

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

✦ Transcripción del curso ✦

Nota del editor: Esta es la transcripción del audio de un video transmitido por internet y presentado el 15 de octubre de 2020. Se ha editado y condensado para mayor claridad.

LA NUTRICIÓN EN LA UCIN: INTRODUCCIÓN



William W. Hay, Jr., MD: Para Bethany y para mí es un placer poder hablar con ustedes hoy sobre la nutrición de los bebés prematuros. Esta actividad es muy importante para nosotros. Nos gusta hablar de este tema porque, lamentablemente, la nutrición de los bebés prematuros suele ser deficiente.

Muchos de estos bebés no reciben cantidades ni tipos de nutrición adecuados, lo que hace que su crecimiento flaquee con frecuencia. A pesar de contar con pautas de alimentación temprana bien diseñadas, muchas UCIN no suelen seguir los protocolos basados en la evidencia. Existen muchas herramientas validadas para evaluar el crecimiento, pero no siempre se utilizan de forma coherente, incluso dentro de las instituciones que cuentan con protocolos aprobados.

Como resultado, el retraso en el crecimiento de los bebés prematuros es frecuente y conlleva consecuencias adversas graves en la composición corporal, el neurodesarrollo, el metabolismo y el crecimiento. Además de una nutrición deficiente, los bebés prematuros corren un mayor riesgo de sufrir una nutrición insuficiente, ya que tienen muchos problemas nutricionales únicos para brindar una nutrición adecuada y apropiada.

Nutrition Among Preterm Infants Is Frequently Suboptimal

- Many preterm infants are not receiving optimal amounts and types of nutrition, leading to growth faltering
- Despite the availability of more optimally designed early feeding guidelines, NICUs frequently do not follow evidence-based protocols
- Validated tools to assess growth are not used consistently

As a result, growth faltering among preterm infants is common and carries serious later life adverse consequences for body composition, neurodevelopment, metabolism, and growth.

NICU, neonatal intensive care unit.

Hay WW Jr. Curr Pediatr Rep. 2013;1(4):10-1007/s40124-013-0026-4.

necesidades nutricionales particularmente únicas) que requiere grandes cantidades de energía y proteínas, así como de vitaminas y minerales, en las que no nos detendremos hoy.

Nutrition Among Preterm Infants Is Frequently Suboptimal Because Nutritional Support for Preterm Infants Is Associated With Unique Challenges

-  Very rapid rates of growth and development require unique nutritional needs for energy, protein, minerals, and vitamins
-  High metabolic demands, particularly for the brain and the heart, as well as for growth
-  Minimal nutrient stores due to most nutrient accretion occurring in final weeks of gestation
-  Limited ability to receive full enteral nutrition in early postnatal days

1. Hay WW, Jr. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018;21(4):234-247.
2. Ziegler EE. Ann Nutr Metab. 2011;58 Suppl 1:9-18.

Diapositiva 2 - La nutrición de los bebés prematuros suele ser deficiente porque el apoyo nutricional de los bebés prematuros está asociado a desafíos particulares

Las demandas metabólicas elevadas son comunes, en especial para el cerebro, el corazón y otros órganos vitales, así como para el crecimiento general del cuerpo. Las reservas de nutrientes son mínimas, ya que la mayor acumulación se produce en las últimas semanas de gestación. Muchos bebés prematuros tienen una capacidad limitada para recibir una nutrición enteral completa en sus primeros días posnatales, en especial los más pequeños y prematuros.

Dado que los bebés prematuros no se alimentan lo suficiente, debemos abordar primero cuáles deben ser los objetivos de su nutrición. El primero, por supuesto, es que necesitan alcanzar una tasa de crecimiento razonable. La que hemos elegido, que es la más utilizada, es una tasa comparable con la de un feto humano sano que crece normalmente. Por ejemplo, los parámetros de crecimiento de las curvas de crecimiento de Fenton u Olsen.^{1,2}

Diapositiva 1 - La nutrición de los bebés prematuros suele ser deficiente

[Los bebés prematuros] tienen un ritmo de crecimiento y desarrollo rápido (y, además,

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Goals of Preterm Nutrition

1. Achieve growth rates comparable with the normally growing healthy human fetus (eg, growth parameters follow the Fenton or Olsen growth curves)
2. Prevent extrauterine growth faltering
 Note: extrauterine growth faltering—not growing at normal fetal rates—is distinct from extrauterine growth restriction (EUGR) which is defined as weight less than an arbitrary percentile (eg, <10th percentile) at a later gestational age (eg, 36 weeks PMA). Not all small preterm (or term) infants are abnormal or experience growth faltering.
3. Optimize neurodevelopmental and other long-term outcomes

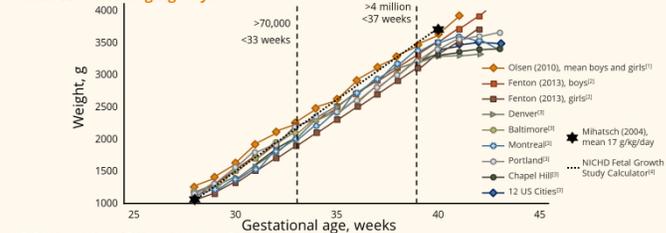
The American Academy of Pediatrics recommends that parenteral and enteral nutrition should “provide nutrients to approximate the rate of growth and composition of weight gain for a normal fetus of the same postmenstrual age and to maintain normal concentrations of blood and tissue nutrients.”

PMA, postmenstrual age.

Hay WW, Jr. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(4):234-247.

What Is Normal Fetal Growth?

Growth references for preterm infants have been controversial, but among many different fetal growth references, **birth weight by gestational age is relatively constant from ~26 to 37 weeks at ~15 to 20 g/kg/day.**



NICHHD, National Institute of Child Health and Human Development.

1. Olsen JE, et al. *Pediatrics*. 2010;125(2):e214-e224.
2. Fenton TR, Kim JH. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
3. Nagele RL, Dixon JB. *Prostaglandin Res*. 1978;1(2):105-107-101.
4. NIH NICHHD. March 3, 2020. Accessed October 7, 2020. <https://www.nichd.nih.gov/fetalgrowthcalculator>.

Diapositiva 3 - Objetivos nutricionales de los bebés prematuros

El segundo es prevenir el retraso del crecimiento extrauterino. Es importante señalar que el retraso del crecimiento se define como el hecho de no crecer al ritmo normal del feto. Esto es distinto de la restricción del crecimiento extrauterino, un término que se define como un peso inferior a un percentil arbitrario, por ejemplo, inferior al décimo percentil, a una edad gestacional posterior arbitraria (como 36 semanas de edad posmenstrual). Esto es importante porque no todos los bebés prematuros, o incluso a término, son anormales o experimentan un retraso en el crecimiento. Por supuesto, dada la importancia del cerebro y del neurodesarrollo, queremos una nutrición optimizada para promover el neurodesarrollo y otros resultados a largo plazo.

Esto lo resume muy bien la Academia Americana de Pediatría (AAP), que destaca que la nutrición parenteral y enteral debe “proporcionar nutrientes para aproximarse al ritmo de crecimiento y a la composición del aumento de peso de un feto normal de la misma edad posmenstrual y para mantener las concentraciones normales de nutrientes en la sangre y los tejidos”.³

Si un objetivo general de la nutrición para los bebés prematuros es producir tasas de crecimiento fetal normales, ¿qué es el crecimiento fetal normal? En las distintas figuras o curvas mostradas aquí [Diapositiva 4], que se remontan a muchos años atrás en toda la región norte de América del Norte, se pueden ver referencias de crecimiento. Si bien son controvertidas, son bastante consistentes.

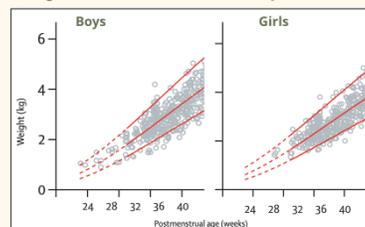
Diapositiva 4 - ¿Qué es el crecimiento fetal normal?

El peso al nacer según la edad gestacional es relativamente constante entre las 26 y las 37 semanas con 15 a 20 g/kg/día, según el estudio. La media de todos ellos la muestra el estudio de Walter Mihatsch, de Alemania, con 17 g/kg/día. Ese es exactamente el mismo valor al que llegó la calculadora del Estudio de Crecimiento Fetal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD), así que es razonablemente constante entre todas estas curvas de crecimiento diferentes.⁴

Más recientemente, muchos han mostrado su interés por el Proyecto Internacional de Crecimiento, INTERGROWTH-21st. Si bien el objetivo de este proyecto es meritorio, [ya que solo incluía] datos de crecimiento de bebés sanos, prematuros, a término y bebés más grandes, de madres sanas durante su embarazo, sus tablas de crecimiento de bebés prematuros tienen algunas limitaciones evidentes.⁵

INTERGROWTH-21st Project Preterm Growth Charts

Few data: only 201 infants <37 weeks; only 28 infants <33 weeks; only 12 (9 boys and 3 girls) <32 weeks; no girls <30 weeks; and not normally distributed.



Fetal curves are projected from growth data of infants after birth

Pooled international populations, with more small infants from shorter mothers.

Image reproduced from Villar J et al. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-e691. CC BY-NC-ND 4.0.

Villar J et al. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-e691.

Diapositiva 5 - Tablas de crecimiento de bebés prematuros del proyecto INTERGROWTH-21st

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Como pueden ver [Diapositiva 5], hay poca información en el período prematuro: solo 201 bebés con menos de 37 semanas. Esto es considerablemente menos que los aproximadamente 4 millones incluidos en las curvas de Fenton. Solo 28 bebés incluidos tenían menos de 33 semanas, mientras que en la curva de Fenton se incluyeron más de 70,000. Con menos de 32 semanas, solo hay 12: nueve niños y tres niñas; y con menos de 30 semanas, no hay ninguna niña.^{2,5} Como se puede ver, no hay una distribución normal. Esto es porque estas curvas fetales del proyecto INTERGROWTH se proyectan a partir de los datos de crecimiento de los bebés después del nacimiento. Estos datos proceden de un conjunto internacional de poblaciones e incluyen más bebés pequeños de madres de baja estatura.⁵

La pregunta es, ¿esto es aceptable? Creo que, probablemente, se acepte en sitios donde haya madres más pequeñas y bebés más pequeños, pero la AAP, en su Manual de Nutrición Pediátrica de 2020, señaló que, dado el pequeño tamaño de la muestra y la muestra internacional agrupada, es necesario investigar para evaluar el uso de estas curvas.⁶

¿Importa que los niños prematuros crezcan como el feto normal, siguiendo, p. ej., las curvas de Fenton o de Olsen? Parece que sí. Varios estudios, entre ellos este, demuestran que el neurodesarrollo y el desarrollo cognitivo mejoran cuando los bebés prematuros se alimentan lo suficiente como para crecer al ritmo normal del feto.⁶

Este es un estudio del grupo de Mandy Belfort de Harvard [Diapositiva 6]. Observaron el retraso del crecimiento por referencias fetales, que se mostraron significativas de dos maneras en particular.⁶

Growth Faltering by Fetal References, But NOT by INTERGROWTH-21st Is Associated With Worse Neurodevelopmental Outcomes in a North American Population

- Association of slower weight gain with Mental Developmental Index score <85 at 18 months:
 - Slower weight gain by Fenton reference: aOR, 1.6^[a]; 95% CI, 1.1–2.4
 - Slower weight gain by INTERGROWTH-21st: aOR, 1.0; 95% CI, 0.6–1.7
- Association of slower linear growth with verbal intelligence quotient <70 at age 7 years:
 - Slower linear growth by Olsen reference: aOR, 3.5^[a]; 95% CI, 1.1–12.7
 - Slower linear growth by INTERGROWTH-21st: aOR, 2.0; 95% CI, 0.5–9.9

 Choose a growth curve that represents your population.

a. P < .05



Cordova EG, et al. / *Pediatr*. 2020;50022-3476(20)30703-4.

Diapositiva 6 - Retraso del crecimiento por referencias fetales

La primera fue la asociación de un aumento de peso más lento con el desarrollo mental. La puntuación inferior a 85 a los 18 meses fue claramente significativa si los datos siguen la referencia de Fenton, con una razón de momios de 1.6 con todos los intervalos de confianza por encima de 1.0. Por el contrario, la tasa de crecimiento más lenta evaluada por los datos de INTERGROWTH-21st no tuvo ningún cambio significativo en la razón de momios. La otra fue la asociación del crecimiento lineal más lento con la puntuación del coeficiente de inteligencia verbal inferior a 70 a los siete años. Un crecimiento más lento según la referencia de Olsen fue altamente significativo, pero [un crecimiento más lento] según la curva INTERGROWTH-21st no lo fue.⁶

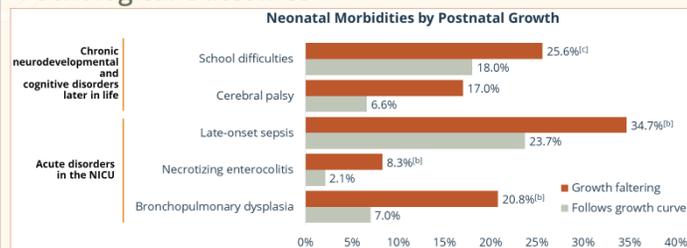
Está claro que hay que prestar atención a cuál es su población de referencia.

Los datos de Mandy Belfort proceden de América del Norte, mientras que los de INTERGROWTH-21st provienen de todo el mundo.

¿Por qué es importante alcanzar tasas de crecimiento fetal normales? Evidentemente, porque un crecimiento inadecuado, o un retraso en el crecimiento, se asocia directamente con una mayor incidencia de muchas morbilidades, ya sean trastornos crónicos del neurodesarrollo o cognitivos en etapas posteriores de la vida, como dificultades escolares o parálisis cerebral, o trastornos agudos en la UCIN, como sepsis de aparición tardía, enterocolitis necrotizante (NEC, por sus siglas en inglés) y displasia broncopulmonar. Todos ellos aumentan significativamente (y en gran medida) en los bebés con problemas de crecimiento.⁸

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Growth Faltering Increases the Incidence of Pathological Outcomes^[a]



a. In a study of 1493 preterm infants from the EPIPAGE cohort, following the growth curve was defined as birth weight > 2 standard deviations.
b. P < .001.
c. P < .03.

Guillet L, et al. J Pediatr. 2016;175:93-99.e1.

Achieving Optimal Growth in Preterm Infants Uniquely Enhances Long-Term Outcomes—because they are in critical stages of development

- In preterm infants, fat-free mass gains from term to 3–4 months (corrected age) were positively associated with cognition at age 4 years
- In term infants, no such association was identified
- Therefore, nutritional status in the first months after birth may influence long-term neurodevelopmental and cognitive outcomes for preterm infants



Ramel S, et al. J Pediatr. 2016;173:108-115.

Diapositiva 7 - El retraso del crecimiento aumenta la incidencia de consecuencias patológicas

Si bien es probable que los resultados adversos se deriven de forma independiente de estas morbilidades, debe quedar claro que no se puede culpar solo a las morbilidades hasta que se haya optimizado el crecimiento con una buena nutrición. También es importante tener en cuenta que los bebés prematuros se encuentran en una etapa crítica del desarrollo en la que la nutrición *puede* marcar la diferencia en los resultados a largo plazo, mientras que este podría no ser el caso en etapas menos críticas del desarrollo, como en bebés nacidos a término. Estos son datos de los estudios de Sara Ramel. Claramente, se puede ver [Diapositiva 8] que la puntuación cognitiva en el eje Y es lineal y está directamente relacionada de forma positiva con el aumento de masa libre de grasa durante las primeras semanas de vida, y esto no ocurre en los bebés a término.⁹ Por lo tanto, el estado nutricional en los primeros meses después del nacimiento, cuando los bebés prematuros se encuentran en sus etapas críticas de desarrollo, puede influir en los resultados cognitivos y de neurodesarrollo a largo plazo.

Diapositiva 8 - Lograr un crecimiento óptimo en los bebés prematuros mejora particularmente los resultados a largo plazo, porque estos bebés se encuentran en etapas críticas de desarrollo

Hay una serie de factores de riesgo para el retraso del crecimiento, algunos de los cuales no podemos controlar porque son los que se nos presentan en la UCIN con estos bebés. Algunos tienen un menor peso al nacer o una edad gestacional más joven. A los varones siempre les va peor. Las enfermedades comórbidas y los tratamientos necesarios, como la ventilación mecánica, los esteroides, los diuréticos, las catecolaminas, todo ello es catabólico. Entonces, muchos de estos bebés tienen restricción del crecimiento intrauterino, pero hay un factor de riesgo que podemos controlar y es prevenir la alimentación insuficiente, es decir, no dar suficiente proteína o suficiente energía.^{10,11}

Risk Factors for Preterm Infant Growth Faltering

Risk factors we cannot control

- Lower birth weight or younger gestational age
- Male sex
- Comorbid diseases and required treatments (eg, mechanical ventilation, steroids, diuretics, and catecholamines, all of which are catabolic)
- Intrauterine growth restriction

Risk factor we CAN control

- Underfeeding (low protein and energy intakes)

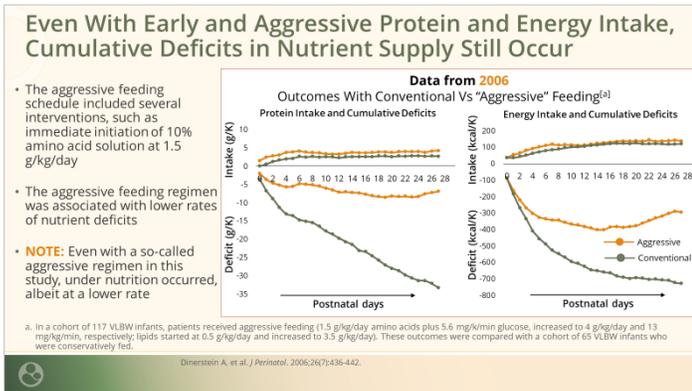
Clark RH, et al. Pediatrics. 2003;111:91-96. Figueroa-Alay J, et al. Eur J Pediatr. 2005;176:5469-76.

Diapositiva 9 - Factores de riesgo del retraso en el crecimiento en los bebés prematuros

A pesar de la importancia de la nutrición para lograr un crecimiento óptimo, seguimos retrasados en el suministro de una nutrición suficiente. Esto

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

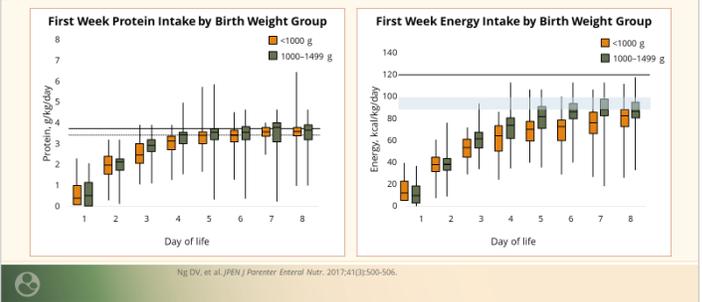
conduce a un aumento de los déficits acumulativos de proteínas, como se muestra en el panel izquierdo de esta figura [Diapositiva 10], y de los déficits de energía, que se muestran a la derecha, a pesar de los esfuerzos por avanzar más rápidamente en la nutrición. Los puntos y las curvas de color naranja formaban parte de un programa de alimentación agresivo, que comenzaba con la nutrición intravenosa en el día uno con al menos 1.5 g/kg/día. Si bien esto se asoció con tasas más bajas de déficit de nutrientes, incluso con este régimen agresivo, la desnutrición siguió ocurriendo, aunque no tan severamente.¹² Pero la cuestión es que esto ocurre durante el primer mes de vida, y se trata de déficits acumulativos significativos de los que es muy difícil ayudar al bebé a recuperarse.



Diapositiva 10 - Incluso con un régimen agresivo y una ingesta temprana de proteínas y energía, ocurren déficits acumulativos en el suministro de la nutrición

Si bien eso fue en 2006, y contamos con este estudio de 2017 [Diapositiva 11], está claro que todavía nos estamos quedando atrás en el suministro de la nutrición que los bebés prematuros necesitan [para cumplir] con sus requisitos de crecimiento. Tal vez hayamos mejorado, como se muestra en el panel de la izquierda, con los bebés de tamaño pequeño y mediano, dado que sus proteínas están a la altura (3.5 a 4 g/kg/día), pero nos estamos quedando atrás en cuanto a carbohidratos y lípidos (energía total), como se muestra a la derecha.¹³

And Deficits in NICU Nutrition Practices Persist (2017 Data), Especially in the First Week After Birth, Despite the Importance of Optimal Nutrition in Preterm Infants



Diapositiva 11 - Los déficits en las prácticas nutricionales en la UCIN continúan (datos de 2017), en particular, durante la primera semana después del nacimiento, a pesar de la importancia de la nutrición óptima en los bebés prematuros

¿Cuáles son las necesidades nutricionales de los bebés prematuros? Hoy nos centraremos en los macronutrientes. En particular, en los aminoácidos y las proteínas. Estos son los principales componentes funcionales y estructurales de todas las células. [Se recomiendan] de 3.5 a 4.5 g/kg/día para los bebés muy prematuros en forma de aminoácidos por nutrición parenteral total (NPT) o por vía enteral en forma de proteínas.

La energía total [debe proporcionarse a una dosis más alta] con la alimentación enteral (110 a 130 frente a 85 a 95 kcal/kg/día), porque se pierde algo en las heces, y un poco menos con la alimentación parenteral. Los lípidos son la principal reserva de energía al nacer y proporcionan la mayor parte de las necesidades energéticas con 3.5 g/kg/día, pero recuerden que estas reservas no están necesariamente presentes en los bebés muy prematuros, y eso es importante en lo que respecta al suministro de estos lípidos, ya que son fundamentales para el crecimiento y el desarrollo del cerebro. Los carbohidratos son obviamente necesarios para mejorar el metabolismo basal, particularmente en el cerebro, comenzando con una tasa de infusión relativamente modesta de 4 a 5 mg/min/kg, pero ajustada frecuentemente en respuesta a las mediciones de la concentración de glucosa para evitar la hipo e hiperglucemia.¹⁴

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Nutritional Needs for Preterm Infants: Macronutrients

Amino Acids and Proteins

- Major functional and structural components of all cells
- Standardly, amino acids are delivered in parenteral solutions and intact proteins are delivered in formula (up to 3.5–4.5 g/kg/day for very preterm infants)

Total Energy

- 110–130 kcal/kg/day (enteral) and 85–95 kcal/kg/day (parenteral)

Lipids

- Major energy reserve at birth and provide majority of energy needs (3.5 g/kg/day)
- Fundamental for brain growth and development

Carbohydrates

- Support basal metabolism
- IV dextrose infusion starting at 4–5 mg/min/kg, adjusted early and frequently in response to glucose concentration measurements to avoid hypo- and hyperglycemia

Wight N, et al. Nutritional Support of the Very Low Birth Weight (VLBW) Infant. 2018. Accessed September 15, 2020. https://www.cpsc.org/sites/default/files/pdf/Toolkit/Nutritional%20Support%20of%20the%20VLBW%20Infant_QIN%20Toolkit_September%202018_FINAL%20reduced%20size.pdf.

Proteins Are Not Only Important for Weight Gain But Also for Optimal Body Composition

- Growth of lean, fat-free body mass is dependent on protein intake in preterm infants

- This includes muscle, but also brain, bone, and organ mass

- Studies have shown that lean body mass is lower in preterm infants than in term infants, and invariably lower in infants who had IUGR

MRI-Determined Weight, Adiposity, and Body Mass Fractions^{a,1}

	Term (n = 10)	Former preterm (n = 15)
Body weight, g	3094	2519 ^{1a}
Lean body mass, g	2417	1935 ^{1a}
Absolute fat mass, g	691	594
Adiposity	24.5%	26.2%

a. P < 0.05

1. Hay WW, Thureen P. *Pediatr Neonatol*. 2010;51(4):198-207.

2. McLeod G, et al. *J Pediatr Child Health*. 2015;51(9):862-869.

Diapositiva 12 - Necesidades nutricionales de los bebés prematuros: los macronutrientes

EL PAPEL DE LA PROTEÍNA EN EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

Nos centraremos especialmente en las proteínas. Las proteínas son fundamentales para el crecimiento. Esto es válido para todas las células, tejidos y órganos del cuerpo. Todos dependen de las proteínas para sus estructuras y su crecimiento estructural, y cuando los bebés prematuros no reciben una cantidad suficiente de proteínas (como se muestra aquí mediante mediciones de peso, adiposidad y fracciones de masa corporal determinadas por resonancia magnética [IRM]) [Diapositiva 13] no solo tienen un peso corporal más bajo cuando se acercan al término, sino que también tienen una masa corporal magra reducida.¹⁵ Esto no solo se debe a la reducción de la cantidad de músculo esquelético, sino también a un cerebro más pequeño, un corazón más pequeño y huesos más cortos.

Diapositiva 13 - Las proteínas no solo son importantes para la ganancia de peso, sino también para una composición corporal óptima

La masa grasa puede variar considerablemente en función de la energía que recibe el bebé. En este estudio concreto, la masa grasa y la adiposidad no eran diferentes.¹⁵ Evidentemente, lo que no queremos es producir un retraso del crecimiento posnatal que retome el tipo de restricción del crecimiento que se habría producido en la vida fetal, si eso formaba parte de los antecedentes de este bebé.

Una ingesta óptima de proteínas mejora los resultados neurocognitivos, como ya hemos observado en el estudio de Sara Ramel, pero en este estudio de Stephens [Diapositiva 14], una mayor ingesta de proteínas en la primera semana de vida se asoció positivamente con una mejora de la cognición a los 18 meses y también hubo un claro beneficio en la ingesta de energía en la primera semana.^{9,16}

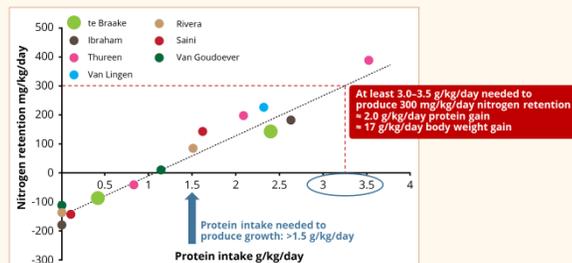
Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Higher Protein (and Energy) Intake in the First Week of Life Is Associated With Better Long-Term Neurodevelopmental Outcomes

- Every **1 g/kg/day increase in protein** intake during the first week associated with an **8.2-point increase in Bayley MDI** at 18 months
- Every **10 kcal/kg/d increase in energy** intake during the first week associated with a **4.6-point increase in MDI** at 18 months
- Conflicting results of longer-term outcome studies underscore the importance of prospective studies with continued follow-up

Stephens BE, et al. *Pediatrics*. 2009;123(5):1337-1343. Totman AC, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):72-76.

Across Many Studies, Data Support That Failure to Provide Early Dietary Protein Results in Negative Nitrogen Balance



Embleton ND. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):831-837.

Diapositiva 14 - La ingesta de más proteína (y energía) durante la primera semana de vida se asocia a mejores resultados en el neurodesarrollo a largo plazo

Sin embargo, no es de extrañar que estos beneficios no se trasladen necesariamente a edades posteriores, ya que hay muchos otros factores familiares, dietéticos y del estilo de vida que afectan la cognición después de que el bebé es dado de alta.

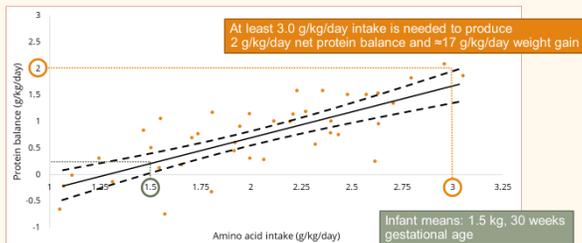
EL PAPEL DE LA PROTEÍNA EN EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

¿Cuáles son las necesidades proteicas de los bebés prematuros? Muchos estudios, cada uno representado por su propio punto de color en esta figura de Nick Embleton [Diapositiva 15], demuestran que al menos 1.5 g/kg/día de ingesta de proteínas es necesario para lograr un balance positivo de nitrógeno como medida de crecimiento. Y observen que se necesitan al menos 3 o 3.5 g de ingesta de proteínas para producir 300 mg/kg/día de retención de nitrógeno, lo que producirá 2 g/kg/día de ganancia proteica.¹⁷ ¿Y saben qué? Volvemos a ese promedio normal de crecimiento fetal de 17 g/kg/día de peso corporal.

Diapositiva 15 - En muchos estudios, los datos respaldan que la falta de suministro temprano de proteínas en la dieta da como resultado un balance de nitrógeno negativo

Eso es entre todos los estudios, pero aquí hay uno de esos estudios analizado de manera individual [Diapositiva 16]. Este es el estudio de Patti Thureen. Se puede ver muy claramente, al igual que en la figura de Embleton, que estos bebés necesitan 1.5 g/kg/día de ingesta de aminoácidos (estos son los bebés alimentados por vía intravenosa) para lograr el equilibrio proteico positivo. Tal y como mostraron los múltiples estudios, se necesitan al menos 3 g/kg/día de ingesta total de aminoácidos o proteínas para producir 2 g/kg/día de balance proteico neto.^{18,19} Eso, por supuesto, es justo lo que ocurre con los 17 g/kg/día en la tasa de crecimiento fetal normal.

Even Right After Birth, There Is a Direct Correlation Between Amino Acid Supply and Protein Balance Through at Least 3 g/kg/day



1. Thureen PJ, et al. *Am J Clin Nutr*. 1996;68(5):1128-1135.
2. Thureen PJ, et al. *Pediatr Res*. 2003;53(1):24-32.

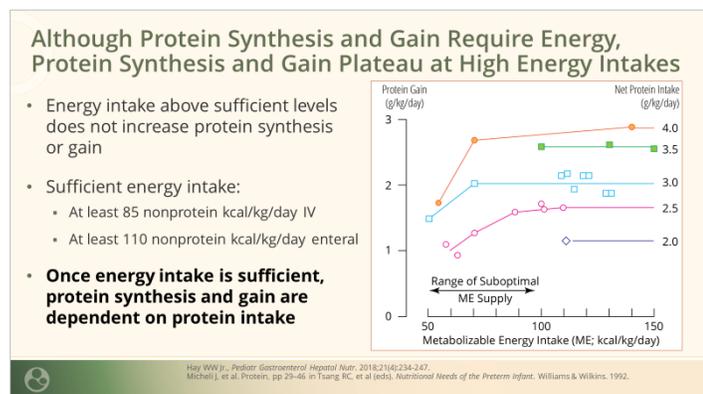
Diapositiva 16 - Incluso inmediatamente después del nacimiento, existe una correlación directa entre el suministro de aminoácidos y el balance proteico hasta, por lo menos, 3 g/kg/día

También es importante tener en cuenta que, aunque tanto la energía como las proteínas son

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

necesarias para promover un equilibrio proteico positivo y, por lo tanto, el crecimiento, una vez que la ingesta de energía alcanza una cantidad suficiente, solo la proteína adicional produce una mayor ganancia proteica.

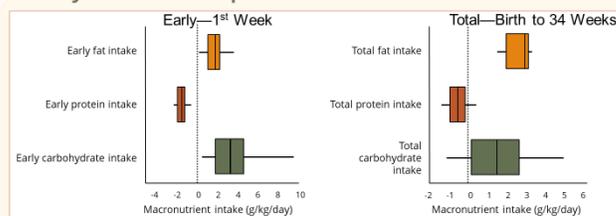
En el lado izquierdo de esta figura [Diapositiva 17], en el rango de suministro de energía metabolizable subóptima, añadir más energía mejora la ganancia proteica. Esto es importante, pero, una vez que se superan las 80 a 100 kcal/kg/día (valores más bajos para vía intravenosa y más altos para enteral), la energía adicional no produce más ganancia proteica, solo la proteína lo hace.²⁰ Una vez que la ingesta de energía es suficiente, la síntesis de proteínas y las ganancias dependen de la ingesta de proteínas.



Diapositiva 17 - La síntesis de proteínas y las ganancias requieren energía

Desafortunadamente, las dietas de la mayoría de los bebés prematuros están inclinadas a proporcionar más energía, tanto con lípidos como con carbohidratos. Estos son buenos datos del grupo de Neena Modi en Londres [Diapositiva 18]. Esto aplica para el principio de la primera semana, pero también para toda la estancia en la UCIN.²¹ Y estas dietas, con un exceso de energía procedente de los carbohidratos y las grasas, pero con insuficientes proteínas, pueden dar lugar a bebés con mayor masa grasa corporal, pero con menos masa muscular, menor estatura y riesgo de déficits en el desarrollo neurológico.

Nutrition Is Frequently Imbalanced in the NICU, Favoring Carbohydrates and Lipid Over Protein



Diets excessively high in carbohydrates and fat can lead to infants with:

- Higher body fat mass
- Less muscle mass
- Shorter stature
- Higher risk for neurodevelopmental deficits

Vasvi V, et al. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(4):500-504.

Diapositiva 18 - La nutrición, a menudo, está desequilibrada en la UCIN, y se favorecen los carbohidratos y los lípidos sobre la proteína

NECESIDADES PROTEICAS DE LOS BEBÉS PREMATUROS: ALIMENTACIÓN PARENTERAL

¿Cuáles son las necesidades proteicas de los bebés prematuros con alimentación parenteral? Estas son las recomendaciones estándar [Diapositiva 19]. La mayoría empieza con cerca de 3.5 g/kg/día en el día uno. Otros aumentan un poco más. Pero, en los días siguientes, si se ha empezado un poco más bajo, se debe aumentar hasta al menos 3.5 g/kg/día, que es la recomendación de la Sociedad Europea de Hepatología, Nutrición y Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN), o a 4 g/kg/día, que es la recomendación de la AAP.^{22,23} Es importante, como acabamos de señalar, asegurarse de que haya la energía adecuada para lograr la ganancia proteica, cuando se agrega energía. La recomendación estándar de 30 a 40 kcal por 1 g de aminoácidos tiene que ser moderada porque no se debe agregar más de 120 a 130 kcal de energía total. Eso no producirá más proteínas en el bebé. Puede provocar adiposidad.

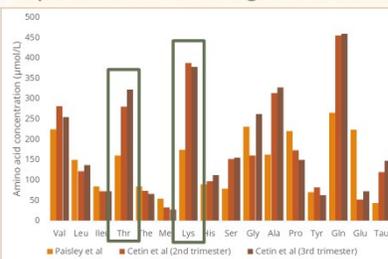
Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Recommendations for Parenteral Protein Intake in Preterm Infants

- **Early postnatal days:** 2.5–3.5 g/kg/day
- **Following days:** titrate up to 3.5 g/kg/day (ESPGHAN) or 4.0 g/kg/day (US)
- Ensure protein intake is accompanied by nonprotein intakes of >85 kcal/kg/day and adequate micronutrient intake (day 2+)
- 30–40 kcal per 1 g amino acids to ensure amino acid utilization, but only up to 120–130 kcal/kg/day total energy

Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. Karger, 2014.
van Goudoever JB, et al. Clin Nutr. 2018;37(6):2315-2323.

There Also Is Need to Improve IV Amino Acid Solutions, as a Lack of Essential and Conditionally Essential Amino Acids Could Negatively Impact Studies Assessing Protein Administration and Growth



Suboptimal levels of even 1 essential amino acid could limit net protein balance and growth.

Administering more of an unbalanced amino acid solution does not guarantee optimal plasma amino acid concentrations.

1. Thureen PJ, Hay WW. Semin Neonatol. 2001;6(4):403-415.
2. Morgan C, Burgess L. JPN J Parenter Enteral Nutr. 2017;41(3):455-462.

Diapositiva 19 - Recomendaciones para la ingesta parenteral de proteína en los bebés prematuros

También estamos limitados por las soluciones comerciales de NPT disponibles, que no son necesariamente ideales. En este caso [Diapositiva 20], incluso con 3 g/kg/día, había claras deficiencias en la producción de concentraciones fetales normales de dos aminoácidos esenciales (treonina y lisina) en comparación con las concentraciones fetales del segundo y tercer trimestre.²⁴ Estos son aminoácidos esenciales, lo que significa que una pequeña cantidad de cualquiera de ellos será el mayor limitante del crecimiento fetal. También se produjeron deficiencias en las concentraciones de varios aminoácidos no esenciales.²⁴ Dar más soluciones desequilibradas no garantiza concentraciones óptimas de aminoácidos, ya que las concentraciones más altas de un aminoácido pueden competir con la absorción celular de otros aminoácidos que usan el mismo transportador.

Diapositiva 20 - También es necesario mejorar las soluciones de aminoácidos IV, ya que la falta de aminoácidos esenciales y condicionalmente esenciales podría afectar negativamente los estudios que evalúan la administración de proteínas y el crecimiento

NECESIDADES PROTEICAS DE LOS BEBÉS PREMATUROS: ALIMENTACIÓN ENTERAL

¿Qué sucede con las necesidades proteicas en la alimentación enteral? Las recomendaciones son muy similares [a las de la alimentación parenteral]: 3.5 a 4 g/kg/día, un poco más al principio porque estos bebés tienen una fase de crecimiento muy rápido, pero, más adelante en la gestación, a medida que se acercan al período tardío de gestación, de 2.5 a 3 g/kg/día son suficientes. Al llegar al término, se baja a 2 a 2.5 g/kg/día, que es más o menos lo que un bebé amamantado normalmente obtiene de la leche de su madre. Sin embargo, es posible que queramos dar un poco más por adelantado y que sigamos con un poco más en los bebés que tuvieron desnutrición prolongada debido a la cantidad de comorbilidades o enfermedades y sus tratamientos, tanto para tratar de prevenir la necesidad de recuperar el crecimiento como para remediar el crecimiento deficiente, si es que sucede.

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Recommendations for Enteral Protein Intake in Preterm Infants

- **For very preterm, VLBW infants:** 3.5–4.0 g/kg/day
- **By late preterm age:** taper down to 2.5–3.0 g/kg/day
- **At term age:** taper down to 2–2.5 g/kg/day (similar to normal breast feeding intakes of mother's own milk)
- **Catch-up growth (for infants who had prolonged under nutrition due to illnesses):** up to 4.5 g/kg/day (although no evidence that >4.0 g/kg/day actually enhances growth)

Diapositiva 21 - Recomendaciones para la ingesta enteral de proteína en los bebés prematuros

Podríamos discutir las necesidades proteicas de muchas células, tejidos y órganos en los bebés prematuros, pero las del cerebro son particularmente importantes dada la relación directa entre el crecimiento y el desarrollo del cerebro y las funciones cognitivas y del neurodesarrollo posteriores. Como se muestra en esta figura, [consulte Bouyssi-Kobar M, et al. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20161640.²⁵], las dietas y los regímenes alimenticios actuales, junto con muchas morbilidades y sus tratamientos, pueden limitar el crecimiento del cerebro y sus componentes en comparación con el crecimiento normal del feto. El crecimiento del cerebro de los bebés prematuros es más lento en todas las regiones, como se muestra en las líneas rojas, en comparación con el feto con crecimiento normal. Tenemos mucho trabajo por delante para intentar que el cerebro crezca un poco mejor en estos bebés.

¿Qué dieta promueve el crecimiento del cerebro? Recientemente se ha publicado una buena revisión de Otollini y otros en *Pediatric Research* con observaciones bastante consistentes [Diapositiva 22]. En comparación con la ingesta de proteínas parenteral previa, la alimentación enteral y la ingesta temprana de lípidos y energía son fundamentales para el desarrollo del cerebro de los prematuros, lo que sugiere que la alimentación enteral era necesaria. Según los estudios de IRM, una mayor ingesta acumulada de

grasas y energía total, así como la ingesta acumulada de proteínas, se asociaron positivamente con la microestructura de la materia blanca, el volumen cerebral total y el volumen cerebral regional. Entonces, para resumir, la ingesta acumulativa de macronutrientes (proteínas y energía), en lugar de la ingesta promedio, es el determinante más importante para mejorar el desarrollo del cerebro.²⁶

What Diet Does Promote Brain Growth?

- Compared with early parenteral protein intake, **enteral** feeding and early lipid and energy intakes are critical for preterm brain development
- According to MRI studies, higher **cumulative** intakes of fat and total energy, as well as **cumulative** protein intake, were positively associated with:
 - White matter microstructure
 - Total brain volume
 - Regional brain volumes

Cumulative macronutrient (protein and energy) intake, rather than average, is the most important determinant for improved brain development

Otollini KM, et al. *Pediatr Res*. 2020;87(2):194-201.

Diapositiva 22 - ¿Qué dieta promueve el crecimiento del cerebro?

Le cedo la palabra a Bethany, que va a exponer algunos casos prácticos para que vean esto reflejado en bebés reales y en sus problemas reales.



Bethany Hodges, MS, RD, CNSC:

Ahora que hemos revisado la importancia de una nutrición adecuada para los bebés prematuros y la ingesta recomendada de varios macro y micronutrientes, podemos analizar un caso típico de una bebé de 24 semanas. Como pueden ver, esta bebé tiene comorbilidades que son frecuentes para su edad gestacional y está recibiendo la medicación correspondiente. Además, sigue recibiendo asistencia respiratoria a las 37 semanas de edad gestacional corregida. En la actualidad, esta bebé pesa 3 kg y se encuentra en el sexagésimo cuarto percentil de peso para su edad. Esto es un aumento con respecto al percentil del nacimiento. Cruzó el percentil de nacimiento alrededor de las 31 semanas.

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Case Study:

Ex-24-Week Infant, Now Corrected to 37 Weeks

- **Problems:**
 - PDA
 - Pulmonary immaturity
 - Anemia of prematurity
 - Apnea of prematurity
 - Pulmonary HTN
 - ROP
 - S/p catheter-placed plug of PDA
 - Bronchopulmonary dysplasia
- **Medications:**
 - Furosemide
 - Sodium and potassium
 - Hydrochlorothiazide
 - Spironolactone
 - Hydrocortisone
 - Multivitamin and iron infant and toddler supplement
- **Respiratory Support:**
 - NIPPV

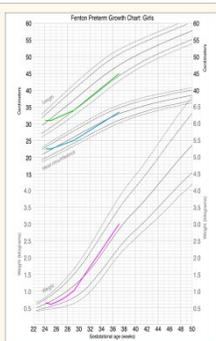
HTN, hypertension; NIPPV, noninvasive positive-pressure ventilation; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity.

Diapositiva 23 - Estudio de caso (1 de 4)

En el último mes, su ritmo de aumento de peso fue de 35 g/día. La altura, sin embargo, no aumenta con la misma aceleración. Esta bebé solo se encuentra en el decimoquinto percentil de la altura para su edad. El perímetro cefálico está cerca del quincuagésimo séptimo percentil, lo que no supone una gran diferencia con respecto a su percentil de nacimiento. El cálculo del índice de masa corporal (IMC) para esta bebé, utilizando la tabla de crecimiento de Olsen, muestra un IMC desproporcionado en el nonagésimo octavo percentil. Una estimación del peso corporal ideal real para la altura está - cerca de los 2.35 kg, por lo que está muy por debajo de los 3 kg que tiene.

Case Study

- **Weight-for-age:**
 - 3 kg; 64th %ile, Z +0.35
 - Crossed birth percentile around 31 weeks CGA
 - 33-37 weeks: ~35 g/d
- **Length:**
 - 45 cm; 15th %ile, Z -1.03
 - Initially experienced a deceleration; has not regained birth percentile
 - 33-37 weeks: 1.2 cm/wk
- **Head Circumference:**
 - 33.2 cm; 57th %ile, Z +0.18
- **BMI (Olsen):**
 - 98th %ile, Z +1.99
 - Estimated ideal body weight: 2.35 kg
- **Physical Exam;**
 - No signs or symptoms of edema or fluid overload
 - Increased fat mass



Diapositiva 24 - Estudio de caso (2 de 4)

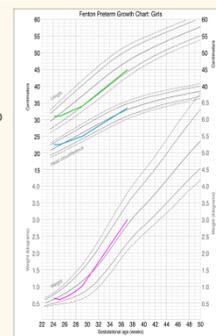
En el examen físico, que no es una parte de la evaluación que pueda eliminarse para comprender mejor estos parámetros de crecimiento, puedo ver que la bebé ha aumentado la masa grasa, pero no hay signos de edema.

Esta bebé recibe actualmente leche materna enriquecida con fortificante de leche materna a 24 kcal/oz o fórmula de alto contenido proteico para bebés prematuros cuando la leche materna no está disponible. Esto proporciona unas 120 kcal/kg y 3.9 g/kg/día de proteínas. Para proporcionar una forma de nutrición más equilibrada a esta lactante, me gustaría mantener una cantidad adecuada de proteínas, calcio y fósforo, entre otros nutrientes, para favorecer el aumento de peso sin grasa, al tiempo que se disminuye la ingesta total de energía.

Case Study

- **Current nutrition:**
 - MM with HMF to 24 kcal/oz at ~150 mL/kg/day
 - Preterm high-protein formula 24 kcal/oz used as backup for approximately half of feedings
- **Estimated intake provides:**
 - » 120 kcal/kg/day
 - » 3.9 g/kg/d protein
- **Nutrition intervention:**
 - Estimated needs: 95-110 kcal/kg/day, 3 g/kg/d protein
 - » Start with reduction of calories to 110 kcal/kg/day
 - » MM with HMF to 22 kcal/oz or Preterm Formula at 22 kcal/oz to provide 110 kcal/kg/day and 3 g/kg/d protein
- **Goal anthropometrics**
 - » Weight: 20-25 g/d
 - » Length: 1.2-1.5 cm/wk

HMF, human milk fortifier; MM, maternal milk.



Diapositiva 25 - Estudio de caso (3 de 4)

Estimo que una disminución en la ingesta de energía de unas 120 kcal/kg a 110 kcal/kg debería reducir la tasa de crecimiento a alrededor de 20 a 25 g/día. Al reducir el fortificante a 22 kcal/oz y cambiar la fórmula de alto contenido proteico para bebés prematuros de 24 kcal/oz a 22 kcal/oz, deberíamos continuar manteniendo nuestro objetivo proteico entre las necesidades de esta bebé con muy bajo peso al nacer (MBPN), pero sin llegar a la contraparte a término que debería estar recibiendo, y así mantener la proteína adecuada en alrededor de 3 g/kg/día. Esto es un intento de promover un crecimiento adecuado y lograr ganancias lineales de alrededor de 1.2 a 1.5 cm por semana.

Después de realizar estos cambios, controlaría los análisis de esta bebé cada una o dos semanas para evaluar la adecuación del régimen nutricional y asegurarme de que esté recibiendo una ingesta más equilibrada. En general, el objetivo es evitar la

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

sobrealimentación, que puede causar algunas complicaciones.

Por último, revisaría la altura de la bebé, y el único método fiable de medición recomendado es el uso de una tabla de altura. Además, la seguiría evaluando físicamente para identificar cualquier cambio en el hábito corporal y supervisar cualquier cambio clínico que pudiera afectar sus necesidades energéticas, como un cambio en la asistencia respiratoria o una mayor cantidad de ingesta oral.

Case Study

- Recommended screening:
 - Electrolytes (hydration status, protein markers, etc)
 - Phosphorus, alkaline phosphatase, vitamin D
 - May need additional calcium, phosphorus and vitamin D supplementation in light of decreased fortification
 - Iron status
- Assessment:
 - Imbalance of nutrients caused disproportionate growth
 - Comorbidities and polypharmacy impacts growth and nutrition
 - Overfeeding and accumulation of excessive fat mass can make development and progression towards less support more difficult
- Monitoring:
 - Measure length weekly with a length board
 - Physically assess the patient to trend body habitus
 - Adjust energy needs as infant's metabolic demands change (ie, weaning respiratory support, increased PO intake, etc)

Diapositiva 26 - Estudio de caso (4 de 4)

NECESIDADES PROTEICAS DE LOS BEBÉS PREMATUROS: DE LA ALIMENTACIÓN PARENTERAL A LA ENTERAL

Dr. Hay: Nos enfocaremos en las necesidades proteicas del bebé durante la fase de transición de parenteral a enteral. Este es un período importante y complicado para muchos bebés porque, en nuestros esfuerzos por destetar a los bebés de la nutrición intravenosa para evitar la sepsis de inicio tardío de la línea de sepsis, a menudo destetamos la nutrición intravenosa demasiado rápido, como se muestra por la rápida disminución de la altura de las barras verdes [Diapositiva 27].²⁷ Si no aumentamos al mismo tiempo la nutrición enteral, mostrada por la altura de las barras blancas, podemos acabar con un déficit acumulado.

Aquí se muestra, para el déficit de proteínas, una gran área durante las primeras 160 horas de vida en estos bebés, [que recibieron] menos de la media necesaria de 3.5 g/kg/día, y es ese déficit

acumulativo el que es particularmente complicado para estos bebés, que terminan con deficiencias proteicas a largo plazo.

During the Parenteral to Enteral Transition, Malnutrition Can Develop Easily

Because total protein intake can fail to meet requirements when parenteral nutrition is weaned but enteral nutrition is not advanced fast enough to maintain total protein requirements.

Miller M, et al. J Parent Ent Nutr. 2014;38:489-497.

Diapositiva 27 - Durante la transición de la alimentación parenteral a la enteral, la desnutrición puede desarrollarse fácilmente

¿Qué cantidad debemos intentar proporcionar? Recordemos que estos bebés tienen una cantidad decreciente a lo largo de la gestación en términos de necesidades. Los bebés más pequeños tienen una fase de crecimiento rápido. Necesitan 3.5 a 4 g/kg/día. Esto disminuye a medida que se acercan al término. Para esa fecha, se reduce a 1.5 a 2 g/kg/día.³

Ensuring Optimal Protein Intake Requires Adjusting Dosing According to Gestational Age

- Between 24 and 30 weeks**
 - Protein requirements: 3.5–4.0 g/kg/day
- Between 32 and 37 weeks**
 - Fractional growth rate decreases, as does the protein requirement for growth
 - Protein requirements: 2.5–3.5 g/kg/day
- At term**
 - Protein requirements decrease to those of the normal breast fed infant
 - Protein requirements: 1.5–2.0 g/kg/day

Hay WW Jr., Pediatric Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018;21(4):234-247.

Diapositiva 28 - Garantizar la ingesta óptima de proteínas requiere ajustar la dosis según la edad gestacional

Sra. Hodges: Aquí tenemos un bebé de 30 semanas que nació con un peso de 1,100 g [Diapositiva 29]. Requirió una asistencia respiratoria mínima y pudo iniciar la NPT el primer día y la nutrición enteral con leche materna o de donante al segundo día de vida. Avanzó con la

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

nutrición enteral y recibió una fortificación de 22 kcal/oz según el protocolo de la unidad el día seis, lo que supuso unos 40 mL/kg/día de volumen enteral. Su volumen de alimentación siguió avanzando desde entonces. El día 10 de vida, se suspendió la NPT por problemas de acceso. En el día 11 de vida, este bebé estaba recibiendo toda la leche de donante fortificada a 22 kcal/oz con fortificante de leche materna.

Case Study: 30-Week-Old Male

- Born via cesarean delivery due to cord prolapse
- Apgar scores, 7, 9
- Required PPV in delivery room and transitioned to CPAP after a few minutes

- DOL 1:** Started on PN
- DOL 2:** Started maternal/donor milk
- DOL 6:** Rec'd fortification with HMF to ~22 kcal/oz at ~40 mL/kg/day; continued to advance enteral volume
- DOL 10:** PN d/c'd d/t access issues
- DOL 11:** Maternal milk supply depleted; receiving all donor milk
- DOL 12:** Fortification increase to 24 kcal/oz with HMF at volume of 160 mL/kg/day (estimated to provide ~125-130 kcal/kg/day and 4 g/kg/d protein)
- DOL 14:** all growth parameters have declined from birth; BUN of 4 mg/dL, all electrolytes WNL
 - Wt: regained BW on DOL; 8g gain of 7 g/kg/day thereafter
 - L: Increase 0.6 cm/wk x 2 weeks (goal: 1-1.5 cm/wk)
 - HC: Increase 0.5 cm/wk x 2 weeks (goal: 1 cm/wk)

BW, body weight; CPAP, continuous positive airway pressure; DOL, day of life; HC, head circumference; L, length; PPV, positive-pressure ventilation.

Diapositiva 29 - Estudio de caso (1 de 2)

Al día siguiente, se aumentó el volumen objetivo y se fortificó con 24 kcal/oz de fortificante de leche materna, que proporcionó aproximadamente 125 a 130 kcal/kg y 4 g/kg/día de proteínas.

Aquí se ven los tres puntos rojos de las medidas antropométricas hasta el día 14 de vida [Diapositiva 29]. En el gráfico de crecimiento, tenemos el nacimiento, el día siete y el día 14. Como recuperó el peso del nacimiento, la velocidad de ganancia de peso infantil fue de unos 7 g/kg/día. Para la altura y el perímetro cefálico, hubo un aumento de alrededor de 0.6 y 0.5 cm/semana, respectivamente.

Aquí he añadido los puntos azules, que muestran la trayectoria de crecimiento si se mantiene la tendencia actual. Como pueden ver, para el peso, la altura y el perímetro cefálico, si continuamos con el ritmo actual, todos los parámetros cruzarían el tercer percentil, y el crecimiento de este bebé empezaría a tener una tendencia muy por debajo de la curva del tercer percentil.

Teniendo en cuenta esta trayectoria de crecimiento durante las dos primeras semanas de vida y el hecho de que este lactante de MBPN está recibiendo toda leche de donante, una intervención adecuada sería complementar con proteínas.

Estimamos que la leche de donante tiene significativamente menos proteínas que la leche materna [Diapositiva 30]. Dejamos atrás la NPT muy rápido y tenemos ese déficit acumulado. Los parámetros de crecimiento posteriores a las semanas tres y cuatro de edad después de la intervención mejoraron significativamente y siguieron una tendencia de crecimiento de recuperación con mejoras en la puntuación Z del peso, la altura y el perímetro cefálico. Si bien este bebé parecía muy estable clínicamente y pudo avanzar bien con la nutrición enteral, adquirió un déficit proteico y energético, pero con la modificación temprana de su régimen se mejoró la trayectoria de crecimiento y se corrigió su restricción de crecimiento extrauterino.

Case Study

- DOL 14:**
 - Maternal milk is no longer available
 - Receiving all fortified donor human milk
 - Additional protein supplement added to provide an extra 0.5 g/kg/day protein
- DOL 21: weekly change**
 - Wt: 33 g/kg/day or 43 g/d, +0.26 Z-score
 - L: Increase 1.5 cm, +0.04 Z-score (goal: 1-1.5 cm/wk)
 - HC: Increase 1.2 cm, +0.22 Z-score (goal: 1 cm/wk)
- DOL 28: weekly change**
 - Wt: 22 g/kg/day or 35 g/d, +0.06 Z-score
 - L: Increase 1.5 cm, +0.06 Z-score (goal: 1-1.5 cm/wk)
 - HC: Increase 1.3 cm, +0.3 Z-score (goal: 1 cm/wk)

Age	Weight (g)	Length (cm)	HC (cm)
Birth (30 w)	1100 (17th %ile, Z -0.94)	37 (19th %ile, Z -0.88)	26.5 (24th %ile, Z -0.71)
DOL 7 (31 w)	1050 (7th %ile, Z -1.5)	37.5 (11th %ile, Z -1.23)	26.5 (9th %ile, Z -1.34)
DOL 14 (32 w)	1150 (5th %ile, Z -1.68)	38.5 (8th %ile, Z -1.38)	27 (5th %ile, Z -1.61)
DOL 21 (33 w)	1450 (8th %ile, Z -1.42)	40 (9th %ile, Z -1.34)	28.2 (8th %ile, Z -1.39)
DOL 28 (34 w)	1695 (9th %ile, Z -1.36)	41.5 (10th %ile, Z -1.28)	29.5 (14th %ile, Z -1.09)

Diapositiva 30 - Estudio de caso (2 de 2)

FUENTES DE PROTEÍNAS EN LOS BEBÉS PREMATUROS

Dr. Hay: Hay varias fuentes de proteínas para los bebés prematuros. Pueden ver aquí [que la proteína puede obtenerse] de la leche de la madre del prematuro [Diapositiva 31], de leche de donante y de la fórmula para prematuros que proviene de fórmulas de leche de origen bovino. La concentración de proteínas que mostramos en promedio en los primeros uno a tres días, incluso

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

hasta los días cuatro a siete, es razonablemente buena, pero eso es solo un promedio. Disminuye con bastante rapidez, de modo que entre las semanas dos a cuatro, la concentración de proteínas de la leche materna disminuye considerablemente.²⁸

Protein Sources for Preterm Infants			
	Preterm mother's own milk (MOM)	Donor human milk	Preterm formula (bovine milk-based)
Calories, kcal/100 mL	68	67	74
Protein, g/100 mL		0.9	2.1
Days 1-3	2.7		
Days 4-7	1.6		
Week 2	1.3		
Week 3-4	1.1		
Fortification	Needed	More needed than MOM given low protein content	Concentrate as needed
Bioactive components (eg, immune cells, growth factors)	Present	Present but reduced by processing and pasteurization	Absent

Shulhan J, et al. Adv Nutr. 2017;8(1):80-91.

Diapositiva 31 - Fuentes de proteínas en los bebés prematuros

La leche de donante siempre es baja. Se trata de un valor medio, pero es más o menos un estándar de la industria para la leche de donante. La fórmula para prematuros es la concentración estándar y puede concentrarse según sea necesario. Tanto la leche materna madura como la leche de donante necesitarán fortificación, especialmente para los bebés más pequeños y prematuros.²⁸

Compared With Unfortified Donor Breast Milk, Feeding With Formula May Result in Increased Growth Outcomes in Preterm Infants, but at the Risk of Increased Rates of NEC and With No Benefit for Better Neurodevelopment

Moderate-quality evidence suggests that in preterm and LBW infants, formula feeding compared with donor human milk feeding resulted in:^[1]

- Higher rates of in-hospital weight gain
- Higher rates of linear and head growth
- Higher risk of necrotizing enterocolitis
- No better effect on long-term growth or neurodevelopment

But there is no difference in growth outcomes when breast milk (mother's own milk) is fortified.^[2]

NEC, necrotizing enterocolitis; LBW, low birth weight.

1. Quigley M, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7:CD002971.
2. Soldanelli B, et al. J Perinatol. 2020;40:1246-1252.

Diapositiva 32 - En comparación con la leche materna de donante no fortificada, la alimentación con fórmula puede lograr mejores resultados de crecimiento en bebés prematuros, pero con el riesgo de mayores tasas de NEC y sin beneficios para un mejor desarrollo neurológico

Las fórmulas para prematuros no suelen necesitar más que una concentración mínima, pero es importante tener en cuenta que la fortificación de la leche materna proporciona un crecimiento que sí es igual al que se da con las fórmulas para prematuros más fortificadas en proteínas. Sin embargo, la leche materna también reduce el riesgo de NEC y promueve el neurodesarrollo.²⁹ Las pruebas de calidad moderada sugieren que, en los recién nacidos prematuros y de bajo peso, la alimentación con fórmula permitirá el aumento de peso en el hospital y el crecimiento lineal y cefálico, pero con mayor riesgo de NEC y sin mejores efectos sobre el crecimiento o el neurodesarrollo a largo plazo, en especial cuando se compara con la leche materna fortificada.^{29,30}

Resulta interesante que un estudio reciente realizado en niños prematuros mayores y más maduros [Diapositiva 33], nacidos a las 32 semanas o más de edad posmenstrual, demostró que alimentar con mayores volúmenes de leche materna fortificada, después de alcanzar la alimentación enteral completa, aumentaba la velocidad de crecimiento, los resultados de peso, la altura y el perímetro cefálico. Esto fue significativo en todos esos factores y es importante tenerlo en cuenta.³¹ El punto clave es que las ingestas totales **acumuladas** de proteínas y energía son las más importantes para producir un crecimiento adecuado. A estos bebés más maduros les puede ir igual de bien con una mezcla más diluida de alimento en volúmenes más altos que con fórmulas más concentradas o leche a menor volumen.

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Increased Volumes of Human Milk and Formula May Increase Growth^[a], But These Data Are in Infants Over 30 weeks PMA

	Higher volume (n = 104)	Usual volume (n = 113)	P value
Growth velocity, g/kg/day (mean ± SD)	20.5 ± 4.5	17.9 ± 4.5	<.001
Weight (g), mean ± SD (Z score, mean ± SD)	2365 ± 324 (-0.60 ± 0.73)	2200 ± 307 (-0.94 ± 0.71)	<.001
Head circumference (cm), mean ± SD (Z score, mean ± SD)	31.9 ± 1.3 (-0.30 ± 0.91)	31.4 ± 1.3 (-0.53 ± 0.84)	.01
Length (cm), mean ± SD (Z score, mean ± SD)	44.9 ± 2.1 (-0.68 ± 0.88)	44.4 ± 2.0 (-0.83 ± 0.84)	.04
Mid-arm circumference (cm), mean ± SD	8.8 ± 0.8	8.4 ± 0.8	.002
Weight <10th percentile at completion, n (%)	12 (12%)	24 (21%)	.07
Days on respiratory support, mean (range)	6 (0-85)	6 (0-85)	0.81
NEC ≥ stage 2, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Feeding intolerance, n (%)	2 (2)	3 (3)	1.00

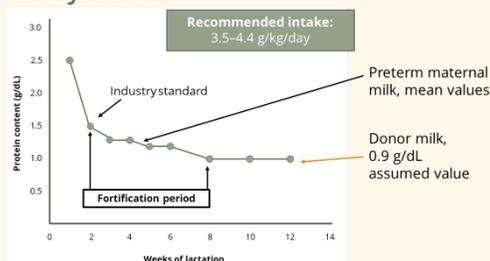
a. In a randomized clinical trial of 224 LBW preterm infants, 104 infants received 180-200 mL/kg/day (higher volume feeds), and 113 infants received 140-160 mL/kg/day (usual volume feeds). MOM fortified after full volume feeds attained. Preterm formula was 24 kcal/oz.

Travers CP, et al. J Pediatr. 2020;226:66-71.e1.

Diapositiva 33 - Un mayor volumen de leche materna y fórmula puede aumentar el crecimiento, pero estos datos corresponden a bebés de más de 30 semanas de edad posmenstrual

Para que quede más claro, la fortificación de la leche materna madura relativamente diluida o de la leche de donante es fundamental, especialmente para los bebés más pequeños. Hay que tener en cuenta que la concentración de proteínas estándar de la industria para la leche materna es más alta de lo que realmente ocurre durante la mayor parte del período de fortificación [Diapositiva 34]. Esto conduce, con frecuencia, a la sobreestimación de la ingesta de proteínas y, por tanto, al riesgo de no proporcionar la cantidad de fortificación adecuada para las necesidades totales de proteínas. Y, es evidente, que la leche de donante no tiene las proteínas suficientes, incluso con el volumen de alimentación habitual.

Fortification Is Key for Human Milk, but Especially Donor Milk, in Very Preterm Infants



Radmacher PG, Adamkin DH. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(1):30-35.

Diapositiva 34 - La fortificación es clave para la leche materna, pero especialmente para la leche de donante, en bebés muy prematuros

Sra. Hodges: ¿Cómo se fortifica la leche materna? La fortificación de la leche materna varía realmente de una unidad a otra. La fortificación a ciegas es la estrategia más común, pero tiene algunos inconvenientes importantes. No se tiene en cuenta la variedad del contenido de nutrientes y, a menudo, puede dar lugar a un contenido de proteínas y energía inferior al estimado. La fortificación regulable tiene en cuenta el nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) y regula la ingesta de proteínas en consecuencia. Si bien proporcionar cierta personalización más allá de la fortificación a ciegas es correcto, sabemos que el BUN es apenas una medida de la adecuación proteica y depende de muchos factores.

How Is Human Milk Fortified?

- **Blind fortification:** based on the assumption that human milk being fortified has protein content of 1.5 g/dL and energy content of 20 kcal/oz
 - Most widely used strategy
 - Nutrient content variation is not factored into fortification
 - Resulting milk probably has less protein and energy than the fortifier label content suggests
- **Adjustable fortification:** based on serial BUN measurements
 - Assumes that changes in BUN are surrogates for protein intake
- **Targeted, individualized fortification:** based on real-time analysis with human milk analyzers (HMAs)
 - Macronutrient content can be tailored to human milk samples with normal variation
 - Standardizes composition of fortified breast milk to provide consistent and defined macronutrients
 - Used mostly in research setting with little to no cross-over into standard practice due to constraints on time, personnel and resources required

Radmacher PG, Adamkin DH. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(1):30-35.

Diapositiva 35 - ¿Cómo se fortifica la leche materna?

Por último, la fortificación individualizada dirigida es el método más sofisticado, pero también requiere mucho tiempo. La leche se analiza y se fortifica en función de la muestra utilizada en ese momento. Desafortunadamente, este no es un método común de fortificación debido a la inmensa cantidad de tiempo, personal y recursos necesarios para ejecutarlo a diario.

Aquí tenemos los requisitos diarios de calcio y fósforo [Diapositiva 36], dos de los nutrientes más importantes para promover la mineralización ósea y el aumento sin grasa en los bebés prematuros, de los cuales ya dijimos que estaban ligados a mejores resultados cognitivos y que son

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

extremadamente importantes para los prematuros.

Como pueden ver, el uso de leche materna no fortificada o de fórmula a término para bebés prematuros ni siquiera se acerca a las recomendaciones de calcio y fósforo.³² Aunque se presta mucha atención a la ingesta de proteínas y energía, y con razón, sin una ingesta adecuada de calcio y fósforo, es probable que el crecimiento lineal se resienta.³³

Calcium and Phosphorus in Human Milk, Term and Preterm Formulas

Fortification of milk and use of preterm formulas help bone mineralization, but both might still need more phosphorus.

	Required per Kg/day	Required per 100 kcal	Human Milk per 100 kcal	Fortified human milk per 100 kcal	Term Formula per 100 kcal	Preterm formula per 100 kcal
Ca, mg	184	170	45	156	75	170
P, mg	126	116	21	94	50	85

Ca, calcium; P, phosphorus.

1. Mookura K, et al. *JPN J Perenter Enteral Nutr*. 2020. doi:10.1002/jpen.1993.
2. Ziegler EE, in: Koletzko B et al (eds). *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Karger; 2014.

Diapositiva 36 - El calcio y el fósforo en la leche materna y en las fórmulas para bebés a término y prematuros

Por último, creo que sería negligente de nuestra parte no abordar una de las complicaciones más frecuentes que pueden surgir al proporcionar una nutrición temprana adecuada y, como algunos la han caracterizado, agresiva. Dado que muchos de los bebés con MBPN y restricción del crecimiento intrauterino (IUGR, por sus siglas en inglés) nacen con las reservas de glucosa y glucógeno agotadas debido a su inmadurez o al entorno intrauterino, surgen complicaciones cuando se los introduce en dietas ricas en calorías y proteínas durante la primera semana de vida.

Refeeding Syndrome in VLBW/IUGR Infants

- Refeeding Syndrome:
 - Depleted glucose and glycogen stores as a result of undernutrition and starvation
 - Glucose metabolism produces increased phosphate utilization for ATP production
 - Results in fluid and electrolyte dysregulation (hypophosphatemia and hypokalemia)
- In VLBW infants, refeeding syndrome manifests due to:
 - "High-protein" diets leading to depletion of potassium and phosphate as a result of accelerated metabolism
 - Limited fluid, sodium and potassium (and phosphorus) delivery during the first few days of life as clinicians await renal function
 - Resulting electrolyte derangements indicative of ATP depletion, inhibited chemotaxis and phagocyte dysfunction, which increases risk of septicemia

VLBW, very low birth weight; IUGR, intrauterine growth restriction; ATP, adenosine triphosphate.

1. Mofu SJ, et al. *Clin Nutr*. 2013;32(2):207-212.
2. Koletzko B, et al (eds). *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Karger; 2014.

Diapositiva 37 - Síndrome de realimentación en lactantes con MBPN/IUGR

Para complicar aún más el tratamiento de esta afección, a menudo se restringen los líquidos, el sodio y el potasio hasta que se establece la función renal. Por lo tanto, el suministro de fósforo para corregir las anomalías electrolíticas es limitado. Si bien estas alteraciones electrolíticas suelen ser de corta duración y finalmente se resuelven, existe un mayor riesgo de septicemia asociado. Una nutrición enteral temprana adecuada debe ir acompañada de una suplementación proactiva de electrolitos, y cualquier anomalía debe corregirse lo antes posible para evitar complicaciones.

Dr. Hay: Hay varias ideas clave para tener en cuenta. La primera es que la nutrición de los bebés prematuros debe producir tasas de crecimiento y composición corporal similares a las del feto humano sano de la misma edad gestacional. La segunda es que la nutrición de los recién nacidos prematuros podría comenzar en el día uno y continuar con nutrición parenteral más enteral, hasta llegar a la nutrición enteral completa con la propia leche de la madre tan pronto como sea posible. La tercera es que la alimentación enteral con la leche materna y la ingesta acumulada de energía y proteínas son esenciales para mejorar el crecimiento del cerebro y los resultados neurocognitivos. La cuarta y última es que la fortificación de la leche materna madura y, en especial, de la leche de donante puede ser particularmente importante para los bebés prematuros más pequeños.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

Nota del editor: Esta es una transcripción de las preguntas del público, junto con las respuestas del Dr. Hay y la Sra. Hodges, provenientes del audio de un video transmitido por internet el 15 de octubre de 2020.

¿Podría detallar los beneficios de la fortificación dirigida o personalizada frente a la optimizada o estandarizada?

Dr. Hay: Fortificación estandarizada versus personalizada. En el caso de la fortificación personalizada, hay que saber qué hay en el fortificante y qué hay en la leche de la madre o de la donante. Por lo general, las muestras de leche de donante se analizan de vez en cuando y se mide su contenido de proteínas, energía, lípidos y carbohidratos. Son relativamente consistentes, pero, a menudo, se sobreestima su contenido de proteínas. La leche materna suele estar muy sobrevalorada, como ya hemos comentado. Si se pudiera medir con un analizador de leche el contenido real de los productos que la componen, entonces se podrían aportar cantidades únicas de proteínas, lípidos o carbohidratos, según haga falta.

La fortificación estándar asume que todos los bebés probablemente necesiten más proteínas, y hubo un estudio muy bueno del grupo de Ekhard Ziegler que, de hecho, hizo precisamente eso. Añadieron aproximadamente 1 g/kg/día de proteína para todos los bebés [en función del valor del BUN], sin importar el contenido estimado de proteína de la leche que estaban fortificando, y obtuvieron una mejora del crecimiento en casi todos los casos [en comparación con la fortificación estándar].³⁴

¿Podría repetir cuáles son las complicaciones de la sobrealimentación de los bebés prematuros?

Sra. Hodges: En general, surgen más complicaciones cuando el bebé es mayor. Al principio, en el caso de los bebés con MBPN, normalmente no vemos que la sobrealimentación sea un problema porque tenemos esos déficits involuntarios que creamos desde el nacimiento

hasta el inicio y la finalización de la NPT. En realidad, ocurren más tarde en la gestación para los bebés crónicos. A veces es más difícil para ellos destetar la asistencia respiratoria si tienen mucha masa grasa en comparación a la masa corporal magra, que ha demostrado tener un desarrollo óptimo. Sabemos que la masa corporal magra se correlaciona con más tejido pulmonar y maduración de los sistemas orgánicos. Además, en general, tienen más dificultades para desarrollarse. La sobrealimentación es más bien un desequilibrio de nutrientes porque no logramos alcanzar todos los objetivos que necesitamos y, normalmente, es un desequilibrio de proteínas y calorías.

¿Qué necesidades nutricionales no se cubren solo con la leche materna y qué puede ayudar a cubrir estas necesidades en los bebés prematuros de la UCIN?

Sra. Hodges: Particularmente en los bebés prematuros, la leche materna no fortificada no satisface las necesidades, ni siquiera en los bebés prematuros tardíos. Como pueden ver, el uso de la fórmula a término o de la leche materna no fortificada es menos de la mitad de lo que estimamos de acumulación de proteínas, calcio y fósforo en el útero. Esas cosas son solo desde una visión muy amplia de lo que nos falta. Definitivamente, se necesita un fortificante o la inclusión de algún tipo de fórmula para prematuros en el régimen de alimentación del bebé, ya sea que estén recibiendo un poco de leche materna y un poco de fórmula para prematuros o solo leche fortificada. Además, como explicó el Dr. Hay, si bien la leche para prematuros es más rica en proteínas, no llega a satisfacer las necesidades proteicas de los bebés muy prematuros y, entonces, [las concentraciones de proteínas] caen precipitadamente después del nacimiento. Entre las semanas dos y cuatro, incluso en la leche para prematuros, la proteína se acerca más a la de la leche madura y de donante.

¿El aumento de la ingesta proteica tiene algún efecto sobre la función renal? ¿La función renal

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

del bebé prematuro es capaz de manejar el aumento de proteínas?

Dr. Hay: Es una buena pregunta. Muchas veces, dar 3 o 4 g/kg/día de proteína durante los primeros días de vida, cuando las tasas de flujo urinario suelen disminuir, especialmente en bebés con dificultad respiratoria, da lugar a concentraciones de BUN más altas, pero estas concentraciones rara vez son lo suficientemente altas como para causar problemas. La proteína en sí no causa ningún problema. Normalmente se produce amoníaco por oxidación, y este se neutraliza como urea. Si no puede ser excretada, lo será. El problema más frecuente es que la función renal es deficiente, y eso no es causado por la ingesta de proteínas. Simplemente muestra un balance ligeramente más alto de urea que, es producida por un hígado que funciona normalmente, y un proceso de neutralización del amoníaco.

¿Cómo se modifica la estrategia de suplementación proteica en función de las características del bebé, además de la edad, como el peso o las comorbilidades?

Dr. Hay: La fortificación se incrementa, al menos y lo la incrementaría, cuando la velocidad de crecimiento de la altura y del perímetro cefálico de un bebé, así como las capacidades de peso, flaquean. Sigo la velocidad de crecimiento y, cuando estas no siguen el ritmo de las curvas de crecimiento, es cuando puede hacerse la suplementación con más proteínas. Se puede hacer antes en los bebés con comorbilidades estresantes. Esto podría ayudar a prevenir condiciones catabólicas excesivas y la pérdida de la ganancia proteica. Sin dudas se puede empezar antes, pero si el bebé tiene morbilidades relevantes, se debe buscar una velocidad de crecimiento más lenta en peso, altura y perímetro cefálico.

Sra. Hodges: Creo que el Dr. Hay lo explicó muy bien. Sé que, a veces, me aseguro de que los bebés mayores que tienen una enfermedad pulmonar crónica reciban cantidades más altas de proteínas.

En lugar de reducir las a 2 o 2.5 g/kg/día, incluso cuando se han corregido a término, aumentamos las proteínas y las mantenemos más cerca de 3. Pero, aun así, debemos equilibrar el riesgo, ya que existe un límite en la cantidad de proteína que es útil, y en cierto punto, se comienza a almacenar como exceso de grasa. Entonces, a algunos bebés posquirúrgicos, les aumentamos la proteína 0.5 g más. Por ejemplo, si han tenido una cirugía intestinal y sabemos que tienen una mayor necesidad de cicatrización de heridas.

¿Cuál es su opinión sobre retener los intralípidos o no adelantar los intralípidos en el contexto de la hiperbilirrubinemia?

Dr. Hay: Supongo que depende de lo elevada que sea la bilirrubina, pero el producto lipídico a base de soja tiene cantidades significativas de fitoesteroles, así como relativamente poca vitamina E o alfa-tocoferol. Estas dos condiciones, en particular los fitoesteroles inflamatorios, producirán una importante inflamación del hígado y conducirán a una hiperbilirrubinemia excesiva. Es mejor que los bebés que empiecen a desarrollar esa condición cambien a uno de los fortificantes multicomponentes o emulsiones de lípidos que tienen aceite de pescado, así como una variedad de otros lípidos. Estos tienden a tener más alfa-tocoferol, más ácido docosahexaenoico y menos fitoesteroles, y tienden a reducir (o, al menos, prevenir) los aumentos rápidos o muy altos de la bilirrubina.

Es importante señalar que tanto los ácidos grasos esenciales omega-6 como los omega-3 son fundamentales para el crecimiento cerebral. Los productos de soja están más equilibrados hacia el omega-6, y eso es bueno porque es importante para el crecimiento cerebral. Estos tienden a aumentar la secreción de prostaglandinas, lo que puede causar algunos problemas pulmonares, pero solo a tasas de infusión muy altas. Los fortificantes mixtos o multicomponentes van a requerir que administremos, por lo menos, 2 g/kg/día porque tienen menos ácido graso

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

omega-6 (ácidos grasos poliinsaturados), necesario para el crecimiento cerebral. No administramos menos de 2 g/kg/día al suministrar una emulsión lipídica multicomponente.

Cuando se utiliza la fortificación a ciegas para complementar la leche materna o la leche de donante, ¿cuáles son los riesgos de una fortificación excesiva?

Sra. Hodges: No veo que haya mucha fortificación excesiva. Creo que, quizás, el efecto secundario más frecuente, que es muy difícil de cuantificar y que va en aumento, es la intolerancia a la alimentación. Una cosa que es difícil cuando se fortifica a ciegas la leche materna es que tenemos diferentes muestras de diferentes momentos del día. Podríamos tener leches maternas con más de 24 calorías y agregar 4 kcal/oz más por encima de eso. Podríamos tener un bebé que tolere la alimentación de una forma diferente de otra. Con la fortificación a ciegas, creo que solemos mantenernos dentro de la estimación estándar de 24 kcal/oz. Con esa estimación, se parte de una [concentración] base de 20 kcal/oz. Cuando se sobrepasa este valor, se corre el riesgo de que la alimentación sea hiperosmolar y se produzca una intolerancia alimentaria en forma de retraso en el vaciado gástrico o vómitos.

Donde yo tendría más precaución es en el uso de productos que no se mezclan como el fabricante pretende, y se asume parte del riesgo al saber que se parte de un producto base con un perfil de nutrientes desconocido.

En el primer estudio de caso, ¿por qué se redujeron también las proteínas? Tiene sentido que se reduzcan las calorías totales. Sin embargo, ¿mantener la proteína elevada no ayudaría a aumentar el crecimiento de la altura que está flaqueando?

Sra. Hodges: Sí, y esa tranquilamente podría ser una intervención que necesitaría ser modificada a la semana siguiente. Creo que, por eso, al

disminuir la proteína, podría producirse alguna vacilación en el crecimiento lineal. En vista de eso, [es importante] revisar los análisis y supervisar muy de cerca la altura. A veces, es necesario mantener la proteína elevada, en 4 g/kg, en lugar de disminuirla a 3 g/kg. Creo que es un enfoque muy razonable para ese tipo de pacientes. En ese sentido, se reduciría el fortificante a 22 kcal/oz, se seguiría teniendo ese impresionante fortificante multinutriente y, luego, tal vez se usaría un suplemento proteico adicional para dar ese 1 g/kg/día adicional hasta llegar a 4 g/kg. Sin dudas, creo que es un enfoque razonable y que sería apropiado para este tipo de paciente.

¿El tipo de proteína tiene un impacto significativo en el crecimiento? Por ejemplo, ¿caseína versus suero o intacta versus hidrolizada o aminoácidos?

Dr. Hay: Bueno, sin dudas con los aminoácidos, cuando un bebé recibe principalmente nutrición intravenosa, nos gustaría contar con un producto mejor que el que tenemos disponible, uno que esté enriquecido como los productos comunes en los aminoácidos esenciales, pero que esté mejor equilibrado. En cuanto a las otras proteínas, está claro que las fórmulas en las que predomina el suero de leche mejoran la digestibilidad y la absorción de los aminoácidos digeridos, así como las tasas de crecimiento, en comparación con las fórmulas estrictamente de caseína. Se trata de estudios relativamente antiguos, pero la proteína predominante en las fórmulas actuales es la de suero.

¿Qué sucede con la fortificación en las madres que son veganas y quieren que su bebé prematuro también lo sea?

Dr. Hay: Bueno, debe alimentar al bebé con toda la leche que pueda darle. A medida que el bebé crezca, ya sea fortificada o no, la leche materna proporcionará la nutrición suficiente. La AAP, por supuesto, así como la ESPGHAN y otras sociedades de todo el mundo, han recomendado

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

determinados suplementos, en algunos casos de vitamina D, de hierro o de calcio, pero, al menos para la mayoría de los bebés, si la madre es vegana, proporcionar más de su leche probablemente será suficiente. Yo animaría a la madre a llevar una dieta lo más equilibrada posible, para que no tenga carencias de ninguno de los nutrientes específicos que pueden tener algunas de las dietas veganas.

¿Ve que los bebés crezcan mejor con un fortificante de origen bovino que con uno de origen humano?

Sra. Hodges: Actualmente, utilizo fortificantes de origen bovino en la UCIN en la que trabajo, y llevo cuatro años aquí. En mi anterior UCIN, solo utilicé el fortificante de origen humano para muy pocos bebés. La mayor parte de mi experiencia es con bebés que reciben fortificante de origen bovino. He revisado minuciosamente la literatura y he observado el crecimiento de bebés con el fortificante actual en comparación con los estudios que han analizado el fortificante de origen humano. Una de mis principales preocupaciones es el menor contenido de proteínas, pero hay un gran interrogante en cuanto a la biodisponibilidad de esas proteínas y su calidad. Creo que mi principal inconveniente o duda sobre el uso del fortificante de origen humano es la cantidad de leche materna que se diluye. Sabemos que la leche materna no pasteurizada es la que proporciona los mayores beneficios inmunológicos a los bebés.

Lamentablemente, no tengo mucha experiencia en el uso del fortificante de origen humano para responder adecuadamente la pregunta. Solo me fijo en algunos de los contenidos de macro y micronutrientes que aporta y sé que no son iguales a los de los fortificantes de origen bovino.

¿Sugiere comenzar con la proteína líquida después de la fortificación a 24 kcal/oz, en especial para la leche materna de donante?

Dr. Hay: Hemos utilizado la proteína líquida como complemento en los bebés que reciben lo que consideramos una cantidad razonablemente máxima de fortificante ordinario. Su crecimiento lineal y del perímetro cefálico aún no están a la altura de las curvas normales de crecimiento fetal. Debo decir que, si bien no he realizado un estudio, anecdóticamente sí hemos visto una mejora del crecimiento en todos los parámetros al agregar las proteínas adicionales: peso, altura y perímetro cefálico. De nuevo, creo que esto se remonta a lo que hemos hablado antes de que, a menudo, sobrestimamos la cantidad de proteína en la leche materna. Suministrar más probablemente será beneficioso. Por supuesto, no hay que sobrepasar la cantidad máxima de proteínas. No hay ningún indicio de que el exceso de proteínas o energía sea bueno para un bebé. Se debe proporcionar al menos 4 g/kg/día.

Volviendo a la otra pregunta sobre los fortificantes, me gustaría señalar que los dos principales fortificantes disponibles en los EE. UU. son relativamente iguales en cuanto a los efectos de crecimiento que tienen a largo plazo. Uno está acidificado y el otro no, pero al parecer, en general, tienen el mismo efecto a largo plazo. Ahora incluyen proteínas hidrolizadas en estos fortificantes a base de leche de vaca. Todavía no se sabe si eso reduce la inflamación intestinal o no, pero esos son los productos comunes que están disponibles, aparte de los fortificantes de origen humano.

¿Por qué las necesidades proteicas establecidas por la ESPGHAN son menores que las de la AAP?

Dr. Hay: Las pautas son realizadas por diferentes personas, con lecturas de la literatura diferentes. Creo que la preocupación era dar demasiado, pero no creo que haya una diferencia práctica entre 3.5 y 4 g/kg/día. Se necesitan, al menos, 3.5. No hace falta más de 4.

Cuando se utiliza el BUN para la fortificación regulable, ¿qué valores se utilizan para

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

¿Aumentar o disminuir el suplemento de proteínas en relación con las calorías no proteicas?

Sra. Hodges: Por lo general, observo el BUN y quiero que esté entre 10 y 19. Creo que la literatura respalda cualquier valor por encima de 10 mmol/L. Veo un mejor crecimiento y estoy en un mejor lugar de adecuación de la proteína dirigida cuando tengo, por lo menos, un BUN entre 10 y 19, y eso es teniendo en cuenta: si están tomando diuréticos; cuál es la tendencia de su peso; si tienen retención de líquido; y cuál es su producción de orina. Para los bebés pequeños para la edad gestacional (PEG), he visto valores de BUN menores de 2 o 3 mmol/L. En esos bebés, hay mucho margen para subir, y podría pasar un tiempo hasta que el BUN se adapte a la ingesta de proteínas.

¿Con qué frecuencia analiza el sodio en la orina de un bebé?

Sra. Hodges: En algunas unidades se hace de forma rutinaria. Nosotros lo hacemos cuando sentimos que hemos agotado todas las intervenciones típicas para un bebé que no está creciendo, en particular, de altura. Si tenemos las proteínas y las calorías adecuadas y creemos que hemos evaluado todas nuestras intervenciones típicas para mejorar el crecimiento, entonces evaluamos el sodio en la orina y proporcionamos un suplemento de sodio, en especial, si el bebé está tomando leche de donante.

¿Qué estrategias utiliza para garantizar una proporción equilibrada de aminoácidos esenciales y condicionalmente esenciales?

Dr. Hay: Bueno, me gustaría que existiera una buena manera de controlar eso. La única estrategia disponible es descartar las infusiones de aminoácidos intravenosos y avanzar a la alimentación enteral completa con leche. Esto se debe a que todas las soluciones de aminoácidos intravenosos disponibles en el mercado tienen una cantidad fija de cada aminoácido, ya sean

esenciales o condicionalmente esenciales. Hasta que las empresas no ofrezcan la posibilidad de variar sus concentraciones, cosa que dudo que hagan, es un proceso de investigación y desarrollo extremadamente caro, y, como los productos actuales funcionan, no es probable que cambien mucho las cosas. Hay que quitarle al bebé los aminoácidos intravenosos y pasar a la alimentación enteral completa, especialmente con leche materna.

¿Recomendaría pasar de un fortificante de origen humano a uno de origen bovino antes en el caso de los bebés con crecimiento deficiente? ¿Cuánto tiempo esperarías para hacer el cambio?

Sra. Hodges: Es una pregunta difícil porque, como he dicho, no uso eso en mi práctica. Sabemos que en la UCIN no siempre hay bibliografía publicada que nos diga qué hacer con estos niños, pero daré una respuesta más general en cuanto al tiempo que se recomienda esperar con una intervención antes de intentar cambiarla. Diría que, si tengo un bebé con un fortificante de origen humano, quiero lograr una mayor densidad calórica y de contenido proteico y, después de una semana, no veo un cambio significativo, consideraría cambiar de tipo de proceso de fortificación. En general, no esperamos que una modificación en la ingesta de proteínas o cualquier otro tipo de intervención nutricional cambie los resultados rápidamente.

Por lo general, toma entre una y dos semanas ver un cambio, pero como pudimos ver en algunos de nuestros estudios de casos y en algunos de los datos que el Dr. Hay presentó, la restricción del crecimiento extrauterino puede ocurrir rápidamente y tenemos un margen de tiempo crítico para optimizar el crecimiento de los resultados neurocognitivos a largo plazo. Esperar de cuatro a seis semanas no es un lujo que estos niños se puedan dar.



Esta actividad está respaldada por una subvención educativa independiente de **Reckitt Benckiser Health Limited.**

Abreviaturas

AAP	Academia Americana de Pediatría	IRM	Imagen por resonancia magnética
BUN	Nitrógeno ureico en sangre	NEC	Enterocolitis necrotizante
BW	Peso corporal	NICHD	Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano
CPAP	Presión positiva continua en vía aérea	UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
DDV	Día(s) de vida	VPPNI	Ventilación con presión positiva no invasiva
ESPGHAN	Sociedad Europea de Hepatología, Nutrición y Gastroenterología Pediátricas	CAP	Conducto arterial persistente
EG	Edad gestacional	PMA	Edad posmenstrual
PC	Perímetro cefálico	PO	Oral
HMA	Analizador de leche materna	VPP	Ventilación con presión positiva
HMF	Fortificante de leche materna	ROP	Retinopatía del prematuro
HTN	Hipertensión	PEG	Pequeño para la edad gestacional
VIC	Volumen intracraneal	VCT	Volumen cerebral total
INTERGROWTH-21st	Consortio Internacional de Crecimiento Fetal y Neonatal para el Siglo XXI	NPT	Nutrición parenteral total
IUGR	Restricción del crecimiento intrauterino		
IV	Intravenoso	NPT	Nutrición parenteral total
BPN	Bajo peso al nacer	MBPN	Muy bajo peso al nacer
LM	Leche materna		

Referencias

1. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010;125(2):e214-e224. doi:10.1542/peds.2009-0913
2. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59. doi:10.1186/1471-2431-13-59
3. Hay WW Jr. Nutritional support strategies for the preterm infant in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(4):234-247. doi:10.5223/pghn.2018.21.4.234
4. NIH NICHD. Fetal Growth Calculator March 3, 2020. Consultado el 7 de octubre de 2020. <https://www.nichd.nih.gov/fetalgrowthcalculator>.
5. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-e691. doi:10.1016/S2214-109X(15)00163-1
6. Kleinman RE, Greer FR. *Pediatric Nutrition, 8th ed*. 15 de noviembre de 2019; American Academy of Pediatrics.
7. Cordova EG, Cherkerzian S, Bell K, et al. Association of poor postnatal growth with neurodevelopmental impairment in infancy and childhood: Comparing the fetus and the healthy preterm infant references. *J Pediatr*. 2020;S0022-3476(20)30703.
8. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, et al. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. *J Pediatr*. 2016;175:93-99.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.027
9. Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW. Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr*. 2016;173:108-115. doi:10.1016/j.jpeds.2016.03.003
10. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):986-990. doi:10.1542/peds.111.5.986
11. Figueras-Aloy J, Palet-Trujols C, Matas-Barceló I, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. *Eur J Pediatr*. 2020;179(9):1469-1479. doi:10.1007/s00431-020-03628-1
12. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2006;26(7):436-442. doi:10.1038/sj.jp.7211539
13. Ng DV, Brennan-Donnan J, Unger S, et al. How close are we to achieving energy and nutrient goals for very low birth weight infants in the first week? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(3):500-506. doi:10.1177/0148607115594674
14. Wight N, Kim J, Rhine W, et al. Nutritional Support of the Very Low Birth Weight (VLBW) Infant. 2018. Consultado el 15 de septiembre de 2020. [https://www.cpqcc.org/sites/default/files/pdf/toolkit/Nutritional%20Support%20of%20the%20VLBW%20Infant_QI%20Toolkit_September%202018_FINALv3%20\(reduced%20size\).pdf](https://www.cpqcc.org/sites/default/files/pdf/toolkit/Nutritional%20Support%20of%20the%20VLBW%20Infant_QI%20Toolkit_September%202018_FINALv3%20(reduced%20size).pdf).
15. McLeod G, Simmer K, Sherriff J, Nathan E, Geddes D, Hartmann P. Feasibility study: Assessing the influence of macronutrient intakes on preterm body composition, using air displacement plethysmography. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(9):862-869. doi:10.1111/jpc.12893

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

16. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, 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):1337-1343. doi:10.1542/peds.2008-0211
17. Embleton ND. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):831-837. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.10.001
18. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res*. 2003;53(1):24-32. doi:10.1203/00006450-200301000-00008
19. Thureen PJ, Anderson AH, Baron KA, Melara DL, Hay WW Jr, Fennessey PV. Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition [published correction appears in *Am J Clin Nutr* 1999 Aug;70(2):303]. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(5):1128-1135. doi:10.1093/ajcn/68.5.1128
20. Micheli J, et al. Protein, pp 29–46 in Tsang RC, et al (eds). *Nutritional Needs of the Preterm Infant*. Williams & Wilkins. 1992.
21. Vasu V, Thomas EL, Durighel G, Hyde MJ, Bell JD, Modi N. Early nutritional determinants of intrahepatocellular lipid deposition in preterm infants at term age. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(4):500-504. doi:10.1038/ijo.2012.213
22. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2315-2323. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.945
23. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R (eds). *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Karger; 2014.
24. Morgan C, Burgess L. High protein intake does not prevent low plasma levels of conditionally essential amino acids in very preterm infants receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(3):455-462. doi:10.1177/0148607115594009
25. Bouyssi-Kobar M, du Plessis AJ, McCarter R, et al. Third trimester brain growth in preterm infants compared with in utero healthy fetuses. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20161640. doi:10.1542/peds.2016-1640
26. Ottolini KM, Andescavage N, Keller S, Limperopoulos C. Nutrition and the developing brain: the road to optimizing early neurodevelopment: a systematic review. *Pediatr Res*. 2020;87(2):194-201. doi:10.1038/s41390-019-0508-3
27. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(4):489-497. doi:10.1177/0148607113487926
28. Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products. *Adv Nutr*. 2017;8(1):80-91. doi:10.3945/an.116.013193
29. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD002971. doi:10.1002/14651858.CD002971.pub5
30. Soldateli B, Parker M, Melvin P, Gupta M, Belfort M. Human milk feeding and physical growth in very low-birth-weight infants: a multicenter study. *J Perinatol*. 2020;40(8):1246-1252. doi:10.1038/s41372-020-0705-2

Personalización de proteínas, grasas y carbohidratos: una ley de equilibrio en la UCIN

31. Travers CP, Wang T, Salas AA, et al. Higher- or usual-volume feedings in infants born very preterm: A randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2020;224:66-71.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.033
32. Ziegler EE. In: Koletzko B et al (eds). *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines.* Karger; 2014.
33. Motokura K, Tomotaki S, Hanaoka S, et al. Appropriate phosphorus intake by parenteral nutrition prevents metabolic bone disease of prematurity in extremely low-birth-weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;10.1002/jpen.1993. doi:10.1002/jpen.1993
34. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol.* 2006;26(10):614-621. doi:10.1038/sj.jp.7211571