

TESIS DOCTORAL:

Nutrición Enteral en el Recién Nacido Prematuro

María de Gracia Espinosa Fernández

Directores:

Dr. Tomás Sánchez Tamayo

Dr. Javier Pérez Frías

Málaga'2016

DEPARTAMENTO DE
Farmacología y Pediatría




UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María de Gracia Espinosa Fernández

 <http://orcid.org/0000-0003-0583-3565>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Nutrición Enteral en el Recién Nacido Prematuro

María de Gracia Espinosa Fernández

Directores

Dr. Tomás Sánchez Tamayo

Dr. Javier Pérez Frías

Departamento Responsable

Farmacología y Pediatría Universidad de Málaga

Tribunal

Preside: Dr. Manuel García del Río.

Secretario: Dr. Carlos Sierra Salina

Vocal 1: Dr. Javier Blasco Alonso

Vocal 2: Dr^a Juana Guzmán Cabañas

Vocal 3: Dr^a Manuela Peña Caballero

Suplente 1: Dr^a Isabel Leiva Gea

Suplente 2: Dr^a Patricia García Soler

Título al que Opta

Doctora en Medicina.

Lugar de Investigación

Unidad de Gestión Clínica de Neonatología Hospital Regional Universitario Materno Infantil de Málaga



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

PROF. DR. JAVIER PÉREZ FRÍAS, CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, Y DR. TOMÁS SÁNCHEZ TAMAYO, MÉDICO ADJUNTO DE LA UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERISTARIO DE MÁLAGA Y PROFESOR ASOCIADO DE LA ASIGNATURA DE PEDIATRÍA EN LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “**Nutrición enteral en el recién nacido prematuro**”, y que constituye la memoria que presenta la Licenciada María de Gracia Espinosa Fernández para optar al grado de Doctor, ha sido realizado en el Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga bajo nuestra dirección. Asimismo, en el marco del proceso de evaluación requerido, autorizamos la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Málaga a 10 de noviembre de dos mil quince.

Firmado: Profesor Javier Pérez Frías



Firmado: Dr. Tomás Sánchez Tamayo





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Gracias

Ha sido un arduo camino, el recorrido hasta llegar aquí, el momento de sintetizar en unas pocas palabras mis sentimientos de gratitud hacia todas esas personas que han hecho posible que este proyecto de investigación se haya llevado a cabo.

Así en primer lugar me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis los doctores Javier Pérez Frías y Tomás Sánchez Tamayo, muy especialmente a este último por su magisterio, sensatez, apoyo y empuje. Sin tu tesón, nada de esto habría sido posible.

A mis compañeros de la UGC de Neonatología, comenzando por nuestro director el doctor Enrique Salguero y continuando con cada uno de los médicos, enfermeros y auxiliares, que han facilitado mi día a día. A mis amigos, Javi, Rocío, Raquel, Antonio por su paciencia “infinitamente significativa”. Vosotros ponéis nombre a esa, mi “otra familia”.

Al Servicio de Documentación Clínica, a Paqui, nuestra secretaria sin cuya colaboración, jamás habría podido llevar a cabo la revisión de la información clínica.

A mis pequeños pacientes y en su nombre a todas las madres donantes de leche por su labor altruista y desinteresada. Al Banco de Leche Humana del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

A la Unidad AME de la fundación FIMABIS, concretamente a Olga Pérez por su asesoramiento en la metodología de la investigación sin la cual no habría sido posible construir este proyecto.

A mis padres, a mis hermanos Félix y Pachi, a mis yayos Félix y Petra, que han hecho de mí lo que hoy soy. A mi madre, ejemplo de lucha y valentía, por apoyarme y enseñarme que en la vida siempre hay que caminar hacia delante. Sin ti, nunca lo habría conseguido.

A mi pequeña, Jimena, por ser la sonrisa de mis días, pese a todo el tiempo que este trabajo le ha robado. Gracias vidilla por disculpar todas mis ausencias y hacer que todas esas horas que pasamos juntas, sean lo mejor de mi existencia.

A ti, mi otra mitad, Jose porque me completas, porque crees en mí siempre y hasta el final, porque haces fácil lo difícil. Gracias por dar luz a todos mis proyectos.

“Si has construido un castillo en el aire, no has perdido el tiempo, es allí donde debería estar. Ahora debes construir los cimientos debajo de él”

George Bernard Shaw

Para ti, mamá.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



ÍNDICES.

Índice general

| | |
|--|-----------|
| ÍNDICES. | 2 |
| ÍNDICE GENERAL | 2 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 7 |
| ÍNDICE DE GRÁFICAS | 9 |
| ABREVIATURAS UTILIZADAS | 10 |
| SEGÚN ORDEN DE APARICIÓN. | 10 |
| SEGÚN ORDEN ALFABÉTICO. | 12 |
| 1. INTRODUCCIÓN. MARCO TEÓRICO. | 16 |
| 1.1. PREMATURIDAD | 16 |
| 1.1.1. CONCEPTO. TIPOS DE PREMATURIDAD | 16 |
| 1.1.2. ETIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LA PREMATURIDAD. | 18 |
| 1.1.3. PREVALENCIA | 20 |
| 1.1.4. MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL | 22 |
| 1.2. ENTEROCOLITIS NECROSANTE | 24 |
| 1.2.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA | 24 |
| 1.2.2. ETIOPATOGENIA. FACTORES DE RIESGO | 25 |
| a) Prematuridad | 25 |
| i) Factores de crecimiento: | 25 |
| ii) Microcirculación: | 26 |
| b) Alimentación Enteral | 27 |
| c) Colonización bacteriana del tracto gastrointestinal | 28 |
| d) Cascada Inflamatoria | 30 |
| e) Otros factores implicados | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 1.2.3. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO | 31 |
| a) Tratamiento | 34 |
| i) Tratamiento médico: | 34 |
| ii) Tratamiento quirúrgico | 36 |
| iii) Prevención | 38 |
| 1.3. NUTRICIÓN | 42 |
| 1.3.1. NUTRICIÓN DEL PREMATURO DE MUY BAJO PESO | 42 |
| a) Nutrición Parenteral | 45 |
| i) Aportes de proteínas: | 46 |
| ii) Aportes de lípidos | 47 |
| iii) Hidratos de Carbono | 48 |
| iv) Líquidos, electrolitos y minerales | 48 |
| v) Vitaminas y elementos traza | 49 |
| b) Nutrición Enteral | 50 |
| i) Ayuno Vs Nutrición Enteral Trófica | 51 |
| ii) Introducción “precoz” VS “tardía de la alimentación. | 52 |
| iii) Aumentos progresivos en pequeñas cantidades VS aumentos rápidos y en cantidades mayores | 54 |
| iv) Lactancia materna VS Leche Humana Donada VS Fórmula Adaptada | 54 |
| v) Fortificación Leche Materna | 56 |
| 1.3.2. NUTRICIÓN ENTERAL EN SITUACIONES ESPECIALES: RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (CIR), CATÉTER ARTERIAL UMBILICAL, NO DISPONIBILIDAD DE LECHE MATERNA | 59 |
| 1.4. PROBIÓTICOS | 60 |
| 1.4.1. EFICACIA Y SEGURIDAD | 60 |
| 1.4.2. INDICACIONES. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 61 |
| 1.4.3. DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN | 62 |
| 1.4.4. UNA ÚNICA CEPA VS MÚLTIPLES. DOSIS RECOMENDADAS. | 62 |
| 1.4.5. ASPECTOS NUTRICIONALES DE LOS PROBIÓTICOS | 64 |
| 1.5. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO | 65 |

| | |
|--|-----------|
| 2. JUSTIFICACIÓN | 68 |
| 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO | 72 |
| 3.1. OBJETIVOS | 72 |
| 3.1.1. OBJETIVO PRINCIPAL | 72 |
| 3.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 72 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 74 |
| 4.1. FASES DEL ESTUDIO | 74 |
| 4.1.1. PRIMERA FASE: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ELABORACIÓN DE LA GPC | 74 |
| a) Estrategias para la elaboración de la GPC | 75 |
| b) Búsqueda, evaluación y selección de la evidencia: | 77 |
| c) Elaboración del documento y formulación de las preguntas | 78 |
| 4.1.2. SEGUNDA FASE: ESTUDIO ANTES-DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DEL NUEVO PROTOCOLO DE ALIMENTACIÓN. | 80 |
| a) Tipo de estudio | 80 |
| b) Grupos de Estudio | 81 |
| c) Selección de sujetos. Población de estudio. | 82 |
| d) Criterios de discontinuidad: | 82 |
| e) Variables del estudio | 82 |
| i) Variables Dependientes | 82 |
| ii) Variables Independientes: | 83 |
| f) Análisis estadístico de los datos | 84 |

| | |
|---|------------|
| 4.1.3. TERCERA FASE: ESTUDIO ANTES-DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DEL NUEVO PROTOCOLO DE ALIMENTACIÓN Y LA UTILIZACIÓN DE PROBIÓTICOS PROFILÁCTICOS | 85 |
| a) Tipo de estudio | 85 |
| b) Grupos de Estudio | 86 |
| i) Grupo II (antes): | 86 |
| ii) Grupo III (después y tras la administración de probióticos): | 86 |
| c) Selección de sujetos. Población de estudio. | 86 |
| i) Criterios de exclusión | 86 |
| ii) Criterios de discontinuidad: | 86 |
| d) Variables del estudio | 87 |
| i) Variables Dependientes | 87 |
| ii) Variables Independientes: | 88 |
| e) Análisis estadístico de los datos | 91 |
| f) Aspectos Éticos | 93 |
| 5. RESULTADOS | 96 |
| 5.1. INTRODUCCIÓN PROTOCOLO ALIMENTACIÓN. | 96 |
| 5.1.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA | 96 |
| a) Selección de pacientes | 96 |
| b) Características demográficas perinatales y neonatales | 97 |
| 5.1.2. ANÁLISIS BIVARIANTE | 98 |
| a) Protocolo de alimentación y reducción de ECN | 98 |
| b) Protocolo de alimentación y ganancia ponderal | 99 |
| 5.2. RESULTADOS INTRODUCCIÓN PROTOCOLO ALIMENTACIÓN Y PROBIÓTICOS. | 100 |
| 5.2.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA | 100 |
| a) Selección de pacientes | 100 |
| b) Características demográficas perinatales y neonatales | 102 |
| 5.2.2. ANÁLISIS BIVARIANTE | 105 |
| a) Probióticos, ECN y morbi- mortalidad | 105 |

| | |
|--|------------|
| 5.3. PROTOCOLO ALIMENTACIÓN Y PROBIÓTICOS: INTENCIÓN DE TRATAR | 108 |
| 5.3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: | 108 |
| a) Selección de Pacientes | 108 |
| b) Características perinatales y neonatales | 110 |
| 5.3.2. ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE | 111 |
| a) Aspectos nutricionales de los probióticos | 111 |
| i) Probióticos y tolerancia digestiva | 111 |
| ii) Probióticos y motilidad intestinal | 119 |
| iii) Probióticos y ganancia ponderal | 122 |
| b) Probióticos y Sepsis Nosocomial | 122 |
| 6. DISCUSIÓN | 126 |
| 6.1. PROTOCOLIZACIÓN ALIMENTACIÓN Y DISMINUCIÓN ECN. | 126 |
| 6.2. PROBIÓTICOS, ENTEROCOLITIS Y PERFORACIONES FOCALES. | 130 |
| 6.3. PROBIÓTICOS Y TOLERANCIA DIGESTIVA. | 132 |
| 6.4. PROBIÓTICOS Y MOTILIDAD INTESTINAL. | 135 |
| 6.5. PROBIÓTICOS Y GANANCIA PONDERAL. | 137 |
| 6.6. PROBIÓTICOS Y SEPSIS NOSOCOMIAL. | 138 |
| 6.7. LIMITACIONES. SESGO SISTEMÁTICO | 143 |
| 7. CONCLUSIONES. | 146 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 148 |
| 9. ANEXO: PUBLICACIONES DERIVADAS | 160 |
| 9.1. NEW CLINICAL PRACTICE OF ENTERAL FEEDING IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS; FIRST PART. | 160 |
| 9.2. NEW CLINICAL PRACTICE OF ENTERAL FEEDING IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS; SECOND PART. | 167 |

Índice de tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 1 Factores de riesgo asociados a prematuridad. | 18 |
| Tabla 2 Estadística nacimientos 1996-1993 Instituto Nacional de Estadística. | 21 |
| Tabla 3 Clasificación por estadios de ECN (Bell modificada por Walsh y Kliegman) | 32 |
| Tabla 4 Requerimientos de oligoelementos en nutrición parenteral en prematuros. | 49 |
| Tabla 5 Requerimientos de vitaminas en nutrición parenteral en prematuros | 49 |
| Tabla 6 Niveles de evidencia y grados de recomendación según Scottish Intercollegiate Guidelines Network | 76 |
| Tabla 7 Las veinte preguntas a responder por la GPC | 79 |
| Tabla 8 Protocolo de alimentación enteral en la cohorte "después". Alto riesgo ECN incluye < 750 g o < 25 s; asfíxia, CIR + doppler patológico. *IPPVn: Ventilación con presión positiva intermitente nasal. | 80 |
| Tabla 9 Indicaciones, dosificación y preparación probióticos | 85 |
| Tabla 10 Datos demográficos perinatales y características neonatales de los niños incluidos en el estudio. | 97 |
| Tabla 11 Principales variables clínicas a estudio .n (%) | 98 |
| Tabla 12 Peso a los 28 días y a las 36 semanas de edad corregida; estancia hospitalaria. | 99 |
| Tabla 13 Datos demográficos perinatales y características neonatales de los niños incluidos en el estudio. | 102 |
| Tabla 14 Principales patologías presentes en ambos grupos | 105 |
| Tabla 15 Estudio descriptivo de los pacientes que fallecieron o presentaron una perforación focal en el grupo III | 106 |
| Tabla 16 Pacientes que presentaron ductus quirúrgico del grupo III | 106 |
| Tabla 17 Días de vida de inicio de probióticos y tratamiento quirúrgico del ductus | 107 |
| Tabla 18 Variables que potencialmente pueden influir en el inicio o progreso de la alimentación. | 110 |
| Tabla 19 Tolerancia digestiva | 111 |
| Tabla 20 Regresión lineal multivariante de las posibles variables confusión que pueden afectar a la tolerancia digestiva definida como los días necesarios para alcanzar unos aportes enterales de 100 cc/kg/día | 115 |
| Tabla 21. Regresión lineal multivariante de las posibles variables confusión que pueden afectar a la tolerancia digestiva definida como los días necesarios para alcanzar unos aportes enterales de 100 cc/kg/día. Se fuerza la entrada de la variables probióticos en el modelo. | 116 |
| Tabla 22 Distribución por grupos del número de pacientes en los que se deja de administrar un número igual o superior a 8 tomas | 116 |
| Tabla 23 Variables clínicas y epidemiológicas que potencialmente pueden afectar a la tolerancia digestiva incluidas en el análisis bivalente. | 118 |
| Tabla 24 Regresión lineal multivariante de las posibles variables confusión que pueden afectar a la tolerancia digestiva definida como perder 8 o más tomas. | 118 |
| Tabla 25 Regresión lineal multivariante de las posibles variables confusión que pueden afectar a la tolerancia digestiva definida como perder 8 o más tomas. Se fuerza la entrada de la variables probióticos en el modelo. | 119 |
| Tabla 26 Motilidad intestinal. | 119 |
| Tabla 27 Valoración del tránsito intestinal: Porcentaje de pacientes que presentan más de dos días sin deposiciones. (entre paréntesis se muestra la desviación estándar) | 120 |

| | |
|---|-----|
| <i>Tabla 28 Variables clínicas y epidemiológicas que potencialmente pueden afectar a la motilidad intestinal incluidas en el análisis bivalente</i> | 120 |
| <i>Tabla 29 Regresión lineal multivariante de los posibles factores que pueden afectar a la motilidad intestinal registrada a través de la variable presentar más de 2 días sin deposiciones que pondría de manifiesto un tránsito intestinal alterado.</i> | 121 |
| <i>Tabla 30 Regresión lineal multivariante de los posibles factores que pueden afectar a la motilidad intestinal registrada a través de la variable presentar más de 2 días sin deposiciones que pondría de manifiesto un tránsito intestinal alterado. Se fuerza la entrada de la variable probióticos</i> | 121 |
| <i>Tabla 31 Ganancia ponderal</i> | 122 |
| <i>Tabla 32 Distribución de casos de sepsis por estafilococo coagulasa negativo en ambos grupos.</i> | 122 |
| <i>Tabla 33 Análisis bivalente sepsis por estafilococo</i> | 123 |
| <i>Tabla 34 Regresión lineal multivariante de los posibles factores que pueden afectar a la aparición de sepsis nosocomiales por estafilococo coagulasa negativo.</i> | 123 |
| <i>Tabla 35 Regresión lineal multivariante de los posibles factores que pueden afectar a la aparición de sepsis nosocomiales por estafilococo coagulasa negativo. Se fuerza la entrada de la variables probióticos en el modelo.</i> | 124 |
| <i>Tabla 36 Clinical Trials of Probiotics for Prevention of NEC and Sepsis in Neonates.</i> | 139 |

Índice de gráficas

| | |
|---|-----|
| Gráfico 1 Diagrama selección Grupo II estadística descriptiva protocolización alimentación probióticos. _____ | 100 |
| Gráfico 2 Diagrama selección Grupo III estadística descriptiva protocolización alimentación probióticos. _____ | 101 |
| Gráfico 3 Distribución por edad gestacional y sexo de los pacientes incluidos en el grupo II. _____ | 103 |
| Gráfico 4 Distribución por edad gestacional y sexo de los pacientes incluidos en el grupo III _____ | 104 |
| Gráfico 5 Diagrama de flujo proceso selección pacientes por INTENCIÓN DE TRATAR grupo “ANTES” de la introducción de probióticos _____ | 108 |
| Gráfico 6 Diagrama de flujo proceso de selección de pacientes por INTENCIÓN DE TRATAR grupo “DESPUÉS” “introducción probióticos profilácticos _____ | 109 |
| Gráfico 7 Días de vida a los que alcanza aportes totales nutrición enteral. Grupos antes y después de la administración de probióticos: ANTES _____ | 112 |
| Gráfico 8 Días de vida a los que alcanza aportes totales nutrición enteral. Grupos antes y después de la administración de probióticos: DESPUÉS _____ | 112 |
| Gráfico 9 Número de tomas que se suspenden. Grupos antes y después de la administración de probióticos: ANTES _____ | 113 |
| Gráfico 10 Número de tomas que se suspenden. Grupos antes y después de la administración de probióticos: DESPUES _____ | 113 |
| Gráfico 11 Motivo por el que se suspende alimentación. Grupos antes y después de la administración de probióticos: ANTES _____ | 117 |
| Gráfico 12 Motivo por el que se suspende alimentación. Grupos antes y después de la administración de probióticos: DESPUES _____ | 117 |
| Gráfico 13 Aumento media casos mensuales Sepsis Nosocomiales en relación con el aumento del ratio paciente/personal sanitario. _____ | 141 |
| Gráfico 14 Aumento media casos mensuales Sepsis Nosocomiales en relación contrato tipo. _____ | 142 |

Abreviaturas utilizadas

Según orden de aparición.

| | |
|----------|--|
| • RN | Recién nacido |
| • RNBP | Recién nacido de bajo peso |
| • RNMBP | Recién nacido de muy bajo peso |
| • RNEBP | Recién nacido de extremado bajo peso |
| • GEG | Grande para edad gestacional |
| • AEG | Adecuado para edad gestacional |
| • PEG | Pequeño para edad gestacional |
| • PP | Parto prematuro |
| • IMC | Índice de masa corporal |
| • OMS | Organización Mundial de la Salud |
| • INE | Instituto Nacional de Estadística |
| • SENeo | Sociedad Española de Neonatología |
| • SEG | Semanas de edad gestacional |
| • VON | Vermont Oxford Network |
| • HIC | Hemorragia intracraneal |
| • DBP | Displasia broncopulmonar |
| • ECN | Enterocolitis necrosante |
| • ROP | Retinopatía de la prematuridad |
| • IgA | Inmunoglobulina A |
| • EGFE | Factor de crecimiento epidérmico |
| • HB-EGF | Heparin-binding epidermal-like growth factor |
| • GH | Hormona del crecimiento |
| • G-CSF | Factor estimulante de colonias de granulocitos |
| • IGF-1 | factor de crecimiento insulina-like |
| • ET-1 | Endotelina 1 |
| • NO | Óxido nítrico |
| • PAF | Factor activador de plaquetas |
| • IL-8 | Interleuquina 8 |
| • TNF | Factor de necrosis tumoral |
| • PAF-AH | Factor activador de plaquetas acetilhidrolasa |
| • LM | Lactancia materna |
| • AAP | Academia Americana de Pediatría |
| • NP | Nutrición parenteral |

- UCIN Unidad de cuidados intensivos neonatales
- MCT Triglicéridos de cadena media
- NET Nutrición enteral trófica
- BUN Balance Urea Nitrógeno
- CIR Crecimiento intrauterino retardado
- UFC Unidades Formadoras de colonias
- CEUR Restricción del crecimiento extrauterino
- NICHD Institute of Child and Human Development
- GPC Guía de práctica clínica
- RS Revisiones sistemáticas
- AGREE Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- ECA Ensayos clínicos aleatorizados
- BV-SSPA Biblioteca Virtual del Sistema de Salud Público Andaluz
- NGC National Guideline Clearinghouse
- NICE Institute for Health and Clinical Excellence
- PICO Paciente Intervención Comparación Resultado (outcome)
- IPPVn Ventilación con presión positiva intermitente nasal
- DAP Ductus arterioso persistente
- FP Fórmula prematuro

Según orden alfabético.

- AAP Academia Americana de Pediatría
- AEG Adecuado para edad gestacional
- AGREE Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
- BUN Balance Urea Nitrógeno
- BV-SSPA Biblioteca Virtual del Sistema de Salud Público Andaluz
- CEUR Restricción del crecimiento extrauterino
- CIR Crecimiento intrauterino retardado
- DBP Displasia broncopulmonar
- ECA Ensayos clínicos aleratorizados
- ECN Enterocolitis necrosante
- EGFE Factor de crecimiento epidérmico
- ET-1 Endotelina 1
- FP Fórmula prematuro
- G-CSF Factor estimulante de colonias de granulocitos
- GEG Grande para edad gestacional
- GH Hormona del crecimiento
- GPC Guía de práctica clínica
- HB-EGF Heparin-binding epidermal-like growth factor
- HIC Hemorragia intracraneal
- IgA Inmunoglobulina A
- IGF-1 factor de crecimiento insulina-like
- IL-8 Interleuquina 8
- IMC Índice de masa corporal
- INE Instituto Nacional de Estadística
- IPPVn Ventilación con presión
- LM Lactancia materna
- MCT Triglicéridos de cadena media
- NET Nutrición enteral trófica
- NGC National Guideline Clearinghouse
- NICE Institute for Health and Clinical Excellence
- NICHD Institute of Child and Human Development
- NO Óxido nítrico
- NP Nutrición parenteral
- OMS Organización Mundial de la Salud
- PAF Factor activador de plaquetas

- PAF-AH Factor activador de plaquetas acetilhidrolasa
- PEG Pequeño para edad gestacional
- PICO Paciente Intervención Comparación Resultado (outcome)
- PP Parto prematuro
- RN Recién nacido
- RNBP Recién nacido de bajo peso
- RNEBP Recién nacido de extremado bajo peso
- RNMBP Recién nacido de muy bajo peso
- ROP Retinopatía de la prematuridad
- RS Revisiones sistemáticas
- SEG Semanas de edad gestacional
- SENEo Sociedad Española de Neonatología
- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- TNF Factor de necrosis tumoral
- UCIN Unidad de cuidados intensivos neonatales
- UFC Unidades Formadoras de colonias
- VON Vermont Oxford Network



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN. Marco Teórico

1. INTRODUCCIÓN. Marco Teórico.

1.1. Prematuridad

1.1.1. *Concepto. Tipos de Prematuridad*

Un recién nacido (RN) prematuro es aquel que nace antes de las 37 semanas de gestación, siendo ésta una variable fisiológica fijada en 259 días. Es un término por tanto amplio y que abarca a una gran cantidad de niños. Sin embargo, no todos los recién nacidos prematuros son iguales. El grado de madurez de los distintos órganos y sistemas, se relaciona de forma directa con la edad gestacional, de ahí que la mayor parte de la morbimortalidad afecte a los recién nacidos de edades menores, sobre todo a aquellos cuya edad gestacional es inferior a 32 semanas. De esta manera, surge la imperiosa necesidad de crear nuevas clasificaciones que nos permitan agruparlos de acuerdo a unas características comunes, surgiendo las estratificaciones por edad gestacional y por peso al nacimiento.

Tipos de prematuridad en función de la edad gestacional:

Se conoce como RN prematuro extremo a aquel con una edad gestacional igual o inferior a las 27 semanas de gestación; RN muy prematuro (28+0-31+6); RN moderadamente prematuro (32+0-36+6). El prematuro tardío quedaría incluido dentro de este grupo último y comprendería de manera exclusiva a los RN nacidos a las semanas (34+0-36+6).

Tipos de prematuridad en función del peso al nacimiento.

Las dificultades para conocer de una manera inequívoca la edad gestacional, justificó la utilización del el “peso al nacimiento” como parámetro de referencia para clasificar al recién nacido como RN de Bajo peso (RNBP) <2500 gramos, Muy bajo peso (RNMBP) <1500 gramos y Extremado bajo peso (RNEBP) < 1000 gramos.

Pequeño, Adecuado y Grande para edad gestacional

La evaluación del crecimiento intrauterino nos permite reconocer el riesgo y, anticiparnos de forma precoz a problemas que el RN pudiera presentar al nacer. Este aspecto cobra especial importancia en aquellos RN que al nacimiento presentan un peso desproporcionado a su edad gestacional, sobre todo cuando a los que presentan un bajo peso para su edad gestacional se refiere.¹

En 1967 Bataglia y Lubchenco² proponen una clasificación que nos permite reconocer a estos fetos teniendo en cuenta el peso y la edad gestacional de manera conjunta. Así nos permite clasificar a los RN en Grande para la Edad Gestacional (GEG): cuando el peso está por encima del percentil 90; Adecuado para la Edad Gestacional (AEG): cuando el peso se sitúa entre el percentil 10 y 90; Pequeño para la Edad Gestacional (PEG): cuando el peso está por debajo del percentil 10.

En la actualidad, la prematuridad constituye uno de los problemas más importantes de la asistencia perinatal. Su repercusión tanto en términos de enfermedad como en coste económico y social es muy elevado, constituyendo por ello un problema de salud pública de primer orden.

Si los comparamos con los recién nacidos a término, tienen un riesgo hasta 40 veces mayor de mortalidad neonatal, siendo la prematuridad la principal causa de morbilidad (50%) y mortalidad perinatal (75% [60-80%]) sin anomalías congénitas en el mundo desarrollado.

Los intentos de algunos países avanzados por reducir el fenómeno de la prematuridad han sido, hasta la fecha, infructuosos. En cambio, los avances en el control obstétrico del estado fetal o del manejo postnatal, han posibilitado la supervivencia con menor morbilidad que la que ocurría antaño.³

1.1.2. *Etiología y características de la prematuridad.*

La etiología del parto prematuro (PP) es múltiple y en muchas ocasiones incluso desconocida^{4,5}; en ella se han implicado factores maternos, fetales, placentarios, uterinos, yatrogénicos y socio-económicos de distinto origen (genéticos, infecciosos, nutricionales, psicológicos, medioambientales) abarcando una interacción compleja entre los mismos, poco clara y que varían en función de la edad gestacional. La tabla 1 recoge algunos de los factores de riesgo asociados a la prematuridad.⁵

| | |
|----------------|--|
| Maternos | Raza negra > blanca |
| | Enfermedades generales: diabetes mellitus, hipertensión arterial, estrés físico o psíquico |
| | Intervalo intergenésico corto |
| | Edad <18 y > 35 años |
| | Bajo IMC |
| | Infecciones locales o sistémicas: ITU, corioamnionitis, vaginosis |
| Fetales | Gestación múltiple |
| | Malformaciones congénitas |
| | Síndromes: Distrofia miotónica, Ehlers-Danlos, Smith-Lemli-Opitz |
| | Neurofibromatosis |
| Uterino | Miomas / insuficiencia cervical |
| | Malformaciones uterinas |
| Placentario | Insuficiencia placentaria |
| | Desprendimiento placenta |
| Socioeconómico | Drogadicción |
| | Consumo alcohol |
| | Tabaco |
| | Malnutrición |
| | Bajo nivel educativo |
| Yatrogénico | Inducción precoz |
| | Cesárea electiva |

Tabla 1 Factores de riesgo asociados a prematuridad.

El recién nacido prematuro nace en una etapa crítica para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso fetal, además presenta una serie de rasgos característicos que lo convierten en un ser excepcionalmente vulnerable.⁶

Entre los rasgos característicos de estos RN cabe destacar:

La piel sumamente inmadura, con un escaso desarrollo de las barreras epiteliales, hace que estos niños sean especialmente susceptibles a padecer hipotermia. Esta hipotermia además, se ha comprobado que puede repercutir en la morbilidad e incluso mortalidad. Las razones que explican esta extrema sensibilidad a la hipotermia son múltiples: una mayor permeabilidad de la piel que provoca una mayor pérdida de agua transepidérmica; unos depósitos de grasa parda (la más importante para la producción de calor) escasos y poco desarrollados; una mayor superficie corporal en relación al peso; una menor cantidad de grasa subcutánea (la que permite el aislamiento térmico); unos depósitos energéticos escasos y una incapacidad para ingerir suficientes calorías y nutrientes que permitan una adecuada termogénesis.⁷ En cuanto a los depósitos energéticos, también son escasos. Intraútero, la placenta proporciona al feto toda la energía que necesita para su desarrollo, a través del transporte de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres entre otros. La mayor acumulación de glucógeno ocurre durante el tercer trimestre. Una vez transcurrido el nacimiento, y tras el pinzamiento del cordón umbilical, las reservas de glucosa del neonato descienden rápidamente y, recordemos que ésta es el principal sustrato para el adecuado funcionamiento del cerebro del RN. Existe además una limitada capacidad para producir y almacenar glucógeno, lo que hace que estos niños posean un riesgo de padecer hipoglucemia muy alto. También es necesario establecer de forma precoz un adecuado aporte de proteínas con el fin de frenar el catabolismo.⁸⁻¹¹

Desde el punto de vista respiratorio, la ventilación y oxigenación se pueden ver afectadas. No sólo por el déficit de surfactante que limitaría la expansión pulmonar y por tanto, el intercambio gaseoso, sino también por el escaso desarrollo de la musculatura respiratoria, que dificultan aún más dicha ventilación.

La inmadurez de otros sistemas, como el inmune, o la fragilidad capilar de los vasos cerebrales hacen a estos niños más susceptibles de sufrir infecciones o hemorragias intracraneales.¹²

1.1.3. Prevalencia

La prevalencia de R.N. prematuros en 2006 en Estados Unidos fue del 12,8%; y del 5-9% en Europa y países desarrollados. Esta tasa ha sufrido un incremento del 20% desde 1990.

Según la Organización Mundial de la Salud³ (OMS), en su informe BORN TOO SOON, más de uno de cada 10 RN nacidos en el año 2010 fueron prematuros, estimándose más de 15 millones de parto prematuros.¹³ La prematuridad constituye actualmente la segunda causa de muerte infantil antes de los 5 años de edad y, la causa más importante de muerte durante el primer mes de vida.¹⁴

En España, su incidencia se sitúa en torno al 7,4 % de los nacimientos y ha venido aumentando en los últimos veinte años, especialmente en las edades cercanas al término.

Datos de Instituto Nacional de Estadística (INE) retrataron el incremento en el número de nacimientos pre término, pasando de un 7'11 % en el año de 1996 hasta 7,61 % en el año 2013 a nivel nacional, sin embargo en Andalucía se observa una disminución de los mismos pasando en el mismo periodo de un 8,67 % de nacimientos pre términos hasta un 7'95 % lo que supone una convergencia con la incidencia en el resto de España. (Tabla 2).¹⁵

Especialmente llamativo es el hecho de que los nacimientos con un peso inferior a 1.500 gr. han aumentado significativamente hasta casi duplicarse. Estos datos corroboran con los obtenidos por el grupo de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) que realiza el seguimiento de los RN con peso inferior a 1.500 g (SEN 1500) y objetiva un discreto incremento en los últimos años, desde 2325 niños en 2002 hasta los 2628 nacidos en el 2013.¹⁶

| | 1996 | 2013 | Tendencia |
|----------------------|--------|--------|-----------|
| España | | | |
| Menos de 28 semanas | 0,20% | 0,26% | ▲ |
| De 28 a 31 semanas | 0,56% | 0,75% | ▲ |
| De 32 a 36 semanas | 6,35% | 6,60% | ▲ |
| De 37 a 41 semanas | 87,72% | 90,40% | ▲ |
| De 42 y más semanas | 5,17% | 1,98% | ▼ |
| Andalucía | | | |
| Menos de 28 semanas | 0,20% | 0,23% | ▲ |
| De 28 a 31 semanas | 0,55% | 0,84% | ▲ |
| De 32 a 36 semanas | 7,93% | 6,88% | ▲ |
| De 37 a 41 semanas | 87,42% | 89,46% | ▲ |
| De 42 y más semanas | 3,91% | 2,58% | ▼ |
| España | | | |
| | 1996 | 2013 | |
| Menos de 1.000 grs | 0,17% | 0,25% | ▲ |
| De 1.000 a 1.499 grs | 0,42% | 0,68% | ▲ |
| De 1.500 a 1.999 grs | 0,98% | 1,53% | ▲ |
| De 2.000 a 2.499 grs | 4,52% | 5,66% | ▲ |
| De 2.500 a 2.999 grs | 20,40% | 21,02% | ▲ |
| De 3.000 a 3.499 grs | 42,88% | 41,16% | ▼ |
| De 3.500 a 3.999 grs | 24,92% | 24,03% | ▼ |
| De 4.000 y más grs | 5,72% | 5,68% | ▼ |
| Andalucía | | | |
| Menos de 1.000 grs | 0,14% | 0,23% | ▲ |
| De 1.000 a 1.499 grs | 0,37% | 0,69% | ▲ |
| De 1.500 a 1.999 grs | 0,92% | 1,55% | ▲ |
| De 2.000 a 2.499 grs | 3,99% | 5,54% | ▲ |
| De 2.500 a 2.999 grs | 18,43% | 20,27% | ▲ |
| De 3.000 a 3.499 grs | 41,69% | 41,04% | ▼ |
| De 3.500 a 3.999 grs | 27,23% | 24,73% | ▲ |
| De 4.000 y más grs | 7,22% | 5,97% | ▼ |

Tabla 2 Estadística nacimientos 1996-1993 Instituto Nacional de Estadística.

Pese a los continuos esfuerzos de la comunidad científica para prevenir la prematuridad poco se ha conseguido. Salvo Francia y Finlandia, ningún otro país ha logrado frenar sus tasas de prematuridad y de esto, ha transcurrido más de dos décadas.^{17,18}

1.1.4. Morbilidad y Mortalidad Neonatal

En los últimos veinte años, los avances tecnológicos en los cuidados prenatales así como en el diagnóstico, asistencia y tratamiento de los recién nacidos prematuros han contribuido en la mayor supervivencia de niños cada vez más prematuros y en la reducción de la mortalidad neonatal. Esta relación entre supervivencia y mortalidad se ha visto acompañado de un aumento de la morbilidad, que afecta sobre todo a aquellos RN de menor edad gestacional y/ o con un peso al nacimiento menor de 1000 gramos.¹⁹

Cada vez son más los estudios que nos arrojan resultados en este sentido. A nivel internacional hay series publicadas que muestran una supervivencia al alta hospitalaria de recién nacidos (RN) pretérmino nacidos a las 22 semanas de gestación (SEG), que varía entre el 0 y el 31%.²⁰⁻²³

La red neonatal Vermont Oxford Network (VON) muestra que solo el 25% de los niños nacidos antes de las 23 semanas de gestación sobrevive y que esta cifra aumenta hasta el 50 y el 75% cuando nos situamos en las 24 y 25 semanas de gestación. Entre los niños nacidos antes de las 25 semanas de gestación, se estima además que aproximadamente el 50% durante la infancia, podría presentar secuelas cognitivas, visuales, auditivas o incluso parálisis cerebral. Igualmente, son conocidos los resultados a medio-corto plazo como ha quedado patente en muchos estudios.²⁵ Menos habituales son los que contemplan las posibles secuelas a largo plazo. Surge un interés creciente en conocer “la patología de la supervivencia no sólo en la infancia sino también en la adolescencia y vida adulta.”²⁶

Desde el punto de vista nacional, pocos son los datos de los que disponemos, Solís Sánchez²⁷ en una revisión que incluía prematuros asturianos, señala una supervivencia del 0% para los niños nacidos a las 22 y 23 semanas que aumenta hasta el 17% a las 24 semanas de gestación. Por otro lado, García-Muñoz Rodrigo y colaboradores en su estudio multicéntrico, que incluía 3.236 recién nacidos prematuros menores de 26 semanas de gestación, procedentes de los centros colaboradores de la red SEN1500, nos muestra una supervivencia del 12,5% y 13,1% para los niños nacidos a las 22 y 23 semanas y, de hasta el 36,9% para aquellos nacidos a las 24 semanas de gestación. La supervivencia sin hemorragia intracraneal grave (HIC), displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrotizante (ECN) o retinopatía de la prematuridad (ROP) fue del 1,5, 9,5, 19,0 y 29,9% a las 23, 24, 25 y 26 semanas, respectivamente.^{27,28}

Así surge un cambio en la comunidad científica. Los trabajos que se publican en la actualidad ponen todo su énfasis y esfuerzos no sólo en comunicar mejores resultados en cuanto a supervivencia sino también en intentar disminuir las consecuencias que la prematuridad pudiera conllevar sobre el desarrollo global del niño y, sobre lo que es más importante, su calidad de vida. El objetivo final será por tanto, proporcionar una asistencia de calidad en la que los detalles resultará primordiales; en la búsqueda de estrategias terapéuticas que nos permitan minimizar al máximo los déficits de estos niños en todos los niveles físicos, emocionales y sociales.^{12,29}

1.2. Enterocolitis Necrosante

1.2.1. Definición y Epidemiología

La enterocolitis necrosante neonatal es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal. Es una enfermedad aguda y potencialmente mortal caracterizada por inflamación y necrosis en el tracto gastrointestinal. La incidencia de ECN en la población general es aproximadamente de uno por cada 1000 nacidos vivos, aumentando hasta cifras de entre el 7% y 12% cuando a RNPT se refiere. Se le estima una mortalidad global del 15-30%.

Pese a las continuas mejoras en el tratamiento conservador y manejo de estos pacientes, hasta en un 20-40% van a necesitar tratamiento quirúrgico, pudiendo aumentar las cifras de morbi-mortalidad en este grupo hasta un 20-50%.

Aproximadamente un 25% de los supervivientes sufren comorbilidades graves incluyendo el síndrome de intestino corto y alteraciones en el neurodesarrollo. Por tanto, la ECN continúa siendo una de las situaciones más difíciles que afectan al niño prematuro.³⁰

En el Hospital Materno Infantil Regional Universitario de Málaga, se asistió en los años 2009 y 2010 a un aumento en los casos de ECN, alcanzando en el año 2011 una incidencia de un 8,12% y una tasa de letalidad de un 16.9%.

Como hemos expuesto, se trata de una inflamación severa del intestino delgado caracterizada en su forma de presentación por intolerancia digestiva, distensión abdominal, deposiciones sanguinolentas y neumatosis intestinal. En estadios avanzados suele asociar también un cuadro de infección sistémica, trombocitopenia y neumoperitoneo. Los datos histológicos revelan distintos grados de afectación del epitelio, con edema en la porción submucosa, infiltración de neutrófilos y destrucción vellositaria. El tratamiento inicial consiste en medidas de soporte, reposo intestinal, nutrición parenteral, antibioterapia y corrección de las alteraciones hematológicas y/o electrolíticas que pudieran estar presentes. En pacientes que pese a estas medidas, la enfermedad progresa con necrosis de pared intestinal y perforación es necesaria la intervención quirúrgica urgente debido al rápido deterioro que esto supone. La ECN debe ser diagnosticada y tratada de una forma precoz para evitar las consecuencias devastadoras que puedan acontecer.

Aunque continuamos sin conocer bien parte de los mecanismos que la producen, se acepta una etiología multifactorial en un paciente predisuesto.³¹

1.2.2. Etiopatogenia. Factores de Riesgo

a) Prematuridad

Múltiples funciones del intestino se ven comprometidas por la prematuridad y la inmadurez del intestino:

El intestino neonatal es inherentemente frágil con una mayor permeabilidad y un sistema inmune inmaduro, que lo hace especialmente vulnerable a las amenazas ambientales o a factores intrínsecos como la isquemia o la hipoxia. Existe una inmadurez de los sistemas defensivos sistémicos y de la mucosa intestinal, entre otros la inmunoglobulina A (IgA) secretora y la barrera de mucina. Además la inmadurez del tracto gastrointestinal con función luminal limitada, conlleva una absorción parcial de carbohidratos y grasas e hipomotilidad. Como resultado, el intestino inmaduro es susceptible a la colonización bacteriana por patógenos oportunistas, que a menudo continúan a la alimentación enteral.

i) Factores de crecimiento:

Numerosos factores de crecimiento actúan sobre el intestino en desarrollo con el fin de mejorar la función protectora de la barrera intestinal.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un factor trófico del desarrollo intestinal imprescindible para la proliferación de las células epiteliales. Sus concentraciones aumentan en el líquido amniótico a medida que la gestación avanza. Inicialmente tras el nacimiento, es excretado a través del calostro y la leche materna, hasta que las glándulas salivares del niño están suficientemente desarrolladas para hacerse cargo de su producción.³²

Además de su papel en el desarrollo intestinal, modelos de experimentación han demostrado su función en la regeneración de la mucosa dañada, a través del aumento de la expresión de su receptor.³³

“Heparin-binding epidermal-like growth factor” (HB-EGF) es un miembro de la familia de los factores de crecimiento epidérmico que se caracteriza por su unión a la heparina. Se encuentra de forma habitual en el líquido amniótico y en la leche materna y, su expresión se encuentra elevada en casos de daño tisular o hipoxia y como respuesta al estrés.³⁴

Estudios en segmentos de intestino resecados de pacientes con ECN, demuestran una mayor expresión del receptor de HB-EGF en los márgenes del tejido sano en comparación en el tejido necrótico, sugiriendo que el aumento relativo contribuye a la reparación. Ésta se llevaría a cabo a través de su actuación sobre el EGF.³⁵

Se han identificado otros muchos factores, que todavía continúan en estudio: hormona del crecimiento (GH), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento insulina-like (IGF-1), eritropoyetina etc...

ii) *Microcirculación:*

En el intestino del neonato, el flujo sanguíneo a través de la frágil microcirculación depende en parte de las resistencias vasculares. A nivel extrínseco se encuentra regulado por el sistema nervioso autónomo y los reflejos cardiovasculares y, a nivel intrínseco por mediadores locales del intestino y su vasculatura.

Los recién nacidos tienen disminuidas las resistencias vasculares a nivel intestinal, permitiendo de esta forma un aumento relativo del flujo sanguíneo. Dos factores se encuentran implicados en este delicado equilibrio: la endotelina 1 (ET-1) con función vasoconstrictoria y, el óxido nítrico (NO) como vasodilatador.³⁶

La lesión de la mucosa intestinal mediada por la isquemia, representa un papel fundamental en la patogenia de la ECN. En modelos en experimentación con ratas con ECN, segmentos de íleon afecto, mostraron una disminución de la perfusión sanguínea en relación con un aumento de los receptores de la ET-1. Esta hipoperfusión se exacerbó cuando se aplicó de forma tópica más ET-1. Estos hallazgos fueron corroborados en segmentos de intestino humano con ECN que mostraron una mayor expresión de la ET-1, que además se correlacionaba con un mayor grado de afectación intestinal.³⁷⁻³⁹

El NO es un radical libre que modula muchos procesos fisiológicos, incluyendo el tono vascular, la homeostasis de los tejidos, neurotransmisión, agregación plaquetaria, la integridad de la mucosa, lesión por reperfusión, y la inflamación entre otros. Existen tres isoformas distintas de NO y todas se encuentran presentes en el intestino.

El NO juega un papel paradójico en la homeostasis del tejido celular intestinal. Por una parte y producido constitutivamente, ayuda a mantener la mucosa, favorece el flujo de sangre e inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión de los leucocitos. También juega un papel importante en la protección frente a agentes patógenos debido a sus propiedades antimicrobianas. Sin embargo niveles elevados de NO derivados de procesos inflamatorios pueden ser tóxicos, y ejercer efectos citopáticos sobre la barrera epitelial del intestino.⁴⁰

b) *Alimentación Enteral*

Las estrategias relacionadas con la alimentación y las intervenciones nutricionales juegan un papel primordial en la modulación de las funciones del intestino. La alimentación con lactancia materna ha demostrado prevenir la ECN, mientras que la alimentación con fórmulas adaptadas parece que asocia un mayor riesgo (razón de riesgo de 2,77 con un intervalo de confianza del 95% (IC) 1,40 a 5,46)⁴¹

Los beneficios de la leche materna pueden ser atribuidos a nutrientes que ejercen un papel inmunomodulador mejorando la función barrera, impidiendo la colonización bacteriana del tracto digestivo por patógenos tales como coliformes, desplazando en su lugar, esta flora hacia cepas con potencial efecto protector como las bifidobacterias.

La leche materna también confiere protección a través de Ig A secretora, proteínas antimicrobianas tales como CD14, citoquinas, factor de crecimiento epidérmico, y ácidos grasos, entre otros.

Varios estudios han examinado la eficacia del retraso de la alimentación enteral en la reducción de la incidencia de ECN. Sin embargo, ninguno de estos estudios o metaanálisis han mostrado ningún beneficio.⁴²

c) Colonización bacteriana del tracto gastrointestinal

El intestino humano es el órgano inmunológico más grande del cuerpo, constituyendo una importante interfaz con una doble función. Por una parte protegernos contra antígenos perjudiciales como toxinas y gérmenes patógenos procedentes del medio ambiente exterior y, por otro lado debe tolerar la proliferación y desarrollo de flora bacteriana comensal y beneficiosa para las funciones del intestino. Es fundamental mantener el equilibrio entre flora comensal y patógena, ya que un desarrollo o proliferación de estas últimas podría desencadenar los mecanismos inflamatorios y causar lesiones que potencialmente podrían llevar al desarrollo de ECN.

Se conoce cómo la colonización por bacterias comensales mejora la maduración y función barrera de la mucosa intestinal mediante la modulación del sistema inmune; además interviene en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y favorece la absorción de nutrientes.⁴

El intestino fetal en condiciones fisiológicas comienza rápidamente a adquirir microbiota comensal después del nacimiento, y este proceso puede, potencialmente, incluso ocurrir en el útero, como así lo sugieren recientes estudios que han encontrado una correlación entre la microbiota hallada en el meconio con la del líquido amniótico, cuestionando de esta manera la “esterilidad” del mismo.⁴⁴

La composición inicial de la microbiota de los RN procede de la flora materna colónica y vaginal y, son adquiridos durante el nacimiento a través de su paso por el canal del parto. Esta microbiota incluye *Enterobacteriae*, *Enterococci*, and *Staphylococci*.⁴⁵ Las últimas investigaciones apuntan que también podría existir transferencia placentaria de microorganismos que influyesen en el posterior desarrollo de la flora intestinal.⁴⁶

La adquisición de esta flora bacteriana parece ser un proceso ordenado en el que los distintos tipos de bacterias se irían incorporando sucesivamente. Las primeras bacterias en colonizar el tracto gastrointestinal son especies de enterobacteria y clostridium.⁴⁷ Posteriormente, esta flora se verá modificada por el inicio de la alimentación, particularmente por la leche materna que aportará organismos prebióticos que promoverán el desarrollo de la flora comensal. Así los recién nacidos a término, que nacen por vía vaginal y, que son exclusivamente alimentados con lactancia materna desarrollarán una microbiota favorable con mayores cantidades de especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y, menores de *Clostridium difficile* y *Escherichia coli* en comparación con los nacidos por cesárea o alimentados con fórmula adaptada.⁴⁸

En RN prematuro de forma fisiológica, esta colonización beneficiosa se encuentra retrasada. Además, son muchos los factores que pueden intervenir, alterando la proliferación y desarrollo de esta flora comensal.

La antibioterapia prolongada puede eliminar las bacterias comensales, favoreciendo el crecimiento de las bacterias patógenas que colonizan de manera habitual el ambiente hospitalario y, aumentando por tanto el riesgo de desarrollar una ECN.⁴⁹

Ha sido objetivado que los recién nacidos que reciben antibióticos de forma precoz tras el nacimiento poseen menos cantidades de bifidobacterias. Asimismo diferentes estudios muestran que el tratamiento antibiótico empírico prolongado aumenta el riesgo de ECN y de sepsis nosocomial.⁵⁰

La administración de fármacos antiácidos como la ranitidina, también ha sido relacionada con mayor riesgo de ECN. En las heces de los pacientes tratados con ranitidina se encuentra una menor diversidad de flora comensal con menos especies lactobacillus y mayor proporción de especies de enterobacterias.⁵¹

Finalmente, los partos por cesárea, en los que no existe la oportunidad de adquirir la flora materna a su paso por el canal del parto, podrían conducir a también a una menor presencia de bacterias comensales.

d) *Cascada Inflamatoria*

Múltiples mediadores pro-inflamatorios se han asociado con ECN. El factor activador de las plaquetas (PAF) y la interleukina 8 (IL8), el factor de necrosis tumoral (TNF) son algunos ejemplos de ellos.

El factor activador de las plaquetas (PAF) es un fosfolípido que actúa como uno de los más potentes mediadores inflamatorios. Su activación pone en marcha una serie de mecanismos que conducen a la apoptosis, destrucción de las células epiteliales, aumento de la permeabilidad de la mucosa, agregación plaquetaria y vasoconstricción. La fosfolipasa A2 es la encargada de limitar la velocidad de síntesis del PAF; su degradación es mediada por la PAF acetilhidrolasa (PAF-AH) cuyas concentraciones son bajas al nacimiento y van aumentando progresivamente a partir de las seis semanas de vida, hasta alcanzar sus concentraciones máximas en la vida adulta. La PAF-AH se encuentra de manera exógena en la leche materna, que actuaría como fuente para compensar su relativa ausencia en las primeras semanas de vida.⁵²

Investigaciones en humanos afectados de ECN, han revelado niveles elevados de PAF y disminuidos de PAF-AH en comparación con los controles. También se han encontrado aumento de las concentraciones de PAF en heces de pacientes con ECN.³⁰

e) *Otros factores implicados*

Se han implicado algunos fármacos como la indometacina, vitamina E o teofilina a través de efectos vasoconstrictores o inmunitarios. Los inhibidores de la secreción gástrica pueden contribuir a una menor degradación de los alimentos o a la destrucción de la flora no patógena protectora y también se han relacionado con un incremento de ECN.

Algunas situaciones clínicas como la asfixia perinatal, persistencia del ductus arterioso, canalización de arteria umbilical, policitemia... aunque no se ha podido demostrar su implicación.

Aunque no existe una predisposición genética clara, recientes investigaciones han sugerido el papel de ciertos polimorfismos como el gen de la carbamilfosfato sintetasa, enzima limitante de la producción de arginina y mutaciones que afectan al factor de transcripción NFkB1 se han relacionado con un mayor riesgo de enterocolitis necrosante.⁵³

1.2.3. Clasificación y Diagnóstico

La ECN se puede presentar con signos y síntomas digestivos y sistémicos. El hallazgo más precoz suele ser un cambio en la tolerancia digestiva en un niño de una a tres semanas de vida que previamente se encontraba bien. Inicialmente suelen aparecer signos de retraso en el vaciamiento gástrico con residuos biliosos. Los síntomas sistémicos a menudo son muy inespecíficos requiriendo por tanto un alto grado de alerta para su diagnóstico. Pueden aparecer apneas, alteración del patrón respiratorio, distermia, inestabilidad hemodinámica con bradicardias, hasta hipotensión, letargia o *shock* séptico y coagulación vascular diseminada.

Desde el punto de vista digestivo se acompaña de distensión abdominal, restos gástricos, abdomen doloroso, vómitos, diarrea o hematoquecia.

En 1978, Bell y cols. elaboraron un sistema clínico de estadiaje y, Walsh y Kliegman⁵⁴ lo modificaron en 1988 para conseguir una clasificación que tuviese valor terapéutico en base a las manifestaciones clínicas.

| Estadio | Clasificación | S. Sistémicos | S. Intestinales | S. Radiológicos |
|---------|---|--|--|---|
| IA | Sospecha ECN | Termolabilidad, apnea, bradicardia, letargia. | Aumento de restos gástricos, distensión abdominal, sangre oculta en heces | Normal o discreta dilatación de asas, íleo leve |
| IB | Sospecha ECN | Idem IA | Idem IA + heces con sangre | Idem IA |
| IIA | Demostrada Afectación leve | Idem IA | ídem I + ausencia de ruidos intestinales con/ sin abdomen tenso y doloroso. | Dilatación de asas, íleo, neumatosis intestinal |
| IIB | Demostrada Afectación moderada | Ídem I + acidosis y trombocitopenia leves | ídem IIA + clara tensión abdominal, con/sin celulitis abdominal o masa en cuadrante derecho inferior | ídem IIA + gas en vena porta, con/sin ascitis |
| IIIA | Avanzada, grave. No perforación visceral | Idem IIB + hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis mixta, CID, neutropenia | =IIB + signos de peritonitis generalizada | ídem IIB + ascitis franca |
| IIIB | Avanzada, grave, con perforación visceral | Idem IIIA | Idem IIIA | Idem IIB + neumoperitoneo |

Tabla 3 Clasificación por estadios de ECN (Bell modificada por Walsh y Kliegman)

Ante la sospecha de ECN deberán realizarse pruebas de laboratorio y de imagen.

En cuanto a las pruebas de laboratorio se recomienda realizar un hemograma, si bien es cierto que no existen datos específicos respecto al recuento leucocitario, se sabe que la leucopenia se asocia a peor pronóstico. De la misma manera, la existencia de trombopenia se relaciona con necrosis intestinal y empeoramiento clínico, además del consiguiente riesgo de sangrado. La recuperación en las cifras de plaquetas, es un signo de mejoría clínica.

Los análisis bioquímicos de sangre suelen mostrar hiponatremia y acidosis metabólica, ambas relacionadas con la necrosis intestinal.

Ante la posibilidad de sepsis, se recomienda la toma de cultivos. En caso de sospechar *Clostridium difficile*, se debe determinar la toxina.

En heces se puede investigar la presencia de sangre oculta, cuerpos reductores, alfa 1- antitripsina si bien su positividad no es específica de la ECN.

Desde el punto de vista radiológico se recomienda la realización de radiografía simple de abdomen que resulta fundamental no sólo para el diagnóstico sino también para el seguimiento posterior. En los últimos tiempos está cobrando importancia la realización de ecografía abdominal que realizada en manos expertas, puede detectar los mismos signos que la radiografía convencional además de disminuir la radiación del paciente. La ecografía además nos ofrece la oportunidad de valorar el intestino de manera dinámica y, detectar la presencia de líquido libre incluso en mínimas cantidades. Muchos estudios hacen hincapié en la mayor precisión de la ecografía doppler para revelar cambios en la pared del intestino, en la perfusión, en la ecogenicidad e incluso para descartar la presencia de gas portal u objetivar perforaciones incubiertas.⁵⁵ Sin embargo no todos los centros disponen de ecografía y, tampoco es habitual que esté disponible para el seguimiento diario.

a) *Tratamiento*

i) *Tratamiento médico:*

Debe ser iniciado lo antes posible, con una monitorización y vigilancia estrecha especialmente durante las primeras horas, ya que su evolución puede ser fatal y devastadora.³¹

- Medidas de soporte específicas:
 - Reposo digestivo mediante dieta absoluta y nutrición parenteral que garantice un aporte calórico adecuado.
 - Descompresión intestinal mediante sonda naso u orogástrica abierta a bolsa o con aspiración suave e intermitente.
 - Fluidoterapia con balance hídrico estricto y valorando la reposición de líquidos considerando pérdidas a un tercer espacio.
 - Correcciones de electrolitos como hiponatremia y acidosis metabólica.
 - Antibioterapia intravenosa de amplio espectro con cobertura para gérmenes Gram positivos, negativos y anaerobios en caso de ECN en estadio III. Deben mantenerse entre 10 y 14 días.

- Medidas de soporte cardiovascular / hemodinámico.

Se debe asegurar una perfusión y transporte de oxígeno adecuados, con un aporte suficiente de líquidos y manteniendo el nivel de hematocrito $> 35\%$. Puede ser necesario el uso de agentes inotrópicos. La dopamina a dosis bajas puede ser de ayuda para mejorar la perfusión sistémica y aumentar el flujo mesentérico.

- Medidas de soporte respiratorio: asistencia respiratoria temprana ante la aparición de episodios de apneas o patrón respiratorio acidótico.
- Medidas de soporte hematológico con concentrado de hematíes, plasma o plaquetas.
- Agentes inmunomoduladores. Investigaciones recientes señalan que fármacos con acción inmunomoduladora del tipo de la pentofixilina, administrados de forma conjunta con los antibióticos, podrían ayudar a restablecer el equilibrio entre las respuestas pro y anti-inflamatoria, influyendo en el resultado clínico final de la sepsis y ECN. Sin embargo una revisión de la Cochrane recientemente publicada, concluye que aunque la pentofixilina no mostró efectos adversos graves, los resultados que sugieren una disminución de la mortalidad y estancia hospitalaria, en pacientes con sepsis y ECN, son de baja calidad, por lo que no es posible su recomendación sistemática.⁵⁶

ii) *Tratamiento quirúrgico*

Debe reservarse para aquellos casos en los que la enfermedad progresa con necrosis de la pared intestinal y perforación. El momento óptimo para llevarla a cabo sería idealmente aquel en el que existe gangrena intestinal pero todavía no hay perforación ni peritonitis secundaria.

La decisión es clara en aquellos en que se detecta la presencia de neumoperitoneo. Sin embargo, está demostrado que la necrosis y/o perforación ocurren en ocasiones sin evidencia radiológica de aire libre por lo que las indicaciones quirúrgicas deben ser valoradas y ampliadas

La perforación intestinal suele ocurrir entre unas pocas horas y hasta 8 días después del inicio del cuadro. Dos terceras partes suceden entre las 30 y 48 horas. El objeto de la cirugía es reseca solamente las partes más dañadas con el objeto de preservar la mayor longitud intestinal posible.

- Indicaciones de cirugía
 - Criterios radiológicos: la presencia de neumoperitoneo demostrada por radiología o bien por ecografía es la única indicación absoluta de cirugía. La neumatosis intestinal es un signo patognomónico de ECN y se relaciona con la extensión de la misma. La presencia de gas portal, especialmente en RN prematuros con peso inferior a 1000 gramos se ha relacionado con una mayor mortalidad
 - Criterios clínicos, empeoramiento progresivo con datos de peritonitis como edema y eritema de pared, masa abdominal, trombopenia y acidosis persistentes.

- Técnicas

En el caso de zonas de necrosis o perforación más o menos localizadas el método más seguro consiste en la resección del intestino afectado y derivación proximal con fístula mucosa o cabos separados.

En caso de perforaciones múltiples o zonas de necrosis extensas o parcheadas, la resección se restringe a las zonas de necrosis definidas. El intestino de viabilidad dudosa se conserva, cerrando los cabos y realizando una nueva laparotomía en 48-72 horas “second look”, en la que anastomosar los segmentos viables y dejar una ostomía en caso necesario.³¹

Los drenajes peritoneales se reservan para pacientes muy inestables o con peso inferior a 1000 gramos como alternativa temporal, en espera de una mejoría clínica que permita una actitud más agresiva. En ocasiones puede suponer el tratamiento definitivo Algunos estudios demuestran su no inferioridad frente a la cirugía abierta en cuanto a tiempo de ingreso, supervivencia o necesidad de nutrición parenteral aunque es muy frecuente que tras la colocación de drenaje deba recurrirse finalmente a la cirugía. Rao y colaboradores en una revisión de la Cochrane realizada en 2011 relacionan los drenajes peritoneales con una mortalidad de hasta un 50% y desarrollo neurológico desfavorable, siendo fundamental identificar correctamente al subgrupo de pacientes que podrían verse beneficiados de esta técnica como estabilización previa a la cirugía.⁵⁷

iii) *Prevención*

- Lactancia materna

Es el factor que de forma individual ha demostrado ser más efectivo. Ejerce su mecanismo protector a través de los elementos inmunoprotectores que contiene, destacando entre otros la IgA, el factor de crecimiento epidérmico, la enzima PAF-A (todos ellos implicados en la activación de la cascada inflamatoria, como se ha mencionado previamente) probióticos y prebióticos. La lactancia materna (LM) también se ha visto que favorece la peristálsis intestinal

- Nutrición enteral

El papel beneficioso de la alimentación enteral trófica ya ha sido comentado. En estudios en animales, la ausencia de nutrientes en el tracto gastrointestinal fruto del ayuno prolongado, asocia una disminución del crecimiento intestinal, atrofia de la mucosa, retraso en la maduración de las enzimas intestinales, alteración en la perfusión, disminución en la permeabilidad intestinal y, por tanto, mayor riesgo de traslocación bacteriana. Estos mismos estudios demuestran cómo la alimentación enteral temprana produce un aumento de la masa de la mucosa intestinal hasta 2 y 3 veces superior. Este efecto trófico sería mediado por diversos factores de crecimiento como el insulínico, el epidérmico y otros péptidos, todos ellos presentes en la leche humana. Podemos concluir entonces que la alimentación enteral temprana previene la atrofia intestinal, parece estimular la maduración del sistema gastrointestinal y podría mejorar la tolerancia a la alimentación, especialmente cuando el calostro y la leche humana se utilizan.⁵⁸

Si bien estas ventajas podrían teóricamente reducir el riesgo de ECN, en la práctica clínica no se ha encontrado este efecto. Un metaanálisis sí que muestra que la alimentación trófica en RN hemodinámicamente estables, no incrementa el riesgo de ECN respecto al ayuno. Por el contrario, el avance rápido en los volúmenes de nutrición enteral sí que podría mostrar un aumento en las cifras de ECN.⁵⁹

El retrasar el inicio de la alimentación enteral más allá del quinto día no ha demostrado disminuir el riesgo.⁶⁰

Ninguna forma de administración de la leche, ya sea débito continuo o bolus, se ha relacionado con mayor incidencia de enterocolitis necrosante.⁶¹

- Inmunonutrientes

Estudios recientes hablan cada vez más del papel de los inmunonutrientes en la prevención de la ECN. A continuación presentaremos brevemente algunos de los que están mostrando resultados más relevantes.

- Calostro bovino: se está estudiando la posibilidad de su administración en hospitales donde no exista disponibilidad de leche humana donada. Estudios experimentales en animales, han demostrado su eficacia para disminuir la incidencia de ECN y mejorar la tolerancia digestiva y respuesta inmune, frente a la alimentación con fórmulas adaptadas. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico (ClinicalTrials.gov, NCT02054091) con el fin de evaluar su seguridad, cuando se administra en cantidades tróficas y, como inicio de la alimentación enteral⁶²
- Probióticos: Cada vez existe mayor evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad de su administración profiláctica para prevenir la aparición de ECN y reducir la mortalidad. Son muchas las unidades de tercer nivel que lo administran de manera rutinaria sin encontrar efectos adversos relacionados con su utilización^{63,64}
- Oligosacáridos y otros prebióticos de la leche humana: son polímeros de hidratos de carbono con una estructura similar a los receptores de algunos antígenos bacterianos, evitando la unión de bacterias a la mucosa del epitelio. También pueden desempeñar funciones inmunomoduladoras regulando la respuesta inflamatoria sistémica. Recientemente se está estudiando la posible función protectora frente a la ECN de la olifogructosa en animales. El estudio multicéntrico ProPre-Save no ha logrado demostrar que el uso de inulina reduzca la incidencia de ENC en RNMBP frente a placebo (12% vs. 18%; $p > 0.05$), aunque parece que mejora la tolerancia digestiva y reduce la mortalidad y la incidencia de sepsis⁶⁵
- Ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga. Su administración en modelos animales ha demostrado reducir la incidencia de ECN, a través del mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial, la reducción de la traslocación bacteriana y disminuyendo la síntesis y activación del PAF. Parece que también pueden intervenir a otros niveles de activación de la respuesta inflamatoria sistémica.⁶⁶

- Glutamina: Estudios en animales de experimentación han arrojado resultados prometedores acerca del papel de la glutamina añadida a la nutrición parenteral, en la prevención de la ECN. Sin embargo los ensayos clínicos y meta-análisis realizados en humanos no han conseguido obtener significación estadística. Un estudio reciente en RNMPN, mostró como la suplementación de la alimentación enteral con glutamina, durante los primeros días-semanas de vida, resultaba segura y eficaz para mejorar la tolerancia digestiva ($p=0.015$).⁶⁷
- Cisteína y N-acetilcisteína; trabajos realizados con modelos en rata y cerdos han mostrado su efecto protector sobre la mucosa intestinal a través de su efecto anti-inflamatorio y anti-oxidante.⁶⁸ Una revisión de la Cochrane sobre la administración en RNMBPN mostraba una discreta mejoría en el balance nitrogenado, insuficiente para justificar su utilización de forma rutinaria.⁶⁹

- o Citrulina y Arginina. Anteriormente se ha expuesto el papel del óxido nítrico en el desarrollo de la ECN, a través de sus funciones vasoregulatoras sobre el flujo sanguíneo del intestino. Esta sustancia de manera endógena se origina a través del metabolismo de la citrulina y arginina. Se han hallado niveles bajos de citrulina en pacientes prematuros con ECN⁷⁰ señalando de esta manera, su potencial efecto protector frente a la ECN. Sin embargo estudios recientes han objetivado que de forma habitual, estas concentraciones se encuentran disminuidas en las heces de los recién nacidos, no pudiendo demostrar su asociación con el desarrollo de ECN.⁷¹

La arginina es un aminoácido esencial sintetizado de forma exclusiva por las células epiteliales del intestino. Niveles disminuidos de arginina en el plasma de RN prematuros se han relacionado con una mayor incidencia de ECN.

La administración de arginina, a través de la nutrición parenteral en pacientes prematuros, ha demostrado una mejora de sus niveles plasmáticos así como una disminución en la incidencia de ECN (6.7% Vs 27.3%; $p < 0.01$). Sin embargo los resultados no fueron consistentes por la presencia de varios casos de ECN grado 1 en el grupo control. En otro ensayo clínico controlado a doble ciego en el que se administraban suplementos de arginina desde el tercer día de vida hasta el 28 tras el nacimiento, reducía el número de caso de ECN grado III frente a placebo.⁷² Un meta-análisis que incluía 425 RNMBP mostró una reducción de un 60% de los casos de ECN en todos sus estadios (RR 0.40, 95% CI 0.23 a 0.69, NNT = 5, $p = 0.001$) en el grupo de niños que recibieron arginina frente a placebo y, una reducción del 59% de los estadios II y III (RR 0.41, 95% CI 0.20 a 0.85, NNT=9 $p = 0.02$).⁷³

1.3. Nutrición

1.3.1. Nutrición del prematuro de muy bajo peso

De las definiciones previas expuestas en el primer apartado de este trabajo, aquellos de “muy bajo” o “extremado bajo peso” son fetos que han sido desplazados de su hábitat natural: el útero y desconectados de la placenta, en un momento crítico para su desarrollo, con el consiguiente riesgo de consecuencias a distintos niveles.

Así, el nacimiento en este instante acontecido, posibilita que una nutrición no adecuada o subóptima induzca cambios en los sistemas que se están formando condicionándolos de por vida. Esta idea de programación o metabolic programming “*The fetal or developmental origins/programming of disease*” propuesta originariamente por Barker y Hales⁷⁴, podría explicar la mayor frecuencia de algunas enfermedades del adulto en relación con la alimentación que recibieron durante estos periodos iniciales de la vida.

Son muchos los estudios que vinculan la prematuridad y una tasa de crecimiento acelerado en esta primera etapa postnatal, con un riesgo elevado de síndrome metabólico en la edad adulta, pero también, son muchos los que vinculan la prematuridad y un retraso del crecimiento, con un peor resultado cognitivo a largo plazo⁷⁵enfrentando al neonatólogo con uno de los grandes dilemas de su práctica diaria : “¿ nutrir o no nutrir?”

Sin embargo, parece que en la mayoría de los trabajos que relacionan la prematuridad con la enfermedad metabólica a largo plazo, los datos se basan en cohortes de recién nacidos casi a término (35-36 semanas de edad gestacional) más que a prematuros extremos o muy prematuros (menores de 27 o 32 semanas de gestación respectivamente). Además son pocos los trabajos que incluyen información respecto a la edad gestacional, dando a entender que dicha asociación podría estar más relacionada con el bajo peso al nacimiento secundario a un crecimiento fetal inadecuado, que con la duración de la gestación per se, resultando de esta manera, poco consistentes en sus hallazgos.⁷⁶

Parkison et al⁷⁷, en su revisión sistemática y meta-análisis para abordar la asociación entre el nacimiento prematuro y las características clave del síndrome metabólico, (incluyendo el índice de masa corporal, la relación cintura-cadera, porcentaje de masa grasa, presión arterial, índices cardiovasculares, glucemia, insulina, y lípidos plasmáticos en ayunas) no encuentran diferencias para la mayoría de las variables medidas. No obstante, sí objetivaron un aumento en plasma de lipoproteínas de baja densidad en adultos jóvenes nacidos prematuros, lo cual podría representar un mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Así mismo se detectó una relación entre el nacimiento prematuro y mayor presión arterial en la vida adulta especialmente en el sexo femenino.⁷⁸

De una forma similar Sipola-Leppänen y colaboradores⁷⁹ en un estudio publicado recientemente objetivan una mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes nacidos prematuros frente los nacidos a término.

Parece por tanto evidente que se desconoce el patrón óptimo de crecimiento postnatal y que es probable que éste, a su vez, difiera entre los distintos tipos de poblaciones e individuos. También que en los recién nacidos prematuros, el crecimiento más rápido después del parto mejora la función cognitiva a largo plazo, pero se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares posteriores. Resulta importante reseñar igualmente, que los hábitos dietéticos y el estilo de vida posterior durante la infancia y la adolescencia poseen también un gran impacto sobre la enfermedad metabólica, pudiendo llegar a ser de mayor magnitud que los efectos del crecimiento temprano y las exposiciones nutricionales.⁸⁰⁻⁸²

Se requieren nuevas investigaciones que avalen estas asociaciones, y que puedan dilucidar los mecanismos para el desarrollo de las mismas. Tampoco resulta sencillo esclarecer la contribución relativa de la prematuridad y/o el bajo peso al nacer (como resultado de la restricción del crecimiento intrauterino) por lo que se recomienda que en estos nuevos estudios se realicen incluyendo y clasificando por edad gestacional.

Como ya hemos venido destacando, el recién nacido prematuro nace en una etapa crítica para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso fetal, y además presenta una serie de rasgos característicos que lo convierten en un ser excepcionalmente vulnerable.

Intraútero, la placenta le proporciona toda la energía que necesita a través del transporte de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres entre otros. La mayor acumulación de glucógeno ocurre durante el tercer trimestre. Una vez acontecido el nacimiento y, tras el pinzamiento del cordón umbilical, las reservas de glucosa del neonato descienden rápidamente, existiendo además una limitada capacidad para producir y almacenar glucógeno, colocando a estos niños en una situación con alto riesgo de hipoglucemia. También es necesario establecer de forma precoz un adecuado aporte de proteínas con el fin de frenar el catabolismo.^{9,10}

En definitiva estos niños presentan unas reservas energéticas endógenas escasas para afrontar los requerimientos a los que serán sometidos en su vida postnatal.

La nutrición del recién nacido de muy bajo peso tendrá por tanto como objetivo promover un crecimiento similar al que ocurre intraútero sin imponer estrés sobre sus inmaduras funciones metabólicas y excretoras. Sin embargo en la práctica clínica esto es difícil de conseguir, debido a las dificultades que plantean los sistemas metabólico y digestivo aún inmaduros en estas etapas y a las diversas patologías intercurrentes que presentan.

El resultado es que en muchos casos ocurre un retraso en el crecimiento extrauterino que con frecuencia agrava un intrauterino previo. Hasta el momento ha sido imposible mantener el ritmo de intraútero, tal y como recomiendan diversas instituciones como la Academia Americana de Pediatría (AAP) una vez que el prematuro ha iniciado su vida extrauterina.⁸³

La tendencia actual es evitar en lo posible la restricción del crecimiento extrauterino mediante una nutrición parenteral agresiva y precoz (con nutrientes cercanos a los que recibiría el feto a través de la placenta) y una alimentación enteral lo más temprana posible. La American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition recomienda un aporte energético medio de 105 a 130 Kcal/Kg/día (en niños con nutrición parenteral estos aportes se pueden disminuir a 90-120 kcal/kg/día y, en niños con enfermedad grave y/o prolongada deberán aumentarse hasta unas 130-150 kcal/kg/día.⁸⁴

Para niños que se encuentran con alimentación enteral exclusiva, se recomienda aumentar estos aportes hasta 110-135 kcal/kg/día, en relación a la mayor velocidad de crecimiento y a las mayores pérdidas de energía que presentan.

a) *Nutrición Parenteral*

La malnutrición en los seres humanos durante etapas críticas del desarrollo puede desencadenar efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo neurológico al menos hasta la edad escolar y posiblemente también en la edad adulta. El recién nacido es un paciente en pleno crecimiento, con unas necesidades energéticas y nutricionales mayores que las del adulto y por tanto con alto riesgo de desnutrición.

La vía enteral a menudo suele ser insuficiente, especialmente en los pacientes de muy bajo peso o muy inmaduros y, con alto riesgo de patología digestiva.

La nutrición parenteral (NP) proporciona un medio relativamente seguro para garantizar la administración de nutrientes, siendo ampliamente utilizada en recién nacidos prematuros tras el nacimiento. NP también está indicada en niños en los que la tolerancia digestiva se ve comprometida tales como los que padecen una enterocolitis necrosante o presentan enfermedades congénitas o adquiridas que afecten al tracto digestivo. NP se asocia con varios beneficios a corto plazo, pero la evidencia clara de beneficio a largo plazo de ensayos clínicos controlados en estos pacientes es insuficiente. Así surgen continuos debates en torno a distintos aspectos de la NP como el momento del inicio, la composición más adecuada o la administración de una NP estandarizada VS individualizada.

Uthaya y colaboradores⁸⁵, en su revisión sistemática y meta-análisis acerca de la administración parenteral en RN prematuros, objetiva entre los distintos estudios evidencia suficiente para recomendar el inicio de la NP lo antes posible tras el nacimiento, preferiblemente en las primeras 24 horas de vida, resultando esta práctica segura y bien tolerada. Los requerimientos hídricos deben considerarse de forma separada de los nutricionales. No se recomienda la restricción de fluidos de manera rutinaria y en ausencia de indicaciones como insuficiencia renal o cardíaca, el volumen de líquidos a aportar debe ser el necesario para aportar una nutrición óptima.

Los requerimientos nutricionales de los RNPT, han sido calculados por Ziegler utilizando el “método factorial” que tiene en cuenta la composición corporal del feto, la tasa de crecimiento durante el embarazo, las pérdidas de agua y un adicional depósito energético en relación con el metabolismo también aumentado.⁸⁶ En las últimas décadas muchas son las guías de práctica clínica que han revisado las necesidades nutricionales de los prematuros con el fin de elaborar y actualizar las directrices más recientes de la nutrición parenteral.

i) *Aportes de proteínas:*

El aporte precoz de proteínas constituye la “piedra angular” de lo que hoy se conoce como nutrición parenteral agresiva y precoz. Se recomiendan aportes iniciales de al menos 2-3.5 g/kg/día de peso desde el inicio con el fin de impedir el catabolismo e inducir un balance nitrogenado positivo así como favorecer el depósito de proteínas, la ganancia ponderal, el crecimiento y el desarrollo neurológico.⁸⁶⁻⁸⁹ Se estima que entre las semanas 23 y 27 de gestación, la absorción de proteínas en el útero a través de la placenta es de 3.6 a 4.8 k/kg/día.⁹⁰ También aumenta la secreción de insulina endógena y la gluconeogénesis, mejorando así la tolerancia a la glucosa y la prevención de la hiperglucemia. Además se ha visto que estos aportes iniciales son por lo general bien tolerados sin generar acidosis ni hiperamoniemia significativas.

Se recomienda aumentar progresivamente estas cantidades hasta un máximo de 4 gr/kg/ día al final de la primera semana de vida.

Algunos autores sugieren que en recién nacidos de extremado bajo peso, por debajo de los 1000 gramos, incrementos hasta 4,5 gr/kg/día son bien tolerados.

Datos retrospectivos sugieren a través de aportes proteicos inferiores a las recomendaciones internacionales, que cada gramo / kg /día de aumento proteico en la primera semana de vida de RNMBP, se relaciona con una mejora en los resultados del Índice de Desarrollo Mental de hasta 8 puntos en una evaluación de Bayley II a los 18 meses⁹¹. Sin embargo, el número y la calidad de los estudios realizados hasta la fecha son insuficientes para proporcionar recomendaciones firmes.⁸⁵

ii) *Aportes de lípidos*

Los lípidos no sólo son fundamentales para proporcionar ácidos grasos esenciales como el omega 6 y 3, necesarios para el desarrollo del sistema nervioso central y de la retina, sino también suministran la energía alimentaria necesaria para el uso óptimo de los aminoácidos esenciales para la síntesis de proteínas. En muchas de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), los lípidos se introducen en el segundo o tercer día de la vida o en cantidades muy bajas (0,5-1g /kg/día) en relación con su posibles morbilidades añadidas. Sin embargo, estudios con metaanálisis sobre la introducción precoz de lípidos (antes del día 2) no han mostrado un mayor riesgo de morbilidad neonatal; ⁹² incluso existen publicaciones que les atribuyen mejores resultados neurológicos a largo plazo⁹³.

Actualmente se recomiendan aportes de lípidos de 1g/kg/ día en RNMBP desde el primer día, con aumentos progresivos de 0.5-1 g/kg/día hasta un máximo de 3-3.5 g/kg/día al final de la primera semana de vida. Incrementos de hasta 4 g/kg/día se pueden utilizar en recién nacidos con patologías crónicas y por tanto mayores requerimientos calóricos. Existe una preocupación general acerca de si las emulsiones lipídicas podrían aumentar el riesgo de infección nosocomial, concretamente aumentar la incidencia de sepsis por estafilococo coagulasa negativo, aunque esta cuestión todavía no ha sido resuelta, los beneficios nutricionales de la administración de lípidos superan estos posibles riesgos. En niños con sepsis grave, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, insuficiencia hepática o insuficiencia respiratoria el aclaramiento de lípidos podría estar disminuido, aumentando el riesgo de hipertriglicidemia; en estos casos se podrían limitar de forma temporal los aportes de lípidos a 0.5-1 g/kg/día. En ningún caso se recomienda suspenderlos ya que no sólo se evita el aporte excesivo de hidratos de carbono sino que también son fuente de ácidos grasos esenciales. Así se recomienda una estrecha monitorización de los niveles de triglicéridos en sangre así como el ajuste de la velocidad de infusión de los lípidos que no debe exceder los 0,13-0,17 g/kg/h. Existen distintos tipos de emulsiones lipídicas: basadas en aceite de soja; basadas en mezcla física de aceite de soja y coco, aceite de oliva y soja, aceite de soja, MCT y pescado. Respecto a éstas, no existe evidencia que justifique el uso rutinario de lípidos de tercera generación como los SMOF Lipid (mezcla basada en aceite de soja, aceite de oliva, MCT y aceite de pescado), sin embargo y dada la alta vulnerabilidad de los niños de RNMBP a desarrollar enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral y, la menor incidencia de hiperbilirrubinemia y colestásis publicada por algunos autores al utilizar este tipo de lípidos, es posible que en un futuro se estandarice su uso.^{85,88}

iii) *Hidratos de Carbono*

Se recomienda asegurar unos aportes iniciales de 8-10 g/kg/día que se irán incrementando progresivamente según tolerancia, a lo largo de la primera semana, hasta unos valores máximos de 18 g/kg/día.

Durante el tercer trimestre del embarazo, la placenta proporciona aproximadamente 4 mg/kg/minuto que equivalen a unos 7 g/kg/día. La producción de glucosa varía desde 5.5 – 8 mg/kg/min en recién nacidos a término y prematuros respectivamente. De acuerdo a esto, unos aportes iniciales de 4-7 mg/kg/min suelen ser suficientes para la mayoría de los recién nacidos.

Se acepta generalmente mantener unos niveles de glucosa de al menos 40-45 mg/dl durante el primer día de vida y por encima de 50 mg/dl los siguientes, intentando mantener cifras inferiores a 200 mg/dl (habitualmente entre 150-180 mg/dl).

En caso de no tolerar aportes elevados de glucosa, se recomienda disminuirlos (siempre que se garanticen los aportes mínimos necesarios para un funcionamiento adecuado del sistema nervioso central). No existe en la actualidad evidencia suficiente para comenzar la administración sistemática de insulina en perfusión continua, sin previamente haber intentado disminuir los aportes.

iv) *Líquidos, electrolitos y minerales*

La composición corporal de agua se encuentra estrechamente ligada a la edad gestacional y varía ostensiblemente desde un 90% en el recién nacido prematuro de 24 semanas hasta el 75% de un neonato nacido a término. Esta proporción corporal de agua también es mayor en el recién nacido respecto a niños de mayor edad. Las necesidades de agua por tanto, deberán ser individualizadas, realizando balances continuos que nos permitan ajustar los aportes en función de las necesidades y comorbilidades que presenten. En general, se acepta que durante la fase de estabilidad se deben garantizar unos aportes aproximados de 150 cc/kg/día (140-160 ml /kg/día)

En cuanto a la administración de electrolitos, también se recomienda una administración individualizada con una monitorización estrecha. De forma general existe consenso sobre la no administración en primer día de vida. Los aportes basales durante la fase estable recomendados son 1-3 mEq/kg/día para el potasio y, 2-5 mEq/kg/día para el sodio.

Respecto a las necesidades de minerales, los aportes de calcio deben ser iniciados desde el primer día por el alto riesgo de hipocalcemia que presentan estos niños. Aportes mínimos de 1mEq/kg/día son necesarios junto con el inicio del fósforo, para garantizar una adecuada mineralización ósea. En este sentido, resulta primordial mantener una adecuada relación molar calcio / fósforo, recomendándose 1.3-1.7: 1. Aportes más altos de calcio potenciados por posibles estados de acidosis, uso de diuréticos o corticoides pueden aumentar el riesgo de nefrocalcinosis en el recién nacido prematuro.

Los aportes de minerales recomendados son: calcio 60-100 mg/kg/día (1.5-2.5 mmol/kg/día), fósforo 50-80 mg/kg/día (1.5-2.5 mmol/kg/día) y magnesio 6.5-10.5 mg/kg/día (0.25-0.4 mmol/kg/día)⁸⁸

v) *Vitaminas y elementos traza*

Se administran de forma diaria en la alimentación parenteral. Las tablas 4 y 5 muestran los requerimientos basales.

| Oligoelemento | Aportes recomendados (mcg/kg/día) | Suplemento de Zn (por ml) |
|---------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Selenio | 2 | |
| Molibedno | 0.25 | |
| Hierro | 100 | |
| Zinc | 400 | 1000 |
| Manganeso | 1 | |
| Cobre | 20 | |
| Cromo | 0.2 | |
| Yodo | 1 | |

Tabla 4 Requerimientos de oligoelementos en nutrición parenteral en prematuros.

| Vitamina | Requerimientos kg/día |
|------------------------|-----------------------|
| Tiamina B1 (mcg) | 0.3 |
| Riboflavina B2 (mcg) | 0.15-0.2 |
| Ácido ascórbico (mg) | 15-25 |
| Piridoxina B6 (mg) | 0.15-0.2 |
| Biotina (mcg) | 5-8 |
| Cianocobalamina (mcg) | 0.3 |
| Ácido fólico (mcg) | 56 |
| Niacina (mg) | 4-6.8 |
| Retinol A (UI) | 700-1500 |
| Colecalciferol D3 (UI) | 40-160 |
| Vitamina E (mg) | 3.5 |
| Vitamina K (mcg) | 8-10 |

Tabla 5 Requerimientos de vitaminas en nutrición parenteral en prematuros

b) *Nutrición Enteral*

El parto prematuro, ya hemos venido mencionando, interrumpe ese flujo de nutrientes que proporciona la placenta y que debe ser restaurado lo antes posible para evitar la desnutrición, lo que se consigue en cierta manera, mediante el inicio precoz de la nutrición parenteral. Entre tanto, estos recién nacidos prematuros deben comenzar una alimentación enteral en cantidades mínimas pero suficientes para promover el desarrollo y maduración del tracto gastrointestinal también inmaduro. Idealmente dicha alimentación enteral debería aumentarse gradualmente hasta alcanzar lo que se conoce como alimentación enteral total.

Sin embargo, la transición rápida desde la nutrición parenteral a enteral es a menudo difícil, debido en parte a las grandes diferencias que existen entre las prácticas de alimentación entre las distintas unidades neonatales e incluso dentro de la misma.⁹⁴

Las últimas revisiones de la Cochrane concernientes a la alimentación enteral se centran en diferentes aspectos:

- El inicio temprano de la alimentación así como los incrementos rápidos parecen no tener efectos perjudiciales en términos de ECN o mortalidad
- La inestabilidad clínica es el factor limitante para alargar la transición desde la NP hasta la alimentación enteral exclusiva. Actualmente se contempla, que junto a la edad gestacional extrema y el crecimiento intrauterino retardado, la presencia de determinadas morbilidades como el ductus arterioso persistente representan los principales factores que, en la práctica diaria, retrasan el momento de alcanzar una alimentación enteral total.

i) *Ayuno Vs Nutrición Enteral Trófica*

Como ya ha sido previamente desarrollado, la ECN es una enfermedad grave, que pone en riesgo la vida del paciente y puede provocar secuelas importantes. La prematuridad y otros factores que conllevan una isquemia mesentérica se han relacionado con ella. Generalmente ocurre en prematuros que ya han sido alimentados por vía digestiva. Por este motivo, durante muchos años se ha optado por mantener a los niños de mayor riesgo en ayuno ante la creencia (poco basada en pruebas) de que podría evitar la ECN. El debate acerca del momento óptimo para iniciar la alimentación continua estando presente.

Se conocen los efectos beneficiosos del aporte precoz de alimento al intestino pues se ha demostrado que favorece su maduración y desarrollo. Ante el reto de mejorar la maduración intestinal y el riesgo de favorecer la aparición de ECN se optó por realizar la llamada “nutrición enteral trófica” (NET), consistente en aportar volúmenes mínimos de leche mantenidos durante varios días sin incrementarlos, o bien incrementándolos cuando se toleren pero en una cantidad que no alcanza una función nutritiva ($\leq 20\text{ml/kg/día}$). La NET tiene efectos beneficiosos fisiológicos y clínicos que han sido demostrados de forma individual por ensayos clínicos: mejora la tolerancia acortando el tiempo para alcanzar la enteral completa, mejora del crecimiento postnatal, disminuye los casos de ictericia y sepsis.^{95,96}

La revisión sistemática de Cochrane realizada por Morgan y colaboradores valora el efecto clínico de la NET en prematuros de muy bajo peso al nacimiento. Incluía un total de 7 ensayos clínicos, de éstos muy pocos eran los que habían sido realizados en prematuros extremos (< de 28 semanas de edad gestacional) o de extremado bajo peso al nacimiento (<1000 gramos). En ninguno de los trabajos se reclutó específicamente niños que mostraran inversión del flujo diastólico en los estudios doppler prenatal. Los ensayos clínicos incluidos, no mostraron evidencia alguna de los beneficios de la NET sobre la tolerancia digestiva o el crecimiento. Los meta-análisis tampoco encontraron significación estadística sobre la incidencia de ECN, con un riesgo relativo 1.07 (n= 754, 95% CI= 0.67, 1.70) y una diferencia de riesgos de 0.01 (0.03-0.05) Así mismo, no pudieron relacionarse con una disminución de las sepsis nosocomiales de inicio tardío ni con la mortalidad global.^{60,97}

En algunos trabajos, los RN que recibieron NET mostraron una disminución en los días totales para alcanzar la alimentación enteral completa, sin embargo no aportaron datos que permitiesen realizar un estudio cuantitativo. Los resultados publicados sí permiten afirmar que la NET en recién nacidos clínicamente estables, no conlleva riesgos graves, resultando por tanto una práctica segura. Igualmente, acorta el tiempo hasta alcanzar la enteral completa, al compararla con el ayuno prolongado

ii) *Introducción “precoz” VS “tardía de la alimentación.*

En este supuesto, la revisión sistemática de la Cochrane^{60,97} identifica siete ensayos clínicos controlados con la participación de 964 recién nacidos. Los trabajos acuñaron el término “introducción tardía” de la alimentación” como el inicio de la misma en los 5-7 días posteriores al parto e “introducción precoz” cuando se iniciaba en los 4 primeros días tras el nacimiento. Los meta-análisis no objetivaron significación estadística en el riesgo de desarrollar ECN ni en la disminución de la mortalidad. Tres de los ensayos clínicos, en los que se incluían trabajos multicéntricos y con un importante tamaño muestral, restringieron la participación a niños con alteración en la distribución del flujo arterial umbilical demostrado por ecografía doppler⁹⁸. Los análisis por subgrupos tampoco consiguieron demostrar una disminución en la incidencia de ECN o muerte. Al igual que en el apartado anterior, los niños que retrasaron el inicio tardaron más tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa, con una diferencia aproximada de 2 a 4 días de media. Sin embargo no se pudo relacionar con un peor curso clínico como mayor frecuencia de infecciones secundarias a una nutrición parenteral prolongada o mayor duración de la estancia hospitalaria.

Sin embargo, de este trabajo se desprenden otros aspectos muy interesantes.

Definir el término “introducción tardía de la alimentación” por ejemplo, debería ser diferente para los distintos grupos de niños prematuros, especialmente en lo que al subgrupo de RNMBP se refiere, en función de los riesgos intrínsecos para desarrollar intolerancia digestiva o ECN que presenten.

Los efectos de la alimentación enteral es probable que sean muy diferentes para un niño con un peso al nacimiento inferior a 700 gramos y, que además sea ventilodependiente o precise soporte inotrópico frente a un recién nacido con un peso al nacer de 1400 gramos y, en situación clínica estable. Sabemos también que la motilidad intestinal se encuentra mal organizada hasta las 28 semanas de gestación, resultando en un mayor riesgo de intolerancia digestiva. Además en esta población de prematuros suelen coexistir otras morbilidades que también conducen a retrasar la alimentación (presencia de ductus arterioso persistente). De esta forma, tal vez y en el caso de recién nacidos de extremado bajo peso al nacimiento, ¿Resultaría más apropiado trasladar este “retraso en la alimentación” a 7 o incluso más días, tras el nacimiento? Aventurarse a dar respuesta, resulta cuanto menos polémico.

No se han encontrado estudios prospectivos que aborden el inicio de la enteral desde el primer día de vida. La mayor parte de los trabajos que tratan sobre la NET incluyen niños clínica y hemodinámicamente estables que generalmente inician la alimentación en segundo o tercer día. Por tanto la bibliografía orienta hacia el inicio de la alimentación en los primeros días de vida, una vez que el niño muestre estabilidad hemodinámica, sin drogas vasoactivas. La disponibilidad de calostro materno puede ser otro criterio a tener en cuenta para elegir el momento de empezar la alimentación.

No se ha podido demostrar la seguridad de la alimentación enteral, ni siquiera en volúmenes tróficos, en prematuros inestables o que precisen inotrópicos para mantener la hemodinamia.

iii) *Aumentos progresivos en pequeñas cantidades VS aumentos rápidos y en cantidades mayores*

Respecto a este punto la revisión Cochrane identifica cinco ensayos clínicos controlados que incluyen 588 pacientes. Pocos de estos niños eran de extremado bajo peso o presentaban un retraso del crecimiento extrauterino. Se consideraron aumentos “lentos” y progresivos al incremento diario de 15-20 ml/kg/ día, mientras que se definieron como “rápidos” al aumento de 30-35 ml/kg/día. Los meta-análisis no detectaron un aumento significativo del riesgo de ECN o mortalidad. Los recién nacidos en los que se realizaron incrementos lentos tardaron más tiempo en recuperar el peso al nacimiento (con una diferencia de 2 a 6 días) y en alcanzar la alimentación enteral completa (2 a 5 días) . Los trabajos no demostraron evidencia sobre su efecto en la tasa de infección nosocomial tardía o en la duración de la estancia hospitalaria.

Resulta de suma importancia destacar que aunque dichos incrementos rápidos consiguieron una reducción del tiempo hasta alcanzar la alimentación enteral completa y recuperar el peso al nacer sin efectos sobre la ECN, fueron realizados en su mayoría en RN >1000 g, por lo que no se podrían extrapolar a los de extremado bajo peso.

De la misma forma, los incrementos se realizaron en general en torno a la semana de vida, y después de un periodo de trófica, por lo que no se conoce el efecto que tendrían si se iniciaran en los primeros días.

iv) *Lactancia materna VS Leche Humana Donada VS Fórmula Adaptada*

No existe duda sobre los grandes beneficios que la alimentación con lactancia materna aporta en el recién nacido en general y, el niño prematuro en particular y así lo avalan importantes sociedades científicas como la Academia Americana de Pediatría y el Comité de la ESPGHAN. Siempre que sea posible los recién nacidos prematuros recibirán leche materna, en caso de no estar disponible, se recomienda leche humana donada.^{99,100}

Entre las múltiples ventajas que se atribuyen a la leche de madre, cabe destacar su papel protector frente a la ECN, descrita por primera vez en 1999 por Schanler y colaboradores¹⁰¹. Estudios más recientes continúan avalando este papel.^{102,103}

Además también ha sido ampliamente demostrada su labor defensiva frente al desarrollo de sepsis. El trabajo de Patol y colaboradores, confirma cómo la administración enteral de LM durante los primeros 28 días de vida, reduce de manera estadísticamente significativa, la incidencia de sepsis nosocomial, siendo además este efecto dosis dependiente.¹⁰⁴

Los beneficios de su administración trófica, han sido relacionados con la capacidad de muchos de sus componentes para estimular la maduración y desarrollo del intestino¹⁰⁵. Clínicamente se manifiesta por una mejoría en la tolerancia digestiva con pocos residuos gástricos, un aumento más rápido en los avances de la alimentación y, un menor tiempo por tanto, para alcanzar la alimentación enteral total.

En cuanto a los beneficios a largo plazo, datos del Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health y de la Development Neonatal Research Network en los que participan más de 773 RN con un peso al nacimiento inferior a 1000 gramos, muestran el efecto positivo de la LM sobre el desarrollo neurológico a los 18 meses de edad corregida cuando se compara con recién nacidos alimentados con fórmula. A los 30 meses, se demuestra también una mayor puntuación en la escala de Bayley a todos los niveles y menor número de reingresos. Por cada aumento en 10 cc/kg/día de LM recibida, el índice de desarrollo mental aumentó en 0.59 puntos, manteniéndose no sólo durante el ingreso hospitalario sino hasta los 30 meses de edad corregida.¹⁰⁶

Se le atribuyen también efectos favorables sobre el desarrollo de retinopatía severa, displasia broncopulmonar y enfermedades cardiovasculares, aunque son necesarios más ensayos clínicos que confirmen dichos hallazgos.

Como ya ha sido mencionado, son muchos los estudios que avalan el papel protector de la leche materna sobre la ECN. Pues bien, parece que este efecto también puede ser proporcionado por la leche humana donada, pero no por leche de fórmula.

La revisión sistemática de la Cochrane de Quigley¹⁰⁷, incluyen nueve ensayos clínicos con una participación de 1070 recién nacidos. Cuatro de estos trabajos compararon “fórmula adaptada estándar” frente a leche humana donada y, cinco compararon “fórmula de prematuro” frente a leche de banco. Solamente dos ensayos utilizaron leche humana donada “fortificada”. Los niños que habían recibido leche de fórmula presentaron una mejor ganancia ponderal y crecimiento durante su ingreso hospitalario. Sin embargo no pudo demostrarse un mejor crecimiento y desarrollo neurológico al alta hospitalaria. Así mismo, los niños alimentados con fórmula en comparación con los alimentados con leche de banco mostraron un incremento del riesgo de ECN con un RR de 2.77 (95% IC 1.40-5.46)

No hay ensayos clínicos comparando LM fresca frente a fórmula. El alimento de elección del neonato prematuro es la LM; si ésta no está disponible usaremos leche donada de banco y en último término, fórmula artificial de prematuro inmaduro.

v) *Fortificación Leche Materna*

La leche materna es indudablemente el mejor alimento para el recién nacido prematuro. Sin embargo su contenido en nutrientes, incapaz de satisfacer las necesidades extraordinariamente altas de estos pacientes, hace que a menudo se recurra a las fórmulas enriquecidas para prematuros, que proporcionan un crecimiento más adecuado a corto plazo.

La fortificación de la leche humana ha demostrado mejorar este crecimiento a corto plazo sin efectos adversos. No se pudo demostrar que existiese algún efecto sobre la mineralización ósea. Tampoco se objetivaron datos suficientes para evaluar el desarrollo neurológico y el crecimiento a largo plazo.¹⁰⁸

Sin embargo, fortificar no resulta sencillo, existen controversias en cuanto a la composición y dosificación idóneas de los fortificantes.

En lo que respecta, a que se considera un crecimiento óptimo, las sociedades científicas manifiestan:

- Lograr un crecimiento adecuado en los recién nacido prematuros es difícil pero extremadamente importante en cuanto a resultados a largo plazo y desarrollo se refiere.
- La reducción de la incidencia y severidad de los casos de restricción del crecimiento extrauterino, es uno de los principales retos nutricionales de la Neonatología moderna. Los esfuerzos por combatirlos deben ser iniciados inmediatamente tras el nacimiento.
- El objetivo del crecimiento postnatal al alta es un peso y un perímetro craneal no inferiores a una desviación estándar respecto a los que se presentaban al nacimiento.
- El término “crecimiento” no sólo se refiere a la ganancia ponderal, sino que afecta también al perímetro craneal y la talla, aunque medidas exactas en cuanto a este último parámetro se refiere, son difíciles de obtener.

Son por tanto todos estos los requisitos que se pretende conseguir con la fortificación de la LM.

La práctica más extendida a la hora de administrar fortificantes, es lo que se conoce como “régimen estándar”. Considera que la leche materna administrada durante más de dos semanas, proporciona un aporte proteico de aproximadamente 1,5 g/kg y sobre esta cantidad se añade una dosis fija de fortificante. Este método no tiene en cuenta que la composición y el aporte calórico de la LM varían entre madres, entre periodos de lactancia e incluso entre muestras obtenidas de la misma mujer en distintos momentos de tiempo.¹⁰⁹

Los fortificantes contienen proteínas, hidratos de carbono, grasas, electrolitos, calcio, fósforo, vitaminas y elementos traza que se administran de esta forma en cantidades fijas. Estos productos disponen de varias formas de presentación, bien sea en forma líquida o en polvos y, se obtienen a partir de la leche de vaca. Actualmente existe en el mercado, un preparado comercial procedente de leche humana.

Las proteínas pueden presentarse en forma de hidrolizado o como proteína intacta en función del preparado. El aporte calórico sin embargo, suele ser similar en todos ellos. A las dosis, actualmente recomendadas todos suelen proporcionar un aporte extra de proteínas de 1-1.1 g/dl. En lo que se refiere a la cantidad y composición de las calorías no proteicas, la composición varía de un preparado comercial a otro, de 0.4-3.4 g/dl para los hidratos de carbono y; 0-1 g/dl para las grasas.

Estudios recientes demuestran que tal vez el contenido proteico de la leche humana sea menor que los 1.5 g/dl asumidos, no alcanzado con la fortificación estándar las necesidades reales de estos niños. Por otro lado la leche de banco, suele proceder de madres de recién nacidos a término, lo que supondría unos aportes de proteínas todavía menores a los asumidos con la fortificación estándar.

Parece por tanto evidente, que las pautas actuales pueden no asegurar un crecimiento adecuado, y esto estaría estrechamente relacionado con la variabilidad interindividual e incluso intraindividual de la composición de la leche materna. Recientemente se han propuesto dos estrategias para disminuir los efectos de esta variabilidad.¹¹⁰

La fortificación ajustada, consiste en realizar modificaciones en las pautas estandarizadas en función del balance nitrogenado o BUN, que nos permite conocer si la ingesta de proteínas está siendo adecuada. En un estudio observacional en pacientes con una edad gestacional menor o igual a las 32 semanas, que compararon fortificación ajustada (a 4g/kg/día de proteínas, con un aumento del aporte proteico en la LM de 0.55 g/dl cuando el BUN era inferior a 9 mg/dl y, una disminución de 0.55 g/dl cuando éste se situaba entre 14-20 mg/dl) frente a fortificación estándar (2.8 g/kg/día) demostró un aumento del peso, talla y perímetro craneal en el grupo de la pauta ajustada. En caso de BUN mayor de 20 mg/dl, el aporte de proteínas “extra” (añadido sobre la fortificación estándar) era suprimido durante una semana.¹¹¹

La fortificación “dirigida” analiza la composición de la leche materna en cuanto a proteínas, hidratos de carbono y grasas, con el fin de proporcionar las cantidades exactas. Esta medición se obtiene a través de espectroscopía con infrarrojos que no suele estar disponible en todas las maternidades.

En cuanto a los efectos de la fortificación sobre el crecimiento a largo plazo y por tanto en lo referente a esta práctica al alta hospitalaria, no existen datos consistentes. En la última revisión de la Cochrane¹¹² los autores concluyen que la evidencia disponible no aporta pruebas suficientes que demuestren ventajas sobre la fortificación de la LM al alta, frente a la no fortificación, en cuanto a una mejor tasa de crecimiento durante la infancia o un desarrollo neurológico más adecuado con puntuaciones similares en el test de Bayley II a los 18 meses de edad corregida. Sin embargo en un trabajo posterior en esa misma cohorte de recién nacidos, los autores mostraron que los niños que habían sido alimentados mayoritariamente con LM fortificada presentaban un mejor desarrollo visual a los 4 y 6 meses de edad corregida.^{113,114}

Dado que la fortificación puede resultar complicada en aquellos RN directamente alimentados al pecho, y que podría interferir con la lactancia, se recomiendan estudios adicionales bien diseñados, para apoyar esta intervención.

A pesar de ello, recomendaciones actuales de las sociedades científicas en lo que se refiere a la fortificación son:

- Todos los recién nacidos con un peso al nacimiento inferior a 1800 gramos deben recibir fortificación.¹¹⁵
- La leche materna debe ser fortificada con proteínas, vitaminas y minerales. Las cantidades de las mismas deben ser las suficientes para garantizar un crecimiento adecuado durante la estancia hospitalaria.
- Se debe iniciar la fortificación con el “régimen estándar” individualizándola en aquellos recién nacidos que no crezcan adecuadamente.¹¹⁶
- Existen dos prácticas para la fortificación individualizada: “dirigida” en función del análisis de la leche y; “ajustada” en función del BUN. Se utilizará uno u otro en función de la disponibilidad y la experiencia de la unidad neonatal.¹¹⁰

1.3.2. Nutrición enteral en situaciones especiales: restricción del crecimiento intrauterino (CIR), catéter arterial umbilical, no disponibilidad de leche materna

No hemos encontrado en la literatura estudios que comparen el inicio de enteral con fórmula hasta disponer de leche de su madre, con un ayuno temporal hasta obtener ésta. Puesto que no existe evidencia clara del momento de inicio y sí en cuanto al uso de LM, consideramos que antes de prescribir el inicio de la alimentación con fórmula, se debe intentar obtener calostro, a menudo presente ya desde el primer día en los conductos galactóforos maternos.

Existe controversia acerca del momento óptimo de iniciar la nutrición enteral en neonatos CIR. La mayoría de los protocolos recomiendan ser muy cautelosos con estos niños, retrasando el inicio de la alimentación en la mayoría de los casos. Los estudios existentes suelen incluir pacientes CIR que además asocian otras situaciones de riesgo como el flujo diastólico reverso en la arteria umbilical. No obstante Soregalori ya en el 2002, en un estudio retrospectivo¹¹⁷, con 578 neonatos CIR, con y sin flujo alterado en la arteria umbilical, no pudo demostrar diferencias en las tasas de ECN entre los niños alimentados de forma “precoz”, es decir al segundo día de vida, frente a los alimentados de forma “tardía”, a partir del sexto día de vida. Estudios más recientes como el de Leaf en un ensayo clínico que incluía exclusivamente RN prematuros pequeños para la edad gestacional con doppler fetal alterado (flujo ausente o invertido en diástole en el doppler umbilical o bien evidencia de redistribución vascular fetal), no encontró diferencias en cuanto a ECN entre el grupo que inició la alimentación en el segundo día frente a los que lo hicieron al sexto.⁹⁸

En cuanto a la presencia de catéteres umbilicales, sería plausible pensar que tuviera un impacto sobre el flujo sanguíneo del tracto gastrointestinal.

El ensayo clínico de Davey¹¹⁸ no encontró diferencias en cuanto al desarrollo de ECN entre niños con catéter umbilical que iniciaron la alimentación al segundo día de vida (cuando el catéter estaba todavía situado) y aquellos que lo hicieron 24 horas tras retirar el catéter (edad media: 5 días)

Boo y colaboradores realizaron un estudio prospectivo de cohortes para dilucidar los factores de riesgo de intolerancia alimentaria¹¹⁹. El inicio de la alimentación en primeras 72 horas de vida en pacientes con catéter umbilical no aumentó el riesgo.

1.4. Probióticos

La administración profiláctica de probióticos ha demostrado en diferentes trabajos reducir la incidencia de ECN y la mortalidad global en RNMBP.⁶⁴ Además, diversos estudios en animales¹²⁰ le han atribuido un potencial efecto positivo sobre el peso, incluso algunos autores han relacionado su papel sobre la flora bacteriana con una posible obesidad en la edad adulta.¹²¹ Son varios los trabajos también que sugieren que podrían mejorar la tolerancia digestiva, acortando el tiempo para alcanzar una alimentación enteral exclusiva, sin embargo pocos son los resultados consistentes.¹²²

Pese a que se ha extendido su utilización, todavía son varios los claro oscuros que los acompañan, especialmente en lo que concierne al uso de una sola cepa frente a múltiples y a la dosis de administración.¹²³

1.4.1. Eficacia y seguridad

Los probióticos administrados de forma profiláctica, pueden prevenir el desarrollo de ECN mediante la colonización del intestino con organismos beneficiosos que evitarían la colonización por gérmenes patógenos, mejorando la maduración y función barrera de la mucosa intestinal y mediante la modulación del sistema inmune. Cada vez son más los estudios que abogan por su administración en RNMBP.

Una revisión de la Cochrane publicada en 2014, por Alfaleh⁶⁴ realiza un metaanálisis de 24 ensayos clínicos que incluían 5529 niños. Este estudio concluye que la administración oral de probióticos reduce significativamente la incidencia de ECN grave (estadio II o más) (RR 0,43; IC: 0,33-0,56) y la mortalidad (RR 0,65; IC 0'52-0'81), no así las infecciones nosocomiales (RR 0'91; IC 0'80-1,03). Ninguno de los ensayos incluidos informó de infecciones sistémicas debidas a los agentes probióticos.

1.4.2. *Indicaciones. Criterios de exclusión*

Estudios individuales han sugerido que el beneficio potencial de los probióticos es mayor en centros con altas tasas de ECN, considerando tasas altas aquellas superiores al 10%. Sin embargo los estudios de Linn en 2005 y 2008, mostraron repetidamente una reducción de ECN en el grupo “probióticos” independientemente de la tasa (1.1% vs. 5.3% con $p=0.03$ y 1.8% vs. 6.5%, con $p=0.02$ respectivamente), con un número necesario a tratar (NNT) de 24 y 21.^{124,125}

En lo referente a los pacientes que se consideran susceptibles de recibirlos o no mucho se ha discutido. Una de las principales preocupaciones en relación al uso de probióticos en prematuros es la posibilidad del desarrollo de sepsis asociada a los mismos. Aunque se conocen sus efectos protectores sobre la integridad de la mucosa, se desconoce si existe potencial para la interrupción de la misma.

Por otro lado, en caso de alteración de la barrera intestinal tanto microorganismos patógenos como probióticos, podrían traslocarse e introducirse en la circulación sistémica causando sepsis.

Hasta la fecha, sólo se han publicado seis casos de sepsis asociadas a probióticos y todos en pacientes sometidos a cirugía abdominal (intestino corto secundario a atresia intestinal, gastrosquisis, onfalocele y ECN) o cardíaca.¹²⁶⁻¹²⁸

Ningún caso de sepsis asociada al uso de probióticos ha sido descrito en los ensayos que han evaluado su uso en prematuros y que incluyen en conjunto más de 1200 pacientes¹²⁹. Además, los datos de farmacovigilancia en países donde el uso de probióticos está muy extendido no han encontrado pruebas de un aumento del número de sepsis asociada a probióticos.

1.4.3. *Duración de la administración*

No se han encontrado ensayos que comparen distintas duraciones del uso de probióticos.

La eliminación de los microorganismos probióticos en las heces habitualmente desaparece a las 2-3 semanas tras finalizar su administración. Por ello parece que debería mantenerse mientras esté presente el riesgo de intolerancia digestiva, desarrollar una ECN o de éxitus. Parece aconsejable por tanto mantener la suplementación probiótica hasta las 34-36 semanas de edad corregida, momento en el que estos resultados desfavorables disminuyen su riesgo de aparición.¹³⁰

1.4.4. *Una única cepa VS múltiples. Dosis recomendadas.*

No todas las especies de probióticos han demostrado ser eficaces, ya que no todos actúan de la misma forma. Como se refleja en la literatura médica los efectos beneficiosos de un probiótico pueden ser altamente específicos para esa cepa y puede incluso no ser generalizable a otras cepas de la misma especie. Aunque muchos de los estudios realizados se han llevado a cabo utilizando una sola cepa, muchos son los investigadores que apoyan el uso de múltiples con el fin de crear un entorno lo más similar posible a la de un niño sano

La valoración de la bibliografía muestra mejores resultados cuando se administraron dos o más especies de probióticos que con una sola cepa. No obstante no hemos encontrado ensayos que comparen entre sí la administración de una frente a varias, sino que son sólo serie de casos extraídos de ensayos que los comparan frente a placebo.

Guthmann en su metaanálisis¹³¹ para evaluar la administración profiláctica de probióticos en RN prematuros para prevenir la ECN, estratifican y comparan los resultados de varios ensayos clínicos que utilizan una o múltiples cepas. Incluye 11 ensayos, de los cuales 4 utilizaban una sola cepa, en 4 múltiples y en 3 una combinación específica de *L.acidophilus + Bifidobacterium spp*, siendo ésta la asociación con mayor número de RN incluidos y con resultados publicados (499 y 488 RN en cada rama del ensayo) con un RR de 0.29 (0.15-0,56)

Parece razonable pensar que debe existir una dosis óptima esencial para que el probiótico sea capaz de sobrevivir y superar las barreras que suponen los ácidos gástricos, jugos biliares y la propia flora comensal, proliferando y colonizando de esta manera el tracto intestinal. Actualmente, no se conoce la dosificación óptima. Los resultados publicados muestran eficacia con dosis mínimas de 10^6 - 10^7 unidades formadoras de colonias (UFC).

La mayoría de estudios utilizan dosis de 3×10^9 UFC en menores de 32 semanas de edad gestacional mostrando eficacia y ausencia de efectos adversos.¹³⁰

1.4.5. Aspectos nutricionales de los probióticos

Como se ha venido desarrollando existen numerosas publicaciones que avalan la administración profiláctica de probióticos como medida preventiva para disminuir los casos de ECN, pero ¿se le atribuyen otros beneficios?

Revisando la literatura publicada al respecto, vemos que existen pocos trabajos que consideren la ganancia ponderal como principal objetivo. Dang en un estudio retrospectivo¹³², en el que se comparaban dos cohortes de RNPT antes y después de la administración probióticos, señalaba como éstos disminuían los episodios de intolerancia digestiva, conduciendo a un crecimiento global más óptimo y, disminuyendo la incidencia de restricción del crecimiento extrauterino.

Hays y colaboradores, desarrollan el ensayo multicéntrico controlado con placebo¹³³ en tres unidades neonatales distintas. El objetivo principal consistía en evaluar la seguridad y la influencia sobre el crecimiento, de la administración de probióticos profilácticos en RN prematuros durante 4-6 semanas. En dos unidades, el probiótico administrado fue una sola cepa de *Bifidobacterium spp.*, mientras que la tercera recibió una combinación de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp.* El estudio comparó 199 pacientes del grupo “probióticos” frente a 210 del grupo control. No se encontraron diferencias significativas en relación a peso, talla o perímetro craneal. La incidencia de ECN fue similar en ambos grupos. A las 41 semanas de edad corregida, tampoco se hallaron diferencias en lo referente a las medidas antropométricas o la composición corporal.

1.5. Restricción del crecimiento extrauterino

Aunque teóricamente conocemos los requerimientos parenterales y enterales necesarios para conseguir un crecimiento óptimo y con resultados satisfactorios desde el punto de vista del desarrollo, alcanzarlo resulta a menudo difícil. Un número no despreciable de recién nacidos presentan al alta hospitalaria una restricción del crecimiento extrauterino (CEUR), definido como un peso por debajo del percentil diez, con una tasa de crecimiento inferior al que le correspondería a un feto intraútero de su misma edad gestacional.

Datos del Institute of Child and Human Development (NICHD) subraya que el 16% de los RNPMBPN son clasificados como pequeños para la edad gestacional en el momento del parto, pero que este porcentaje asciende al 89% cuando esta misma población de recién nacidos alcanza las 36 semanas de edad corregida.²³

Son muchos los factores que se han relacionado con el desarrollo de CEUR. Por una parte, muchos neonatólogos muestran todavía una actitud “prudente” en lo que refiere al inicio de una nutrición parenteral agresiva durante los primeros días de vida, proporcionando pequeños aportes de proteínas, por debajo de las recomendaciones actuales.¹³⁴

Las proteínas desempeñan un papel fundamental en el cerebro en desarrollo. Intervienen en la neurogénesis, en la arborización dendrítica, en la sinaptogénesis, la producción de mielina, así como en la señalización celular a través de la formación de factores de crecimiento y neurotransmisores.¹³⁵

Isaacs y colaboradores¹³⁶ han demostrado un mayor volumen cerebral y mejores puntuaciones en los test cognitivos en pacientes adolescentes que recibieron un aporte óptimo de proteína en los primeros momentos de la vida.

Sin embargo la polémica continua patente. Ong y colaboradores¹³⁷ en una revisión sistemática nos muestra las discrepancias entre los resultados de los ensayos clínicos, que muestran que un mayor aporte proteico NO implica un mejor desarrollo neurológico y los estudios observacionales que señalan lo contrario. Tal vez esta discordancia sea debida a la existencia de factores de confusión determinados por la presencia de morbilidades que puedan afectar directamente al crecimiento y desarrollo cognitivo.

Parece por tanto evidente que es necesario continuar con la investigación en este campo.

De lo que no caben dudas, es que son múltiples los factores que abogan a un CEUR. Lima y colaboradores, nos muestran una asociación positiva entre la presencia de determinadas patologías y el desarrollo de CEUR: días de ventilación mecánica, necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida, presencia de ductus arterioso, sugiriendo unas mayores necesidades de nutrientes durante el ingreso hospitalario. Así mismo también se ha relacionado con la duración de la estancia hospitalaria, lógicamente en probable relación con un curso clínico más tórpido.¹³⁸



JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

El recién nacido prematuro nace durante un periodo crítico de su crecimiento. La nutrición constituye un pilar básico de su tratamiento pero se ve dificultada por la inmadurez de los sistemas metabólico y digestivo de este tipo de niños y por las patologías intercurrentes que presentan. El resultado es que en muchos casos ocurre un retraso en el crecimiento extrauterino que con frecuencia agrava un retraso intrauterino previo. La tendencia actual es evitar en lo posible la restricción del crecimiento extrauterino, mediante una nutrición parenteral agresiva y precoz (con nutrientes cercanos a los que recibiría el feto a través de la placenta) y una alimentación enteral lo más temprana posible

Pero esto no es fácil. A menudo el neonatólogo se mueve en la duda de mantener más tiempo una nutrición parenteral que asegure los aportes nutricionales pero que aumenta el riesgo de sepsis asociada a catéter o de acelerar el paso a una alimentación enteral que podría asociar un mayor riesgo de enterocolitis necrosante.

La literatura muestra una gran variabilidad en las tasas de ECN entre centros, del mismo modo que la hay en las prácticas que se refieren al modo en que se inicia y se continúa la alimentación enteral. Esta variabilidad está descrita entre países, entre hospitales e incluso entre profesionales del mismo hospital, y se explica por el amplio grado de incertidumbre que rodea a muchos de los procedimientos que realizamos de modo diario.

En nuestro hospital asistimos en los años 2010 y 2011 a un incremento inesperado en la incidencia de ECN y las perforaciones focales. Por si nuestra política de alimentación estaba influyendo, decidimos realizar una guía de práctica clínica sobre alimentación enteral del RNMBP. Fruto de este interés nacen tres documentos, *“Guía de práctica clínica sobre nutrición enteral del R.N. de muy bajo peso al nacimiento”*¹³⁹, *“New clinical practice guideline on enteral feeding in very low birth weight infants; first part”*⁹⁵ y *“New clinical practice guideline on enteral feeding in very low birth weight infants; second part.”*¹²³ El primer trabajo no incluía cuestiones como la duración de la fortificación y la conveniencia o no del uso de probióticos.

Con ello introdujimos una serie de cambios que se concretaron en un nuevo protocolo de alimentación en la unidad. El objetivo principal de este documento es valorar el impacto que su implantación ha supuesto en la incidencia de ECN de nuestro centro. Para ello hemos dividido este trabajo en dos periodos de tiempo diferentes. En un primer tiempo, pretendemos valorar el impacto de este protocolo respecto al año anterior a su introducción. En el segundo además, se incluirá la administración de probióticos con el fin de evaluar no sólo el citado impacto sobre la incidencia de ECN (ya ampliamente descrito en la literatura científica) sino también su posible influencia en la tolerancia digestiva y el crecimiento al alta hospitalaria.

Creemos en fin, que existe un amplio grado de incertidumbre sobre muchas de las prácticas que se refieren a la alimentación enteral del prematuro; que esta incertidumbre es responsable de parte de la variabilidad en la aplicación de la alimentación y que una adecuada protocolización a las evidencias más actualizadas permitiría una reducción de una enfermedad devastadora como es la ECN.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

_____HIPÓTESIS DE TRABAJO



3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de trabajo es la siguiente ¿Un protocolo sobre el inicio y la administración de la alimentación enteral basado en la mejor evidencia disponible, en recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de gestación o de extremado bajo peso al nacimiento, disminuye la incidencia de enterocolitis necrosante?

3.1. Objetivos

3.1.1. *Objetivo Principal*

Valorar el impacto de la protocolización de la alimentación enteral en RNPT \leq 32 semanas de edad gestacional y/o RNMBP < 1500 gramos, en la incidencia de ECN

3.1.2. *Objetivos específicos*

- Reducir la variabilidad, en lo que respecta a la administración de la alimentación enteral entre el personal facultativo.
- Evaluar la eficacia y seguridad del empleo profiláctico de probióticos
- Evaluar el impacto de la utilización de probióticos profilácticos en la incidencia de ECN
- Evaluar el impacto del uso de probióticos profilácticos en la tolerancia digestiva, motilidad intestinal y la ganancia ponderal al alta hospitalaria.
- Evaluar el impacto del uso de probióticos en la aparición de infecciones nosocomiales.
- Evaluar el impacto del uso de probióticos en la estancia hospitalaria



MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Fases del estudio

Para su realización, este trabajo se ha dividido en tres fases, una primera en la que se lleva a cabo una revisión sistemática de la literatura, en relación a la nutrición enteral del RNMBP y, una lectura crítica de los artículos siguiendo la metodología CASPe, con el fin de realizar una guía de práctica clínica (GPC) sobre la alimentación en este grupo de niños. A raíz de ello, surge la “*Nueva Guía de Práctica Clínica sobre Nutrición Enteral del Recién Nacido de muy Bajo Peso al Nacimiento*” publicada en forma de dos artículos en la revista Nutrición Hospitalaria. Ambas publicaciones son adjuntadas al final del presente documento.

En la segunda fase, se valora el impacto de la protocolización de la alimentación a través de la aplicación de la GPC sobre la incidencia de ECN y, en la tercera se añade el uso de probióticos profilácticos con el fin de valorar su impacto no sólo sobre las tasas de ECN sino también sobre el estado nutricional de los recién nacidos al alta.

4.1.1. *Primera Fase: Revisión Sistemática y Elaboración de la GPC*

Son muchas las definiciones que intentan aclarar el término GCP y todo lo que per se engloba. En general, se acepta que las GPC abarcan una serie de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar al profesional sanitario y al paciente, a tomar las decisiones adecuadas en circunstancias clínicas específicas. Su implementación puede mejorar la calidad de la atención mediante la disminución de la variabilidad y mediante la agilización en la introducción y el consenso en la aplicación de nuevos avances en las prácticas de salud. A continuación se exponen brevemente las etapas para la creación y desarrollo de la GPC.

a) *Estrategias para la elaboración de la GPC*

Para su elaboración, se pueden seguir diferentes estrategias como actualización de GPC de calidad previas, creación “de novo” a partir del análisis de los últimos ensayos clínicos y meta-análisis disponibles; o seguir lo que se conoce como una “estrategia mixta” en la que a partir de GPCs y revisiones sistemáticas (RS) de calidad se adaptan y actualizan las preguntas clínicas comunes a nuestra formulación y, para aquellas cuestiones que no han sido abordadas, se aplica la estrategia de novo. En la elaboración de nuestra GPC, esta tercera estrategia fue la empleada. Para la selección de las GPCs y las revisiones sistemáticas, se utilizaron como criterios por un lado la puntuación obtenida mediante el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) y, por otro, una fecha de publicación posterior al mes de enero de 2007. En cuanto a las RS, el criterio de selección se basó en la realización de una lectura crítica, aplicando la metodología CASPe. Posteriormente se evaluó si las GPC y revisiones seleccionadas, respondían con consistencia a las preguntas, si existía necesidad de actualizar dichas respuestas, el grado de recomendación y aplicabilidad de las mismas y, si incluían revisiones Cochrane. Cabe destacar que se prestó especial importancia al análisis de la población de estudio, al momento en que cada intervención fue realizada y a si el resultado y las recomendaciones subsiguientes eran o no extrapolables a otros grupos.

Para la gradación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones se utilizó la escala SIGN del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Tabla 6)

| Niveles de evidencia | |
|-------------------------|---|
| 1++ | Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con muy bajo riesgo de sesgo |
| 1+ | Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con bajo riesgo de sesgo. |
| 1- | Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos |
| 2++ | Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal |
| 2+ | Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal |
| 2- | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal |
| 3 | Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos |
| 4 | Opinión de expertos |
| Grados de recomendación | |
| A | Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA, clasificados como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos |
| B | Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+ |
| C | Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++ |
| D | Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+. |
| Buena práctica clínica | |
| √ | Recomendación de buena práctica clínica basada en la experiencia clínica del grupo que desarrolló la guía |

Tabla 6 Niveles de evidencia y grados de recomendación según Scottish Intercollegiate Guidelines Network

b) *Búsqueda, evaluación y selección de la evidencia:*

La búsqueda se realizó mediante una estrategia por etapas. Como requisitos para su inclusión los documentos debían haber sido publicados en los últimos cinco años, estar escritos en inglés o castellano y, enfocados a diagnóstico y tratamiento.

En la primera etapa, se llevó a cabo una búsqueda de documentos de síntesis con metodología de medicina basada en la evidencia que actualizaran el objeto de la guía: Nutrición enteral del RNMBP. La búsqueda se realizó en las herramientas de síntesis: UptoDate con licencia de la Biblioteca Virtual del Sistema de Salud Público Andaluz (BV-SSPA), incluyendo los términos: enteral nutrition; premature infant. Se seleccionó la revisión “Approach to enteral nutrition in the premature infant” y los related topics: “nutritional composition of human milk and preterm formula for the premature infant”, “human milk feeding and fortification of human milk for premature infants”, “breastfeeding the preterm infant”, y Dynamed de Ebsco a través del topic: feeding the premature infant.

En la siguiente etapa, se realizó la búsqueda de las GPC previamente realizadas. Se empleó el motor de búsqueda de Pubmed a través del siguiente protocolo de búsqueda: (“guideline”[Publication Type] OR “guidelines as topic”[MeSH Terms] OR “guidelines”[All Fields]) AND (“enteral nutrition”[MeSH Terms] OR “enteral nutrition”[All Fields]) AND (“infant, low birth weight”[MeSH Terms] OR “low birth weight infant”[All Fields]). Se obtuvieron un total 20 resultados sin encontrar GPC similares al objeto de búsqueda.

De la misma forma, se realizaron búsquedas similares en otros sitios web especializados: National Guideline Clearinghouse (NGC), CMA infobase, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Guía Salud y TripDatabase, encontrándose una guía que cumplía el criterio de búsqueda: “Alimentación enteral del recién nacido menor o igual a 32 semanas de edad gestacional” publicada por Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México¹⁴⁰. A partir de ella se encontraron dos guías más, accesibles online^{141,142}. Una más fue incorporada recientemente¹⁴³. Además se encontró una GPC específicamente dirigida a la prevención y manejo de la ECN.¹⁴⁴

En la tercera y última etapa, la búsqueda se centró en las revisiones sistemáticas y metaanálisis utilizando el filtro cualificado de PubMed “clinical queries / systematic reviews” con un resultado de 12 trabajos. Protocolo de búsqueda en PubMed Clinical Queries: “Enteral nutrition” AND “low birth weight”. También se buscó en EMBASE utilizando el limitador “systematic reviews”, obteniéndose 7 resultados más.

c) *Elaboración del documento y formulación de las preguntas*

En la preparación de la guía participaron los distintos profesionales sanitarios que desarrollan su actividad asistencial en la Unidad de Neonatología del Hospital Regional Universitario de Málaga. Para la selección de los mismos se tuvo en cuenta su experiencia profesional en el ámbito de la Neonatología y la no existencia de conflictos de intereses. Además se contó con la colaboración del coordinador de la Unidad Integrada de Formación del complejo Hospitalario Regional Universitario de Málaga como experto en metodología, documentación y elaboración de protocolos de búsqueda bibliográfica.

Para la formulación de las preguntas claves se empleó el formato PICO: paciente, intervención, comparación y resultados (outcome) proponiéndose un total de 20 preguntas. La tabla 7 muestra las cuestiones a las que la GPC pretendía dar respuesta.

| |
|--|
| 1. En un RN prematuro que acaba de nacer ¿dieta absoluta o por el contrario iniciar una alimentación enteral trófica? |
| 2. ¿A qué edad extrauterina se debería empezar la alimentación? |
| 3. ¿Existen situaciones particulares en las que el inicio debería posponerse? 3.1 No disponibilidad de leche materna 3.2 CIR sin evidencia de dópler umbilical ausente o reverso al final de la diástole 3.3 Catéter en arteria umbilical |
| 4. Una vez que hemos comenzado, ¿se debe mantener trófica o se deben realizar incrementos diarios y progresivos? |
| 5. ¿Con qué tipo de leche se debe iniciar la alimentación? |
| 6. ¿Cómo deben ser los volúmenes y la velocidad de los incrementos en el aporte de leche? |
| 7. ¿Cuál es la técnica recomendada para administrar la alimentación: bolus vs enteral continua? |
| 8. ¿Debemos fortificar la leche materna? |
| 9. ¿En RN < 1500 g, tras el alta hospitalaria, debe continuarse la fortificación? |
| 10. ¿Cuál sería la actitud más adecuada a seguir, respecto al uso de fortificantes, una vez que el recién nacido “lacta directamente” al pecho? |
| 11. La protocolización del modo de alimentación enteral ¿induce algún beneficio frente a hacerlo a criterio médico particular? |
| 12. ¿Se debe recomendar el uso de probióticos? |
| 13. ¿Se deben utilizar en todos los RN o sólo en aquellos de riesgo que no cumplan criterios de exclusión? |
| 14. En caso de RN que cumplan criterios ¿se deben utilizar independientemente de si hayan recibido o no antibióticos? |
| 15. ¿Se deben utilizar en todos los centros o sólo en aquellos con una alta tasa de ECN? |
| 16. ¿Durante cuánto tiempo estaría recomendada su administración? |
| 17. Tipo de probióticos, ¿administración de una única cepa frente a administración de varias? |
| 18. Respecto a la dosificación ¿cuál estaría considerada la dosis más adecuada? |
| 19. Respecto al tipo de leche ¿se debe administrar sólo a la fórmula del prematuro o a todo tipo de leche? |
| ¿Administración profiláctica o terapéutica? |

Tabla 7 Las veinte preguntas a responder por la GPC

4.1.2. Segunda Fase: Estudio antes-después de la introducción del nuevo protocolo de alimentación.

En esta fase se compara el porcentaje de ECN en la cohorte de RN <1500 g de nacidos desde el 1 de enero a 31 de diciembre del 2011 con la del primer año tras la introducción de la GPC (mayo 2012-abril 2013).

a) Tipo de estudio

Estudio de cohortes de intervención con medida antes y después. La intervención está constituida por el conjunto de medidas descritas en el protocolo de alimentación enteral del RNMBP en nuestra unidad, y que se resume en la tabla 8.

| | | | |
|-------------------------|---|--|--------------------------------|
| Cuando empezar | Hemodinámicamente bien. (sin soporte vasoactivo). Sin asfixia. Buena perfusión 24 horas Si inestable, mantener dieta absoluta | | |
| Método | Continua Bolus durante periodo de trófica y en caso de IPPVn* | | |
| Tipo leche recomendada | Calostro; leche de banco (si no hay, valorar demorar inicio) | | |
| Periodo de trófica | Alto Riesgo ECN 0,3 ml/kg/h x 3 d 0,5 ml/kg/h x 3 d 1 ml/kg/h x 1 d | 750-1000 g 0,5 ml/kg/h x 3 d 1 ml/kg/h x 3 d | 1000-1500 g 1 ml/kg/h x 5 d |
| Incrementos posteriores | 10 ml/kg cada 12 h en < 1000 (20 ml/kg/día) 15 ml/kg cada 12 h en > 1000 (30 ml/kg/día) | | |
| Volumen máximo | 160 ml/kg/día | | |
| Duración trófica | 5-7 días | | |
| Definición intolerancia | Árbol decisión Residuo+examen clínico | | |
| Fortificante | Desde 100 ml/kg (100 ml:1 g %; 120 ml:2 g%; 140 ml:3 g% 160 ml: 4 g%) Individualizar por BUN | | |
| Estreñimiento | Enema Suero Fisiológico si no deposiciones en 24 h | | |

Tabla 8 Protocolo de alimentación enteral en la cohorte "después". Alto riesgo ECN incluye < 750 g o < 25 s; asfixia, CIR + doppler patológico.*IPPVn: Ventilación con presión positiva intermitente nasal

El protocolo fue presentado en la unidad en abril de 2012, si bien en los meses previos se habían venido discutiendo algunos de los puntos en él referidos, motivo por el que se evitaron estos meses en el estudio. Durante el periodo analizado previo, no había un protocolo escrito sobre el modo de administrar la alimentación enteral.

Los puntos más importantes del protocolo fueron la utilización predominante de leche materna y/o de banco desde el inicio, unos incrementos prudentes de la alimentación, una exclusión de alimentación enteral en algunas situaciones que sugieran isquemia intestinal, y una restricción del uso de omeprazol a situaciones de sangrado digestivo activo.

Como posibles variables de confusión desde 2011 se ha venido realizando una cierta limitación en el tratamiento del ductus (DAP) y, un retraso en el momento de iniciar el ibuprofeno. En el caso de ductus hemodinámicamente significativo y por tanto subsidiario de tratamiento con ibuprofeno, el paciente permanecía en dieta absoluta. No se administró omeprazol en estos casos. No hubo otros cambios significativos en la práctica asistencial entre los dos periodos.

El fortificante utilizado fue ENFAMIL FORTIFIER® durante ambos periodos de estudio. Se añadía en el momento en que la madre traía su leche, se separaba en biberones con la cantidad a administrar en cada toma, y se almacenaba refrigerado hasta su uso.

b) *Grupos de Estudio*

Grupo I (antes): nacidos en el año 2011.

Grupo II (después): nacidos desde 1 de mayo de 2012 hasta 30 de abril de 2013.

c) *Selección de sujetos. Población de estudio.*

Se incluyeron todos los recién nacidos con una edad gestacional igual o inferior a 32 semanas de edad corregida y/o un peso al nacimiento inferior o igual a 1500 g que fueron atendidos en nuestra unidad, incluyendo también a los nacidos en otro centro y que fueron trasladados durante su primera semana de vida.

d) *Criterios de discontinuidad:*

En función de la variable principal a estudiar y a fin de evitar la posible influencia de factores de confusión en los resultados de la misma, el “n” de estudio fue cambiando. Como ejemplo a la hora de estudiar su potencial papel sobre la estancia hospitalaria, se descartaron todos aquellos niños que fallecieron o que fueron trasladados a otro centro hospitalario antes de las 34 semanas de edad corregida.

e) *Variables del estudio*

i) *Variables Dependientes*

- Mortalidad global: Cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Enterocolitis necrosante: Cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Perforación focal: Cualitativa dicotómica (SI/NO)

ii) *Variables Independientes:*

- Variables sociodemográficas / Antecedentes Materno- Obstétricos
 - Semanas de edad gestacional
 - Días de edad gestacional
 - Peso al nacimiento
 - Percentil de peso al nacimiento inferior al p10
 - Sexo
 - Tipo de Parto
 - Gemelos / Trillizos
 - Esteroides Prenatales. Se consideró tratamiento completo al haber recibido dos dosis de betametasona separadas 24 horas y que no hubiera transcurrido un tiempo superior a una semana desde la última dosis hasta el nacimiento. En caso de recibir una sola dosis o que el nacimiento se produzca después de 7 días de administrada la segunda dosis, será considerado tratamiento parcial.
 - Corioamnionitis materna. . Clínicamente definida por la presencia de al menos dos de los siguientes parámetros: fiebre, $>38.5^{\circ}\text{C}$, taquicardia (frecuencia cardiaca materna $> 100\text{lpm}$ / fetal $>180\text{ lpm}$) leucocitosis ($> 18.000\ \mu/\text{L}$) sensibilidad uterina o líquido pestilente.
 - Eclampsia materna
- Variables clínicas
 - Índice de CRIB
 - Test de Apgar
 - Morbilidades asociadas: DAP, sepsis nosocomial (noscomial (definida como aislamiento de patógeno bacteriano en cultivo de sangre o LCR después del tercer día de vida) y sepsis por hongo.
 - Peso a los 28 días de vida
 - Peso a las 36 semanas de edad corregida
 - Duración de estancia hospitalaria en días

f) *Análisis estadístico de los datos*

Se realizará un análisis descriptivo de las variables con estimación puntual e intervalo de confianza para el 95% de seguridad, tratándose las variables continuas como medias, desviación estándar, valores máximo y mínimo.

Las variables cuantitativas se definieron con la media y la desviación estándar. Para la comprobación de la normalidad de la distribución se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro – Wilk. La comparación de variables cuantitativas se realizó con la t de Student.

Para definir la estancia hospitalaria se utilizó la mediana y el rango intercuartil para evitar la influencia que pudieran tener valores extremos.

Para las variables cualitativas, se realizó una comparación de porcentajes para muestras independientes mediante chi cuadrado. Cuando la proporción de un resultado fue inferior a 5 % se utilizó el test de Fisher. Se consideró significativo un error alfa inferior a 0,05.

4.1.3. Tercera Fase: Estudio antes-después de la introducción del nuevo protocolo de alimentación y la utilización de probióticos profilácticos

En esta fase se compara el porcentaje de ECN en el grupo de RN ≤ 32 semanas de edad gestacional y /o PRN ≤ 1500 g nacidos desde 1 de mayo de 2012 hasta 30 de abril de 2013, seguida de forma prospectiva, con la del segundo año tras la introducción de la GPC e incluyendo el empleo de probióticos (julio 2013-junio 2014). Dado que la incidencia de ECN era muy baja tras la GPC, se valoraron además otras variables relacionadas con la tolerancia digestiva, el tránsito intestinal, la ganancia ponderal o la estancia hospitalaria

a) Tipo de estudio

Estudio de cohortes, de intervención con medida antes y después. La intervención está constituida por el conjunto de medidas descritas en el protocolo de alimentación previamente mencionado (tabla 9) además de la administración de probióticos. La tabla 9 muestra los criterios de administración, así como las dosis y la forma de preparación de los mismos.

| | |
|--------------------|---|
| Indicaciones | Prematuros < 34 semanas de edad gestacional que hayan iniciado tolerancia digestiva durante al menos 24 horas (habitual 2-3 días) |
| Contraindicaciones | Alteración de la permeabilidad intestinal (estomas) Sospecha de ECN Cirugía digestiva Cardiopatías congénitas con bajo flujo sistémico RN críticos con necesidad soporte vasoactivo |
| Duración | Hasta 35-36 semanas de edad corregida Alta hospitalaria |
| Dosificación | Si aportes alimentación enteral < 60cc/kg/día: ½ cápsula Si aportes alimentación enteral > 60 cc/kg/día: 1 cápsula |
| Preparación | Dilución una cápsula en 2 ml de agua y agitar |
| Conservación | Refrigerado a 2-6°C |

Tabla 9 Indicaciones, dosificación y preparación probióticos

Los probióticos no fueron introducidos en la farmacia del hospital hasta julio del 2013, no estando disponibles en las fechas anteriores.

No se realizaron cambios significativos en lo que respecta a la práctica asistencial respecto al periodo anterior. Sin embargo resulta importante destacar a este nivel que en octubre del 2013, se produjeron recortes en Sanidad que afectaron directamente a la atención sanitaria de estos pacientes debido a una reducción del número de facultativos y personal de enfermería que en condiciones habituales atiende a estos pacientes.

b) Grupos de Estudio

i) Grupo II (antes):

Nacidos desde 1 de mayo de 2012 hasta 30 de abril de 2013.

ii) Grupo III (después y tras la administración de probióticos):

Nacidos del 1 de julio del 2013 hasta el 30 de junio del 2014. Grupo por intención de tratar.

c) Selección de sujetos. Población de estudio.

Los criterios de inclusión fueron los mismos que los descritos para el estudio antes-después de la introducción del protocolo de alimentación

i) Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio todos aquellos recién nacidos con malformaciones graves y/o diagnóstico de enfermedades incompatibles con la vida y/o patologías que pudiesen afectar al tracto gastrointestinal.

ii) Criterios de discontinuidad:

Fueron necesarios aplicarlos a la hora de establecer los objetivos secundarios y con el fin de evitar posibles sesgos derivados de la potencial influencia de factores de confusión en los resultados, en función de la variable estudiada.

Así a la hora de valorar el posible impacto del empleo de probióticos sobre el crecimiento, la tolerancia digestiva o la motilidad intestinal, se descartaron del análisis los pacientes diagnosticados de ECN y/ o perforación intestinal, ya que estas entidades contraindicaban el empleo de probióticos.

A la hora de estudiar la influencia exclusiva sobre el crecimiento y su potencial relación con los probióticos y la estancia hospitalaria, fue necesario descartar también los fallecidos o trasladados previos a las 34 semanas de edad corregida.

d) Variables del estudio

i) Variables Dependientes

- Mortalidad global: Cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Enterocolitis necrosante: Cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Perforaciones focales: Cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Días de vida alcanza aportes enterales de 100 cc/kg/día: Cuantitativa continúa
- Dejar de administrarse un número igual o superior a 8 tomas de alimentación enteral: Cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Presentar un número superior a 2 días sin deposiciones espontáneas: Cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Diferencia Z score peso al nacimiento –alta. Cuantitativa continúa
- Sepsis nosocomial por estafilococo coagulasa negativo. Cualitativa dicotómica (SI/NO)

ii) *Variables Independientes:*

- Variables sociodemográficas / Antecedentes Materno- Obstétricos
 - Semanas de edad gestacional
 - Días de edad gestacional
 - Percentil de peso al nacimiento < p10
 - Sexo
 - Tipo de Parto
 - Gemelos / Trillizos
 - Esteroides Prenatales. Se consideró tratamiento completo al haber recibido dos dosis de betametasona separadas 24 horas y que no hubiera transcurrido un tiempo superior a una semana desde la última dosis hasta el nacimiento. En caso de recibir una sola dosis o que el nacimiento se produzca después de 7 días de administrada la segunda dosis, será considerado tratamiento parcial.
 - Corioamnionitis materna. Clínicamente definida por la presencia de al menos dos de los siguientes parámetros: fiebre, $>38.5^{\circ}\text{C}$, taquicardia (frecuencia cardiaca materna $> 100\text{lpm}$ / fetal $>180\text{ lpm}$) leucocitosis ($> 18.000\ \mu/\text{L}$) sensibilidad uterina o líquido pestilente
 - Eclampsia materna

- Variables clínicas
 - Índice de CRIB > 10
 - Test de Apgar < 4 a los 5 minutos de vida.
 - Morbilidades asociadas: DAP farmacológico, DAP quirúrgico, sepsis temprana (definida como aislamiento de patógeno bacteriano en cultivo de sangre o LCR en las primeras 72 horas de vida) sepsis noscomial (definida como aislamiento de patógeno bacteriano en cultivo de sangre, orina, LCR u otros líquidos estériles después del tercer día de vida) y sepsis por hongo.
 - Días de vida inicio alimentación enteral
 - Tipo de leche al inicio de la alimentación enteral
 - Indicación de probióticos profilácticos
 - *Tolerancia digestiva*: días de nutrición parenteral, número de tomas suspendidas al día, número de vómitos al día
 - *Motilidad intestinal*: número de enemas administrados por no deposiciones en 24 o más horas
 - *Ganancia ponderal*: peso a los 28 días de vida, peso a las 36 semanas de edad corregida, peso al alta y percentil de peso al alta inferior al p10.
 - Duración de estancia hospitalaria en días

En julio del 2011, se introdujeron los probióticos en la farmacia del Hospital como parte de un proyecto de mejora. Para su introducción, se cumplimentó el cuestionario GINF (Guía para la Incorporación de Nuevos medicamentos a la guía Farmacoterápica), desarrollada a partir de la Guía para la Toma de Decisiones en la Incorporación y Adquisición de Nuevas Tecnologías a los Centros de Andalucía, conocida como guía GANT, elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. El periodo julio 2013 – junio 2014 refleja la introducción de los probióticos. La edad corregida y todas las morbilidades fueron definidas utilizando los criterios de la red neonatal SEN 1500. Los recién nacidos con malformaciones congénitas mayores o diagnóstico de enfermedades incompatibles con la vida fueron excluidos del estudio.

El probiótico administrado fue INFLORAN cápsulas® de laboratorios Berna, una combinación de *Lactobacillus bifidus* (10^9 UFC) y *Lactobacillus acidophilus* (10^9 UFC). La “solución” fue preparada por el propio personal de la unidad, diluyendo una capsula en 2 ml de agua estéril o suero glucosado al 5%. Una cápsula aporta 1000 millones de bacterias. Un mililitro era administrado previo a la toma cuando el paciente tomaba menos de 60 cc/kg/día, desde el segundo o tercer día de vida, una vez que había transcurrido al menos 24 horas de iniciada la alimentación y se había comprobado buena tolerancia digestiva. Cuando el paciente alcanzaba los 60 cc/kg/día de alimentación enteral se aumentaba las dosis a 2 cc y, ésta se mantenía hasta las 35 semanas de edad corregida o el alta.

La alimentación enteral era habitualmente iniciada en segundo día de vida en recién nacidos sin factores de riesgo añadidos, clínica y hemodinámicamente estables, con signos clínicos de motilidad intestinal positiva y ausencia de distensión abdominal. Idealmente, se utilizaba lactancia materna para iniciar la alimentación, en caso de no estar disponible, se utilizaba leche humana donada una vez obtenido el consentimiento informado paterno. El tiempo de NET y los aumentos progresivos, eran realizados según indicaciones del protocolo de alimentación en función del grupo. La fortificación era iniciada cuando se alcanzaba los 100 cc/kg/día y, la nutrición parenteral retirada de manera individualizada, cuando los aportes enterales suponían unas cifras de 110-120 cc/kg/día, en función de la tolerancia del RN.

Se definió “intolerancia digestiva” (registrada a través del número de tomas al día no administradas) como la necesidad de detener la alimentación ya sea en relación con causas digestivas (distensión abdominal, vómitos, residuos gástricos), hemodinámicas (presencia de DAP hemodinámicamente significativo, sepsis) respiratorias (insuficiencia respiratoria grave, intubación endotraqueal) durante las dos primeras semanas de vida. De la misma forma fueron registrados el número de vómitos presentados por día.

La tolerancia digestiva se evaluó como el número de días para alcanzar unos aportes enterales a partir de 100 cc/kg/día y, los días de nutrición parenteral que corresponde a la suspensión del aporte de líquidos por vía intravenosa.

Para valorar el tránsito intestinal, se registraron el número de días sin presencia de deposiciones espontáneas y el número de enemas administrado por no presentar deposiciones en 24 o más horas, ambas también durante las dos primeras semanas a partir del inicio de la alimentación.

Restricción del crecimiento extrauterino fue definido como un percentil peso inferior al p10 y/o un zscore de -1.6 a las 36 semanas de edad corregida y/ o al alta hospitalaria.

e) *Análisis estadístico de los datos*

Los datos obtenidos son introducidos y posteriormente analizados mediante el programa SPS 20.0®. Para el análisis y elaboración de las conclusiones se contó con la colaboración de un experto en estadística de la fundación FIMABIS.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables con estimación puntual e intervalo de confianza para el 95% de seguridad, tratándose las variables continuas como medias, desviación estándar, valores máximo y mínimo.

Para la comprobación de la normalidad de la distribución se utilizaron los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro – Wilk. La comparación de variables cuantitativas se realizó con la t de Student y/o U Mann- Whitney. Cuando las variables analizadas mostraron desviaciones elevadas, se incluyó el cálculo de otras medidas de tendencia central como medianas o modas. Las variables categóricas se presentaron en frecuencias y porcentajes.

Para el estudio de variables cualitativas se ha utilizado un estudio de Chi cuadrado y/o Test de Fisher para variables con tamaño muestral pequeño. Se considera un resultado estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

- Se construyó un modelo de regresión lineal multivariante para analizar los efectos de diversas variables
- Se aplicaron modelos de regresión logística binomial para analizar los efectos de diversas variables.
- Se realizó un análisis bivariado para identificar las posibles variables que podrían estar relacionadas con la variable objetivo de estudio y así incluirlas en el modelo. La magnitud de la asociación entre las variables explicatorias del modelo y la variable dependiente se midió mediante las odds ratio (OR) y sus correspondientes IC del 95%. Una vez diseñado el modelo, se evaluó su validez mediante la estimación de su bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

f) Aspectos Éticos

El desarrollo y elaboración de un protocolo de alimentación, así como la posterior introducción de probióticos profilácticos forma parte de un proyecto de mejora del proceso asistencia convencional de los pacientes. Su uso ha demostrado con un grado de evidencia 1++ que reducen la enterocolitis y la mortalidad neonatal, siendo por tanto su administración altamente recomendada y, no siendo necesario un consentimiento informado específico.

Para la introducción del fármaco como uso “*off label*” en la farmacopea hospitalaria, se siguieron todas las directrices de la Guía GNF, cumpliendo todos los requisitos para ser aprobada por la Comisión de Farmacia del Hospital.

Para garantizar la confidencialidad de la información, todos los datos recogidos en este proyecto han sido registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se han tomado las siguientes medidas:

- Los datos que puedan identificar al participante se mantienen separados del resto de la información recogida de la base de datos SEN 1500 así como de la historia clínica.
- Cada caso del estudio contará con un número de identificación que es el que figura en las bases de datos.
- El análisis de la información se ha realizado siempre de forma agregada y nunca individual.
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



5. RESULTADOS

5.1. Introducción Protocolo Alimentación.

5.1.1. Estadística descriptiva

a) Selección de pacientes

- GRUPO I: Periodo -> 1 de Enero 2011 a 31 Diciembre 2011

ALIMENTACIÓN ENTERAL NO PROTOCOLIZADA

GRUPO I: COHORTE HISTÓRICA
n=160
RN \leq 32 semanas y/o PRN \leq de 1500 gramos

- GRUPO II: Periodo-> 1 de Mayo 2012 a 30 Abril 2013

PROTOCOLO ALIMENTACIÓN

GRUPO II: Protocolo de alimentación
SIN probióticos.
n=117
RN \leq 32 semanas y/o PRN \leq de 1500 gramos

Durante los periodos comprendidos entre 1 de Enero 2011 al 31 de Diciembre 2011 (GRUPO I) y, 1 de Mayo 2012 a 30 de Abril 2013 (GRUPO II) un total de 160 y 117 pacientes menores de 32 SEG y/o peso al nacimiento \leq de 1500 gramos, respectivamente fueron admitidos en la UCIN.

b) Características demográficas perinatales y neonatales

La tabla 10 resume las principales características basales de los grupos estudiados. No se observaron diferencias en ninguna de las variables analizadas, aunque es preciso mencionar que en el primer periodo el número de gestaciones triples fue mayor.

| Variables demográficas y características prenatales | | | |
|---|----------------|-----------------|---------------|
| | GRUPO I(n=160) | GRUPO II(n=117) | SIGNIFICACIÓN |
| Edad gestacional semanas | 29+1 | 29+5 | N.S. |
| Peso al nacimiento (gramos) | 1109 (312,6) | 1168 (270,5) | N.S. |
| Peso al nacimiento <p10 | 6 (3.7%) | 27 (23.1%) | |
| Varón | 81 (50,6 %) | 57 (48,7 %) | N.S. |
| Cesárea | 125 (78,1 %) | 91 (77,8%) | N.S. |
| Parto Múltiple | 49 (30 %) | 32 (27 %) | N.S. |
| Gemelos | 33 | 29 | N.S. |
| Trillizos | 16 | 3 | N.S. |
| Esteroides prenatales | | | |
| No | 18 (11,2 %) | 10 (8,5 %) | N.S. |
| Parcial | 34 (21,2 %) | 17 (14,5 %) | N.S. |
| Completo | 103 (64,4 %) | 86 (73,5 %) | N.S. |
| Test de Apgar minuto 5 | | | |
| < de 4 | 1 (0,6 %) | 1 (0,8 %) | N.S. |
| 4-6 | 20 (12,5 %) | 11 (9,4%) | N.S. |
| > de 6 | 139 (86,9 %) | 105 (89,7 %) | N.S. |
| Índice de Crib | 2,98 (n=152) | 2,51 (n=101) | N.S. |
| Malformaciones mayores | 8 (5 %) | 4 (3,4 %) | N.S. |
| Hipotensión en primera semana de vida | 39 (24.4%) | 18 (15.4%) | N.S. |

Tabla 10 Datos demográficos perinatales y características neonatales de los niños incluidos en el estudio.

*Las variables cualitativas se expresan con el valor absoluto y el porcentaje (entre paréntesis). Las variables cuantitativas se expresan mediante la media y la desviación estándar (entre paréntesis)

5.1.2. Análisis bivariante

a) Protocolo de alimentación y reducción de ECN

En la tabla 11 se muestran los resultados en ambos grupos para las principales variables clínicas a estudio. El único caso de ECN en el grupo “después” ocurrió poco tiempo después de presentarse el protocolo y no siguió las pautas del mismo; corresponde a un prematuro de 32 semanas y 1430 g que había sufrido CIR con doppler patológico pero que al nacer presentaba un estado general muy bueno, inició enteral desde las primeras horas para evitar canalizarle una vía y lo hizo con fórmula por no disponer de leche de banco en ese momento.

| | “Antes” n=160 | “Después”n=117 | Significación |
|------------------------|---------------|----------------|----------------|
| DAP | 69 (43,1%) | 45 (38,4 %) | N.S. |
| Perforación Focal | 3(1,8%) | 3(2,5 %) | N.S. |
| ECN °2-3 | 13(8,1 %) | 1 (0,9%) | P=0,006 |
| Precisarocirugía | 8 | 1 | N.S. (P=0,055) |
| Cirugía ECN/perf focal | 11 (6,9%) | 3 (2,5 %) | N.S. |
| Mortalidad | 27 (16,9%) | 6 (5,1%) | P=0,003 |
| Muerteatribuible a ECN | 4 | 0 | N.S. |
| Sepsis nosocomial | 65 (40,6 %) | 45 (38,5 %) | N.S. |
| Staf. Coagulasaneg | 51 (31,9 %) | 41 (35 %) | N.S. |
| Hongos | 3 (1,9 %) | 0 (0 %) | N.S. |

Tabla 11 Principales variables clínicas a estudio .n (%)

b) Protocolo de alimentación y ganancia ponderal

La tabla 12 resume algunos aspectos referidos a la ganancia ponderal a través del peso a los 28 días y a las 36 semanas de edad corregida, así como a la estancia hospitalaria. La estancia se muestra en días, como mediana y rango intercuartil para evitar casos extremos. Debido a las altas que ocurren antes de los 28 días y de la semana 36 (por fallecimiento, por traslado o por ser dados de alta antes de esa edad corregida) el tamaño muestral para las distintas variables es inferior.

| | “Antes” n=160 | “Después” n=117 | Significación |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---------------|
| 28 días de vida Peso en g (DS) Aumento peso diario | n=110* 1449 (328,8) 12,1 g | n=92* 1527,7 (345,5) 12,8 | N.S. N.S. |
| 36sem Edad Corr Peso en g (DS) | n=86* 1750 (276,3) | n=78* 1796,9 (297,8) | N.S. |
| Peso a las 36 semanas < P10 | 78/86 (90 %) | 68/78 (87%) | N.S. |
| Estancia hospitalaria Mediana e intervalo intercuartil | n=112* 44 d [35-66] | n=105* 48 d [32-61] | |

Tabla 12 Peso a los 28 días y a las 36 semanas de edad corregida; estancia hospitalaria.

* Descartados los fallecidos y trasladados antes de las 34 semanas de edad corregida

5.2. Resultados Introducción Protocolo Alimentación y Probióticos.

5.2.1. Estadística descriptiva

a) Selección de pacientes

- GRUPO II: Periodo → 1 de Mayo 2012 a 30 de Abril de 2013
-

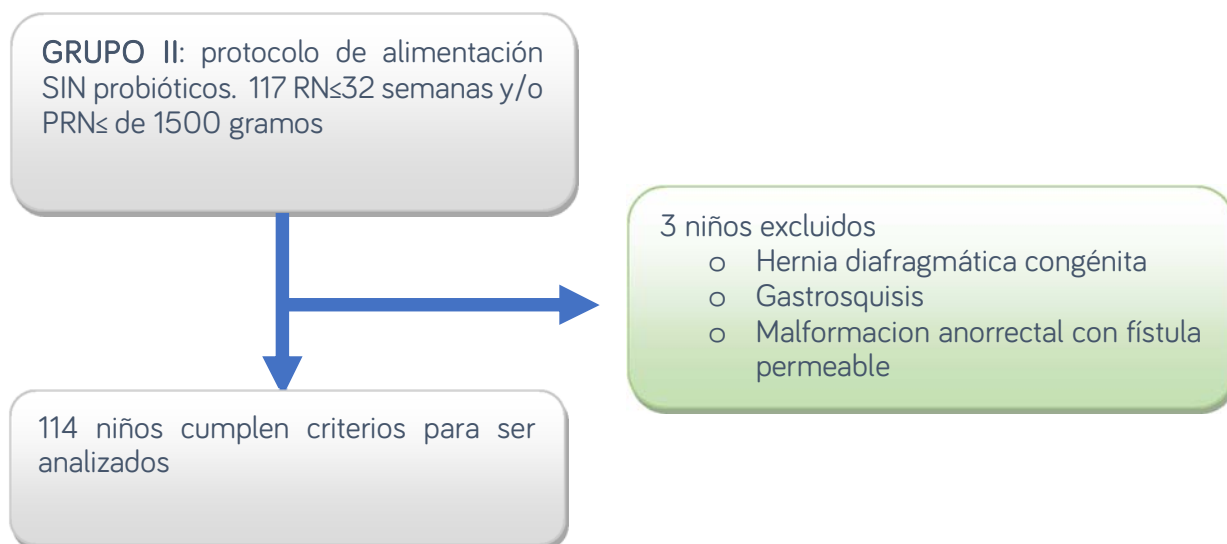


Gráfico 1 Diagrama selección Grupo II estadística descriptiva protocolización alimentación probióticos.

- GRUPO III: 1 de Julio 2013 a 30 de Junio 2014

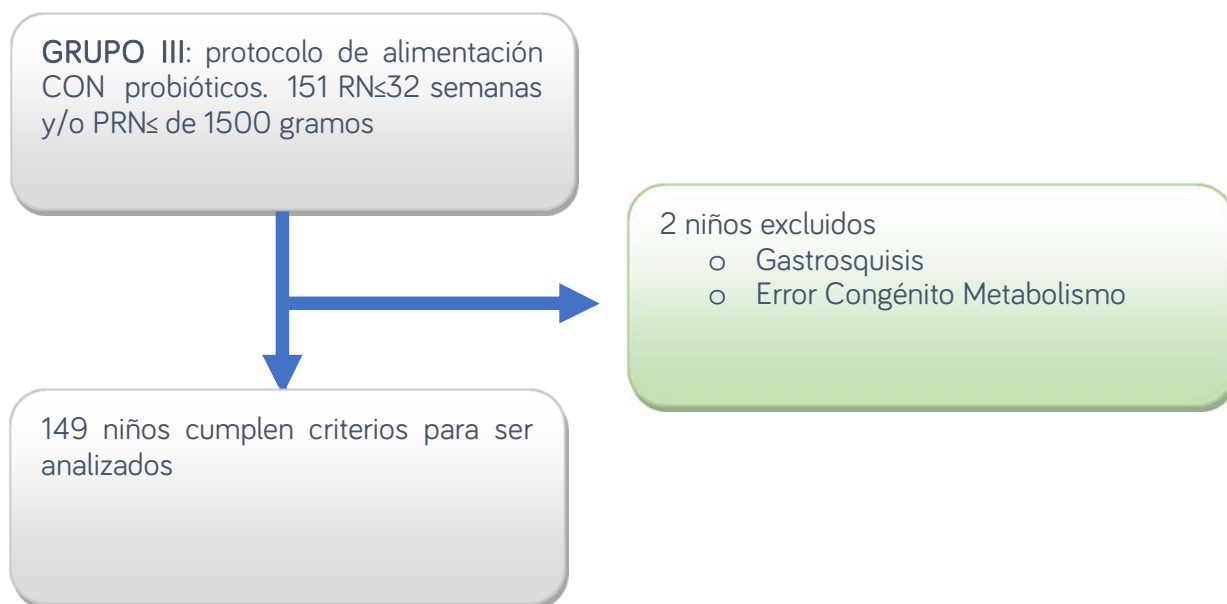


Gráfico 2 Diagrama selección Grupo III estadística descriptiva protocolización alimentación probióticos.

Durante los periodos comprendidos entre 1 de mayo 2012 al 30 de abril 2013 (GRUPO II) y, 1 de julio 2013 al 30 de junio 2014 (GRUPO III) un total de 117 y 151 pacientes menores de 32 SEG y /o peso al nacimiento \leq de 1500 gramos fueron admitidos en la UCIN. Del grupo II ("ANTES"), tres pacientes fueron excluidos por presentar malformaciones graves o enfermedades que pudiesen afectar al tracto digestivo. Por las mismas razones, dos fueron excluidos del grupo III ("DESPUÉS")

El diagrama de flujo nos muestra el proceso de selección de la muestra (figura 2)

RESULTADOS

b) Características demográficas perinatales y neonatales

No se observaron diferencias en cuanto a la edad gestacional media, peso o sexo entre ambos grupos. Así mismo tampoco hubo diferencias en lo que refiere a las condiciones obstétricas y las variables perinatales. La tabla 13 nos muestra dichas características.

| | ANTES (n=114) | DESPUÉS (n=149) | SIGNIFICACIÓN |
|-----------------------------|---------------|-----------------|---------------|
| Sexo | | | |
| Varón | 50.9% | 52.3% | 0.813 |
| Mujer | 49.1% | 47.% | |
| Parto múltiple | | | |
| Gemelos | 24,6% | 20.8% | 0.469 |
| Trillizos | 2.6% | 6% | 0.189 |
| Esteroides prenatales | | | |
| No | 9% | 10.9% | 0.782 |
| Parcial | 14.4% | 16.3% | |
| Completo | 76.6% | 72.8% | |
| Cesárea | 76.3% | 78.5% | 0.671 |
| Semanas de edad gestacional | 29+3 | 29+2 | 0.423 |
| Peso al nacimiento | 1146.61 | 1111.14 | 0.630 |
| Peso al nacimiento <p10 | 23.7% | 22.8% | 0.869 |
| Corioamnionitis | 20.6% | 17.4% | 0.529 |
| Eclampsia | 19.6% | 19.1% | 0.925 |
| Apgar al minuto 5 | | | |
| <4 | 0.9% | 1.3% | 0.767 |
| 4-6 | 9.6% | 12.1% | |
| >6 | 89.5% | 86.6% | |
| Índice CRIB | | | |
| -0-5 | 84.2 | 83.7 | 0.297 |
| -6-10 | 15.8 | 14.3 | |
| ->15 | 0 | 2 | |

Tabla 13 Datos demográficos perinatales y características neonatales de los niños incluidos en el estudio.

Las Gráficas 3 y 4 muestran la distribución por edad gestacional y sexo de los pacientes incluidos en ambos grupos del estudio.

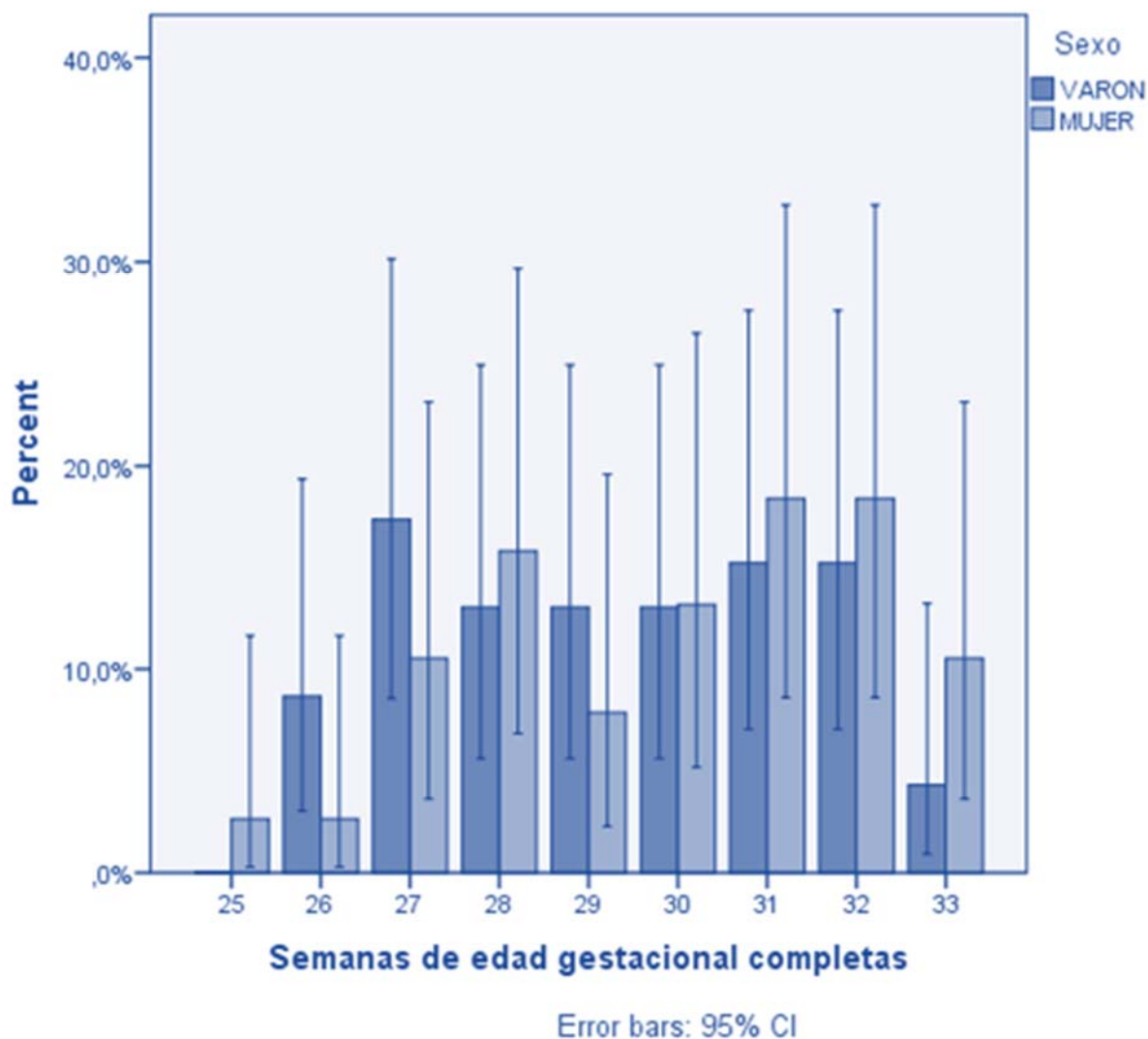


Gráfico 3 Distribución por edad gestacional y sexo de los pacientes incluidos en el grupo II.

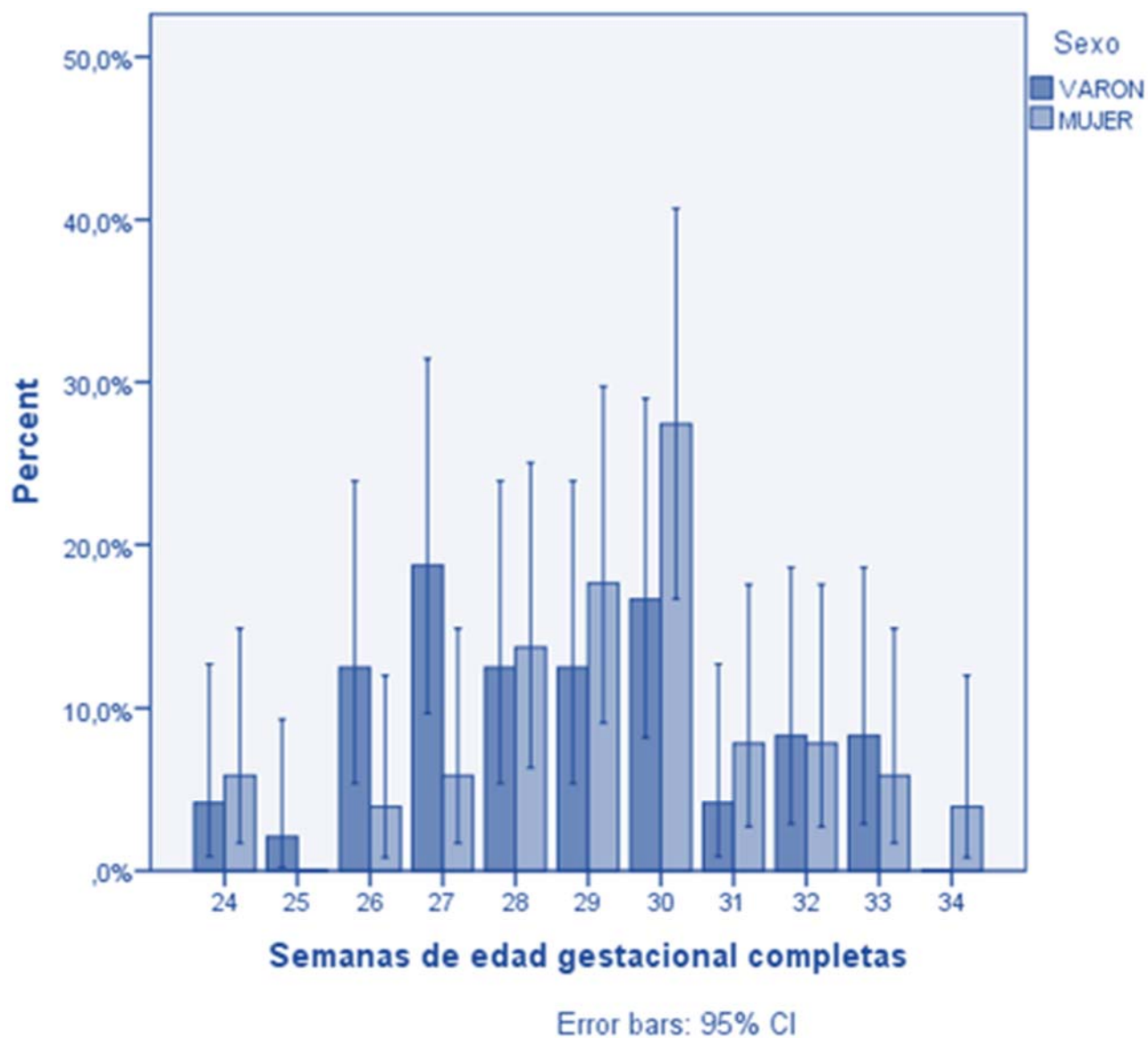


Gráfico 4 Distribución por edad gestacional y sexo de los pacientes incluidos en el grupo III

5.2.2. Análisis bivariante

a) Probióticos, ECN y morbi- mortalidad

Tras la importante reducción en los casos de ECN, obtenidos tras la instauración del protocolo de alimentación, podemos comprobar como la introducción de probióticos no modifica los resultados. A continuación se realiza un análisis general de las principales patologías que afectan a los recién nacidos prematuros, con el objeto de comprobar si existen diferencias al introducir los probióticos. La tabla 14 recoge la frecuencia de aparición, expresada en forma de porcentaje, así como la mortalidad global, que presentaron los pacientes incluidos en ambos grupos.

| VARIABLE | ANTES | DESPUES | SIGNIFICACIÓN |
|---|---------------|---------------|---------------|
| ECN | 0.9% | 0.7% | 0.845 |
| ECN quirúrgica | 0.9% | 0.7% | 0.849 |
| Perforación focal | 1.8% | 5.4% | 0.129 |
| Mortalidad global | 6.1% | 11.4% | 0.141 |
| Displasia Broncopulmonar | | | |
| Necesidad oxígeno 28 días de vida | 23.9% | 24.3% | 0.936 |
| Necesidad oxígeno 36 semanas EC | 9.7% | 14.5% | 0.251 |
| Hemorragia Intracraneal | 20.2% | 17.2% | 0.532 |
| Leucomalacia periventricular | 3.6% | 2.1% | 0.690 |
| Ductus arterioso farmacológico | 27.2% | 32.2% | 0.379 |
| Ductus arterioso quirúrgico | 3.5% | 11.4% | 0.019 |
| Sepsis temprana | 6.1% | 6% | 0.681 |
| Sepsis tardía | 40.4% | 50.7% | 0.038 |
| Sepsis por estafilococo | 36.8% | 47% | 0.099 |
| Sepsis por bacilo gram negativo | 7.9% | 9.4% | 0.669 |
| Sepsis fúngica | 0% | 0.7% | 0.382 |
| Estancia hospitalaria *descartados fallecidos y trasladados antes de las 34 semanas de EC | 52.56 (25.55) | 50.09 (25.12) | 0.861 |

Tabla 14 Principales patologías presentes en ambos grupos

RESULTADOS

Notamos un discreto incremento en la mortalidad global aunque sin diferencias significativas. Algo similar ocurre con las perforaciones focales.

Realizamos un estudio descriptivo de estas variables con el fin de dilucidar si este incremento podría estar relacionado con la introducción de los probióticos.

| GRUPO III "DESPUÉS" n = 149 | | | |
|-----------------------------|---|--|-------|
| EVEN TO | Recibieron probióticos antes del evento | NO recibieron probióticos antes del evento | TOTAL |
| Fallecimiento | 4 | 13 | 17 |
| Perforación focal | 0 | 8 | 8 |

Tabla 15 Estudio descriptivo de los pacientes que fallecieron o presentaron una perforación focal en el grupo III

De los 17 pacientes que fallecieron sólo un 23% de los pacientes habían recibido probiótico y el 0% cuando a las perforaciones focales se refiere, no pudiendo establecer por tanto una relación clara, entre la administración de probióticos y el aumento de dichos eventos.

En lo que al ductus quirúrgico se refiere, se realizó un análisis similar. (Tabla 16)

| GRUPO III "DESPUÉS" de la administración de probióticos | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Evento | No se administran probióticos | Si se administran probióticos | TOTAL |
| DAP quirúrgico | 4 | 12 | 16 |

Tabla 16 Pacientes que presentaron ductus quirúrgico del grupo III

La tabla 17 nos muestra los días de vidas a los que el tratamiento quirúrgico fue realizado y la edad de los pacientes al inicio de los probióticos poniendo de manifiesto las pocas posibilidades de establecer una relación causa / efecto entre ambas.

| Nº paciente | Días de vida inicio probióticos | Días de vida cirugía |
|-------------|---------------------------------|----------------------|
| 1 | 16 | 10 |
| 2 | 38 | 25 |
| 3 | 43 | 33 |
| 4 | 10 | 26 |
| 5 | 19 | 13 |
| 6 | 15 | 12 |
| 7 | 9 | 7 |
| 8 | 30 | 22 |
| 9 | 52 | 17 |
| 10 | 7 | 21 |
| 11 | 7 | 21 |
| 12 | 16 | 11 |

Tabla 17 Días de vida de inicio de probióticos y tratamiento quirúrgico del ductus

Sólo tres de los 12 pacientes, habían recibido probióticos profilácticos antes de la intervención quirúrgica, luego parece poco probable que el aumento del tratamiento quirúrgico pueda estar relacionado con la introducción de los probióticos.

5.3. Protocolo alimentación y probióticos: INTENCIÓN DE TRATAR

5.3.1. Estadística Descriptiva:

a) Selección de Pacientes

Se realiza un análisis por intención de tratar, que pretende identificar dentro del grupo II “ANTES” de la administración de probióticos, los pacientes en los que NO habría estado indicado a priori su utilización con el fin de descartarlos. Cabe destacar aquí, que esta distinción ha sido realizada de forma retrospectiva, con los posibles sesgos de selección que este hecho podría conllevar. (Gráficos 5 y 6)

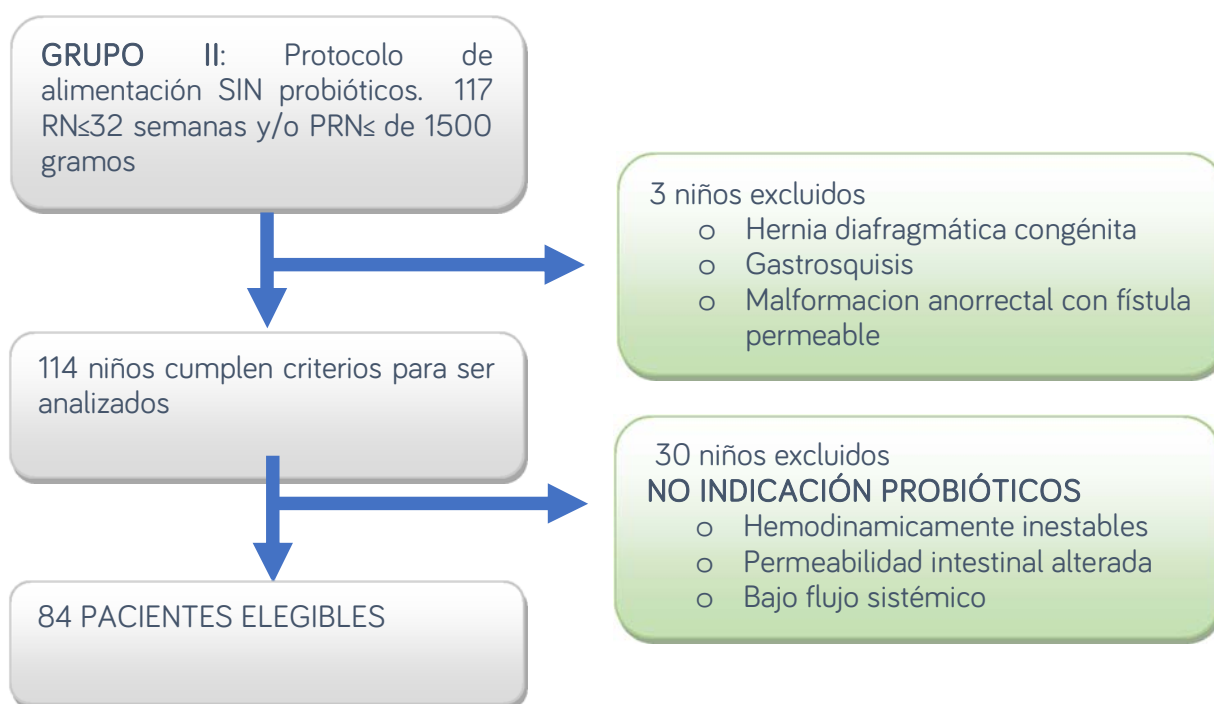


Gráfico 5 Diagrama de flujo proceso selección pacientes por INTENCIÓN DE TRATAR grupo “ANTES” de la introducción de probióticos

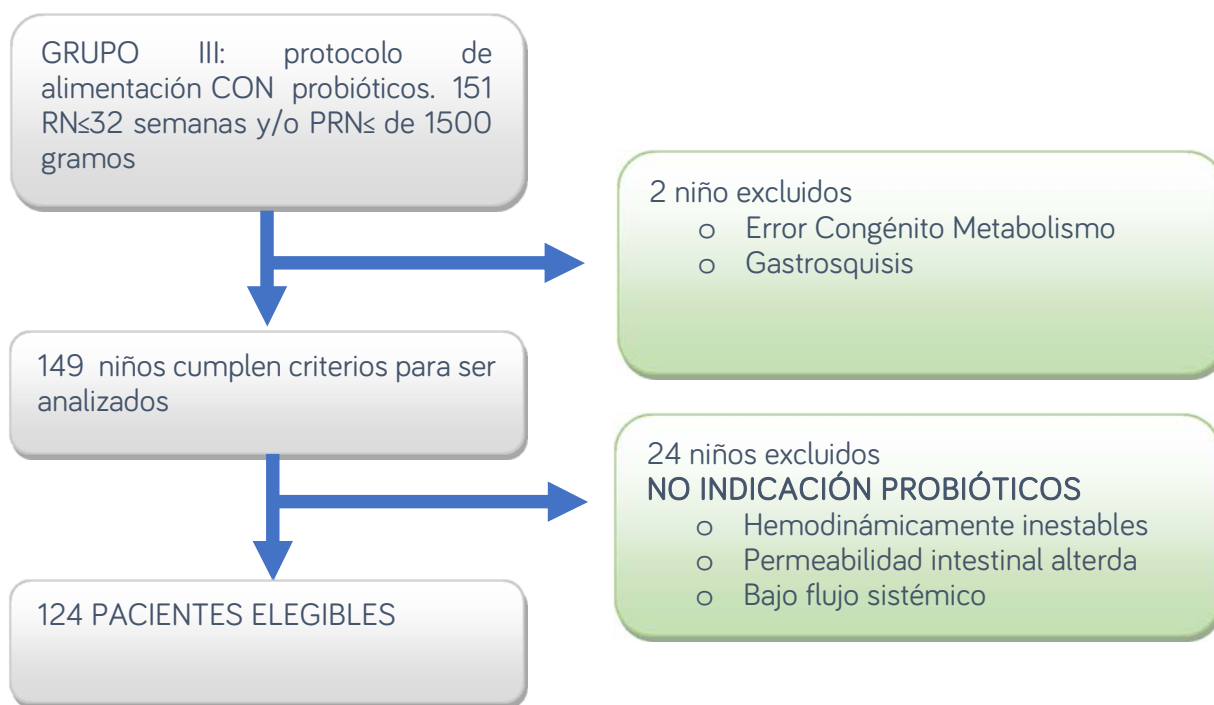


Gráfico 6 Diagrama de flujo proceso de selección de pacientes por INTENCIÓN DE TRATAR grupo "DESPUÉS" introducción probióticos profilácticos

Durante el periodo comprendido entre 1 de Mayo del 2012 y el 30 de Abril 2013, habría habido 30 pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión iniciales para participar en el estudio, NO cumplirían los criterios establecidos para recibir probióticos profilácticos, previamente definidos.

Lo mismo sucedería con 24 pacientes del grupo III, correspondientes al periodo comprendido entre 1 de Julio del 2013 y el 30 de junio del 2014, tiempo que coincide con la introducción de probióticos en el hospital.

b) Características perinatales y neonatales

No se objetivaron diferencias entre las variables clínicas que pueden afectar al inicio o progreso de la alimentación enteral, como demuestran los datos resumidos en la tabla 18.

| | Grupo II (antes introducción probióticos) | Grupo III (después introducción probióticos) | Valor de "p" |
|--|--|---|--------------|
| Características pacientes | | | |
| Edad gestacional media (en semanas) | 29.6 | 29.3 | 0.254 |
| Días de edad gestacional | 3.25 | 2.84 | 0.997 |
| Peso medio (gramos) | 1196.27 | 1163.23 | 0.158 |
| Sexo masculino | 54.8% | 50.4% | 0.536 |
| Índice de Crib > 10 | 0% | 0.8% | 0.411 |
| Test de Apgar al minuto 5 <4 | 1.2% | 4% | 0.235 |
| Corioamnionitis | 12.7% | 17.2% | 0.384 |
| Eclampsia | 22.5% | 17.6% | 0.398 |
| Cesárea | 78.6% | 82.4% | 0.490 |
| Esteroides prenatales | | | |
| No | 3.7% | 7.3% | 0.283 |
| Parcial | 16% | 17.1% | 0.848 |
| completo | 80.2% | 74.8% | 0.366 |
| DAP | 21.4% | 31.2% | 0.120 |
| Sepsis temprana | 4.8% | 7.2% | 0.474 |
| Peso al nacimiento <p10 | 20.2% | 17.6% | 0.631 |
| Edad media inicio alimentación en días | 3.49 | 3.41 | 0.245 |
| Tipo de leche | | | |
| LM | 45.2% | 42.4% | 0.685 |
| LMB | 25% | 32.8% | 0.226 |
| FP | 26.2% | 19.2% | 0.232 |

Tabla 18 Variables que potencialmente pueden influir en el inicio o progreso de la alimentación.

5.3.2. Análisis bivariante y multivariante

a) Aspectos nutricionales de los probióticos

i) Probióticos y tolerancia digestiva

| | GRUPO II n=84 | GRUPO III n=120 | Valor de "p" |
|---|------------------|--------------------|--------------|
| 100 cc/kg/día (nº medio días) | 11.67 (5.37) | 15.39 (11.22) | 0.005 |
| Nutrición parenteral (nº medio días) | 12.99 (7.61) | 17.33 (12.52) | 0.005 |
| Nº tomas salta | 5.86 (12.23) | 11.18 (18.20) | 0.021 |
| Nº vómitos día | 0.64 (2.37) | 1.03 (1.61) | 0.166 |

Tabla 19 Tolerancia digestiva

* Excluidos pacientes fallecidos. Entre paréntesis desviación estándar.

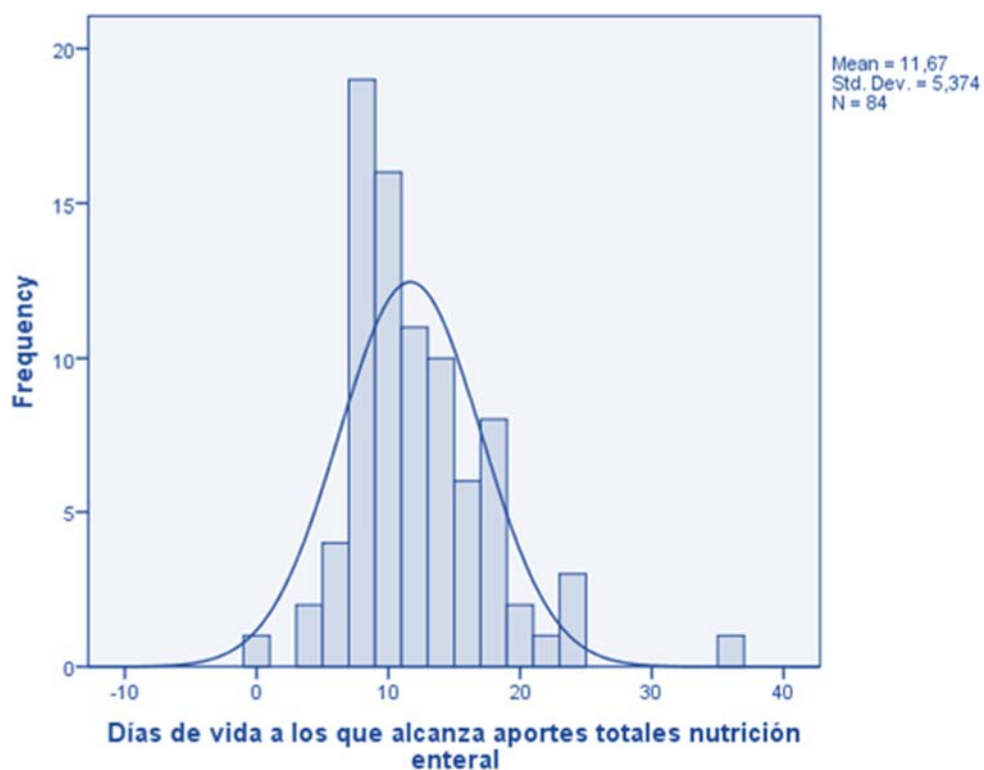


Gráfico 7 Días de vida a los que alcanza aportes totales nutrición enteral. Grupos antes y después de la administración de probióticos: ANTES

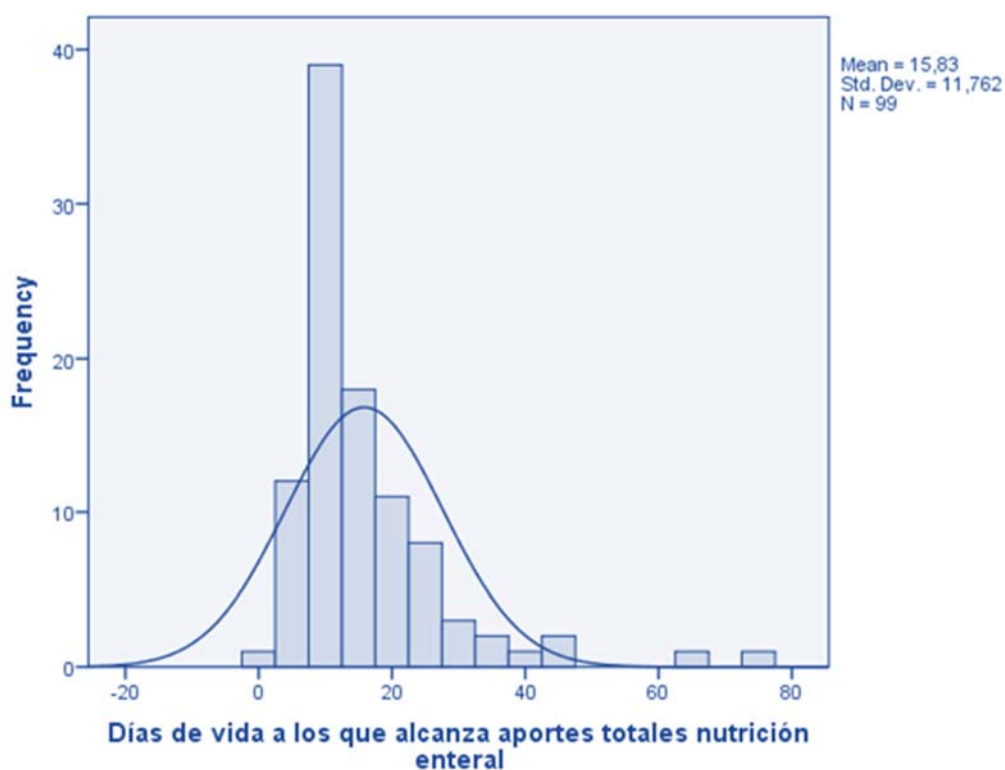


Gráfico 8 Días de vida a los que alcanza aportes totales nutrición enteral. Grupos antes y después de la administración de probióticos: DESPUÉS

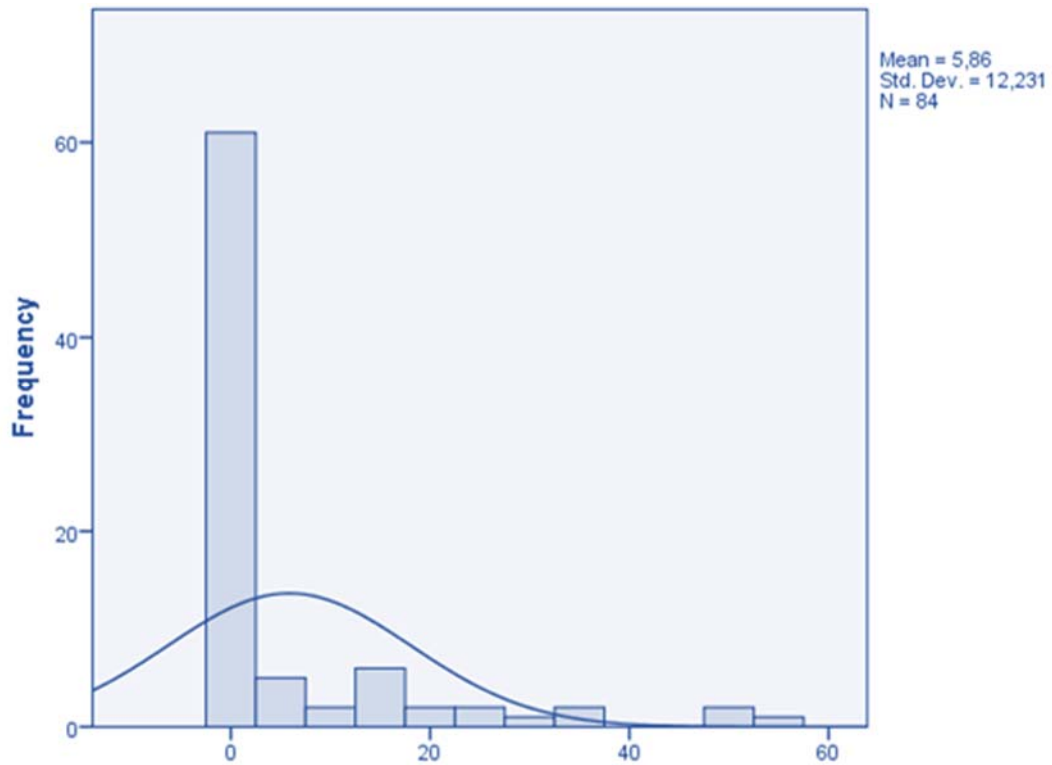


Gráfico 9 Número de tomas que se suspenden. Grupos antes y después de la administración de probióticos: ANTES

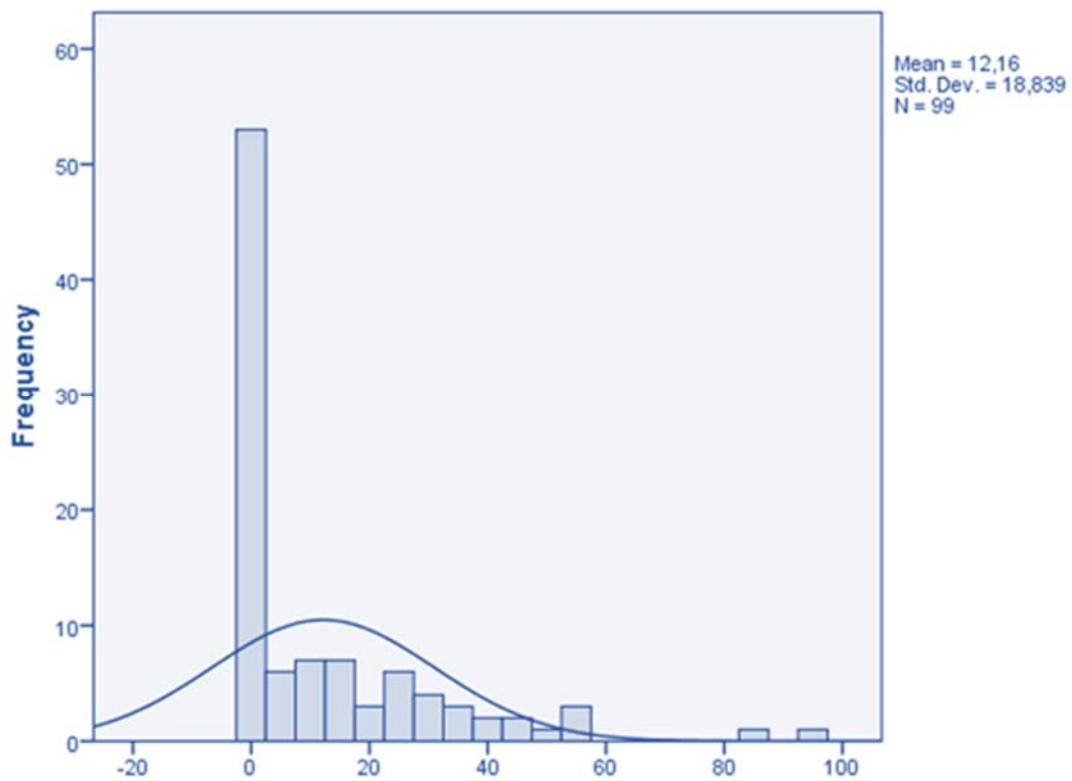


Gráfico 10 Número de tomas que se suspenden. Grupos antes y después de la administración de probióticos: DESPUES

Dados los hallazgos estadísticamente significativos en lo referente al número medio de días precisos para alcanzar los 100 cc/kg/día de alimentación enteral, se realizó una valoración de los factores que se podrían relacionar con el aumento del tiempo necesario para lograr dicho hito. Para ello se analizaron de manera individual variables clínicas y epidemiológicas. Aquellas que en el análisis bivariante dieron un nivel de significación inferior a 0,20 se introdujeron posteriormente en un análisis multivariante de regresión logística.

- Variables epidemiológicas / antecedentes materno- obstétricos: semanas de edad gestacional, peso al nacimiento inferior al p10, sexo, corioamnionitis, eclampsia materna.
- Variables clínicas: esteroides prenatales, gestación múltiple, parto por cesárea, Test de Apgar al minuto 5 de vida con una puntuación inferior a 4 , índice de Crib >10, ductus hemodinámicamente significativo, días de vida inicio alimentación enteral, tipo de leche con que se inicia la alimentación (leche materna frente a fórmula adaptada) pertenecer al grupo de estudio antes frente a pertenecer al grupo después y, haber recibido probióticos profilácticos.

De todas las variables reseñadas, sólo unas pocas alcanzaron un nivel de significación inferior a 0,2 y fueron las siguientes: semanas de edad gestacional, sexo, presentar al minuto 5 de vida una puntuación inferior a 4 en el Test de Apgar, días de vida a los que se inicia la alimentación enteral, DAP, pertenecer al grupo “antes” VS “después y; recibir probióticos profilácticos.

Se forzó la entrada en el modelo de otras variables clínicas que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideraron relevantes. En este modelo, fue también incluida la variable parto por cesárea.

La magnitud de la asociación entre las variables explicatorias del modelo y la variable dependiente se midió mediante las odds ratio (OR) y sus correspondientes IC del 95%. Una vez diseñado el modelo, se evaluó su validez mediante la estimación de su bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow

| | Análisis bivariante | | Análisis multivariante | | |
|----------------------------------|---------------------|---------|------------------------|-----------------|---------|
| | IC ;95% | Sig (p) | B | (IC ;95%) | Sig (p) |
| Edad gestacional | Pearson | 0.000 | -1.15 | (-1,671-0.640) | 0.000 |
| Sexo | (-3.82 - 4.80) | 0.094 | -0,851 | (-2.73 - 1.031) | 0.373 |
| Apgar<4 | (-18.76- 3.20) | 0.006 | -5.06 | (-18.10-7.97) | 0.445 |
| Cesárea | (-5.30 -1.24) | 0.223 | 2.60 | (0.206-4.99) | 0.033 |
| DAP | (-12.73- 7.56) | 0.000 | 4.22 | (1.76-6.68) | 0.001 |
| Días de vida inicio alimentación | Pearson | 0.000 | 0.47 | (-0.020-0.97) | 0.060 |
| LM | (-8.95 -2.92) | 0.000 | 2.34 | (-0.54-5.23) | 0.111 |
| FP | (2.92-8.95) | 0.000 | 0.36 | (-2.93-3.66) | 0.827 |
| Antes/después | (-6.32- -1.12) | 0.005 | 2.82 | (0.90-4.74) | 0.004 |

Tabla 20 Regresión lineal multivariante de las posibles variables confusión que pueden afectar a la tolerancia digestiva definida como los días necesarios para alcanzar unos aportes enterales de 100 cc/kg/día

Las variables que han resultado estadísticamente significativas en el modelo han sido: edad gestacional, el parto por cesárea, el presentar un ductus hemodinámicamente significativo y el pertenecer a uno u otro grupo.

Todos son factores de riesgo salvo edad gestacional que es factor protector.

Los nacidos mediante cesárea alcanzan los 100 ml/kg/día de enteral 2,6 días más tarde, a igualdad del resto de las variables.

Por cada semana de gestación cumplida se alcanza los 100 ml/kg/día de enteral 1.16 antes, a igualdad del resto de variables.

El 43% de la variabilidad de la variable resultado esta explicada por las variables independientes.

Además, se repite el modelo forzando la entrada de la variable “probióticos” ya que es la variable cuyo posible efecto pretendemos estudiar. La variable “antes /después” se mantiene en el modelo en un intento de evidenciar si hay otros factores distintos a los probióticos que pudieran haber aparecido de forma sistemática en alguno de los dos periodos. No se modifican los resultados.

| | Análisis bivariante | Análisis multivariante | | |
|----------------------|---------------------|------------------------|------------------|---------|
| | Sig (p) | B | (IC ;95%) | Sig (p) |
| Edad gestacional | 0.000 | 1,14 | (-1.67 - -0,615) | 0.000 |
| Sexo | 0.094 | -,854 | (-2.74-1.03) | 0.373 |
| Cesárea | 0.223 | 2,59 | (0.18- 4.99) | 0.035 |
| Apgar<4 | 0.006 | -5,155 | (-18.25-7.94) | 0.438 |
| DAP | 0.000 | 4,19 | (1.71 -6.67) | 0.001 |
| Inicio alimentación | 0.000 | 0,475 | (-0.021-0.97) | 0.060 |
| Leche materna | 0.000 | 2,428 | (-0.54-5.40) | 0.109 |
| Formula premturo | 0.000 | ,450 | (-2.29-3.82) | 0.793 |
| Antes/después | 0.005 | 2,52 | (-0.54-5.60) | 0.107 |
| Probióticos | 0.015 | 0.39 | (-2.75-3.57) | 0.808 |
| R ² =0.43 | | | | |

Tabla 21. Regresión lineal multivariante de las posibles variables confusión que pueden afectar a la tolerancia digestiva definida como los días necesarios para alcanzar unos aportes enterales de 100 cc/kg/día. Se fuerza la entrada de la variables probióticos en el modelo.

Para estudiar el número de tomas no administrada y sus causas, realizamos en primer lugar un análisis descriptivo con el fin de establecer el punto de corte del número de tomas a partir del cual vamos a considerar que un paciente no tolera.

Tras analizar la distribución del número de tomas no administrada por percentiles, se establece como punto de corte para considerar “intolerancia digestiva” la cantidad de 8 tomas, que correspondería a un percentil 60.

| Pacientes que pierden más de 8 tomas | |
|--------------------------------------|---------------------|
| GRUPO II “ANTES” | GRUPO III “DESPUÉS” |
| 21.4%(18) | 36.7% (44) |

Tabla 22 Distribución por grupos del número de pacientes en los que se deja de administrar un número igual o superior a 8 tomas

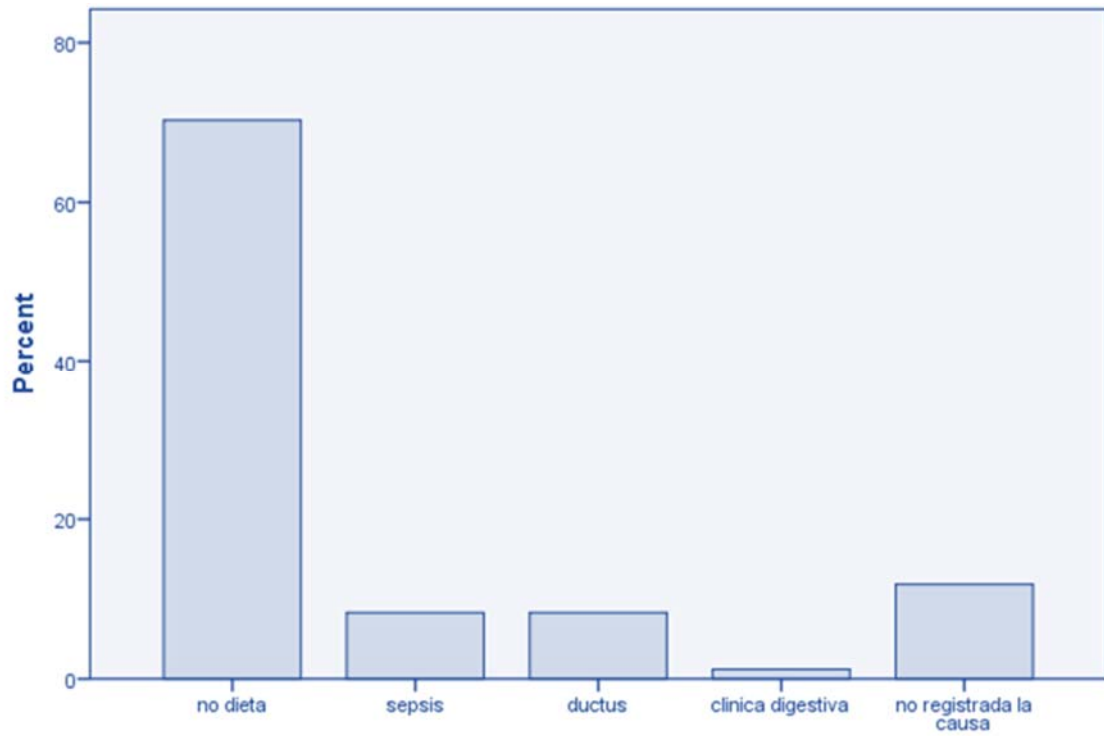


Gráfico 11 Motivo por el que se suspende alimentación. Grupos antes y después de la administración de probióticos: ANTES

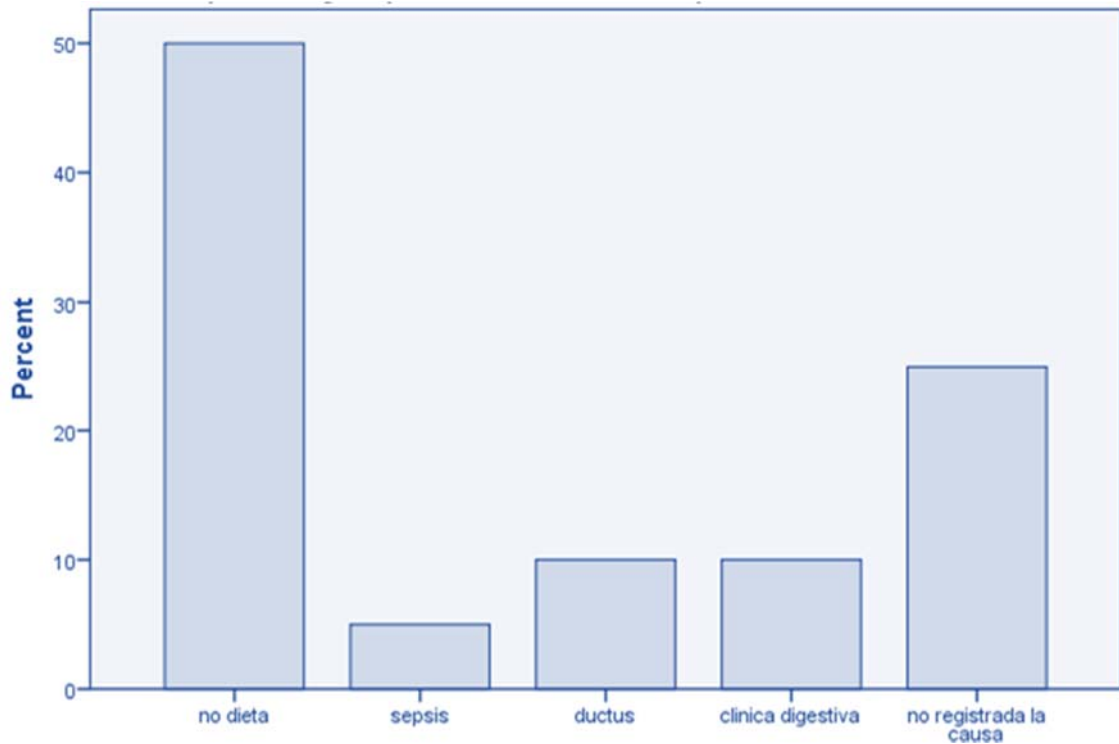


Gráfico 12 Motivo por el que se suspende alimentación. Grupos antes y después de la administración de probióticos: DESPUES

RESULTADOS

Tras realizar el Test de Shapiro-Wilk para comprobar distribución normal de la variable en la muestra. Se realizó un análisis bivariado para identificar las posibles variables, clínicas y epidemiológicas, que podrían estar relacionadas con la variable objetivo de estudio y así incluirlas en el modelo. Se calculó la U de Mann Whitney para las variables cuantitativas y, Chi cuadrado y Test de Fisher para las cualitativas.

Las tabla 23 muestra todas las variables incluidas inicialmente en el modelo

| Variable objetivo del estudio “ perder más de 8 tomas” | |
|---|--|
| Variables epidemiológicas/ Antecedentes Materno Obstétricos | Variables clínicas |
| Edad gestacional | Test Apgar < 4 a los 5 minutos de vida |
| Peso al nacimiento < p10 | Índice Crib >10 |
| Sexo | DAP |
| Parto múltiple | Lactancia materna |
| Parto por cesárea | Fórmula de prematuro |
| Esteroides Prenatales | Presentar clínica digestiva |
| Corioamnionitis | Grupo antes VS después |
| Eclampsia materna | Probióticos |

Tabla 23 Variables clínicas y epidemiológicas que potencialmente pueden afectar a la tolerancia digestiva incluidas en el análisis bivalente.

Sólo las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) o una tendencia ($p < 0,2$) se utilizaron para la construcción final del modelo. Como medida de la bondad del ajuste obtenida por el modelo se muestran los valores del coeficiente de determinación (R^2).

Dichas variables (edad gestacional, parto por cesárea, presencia de DAP, presencia de clínica digestiva, pertenecer al grupo antes o después y, haber recibido probióticos profilácticos) se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariante. La tabla 24 nos muestra los resultados

| | Análisis bivalente | Análisis multivariante | |
|---|--------------------|------------------------|---------|
| | Sig (p) | OR (IC ;95%) | Sig (p) |
| Edad gestacional | 0.000 | 0.94 (0.78-1.13) | 0.522 |
| Cesárea | 0.048 | 0.14 (0.51-3.81) | 0.503 |
| DAP | 0.000 | 7.20 (2.93-17.68) | 0.000 |
| Clínica digestiva | 0.002 | 3.79 (0.82-17.48) | 0.087 |
| Antes/después | 0.020 | 1.50 (0.69-3.24) | 0.296 |
| Bondad de ajuste Test de Hosmer-lemeshow $p=0.27$ | | | |

Tabla 24 Regresión lineal multivariante de las posibles variables confusión que pueden afectar a la tolerancia digestiva definida como perder 8 o más tomas.

Los recién nacidos que presentaron un ductus con repercusión hemodinámica tienen un riesgo 7,2 veces mayor de perder al menos 8 tomas que aquellos que no presentan persistencia del ductus.

El resto de variables no influyen de forma significativa (incluyendo aspectos que serían esperables, como la edad gestacional).

Si repetimos el modelo forzando la entrada de la variable probióticos, nos encontramos que los resultados no se modifican. Tabla 25

| | Análisis bivariante | Análisis multivariante | |
|--|---------------------|------------------------|---------|
| | Sig (p) | OR (IC ;95%) | Sig (p) |
| Edad gestacional | 0.000 | 0.956 (0.79-1.15) | 0.638 |
| Cesárea | 0.048 | 1.30 (0.47-3.58) | 0.601 |
| DAP | 0.000 | 7.31 (8.96-18.06) | 0.000 |
| Clínica digestiva | 0.002 | 3.49 (0.77-15.82) | 0.104 |
| Antes/después | 0.020 | 0.65 (0.16-2.54) | 0.540 |
| Probióticos | 0.001 | 2.79 (0.73-10.58) | 0.132 |
| Bondad de ajuste Test de Hosmer-lemeshow p=0.75 | | | |

Tabla 25 Regresión lineal multivariante de las posibles variables confusión que pueden afectar a la tolerancia digestiva definida como perder 8 o más tomas. Se fuerza la entrada de la variables probióticos en el modelo.

ii) Probióticos y motilidad intestinal

Se ha registrado la motilidad intestinal a través de las variables número de enemas administrados por no presentar deposiciones espontáneas en un plazo de 24 horas y, como el número de días con ausencia de deposiciones.

| MOTILIDAD INTESTINAL | | | |
|--------------------------|------------------|---------------------|--------------|
| Variable | GRUPO II "ANTES" | GRUPO III "DESPUÉS" | Valor de "p" |
| Nº de enemas | 2.25 (2.70) | 2.47 (2.98) | 0.601 |
| Nº días sin deposiciones | 1.88 (1.87) | 3.24 (3.53) | 0.02 |

Tabla 26 Motilidad intestinal.

* Expresados como valor medio. Entre paréntesis desviación estándar

RESULTADOS

Se objetivan diferencias significativas en cuanto al número de deposiciones. Se lleva a cabo un estudio descriptivo de estos pacientes, con el fin de establecer un punto de corte en el número de días sin deposiciones que permita definirlos como normal o patológico.

Este punto se establece en el valor 2 que corresponde con el percentil 60

| Pacientes que presentaron más de 2 días sin deposiciones | |
|--|---------------------|
| GRUPO II "ANTES" | GRUPO III "DESPUES" |
| 29,8% (25) | 39.7% (46) |

Tabla 27 Valoración del tránsito intestinal: Porcentaje de pacientes que presentan más de dos días sin deposiciones. (entre paréntesis se muestra la desviación estándar)

Se explora la distribución normal de la variable en la muestra a través del Test de Shapiro Wilk. Se calcula la U de Mann Whitney para las variables cuantitativas, chi cuadrado y /o test de Fisher para las cualitativas.

Al igual que se ha realizado con las variables objetivo anteriores, se aplicó un modelo de regresión logística binomial para analizar los efectos de diversas variables. Previamente se realizó el análisis bivalente con el fin de identificar aquellas que mostraran una relación estadísticamente significativa con una $p < 0.2$.

La tabla 28 recoge las variables que inicialmente se incluyeron en el análisis bivalente. La tabla 29 recoge sólo aquellas que por su significación estadística fueron seleccionadas para el análisis multivariante.

| Variable objetivo del estudio " presentar > de 2 días sin deposiciones" | |
|---|--|
| Variables epidemiológicas/ Antecedentes Materno Obstétricos | Variables clínicas |
| Edad gestacional | Test Apgar < 4 a los 5 minutos de vida |
| Peso al nacimiento < p10 | Índice Crib >10 |
| Sexo | DAP |
| Parto múltiple | Lactancia materna |
| Parto por cesárea | Fórmula de prematuro |
| Esteroides Prenatales | Presentar clínica digestiva |
| Corioamnionitis | Grupo antes VS después |
| Eclampsia materna | Probióticos |

Tabla 28 Variables clínicas y epidemiológicas que potencialmente pueden afectar a la motilidad intestinal incluidas en el análisis bivalente

| | Análisis bivariante | Análisis multivariante | |
|--|---------------------|------------------------|---------|
| | Sig (p) | OR (IC ;95%) | Sig (p) |
| Edad gestacional | 0.000 | 0.824 (0.6 -0.97) | 0.027 |
| Cesárea | 0.152 | 1.83 (0.71-4.69) | 0.208 |
| DAP | 0.000 | 3.49 (1.58 -7.67) | 0.002 |
| Antes/después | 0.149 | 1.42 (0.71-2.81) | 0.313 |
| Probióticos | 0.198 | 0.56 (0.18-1.67) | 0.301 |
| Bondad ajuste Test de Hosmer-lemeshow p=0.14 | | | |

Tabla 29 Regresión lineal multivariante de los posibles factores que pueden afectar a la motilidad intestinal registrada a través de la variable presentar más de 2 días sin deposiciones que pondría de manifiesto un tránsito intestinal alterado.

Las variables que han resultado significativas en el modelo son la presencia de un ductus hemodinámicamente significativo, que multiplica por 3.49 veces el riesgo de no presentar deposiciones y; la edad gestacional al nacimiento que actuaría como factor protector. Por cada semana de gestación adicional se reduciría el riesgo de no presentar deposiciones en un 17.6%

Al forzar la entrada de la variable probióticos, los resultados no se modifican. (Tabla30)

| | Análisis bivariante | Análisis multivariante | |
|--|---------------------|------------------------|---------|
| | Sig (p) | OR (IC ;95%) | Sig (p) |
| Edad gestacional | 0.000 | 0.806 (0.67 - 0.96) | 0.017 |
| Cesárea | 0.152 | 1.84 (0.72- 4.74) | 0.201 |
| DAP | 0.000 | 3.64(1.65 -8.05) | 0.001 |
| Antes/después | 0.149 | 2.23 (0.75-6.62) | 0.149 |
| Probióticos | 0.198 | 0.56 (0.18-1.67) | 0.301 |
| Bondad ajuste Test de Hosmer-lemeshow p=0.66 | | | |

Tabla 30 Regresión lineal multivariante de los posibles factores que pueden afectar a la motilidad intestinal registrada a través de la variable presentar más de 2 días sin deposiciones que pondría de manifiesto un tránsito intestinal alterado. Se fuerza la entrada de la variable probióticos

iii) *Probióticos y ganancia ponderal*

En la tabla 31 se muestran diversas variables que registran la ganancia ponderal en los dos grupos de estudio. No se han objetivado diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables utilizadas para medir la ganancia ponderal.

| GANANCIA PONDERAL | | | |
|--|----------------------|------------------------|--------------|
| VARIABLES | GRUPO II "ANTES" | GRUPO III "DESPUÉS" | Valor de "p" |
| Peso a los 28 ddiv | 1466.49 (514.44) | 1361.54(564.51) | 0.284 |
| Peso a las 36 semanasEC | 1549.78 (2290.76) | 1314.76 (872.06) | 0.317 |
| Peso al alta | 2106.14(266.91) | 2106.03 (346.16) | 0.998 |
| Percentil peso al altap10 | 90.2% | 85.5% | 0.317 |
| Diferencia Zscore peso nacimiento-alta | -2.01 (1.13) | -4.79 (28.51) | 0.375 |

Tabla 31 Ganancia ponderal

**excluidos pacientes fallecidos y/o trasladados antes de las 34 semanas de EC*

Expresado como valores medios y porcentajes. Entre paréntesis las desviaciones estándar

b) *Probióticos y Sepsis Nosocomial*

En la tabla 32 se muestra la incidencia de sepsis nosocomial, y concretamente a las sepsis debidas a estafilococo coagulasa negativo, se objetiva un aumento en el número de casos en el grupo III "después" de la introducción de probióticos con un valor de p que roza la significación ($p= 0.084$).

| Sepsis nosocomiales | | | |
|--|---------------------|------------------------|--------------|
| | GRUPO II "ANTES" | GRUPO III "DESPUÉS" | Valor de "p" |
| Sepsis por estafilococo coagulasa negativo | 32.1% (27) | 44.8% (56) | 0.084 |

Tabla 32 Distribución de casos de sepsis por estafilococo coagulasa negativo en ambos grupos.

**entre paréntesis el número absoluto de casos*

Para estudiar la posible relación entre los probióticos y la aparición de sepsis nosocomial, se realiza un análisis bivariante incluyendo las variables que pudieran relacionarse con la aparición de una sepsis nosocomial por estafilococo coagulasa negativo (Tabla 33) De ellas se seleccionó aquellas con una $p < 0,2$ para realizar un análisis multivariante que se muestra en la tabla 34.

Se realiza el Test de normalidad de Shapiro- Wilk por tener un tamaño muestral $< a$ 30. Para estudiar la relación entre las variables cuantitativas, se realiza la U de Mann Whitney.

Para las variables cualitativas utiliza la chi cuadrado.

| Sepsis por estafilococo coagulasa negativo | |
|--|------------------------------|
| Variabes de confusión | Significación (valor de "p") |
| Edad gestacional | 0.000 |
| Peso nacimiento < p10 | 0.853 |
| Sexo | 0.293 |
| Esteroides prenatales | 0.254 |
| Parto Múltiple | 0.642 |
| Cesárea | 0.004 |
| Corioamnionitis | 0.158 |
| Eclampsia | 0.370 |
| Apgar al minuto 5 < de 4 | 1 |
| Índice de Crib > 10 | 1 |
| Grupos Antes/Después | 0.084 |
| Probióticos | 0.185 |

Tabla 33 Análisis bivariante sepsis por estafilococo

| | Análisis bivariante | Análisis multivariante | |
|---|---------------------|------------------------|---------|
| | Sig (p) | OR (IC ;95%) | Sig (p) |
| Edad gestacional | 0.000 | 0.703 (0.6 -0.82) | 0.000 |
| Cesárea | 0.004 | 3.41 (1.29- 9.01) | 0.013 |
| Corioamnionitis | 0.158 | 0.31(0.11 -0.85) | 0.023 |
| Antes/después | 0.084 | 1.88 (0.97-3.64) | 0.059 |
| Bondad ajuste Test de Hosmer-lemeshow $p=0.8$ | | | |

Tabla 34 Regresión lineal multivariante de los posibles factores que pueden afectar a la aparición de sepsis nosocomiales por estafilococo coagulasa negativo.

Las variables que han resultado significativas en el modelo son: edad gestacional, corioamnionitis y el parto por cesárea. A la luz de los resultados arrojados, por cada semana de gestación adicional se reduciría el riesgo de sepsis en un 29.7%, a igualdad del resto de variables. Los niños nacidos de madres con corioamnionitis tendrían 69% menos riesgo de desarrollar una sepsis por estafilococo, en posible relación con la administración de antibióticos prenatales a la madre. Se discutirá posteriormente.

Los recién nacidos procedentes de parto por cesárea se encuentran a 3.42 más riesgo de desarrollar una infección nosocomial de este tipo, a igualdad del resto de variables.

No todos los pacientes del grupo III recibieron realmente probióticos. Por ese motivo se repitió el modelo forzando la inclusión de una variable que indicara si recibió probióticos o no. Los resultados se reflejan en la tabla 32.

| | Análisis bivariante | Análisis multivariante | |
|--|---------------------|------------------------|---------|
| | Sig (p) | OR (IC ;95%) | Sig (p) |
| Edad gestacional | 0.000 | 0.68 (0.58 -0.80) | 0.000 |
| Cesárea | 0.004 | 3.71 (1.37- 9.98) | 0.009 |
| Corioamnionitis | 0.158 | 0.31(0.11 -0.86) | 0.026 |
| Antes/después | 0.084 | 3.34 (1.11-10.05) | 0.032 |
| Probióticos | 0.185 | 0.49 (0.16-1.47) | 0.205 |
| Bondad ajuste Test de Hosmer-lemeshow p=0.55 | | | |

Tabla 35 Regresión lineal multivariante de los posibles factores que pueden afectar a la aparición de sepsis nosocomiales por estafilococo coagulasa negativo. .

Se fuerza la entrada de la variables probióticos en el modelo.

Se mantienen las anteriores significaciones y además la variable antes/después es estadísticamente significativa. Los casos pertenecientes al grupo “después” se encuentran a 3.34 más riesgo de desarrollar una sepsis nosocomial por estafilococo coagulasa negativo, que los pacientes que pertenecen al grupo “antes”.



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. Protocolización Alimentación y Disminución ECN.

La implementación de protocolos estandarizados en el manejo de la alimentación enteral en RN prematuros, ha sido considerado como una de las estrategias potenciales de mejora para el cuidado y tratamiento diario de estos niños, y sin embargo son pocos los centros que disponen de ellos.^{145,146}

La introducción del nuevo régimen de alimentación, basado en las mejores prácticas que encontramos en la literatura, se ha acompañado de un notable descenso en la incidencia de enterocolitis necrotizante que veníamos sufriendo en nuestro hospital, así como del porcentaje de niños que requerían ser sometidos a cirugía por este motivo. Este fenómeno no es nuevo, Patole y de Klerk ya en 2005, en un meta-análisis de estudios antes- después¹⁴⁷, apuntaba un descenso global de las cifras de ECN de hasta un 87%. Varios estudios posteriores han publicado descensos clínicamente muy relevantes,¹⁴⁸ poniendo de manifiesto de esta forma, el potencial impacto del propio ejercicio de la protocolización (al reducir la variabilidad interprofesional) en la reducción de esta temible enfermedad.

Es difícil discernir cuál o cuáles de las modificaciones que todos estos trabajos incluyen son los que provocan la reducción de la ECN, y el peso que tendrían de forma aislada cada uno de ellos. Debemos tener en cuenta que los protocolos de alimentación que se señalan no son totalmente coincidentes, pero sí lo son en destacar una introducción prudente de la alimentación enteral, tanto más en los niños de mayor riesgo de ECN, y en el uso preferente de la leche materna.

Los cambios introducidos respecto a nuestra práctica previa fueron varios, y se basaron en la revisión que habíamos realizado para la elaboración de una guía de práctica clínica sobre alimentación enteral del prematuro⁹⁵. No debemos olvidar llegados a este punto que estos resultados hacen referencia a la segunda fase del estudio y, que las dos series que aquí se comparan NO cuentan con el empleo de probióticos profilácticos por lo que el efecto beneficioso del protocolo sólo puede achacarse al modo en que se realizó la alimentación y al tipo de leche utilizada.

El momento de inicio de la alimentación no parece tener un efecto en la tasa de ECN, al menos cuando se hace en prematuros hemodinámicamente estables. En nuestro protocolo generalmente la alimentación se inició en el segundo o tercer día, salvo que el neonato fuese considerado como clínica o hemodinámicamente inestable, en cuyo caso permanecía en dieta absoluta. El número medio de días de vida de inicio de alimentación fue de 3.49 días para el grupo II y 3.33 días para el grupo III. La mayoría de los pacientes del grupo I iniciaron la alimentación en primer día de vida.

A este respecto hay que señalar que en casi todos los ensayos que compararon el ayuno con el inicio de alimentación incluso si ésta era administrada en mínimas cantidades, los niños inestables eran excluidos de forma específica, por lo que se desconoce si esta práctica es segura o no en este grupo de pacientes. Es probable que en algún caso del grupo de niños previo al protocolo, se diese esta circunstancia.

En lo que respecta a la NET, si bien es cierto que no ha podido relacionarse de forma estadísticamente significativa un descenso en las cifras de ECN¹⁰⁵, los múltiples beneficios que aporta justificarían más que de sobra su administración. En estudios en animales, la ausencia de nutrientes en el tracto gastrointestinal fruto del ayuno prolongado, asocia una disminución del crecimiento intestinal, atrofia de la mucosa, retraso en la maduración de las enzimas intestinales, alteración en la perfusión, disminución en la permeabilidad intestinal y, por tanto, mayor riesgo de traslocación bacteriana. Estos mismos estudios demuestran cómo la alimentación enteral temprana produce un aumento hasta 2 y 3 veces mayor de la masa de la mucosa intestinal. Este efecto trófico sería mediado por diversos factores de crecimiento como el insulínico, el epidérmico y otros péptidos, todos ellos presentes en la leche humana. Podemos concluir entonces que la alimentación enteral temprana previene la atrofia intestinal, parece estimular la maduración del sistema gastrointestinal y podría mejorar la tolerancia a la alimentación⁵⁸. Nuestro protocolo de alimentación incluye un periodo de trófica de 5 a 7 días, que variará según los factores de riesgo para el desarrollo de ECN y, las condiciones clínicas del RN.

En el periodo anterior al protocolo, no existía un periodo de NET como tal establecido. Se realizaban incrementos desde el comienzo, o poco tiempo después, en función de la tolerancia digestiva, con el único objeto de retirar lo antes posible la alimentación parenteral y reducir el riesgo de sepsis asociada a catéter. Habitualmente estos incrementos eran de 20 cc/kg/día.

Los estudios antes/después referidos, coinciden en mantener un periodo de alimentación trófica, variable pero prolongada, antes de comenzar los incrementos.¹⁴⁸

En lo que se refiere a esta fase de aumentos en los aportes de leche, Morgan y colaboradores, en una reciente revisión de la Cochrane⁶⁰ ya informaron que incrementos de 30-35 ml/kg/día no aumentaban el riesgo de ECN frente a volúmenes de 20 ml/kg/día, acortando además, el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa. En nuestra nueva política alimentaria, mantenemos aumentos de 20 cc/kg/día para los recién nacidos con peso inferior de 1000 gramos, mientras que los realizamos de 30 cc/kg/día en los niños con un peso mayor, sin que ello haya incrementado la incidencia de ECN.

Todos los incrementos son realizados en dos momentos del día (a diferencia de lo que sucedía antes de la protocolización), tras re-evaluación exhaustiva de la tolerancia digestiva, lo que nos ha permitido detectar signos y/o síntomas abdominales con mayor anticipación.

En relación a la valoración clínica de la tolerancia y la motilidad intestinal los cambios introducidos atendieron a la aplicación del árbol de decisión respecto a la presencia de residuos gástricos de Hanson y colaboradores¹⁴⁹ (si bien cabe destacar que la medición de los residuos no se llevó a cabo de forma sistemática, sino sólo ante la presencia de distensión abdominal u otros síntomas) y al empleo de enemas de suero fisiológico en caso de no presentar deposiciones espontáneas en 24 o más horas.

La mayoría de los trabajos coinciden en que la leche materna, utilizada como principal sustrato nutricional de estos niños, disminuye las tasas de ECN, siendo este efecto además dosis dependiente. Este descenso se ha objetivado también con la leche humana donada.

La utilización de leche materna desde el inicio ha supuesto, en nuestra opinión, el aspecto más relevante del protocolo.¹⁵⁰ Siempre que sea posible además, la alimentación se iniciará con calostro de la propia madre. En caso que no hubiera disponible se administrará leche de banco. En el periodo anterior, habitualmente se prescribía “leche materna o fórmula de prematuros”. Esto conducía con mucha frecuencia a iniciar la alimentación con fórmula, con lo que la colonización inicial del intestino probablemente no era la más adecuada. La disponibilidad de leche de banco permitió iniciarla con calostro fresco o con leche humana de banco en casi todos los casos. Creemos que el beneficio de la leche humana es mucho mayor si se utiliza desde el principio; de hecho, en nuestro hospital, durante los años anteriores la tasa de lactancia materna al alta hospitalaria, había venido experimentado un incremento hasta alcanzar cifras del 74 % en 2011 (44,5 % de forma exclusiva), sin que hubiera asociado reducción alguna en la tasa de ECN.

En esta fase del estudio también objetivamos una menor tasa de infecciones nosocomiales y un discreto aumento del peso al alta, respecto al periodo antes de la introducción del protocolo, aunque sin significación estadística. Este descenso tal vez podría ser atribuido al mayor empleo de calostro y sus propiedades inmunológicas.

6.2. Probióticos, Enterocolitis y Perforaciones Focales.

La incorporación del empleo de probióticos profilácticos, en la tercera fase del estudio no ha logrado encontrar diferencias significativas en lo que concierne a la incidencia de ECN, probablemente debido a que nuestra tasa de ECN ya había alcanzado unas cifras mínimas del 0.9%, que se mantuvieron en el mismo valor en este nuevo periodo.

Estudios individuales han sugerido que el beneficio potencial de los probióticos es mayor en centros con altas tasas de ECN, considerando tasas altas, aquellas superiores al 10%. Los estudios de Linn demostraron que el efecto beneficioso “reflejado” como riesgo relativo se mantenía de forma similar tanto en los centros con menor tasa de ECN (RR 0,38 VS 0,32) o de mortalidad (RR 0,36 VS 0,35) como los que contaban con tasas más elevadas.^{124,125} Lógicamente el número necesario para tratar (NNT) deberá ser mayor en tanto menor sea la prevalencia de ECN o muertes neonatales del centro.

En lo que respecta a la mortalidad global, se observa un discreto incremento en el periodo posterior a la introducción de los probióticos, pasando de un 6.1% en el grupo “antes” (grupo II) a un 11.4% en el grupo “después” (grupo III). Como hemos observado en el estudio descriptivo, este aumento no puede ser achacado al uso de probióticos, ya que la mayoría de los pacientes que fallecieron no los habían recibido.

En cuanto a la mortalidad atribuible a la ECN, hemos de decir que en ambos periodos fue inexistente. Tanto en el grupo “antes” (grupo II) de la administración de probióticos, como en el grupo “después” (grupo III), los casos de ECN se limitaron a un paciente por grupo y en ambos, sobrevivieron.

En lo que respecta a los caso de perforaciones focales ya sean gástricas o intestinal, también observamos un aumento moderado en esta fase del estudio, pasando de un 1.8% en el grupo II a un 5.4 % en el grupo III aunque con un valor de p sin significación estadística (p=0.195).

Las perforaciones focales han sido clásicamente relacionadas con la edad gestacional (mayor riesgo cuanto más inmaduro), la presencia de hipotensión o la necesidad de soporte inotrópico, la presencia de ductus arterioso, el uso de anti-inflamatorios no esteroideos y la administración de corticoides (dexametasona). En nuestra serie, un 50% de los pacientes que presentaron una perforación focal tenían una edad gestacional menor o igual a 25 semanas y 70% contaban con antecedentes de DAP y el 60% había recibido corticoides sistémicos, coincidiendo de esta manera con los datos publicados en la literatura.¹⁵¹

Además se observa que ninguno de los pacientes del grupo III, había recibido probióticos antes que la perforación focal aconteciese, no pudiendo establecer una relación causal con la administración de los mismos.

6.3. Probióticos y Tolerancia Digestiva.

Cuando se acuña el término “intolerancia digestiva”, la mayoría de los clínicos hacen referencia a la combinación de una serie de síntomas y signos clínicos que ponen de manifiesto la incapacidad del sujeto para tolerar la alimentación enteral. Sin embargo, en la práctica diaria, “interpretar” este concepto no resulta tan sencillo. Moore y Wilson,¹⁵² en un intento de dar respuesta a esta cuestión, realizan un análisis de todas las definiciones recogidas en los diccionarios, textos médicos y bases de datos biomédicas, interpretando finalmente como la más adecuada “la incapacidad de digerir la alimentación enteral, presentando un volumen residual gástrico mayor del 50%, distensión abdominal, emesis o ambos”.

Sin embargo ninguno de estos signos nos permite diferenciar si son el reflejo de una condición benigna fruto de la inmadurez de las funciones gastrointestinales o por el contrario son signos sutiles del inicio de una inminente ECN. Como consecuencia, la interpretación de las señales de intolerancia digestiva representa una de las variables más difíciles de definir, controlar y cuantificar a la hora de establecer la estrategia nutricional de estos niños.

La potencial influencia de los probióticos para mejorar esta inmadurez intestinal se encuentra ampliamente recogida en la literatura, sin embargo son pocos los estudios que arrojan resultados consistentes a este respecto. Desde el trabajo de Kitajima y colaboradores¹⁵³ publicado en 1997, tres trabajos más han publicado una disminución del tiempo para alcanzar volúmenes de alimentación totales.^{154,155,156} y sólo en un caso se trataba de un ensayo clínico.

Recientemente Dang y colaboradores¹³², en un estudio similar al que nosotros presentamos sí consigue evidenciar una disminución en el tiempo para alcanzar una alimentación enteral completa, con una diferencia de 6 días de media del grupo control respecto al probiótico.

El ensayo clínico PREMAPRO que incluía a 199 recién nacidos prematuros con una edad gestacional media de 29 semanas y un peso medio de 1173 gramos y, que comparaba la administración de probióticos frente a placebo no encontró diferencias en cuanto a tolerancia en ambos grupos.¹³³ En nuestro trabajo tampoco hemos logrado objetivar diferencias significativas en cuanto a los días para alcanzar unos aportes de alimentación de 100 cc/kg/día, días de nutrición parenteral o número de vómitos al día.

En nuestro estudio no hemos observado diferencias en lo que a los episodios de intolerancia digestiva, registrada a través del número de vómitos, se refiere y sin embargo, hemos encontrado un aumento en el número de tomas no administradas. En el estudio descriptivo, se observa que en la mayoría de las ocasiones este cese de la alimentación está relacionado con la presencia de ductus arterioso con repercusión hemodinámica o por la presencia de síntomas abdominales. Al realizar el análisis multivariante solamente la presencia de ductus ha mostrado tener una relación estadísticamente significativa. Es llamativo que la menor edad gestacional, en ausencia de ductus, no se asocie a una mayor presencia de vómitos. Es posible que se deba a que el ritmo de introducción de la alimentación enteral está protocolizado que sea más lento en los de menor peso.

También se observa un aumento en el número de días necesarios para alcanzar los 100 cc/kg/ día de alimentación enteral y de forma paralela de los días de nutrición parenteral, ambas en el grupo III (“después” de la introducción de probióticos)

Se construyó un modelo de regresión lineal multivariante para analizar los efectos de diversas variables en la tolerancia digestiva medida como días de vida necesarios para alcanzar aportes enterales de 100 cc/kg/día y en la intolerancia medida como dejar de administrar más de 8 tomas.

Para ambas hemos encontrado una asociación entre el parto por cesárea y una peor tolerancia digestiva en el sentido que se alarga el periodo para alcanzar los aportes enterales deseados en 2,6 días. Este hecho podría explicarse por el retraso en la colonización del tracto gastrointestinal por flora bacteriana saprófita, que experimentan los recién nacidos que no pasan por el canal del parto.^{43,45,46,47}

También hemos encontrado una relación entre la presencia de ductus arterioso y un aumento no sólo en el periodo para alcanzar los 100 cc/kg/día sino también en la frecuencia de los tramos de dieta absoluta, en probable relación con la repercusión hemodinámica del mismo sobre el tracto intestinal. Así un paciente con un ductus hemodinámicamente significativo tarda 4.22 días más en alcanzar los aportes enterales descritos y presenta multiplica por 7,2 el riesgo de perder al menos 8 tomas.

El hecho de pertenecer al grupo III “después de la introducción de probióticos” alarga el tiempo en llegar a los aportes deseados en 2.8 días. Al estudiar el posible papel de la utilización de probióticos per sé, no se objetivan diferencias significativas, es decir los pacientes del grupo III muestran una peor tolerancia digestiva probablemente en relación con la presencia de otros factores no registrados. El modelo de regresión sólo explica un 43 % de la variabilidad en el tiempo hasta alcanzar los 100 ml/kg/día.

Cabe destacar en este sentido, el posible papel de las sepsis nosocomiales, que no han sido incluidas en el análisis multivariante por no haber sido recogido el número de episodios de infección nosocomial ANTES de haber alcanzado los citados aportes enterales.

Tampoco podemos descartar que el conocimiento por parte del personal médico del descenso en la tasa de ECN tras la introducción del protocolo, haya inducido un retraso no justificado de los incrementos en algunos casos.

En esta línea también es importante resaltar el hecho de que la edad media de inicio de la administración de probióticos en nuestro estudio fue de 12 días, ligeramente superior a la recomendación de antes de los 10 días que se recoge en la literatura actual. Quizá este factor sea el motivo de no haber sido capaces de conseguir los efectos beneficiosos esperados según otras publicaciones a nivel de la tolerancia digestiva.

6.4. Probióticos y Motilidad Intestinal.

La forma de actuar de los probióticos sobre la motilidad gástrica se ha explicado a través de diferentes mecanismos fisiológicos, su efecto sobre la motilidad intestinal a través de mecanismos indirectos, que serían mediados por metabolitos bacterianos como los ácidos grasos de cadena corta que actuarían a su vez sobre las rutas metabólicas de los lípidos y los hidratos de carbono. En modelos de experimentación animal se ha visto como estos ácidos grasos estimulan la musculatura lisa de las células favoreciendo la entrada de calcio. En el intestino grueso, parece que podrían actuar inhibiendo el peristaltismo.

Sólo hemos podido encontrar un trabajo que valorase el papel de los probióticos sobre la motilidad intestinal en recién nacido prematuros. Fue publicado en 2008 y realizado por Indrio y colaboradores.¹⁵⁶ Se trata de un estudio doble ciego, controlado por placebo, que incluía solamente 30 recién nacido prematuros aparentemente sanos y con una puntuación de Apgar normal al nacimiento. Se aleatorizaban a tres grupos, uno que recibía exclusivamente lactancia materna, otro alimentado con fórmula suplementada con *L. reuteri* y, finalmente el grupo placebo (alimentado con fórmula también).

En este estudio, se realizaban 2 mediciones de la actividad eléctrica del estómago a través de un equipo portátil en los días 4 y 35 de vida, antes y 120 minutos después de una toma. Además recogía información acerca del número de episodios de regurgitación diarios, número de vómitos y episodios de llanto inconsolable, como reflejo de “intolerancia digestiva”. El número de deposiciones diarias, fue utilizado como variable para medir la motilidad intestinal.

Los RN asignados al grupo lactancia materna y fórmula suplementada con probióticos, mostraron una disminución significativa del número de regurgitaciones y de los episodios de llanto, también un mayor número de deposiciones diarias respecto a placebo.

Desde nuestro punto de vista, este trabajo posee un tamaño muestral pequeño como para poder extraer conclusiones claras.

El estreñimiento ha sido señalado como un posible factor de riesgo de ECN. La falta de eliminación de meconio puede conducir a sobredistensión de asas intestinales, menor motilidad y mayor riesgo de sobreproliferación bacteriana, pudiendo favorecer la aparición de perforaciones focales o ECN tardías.¹⁵⁷ En este sentido, se han publicado varios trabajos en relación a la idoneidad o no de la aplicación sistemática de enemas de glicerina.¹⁵⁸ La mayoría de resultados coinciden en la NO administración sistemática de los mismos, y la aplicación individualizada para aquellos pacientes que muestren signos incipientes de distensión abdominal sin evacuación de meconio en un periodo de 2-3 días.

En nuestro estudio, hemos intentado valorar el posible papel de los probióticos sobre la motilidad intestinal a través del número medio de enemas necesario por no presentar deposiciones en más de 24 horas. Los enemas administrados en nuestro trabajo han sido siempre de suero fisiológico, a falta de hallazgos concluyentes en cuanto al empleo de glicerina y a su posible relación con el desarrollo de ECN en los últimos meta-análisis.¹⁵⁹

No hemos hallado diferencias significativas en cuanto al número de enemas administrados entre ambos grupos.

Sin embargo, hemos encontrado diferencias significativas en lo que al número de días sin deposiciones se refiere, con cifras de 1.88 VS 3.21 en los grupos II (“antes”) VS grupo III (“después”)

Al realizar el estudio multivariante de regresión logística encontramos de nuevo una relación significativa entre la presencia de ductus y aumento en un día en los días con ausencia de deposiciones, en probable relación nuevamente con la repercusión hemodinámica del ductus a nivel intestinal o al ayuno al que habitualmente se sometió a los pacientes con ductus. También encontramos relación con la edad gestacional, aumentando el riesgo conforme ésta disminuye, en relación con la mayor inmadurez intestinal que estos niños presentan.

La suplementación con probióticos no afecta de forma estadísticamente significativa a los resultados.

6.5. Probióticos y Ganancia Ponderal.

Muchos son los recién nacidos prematuros que al alta hospitalaria presentan un peso inferior al esperado si hubieran conseguido completar su gestación a término. El crecimiento extrauterino retardado es un estado que representa un “retraso” en la tasa de crecimiento inferior al que le correspondería a un feto intraútero de su misma edad gestacional.

La revisión sistemática de Athalye-Jape, incluye un total de 19 ensayos clínicos que tenían como objetivo valorar el impacto de los probióticos sobre la tolerancia digestiva y la ganancia ponderal. En tres de ellos se objetiva una mejoría en la ganancia de peso y en la velocidad de crecimiento durante la estancia hospitalaria.

El estudio PREMAPRO, ensayo clínico prospectivo, randomizado a doble ciego comparado con placebo, sin embargo no ha conseguido demostrar diferencias significativas en cuanto al crecimiento y la ganancia ponderal durante el ingreso hospitalario ni a las 41 semanas de edad corregida.

En nuestro estudio, hemos comparado el peso al alta, a los 28 días de vida, a las 36 semanas de edad corregida y, la diferencia entre el z score al nacimiento y al alta, Entre el grupo anterior y posterior a la introducción de los probióticos, sin encontrar diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas, coincidiendo en este sentido con los datos publicados del estudio PREMAPRO.

6.6. Probióticos y Sepsis Nosocomial.

El papel beneficioso de los probióticos a distintos niveles, ya ha sido reiteradamente expuesto a lo largo de este trabajo, incluyendo su efecto inmunomodulador y antibacteriano. Trabajos recientes en experimentación animal y en recién nacidos a término postulaban su potencial efecto en la prevención del desarrollo de sepsis nosocomiales y, sin embargo no han encontrado diferencias significativas. En lo que a recién nacidos prematuros se refiere, los resultados son similares. La administración de probióticos no ha demostrado su eficacia en la reducción de las tasas de sepsis nosocomial.

El trabajo de Nair V y colaboradores, recoge una tabla resumen de los datos en relación con la aparición de sepsis nosocomial de los principales ensayos clínicos realizados con probióticos en recién nacidos prematuros, no objetivándose diferencias en cuanto a las tasas de incidencia. Los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis nosocomial incluyen entre otros la edad gestacional (mayor riesgo a menores edades), la presencia de accesos venosos centrales, los días de nutrición parenteral y la ventilación mecánica prolongada. Es decir la sepsis nosocomial a menudo es el resultado de un mecanismo tan complejo, sobre el que se especula que los probióticos por sí solos no podrían actuar.

| Study | GA (wk) BW (g) | Probiotic used | Dose and duration | Primary outcome | Comments |
|--|--------------------------|-------------------------|---|--|---|
| Kitajima et al. 1997, Japan [25] | <1500 N = 91 | BB | 0.5 × 10 ⁹ once daily from first feed for 28 days | Gut colonization by BB | No difference in sepsis |
| Dani et al. 2002, Italy [26] | <33 <1500 N = 585 | LGG | 6 × 10 ⁹ CFU once daily from first feeds till discharge | Urinary tract infection, bacterial sepsis, NEC | No difference in all three outcomes |
| Costalos et al. 2003, Greece [27] | 28-32 N = 87 | SB | 10 ⁹ /kg twice daily from first feed for 30 days | Gut function and stool colonization | No difference in sepsis |
| Lin et al. 2005, Taiwan [28] | <1500 N = 367 | LA, BI | LA: 1004356 BI: 1015697 twice daily from day 7 until discharge | NEC | ↓ NEC and sepsis rate in probiotic group (12.2% versus 19.3%) |
| Bin-Nun et al. 2005 Israel [29] | ≤1500 N = 145 | BI, ST, BB | BI: 0.35 × 10 ⁹ CFU ST: 0.35 × 10 ⁹ CFU BB: 0.35 × 10 ⁹ CFU once daily from first feed to 36 wks | NEC | ↓ NEC in probiotic group. No difference in sepsis (43% versus 33%) |
| Manzoni et al. 2006, Italy [30] | <1500 N = 80 | LBC | 6 × 10 ⁹ CFU once daily from third day of life to 6 wks or discharge from NICU | Gut colonization by Candida | No difference in sepsis |
| Stratiki et al. 2007, Greece [31] | 27-37 N = 78 | BL | Preterm formula 2 × 10 ⁷ CFU/g started within 48 h. | Intestinal permeability | No difference in sepsis |
| Lin et al. 2008, Taiwan [32] | <34 <1500 N = 434 | BB, LA | 2 × 10 ⁹ CFU/day for 6 weeks | NEC or death | ↓ NEC and mortality. ↑ sepsis risk in probiotic (19.8% versus 11.5%), but nonsignificant |
| Samanta et al. 2009, India [33] | <32 <1500 N = 186 | BI, BB, BL, LA | 2.5 × 10 ⁹ CFU/day till discharge | NEC, feed tolerance | ↓ Sepsis in probiotic group (14.3% versus 29.5%) |
| Rougé et al. 2009 France [34] | <32 <1500 N = 94 | BL, LGG | 1 × 10 ⁸ CFU per day until discharge | Enteral feed intake at day 14 | No difference in sepsis (33.3% versus 26.5%) |
| Awad et al. 2010, Egypt [35] | All neonate N = 150 | LA (live and killed) | 6 × 10 ⁹ CFU twice daily from day 1 till discharged | Sepsis and NEC | ↓ sepsis rate in probiotic groups |
| Mihatsch et al. 2010, Germany [36] | <30 and <1500 N = 183 | BL | 12 × 10 ⁹ CFU/Kg/day for 6 weeks | Incidence density of nosocomial infection | No difference in sepsis |
| Romeo et al. 2011, Italy [37] | <37 <2500 N = 249 | LR LGG | LR: 1 × 10 ⁸ CFU daily LGG: 6 × 10 ⁹ CFU daily from first 72 hrs to 6 wks or until discharge | Gut fungal colonization and late onset sepsis | Probiotics effective in prevention of gut colonization by Candida. No difference in sepsis |
| Braga et al. 2011, Brazil [38] | <1500 N = 231 | LC, BBr | 3.5 × 10 ⁷ -3.5 × 10 ⁹ CFU Starting from day 2 till 30 days of life | NEC | No difference in sepsis (33.6% versus 37.5%) |
| Sari et al. 2011, Turkey [39] | <33 <1500 N = 221 | LS | 3.5 × 10 ⁹ till discharged | NEC, and mortality | No difference in sepsis (26.4% versus 23.4%) |
| Fernández-Carrocerá et al. 2013, Mexico [40] | <1500 N = 150 | LA, LGG, LC, LP, BI, ST | Multispecies probiotics 1 g/day | NEC | No difference in NEC and sepsis rate (56% versus 58.7%) |

BB: *Bifidobacterium bifidus*; BL: *Bifidobacterium lactis*; LB: *Bifidobacterium breve*; LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; LS: *Lactobacillus sporogenes*; SB: *Saccharomyces boulardii*; BBr: *Bifidobacteria breve*; BL0: *Bifidobacterium longum*; LC: *Lactobacillus casei*; NEC: necrotizing enterocolitis; ST: *Streptococcus thermophilus*; BI: *Bifidobacterium infantis*; CFU: colony forming units; LP: *Lactobacillus plantarum*; LR: *Lactobacillus reuteri*.

Tabla 36 Clinical Trials of Probiotics for Prevention of NEC and Sepsis in Neonates.

En el trabajo de Lin 2008, se objetivó un aumento del riesgo de desarrollar sepsis nosocomial por gérmenes gram negativos en el grupo probiótico (19.8% frente a 11.5%) sin embargo tanto en el estudio univariante como posteriormente en el de regresión logística eliminando las posibles variables de confusión, no se obtuvieron diferencias significativas.

En nuestro trabajo hemos encontrado una p que roza la significación ($p=0.084$) en el análisis bivariante, en lo que refiere a la aparición de episodios de sepsis nosocomial debida a gérmenes gram positivos, concretamente estafilococos coagulasa negativos en el grupo posterior a la introducción de los probióticos. En lo que respecta a las sepsis por gérmenes gram negativos no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis multivariante se evidenció que la edad gestacional se relacionaba de forma inversa con el riesgo de infección nosocomial, el antecedente de corioamnionitis resultaba ser un factor protector, pertenecer al grupo III (posterior al uso de probióticos) asociaba un mayor riesgo pero, en cambio, la inclusión del probiótico en el modelo no modificaba los resultados. Parecería, por tanto, que son otros los factores responsables de ese incremento en el último periodo. Analicemos cada uno de estas variables: A medida que aumenta la edad gestacional disminuye el riesgo de sepsis. En cuanto al posible papel protector en la corioamnionitis materna, trabajos previos ya habían arrojado resultado similares poniendo de manifiesto la posible relación entre el uso de antibioterapia temprana como tratamiento de la corioamnionitis y el retraso en la colonización bacteriana de los pacientes. Esta colonización tardía, podría explicar la disminución del riesgo de sepsis.¹⁶²

En lo que respecta a esos otros factores que no se han podido ponderar de forma objetiva, podría incluirse la sobrecarga asistencial en relación con el aumento del ratio de pacientes por personal sanitario que tuvo lugar en dicho espacio temporal, en nuestra unidad. Gráficos 13 y 14.

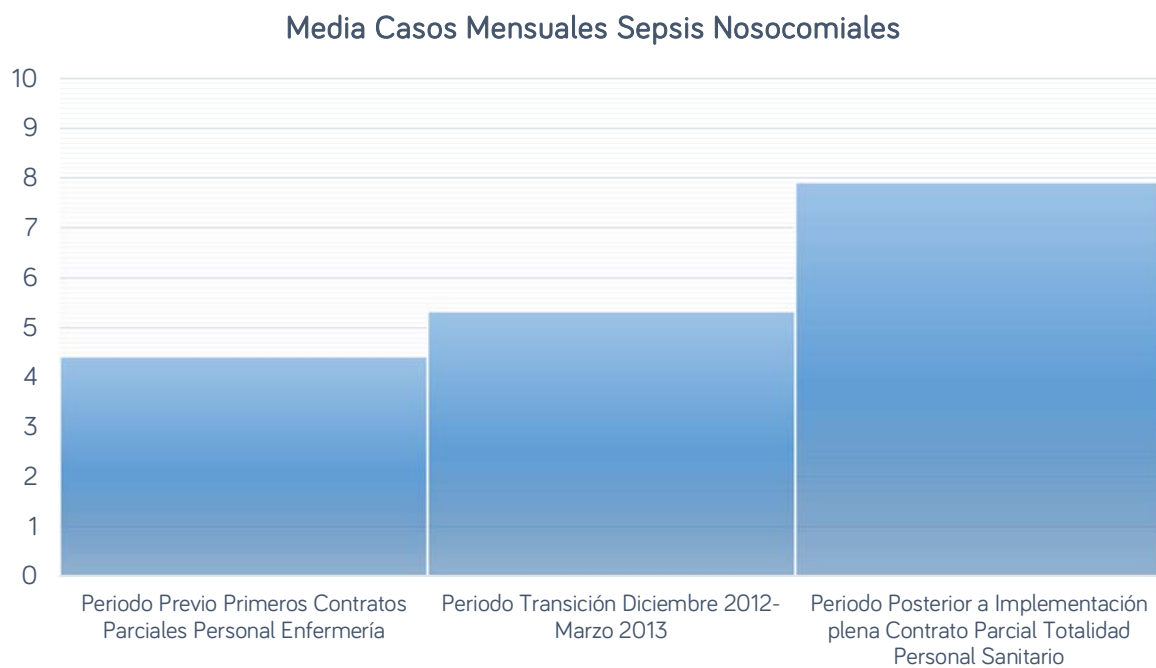


Gráfico 13 Aumento media casos mensuales Sepsis Nosocomiales en relación con el aumento del ratio paciente/personal sanitario.

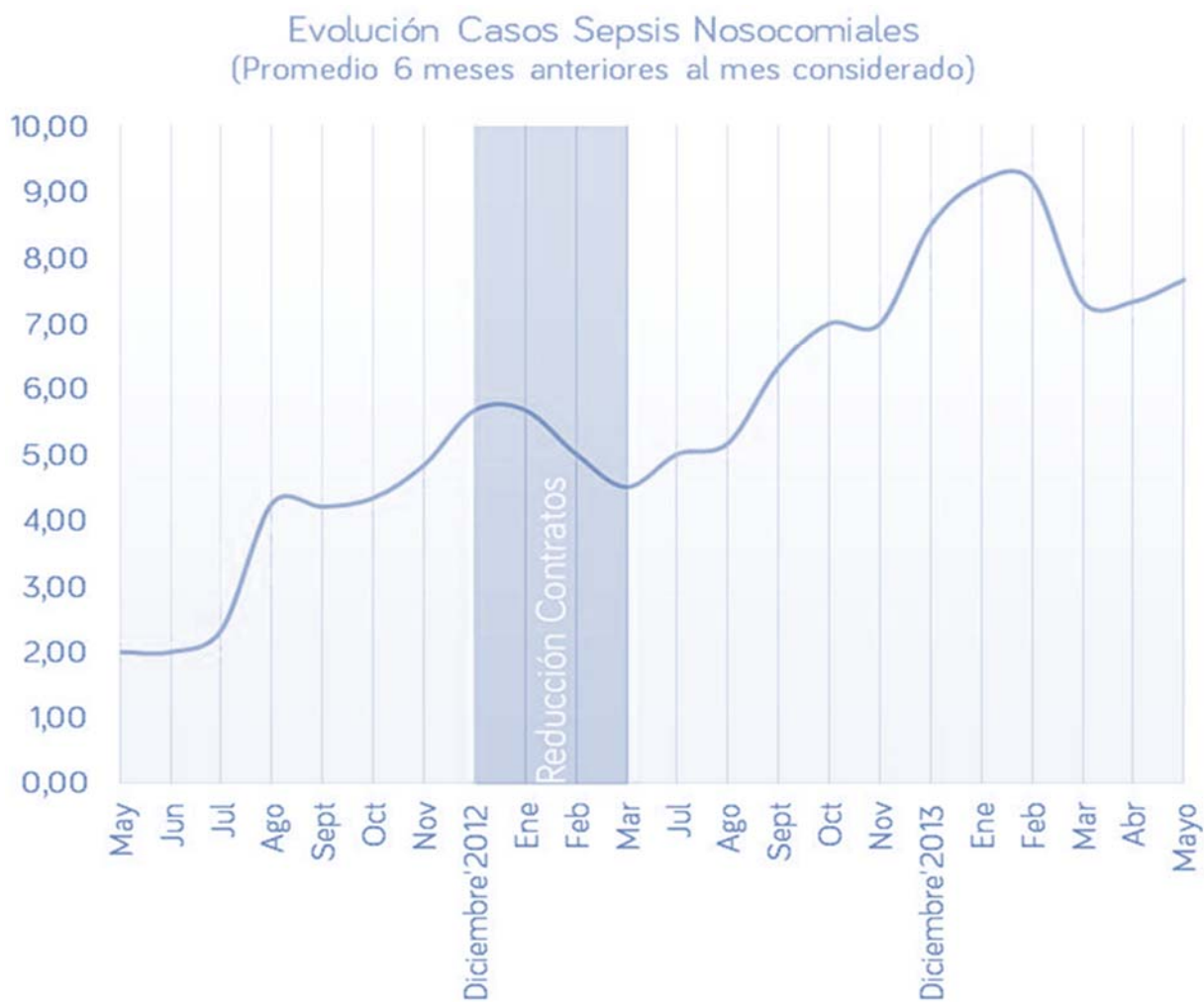


Gráfico 14 Aumento media casos mensuales Sepsis Nosocomiales en relación contrato tipo.

No se ha detectado ningún episodio de sepsis por los organismos probióticos utilizados en el estudio.

6.7. Limitaciones. Sesgo sistemático

Una limitación potencial en la interpretación de las diferencias en estos resultados es que se trata de un análisis retrospectivo antes y después de un cambio en la práctica clínica de la unidad, con los posibles sesgos de selección e información que este hecho puede acarrear.

Otros factores ajenos al estudio pueden haber sucedido, al mismo tiempo que se introducía el nuevo protocolo de alimentación pudiendo influenciar los resultados. En el último periodo analizado, el número de niños < 1500 g fue mayor que en el previo, al tiempo que surgió el problema de la reducción de personal contratado. Por todo ello no podemos descartar que el incremento de diversas patologías encontrado sea en parte explicable por este factor.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES.

En base a los resultados obtenidos y para contestar a los objetivos planteados en el presente estudio podemos concluir que:

- Las prácticas sobre la forma de alimentar por vía enteral a un prematuro tienen consecuencias sobre el riesgo de ECN.
- La implementación de un protocolo de alimentación enteral del RNMBP y/o < 32 semanas, basado en la mejor evidencia disponible, y que detalle el modo en que debe administrarse la alimentación, reduce la incidencia de ECN, sin incidir en la incidencia de sepsis nosocomial ni en la estancia hospitalaria.
- La administración de probióticos resulta segura en la prevención de ECN en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento. No se han presentado episodios de sepsis nosocomial por los microorganismos probióticos administrados. El incremento detectado de la mortalidad global en el grupo III no parece estar relacionado con la administración de probióticos sino con factores ajenos al estudio.
- Dada la baja incidencia de ECN en el segundo periodo (0.9%), no hemos tenido suficiente poder estadístico como para detectar cambios en la incidencia de ECN tras la inclusión del probiótico
- La administración de probióticos no ha demostrado tener efecto sobre la tolerancia digestiva, la motilidad intestinal o la ganancia ponderal al alta hospitalaria.
- La presencia del ductus y/o su tratamiento, se asocian a gran parte de las dificultades para la alimentación enteral del prematuro.
- Ni el nuevo protocolo de alimentación, ni la posterior introducción de los probióticos han modificado la frecuencia de perforación espontánea focal.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Tamayo T. Definición y Tipos de prematuridad. Máster de Neonatología de la Sociedad Española de Neonatología. Universidad Católica de Valencia. Editorial Panamericana.2015
2. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967 Aug;71(2):159-63.
3. Nacido Demasiado Pronto: Informe de Acción Global sobre Nacimientos Prematuros. http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/es/index1.html
4. Muglia L, Katz M. The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med* 2010;362:529-35.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.*2008;371:75-84.
6. Espinosa Fernández MG, Sánchez-Tamayo T, Salguero García E. Cuidados neonatales en el recién nacido pretérmino de extremado bajo peso. Gallo M, Melchor JC, Gallo JL, Herrera JA. Embarazo y Parto pretérmino. Colección de Medicina Fetal y Perinatal.España. Amolca.2015.p.209-217.
7. Castrodale V, Rinehart S. The golden hour: improving the stabilization of the very low birth-weight infant. *Adv Neonatal Care.* 2014 Feb;14(1):9-14.
8. Wyckoff MH. Initial resuscitation and stabilization of the periviable neonate: the Golden-Hour approach. *SeminPerinatol.* 2014 Feb;38(1):12-6.
9. Doyle KJ, Bradshaw WT. sixty golden minutes. *Neonatal Netw.* 2012 Sep-Oct;31(5):289-94
10. Hay W, Raju T, Higgins R, Kathan S, Devaskar S. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr.* 2009;10:612-617
11. Martín AMJ, Ginard CS, Jaume AR, Juan GF, Rodríguez JP. Seguimiento de recién nacidos de peso menor o igual a 1000 g durante los tres primeros años de vida. *AnPediatr (Barc).* 2008;68(4):320-328.
12. Cintra Viveiro AC. Estudio del desarrollo motor de niños prematuros nacidos con menos de 1500 g según la Albert infant motor scale (AIMS. Comparaciones clínicas y funcionales.[Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. Sección de Física, Ingeniería y Radiología Médica. Departamento de Fisioterapia. Salamanca, España.
13. Blencowe H, Cousens, S, Oestergaard, M, Chou, D, Moller AB, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis. *The Lancet*, In press 2012

14. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Lancet. 2012 Oct 13;380(9850):1308.
15. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. [sitio web]. 2015. Madrid: INE. [Consulta: 7 noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>.
16. Grupo SEN1500. Informe SEN1500 de morbid-mortalidad 2013. En: Sociedad Española de Neonatología [sitio web]. Archivo PDF. Disponible en http://www.se-neonatales/Portals/0/SEN-1500/Informe_Morbi-Mortalidad_SEN1500_2013.pdf.
17. Papiernik E, Bouyer J, Dreyfus T. Prevention of preterm births. A perinatal study in Haguenau, France. Pediatrics 1985; 76: 154-8.
18. Breart G, Blondel B, Tuppin P. Did preterm birth in France continue to decrease in the 1980's? Paediatr Perinat Epidemiol 1995; 9: 296-306.
19. Ancel PY, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3):230-8.
20. Iijma S, Arai H, Ozawa Y, Kawase Y, Uga N. Clinical patterns in extremely preterm (22 to 24 weeks of gestation) infants in relation to survival time and prognosis. Am J Perinatol 2009; 26: 399-406.
21. Nishida H, Sakuma I. Limit of viability in Japan: ethical consideration. J Perinat Med 2009; 37: 457-460.
22. Donohue PK, Boss RD, Shepard J, Graham E, Allen MC. Intervention at the border of viability: perspective over a decade. Arch Pediatr Adolesc Med 2009; 163: 902-906.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. Pediatrics 2010; 126: 443-456.
24. Doyle KJ, Bradshaw WT. sixty golden minutes. Neonatal Netw. 2012 Sep-Oct;31(5):289-94.
25. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). BMJ. 2012 Dec 4;345:e7976.
26. Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. JAMA. 2008 Mar 26;299(12):1429-36.
27. Solís Sánchez G et al. Peri-viability: limits of prematurity in a regional hospital in the last 10 years. An Pediatr (Barc). 2014 Mar;80(3):159-64
28. García-Muñoz Rodrigo F1, García-Alix Pérez A2, García Hernández JA3, Figueras Aloy J4; Grupo SEN1500. Morbidity and mortality in newborns at the limit of viability in Spain: A population-based study. An Pediatr (Barc). 2014 Feb 20. pii: S1695-4033(13)00531-6.

29. Darlow et al The New Zealand 1986 very low birth weight cohort as young adults: mapping the road ahead.. *BMC Pediatrics* (2015) 15:90.
30. Lim JC, Golden JM, Ford HR. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* (2015) 31:509–518.
31. Fernández Jiménez I, De las Cuevas Terán I. Enterocolitis necrotizante neonatal. *Bol Pediatr* 2006; 46(SUPL. 1): 172-178.
32. Dvorak B, Fituch CC, Williams CS, Hurst NM, Schanler RJ. Concentrations of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in preterm milk. *Adv Exp Med Biol* (2004) 554:407–409.
33. Rowland KJ, Choi PM, Warner BW (2013) The role of growth factors in intestinal regeneration and repair in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 22:101–111.
34. Michalsky MP, Lara-Marquez M, Chun L, Besner GE . Heparin-binding EGF-like growth factor is present in human amniotic fluid and breast milk. *J Pediatr Surg*(2002) 37:1–6.
35. Feng J, El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding EGFlke growth factor (HB-EGF) and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* (2005) 14:167–174.
36. Watkins DJ, Besner. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* (2013) 22:83–87.
37. Nankervis CA, Nowicki PT. Role of endothelin-1 in regulation of the postnatal intestinal circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2000) 278:G367–G375
38. Ito Y, Doelle SM, Clark JA, Halpern MD, McCuskey RS et al Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*(2007) 61:180–184
39. Nowicki PT, Dunaway DJ, Nankervis CA, Giannone PJ, Giannone PJ et al. Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*(2005) 146:805–810
40. Hunter CJ, De Plaen IG. Inflammatory signaling in NEC: role of NF- κ B, cytokines and other inflammatory mediators. *Pathophysiology* (2014) 21:55–65
41. Cristofalo, E.A.; Schanler, R.J.; Blanco, C.L. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J. Pediatr.* 2013, 163, 1592–1595
42. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P. Early or Delayed Enteral Feeding for Preterm Growth-Restricted Infants: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2012 May;129 (5): e1260-8.
43. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2015 Sep;78(3):232-8.
44. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* 2014;9:e90784.
45. Claud EC, Walker AW. *The Intestinal Microbiota and the Microbiome*. New York: Saunders, 2008.

46. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Translational Med* 2014;6:237ra65
47. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:12522–7.
48. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511–21.
49. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al.; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:58–66.
50. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011;159:392–7.
51. Gupta RW, Tran L, Norori J, et al. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:397–400
52. Frost BL, Caplan MS . Necrotizing enterocolitis: pathophysiology, platelet-activating factor, and probiotics. *Semin Pediatr Surg* (2013) 22:88–93
53. Henderson G, Craig S, Baier RJ, Helps N, Brocklehurst P, McGuire W. Cytokine gene polymorphisms in preterm infants with necrotising enterocolitis: genetic association study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94(2):F124-8. PMID: 17768156.
54. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr.* 1987 Apr;17(4):213-88.
55. Kamali K, Hosseini SR, Ardakani SM, Farnoodi MR. Complementary Value of Sonography in Early Evaluation of Necrotizing Enterocolitis. *Pol J Radiol.* 2015 Jun 19;80:317-23
56. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 9;3:CD004205.
57. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD006182. PMID: 21678354.
58. Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm`s infants small intestine. *J Pediatr.* 1992;120:947-53
59. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Polin RA. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infant with birth weight 750-1250 g. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Mar;37(2):223-8.
60. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD001970+

61. Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD001819
62. Zhou P, Li Y, Ma LY, Lin HC. The Role of Immunonutrients in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients.* 2015 Aug 28;7(9):7256-70.
63. Wang, Q.; Dong, J.; Zhu, Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: An updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J. Pediatr. Surg.* 2012, 47, 241-248.
64. Alfaleh, K.; Anabrees, J.; Bassler, D.; Al-Kharfi, T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, 4
65. Dilli, D.; Aydin, B.; Fettah, N.D. The ProPre-Save Study: Effects of Probiotics and Prebiotics Alone or Combined on Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J. Pediatr.* 2015, 166, 545-551.
66. Ohtsuka, Y.; Okada, K.; Yamakawa, Y.; Ikuse, T.; Baba, Y.; Inage, E.; Fujii, T.; Izumi, H.; Oshida, K.; Nagata, S.; et al. !-3 fatty acids attenuate mucosal inflammation in premature rat pups. *J. Pediatr. Surg.* 2011, 46, 489-495.
67. Pawlik, D.; Lauterbach, R.; Hurkała, J.; Radziszewska, R. The effects of enteral administration of glutamine enriched solution in very low birth weight infants on reducing the symptoms of feeding intolerance, a prospective, randomized pilot study. *Med. Wieku. Rozwojowego* 2012, 16, 205-211.
68. Tayman, C.; Tonbul, A.; Kosus, A.; Hirfanoglu, I.M.; Uysal, S.; Haltas, H.; Tatli, M.M.; Andiran, F. N-acetylcysteine may prevent severe intestinal damage in necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* 2012, 47, 540-550.
69. Soghier, L.M.; Brion, L.P. Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006
70. Celik, I.H.; Demirel, G.; Canpolat, F.E.; Dilmen, U. Reduced plasma citrulline levels in low birth weight infants with necrotizing enterocolitis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2013, 27, 328-332.
71. Englund, A.; Rogvi, R.A.; Melgaard, L.; Greisen, G. Citrulline concentration in routinely collected neonatal dried blood spots cannot be used to predict necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2014, 103, 1143-1147.
72. Polycarpou, E.; Zachaki, S.; Tsolia, M.; Papaevangelou, V.; Polycarpou, N.; Briana, D.D.; Gavriili, S.; Kostalos, C.; Kafetzis, D. Enteral L-arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: A double-blind randomized pilot study of efficacy and safety. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2013, 37, 617-622.
73. Mitchell, K.; Lyttle, A.; Amin, H.; Shaireen, H.; Robertson, H.L.; Lodha, A.K. Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: An updated systematic review. *BMC Pediatr.* 2014, 14.

74. Barker DJ. Fetal growth and adult disease. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 99,275–276 (1992).
75. Van Dommelen P, van der Pal SM, Bennebroek Gravenhorst J, Walther FJ, Wit JM, van der Pal de Bruin KM. The effect of early catch-upgrowth on health and well-being in young adults. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(2-3):220-6
76. Thomas EL, Bendar N, Saud A, Durighel G, Frost G, Bell JD. The Effect of Preterm Birth on Adiposity and Metabolic Pathways and the Implications for Later Life. *Clin Lipidology.* 2012;7(3):275-288.
77. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm Birth and the Metabolic Syndrome in Adult Life: A Systematic Review and Meta-analysis *Pediatrics* 2013; 131; e1240
78. De Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 59,226–234 (2012).
79. Sipola-Leppänen M, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol.* 2015 Jun 1;181(11):861-73
80. Cooke RJ. Catch-upgrowth: implications for the preterm and term infant. See comment in PubMed Commons below *Eur J Clin Nutr.* 2010 May;64 Suppl 1:S8-S10
81. Embleton ND, Skeath T. Catch-Up Growth and Metabolic and Cognitive Outcomes in Adolescents Born Preterm. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;81:61-71.
82. Singhal A. Should We Promote Catch-Up Growth or Growth Acceleration in Low-Birthweight Infants? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;81:51-60.
83. AAP American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutrition needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 75:946-986.
84. Can E, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Bolat F, Nuhoglu A. Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. *Pediatr Int.* 2012; 54:869-74
85. Uthaya s, Modi N. Practical preterm parenteral nutrition: Systematic literature review and recommendations for practice. *Early Hum Deve* 90 (2014) 747–753
86. Ziegler EE. Protein requirements of very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(Suppl 3):S170–4.
87. Embleton ND. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. *Early Hum Dev* 2007; 83: 831-7
88. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Isr Med Assoc J.* 2015 May;17(5):310-5.
89. Bloomfield FH, Crowther CA, Harding JE, Conlon CA, Jiang Y, Cormack BE. The ProVIDe study: the impact of protein intravenous nutrition on development in extremely low birthweight babies. *BMC Pediatr.* 2015 Aug 26;15(1):100.
90. Hay Jr WW, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, et al. Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics.* 1999;104(6):1360–8.

91. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(5):1337-43
92. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. See comment in PubMed Commons below *Am J Clin Nutr*. 2012 Aug;96(2):255-68
93. dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev* 2012; 88 (Suppl 1): S25-9.
94. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LAF, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2012;97:56-61
95. Sánchez-Tamayo T, Espinosa Fernández MG, Moreno Algarra MC et al. New clinical practice guideline on enteral feeding in very low birth weight infants; first part. *Nutr Hosp*. 2014 Aug 1;30(2):321-8.
96. Lapillonne A, Campeotto F, Dupont C. Trophic feeding and maturation of the gastrointestinal tract of the preterm infant. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Feb;33(1 Suppl):S127-8.
97. SIFT Investigators Group. Early enteral feeding strategies for very preterm infants: current evidence from Cochrane reviews. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Nov;98(6):F470-2.
98. Leaf A, Dorling J, Kempley S, et al, Abnormal Doppler Enteral Prescription Trial Collaborative Group. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129:e1260-8.
99. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-41.
100. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, et al., ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor Human Milk for Preterm Infants: Current Evidence and Research Directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:535-42.
101. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, et al. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics* 1999;103:434-9.
102. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, et al., for the NICHD Neonatal Research Network. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009;29:57-62.
103. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology* 2012;102:276-81.
104. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2013 Jan 2013:1-6.

105. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD000504
106. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007;120(4):e953-9.
107. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 22;4:CD002971
108. Kurschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Kuschel CA, Harding JE. Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1):CD000343
109. Adamkin DH, Radmacher PG. Fortification of human milk in very low birth weight infants (VLBW <1500 g birth weight). *Clin Perinatol.* 2014 Jun;41(2):405-21
110. Rochow N, Landau-Crangle E, Fusch C. Challenges in breast milk fortification for preterm infants. See comment in PubMed Commons below *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015 May;18(3):276-84
111. Alan S, Atasay B, Cakir U, et al. An intention to achieve better postnatal in-hospital- growth for preterm infants: adjustable protein fortification of human milk. *Early Hum Dev* 2013; 89:1017-1023.
112. Young L, Embleton ND, McCormick FM, et al. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD004866.
113. O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, et al. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics* 2008;121(4):766-76.
114. O'Connor DL, Weishuhn K, Rovet J, et al. Visual development of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(3):349-53.
115. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
116. Rochow N, Fusch G, Choi A, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr* 2013;163:1001-7.
117. Soregaroli M, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcamonico A, et al. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(3):199-203.
118. Davey AM, Wagner CL, Cox C, Kendig J W. Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatrics.* 1994;124:795-9
119. Boo NY, Soon CC, Lye MS. Risk factors associated with feed intolerance in very low birth weight infants following initiation of enteral feeds during the first 72 hours of life. *J Trop Pediatr.* 2000;46:272-7.

120. Angelakis E, Raoult D. The increase of lactobacillus species in the gut flora of newborn broiler chicks and ducks is associated with weight gain. *PLoS One* 2010;5:e10463.
121. Raoult D. Probiotics and obesity: a link? *Nat Rev Microbiol* 2009;7:616.
122. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: lactobacillus sporogenes for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:434e9.
123. Espinosa Fernandez MG, Sánchez-Tamayo T, Moreno Algarra MC. New clinical practice guideline on enteral feeding in very low birth weight infants; second part. *Nutr Hosp.* 2014 Aug 1;30(2):329-37.
124. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005;115(1):1-4.
125. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122(4):693-700
126. Luedtke SA, Yang JT, Wild HE. Probiotics and necrotizing enterocolitis: finding the missing pieces of the probiotic puzzle. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17(4):308-28
127. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, et al. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(3):278-80
128. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics.* 2005;115(1):178- 81
129. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr.* 2011;31(1):1-10
130. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011;2:92
131. Guthmann F, Kluthe C, Bühner C. Probiotics for Prevention of Necrotising Enterocolitis: An Updated Meta-analysis. *Klin Padiatr* 2010; 222: 284– 90
132. Dang S, Shook L, Garlitz K, Hanna M, Desai N. Nutritional outcomes with implementation of probiotics in preterm infants. *J Perinatol.* 2015 Jun;35(6):447-50.
133. Hays S, et al., Probiotics and growth in preterm infants: A randomized controlled trial, PREMAPRO study, *Clinical Nutrition* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.06.006>
134. Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E. A systematic review of practice surveys on parenteral nutrition for preterm infants. *J Nutr.* 2013 Dec;143(12 Suppl):2061S-2065S.
135. Pfister KM, Ramel SE. Linear growth and neurodevelopmental outcomes. *Clin Perinatol.* 2014 Jun;41(2):309-21

136. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, et al. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008;63(3):308-14.
137. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2015 Oct;104(10):974-86
138. Lima PA, de Carvalho M, da Costa AC, Moreira ME. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:22-7.
139. Sánchez-Tamayo T*, Espinosa MG*, Fernández-Romero V, Moreno-Algarra MC, Vallejo Triano J y grupo de trabajo de nutrición neonatal: Tapia E*, Chaffanel M*, Martín-Tejedor B, Brioso J, Porcel R, Galera P, Salguero E "Guía de práctica clínica sobre nutrición enteral del recién nacido de muy bajo peso al nacimiento" XXXV premio sobre nutrición infantil prof. Antonio Galdó Villegas, de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. SPAO. Mayo 2013
140. GPC Alimentación Enteral del recién nacido prematuro menor o igual a 32 semanas de edad gestacional. México: Secretaría de Salud, 2010. En: www.cenetec.salud.gobmx/interior/gpc.html.
141. Monash Newborn Feeding Guideline Steering Group. Evidence-Based Practice Guideline for the Management of Feeding in Monash Newborn . 29-11-2012.
142. NHS. Newcastle Neonatal Service guidelines Enteral Nutrition [online]. June 2009. [//www.library.nhs.uk/childhealth/viewresource.aspx?resID=237113](http://www.library.nhs.uk/childhealth/viewresource.aspx?resID=237113)
143. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, A.S.P.E.N. Clinical Guidelines : Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36:506-23
144. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for necrotizing enterocolitis (NEC) among very low birth weight infants. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2010 Oct 7. 10 p
145. Cormack B1, Sinn J, Lui K, Tudehope D. Australasian neonatal intensive care enteral nutrition survey: implications for practice. *J Paediatr Child Health*. 2013 Apr;49(4):E340-7
146. Tuthill DP. A survey of neonatal nutrition policies and practices in the UK and Eire. *Matern. Child Nutr*. 2007; 3: 120-8
147. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(2): F147-F151.
148. McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2011 Apr; 31 suppl1: 61-7.
149. Hanson C, Sundermeier J, Dugick L, Lyden E, Anderson-Berry AL. Implementation, Process, and Outcomes of Nutrition Best Practices for infants < 1500 g. *NutrClinPract* 2011;26: 614-24.

150. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. See comment in PubMed Commons below Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 22;4:CD002971.
151. Shah J, Singhal N, da Silva O, Rouvinez-Bouali N, Seshia M, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network. **Intestinal perforation in very preterm neonates: risk factors and outcomes.** J Perinatol. 2015 Aug;35(8):595-600.
152. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. Adv Neonatal Care 2011;11:149–54.
153. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of bifidobacterium breve to preterm infants: randomized controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;76:F101e7.
154. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: lactobacillus sporogenes for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. Eur J Clin Nutr 2011;65:434e9.
155. Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh J, Sinha M, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. J Trop Pediatr 2009;55:128e31.
156. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns.
157. Mena N P, León Del P J, Sandino P D, Ralmolfo B P, Sabatelli D, Llanos M A, Milet L B. Meconium evacuation to improve feeding tolerance in very low birth weight preterm infants (Emita Protocol). Rev Chil Pediatr. 2014 Jun;85(3):304-11
158. Anabrees J, Shah VS, AlOsaimi A, AlFaleh K. Glycerin laxatives for prevention or treatment of feeding intolerance in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 30;9:CD010464.
159. Livingston MH, Shawyer AC, Rosenbaum PL, Williams C, Jones SA, Walton JM. Glycerin enemas and suppositories in premature infants: a meta-analysis. Pediatrics. 2015 Jun;135(6):1093-106.
160. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2014 Dec;100(6):1508-19
161. Nair V¹, Soraisham AS. Probiotics and prebiotics: role in prevention of nosocomial sepsis in preterm infants. Int J Pediatr. 2013;2013:874726.
162. Greenwood C, Morrow AL, Lagormacino AJ et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. J Pediatr. 2014 Jul;165(1):23-9.



PUBLICACIONES DERIVADAS

9. ANEXO: Publicaciones Derivadas

9.1. New Clinical Practice of Enteral Feeding in Very Low Birth Weight Infants; first part.

**Nutrición
Hospitalaria**



Nutr Hosp. 2014;30(2):321-328
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original / *Pediatría*

New clinical practice guideline on enteral feeding in very low birth weight infants; first part

Tomás Sánchez-Tamayo^{1,2}, María G. Espinosa Fernández¹, María C. Moreno Algarra¹,
Verónica Fernández Romero¹, José Vallejo Triano¹, Elías Tapia Moreno¹ and Enrique Salguero García¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga. "Grupo multidisciplinar de investigación pediátrica". Unidad de Gestión Clínica de Neonatología. Málaga, España. ²Universidad de Málaga. Facultad de Medicina. Málaga, España.

Abstract

Introducción: The nutrition of very low birth weight (VLBW) infants is aimed at promoting a similar growth to that occurring in the uterus. However, in practice this is difficult to achieve and extrauterine growth restriction is frequent. The current tendency is to avoid this restriction by means of early parenteral and enteral nutrition. Nonetheless, uncertainty about many of the practices related with nutrition has resulted in a great variation in the way it is undertaken.

In 2009 and 2011 in our hospital there was an unexpected increase in necrotizing enterocolitis. To check to see whether our nutrition policy was involved, we undertook a systematic review and drew up clinical practice guidelines (CPG) about enteral feeding in VLBW infants. New considerations about the duration of the fortification and the use of probiotics have led to an update of these CPG.

Methods: A total of 21 clinical questions were designed dealing with the type of milk, starting age, mode of administration, rate and volume of the increments, fortification, use of probiotics and protocol. After conducting a systematic search of the available evidence, the information was contrasted and summarized in order to draw up the recommendations. The quality of the evidence and the strength of the recommendations were determined from the SIGN scale.

Comment: These CPG aim to help physicians in their decision making. The protocolized application of well-proven measurements reduces the variation in clinical practice and improves results.

(Nutr Hosp. 2014;30:321-328)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7587

Key words: *Low birth weight infant. Prematurity. Necrotizing enterocolitis. Probiotics. Clinical practice guidelines. Evidence-Based medicine. Nutrition*

Correspondence: Tomás Sánchez-Tamayo.
UGC de Neonatología 3ª planta.
Hospital Materno Infantil Carlos Haya.
Avenida Arroyo de los Ángeles, s/n.
Málaga, España.
E-mail: tomas.sanchez.tamayo@gmail.com

Recibido: 9-V-2014.
Aceptado: 19-VI-2014.

NUEVA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE NUTRICIÓN ENTERAL DEL RECIÉN NACIDO DE MUJY BAJO PESO AL NACIMIENTO; PRIMERA PARTE

Resumen

Introducción: La nutrición de recién nacidos con peso muy bajo peso al nacer (MBPN) busca fomentar un crecimiento similar al que tiene lugar en el útero. Sin embargo, en la práctica, esto resulta difícil de conseguir y es frecuente encontrar una restricción del crecimiento extrauterino. La tendencia actual es evitar esta restricción por medio de una nutrición temprana parenteral y enteral. No obstante, la falta de certeza sobre muchas de las prácticas relacionadas con la nutrición ha dado lugar a una gran variación en los métodos.

En 2009 y 2011 en nuestro hospital se dio un aumento inesperado de enterocolitis necrosante. Para comprobar la posible implicación de nuestra política de nutrición, pusimos en marcha una revisión sistemática y redactamos unas directrices para la práctica clínica (DPC) sobre la alimentación enteral en recién nacidos con MBPN. Las nuevas consideraciones sobre la duración de la fortificación y el uso de probióticos han dado lugar a una actualización de estas DPC.

Métodos: Se definió un total de 21 preguntas clínicas sobre el tipo de leche, edad de inicio, modo de administración, porcentaje y volumen de los incrementos, fortificación, uso de probióticos y protocolo. Tras realizar una investigación sistemática de la evidencia disponible, la información fue contrastada y resumida para redactar las recomendaciones. La calidad de la evidencia disponible y la fuerza de las recomendaciones quedaron determinadas conforme a la escala SIGN.

Comentario: Estas DPC pretenden ayudar a los médicos en su toma de decisiones. La aplicación protocolizada de medidas bien probadas reduce la variación en la práctica clínica y mejora los resultados.

(Nutr Hosp. 2014;30:321-328)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7587

Palabras clave: *Recién nacido con bajo peso al nacer. Premadurez. Enterocolitis necrosante. Probióticos. Directrices para la práctica clínica. Medicina basada en la evidencia. Nutrición.*

Introduction

Premature infants are born during what is a critical period for the growth and development of the nervous system. Nutrition for very low birth weight (VLBW) infants aims at promoting growth, similar to what takes place in utero, but without putting undue stress on metabolic and excretory functions. In practice this is difficult to achieve, not only because of difficulties posed by metabolic and digestive systems that are not fully developed, but also because of any intercurrent diseases an infant might have. In many cases the outcome is extrauterine growth restriction which often exacerbates prior intrauterine growth restriction.¹ Suboptimal nutrition during such a critical period can have irreparable consequences for growth and neurological development, and can cause diseases related to multiple metabolic syndrome to develop. The current trend is to avoid, wherever possible, extrauterine growth restriction through early, aggressive parenteral nutrition (with nutrients similar to those the foetus would receive through the placenta) and enteral feeding as early as possible.

At our hospital, in 2010 and 2011, we saw an unexpected increase in the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC). The literature shows high variability in NEC rates among centres, and with practices relating to how enteral feeding is started and continued with. This variability has been described in different countries, hospitals, and even among health professionals within the same hospital. It can be explained by the large degree of uncertainty surrounding many of the procedures we perform on a daily basis.²

As such, we decided to write a clinical practice guideline (CPG) on VLBW feeding that might provide answers for questions mainly about type of milk, optimal time to start feeding, how to administer feeding, and rate and amount recommended when making increases. This guideline was presented orally at a neonatology conference³ and later in written form for the Paediatric Society of Eastern Andalusia.⁴

The first presentation did not include issues such as duration of fortification and whether or not probiotics are suitable—aspects which have led us to present the CPG, once updated, in a more complete manner.

The CPG is Split into two parts. Methodology and search strategy and the questions about the time of onset and type of milk is presented in first.

In the second part answers to the rest of questions presented in the guide are thoroughly addressed.

Scope & objectives of this guideline

This CPG is intended to help neonatologists make decisions about enteral feeding of VLBW infants in order to administer it safely and thus reduce the risk of NEC and postnatal growth restriction.

It addresses issues regarding type of milk, optimal time to start feeding, how to administer it, and rate and amount of increases. It also includes information on whether it is appropriate to continue fortification after hospital discharge or to use probiotics during the first weeks of life.

A second objective is to help reduce variability in daily practice among medical personnel.

Methodology

CPGs may be defined as recommendations that are systematically developed to help health professionals and patients make the right decisions in specific clinical situations. Implementing them may improve quality of care by reducing variability and by streamlining the process of adding and agreeing on the use of new advances in health care practices.

1) Development strategy

There are three possible strategies for developing a CPG:

- a) Perform an exhaustive search of the CPGs published on the subject in question and, when one of high quality is found, use it as a benchmark to adapt the CPG based on our answers.
- b) Develop a CPG *de novo*, based on analysing information obtained from randomized clinical trials (RCTs), meta-analyses, observational studies, and so forth.
- c) Use a “mixed” strategy, where we start by selecting CPGs and doing systematic quality reviews (SQRs) that will be used to adapt and update the clinical issues similar to our initial formulation. For issues that have not been previously addressed, the *de novo* strategy will be used.

We have used this approach in our case. The criteria for selecting CPGs were the score from the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) and a publication date after January 2007. As for systematic reviews, the selection criterion was based on critical reading, applying the Critical Appraisal Skills Program Español (CASPe) methodology.

After making the selection, we evaluated whether the CPG and SQR adequately responded to the questions formulated. To do this, we checked whether the following criteria were fulfilled:

- Consistency among the answers provided by the various CPGs.
- Whether these answers needed to be updated.
- Level of recommendation and applicability of them.
- Whether there were Cochrane reviews.

| Table I | |
|--|--|
| Levels of evidence and grades of recommendation according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network | |
| <i>Levels of evidence</i> | |
| 1++ | High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with very low risk of bias. |
| 1+ | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias. |
| 1- | Meta-analyses, systematic reviews of clinical trials, or clinical trials with high risk of bias. |
| 2++ | High-quality systematic reviews of cohort or case-control studies Cohort or case-control studies with very low risk of bias and a high probability of establishing a causal relationship. |
| 2+ | Well-conducted cohort or case-control studies with a low risk of bias and a moderate probability of establishing a causal relationship. |
| 2- | Cohort or case-control studies with a high risk of bias and a significant risk that the relationship is not causal. |
| 3 | Non-analytical studies, such as case reports, case series or descriptive studies. |
| 4 | Expert opinion. |
| <i>Grades of recommendation</i> | |
| A | At least one meta-analysis, systematic review, or RCT, rated as 1++ and directly applicable to the guideline's target population; or a body of evidence composed of studies rated as 1+ and with overall consistency among them. |
| B | A body of evidence composed of studies rated as 2++, directly applicable to the guideline's target population and demonstrating overall consistency among them; or evidence extrapolated from studies rated as 1++ or 1+. |
| C | A body of evidence composed of studies rated as 2+ directly applicable to the guideline's target population and demonstrating overall consistency among them; or evidence extrapolated from studies rated as 2++. |
| D | Level of evidence of 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+. |
| <i>Good clinical practice</i> | |
| √ | Recommendation of good clinical practice based on the clinical experience of the group that developed the guideline. |

– In addition, special emphasis was placed on analyzing the population and determining when each procedure was carried out and whether the result and subsequent recommendation was able to be extrapolated to other groups.

Depending on these criteria, it was decided whether the question was formulated *de novo* or whether it was updated. To do this, individual studies were used.

To grade the levels of evidence and strength of recommendations, the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) scale was used (table I).

2) Research, evaluation and selection of scientific evidence

The search was performed using a step-by-step approach. The inclusion criteria were:

- Documents written in any language.
- Published in the past 5 years.
- Focused on diagnosis and treatment.

Step No. 1

Search for position papers containing methodology for evidence-based medicine in order to update the guideline: Enteral feeding of VLBW infants.

The search was performed using synthesis tools: UptoDate licensed by the Andalusian Health e-Library (BV-SSPA), including the terms: enteral nutrition; premature infant. The “Approach to enteral nutrition in the premature infant” review and related topics were selected: “nutritional composition of human milk and preterm formula for the premature infant”, “human milk feeding and fortification of human milk for premature infants”, “breastfeeding the preterm infant”, and EBSCO’s DynaMed with the topic: feeding the premature infant.

Step No. 2

Search for previously drafted CPGs.

PubMed was searched using the following search protocol: (“guideline”[Publication Type] OR “guidelines as topic”[MeSH Terms] OR “guidelines”[All Fields]) AND (“enteral nutrition”[MeSH Terms] OR “enteral nutrition”[All Fields]) AND (“infant, low birth weight”[MeSH Terms] OR “low birth weight infant”[All Fields]). Twenty (20) results were obtained, and no CPGs similar to the subject of the search were found.

We also searched specialized websites for CPGs: National Guideline Clearinghouse (NGC), CMA infobase, National Institute for Health and Clinical

New clinical practice guideline on enteral feeding in very low birth weight infants; first part

Nutr Hosp. 2014;30(2):321-328

323

Table II
Two examples of formulating PICO questions

| Patients | Intervention/comparison | Results |
|---------------------------------------|--|---|
| VLBW infants < 32 GA and/or < 1,500 g | Keeping nil by mouth <i>versus</i> starting trophic enteral feeding in first 24 hours of life. | It has not been proven that fasting reduces the risk of NEC. |
| VLBW infants < 32 GA and/or < 1,500 g | Continuous enteral feeding <i>versus</i> intermittent feeding by bolus. | No benefits or disadvantages have been shown that enable continuous or bolus feeding to be recommended. |

Excellence (NICE), Guía Salud and TripDatabase, and found one guideline fulfilling the search criteria: "Alimentación enteral del recién nacido menor o igual a 32 semanas de edad gestacional" published by the Mexican National Centre for Health Technology Excellence⁵. Based on this, two further guidelines were found, accessible online.^{6,7} Another was recently added.⁸ In addition, one CPG specifically for the prevention and management of NEC was found⁹.

Step No. 3

Search for systematic reviews and meta-analyses using the PubMed search filter for the terms "clinical queries/systematic reviews", with a result of 12 articles. Search protocol on PubMed Clinical Queries: "enteral nutrition" AND "low birth weight".

We also searched EMBASE using the term "systematic reviews" and obtained 7 results.

3) Preparing the document and formulating questions

Several health professionals were involved in preparing this document, and they practice at the Neonatal Unit of the Hospital Regional Universitario de Málaga. They were chosen based on experience in the field of neonatology and absence of conflicts of interest. In addition, the coordinator of the Carlos Haya Hospital Complex Integrated Training Unit took part as an expert in methodology, documentation, and development of literature-search protocols.

To formulate the key questions this guideline intends to answer, we used the PICO format —patient, intervention, comparison, and outcomes (examples of PICO-based questions can be found in table II)—addressing 21 questions in all (table III).

With regard to assigning level of evidence and degree of recommendation, we followed a peer evaluation done by different members of the team. In case of discrepancies, a new evaluation was performed by a third person in the research group.

Dr Carlos Sierra Salinas, who has been chair of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, and Dr Juana Guzmán Cabañas,

neonatologist at Hospital Reina Sofía and professor of paediatrics at the University of Córdoba, took part as external reviewers in research dedicated to premature infant nutrition¹⁰.

Discussion

Fasting or trophic enteral feeding?

NEC is a serious disease that is life-threatening and can cause serious after-effects. Prematurity and other factors that cause mesenteric ischemia have been associated with NEC (vascular redistribution in cases of intrauterine growth restriction, unstable haemodynamics, hypoxia, etc.). It usually occurs in premature infants who have already been fed through the gastrointestinal tract. For this reason, for many years high-risk children were made to fast; the thinking (with few evidence-based tests) was that by doing so, NEC could be prevented.

In addition, the early intake of food through the gastrointestinal tract favours its maturation and development. Given the challenge of improving gastrointestinal development and the risk of causing the onset of NEC, "trophic enteral feeding" (TEF) was opted for, which consists of providing minimal amounts of milk, maintaining the amounts for several days without increasing, or increasing them when tolerated but in a quantity which does not constitute a nutritional function (≤ 24 ml/kg/day). In clinical trials, TEF has been shown to have beneficial physiological and clinical effects on an individual basis: it improves tolerance, shortens the time to full enteral feeding, improves postnatal growth, and reduces cases of jaundice and sepsis.¹¹

The meta-analysis by Tyson¹² assessed the clinical effect of TEF in premature infants ≤ 33 weeks gestational age (GA) and with a birth weight of less than 1,500 g. It included 11 clinical trials that initiated TEF between the first and the eighth day of life, continuing it for 5-10 days. The control group was made to fast for the first 6-18 days after birth, though some could have water. The meta-analysis of the infants on TEF showed a decrease in total days needed to reach full enteral feeding (-2,6) and in hospital stay (-11,4) and in hospital stay. There was no increase in the figures for NEC ($n = 650$, RR = 1.16, 95% CI = 0.75, 1.79).

Table III

Twenty-one questions to be answered by the clinical practice guideline with regard to enteral feeding in infants less than or equal to 32 weeks gestational age and/or 1,500 g in birth weight

1. Should premature infants who have just born be nil by mouth or should trophic enteral feeding be started instead?
2. At what age after birth should feeding begin?
3. Are there particular situations where the start should be delayed?
 - 3.1. If breast milk is not available
 - 3.2. IUGR with no evidence of absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery
 - 3.3. IUGR with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery
 - 3.4. Umbilical artery catheter
4. Which type of milk should be used to start feeding in premature infants who fulfil the above-cited characteristics?
5. Once feeding has been started, should trophic feeding be continued or should daily progressive increases be made?
6. What should the amounts and rate of increases in milk intake be?
7. What is the recommended method for administering feeding: bolus vs. continuous enteral?
8. Should we fortify breast milk?
9. In premature infants < 1,500 g, should fortification be continued after hospital discharge?
10. What would be the best approach to follow with regard to the use of fortifiers once the infant is breast-feeding directly?
11. Does standardizing the method of enteral feeding cause any benefit versus doing it based on a specific medical criterion?
12. Should the use of probiotics be recommended?
13. Should probiotics be used in all infants or only in those who are at risk and do not fulfil the exclusion criteria?
14. Should probiotics be used in infants who fulfil the criteria, regardless of whether they have been receiving antibiotics?
15. Should probiotics be used at all centres or only at those with a high rate of NEC?
16. How long should they be administered?
17. Administration of probiotics: Single strain versus multiple strains
18. What would be considered to be the most appropriate dose?
19. Should probiotics be administered only to infant formula or to any type of milk?
20. Prophylactic or therapeutic administration?
21. Can the administration of probiotics to premature infants be considered safe and effective?

Another meta-analysis from 2009 compared starting trophic amounts early on (prior to the 4th day of life and continued for 7 days) with fasting for the first week after birth, demonstrating that TEF was safe (no increased risk of NEC was found). However, none of the TEF-related physiological or clinical benefits shown in previous trials was found.¹⁵

Summary of the evidence

I+ In haemodynamically stable infants < 1,500 g, administration of amounts of milk less than 24 ml/kg/day, with no increases for one week, is as safe as fasting for the same period.

I+ TEF shortens the time needed to reach full enteral feeding, when compared with prolonged fasting.

Most of the studies included in the meta-analysis started feeding between the 2nd and 4th day and not in unstable children; hence the results cannot be extrapolated to all groups.

Recommendations

A Prolonged fasting should be avoided. Instead, trophic enteral feeding should be started in all haemodynamically stable infants < 1,500 g and/or < 32 weeks.

D Feeding should not be started in haemodynamically unstable infants.

When to start?

There is some controversy surrounding the optimal time to start enteral feeding. When trying to define it, the result is less divisive. The best evidence comes from a meta-analysis comparing feeding with progressive amounts early on (before the 4th day) versus starting later (from the 5th-7th day), with no statistically significant differences in incidence of NEC or mortality between the two groups.¹⁵ This meta-analysis has some significant limitations. It includes 5 trials

with a wide range of feeding regimens: two used TEF for 7 days before making the increases (making it impossible to discuss early enteral feeding). Eighty (80%) per cent of the patients included were small for their gestational age, and so the results could not be extrapolated to the proper weight results. (However, children with IUGR are at an increased risk of NEC compared with those who do not have IUGR and are of the same gestational age; thus the expected result would be better in those who are at the right weight.)

Henderson, in a multicentre case-control study of NEC risk factors, found no differences between the two groups with respect to the time to start feeding (2.9 days for the cases vs. 2.8 days for the control group).¹⁴

In our search strategy, we found no prospective studies addressing the start of enteral feeding from the first day of life. Most studies dealing with TEF include clinically and haemodynamically stable children who usually begin feeding on the second or third day. Thus the literature is oriented toward starting feeding in the first days of life, after the child is shown to be haemodynamically stable without vasoactive drugs. The availability of colostrum may be another criterion to consider in choosing the time to start feeding.

It has not been possible to demonstrate the safety of enteral feeding, neither with trophic amounts in unstable premature infants nor in those requiring inotropic drugs to maintain haemodynamics.

Summary of the evidence

I- There is no difference in the rate of NEC or gastrointestinal intolerance between starting feeding in the first four days (usually the 2nd to 4th day) or starting it after fasting for five days or more.

The group starting it early rarely begins on the first day of life. Most of the children included in the meta-analysis have IUGR. Haemodynamically unstable infants were excluded.

2++ Case-control studies have not shown that age at starting enteral feeding is a risk factor for NEC.

We found no trials that specifically address the issue of whether or not to start enteral feeding on the first day of life. It may indeed be possible in groups with a low risk of NEC, in particular if they are breast-fed.

Recommendations

B In premature infants, feeding should be started within four days, beginning as soon as they become haemodynamically stable (i.e., stable without vasoactive drugs).

√ Despite there is little evidence of starting feeding on the first day, we think that after the first few hours after birth, if the infant is hemodynamically stable and with good perfusion and skin color, the onset of trophic

feeding with colostrum or bank milk may have more benefits than risks. However, we cannot offer trials to support this assumption.

In certain situations, such as when breast milk is temporarily unavailable or for patients with IUGR or umbilical catheters, should the start of feeding be delayed?

In the literature we found no studies comparing the start of enteral feeding with formula until the mother's milk was available with temporary fasting until it was available. Since there is no clear evidence on the start time and the use of breast milk, the authors consider that before prescribing the start of formula feeding, colostrum should be obtained if possible, which is often already present from the first day in the mammary glands.

There is controversy around the optimal time to start enteral feeding in infants with IUGR. Most protocols recommend being very cautious with these children, delaying the start of feeding in most cases. The existing studies often include patients who are additionally associated with other risk situations, such as reversal of end diastolic flow in the umbilical artery. However, in a retrospective study with 578 infants with IUGR, with and without altered flow in the umbilical artery, Soregalori found no differences in NEC rates between the two groups¹⁵ (**evidence 2-**).

In a clinical trial that included only premature infants who were small for their gestational age and had an abnormal foetal Doppler ultrasound (absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery or evidence of foetal vascular redistribution), Leaf found no differences in NEC between groups that started feeding on the second day versus those who started on the sixth day¹⁶ (**evidence 1+**).

With regard to umbilical catheters, it might be plausible to think that blood flow in the gastrointestinal tract would be affected.

The clinical trial by Davey found no differences in the development of NEC among children with an umbilical catheter who started feeding on the second day of life (when the catheter was still in place) and those who started 24 hours after the catheter was removed (mean age: 5 days)¹⁷ (**evidence 1+**).

Boo¹⁸ et al. did a prospective cohort study to cast light on the risk factors of feeding intolerance. Starting feeding in the first 72 hours of life in patients with an umbilical catheter did not increase the risk (**evidence 2+**).

Summary of the evidence

2+ Children with IUGR and absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery had more NEC (OR: 2.13 CI: 1.49-3.03).

1+ In premature infants < 35 weeks with IUGR, pathological Doppler findings, and with no history of vasoactive drugs, starting enteral feeding during the 2nd day vs. the 6th day does not change the risk of NEC and shortens the time needed to reach full enteral feeding.

4 We found no evidence of the safety of starting feeding on the first day of life, nor in the presence of haemodynamic changes or those requiring vasoactive drugs.

1+ No relationship was found between umbilical catheter site and risk of developing NEC.

2+ In VLBW infants with an umbilical catheter, no relationship was found between catheter and digestive intolerance.

Recommendations

B In infants with IUGR < 35 weeks, with absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery, and with no haemodynamic changes or other gastrointestinal risk factors, feeding should be started during the 2nd day of life.

√ We do not recommend starting feeding on day one, when vasoactive drugs are being given, when there are haemodynamic changes, or if poor skin perfusion is observed.

√ If breast milk is not available on the second day, consider delaying the start until the third day.

C Patients with umbilical catheters should receive enteral feeding unless they have other risk factors contraindicating the early start of feeding.

What to use for feeding?

Various studies have shown donor breast milk to have a protective effect on NEC versus infant formula¹⁹ (**evidence 1++**). There are no trials comparing breast milk with formula². Fresh breast milk (not milk from the bank) reduces the rate of hospital-acquired infection. As such, the feeding of choice for premature infants is breast milk; if it is not available, we will use milk donated by the bank and, and finally infant formula for premature infants.

Summary of the evidence

1++ Infant formula leads to a higher risk of developing NEC than human milk from the bank.

Fresh breast milk (not milk from the bank) reduces the rate of sepsis compared with formula, and this beneficial effect is dose-dependent.

Recommendations

A Wherever possible, start enteral feeding with colostrum or breast milk.

A If it is not available, start with donated human milk (milk from the bank).

√ If breast milk is temporarily not available, evaluate whether to delay starting enteral feeding for a few hours until it becomes available.

Acknowledgments

All the professionals that are part of the UGC Neonatology, whose daily work, effort and attitude have enabled this work to be carried out.

At the Human Milk Bank of the Hospital Virgen de las Nieves and Dr. Laura affumicato, who have made it possible for us to have donated human milk

Dr. Carlos Sierra and Dr. Juana Guzman for his invaluable contribution as external editors of the guide. A Drs Lin and Guthmann for their comments regarding the use of probiotics.

References

1. Krauel X., Figueras J, Natal A, Iglesias I, Moro M, Fernández C, Martín-Ancela A. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas *An Pediatr (Barc)* 2008; 68 (3): 206-12.
2. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LAF, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97: 56-61.
3. Sánchez-Tamayo T. Guía de práctica clínica: Nutrición en el Recién Nacido de Muy Bajo Peso. 2º Encuentro de Neonatología Grupo Uncibay/Hospital Quirón. 1 Dic 2012.
4. Sánchez-Tamayo T, Espinosa MG, Fernández-Romero V, Moreno-Algarra MC, Vallejo Triano J y grupo de trabajo de nutrición neonatal: Tapia E, Chaffanel M, Martín-Tejedor B, Briso J, Porcel R, Galera P, Salguero E "Guía de práctica clínica sobre nutrición enteral del recién nacido de muy bajo peso al nacimiento" XXXV premio sobre nutrición infantil prof. Antonio Galdó Villegas, de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. SPAO. Mayo 2013.
5. GPC Alimentación Enteral del recién nacido prematuro menor o igual a 32 semanas de edad gestacional. México: Secretaría de Salud, 2010. En: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html.
6. Monash Newborn Feeding Guideline Steering Group. Evidence-Based Practice Guideline for the Management of Feeding in Monash Newborn. 29-11-2012.
7. NHS. Newcastle Neonatal Service guidelines Enteral Nutrition [online]. June 2009. [/www.library.nhs.uk/childhealth/viewresource.aspx?resID=237113](http://www.library.nhs.uk/childhealth/viewresource.aspx?resID=237113)
8. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *JPEN* 2012; 36: 506-23.
9. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for necrotizing enterocolitis (NEC) among very low birth weight infants. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2010 Oct 7. 10 p.
10. Guzman Cabañas J; Ruiz González MD. Prevención de la enterocolitis necrotizante en el recién nacido. *An Pediatr Contin* 2012; 10: 295.
11. McClure RJ. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr* 2001; 90 (436): 19-21.
12. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD000504.

9.2. New Clinical Practice of Enteral Feeding in Very Low Birth Weight Infants; second part.

**Nutrición
Hospitalaria**



Nutr Hosp. 2014;30(2):329-337
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original / *Pediatría*

New clinical practice guideline on enteral feeding in very low birth weight infants; second part

María Gracia Espinosa Fernández¹, Tomás Sánchez-Tamayo^{1,2}, María C. Moreno Algarra¹,
Verónica Fernández Romero¹, José Vallejo Triano¹, Elías Tapia Moreno¹ and Enrique Salguero García¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga. "Grupo multidisciplinar de investigación pediátrica". Unidad de Gestión Clínica de Neonatología. Málaga, España. ²Universidad de Málaga, Facultad de Medicina. Campus de Teatinos. Málaga, España.

Abstract

Introduction: The nutrition of very low birth weight (VLBW) infants is aimed at promoting a similar growth to that occurring in the uterus. However, in practice this is difficult to achieve and extrauterine growth restriction is frequent. The current tendency is to avoid this restriction by means of early parenteral and enteral nutrition. Nonetheless, uncertainty about many of the practices related with nutrition has resulted in a great variation in the way it is undertaken.

In 2009 and 2011 in our hospital there was an unexpected increase in necrotizing enterocolitis. To check to see whether our nutrition policy was involved, we undertook a systematic review and drew up clinical practice guidelines (CPG) about enteral feeding in VLBW infants. New considerations about the duration of the fortification and the use of probiotics have led to an update of these CPG.

Methods: A total of 21 clinical questions were designed dealing with the type of milk, starting age, mode of administration, rate and volume of the increments, fortification, use of probiotics and protocol. After conducting a systematic search of the available evidence, the information was contrasted and summarized in order to draw up the recommendations. The quality of the evidence and the strength of the recommendations were determined from the SIGN scale.

Comment: These CPG aim to help physicians in their decision making. The protocolized application of well-proven measurements reduces the variation in clinical practice and improves results.

(Nutr Hosp. 2014;30:329-337)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7590

Key words: Low birth weight infant. Prematurity. Necrotizing enterocolitis. Probiotics. Clinical Practice guidelines. Evidence-Based medicine. Nutrition.

Correspondence: María Gracia Espinosa Fernández.
UGC de Neonatología 3ª planta.
Hospital Materno Infantil Carlos Haya.
Avenida Arroyo de los Angeles, s/n.
Málaga, España.
E-mail: mgspinosaf@gmail.com

Recibido: 9-V-2014.
Aceptado: 9-VI-2014.

NUEVA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE NUTRICIÓN ENTERAL DEL RECIÉN NACIDO DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO; SEGUNDA PARTE

Resumen

Introducción: La nutrición de recién nacidos con peso muy bajo peso al nacer (MBPN) busca fomentar un crecimiento similar al que tiene lugar en el útero. Sin embargo, en la práctica, esto resulta difícil de conseguir y es frecuente encontrar una restricción del crecimiento extrauterino. La tendencia actual es evitar esta restricción por medio de una nutrición temprana parenteral y enteral. No obstante, la falta de certeza sobre muchas de las prácticas relacionadas con la nutrición ha dado lugar a una gran variación en los métodos.

En 2009 y 2011 en nuestro hospital se dio un aumento inesperado de enterocolitis necrosante. Para comprobar la posible implicación de nuestra política de nutrición, pusimos en marcha una revisión sistemática y redactamos unas directrices para la práctica clínica (DPC) sobre la alimentación enteral en recién nacidos con MBPN. Las nuevas consideraciones sobre la duración de la fortificación y el uso de probióticos han dado lugar a una actualización de estas DPC.

Métodos: Se definió un total de 21 preguntas clínicas sobre el tipo de leche, edad de inicio, modo de administración, porcentaje y volumen de los incrementos, fortificación, uso de probióticos y protocolo. Tras realizar una investigación sistemática de la evidencia disponible, la información fue contrastada y resumida para redactar las recomendaciones. La calidad de la evidencia disponible y la fuerza de las recomendaciones quedaron determinadas conforme a la escala SIGN.

Comentario: Estas DPC pretenden ayudar a los médicos en su toma de decisiones. La aplicación protocolizada de mediciones bien probadas reduce la variación en la práctica clínica y mejora los resultados.

(Nutr Hosp. 2014;30:329-337)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7590

Palabras clave: Recién nacido con bajo peso al nacer. Premadurez. Enterocolitis necrosante. Probióticos. Directrices para la práctica clínica. Medicina basada en la evidencia. Nutrición.

Introduction

Nutrition for very low birth weight (VLBW) infants aims at promoting growth, similar to what takes place in utero, but without putting undue stress on metabolic and excretory functions. In practice this is difficult to achieve. In many cases the outcome is extrauterine growth restriction which often exacerbates prior intrauterine growth restriction.¹ The current trend is to avoid, wherever possible, extrauterine growth restriction through early, aggressive parenteral nutrition (with nutrients similar to those the foetus would receive through the placenta) and enteral feeding as early as possible.

At our hospital, in 2010 and 2011, we saw an unexpected increase in the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC). To check to see whether our nutrition policy was involved, we undertook a systematic review and drew up clinical practice guidelines (CPG) about enteral feeding in VLBW infants.

Methodology

Several health professionals were involved in preparing this document, and they practice at the

Neonatal Unit of the Hospital Regional Universitario de Málaga. In addition, the coordinator of the Carlos Haya Hospital Complex Integrated Training Unit took part as an expert in methodology, documentation, and development of literature-search protocols. Likewise people with strong experience in the field of nutrition took part as external reviewers.

To formulate the key questions, health professional crew, used the PICO format—patient, intervention, comparison, and outcomes. With regard to assigning level of evidence and degree of recommendation we used the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) scale (table I).

After search, evaluation and selection of available scientific evidence, the recommendations are drawn to answer the key questions. Methodology and search strategy are widely described in part one.

Results

A total of 21 clinical questions were formulated (table II). Those regarding the time of onset and type of milk were already discussed in the first part of the guide. In response to the rest, we have drafted the recommendations which are discussed below.

Table I
Levels of evidence and grades of recommendation according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network

| Levels of evidence | |
|--------------------------|--|
| 1++ | High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with very low risk of bias. |
| 1+ | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias. |
| 1- | Meta-analyses, systematic reviews of clinical trials, or clinical trials with high risk of bias. |
| 2++ | High-quality systematic reviews of cohort or case-control studies Cohort or case-control studies with very low risk of bias and a high probability of establishing a causal relationship. |
| 2+ | Well-conducted cohort or case-control studies with a low risk of bias and a moderate probability of establishing a causal relationship. |
| 2- | Cohort or case-control studies with a high risk of bias and a significant risk that the relationship is not causal. |
| 3 | Non-analytical studies, such as case reports, case series or descriptive studies. |
| 4 | Expert opinion. |
| Grades of recommendation | |
| A | At least one meta-analysis, systematic review, or RCT, rated as 1++ and directly applicable to the guideline's target population; or a body of evidence composed of studies rated as 1+ and with overall consistency among them. |
| B | A body of evidence composed of studies rated as 2++, directly applicable to the guideline's target population and demonstrating overall consistency among them; or evidence extrapolated from studies rated as 1++ or 1+. |
| C | A body of evidence composed of studies rated as 2+ directly applicable to the guideline's target population and demonstrating overall consistency among them; or evidence extrapolated from studies rated as 2++. |
| D | Level of evidence of 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+. |
| Good clinical practice | |
| √ | Recommendation of good clinical practice based on the clinical experience of the group that developed the guideline. |

Table II
Twenty-one questions to be answered by the clinical practice guideline with regard to enteral feeding in infants less than or equal to 32 weeks gestational age and/or 1,500 g in birth weight

1. Should premature infants who have just born be nil by mouth or should trophic enteral feeding be started instead?
2. At what age after birth should feeding begin?
3. Are there particular situations where the start should be delayed?
 - 3.1. If breast milk is not available
 - 3.2. IUGR with no evidence of absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery
 - 3.3. IUGR with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery
 - 3.4. Umbilical artery catheter
4. Which type of milk should be used to start feeding in premature infants who fulfil the above-cited characteristics?
5. Once feeding has been started, should trophic feeding be continued or should daily progressive increases be made?
6. What should the amounts and rate of increases in milk intake be?
7. What is the recommended method for administering feeding: bolus vs. continuous enteral?
8. Should we fortify breast milk?
9. In premature infants < 1,500 g, should fortification be continued after hospital discharge?
10. What would be the best approach to follow with regard to the use of fortifiers once the infant is breast-feeding directly?
11. Does standardizing the method of enteral feeding cause any benefit versus doing it based on a specific medical criterion?
12. Should the use of probiotics be recommended?
13. Should probiotics be used in all infants or only in those who are at risk and do not fulfil the exclusion criteria?
14. Should probiotics be used in infants who fulfil the criteria, regardless of whether they have been receiving antibiotics?
15. Should probiotics be used at all centres or only at those with a high rate of NEC?
16. How long should they be administered?
17. Administration of probiotics: Single strain versus multiple strains
18. What would be considered to be the most appropriate dose?
19. Should probiotics be administered only to infant formula or to any type of milk?
20. Prophylactic or therapeutic administration?
21. Can the administration of probiotics to premature infants be considered safe and effective?

Recommendations for clinical practice guideline

Should feeding be started with a trophic period or directly with gradual increases?

The beneficial role of TEF has been previously discussed. In animal studies, the lack of nutrients in the gastrointestinal tract as result of prolonged fasting, was associated with decreased intestinal growth, mucosal atrophy, delayed maturation of intestinal enzymes, changes in perfusion, decreased gastrointestinal permeability, and therefore, a higher risk of bacterial translocation. These same studies demonstrate how early enteral feeding leads to a two- to threefold increase in gastrointestinal mucosal mass. This trophic effect might be mediated by several growth factors, such as insulin, epidermal, and other peptides, all of which are found in human milk. We can conclude that early enteral feeding prevents gastrointestinal atrophy, appears to stimulate the maturation of the gastrointestinal system, and may improve feeding tolerance, especially when colostrum

and human milk are used. Hence the most appropriate strategy for starting successfully and afterwards increasing enteral feeding amounts would be to begin with “minimal or trophic enteral feeding.”

By contrast, rapidly increasing enteral feeding amounts might lead to an increase in NEC figures. Berseth conducted a trial comparing a group where TEF with breast milk or formula at 20 ml/kg/day for 10 days was administered, to a second group with daily increases of 20 ml/kg/day from the first day of feeding. This trial established criteria for stopping the study if differences in the rate of NEC were observed when performing intermediate evaluations. The study was stopped when 144 infants had been enrolled, after objectify a lower incidence of NEC in the group that continued with trophic enteral feeding (1/70 vs. 7/74). It should be noted that no statistical significance was reached with this number (RR = 0.14, 95% CI: 0.02; 1.07). The group that was fed with trophic amounts had to stay in the hospital longer, though there was no statistical significance.



One of the limitations of this study is that feeding was started very late, around 9 days, which does not seem to be the practice that is widely used these days.²

The multicentre case-control study by Henderson cited above, showed that making increases at a faster rate may act as a risk factor for developing NEC.^{2,3} (evidence 2++).

Summary of the evidence

1+ In VLBW infants < 32 weeks gestational age, who have undergone prolonged fasting, starting feeding with daily increases of 20 ml/kg increases the risk of NEC compared with giving trophic feeding without daily increases.

2++ The shortest duration of trophic feeding and a faster rate of increases are related to a higher rate of NEC.

Recommendations

B Increases in milk should be made after a trophic period that varies based on risk of NEC (usually from 5 to 7 days).

B In premature infants who have had a period of prolonged fasting, trophic feeding should be started, without increasing the amounts during the first days.

How should the amounts and rate of breast-milk intake be increased and by how much?

After progressive feeding has been started, the traditional rate of increasing it has been 20 ml/kg/day. Based on a recent meta-analysis comparing different amounts of increases after one week of TEF it may be increased by up to 30-35 ml/kg/day. We cannot generalize this recommendation to include infants who weigh less than 1,000 g, are extremely premature, have IUGR, or are on mechanical ventilation, because the meta-analysis included few patients with these characteristics. This study concluded that with these increases, full enteral feeding was reached early on and birth weight regained without increasing the risk of NEC, compared with smaller daily increases⁴ (evidence 1+).

Summary of the evidence

1+ Rapid increases (up to 30-35/ml/kg/day) achieve a reduction until full enteral feeding is reached and birth weight regained. There were no effects on NEC (relative risk = 0.90; CI 95%: 0.46; 1.77).

*The trials on which it is based are generally conducted with infants > 1,000 g, and so they cannot be extrapolated to extremely low birth weight infants.

*Increases were generally performed around the first week of life and after a trophic period, and so any

effect they might have if started in the first days is not known.

Recommendations

A After the “trophic feeding period”, daily increases of up to 30 ml/kg/day are to be made, while monitoring digestive tolerance.

C In infants < 1,000 g, there is no evidence of the safety of these amounts, and so the recommended increases are 10-20 ml/kg/day.

√ We propose increases of 10-15 ml/kg, which are to be increased on an individual basis twice daily, in order to monitor tolerance.

*10 ml/kg every 12 hours in infants < 1,000 g or with > digestive risk (up to 20 ml/kg/day). *With this, 100 ml of milk/kg/day is reached by day 4 of the increases.*

*15 ml/kg every 12 hours in infants > 1000 g (up to 30 ml/kg/day). *With this, 100 ml of milk/kg/day is reached by day 3 of the increases.*

How to administer milk: bolus vs. continuous enteral?

Because of their immaturity, premature infants require tube feeding with nasogastric or orogastric tubes, which allow feeding to be done continuously or intermittently by bolus. Both methods can theoretically have benefits and risks. After comparing them, a Cochrane meta-analysis concludes that no recommendation can be established in that regard. Significant differences were found only in days needed to reach full enteral feeding (earlier by bolus), without observing differences in somatic growth, NEC incidence or hospital stay⁵ (evidence 1+).

Summary of the evidence

1+ There is no evidence of the benefit of either manner of administering enteral feeding (bolus vs continuous).

Recommendations

A No recommendation can be made for either type of feeding (bolus vs continuous).

Should we fortify breast milk?

To answer this question we will focus on a Cochrane meta-analysis⁶ which showed improved physical growth and head circumference in the short term. However, it showed no improvement in bone mineral content, probably because some of the tests included

phosphate supplements in the non-intervention group, considering it “unethical” to discontinue doing so. Nor is it conclusive with regard to long-term benefit, perhaps because there are few studies that prolonged follow-up. It does not appear to increase the incidence of serious adverse effects (NEC or death), although flaws in the studies make it difficult to rely on this statement.

Fortification improves short-term growth with no proven adverse effects. Composition and appropriate dosage still need to be established.

Summary of the evidence

I+ Breast milk fortification promotes short-term growth and has no adverse effects.

Recommendations

A Breast milk should be fortified for premature infants < 1,500 g or under 32 weeks.

In premature infants < 1,500 g, should fortification be continued after hospital discharge?

We found no strong evidence in this regard. Fortifying breast milk after discharge, whether by maintaining a preterm formula with mixed feeding, or with a human milk fortifier, does not seem to improve growth at one year of age. One study shows increased weight and bone mineral content, but not bone density,^{7,8} also observing that those not fortified ingest larger amounts of breast milk.

In addition, excessive catch-up growth during the period close to or after discharge has been linked to cardiovascular disease, hypertension, obesity, or type 2 diabetes in adulthood.

Amounts of approximately 200 ml of unfortified breast milk may be sufficient for adequate growth after discharge (not in the initial period), thus reducing the risk of excessive catch-up growth.

Summary of the evidence

I-Fortification after discharge does not improve long-term growth versus administration of amounts of 200 ml/kg/day of breast milk.

Recommendations

D We cannot establish a systematic recommendation for fortification following hospital discharge.

✓ Try to have them ingest large amounts of unfortified breast milk, while monitoring the growth chart and

efficacy of intake. If these amounts are not good, maintain fortification with smaller amounts of milk.

What would be the best approach to follow with regard to the use of fortifiers once the infant is breast-feeding directly?

To reiterate the argument above, fortification should be maintained until close to term, hospital discharge, or in any case until the premature infant can ingest approximately 200 ml/kg/day of unfortified breast milk. To this end, breast milk may be obtained; fortify it in two or three doses, and for the rest, breast-feed. Preterm formula would be maintained with mixed breast-feeding instead of term formula. Once sucking is clearly effective and after verifying adequate growth, we would discontinue this practice so as not to hinder the breastfeeding process.

Does standardizing the method of enteral feeding result in any benefit versus doing it based on a specific medical criterion?

In a systematic review and meta-analysis of observational studies, a reduction of 87% in the risk of NEC was found after the implementation of a standardized enteral feeding protocol. The individual results of these studies are also consistent (**evidence 2++**)⁹.

At least two studies that included practices such as TEF and breast milk fortification yielded similar results (**evidence 2-**)^{9,10}.

Summary of the evidence

2++ Standardizing the enteral feeding regimen with the maximum evidence to date may lead to a decreased incidence of NEC.

Recommendations

B In neonatology departments, the enteral feeding regimen for premature infants < 1,500 g and/or < 32 weeks should be standardized based on the latest evidence.

Is the use of probiotics effective and safe?

NEC remains one of the leading causes of death, especially in VLBW infants. When given prophylactically, probiotics may prevent NEC from developing by colonizing the gut with beneficial organisms—which in turn would prevent pathogens from colonizing it and thereby improve the maturation and barrier function of the intestinal mucosa—and by modulating the immune system. Increasingly, studies are advocating their administration to VLBW infants.



A Cochrane review published in 2011 by Alfaleh¹⁰ performed a meta-analysis of 16 clinical trials that included 2,842 children. This study concludes that oral administration of probiotics significantly reduces the incidence of severe NEC (stage II or higher) (RR 0.35; CI: 0.24-0.52) and mortality (RR 0.40; CI: 0.27-0.60), but not hospital-acquired infections (RR 0.90; CI: 0.76-1.07). None of the trials included reported systemic infections caused by probiotics.

Summary of the evidence

1++ The use of prophylactic probiotics reduces the risk of NEC and neonatal death, but not the risk of late-onset hospital-acquired infections. Clinical trials are consistent in these respects. The analysis of the variability among them, which is low, and the low rate of adverse effects puts the level of evidence at 1++ with a high grade of recommendation.

1+ They are equally effective and safe in premature infants with a birth weight of less than 1,150 g.

Recommendations

A Administer prophylactic probiotics to premature infants < 32 weeks gestational age and/or with extremely low birth weight who do not fulfil the exclusion criteria.

Should they be used at all centres or only at those with a high rate of NEC?

Individual studies have suggested that the potential benefit of probiotics is greater at centres with high rates of NEC, considering high rates to be more than 10%. However, studies by Linn in 2005 and 2008 repeatedly showed a reduction in NEC in the "probiotics" group regardless of the rate (1.1% vs. 5.3% with $p = 0.03$ and 1.8% vs. 6.5%, with $p = 0.02$ respectively), with a number needed to treat (NNT) of 24 and 21^{11,12}.

Summary of the evidence

1+ The beneficial effect "reflected" as relative risk remains similar at centres with lower rates of NEC (RR 0.38 vs. 0.32) or mortality (RR 0.36 vs. 0.35), compared to centres with higher rates. Logically, the NNT will be higher if the prevalence of NEC or neonatal deaths is lower at a given centre.

Recommendations

A It is recommended to use probiotics at centres with a high rate of NEC and at those with a low rate.

Should they be used in all patients or only in those who do not fulfil the exclusion criteria?

One of the main concerns with regard to the use of probiotics in premature infants is the possibility of developing sepsis associated with them. Though the protective effects of probiotics on mucosal integrity are well known, it is not known whether there is the potential for this integrity to be disrupted.

In addition, in case of changes in the intestinal barrier both pathogens as probiotics may be translocated and enter systemic circulation, thus causing sepsis.

To date, only six cases of sepsis associated with probiotics have been published, all in patients undergoing abdominal surgery (short bowel syndrome secondary to intestinal atresia, gastroschisis, omphalocele, and NEC) or heart surgery^{13,14,15}. No cases of sepsis associated with the use of probiotics have been described in clinical trials that have evaluated their use in premature infants, which as a whole includes more than 1,200 patients.^{16,17} In addition, pharmacovigilance data in countries where the use of probiotics is widespread have shown no evidence of an increased number of sepsis cases associated with probiotics.

Summary of the evidence

3 Most studies on the use of probiotics have been conducted in patients in situations where it was appropriate to start enteral feeding. There have been reports of infections caused by probiotic species in critically ill or haemodynamically unstable patients or those undergoing intestinal tract surgery or with heart disease, that compromised mesenteric blood flow.

Recommendations

D Administration is not recommended in critically ill patients or those with changes in intestinal mucosal integrity.

When should probiotics be administered, regardless of the use of antibiotics or otherwise?

The gastrointestinal tract of a healthy breast-fed premature infant is not colonized by *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* until approximately the tenth day of life. In premature infants fed with formula, this colonization is less diverse, with approximately 50% of *Bifidobacterium*.

In premature infants, this colonization is delayed and may also be dominated by bacteria such as species of *Enterobacteriaceae* and species of *Clostridium*.

Because it is important that commensal flora colonize the gastrointestinal tract early on in premature

infants, it seems logical that supplements should be started as soon as possible^{18,19,20} before pathogens have the opportunity to start colonizing. Based on this, most investigators start them once the premature infants are ready to start enteral feeding. Clinical and haemodynamic stability are desirable in order to ensure the integrity of intestinal function and a minimal risk of food intolerance or translocation.

There is a significant association between pathogen colonization and the use of antibiotics.¹⁸ In addition, the use of antibiotics also destroys the commensal flora, and so the beneficial effect of probiotics will also be diminished during antibiotic treatment.

On this point the studies diverge: Guthmann²¹ et al. administered probiotics to premature infants < 32 weeks with a birth weight of < 1,500 g (who did not fulfil the exclusion criteria, usually from the second day of life and if they tolerated at least 2 cc of enteral feeding) starting the first day after discontinuing antibiotic treatment, and each time they received a series of the same, continuing with this for up to 14 days. Linn^{22,23} by contrast administered probiotics from the start of feeding, continuing with them regardless of the use of antibiotics, and discontinuing them only in case of sepsis, haemodynamic instability, or risk situations involving intestinal mucosal integrity. In no case were adverse effects reported.

Summary of the evidence

We found no trials that specifically analyze the ideal time to start using probiotics. Most started them after enteral tolerance began.

We found no studies evaluating the efficacy of probiotics administration during antibiotic treatment. But they have definitely been used, and have shown no added risk.

Recommendations

✓ Probiotics may be used from the start, maintaining them continuously except in cases of sepsis, ileus, or critical situations that put the premature infant's life at risk.

✓ When using antibiotics, it will be necessary to administer probiotics after completing the antibiotic treatment.

How long should they be administered?

We found no trials comparing different durations of use for probiotics.

The elimination of probiotic microorganisms in the stool usually disappears within 2 to 3 weeks of completing administration.^{18,19} As such, it seems that they should be continued while there is still the risk of digestive intolerance, developing NEC, or death.²⁰

Summary of the evidence

3 With regard to the results published and given the inverse relationship between gestational age and possibility of developing NEC, and all-cause mortality, it seems advisable to continue with probiotic supplements until 34 to 36 weeks corrected age, when the risk of these unfavourable results is reduced.

Recommendations

D Administer probiotics daily until 35 weeks corrected age or discharge.

Administration: Single strain versus multiple strains

Not all species of probiotics have proven effective, since not all act the same way. As the medical literature shows, the beneficial effects of a probiotic may be highly specific to that strain and may not be generalizable even to other strains of the same species. Although many studies have been carried out using a single strain, many investigators support the use of multiple strains in order to create conditions as similar as possible to those of a healthy child.¹⁴

An evaluation of the literature shows better results when two or more species of probiotics were administered with a single strain. However, we found no trials that compare the administration of one strain versus multiple ones, but only case series extracted from trials comparing them *versus* placebo.

Guthmann²¹ in his meta-analysis evaluating the prophylactic administration of probiotics in premature infants to prevent NEC, stratified and compared the results of several clinical trials that used one or multiple strains. It includes 11 trials, 4 of which used a single strain; 4 multiple strains; and 3 a specific combination of *L. acidophilus* + *Bifidobacterium spp.*, which is the combination with the highest number of premature infants included and results published (499 and 488 premature infants in each trial arm) with an RR of 0.29 (0.15-0.56).

Summary of the evidence

1+ Clinical trials using multiple strains of probiotics prophylactically to prevent the development of NEC in premature infants have shown better results.

Recommendations

C Using a combination of probiotics that have been tested as effective versus a single strain is preferred.

✓ Use only species that have been shown to be effective and cause no adverse effects.

Should probiotics be administered only to infant formula or to any type of milk?

The overall beneficial effect has been shown both in children fed exclusively with breast milk (RR 0.31; 0.14-0.67) as with mixed breastfeeding (RR 0.38; 0.22-0.66) or exclusively with formula (23/146 vs. 10/157).

Summary of the evidence

I+ Probiotics reduce NEC and mortality regardless of the type of milk used.

Recommendations

A Probiotics should be administered regardless of the type of milk used.

What would be considered the most appropriate dose?

It seems reasonable to think that there should be an optimal dose for the probiotic to be able to survive and overcome the barriers posed by gastric acid, bile, and commensal flora, thus proliferating and colonizing the gastrointestinal tract. At present the optimal dosage is not known. The results published show efficacy with minimum doses of 10^6 - 10^7 colony-forming units (CFU).²²

Most studies use doses of 3×10^9 CFU in infants 32 weeks gestational age, with efficacy and no adverse effects observed.

Summary of the evidence

2++ The mean dose used in clinical trials with premature infants < 32 weeks gestational age, and which has proven effective and safe, is 3×10^9 CFU.

Recommendations

D Experts recommend starting with half the dose, 1.5×10^9 , while the amount of milk is low (less than 50-60 ml/kg/day) because there may be problems of high osmolarity, and in addition, there are theoretical risks of poor intestinal transit.

C Increase to 3×10^9 when larger amounts are reached.

Prophylactic or therapeutic administration of probiotics?

The beneficial effect of probiotics has been shown when they are administered prophylactically.

Therapeutic use in cases of NEC or ileus has not been tested and entails theoretical risks. The risk of probiotic translocation and, as a result, of sepsis, is greater in critically ill VLBW patients who are at a potential risk for loss of intestinal integrity. There are no data justifying the use of probiotics in cases of suspected acute disease.^{23,24,25}

Summary of the evidence

There are no data on the use of probiotics for critically ill premature infants.

3 Data extrapolated from clinical trials in critically ill adults, comparing administration of a probiotic versus placebo, have shown increased mortality in the probiotic group.

Recommendations

D A therapeutic recommendation for the use of probiotics in confirmed NEC and suspected sepsis or serious acute disease cannot be made.

Final comments

"The idea that a single method will work for all children in all cases is unrealistic." Although this quotation by Hany Aly, which refers to non-invasive ventilation, could be applied to enteral feeding of premature infants, it is also true that the application of standardized measures reduces variability in clinical practice and achieves better results.

We believe that in a stable VLBW infant with a good Apgar score and without vasoactive or aggressive respiratory support, early trophic feeding should be started (no more than 2nd-3rd day) with breast milk. Haemodynamically unstable infants should be made to continue fasting. After a trophic period (longer in infants at higher risk), proceed with daily increases of up to 30 ml/kg/day in older infants weighing 1,000 g, and more cautious increases in younger infants or those with risk factors for NEC. Breast milk should start to be fortified once amounts greater than 100-120 ml/kg/day have been reached. A combination of probiotics that have proven efficacy and safety should be administered, regardless of the milk used and the centre's rate of NEC, beginning with the start of enteral feeding.

Given the above-mentioned measures, where the use of breast milk has independently been shown to have more relevance and better evidence, every effort should be made to have breast milk available from the start. Because there is no clear evidence on the start and it already exists for the use of breast milk, feeding may be delayed until it is possible to have breast milk or milk donated from a bank.

Acknowledgments

All the professionals that are part of the UGC Neonatology, whose daily work, effort and attitude have enabled this work to be carried out.

At the Human Milk Bank of the Hospital Virgen de las Nieves and Dr. Laura affumicato, who have made it possible for us to have donated human milk

Dr. Carlos Sierra and Dr. Joan Guzman for his invaluable contribution as external editors of the guide. A Drs Lin and Guthmann for their comments regarding the use of probiotics.

References

- Krauel X, Figueras J, Natal A, Iglesias I, Moro M, Fernández C, Martín-Ancela A. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68 (3): 206-12.
- Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm's infants small intestine. *J Pediatr* 1992; 120: 947-53.
- Henderson.
- Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD001241.
- Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1,500 grams. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD001819.
- Kurschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Kurschel CA, Harding JE. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD000343.
- Patole SK, Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 147-51.
- Pietz J, Achanti B, Lilien L, Clifford E, Ken S. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience. *Pediatrics* 2007; 119: 164.
- McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol* 2011; 31 (Suppl. 1): 61-7.
- Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD005496.
- Lin HC, Su BH, Chen AC et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115 (1): 1-4.
- Lin HC, Hsu CH, Chen HL et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122 (4): 693-700.
- Luedtke SA, Yang JT, Wild HE. Probiotics and necrotizing enterocolitis: finding the missing pieces of the probiotic puzzle. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17 (4): 308-28.
- De Groote MA, Frank DN, Dowell E et al. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (3): 278-80.
- Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115 (1): 178-81.
- Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2011; 1-7.
- Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2011; 31 (1): 1-10.
- Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011; 2: 92.
- Salminen S, Isolauri E. Intestinal colonization, microbiota and probiotics. *J Pediatr* 2006; 149: 115-20.
- Conroy ME, Shi HN, Walker WA. The long-term health effects of neonatal microbial flora. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 197-201.
- Guthmann F, Kluthe C, Bühner C. Probiotics for Prevention of Necrotising Enterocolitis: An Updated Meta-analysis. *Klin Padiatr* 2010; 222: 284-90.
- Kosin B, Rakshit S. Microbial and processing criteria for production of probiotics: a review. *Food Technol Biotechnol* 2006; 44: 371-9.
- Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125: 921-30.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witterman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9613): 651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. Epub 2008 Feb 14.
- Lin HY, Chang JH, Chung MY, Lin HC. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: Is it feasible? *J Formos Med Assoc* 2013. May 20.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

“Si supiese que es lo que estoy haciendo, no lo llamaría investigación, ¿verdad?”

Albert Einstein



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA