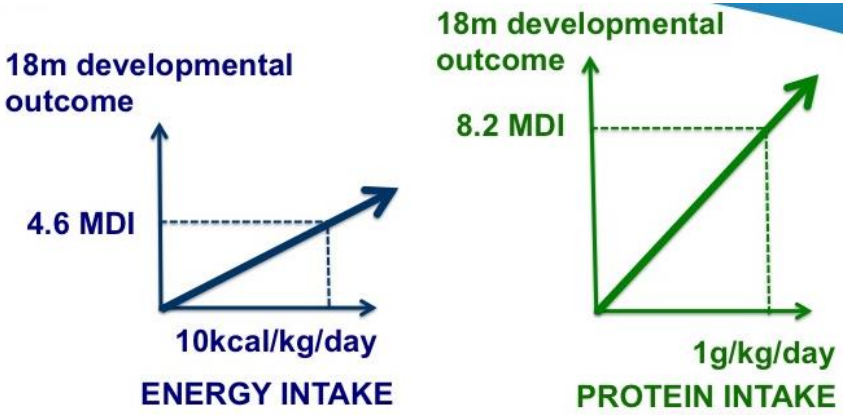
# Estrategias basadas en la evidencia en la nutrición del recién nacido prematuro extremo.

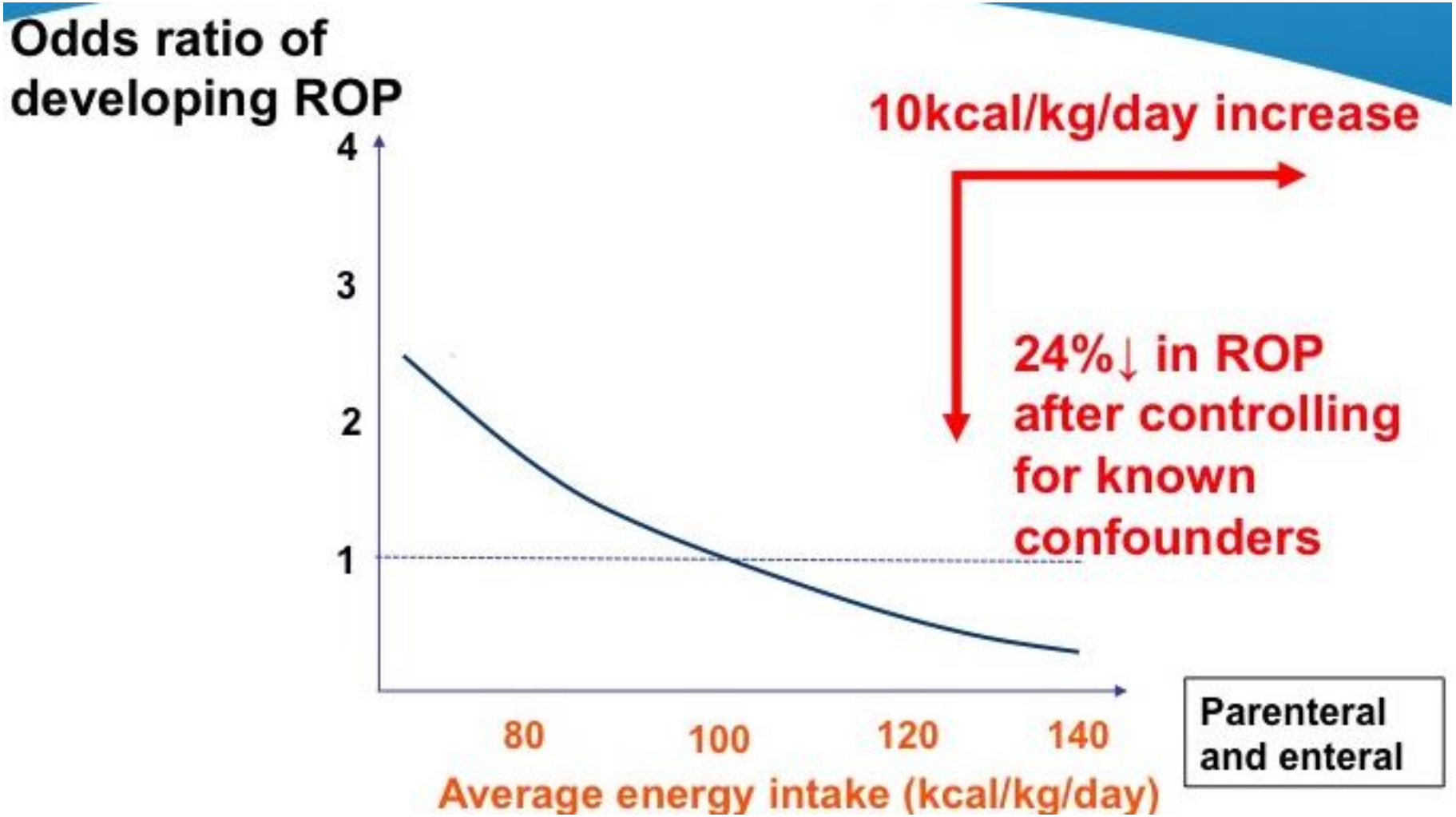
Miguel Sáenz de Pipaón
Hospital Universitario La Paz
Universidad Autónoma de Madrid
Madrid, Spain

# Importancia de la nutrición parenteral en el recién nacido prematuro

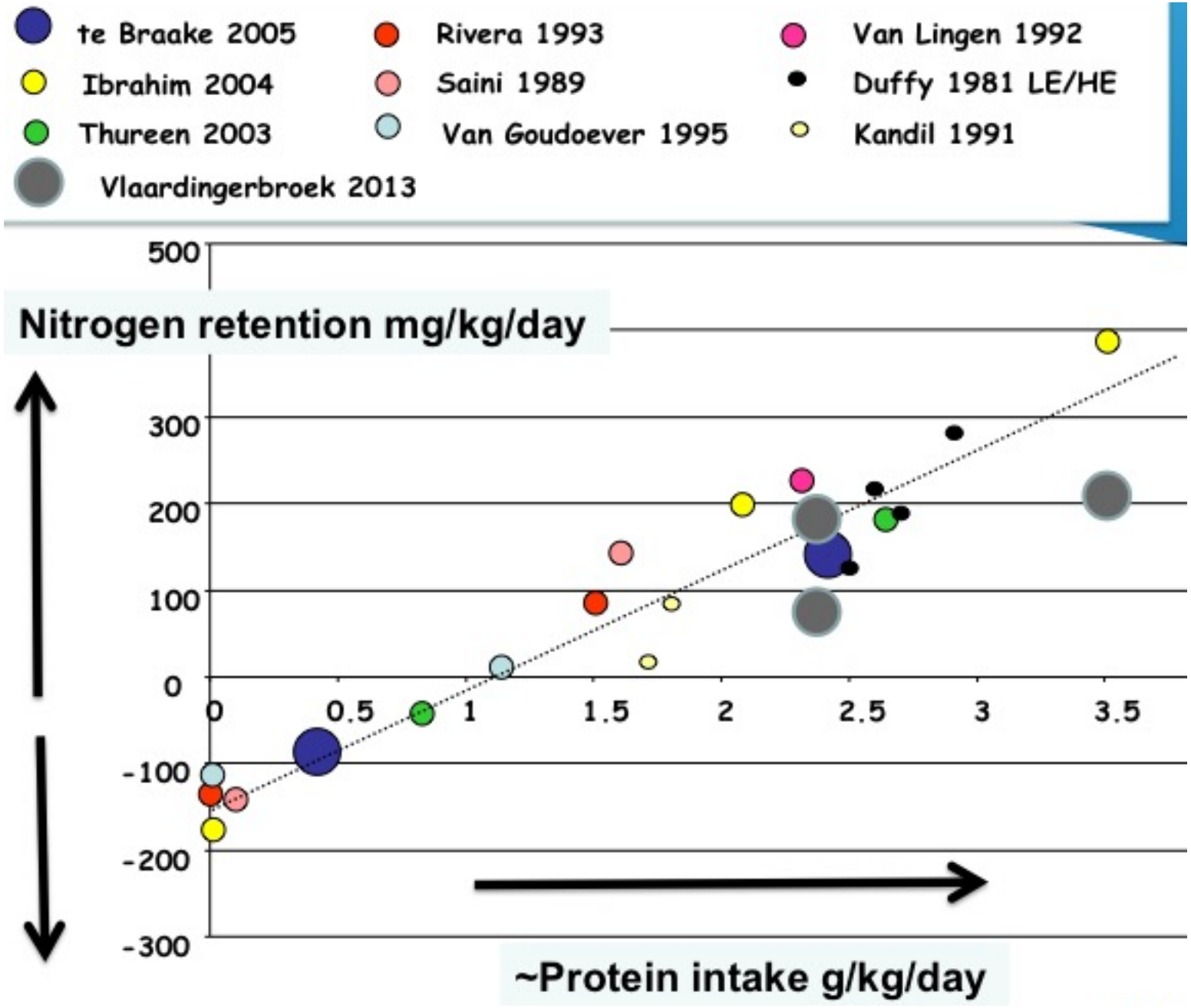
- La nutrición temprana influye en el neurodesarrollo
- El niño con un peso al nacimiento inferior a 1000 gramos precisa NP de forma inmediata a su ingreso.
- Pensar en nutrición




Stephens et al. *Peds* 2009




*Stolz Sjostrom et al. 2015*

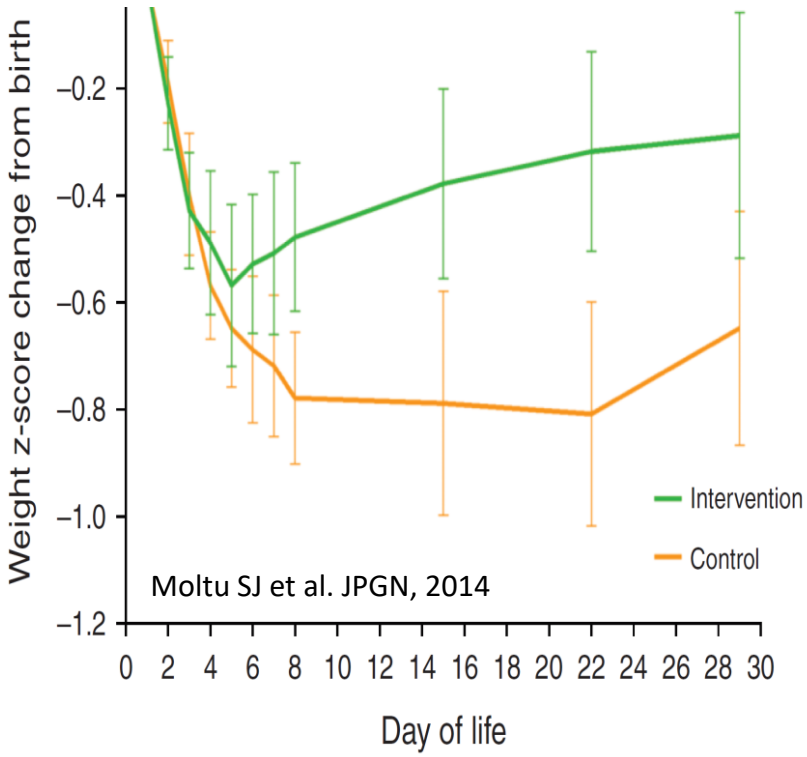

te Braake 2005
Rivera 1993
Van Lingen 1992
Ibrahim 2004
Saini 1989
Duffy 1981 LE/HE
Thureen 2003
Van Goudoever 1995
Kandil 1991
Vlaardingerbroek 2013
Nitrogen retention mg/kg/day
500
300
200
100
0
-100
-200
-300
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
~Protein intake g/kg/day

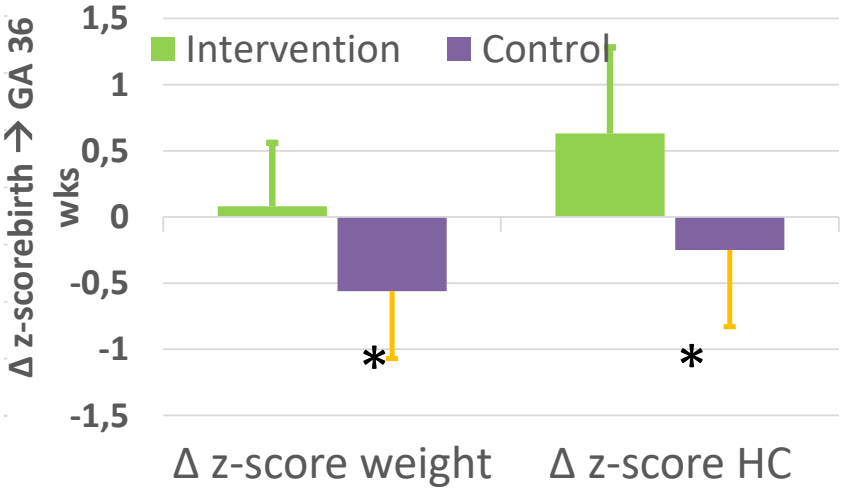
# Un aumento del aporte de nutrientes en el recién nacido de muy bajo peso puede producir trastornos electrolíticos y sepsis.

Moltu SJ et al Clin Nutr. 2013

Alta incidencia de sepsis en el grupo experimental, 63% vs. 29% (P = 0.02)

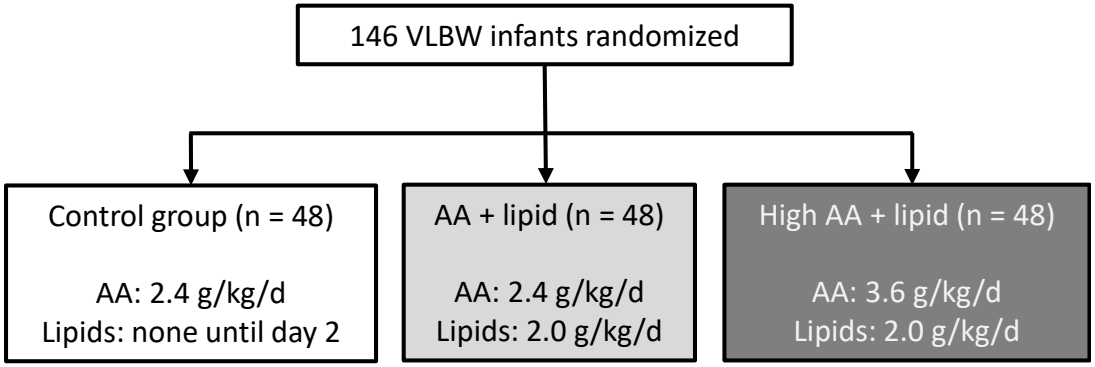
| | | |
|---|---|---|
| iv AA starting dose | 3.5 | 2.0 |
| iv lipids | start 2.0<br>max 3.4 | start 0.5<br>max 3.4 |



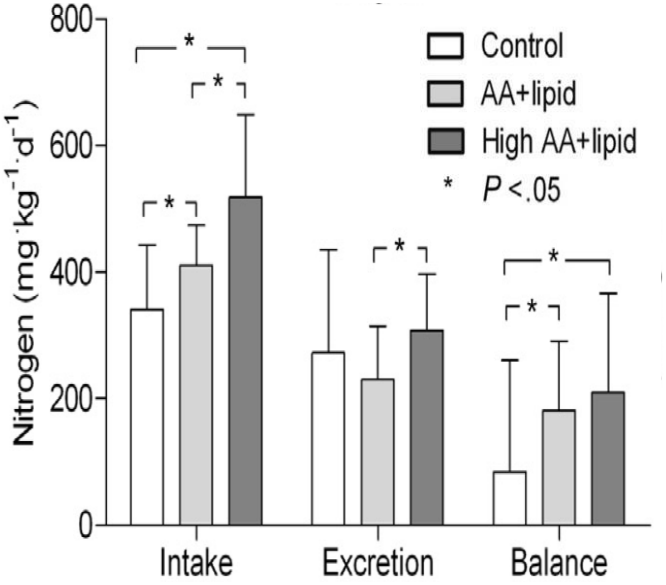




Hipofosfatemia, PO4<1.4mmol/L (4.34 mg/dl), en el grupo experimental, 77 vs. 26% (P = 0.001).

# Seguridad y eficacia de la administración precoz de altas dosis de aminoácidos y lípidos en recién nacidos de muy bajo peso




Nitrogen balance, day 2




VLAARDINGERBROEK ET AL J Pediatr. 2013

# Crecimiento del perímetro cefálico en recién nacidos prematuros: Un ensayo clínico de nutrición parenteral estándar

2.8 g proteína y 85 kcal/kg/d vs. 3.8 g proteína y 108 kcal/kg/d

| | Protein Intake (g/kg per day) | | | Calorie Intake (kcal/kg per day) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | SCAMP, *n* = 66 | Control, *n* = 69 | Difference (95% CI) | SCAMP, *n* = 66 | Control, *n* = 69 | Difference (95% CI) |
| Week 1 | | | | | | |
| Total | 2.8 (0.3) | 2.4 (0.3) | 0.4 (0.3 to 0.5) | 74 (7) | 68 (6) | 6 (4 to 8) |
| Parenteral | 2.7 (0.3) | 2.2 (1.5) | 0.4 (0.3 to 0.5) | 70 (8) | 63 (6) | 6 (4 to 8) |
| Week 2 | | | | | | |
| Total | 3.6 (0.5) | 3.0 (0.2) | 0.6 (0.5 to 0.8) | 109 (10) | 95 (9) | 14 (11 to 17) |
| Parenteral | 3.0 (0.9) | 2.3 (0.6) | 0.7 (0.4 to 1.0) | 82 (23) | 65 (19) | 17 (10 to 14) |
| Week 3 | | | | | | |
| Total | 3.1 (0.6) | 3.0 (0.5) | 0.2 (0 to 0.4) | 110 (15) | 105 (9) | 5 (0 to 10) |
| Parenteral | 1.4 (1.3) | 1.1 (1.1) | 0.3 (−0.1 to 0.7) | 40 (36) | 31 (31) | 9 (−2 to 21) |
| Week 4 | | | | | | |
| Total | 3.2 (0.6) | 3.2 (0.7) | 0.1 (−0.2 to 0.3) | 115 (17) | 113 (23) | 2 (−5 to 9) |
| Parenteral | 0.8 (1.3) | 0.6 (0.9) | 0.2 (−0.2 to 0.6) | 23 (34) | 18 (26) | 5 (−5 to 16) |
| Cumulative (Total: day 1–28) | Protein intake (g/kg per 28 d) | | | Calorie intake (kcal/kg per 28 d) | | |
| Total | 89.4 (8.2) | 80.7 (8.0) | 8.7 (6.0 to 11.5) | 2851 (251) | 2664 (307) | 188 (92 to 283) |
| Parenteral | 54.8 (20.2) | 43.6 (15.7) | 11.2 (5.0 to 17.3) | 1500 (555) | 1237 (461) | 263 (89 to 436) |

CI, confidence interval. Mean (SD) daily protein and energy intake for each of the first 4 weeks of life; cumulative mean (SD) daily protein and energy intake for whole study period.

MORGAN et al PEDIATRICS 2014

# Diferencias en crecimiento entre las dos nutriciones parenterales estándar

| Age | SCAMP, *n* = 66 | Control, *n* = 69 | Mean difference (95% CI) | SCAMP, *n* = 66 | Control, *n* = 69 | Mean difference (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Measurement | | ΔHC (mm) | | | ΔSDS | |
| Day 28 | 31 (9) | 26 (9) | 5 (2 to 8) | +0.05 (0.66) | −0.32 (0.65) | 0.37 (0.17 to 0.58) |
| | | | $P < .001$ | | | $P = .001$ |
| Measurement | | HC (mm) | | | SDS | |
| Randomization | 240 (12) | 240 (13) | — | −1.55 (0.70) | −1.48 (0.67) | — |
| Day 7 | 244 (12) | 243 (14) | — | −1.64 (0.69) | −1.66 (0.69) | — |
| Day 14 | 252 (12) | 250 (14) | — | −1.68 (0.63) | −1.78 (0.72) | — |
| Day 21 | 261 (14) | 257 (16) | — | −1.67 (0.70) | −1.89 (0.75) | — |
| Day 28 | 271 (16) | 265 (17) | 6 (2 to 10) | −1.51 (0.87) | −1.81 (0.86) | 0.30 (0.01 to 0.60) |
| | | | $P = .007$ | | | $P = .042$ |
| 36 weeks' CGA | 316 (13) | 311 (15) | 5 (0.1 to 10) | −0.93 (1.06) | −1.32 (1.18) | 0.40 (0.005 to 0.79) |
| | *n* = 63 | *n* = 63 | $P = .046$ | *n* = 63 | *n* = 63 | $P = .047$ |

CI, confidence interval. Mean (SD) ΔHC and ΔSDS between randomization and day 28 (28-d survivors); mean (SD) HC and SDS at randomization, 7, 14, 21, and 28 d (28-d survivors) and 36 weeks' CGA (survivors). *P* value controlling for stratum. *P* values are provided only for the primary outcome measure and major secondary outcomes.

# Ensayo clínico de diferente pauta de aminoácidos intravenosos en recién nacidos prematuros

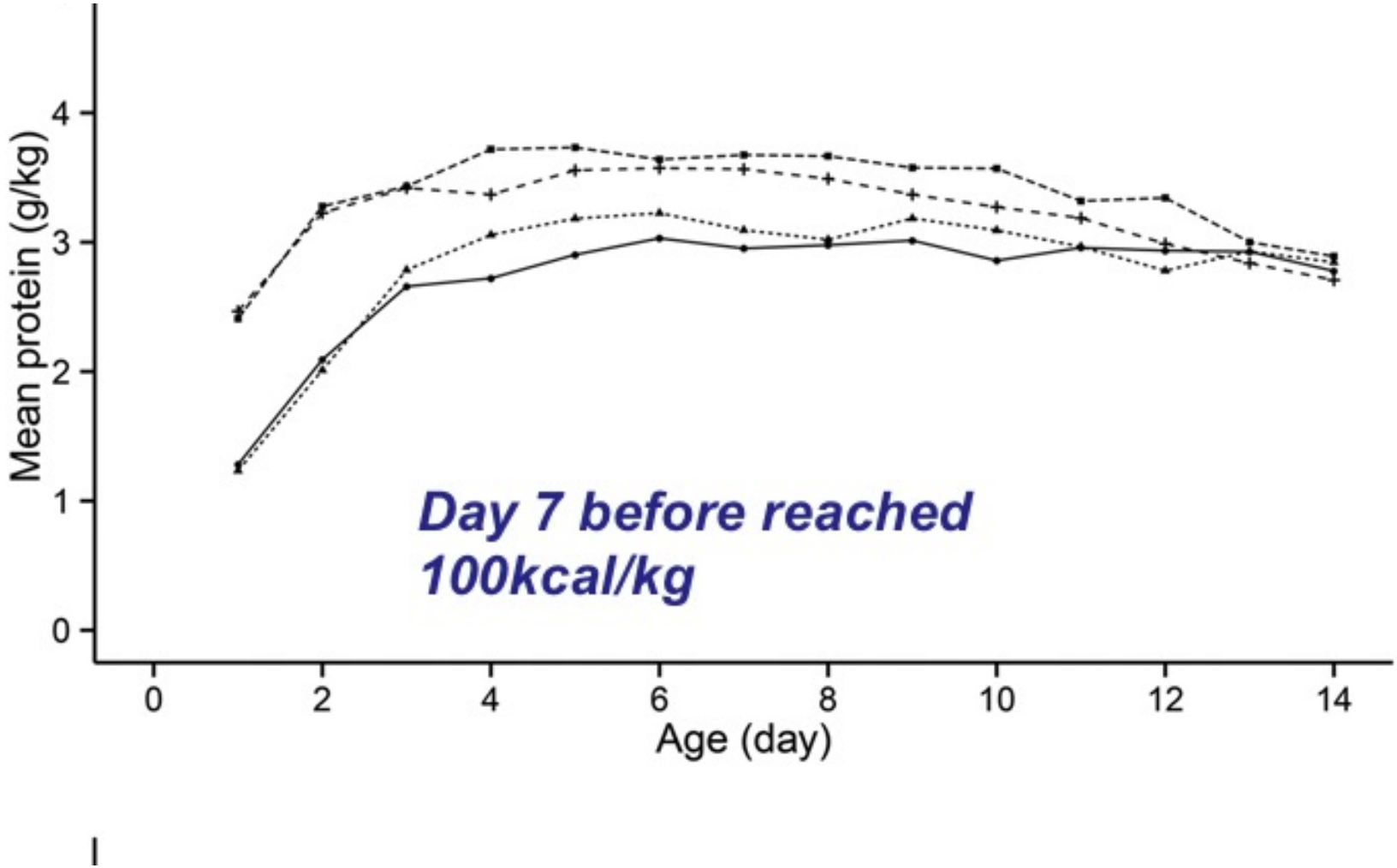
<31 semanas de gestación, aleatorizados:

- **Imm**ediate en primeras 24 horas tras nacimiento, día 1: 3.6 g AA/kg/d
- **Inc**remental introducción de aminoácidos (Inc-AAs)]: 1.7 g/kg día 1 - 2.1 g/kg día 2 - máximo 2.7 g/ kg/d.

Ingesta de carbohidratos fue 8.6 g/kg/d desde día 1.

Se administraron lípidos intravenosos a 2/kg/d día 1 - 3 g/kg/d día 2.

UTHAYA ET AL. Am J Clin Nutr 2016




El perímetro cefálico a la edad de termino fue menor en el grupo Imm [diferencia media: -0.8 cm (95% IC: -1.5, -0.1 cm; P = 0.02)]

# Ensayo clínico: un gramo extra de proteínas al recién nacido prematuro desde el nacimiento a 1800g.

- **Hi**gh **P**rotein: nutrición parenteral = 3.5 AA, nutrición enteral = 4.6 proteína g · kg · día
- **St**andard **P**rotein: nutrición parenteral = 2.5 AA, nutrición enteral = 3.6 proteína g · kg · día.
- Ganancia de peso desde el nacimiento a 1800 g fue 12.3 ± 1.6 en StP y 12.6 ± 1.7 g · kg · día en HiP (P = 0.294).
- Puntuación Bayley III a los 24 meses de edad corregida fue 93.8 ± 12.9 en el grupo StP y 94.0 ± 13.9 en el grupo HiP, P = 0.92.

Bellagamba MP, et al J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016

# MÁXIMA DOSIS DE AMINOÁCIDOS PARENTERAL

- No hay prácticamente estudios.
- Blanco 2008, n=30 y 31, 3 vs 4 g objetivo: altas concentraciones plasmáticas de AA muy altas, concentraciones de urea (BUN hasta 100 mg/dL), y amonio (hasta 125 umol/L). Seguimiento n=16&16: peor Bayley en grupo de intervención (muy bajo también en el grupo control).
- Burattini 2013, n=58 y 56, 2.5 vs 4 g objetivo: No efecto en antropometría a las 36 semanas y 2 años ni Bayley III.

J Pediatr. 2008;153(4):535-40.
J Pediatr. 2013;163(5):1278-82.

# Conclusiones globales personales

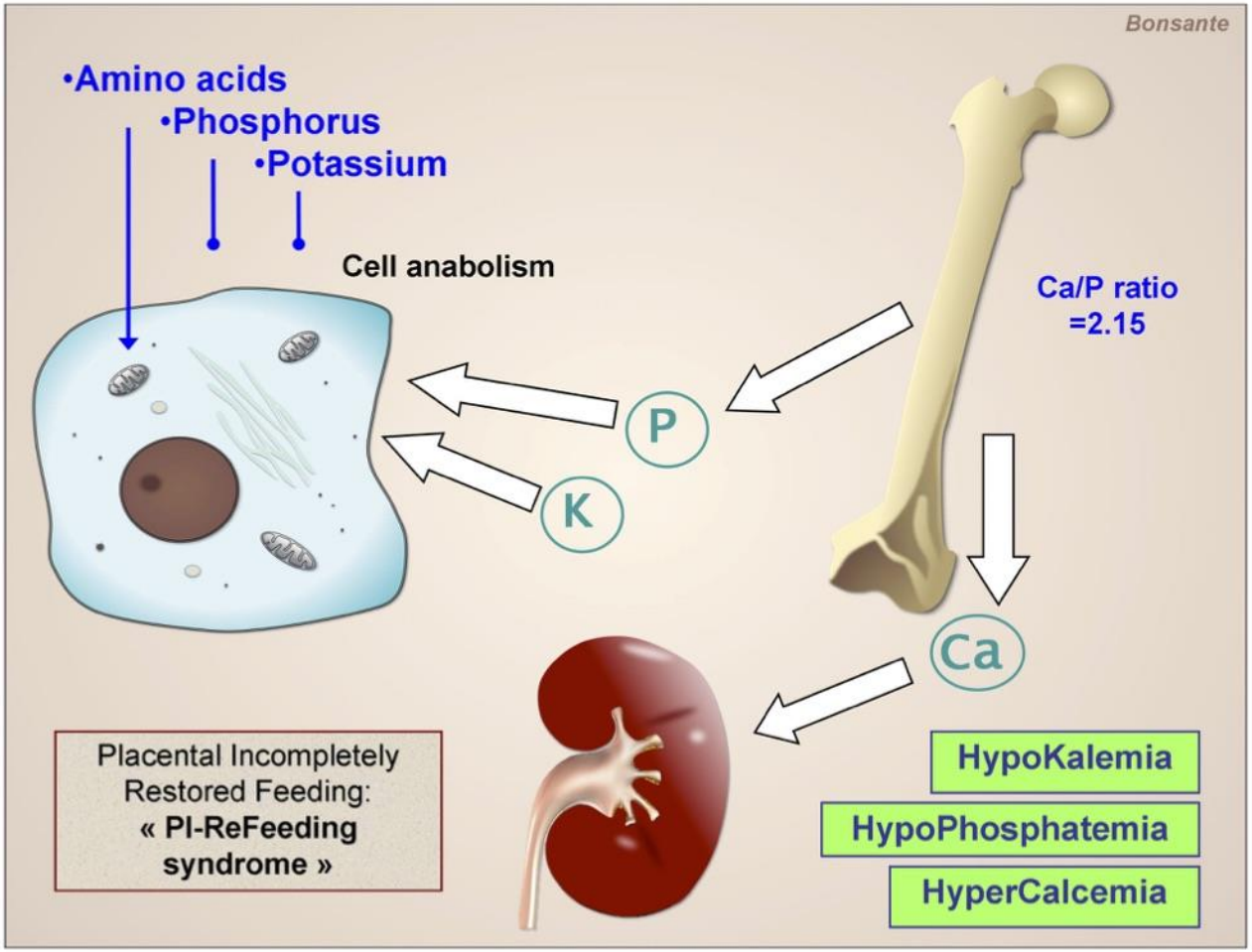
- El recién nacido prematuro necesita nutrición parenteral, también en etapas precoces

- Consejos preliminares:
  - Inmediatamente al nacimiento: 1.5-2.5 g/kg/d
  - Desde el día 2: al menos 2.5 g/kg/d
  - Ingestas por encima de 2.5 g/kg/d deben ir acompañadas de ingesta no proteica >65 kcal/kg/d (20-25 kcal no-proteicas/gr de proteína)

- La dosis máxima de aminoácidos parenterales no se conoce: No comunicada la seguridad de dosis parenterales de AA > 3.5 g/kg/d. Máxima dosis aminoácidos parenterales: 3.5 g/kg/d
- Monitorización muy difícil: Urea sérica muy mal marcador de metabolismo proteica la primera semana de vida

- La administración precoz de lípidos parece segura ≤2 g/kg/día, días 0-2
- Hay que administrar suficientes micronutrientes, especialmente fosfato en BPEG!

# LA INGESTA INICIAL DE AMINOACIDOS INFLUYE LA HOMESOTASIS DE CALCIO Y FOSFORO En RECIEN NACIDOS PREMATUROS




PLoS One. 2013 Aug 15;8(8):e72880.

# Administración orofaríngea de calostro en menores de 28 sem.

**TABLE 2** Clinical Outcomes at the Time of Discharge

| | Placebo Group ($N$ = 24) | Colostrum Group ($N$ = 24) | $P$[a] |
|---|---|---|---|
| NEC, Bell stage ≥2 | 6 (25) | 4 (17) | .72 |
| Bronchopulmonary dysplasia[b] | 14 (58) | 15 (63) | .58 |
| Ventilator-associated pneumonia | 8 (33) | 3 (12.5) | .17 |
| Proven sepsis | 14 (58) | 11 (46) | .56 |
| Clinical sepsis | 22 (92) | 12 (50) | .003 |
| Total antibiotic days | 9.5 (7–19) | 6 (3.8–8.5) | .014 |
| Intraventricular hemorrhage, grade ≥3 | 3 (12.5) | 4 (16.7) | .34 |
| Laser surgery for ROP | 7 (29) | 11 (46) | .26 |
| Postnatal days to reach full feeding | 17 (14.3–25.8) | 20 (13–27) | .86 |
| Hospital stay, d | 81.5 (56.5–99) | 89 (69.3–109.8) | .44 |
| Death | 6 (25) | 3 (12.5) | .46 |

Values are median (IQR) or number (%). ROP, retinopathy of prematurity.

[a] Fisher's exact test or Mann-Whitney $U$ test was used for analysis.

[b] Defined as requiring supplemental oxygen at 36 wk.

Comienzo 48-96 h, duración intervención 3 días. 0.1 ml de calostro en cada mejilla (gota a gota 10 segundos) cada 3 horas.

Pediatrics 2015; 135: e357

50
60

# Estrategias nutricionales y enterocolitis en recién nacidos de muy bajo peso

Rozé JC, et al. Am J Clin Nutr. 2017

- Se analizó la relación entre la progresión de la nutricion enteral y la alimentación al pecho con el desarrollo de enterocolitis (NEC).
- Se incluyeron 3161 RN <32 semanas, 106 (3.4%; 95% IC: 2.8%, 4.0%) desarrollaron NEC, tratados en 64 unidades diferentes.
- Las Unidades se clasifican según la cantidad de nutricion enteral que administran el día 7 de vida.

# Características de las distintas CIN en relación con el ritmo de progresión de la nutrición enteral

| Volumen de nutrición enteral el día 7 | Lento | Intermedio | Rápido |
|---|---|---|---|
| 24-26 semanas de gestación | 16 ±2 | 24 + 1 | 43 + 2 |
| 27-29 semanas de gestación | 22 ± 1 | 43 +1 | 73 + 2 |
| 30-31 semanas de gestación | 45 ± 2 | 82 + 2 | 110 + 3 |

La progresión lenta e intermedia de la nutrición enteral se asocio con mayor riesgo RR 2.3 (95% IC: 1.2, 4.5; P = 0.01) y 2.0 (95% IC: 1.1, 3.5; P = 0.02), respectivamente.

| Tipo de CIN en función de su política con la alimentación al pecho | Menos favorable | Intermedia | más favorable |
|---|---|---|---|
| Alimentacion parcial al pecho día 28 | n (%) | n (%) | n (%) |
| 24-26 semanas de gestación | 0 (0) | 4 (0.9) | 2 (3.0) |
| 27-29 semanas de gestación | 7 (2.8) | 77 (9.3) | 36 (24.3) |
| 30-31 semanas de gestación | 26 (9.6) | 266 (30.3) | 77 (49.7) |

Según la alimentación parcial al pecho el día 28. El menor o contacto intermedio también se asocio con mayor riesgo de NEC, RR 2.5 (95% IC: 1.1, 5.8; P = 0.03) y 2.3 (95% CI: 1.1, 4.8; P = 0.02),

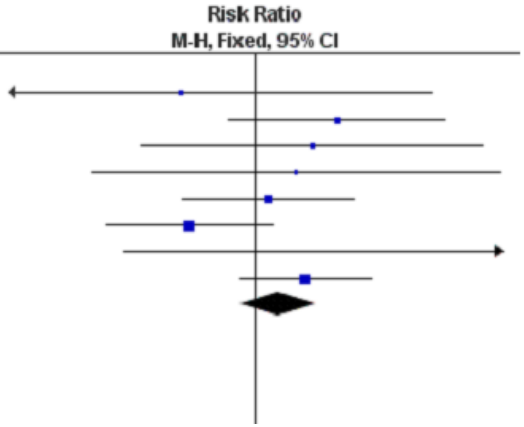
# Ritmo de aumento

El aumento lento (15-24 mL/kg) vs 30-40 mL/kg no parece tener ningún beneficio en disminuir ECN o muerte y puede causar daño. No diferencias en mortalidad: IC 0,9-1,53

| Study or Subgroup | Slow rate Events | Slow rate Total | Fast rate Events | Fast rate Total | Weight | Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI | Year |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1.2.1 All trials** | | | | | | | |
| Rayyis 1999 | 2 | 98 | 3 | 87 | 4.4% | 0.59 [0.10, 3.46] | 1999 |
| Salhotra 2004 | 12 | 26 | 7 | 27 | 9.6% | 1.78 [0.83, 3.81] | 2004 |
| Krishnamurthy 2010 | 6 | 50 | 4 | 50 | 5.6% | 1.50 [0.45, 4.99] | 2010 |
| Karagol 2013 | 4 | 46 | 3 | 46 | 4.2% | 1.33 [0.32, 5.63] | 2012 |
| Raban 2014b | 16 | 52 | 14 | 50 | 20.0% | 1.10 [0.60, 2.01] | 2014 |
| Raban 2014a | 13 | 51 | 19 | 47 | 27.7% | 0.63 [0.35, 1.13] | 2014 |
| Mukhopadhyay 2014 | 3 | 15 | 0 | 15 | 0.7% | 7.00 [0.39, 124.83] | 2014 |
| Modi 2015 | 28 | 65 | 20 | 66 | 27.8% | 1.42 [0.90, 2.25] | 2015 |
| **Subtotal (95% CI)** | | **403** | | **388** | **100.0%** | **1.18 [0.90, 1.53]** | |
| Total events | 84 | | 70 | | | | |

Heterogeneity: $Chi^2 = 8.46$, df = 7 (P = 0.29); $I^2 = 17\%$

Test for overall effect: Z = 1.19 (P = 0.23)



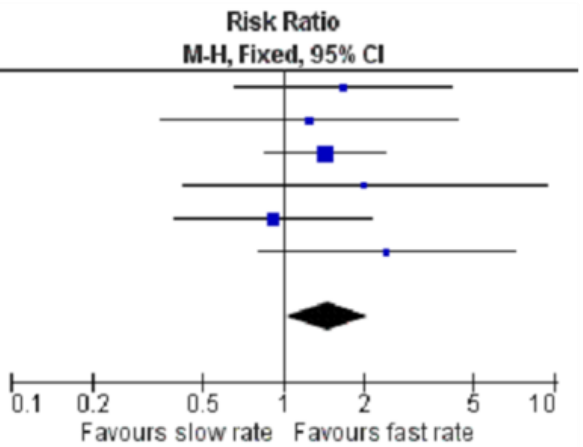

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD001241

# El aumento menor o igual a 24 ml/kg/día aumenta el riesgo de infección

**Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Slow versus faster rates of feed advancement, outcome: 1.4 Incidence of invasive infection.**

| Study or Subgroup | Slow rate Events | Slow rate Total | Fast rate Events | Fast rate Total | Weight | Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Karagol 2013 | 10 | 46 | 6 | 46 | 14.2% | 1.67 [0.66, 4.21] |
| Krishnamurthy 2010 | 5 | 50 | 4 | 50 | 9.5% | 1.25 [0.36, 4.38] |
| Modi 2015 | 24 | 65 | 17 | 66 | 39.9% | 1.43 [0.85, 2.41] |
| Mukhopadhyay 2014 | 4 | 15 | 2 | 15 | 4.7% | 2.00 [0.43, 9.32] |
| Raban 2014a | 9 | 51 | 9 | 47 | 22.1% | 0.92 [0.40, 2.12] |
| Raban 2014b | 10 | 52 | 4 | 50 | 9.6% | 2.40 [0.81, 7.17] |
| **Total (95% CI)** | | **279** | | **274** | **100.0%** | **1.46 [1.03, 2.06]** |
| Total events | 62 | | 42 | | | |

Heterogeneity: $Chi^2 = 2.27$, df = 5 (P = 0.81); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.12 (P = 0.03)




No efecto sobre tolerancia o enterocolitis. Pocos pacientes con PRN<1000gr o CIR

# Efecto a largo plazo de la leche materna

| | | Lactancia Materna exclusiva (n=20) | Lactancia mixta (n=20) | Lactancia artificial (n=21) | P valor[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 años EC | Peso (g) | 11910±2148 | 11039±1347 | 10915±1493 | 0,029** |
| | Longitud (cm) | 86±4 | 84±3 | 85±3 | 0,441 |
| | Perímetro cefálico (cm) | 48,9±1,9 | 48,4±2,0 | 47,7±2,4 | 0,182 |
| | Puntuación z perímetro cefálico | 0,78±1,30 | 0,44±1,20 | -1,05±1,80 | 0,001**,† |
| | Índice de Masa Corporal (Kg/ $m^2$) | 15,78±0,97 | 15,16±1,32 | 15,08±0,97 | 0,132 |
| 5 años EC | Peso (g) | 16900±2672 | 17400±3121 | 16336±2473 | 0,788 |
| | Longitud (cm) | 104±6 | 107±4 | 106±4 | 0,467 |
| | Perímetro cefálico (cm) | 51±1,6 | 51±1,5 | 49,9±1,9 | 0,019** |
| | Puntuación z perímetro cefálico | -0,35±1,18 | -0,55±0,99 | -1,36±1,43 | 0,031** |
| | Índice de Masa Corporal (peso/ $estatura^2$) | 14,64±1,39 | 14,29±1,56 | 14,36±1,26 | 0,548 |

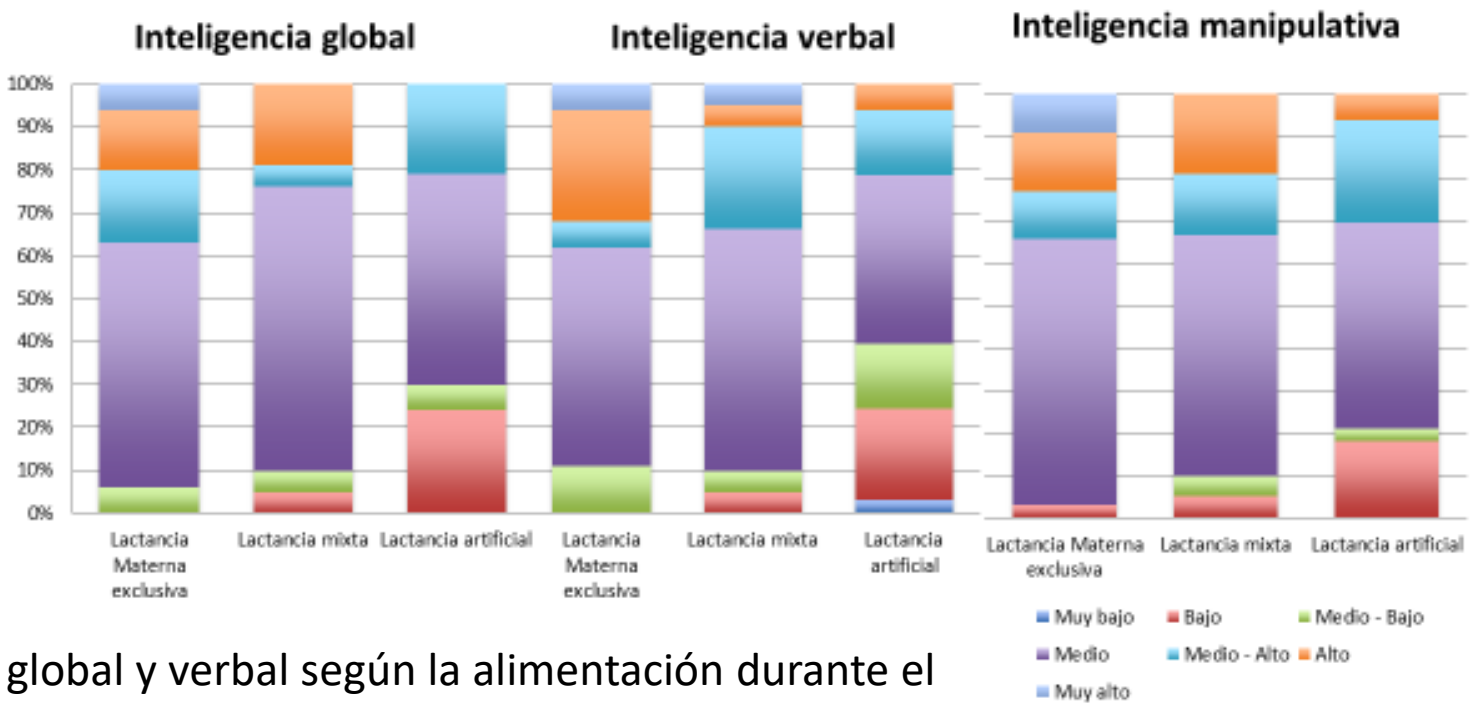
B Chinea y cols, en prensa

[1]ANOVA P <0.05 se considera significativo

† Lactancia mixta versus lactancia artificial p<0,05

** Lactancia materna exclusiva de la propia madre versus lactancia artificial p<0,05

# Efecto de la lactancia materna sobre el test de Kauffman




Nivel global y verbal según la alimentación durante el ingreso (Kruskal-Wallis, p = 0,0162 y p = 0,0083, respectivamente). Comparaciones dos a dos diferencias en verbal y global leche materna ex vs for

# Efecto del uso de LMD como suplemento de LM

| | Formula + LM N=142 | LMD +LM N=142 | P |
|---|---|---|---|
| Parenteral nutrition, d | 12 (8,23) | 11 (7,19) | 0,822 |
| Duration of central venous catheter use, d | 13 (9,23) | 13 (8,25) | 0,922 |
| First feeding, d | 2 (1,4) | 2 (1,2) | 0,003 |
| Complete tube feeding, d | 14 (10,23) | 12 (8,19) | 0,656 |
| Full oral feedings, d | 51 (35,73) | 50 (34,70) | 0,854 |
| Duration of the initial hospital stay*, d | 70,35 ± 33,8 | 67,68 ± 33,5 | 0,506 |
| Death % | 6,3 % | 7 % | 0,812 |
| Oxygen support at 36 wk postconception % | 41 | 59 | 0,034 |
| PDA, n | 62 | 64 | 0,905 |
| NEC Stage ≥II, n | 8 | 16 | 0,134 |
| Surgery, n | 5 | 9 | 0,412 |
| ROP, n | 34 | 38 | 0,683 |

# Fortificación individualizada

La fortificación por objetivos se realiza añadiendo macronutrientes para obtener la concentración deseada de grasa (4.4 g), hidratos de carbono (8.8 g), y proteínas (3 g) por 100 ml.

Morlacchi *et al. J Transl Med (2016) 14:195*

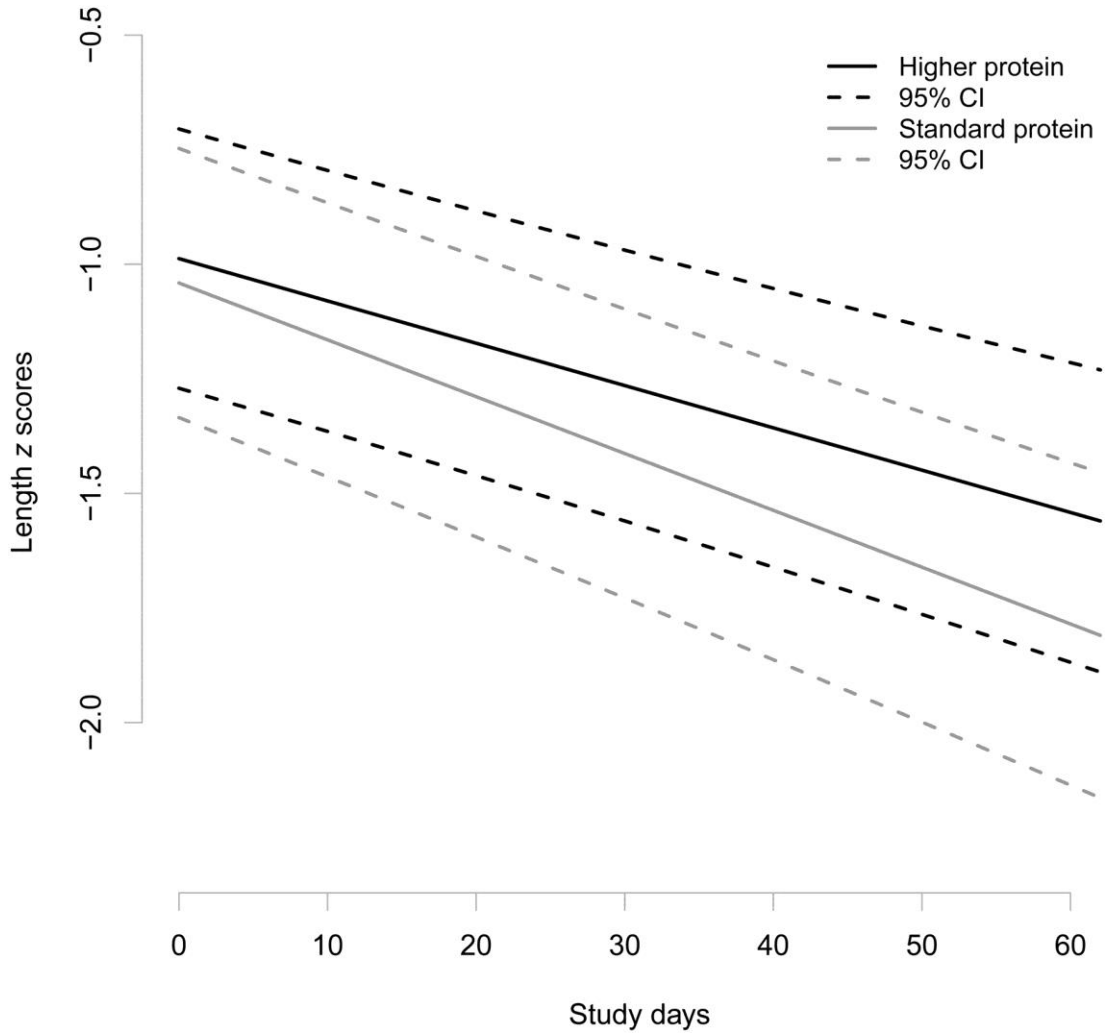
| | Intervention group Mean (95 % CI) | Historical group Mean (95 % CI) | p value |
|---|---|---|---|
| Weekly weight increase (grams) | 205.5 (177–233) | 155 (132–178) | 0.025* |
| Weekly length increase (cm) | 1.6 (1.1–2.2) | 1.1 (0.8–1.5) | 0.003* |
| Weekly head circumference increase (cm) | 1.0 (0.9–1.1) | 0.9 (0.8–1.0) | 0.03* |
| Daily growth velocity (g/kg/day) | 15.7 (14.5–16.9) | 12.3 (10.7–13.9) | 0.005* |
| Length of stay (days) | 51 (42.9–59.1) | 45.5 (40.4–50.6) | 0.475 |
| Weight at discharge (grams) | 2404.3 (2157.9–2650.7) | 2085.5 (1911.8–2259.2) | 0.07 |
| Length at discharge (cm) | 45.9 (44.2–47.6) | 44 (43.1–44.9) | 0.07 |
| Head circumference at discharge (cm) | 32.2 (31.4–33.1) | 31.4 (30.6–32.2) | 0.161 |

“Fortificación ajustable" dependiendo de la respuesta metabólica de cada lactante, BUN 9-14 mg/dl. Urea (BUN*2.4) 21-33 mg/dl.
Urea (SI): mg/dl x 0.1665 = 3.49 – 5.49 mmol/L
CONCLUSION: Mejora la ganancia de peso y el crecimiento del perímetro cefálico

J Perinatol. 2006;26:614–21

# ¿Qué ocurre si suplementamos más fortificante 1 vs 1,4 g/100ml?

The American Journal of Clinical Nutrition

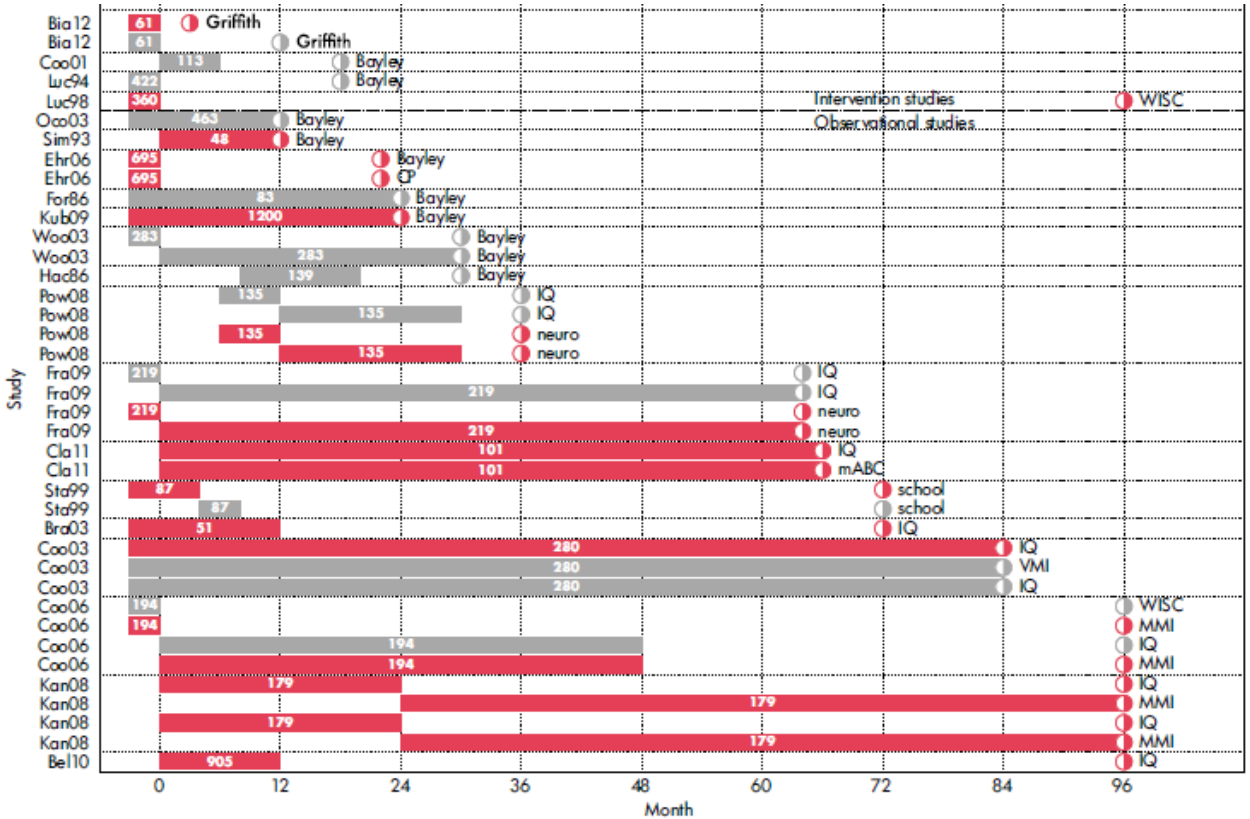



Toronto añade 0,3 g/100 ml + con LMD

**Miller J et al. Am J Clin Nutr 2012;95:648-655**

©2012 by American Society for Nutrition

# Revisión sistemática del crecimiento del perímetro cefálico y la inteligencia




La barra roja significa asociación positiva. Una barra gris no asociación.

El crec del perim cef mejora neurodesarrollo más que inteligencia. No claro periodos.

Ong. Acta Pædiatrica 2015 104, pp. 974–986

# Riesgo metabólico futuro

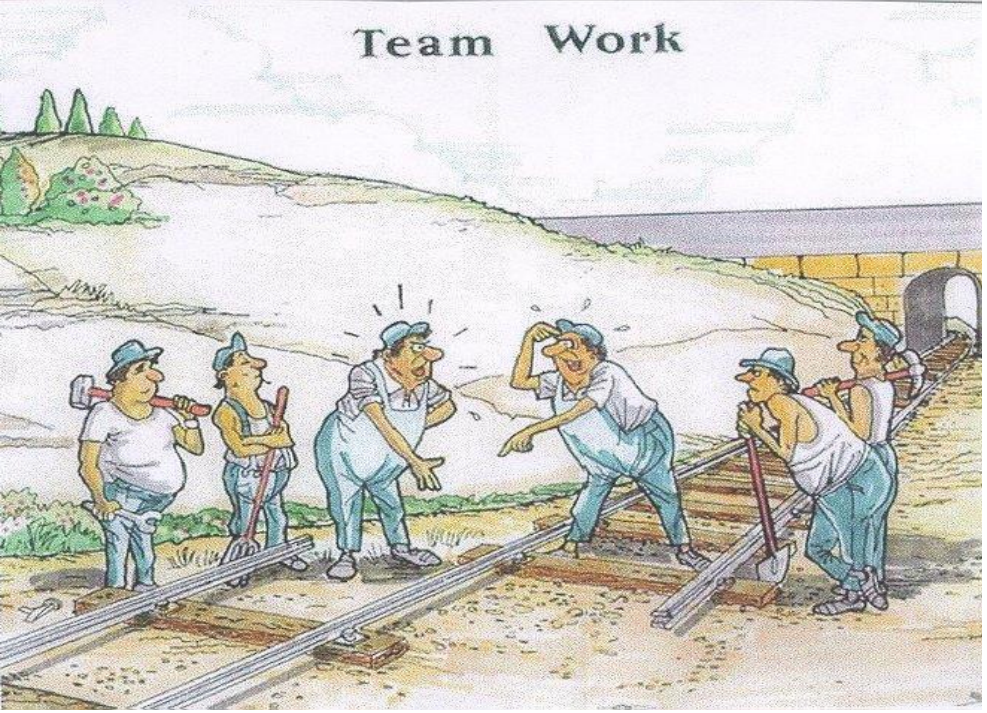
- Estudio prospectivo de 385 prematuros con PRN < 1850g, 9-12 años glucosa basal y tras sobrecarga de glucosa: “Concentrations of fasting, split, proinsulin and 30-min insulin were highest in those children who had shown the greatest increase in weight centile between 18 months of age and current follow-up”(Fewtrell, Diabetologia(2000) 43: 714-717)
- “Current data suggest that growth velocity between birth and expected term and/or before 12-18 months post-term has no significant effect on later BP and metabolic syndrome” (Lapillonne, J Pediatr 2013;162:S7-16).

# Conclusiones globales personales

- El recién nacido prematuro necesita nutrición enteral lo más precoz posible

- Consejos preliminares:
  - Un ritmo de aumento inferior a 20 ml/kg/día o mantener nutrición enteral mínima no protege de la enterocolitis y aumenta el riesgo de sepsis.
  - El mejor alimento es la leche materna. Aunque se disponga de leche donada se debe promover el uso de leche de la propia madre.
  - La fortificación debe ser individualizada

- Debemos vigilar el crecimiento del perímetro cefálico y del peso y favorecer la recuperación precoz: 12 y 18 meses, respectivamente.




Alfredo Martinez
Mari Luz Couce
Camilia Martin
Virgilio Carnielli
Hans van Goudoever
Jesus Argente
Silvia Arribas

**Mayte Montes**
**Carlos Zozaya**
**Esperanza Escribano**
**Bibiana Chinea**
**Marta Cabrera**
Nerea Itza
Irene Espinosa
Juan Miguel Rodriguez
Rosa Del Campo
Javier Fontecha