas, se consideraron la ganancia ponderal por día y la frecuencia de enterocolitis necrosante. Para ello se establecieron progresiones enterales de 12.5 ml/kg/día para los pacientes que tenían un peso mayor o igual a 1001 g, distinguiendo dos modos de alimentación en infusión continua y en bolos, siendo el segundo método de alimentación utilizado solo en pacientes con un peso mayor o igual a 1501 g. Siguiendo un plan de alimentación que favoreciera la madurez intestinal se sometió a estímulo enteral mínimo al 100% de los pacientes (n=23), considerando para ello tres días de alimentación con volumen a 12.5 ml/kg/día y después progresiones de 12.5 ml/kg/día por día hasta un máximo de 175 ml/kg/día (21.8 ml/kg/día) condición que solo alcanzo el 52.2% de la población(n=12). En cuanto al desarrollo de enterocolitis necrosante se considero como una de las variables para valorar la respuesta a las diferentes fórmulas empleada, existiendo hasta el momento un sólo estudio prospectivo y aleatorizado en el que se indico estimulación enteral mínima,⁽⁹⁷⁾ en dicho estudio se compararon 74 prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional al nacer, los cuales fueron aleatorizados a recibir estimulación trófica (20 ml/kg/d leche de su propia madre o fórmula para prematuros con aporte calórico de 24 cal / oz por 10 días) con 70 prematuros aleatorizados al grupo de alimentación progresiva (20 ml/kg/d de leche de su propia madre o fórmula para prematuros con aporte calórico 24 cal / oz comenzando en el primer día de vida y aumentando 20 ml/kg/d cada día hasta

alcanzar un volumen de 140 ml/kg/d y hasta el 10 día de vida postnatal). Todos los participantes recibieron nutrición parenteral total, que se fue disminuyendo acorde se aumentaba el aporte enteral. Se evaluó la incidencia de enterocolitis, como en nuestro estudio, la desventaja de este estudio es que fue terminado prematuramente debido a una incidencia más alta de enterocolitis, necrotizante en el grupo de alimentación progresiva (7/70) que en el grupo de estimulación trófica (1/71). En el caso de nuestro estudio; el volumen con el que se inició la alimentación enteral y la progresión en las tomas fueron distintos a los del estudio descrito, pero iguales en todos los pacientes llamando la atención que la frecuencia de enterocolitis al igual que en dicho estudio también fue elevada habiéndola presentado 11 de los 23 pacientes estudiados que representa el 47.82% de la población, sin embargo cabe aclarar que todos los casos fueron clasificados en estadio I de acuerdo a criterios clínicos y radiológicos. Los datos analizados sugieren que la duración de la estimulación enteral trófica y la velocidad de avance del volumen de alimentación enteral pueden ser factores de riesgo modificables para el desarrollo de enterocolitis necrosante en prematuros. Un estudio realizado por Henderson, multicéntrico, retrospectivo, de caso-control en 10 centros neonatales con marcadas diferencias en las prácticas nutricionales en relación a la leche utilizada, el momento de introducción y la velocidad de progresión de la alimentación enteral demostró que hay una diversidad de técnicas alimentarias y aporte enteral entre los grupos. En dicho estudio fue analizado un control por cada caso de ECN.⁽⁹⁸⁾ Los casos fueron prematuros < 37 semanas de edad gestacional al nacer con diagnóstico de enterocolitis necrosante utilizando los criterios de Bell modificados o por laparotomía o necropsia. Los neonatos se estratificaron en subgrupos de edad gestacional (< 28 s, 28-32 s, > 32 s).(n=53). No se detectaron diferencias significativas entre casos y controles en relación a edad gestacional, peso, uso de surfactante, necesidad de soporte ventilatorio. Todos los pacientes habían comenzado nutrición enteral previo al diagnóstico de ECN. No hubo diferencias en días de comienzo de la alimentación enteral entre los grupos. Sí se encontró que un número significativamente menor de casos con ECN habían recibido leche materna (40/53 vs 48/53) La duración media de la estimulación trófica (< 1ml/Kg/h) fue significativamente menor en los casos (casos 3.3 días; controles 6.2 días de media de estimulación enteral trófica), situación que es diferente a lo propuesto en nuestro estudio en donde solo se establecieron tres días de estimulación enteral mínima (n=23; 100%) y donde por falta de banco de leche materna no se pudo comparar entre grupos la leche humana. Dichos estudios sugieren que una prolongación en la duración de la estimulación enteral mínima puede disminuir la incidencia de enterocolitis necrosante. A pesar de que la estimulación enteral trófica prolonga la estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa, comparado con el incremento progresivo, y

dada la falta de evidencia, la estrategia recomendada de alimentación precoz en niños muy prematuros tiende a ser conservadora, además de que hay que considerar que el desarrollo de enterocolitis necrosante incrementa aun mas la estancia hospitalaria, costos e invasión para los pacientes. En este sentido la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) recomienda comenzar con estimulación enteral trófica (10 – 20 ml/kg/d) entre las primeras horas de vida o, a más tardar, en los primeros 3 días después del nacimiento, con leche materna siempre que sea posible. Mantener este aporte enteral mínimo por 4 a 7 días antes de comenzar el incremento progresivo de los volúmenes de aporte enteral, condición que deberá analizarse una vez que se tenga un porcentaje mayor de población y se puedan comprar los estudios con el uso de leche humana homologa. Otro de los elementos de análisis de nuestro estudio fue la progresión enteral, para nuestro grupo de estudio una vez que se alcanzo el estímulo enteral mínimo propuesto se progreso la alimentación día en 12.5 mlkgdía, con respecto a esta condición de estudio no encontramos enterocolitis al superar la progresión enteral mínima, observando que en la mayor parte de nuestra población el desarrollo de enterocolitis necrosante fue identificado en las primeras 72 hrs de inicio de la alimentación. La sugerencia en este sentido para considerar el avance en la alimentación enteral se establece de la fisiología del prematuro. Dado que los prematuros no han desarrollado aún la capacidad coordinada de succionar y deglutir carecen de la posibilidad de regular su propia ingesta de alimentos, y por lo tanto reciben alimento mediante sondas orogástricas, siendo responsabilidad del equipo de salud de acuerdo a la clínica del bebe el establecer la progresión alimentaria más adecuada para las condiciones del paciente, considerando que si se realiza un incremento muy lento se expone al recién nacido a malnutrición y exposición prolongada a nutrición parenteral accesos venosos, y estancia hospitalaria, además de que progresión muy rápidas también son un factor de riesgo para el desarrollo de enterocolitis. Un estudio realizado por Rayiis, en 1999 es el único que incluyó recién nacidos con peso al nacer < 1000 g. y < 34 semanas de gestacional con peso de nacimiento entre 501 y 1500 g alimentados exclusivamente con fórmula para prematuros (no leche materna), dicha población fue aleatorizada y asignada a un grupo de progresión lenta de la alimentación enteral (comienzo con 20 ml/kg/d, avanzando 15 ml/kg/d) o rápida (comienzo con 35 ml/kg/d, con incrementos diarios de 35 ml/kg/d), comenzando a discreción del equipo de salud tratante y avanzando hasta lograr una alimentación enteral de 160 ml/kg/d, a menos que el bebe tuviese residuo gástrico de más del 20% del volumen dado con cada alimentación. Los bebes en el grupo de avance rápido alcanzaron la alimentación enteral completa antes y recuperaron más rápido el peso de nacimiento Sin embargo, esto no resultó en una menor estancia hospitalaria. No se detectaron diferencias en la incidencia de ECN estadio ≥ 2 o

ECN con perforación. ⁽¹⁰¹⁾ No obstante la limitación de este estudio fue que después de la estratificación por peso, el grupo fue pequeño lo que hace muy posible un error de tipo II, en que la diferencia, aunque presente, no puede ser detectada dado el tamaño pequeño de la muestra, como en el caso de nuestro estudio, en donde la limitante fue el tamaño de la muestra. El estudio que más se acerca a lo propuesto por nuestro grupo fue el de Book y colaboradores que incluyó solamente 29 recién nacidos con una media de peso de 1060 y 1065 g, respectivamente. En este estudio se consideró avance lento a 10 ml/kg/d y rápido a 20 ml/kg/d, evidentemente no se detectaron diferencias en la incidencia de ECN, diarrea, sangre en materia fecal o distensión abdominal debido al tamaño de la muestra, no obstante en nuestro estudio la incidencia de enterocolitis necrozante estadio la de acuerdo a los criterios de Bell modificados si alcanzo una significancia estadística ($p=0.001$). ⁽¹⁰²⁾ A pesar de estas diferencias, estos estudios se incluyeron en un meta análisis, que concluyó que parece haber ventajas con velocidades de avances más rápidas de alimentación en prematuros: entre los niños aleatorizado a avances más rápidos de alimentación enteral, siendo el principal objetivo la reducción de los días para alcanzar la nutrición enteral completa con recuperación en del peso al nacimiento, condición que se logro en nuestra población de estudio donde la recuperación del peso día mínima fue de 10,5 gr y máxima de 22 gr para un total máximo de estancia hospitalaria de 114 días. ⁽¹⁰³⁾ No obstante, no está claro si la estrategia de alimentación rápida o lenta puede generalizarse y/ o adoptarse como práctica rutinaria, por los amplios intervalos de confianza en la incidencia de ECN y los efectos en días de estancia hospitalaria. Al haberse utilizado diferentes velocidades de avance y diferentes pesos en los diferentes estudios, la velocidad ideal de avance permanece desconocida, particularmente para los RN < 1000 g; en este sentido se explico que los incrementos de volumen rápidos parecen tener un efecto beneficioso en una reducción de días en alcanzar la nutrición enteral exclusiva y en recuperar el peso del nacimiento, no obstante el avance rápido no tuvo un efecto significativo sobre la incidencia de ECN, aunque la baja incidencia de ECN no permite sacar conclusiones sobre la seguridad de los avances rápidos en el desarrollo de esta patología. El volumen de incremento e intervalo de tiempo entre incrementos no puede ser deducido en estos estudios, requiriendo para ello más estudios de investigación que suplan estas dudas clínicas cotidianas; para ello es necesario interpretar con cautela las investigaciones publicados, en parte debido a que en literatura internacional, la ECN es un diagnóstico poco frecuente debido a que la falta de una diferencia significativa no significa que esta diferencia no exista, sino más bien a que hacen falta estudios con mayor número de pacientes para que se haga evidente, o a que en México el diagnóstico antenatal, el grado de asfixia perinatal, las infecciones son poco estudiadas entre los diferentes centros de

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

En la literatura los estudios que comparan diferentes volúmenes de incremento no están diseñados para comparar diferentes pesos y/o edad gestacional por lo que no pueden extraerse conclusiones. No obstante nosotros diseñamos el aporte enteral por edad gestacional y peso, al momento del incluirse en el protocolo, para ello se segmentó el grupo de pacientes en menores de 1500 gr y mayores de 1500 grs considerando para la edad gestacional 28-36.6 y 32 a 36.6 semanas; en nuestro análisis encontramos que 4 pacientes del grupo de 32 a 36.6 semanas recibió alimentación en bolos (17.39%) a una razón de 12.5 ml/kg/día, desarrollando enterocolitis el 50% de esa muestra ($X^2=0.37$), para la fórmula B se asignaron 11 pacientes que representan el 47.82 %, de los cuales el 13.04% (n=3) recibió alimentación en infusión continua para el grupo de 28-31.6 SDG y 1(4.34 %) para el grupo de 32-36.6 semana para los cuales se inicio alimentación en infusión continua, en este mismo grupo aquel de más de 1500 gr (n=7;30.43%) fue alimentación en bolos, desarrollando enterocolitis el 36.6 % (n=4) ($X^2 0.36$); la fórmula C agrupo un total de 7 pacientes (30.43%), de los cuales el 13.04 % (n=3) del grupo de pacientes de 28.31.6 semanas y menos de 1500 gr, se alimentaron con técnica de infusión continua, los mismo que el grupo de 32-36.6 semanas (n=1;4.34 %) y solo el 17.39% (n=4) se alimento en bolos (grupo de 1500 gr y más de 32 SDG). El trabajo de Rayyis es el único que incluye pacientes < 1000 g. El análisis comparativo entre grupos para esta franja de peso no detecta diferencias en incidencia de ECN aunque el número de pacientes en este grupo es reducido para poder establecer conclusiones. Este fenómeno fue observado también en nuestra población por lo que evaluar el efecto de una u otra práctica entre grupo sobre enterocolitis necrotizante debe ser medurado. La recomendación que establecen los estudios entre sí es la de realizar incrementos enterales de 10 a 15 ml/kg/d para los bebes más enfermos y/o < 1000 g y de 15 a 20 ml/kg/d para prematuros entre 1000 y 1500 g y más estables, siendo adoptado por nuestro grupo de estudio incrementos de 10 ml/kg/día en aquellos prematuros menores de 1000 gr de 12.5 ml/kg/día en infusión en aquellos de 1000-1500 gr y de 12.5 ml/kg/día en aquellos de más de 1500 gr. Si bien se recomienda precaución, es a la vez importante el aumento consistente del alimento siempre que sea tolerado, incrementando el volumen deseado una vez por día para dar así el beneficio del aumento en la nutrición por las 24 horas y alcanzar más eficientemente el volumen de alimentación enteral completa.

La alimentación enteral a través de una sonda nasogástrica es necesaria en la mayoría de los recién nacidos enfermos y/o muy prematuros. La manera convencional de aportar alimentación mediante sonda gástrica es en forma de bolo, dado en 10 a 20 minutos por gravedad. Sin embargo, este método no siempre es tolerado por bebés críticamente enfermos o de muy baja edad gestacional. En nuestro estudio consideramos la alimentación enteral a través de SOG en infusión continua y en bolos, se seleccionaron dos grupos de acuerdo al peso y no importando la edad gestacional, (<1500 gr vs >1501gr) fueron alimentados bajo este concepto la población descrita en líneas previas, La ventaja de la alimentación en bolos es que imita la alimentación al seno materno y se considera más fisiológica ya que promueve el aumento cíclico de las hormonas intestinales como ocurre normalmente en el recién nacido de término sano. Estas hormonas gastrointestinales tales como gastrina, péptido inhibitorio gástrico y enteroglucagon son factores tróficos que requieren la presencia de nutrientes intraluminales para su secreción. Los aumentos bruscos cíclicos de las concentraciones plasmáticas de estas hormonas parecen ser de importancia para el desarrollo y la maduración del tracto gastrointestinal postnatal. Por otro lado, las limitaciones funcionales del sistema gastrointestinal de un prematuro, tales como el retardo en el vaciamiento gástrico o en el tránsito intestinal pueden afectar su capacidad de tolerar la alimentación dada en forma de bolo intermitente, condiciones que no es ajena a la vigilancia clínica del paciente prematuro. También se considera que los bebés que son alimentados mediante infusión continua tienen una mayor ganancia ponderal al disminuir la pérdida de calorías por falta de succión. Urrutia, en un estudio prospectivo, no encontró diferencias entre los grupos en el tiempo necesario para recuperar el peso al nacer. Dsilna y colaboradores llevaron a cabo un estudio controlado aleatorio en recién nacidos de muy bajo peso al nacer entre 24 y 29 semanas de gestación y peso al nacer < 1200 g. La nutrición intermitente fue dada en bolos entre 15 y 40 minutos. En este estudio los bebés recibiendo alimentación enteral continua lograron la alimentación enteral completa más rápidamente que aquellos en el grupo de alimentación intermitente por bolo. Esto fue más notable en los bebés que pesaron ≤ 850 gramos. ⁽¹⁰⁴⁾ Es posible que esta diferencia se deba a una intolerancia a la alimentación por bolo rápido más que a los beneficios de la alimentación continua. Baker y Berseth analizaron la respuesta motora duodenal en recién nacidos prematuros alimentados con fórmula a diferentes concentraciones y tasas de infusión. Catorce prematuros entre 27 y 32 semanas de gestación, con un peso media de 1.2 kg \pm 0.1 kg, fueron aleatorizados a recibir fórmula diluida o entera, dada en un lapso de dos horas o en 15 minutos. Aquellos bebés que recibieron fórmula diluida tuvieron una respuesta motora pobre o mínima. Aquellos en el

grupo que recibió fórmula entera dada en un lapso de dos horas tuvieron una actividad motora intensa en respuesta a la alimentación. Sin embargo, los bebés que recibieron fórmula entera pero dada en bolo rápido en 15 minutos presentaron una profunda parálisis de la actividad motora. La infusión lenta del alimento favorece el vaciamiento gástrico. ⁽¹⁰⁵⁾ Considerando estas condiciones en nuestro estudio recomendamos una tasa de alimentación de 60 minutos, de acuerdo a lo publicado por diferentes estudios donde se ha considerado las ventajas de la alimentación intermitente sobre el desarrollo y la maduración intestinal y las desventajas de la alimentación por bolo rápido sobre la respuesta motora duodenal, y el potencial efecto beneficioso en el aumento de peso en los bebés más pequeños que recibieron alimentación continua. Finalmente nuestro estudio a pesar de que utilizó un programa anual de aleatorización no cumplió con la meta de trabajo establecida debido a condiciones externas a nuestro programa de trabajo, que incluyeron el cierre de la sala de cuidados intensivos neonatales en tres ocasiones para un período de tiempos de 5 meses, situación que limitó el ingreso a nuestra población y genera un error tipo II de investigación en el análisis de casos por la muestra final.

Conclusiones.

En México y en el mundo la alimentación en prematuros continúa siendo uno de los retos más importantes en las unidades de atención neonatal; determinar la técnica, avance y tipo de alimentación requiere de estudios a largo plazo para que las diferentes unidades de atención neonatal sugieran un modo de alimentación eficaz que reduzca el riesgo de enterocolitis, evidentemente la alimentación del prematuro requiere adecuarla a su situación individual, de acuerdo a los objetivos que se requiere alcanzar. Los estudios que se están realizando indican que la nutrición del prematuro se debe adecuar a la alimentación necesaria que tendría para lograr un crecimiento uterino adecuado. Tanto la alimentación excesiva en este periodo como por defecto no son beneficiosas. Es importante considerar la morbilidad futura asociada, por lo que se deben incluir métodos de evaluación integrales que disminuyan la morbilidad que la prematurez acarrea, para ello se deberán realizar estudios a posteriori sobre alimentación, displasia broncopulmonar, enterocolitis, retinopatía de prematuro, desnutrición y alteraciones en el desarrollo neurológico que disminuyan las complicaciones que a futuro presenta esta población. La evidencia actual es concluyente en cuanto a las ventajas de la leche materna, tomando en cuenta las particularidades de la alimentación de este tipo de pacientes, en nuestra institución se ha establecido un programa que pueda introducir esta alimentación, pero está en fase pre-operativa. Debido a ello, hay que considerar que la evaluación de la nutrición de estos niños debe continuar en la etapa post hospitalaria, debiendo adecuarla según la evolución a mediano y largo plazo. Por último, el soporte nutricional en el prematuro es uno de los pilares atención de estos niños, la toma de decisiones debe individualizarse teniendo en cuenta las características y la situación clínica de cada paciente, con la apertura suficiente que permita la constante revisión de la práctica clínica.

Referencias:

1. Greer FR. Feeding the Premature Infant in the 20th Century. *J Nutr* 2001; 131: 426S-430S.
2. Harris J.A, et al. The measurement of the man. Minneapolis. University of Minnesota, Press, 1930.
3. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N et al. Improved survival with increased neuro developmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.
4. Dusick AM, Pointdexter BB, Ehrenkranz RA et al: Growth failure in the preterm infant: can we match up? *Semin Perinatol* 2003, 27:302-10.
5. Antonowicz I, Lebenthal E: Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus. *Gastroenterology* 72:1301, 1977
6. Villa M, Ménard D, Semenza G, Mantei N: Expression of the lactase enzymatic activity and mRNA in human fetal jejunum. *FEBS Lett* 301:202, 1992.
7. Berseth CL, Nordyke CK, Valdes MG, et al: Responses of gastrointestinal peptides and motor activity to milk and water feedings in preterm and term neonates. *Pediatr Res* 31:587, 1992.
8. Ittman PI, Amarnath R, Berseth CL: Maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants. *Dig Dis Sci* 37:14, 1992
9. Amarnath RP, Berseth CL, Malagelada J-R, et al: Postnatal maturation of small intestinal motility in preterm neonates. *J Gastrointest Motil* 1:138, 1989.
10. Baker J, Berseth CL: Postnatal change in inhibitory regulation of intestinal motor activity in human and canine neonates. *Pediatr Res* 38:133, 1995.
11. Berseth CL: Selective nutrient feeding induces maturation of gastrointestinal hormone release in preterm infants. *Pediatr Res* 43:256A, 1998.
12. Rotimi VO, Duerden BI: The bacterial flora in normal neonates. *J Med Microbiol* 14:51, 1981.
13. Cooperstock MS, Zedd AJ: Intestinal flora of infants. In Hentgis D (ed): *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*. New York, Academic 1983, p 79.
14. Simhon A, Douglas JR, Drasar BS, et al: Effect of feeding on infant's fecal flora. *Arch Dis Child* 57:54, 1982.
15. MacLean WC, Fink BB: Lactase malabsorption by premature infants: Magnitude and clinical significance. *J Pediatr* 97:383, 1980.
16. Kerzner B, Sloan HR, Haase GL, et al: The jejunal absorption of glucose oligomers in the absence of pancreatic enzymes. *Pediatr Res* 15:250, 1991.
17. Malo C: Kinetic evidence for heterogeneity in Na⁺-D-glucose co-transport systems in the normal human fetal small intestine. *Biochem Biophys Acta* 938:181, 1988.

18. Hutchens TW, Henry JF, Yip TT, et al: Origin of intact lactoferrin and its DNA-binding fragments found in the urine of human milk fed preterm infants: Evaluation by stable isotope enrichment. *Pediatr Res* 29:243, 1991.
19. Koenig WJ, Amarnath RP, Hench V, Berseth CL: Manometrics for preterm and term infants: A new tool for old questions. *Pediatrics* 95:203, 1995.
20. McGuire W, Henderson G, Fowlie PW. Feeding the preterm infant. *BMJ* 2004;329:1227-30.
21. Embleton ND, Cooke RJ. Protein requirements in preterm infants: Effect of different levels of protein intake on growth and body composition. *Ped Res* 2005;58:855-60.
22. Zello GA, Menendez CE, Rafii M, et al. Minimum protein intake for the preterm neonate determined by protein and amino acid kinetics. *Pediatr Res* 2003;53:338-44.
23. Synderman SE, Boyer A, Kogut MD, Holt LE. The protein requirement of the premature infant. I. The effect of protein intake on the retention of nitrogen. *J Pediatr* 1963; 74: 872-80.
24. Schulze KF, Stefanski M, Masterson J, Spinnazola R, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird WC. Energy expenditure, energy balance and composition of weight gain in low birth weight infants fed diets of different protein and energy Content. *J Pediatr* 1987;110:753-9.
25. Kashyap S, Forsyth M, Zucker C, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird WC. Effects of varying protein and energy intakes on growth and metabolic response in low birth weight infants. *J Pediatr* 1986;108:955-63.
26. Silva A, Jones PW, Spencer SA. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:509-13.
27. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:289-92.
28. Mihatsch WA, Franz AR, Högel J, Pohlandt F. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2002;110:1199-203.
29. Crosson DD, Pickler RH. An integrated review of the literature on demand feeding for preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2004;4(4):216-25.
30. Kalhan SC, Price PT. Nutrición y trastornos seleccionados del tubo digestivo. En: Klaus MH, Fanaroff AA (eds): *Cuidados del Recién Nacido de Alto Riesgo*. 5ª ed. México D.F. McGraw-Hill Interamericana 2001;162-97.
31. Millar M, Wilks M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:354-8.
32. Bloom BT, Mulligan J, Arnold C y col.: Improving growth of very low birth weight infants in the first 29 days. *Pediatrics* 2003;112:8-14.
33. The AAP Steering Committee on Quality Improvement and Management – Marcuse EK, Shiffman RN: Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Policy statement. *Pediatrics* 2004; 114:874-77.

34. Dunlop AL, Kramer MR, Hogue CJ, et al. Racial disparities in preterm birth: an overview of the potential role of nutrient deficiencies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90:1332-41.
35. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr.* 2012 Dec 28;12:198
36. Ehrencranz RA, Dusick AM, Vohr BR y col.: Growth in the neonatal intensive care units influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006, 117:1253-1261.
37. Georgieff MK, Hoffman JS, Pereira GR, et al: Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr* 1985;107:581-7.
38. Peterson J, Taylor HG, Klein N, Hack M: Subnormal head circumference in very low birth weight children: neonatal correlates and school-age consequences. *Early Hum Dev.* 2006; 82(5):325-34.
39. Lucas A, Morley R, Cole TJ: Randomised trial of early diet in preterm babies and later IQ. *BMJ* 1998, 317:1481-87.
40. Brandt J Sticker EJ, Lauter MJ: Catch-up growth of head circumference of very low birth weight small for gestational age infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003; 142:463-8.
41. Barker DJP. *Mothers, babies and health in later life.*New York: Churchill Livingstone, 1998.
42. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1:1077-1081.
43. Barker DJP, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *BMJ* 1987; 295:83-86.
44. Forsdhal A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med*1997; 31: 91-95.
45. Notkola V. Living conditions in childhood and coronary heart disease in adulthood. Helsinki: Finish Society of Sciences and Letters, 1985.
46. Buck C, Simpsin H. Infant diarrhoea and subsequent mortality from heart disease and cancer. *J Epidemiol Com Health* 1982; 36:27-30.
47. Lucas A. Programming by early nutrition in man. En: Bock GR, Whelen J eds. *The childhood environment and adult disease.* Chichester: John Wiley, 1991; 38-55.
48. Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. *BMJ* 1995;311:773-773.
49. Folkow B. Cardiovascular structural adaptation; its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci Mol Med* 1978;55 (Suppl):3-22)
50. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic bloodpressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci* 1994; 86:217-222

51. Persson E, Jansson T. Low birth weight is associated with elevated adult blood pressure in the chronically catheterized guinea-pig. *Acta Physiol Scand* 1992; 145:195-196.
52. Desai M, Crowther NJ, Ozanne SE, et al. Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. *Biochem Soc Trans* 1995; 7:351-363.
53. Hales CN, Desai M, Ozanne SE, Crowther NJ. Fishing in the stream of diabetes: from measuring insulin to the control of fetal organogenesis. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 341-350.
54. Snoek A, Ramacle C, Reusens B, et al. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neon* 1990; 57:107-118.
55. Berney DM, Desai M, Palmer DJ, et al.. The effects of maternal protein deprivation on the fetal rat pancreas: major structural changes and their recuperation. *J Pathol* 1997; 183:109-115.
56. Stephan JK, Chow B, Frohman LA, et al. Relationship of growth hormone to the growth retardation associated with maternal dietary restriction. *J Nutr* 1971; 101:1453-1458.
57. United Nations FAO, World Health Organization. Guidelines for the safe preparation, storage and handling of powdered infant formula: World Health Organization; 2006.
58. US FDA. Health professionals letter on enterobacter sakazakii infections associated with use of powdered (dry) infant formulas in neonatal intensive care units. 12/21/2010; [http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/Product SpecificInformation/InfantFormula/AlertsSafetyInformation/ucm111299.htm](http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/ProductSpecificInformation/InfantFormula/AlertsSafetyInformation/ucm111299.htm)
59. Robbins S and Beker L, Infant feedings: Guidelines for Preparation of Formula and breastmilk in health care facilities. American Dietetic Association 1991.
60. CDC. Enterobacter Sakazakii Infection associated with the use of Powdered Infant Formula – Tennessee, 2001, *MMWR* 2002; 51-14:296-300.
61. Weir E, Powdered infant formula and fatal infection with Enterobacter sakazakii. *CMAJ* 166, 2002
62. Van Acker J, de Smet F, Muyldermans G, Bougateg A, Naessens A, Lauwers S. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with Enterobacter sakazakii in powdered infant formulas. *J Clin Microbiol* 39: 293-297, 2001
63. American Academy of Pediatrics, Committee in Nutrition. Nutritional needs of the preterm infant. In: Kleinman RE (ed.) *Pediatric Nutrition Handbook*. 6th Edition. Chapel Hill, NC 2009, 86 – 92.
64. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB y col.: A United States national reference for fetal growth. *Obst Gynecol* 1996; 87:163-168.
65. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons, JA y col.: Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999, 104:280-289.
66. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ: Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendation in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.

67. Pauls J, Bauer K, Versmold H: Postnatal body weight curves for infants below 1000 g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr* 1998; 157:416-21.
68. Wilson DC, Cains P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F4-F11.
69. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M et al.: Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004;109:1108-13.
70. Shingal A, Fewtrell M, Cole TJ et al.: Low nutrient intake and early growth increase risk for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361(9363):1089-97.
71. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth weight infants. *Pediatrics* 1977; 60:519-530.
72. ESPGAN. Committee on Nutrition. Committee on Nutrition of the Preterm Infant. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1987; Supp 336: 1-14.
73. Pencharz PB. Nutrition of the low-birth-weight infant. En: Grand RJ, Sutphen JL, Dietz WH, editores. *Pediatric Nutrition. Theory and Practice*. Boston: Butterworths, 1987: 313-326.
74. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53: 24-32.
75. Denne SC: Protein and energy requirements in preterm infants *Semin Neonatol* 2001;6:377-82.
76. Leitch CA, Denne SC: Energy, in Tsang RC, Uauy R, Koletzko B (eds): *Nutrition of the Preterm Infant. Scientific Basis and Practical Guidelines*. Cincinnati, Ohio, Digital Educational Publishing, Inc., 2005, pp 23-44.
77. Marta Rogido, MD, Sergio G. Golombek, tercer consenso clínico del SIBEN, Nutrición del recién nacido enfermo. *Guía clínica sociedad, Iberoamericana de Neonatología*
78. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr. Res.* 1998; 44: 519-23.
79. Bisset WM, Watt JB, Rivers RP, Milla PJ. Ontogeny of fasting small intestinal motor activity in the human infant. *Gut.* 1988;29(4):483-88.
80. Davey AM, Wagner CL, Cox C et al.: Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatr* 1994; 124:795-99.
81. Donovan R, Puppala B, Angst D, Coyle BW, Outcomes of Early Nutrition Support in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Nutrition in Clinical Practice*, Vol. 21, No. 4, 2006 395-400.
82. Thureen P. Early Aggressive Nutrition in the Neonate. *Pediatrics in Review.* 1999;20:e45-e55.

83. R J McClure, Simon J Newell. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding . *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F29-F33.
84. Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle WD, et al. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infants. *Biol Neonato* 1995;67:172-181.
85. Carver JD, Barness LA. Trophic factors for the gastrointestinal tract. *Clin Perinatol* 1996;23:265-285
86. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and "minimal enteral feedings". *Acta Paediatr Scand* 1986;75:719-723.
87. Crissinger KD, Granger DN. Mucosal injury induced by ischemia and reperfusion in the piglet intestine, influences of age and feeding. *Gastroenterology* 1989; 97: 920-926.
88. Quero Jiménez J. Alimentación del recién nacido de bajo peso. En Hernández M, editor. *Alimentación Infantil*. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1993; 111-141.
89. Raia NCR, Heinonen K, Rassin DK, Gaull GE. Milk protein quantity and quality in low- birth weight infants: I. Metabolic responses and effects on growth. *Pediatrics* 1976; 57:659-674.
90. López Tejero D, Camps L. Desarrollo ontogénico de la mucosa intestinal. En: Jiménez R, Herrera E, Morán J, editores. *Nuevos conceptos en la nutrición del pretérmino*. 1ª ed. Madrid: Ergon, 1993: 7-20.
91. ESPGAN. Committee on Nutrition. Committe report. Comment on the content and composition of lipid in infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:887-889.
92. Bloom BT, Mulligan J, Arnold C y col.: Improving growth of very low birth weight infants in the first 29 days. *Pediatrics* 2003;112:8-14.
93. Sola A, Soliz A: Iberoamerican Society of Neonatology. Collaborative group for the improvement of clinical practice and research in neonatology. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(5):390-2
94. Koo WWK, Hockman EM: Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk fórmula on growth, bone mass, and body composition. *Am. J. Clin. Nutr* 2006;84:1357-64.
95. - Vilchis-Nava P, Gallardo-Gaona JM, Rivera-Rueda MA, Ahued-Ahued R. Mortalidad perinatal: una propuesta de análisis. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:510-520
96. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr. Res.* 1998; 44: 519–23.
97. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No: CD000504.
98. Premji S y Chessell L *Cochrane Database Syst Rev.* reprint 2007;(2):CD001819.
99. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU: Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of NEC in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111:529-34.

100. Henderson G, Craig S, Brocklehurst P et al. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Arch Dis Child FN Ed.* 2009;94(2): F120-3.
101. Rayyis SF, Namasivayan A, Wright L and Carlo WA. Randomized trial of slow vs. fast feed advancement on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1999;134:293-7.
102. Book LS, Herbst JJ, Jung AL. Comparison of fast and slow feeding rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1976;89:463-6.
103. McGuire W, Bombell S. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD001241. DOI: 0.1002/14651858. CD001241.pub2.
104. Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H y Blennow M Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants *J Pediatr.*2005 ;147:43-9.
105. Greenspan JS, Wolfson MR, Holt WJ, Shaffer TH. Neonatal gastric intubation: differential respiratory effects between nasogastric and orogastric tubes. *Pediatric Pulmonology* 1990;8:254-8.

Anexo 1

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION.

Nombre del recién nacido:

Exp:

LUGAR Y FECHA: Pachuca Hidalgo _____

Por medio de la presente yo _____

Autorizo la participación de mi hijo en el protocolo de investigación titulado **“Estudio comparativo de tres formulas alimentarias en recién nacidos prematuros, con la finalidad de evaluar el impacto nutricional y la incidencia de enterocolitis necrozante en el servicio de neonatología durante el periodo 2013 y 2014 en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo.”**

El objetivo de este estudio es determinar si la fórmula parcialmente hidrolizada, formula extensamente hidrolizada y formula para prematuros mejora la ganancia ponderal y disminuyen el riesgo de enterocolitis necrozante, con la finalidad de evitar en la medida posible la menor cantidad de complicaciones asociadas a la prematurez.

Se me ha explicado los riesgos y beneficios derivados de la participación de mi hijo en el estudio. El Investigador responsable se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo. Por otra parte, se me ha explicado que el protocolo de estudio no elevara los gastos de atención médicas en mi hijo(a) y que mi participación en el estudio será gratuita.

Nombre y firma del padre o tutor del participante

Nombre y firma de Madre del paciente

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma de testigo

Investigador: Dr. Felipe Arteaga García
Correo electrónico: felipearteagagarcia@gmail.com
Hospital Del Niño DIF, Pachuca de Soto Hidalgo.
Servicio de Neonatología
Telefono: 7712288091

Anexo 2

Instrumento de recolección de datos

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“Estudio comparativo de tres formulas alimentarias en recién nacidos prematuros, con la finalidad de evaluar el impacto nutricional y la incidencia de enterocolitis necrozante en el servicio de neonatología durante el periodo 2013 y 2014 en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo.”

ACTIVIDAD	Dic-2013	Dic 2014	Dic-Nov 2014	Nov 2014
Elaboración de protocolo.	X			
Revisión y aprobación de protocolo por comisiones.	X			
Ejecución del estudio	X	X		
Análisis de resultados.		X	X	
Finalización del estudio			X	
Escritura del reporte final			X	X

Anexo 3

Tabla de aleatorización

Tabla de aleatorización “**Estudio comparativo de tres formulas alimentarias en recién nacidos prematuros, con la finalidad de evaluar el impacto nutricional y la incidencia de enterocolitis necrozante en el servicio de neonatología durante el periodo 2013 y 2014 en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo.**”

Paciente	Fórmula	Paciente	Fórmula	Paciente	Fórmula
1	B	23	C	45	A
2	C	24	C	46	C
3	B	25	C	47	A
4	C	26	C	48	C
5	B	27	C	49	C
6	B	28	B	50	A
7	A	29	A	51	A
8	B	30	A	52	A
9	A	31	A	53	C
10	C	32	B	54	B
11	B	33	C	55	A
12	A	34	A	56	C
13	C	35	B	57	A
14	C	36	A	58	C
15	B	37	A	59	A
16	C	38	B	60	B
17	B	39	C	61	B
18	A	40	B	62	A
19	A	41	C	63	C
20	B	42	B	64	C
21	B	43	A	65	A
22	B	44	B	66	B

Anexo 4

“Estudio comparativo de tres formulas alimentarias en recién nacidos prematuros, con la finalidad de evaluar el impacto nutricional y la incidencia de enterocolitis necrozante en el servicio de neonatología durante el periodo 2013 y 2014 en el Hospital del Niño DIF, Hidalgo.”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Expediente: _____ Sexo _____

Peso al nacimiento _____ Peso ingreso _____ Peso Final _____ Edad gestacional _____ Días de vida extrauterina _____ Asfixia _____ Apgar min1 _____ min 5 _____ SA _____ VPP _____ Intubación _____ CPAP _____ Surfactante _____ Días de ventilación _____ Ayuno _____ Formula de alimentación _____ Tipo de alimentación _____ Bolos _____, infusión _____ ml/kg toma alimentación _____

Laboratorios de ingreso. Leucocitos _____, N _____ L _____, Rel B/N _____ Plaquetas. Glóbulos rojos _____, ES: Ca _____, NA _____, K _____ Cr _____ PCR _____ VSG _____ Procalcitonina _____ Tp _____ TTPa _____

Hemorragia intraventricular _____ Neumonía _____ choque séptico _____ Hiperglucemia _____ Hipoglucemia _____ Enterocolitis necrozante _____ Estadios de ENT _____ Tratamiento empleado _____ aminos _____ Eventos adversos _____ Nutrición parenteral _____ Días de NPT _____ Días de alimentación enteral _____ Tiempos de progresión de alimentación enteral _____ días de estancia hospitalaria _____ Catéteres umbilicales _____ Días de uso de catéter umbilical _____ residuo _____