

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública



Tesis doctoral

“Evolución durante el ingreso de recién nacidos de muy bajo peso
alimentados al inicio exclusivamente con leche humana”

Gemma Ginovart Galiana
Barcelona 2015

Directora de tesis: Dra. Isabel Badell Serra
Codirector de tesis: Dr. Sergi Verd Vallespir



Universitat Autònoma de Barcelona

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública

“Evolución durante el ingreso de recién nacidos de muy bajo peso
alimentados al inicio exclusivamente con leche humana”

Tesis doctoral

Gemma Ginovart Galiana
Barcelona 2015

Directora de tesis: Dra. Isabel Badell Serra
Codirector de tesis: Dr. Sergi Verd Vallespir

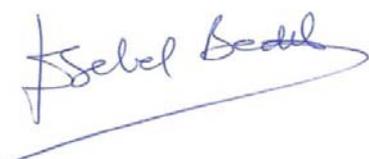
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública

Los que suscriben, Dra. Isabel Badell Serra (Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Profesora Titular de Pediatría de la UAB y Dr. Sergi Verd Vallespir, Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS), Universitat de les Illes Balears.

CERTIFICAN que:

El presente trabajo: "Evolución durante el ingreso de recién nacidos de muy bajo peso alimentados al inicio exclusivamente con leche humana", presentado por Gemma Ginovart Galiana, licenciada en Medicina por la Universidad de Barcelona, para optar al grado de Doctor por la Universidad Autònoma de Barcelona, ha sido desarrollado bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su lectura y defensa pública.

Barcelona, a 1 de septiembre de 2015



Fdo. Dra. Isabel Badell Serra



Fdo. Dr. Sergi Verd Vallespir

AGRADECIMIENTOS

A Isabel Badell, directora de mi tesis, porque ella fue la que me animó a iniciar este proyecto, me guió en los primeros pasos y me ha acompañado durante la elaboración, aportándome su calidad profesional y rigurosidad.

A Sergi Verd, co-director, con espíritu investigador y gran conocedor de la leche humana. Él hizo posible la llegada de la leche de donante desde Baleares y abrió esta línea de investigación en la UCIN. Gracias por todos estos años de andadura común en este campo, por velar y dirigir desde la distancia todo el proceso de mi tesis, aportando luz en los momentos de duda y desánimo y haciendo fácil lo difícil.

Gracias a Ignasi Gich por su inestimable soporte en el análisis estadístico de los datos, por su paciencia durante las horas compartidas y por sus enseñanzas.

A Xavier Bonfill, gracias por su valiosa orientación y asesoramiento en el diseño del estudio y por su siempre amable disponibilidad.

A mis compañeras y amigas, Elisenda Moliner, M José García y Esther López, por el trabajo compartido. Sin ellas este estudio no habría sido posible.

Gracias a Francisca Barcos por cuidar a “mis pequeños” durante mi año ausente.

Mi agradecimiento a todo el personal de la Unidad de Neonatología, supervisora, enfermeras, auxiliares y equipo de psicología, por su excelente trabajo con los bebés y las familias y por su implicación incondicional en la alimentación del bebé prematuro con leche humana.

Gracias a Maribel Amat y Estrella Valle, enfermeras referentes y consultoras de lactancia (IBCLC), por su desinteresado liderazgo del Programa de Lactancia Materna para el bebé prematuro.

A todas las personas del Servicio de Pediatría que han colaborado siempre en la atención de los recién nacidos.

A Teresa Marieges, oftalmóloga, por su excelente y delicada labor con los bebés prematuros en la UCIN. Una parte importante de los resultados del presente estudio son fruto de su trabajo.

Mi profundo agradecimiento a la “Fundación Pro-Nins”, sociedad filantrópica que financió la leche humana donada, procedente del Banco de Leche de Baleares, durante los dos primeros años del Programa. Gracias a Antoni Gayà del Banco de Leche de Baleares y a Gemma Valeta del Banco de Leche de Barcelona, por su ayuda y profesionalidad en el suministro de leche donada.

A Estrella Valle y Silvia Vicente por el reportaje fotográfico; gracias por su mirada siempre tierna y sensible del recién nacido. A Anna Riba por el logotipo de la UCIN.

A Núria Ibañez, enfermera y amiga querida, y a la memoria de su hija Júlia. Por todos los momentos compartidos durante estos últimos meses.

A mi amiga Gloria Fraga, por las tardes de biblioteca, inquietudes y alegrías vividas en el proceso de elaboración de la tesis durante este último año.

A Marcel Cortada, con el que compartí este proyecto desde el principio. Gracias por su generosidad, por el apoyo y la confianza que siempre me ha prestado de forma desinteresada.

A M^a Antònia Manges, por su ayuda incondicional siempre.

A mis maestros: Xavier Demestre, Frederic Raspall, Xavier Sagrera y Orenci Altirriba, porque ellos fueron el inicio de todo por lo que respecta a mi trayectoria profesional, y han sido un referente para mí durante todos estos años. Muy especialmente a Xavier Demestre, al que considero mi gran amigo y mentor.

A Keka Pallas, Directora del Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid, a la que admiro por su calidad humana y su excelencia profesional. Gracias por su amistad y sus siempre sabios consejos.

A todos los bebés nacidos “demasiado pronto” y a sus familias, por el gran aprendizaje que ha supuesto para mí el acompañarles en un tramo difícil de sus vidas. Para ellos mi profundo respeto y reconocimiento.

Y por encima de todo, gracias a los míos, por estar incondicionalmente conmigo durante estos años y siempre. Gracias: Carlos, Claudi, Àlex, Mamá, Gerard y Gerard jr. Os quiero con todo mi corazón.

A la memòria del meu pare estimat

ÍNDICE

1. RESUMEN	19
2. SUMMARY	21
3. ABREVIATURAS	23
4. INTRODUCCIÓN	27
4.1. <i>Antecedentes</i>	27
4.1.1. Prematuridad	27
4.1.1.1. Morbilidad del RN prematuro	29
4.1.1.2. Definiciones en el período perinatal	35
4.1.2. Crecimiento del RNMBP (< 1.500 gramos) en el período posnatal	37
4.1.2.1. Valoración del crecimiento del RNMBP	43
4.1.3. Nutrición del RNMBP	48
4.1.3.1. Nutrición enteral del RNMBP	51
4.1.3.2. Nutrición parenteral del RNMBP	57
4.2. <i>La lactancia materna en la alimentación del RNMBP</i>	60
4.2.1. Líquido amniótico, leche humana prematura y leche humana a término	62
4.2.2. Beneficios de la leche humana para los recién nacidos prematuros ...	63
4.2.3. Retos de la alimentación de los bebés prematuros con leche materna	65
4.2.4. Estrategias para mejorar la tasa de lactancia materna en los bebés prematuros.....	68
4.2.5. “Dieta humana exclusiva” para los recién nacidos prematuros.....	78

4.3. <i>La leche humana donada en la alimentación del RNMBP</i>	80
4.3.1. Bancos de leche humana	82
4.3.1.1. Bancos de leche humana en España	83
4.3.1.2. Asociación Española de Bancos de Leche Humana (AEBLH)	84
4.3.1.3. Funcionamiento de los bancos de leche humana.....	84
4.3.2. Beneficios de la leche humana donada en la alimentación del RN prematuro	90
4.3.2.1. Aspectos biológicos	91
4.3.2.2. Aspectos nutricionales.....	93
4.3.2.3. Aspectos clínicos	95
5. JUSTIFICACIÓN	101
6. HIPÓTESIS	105
7. OBJETIVOS	107
7.1. <i>Objetivo general</i>	107
7.2. <i>Objetivos específicos</i>	107
8. PACIENTES Y MÉTODOS	109
8.1. <i>Diseño de la investigación</i>	109
8.2. <i>Definición de la intervención</i>	109
8.3. <i>Población de estudio</i>	109
8.3.1. Descripción de la muestra	109
8.3.2. Criterios de inclusión.....	110
8.3.3. Criterios de exclusión para ambos grupos.....	110
8.3.4. Grupos de estudio.....	111

<i>8.4. Descripción de la política nutricional</i>	113
8.4.1. Fortificación de la leche humana	114
8.4.2. Obtención y preparación de la leche donada.....	115
8.4.3. Fórmula de prematuro	115
8.4.4. Nutrición parenteral y lípidos	116
<i>8.5. Variables de medida</i>	117
8.5.1. Variables de las características perinatales.....	117
8.5.2. Variables principales.....	118
8.5.3. Variables secundarias de morbimortalidad	119
<i>8.6. Método de recogida y gestión informática de los datos</i>	120
<i>8.7. Aspectos éticos</i>	121
8.7.1. Base de datos SEN1500. Cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos.....	121
8.7.2. Aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del Centro. (Anexo 2).....	122
8.7.3. Consentimiento informado para la administración de leche donada. (Anexo 3).....	122
8.7.4. Fotografías. Cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos. (Anexo 4).....	122
<i>8.8. Análisis estadístico de los datos</i>	123
8.8.1. Análisis descriptivo	123
8.8.2. Análisis bivariante.....	123
8.8.3. Análisis multivariante	123
8.8.4. Software utilizado en el procedimiento	124

8.8.5. Nivel de significancia estadística	124
9. RESULTADOS.....	125
9.1. <i>Análisis descriptivo</i>	125
9.2. <i>Análisis bivalente</i>	128
9.2.1. Variables de crecimiento posnatal comparadas entre ambos grupos	128
9.2.2. Tasa de lactancia materna al alta comparada entre ambos grupos...	135
9.2.3. Variables de morbilidad comparadas entre ambos grupos	137
9.3. <i>Análisis multivariante</i>	143
9.3.1. Aproximación multivariante para las “variables de crecimiento posnatal”. Análisis de la covarianza (Ancova)	143
9.3.2. Aproximación multivariante para la variable “grado de ROP”. Análisis de regresión logística binaria	146
9.3.3. Aproximación multivariante para la variable “insuficiencia renal aguda” (“IRA”). Análisis de regresión logística binaria	148
10. DISCUSIÓN	151
10.1. <i>Resultados principales</i>	153
10.1.1. Dieta con leche humana exclusiva y crecimiento posnatal	153
10.1.2. Política de leche donada en la UCIN y tasa de lactancia materna al alta	159
10.2. <i>Resultados secundarios</i>	162
10.2.1. Alimentación precoz con leche humana exclusiva y gravedad de la ROP	162
10.2.2. La leche humana protectora de la insuficiencia renal aguda en el RNMBP	171
11. LIMITACIONES.....	177

12. CONCLUSIONES	179
13. PROPUESTAS DE MEJORA EN LA UCIN	181
14. BIBLIOGRAFÍA	183
15. ANEXOS	203
16. ÍNDICE DE TABLAS	209
17. ÍNDICE DE FIGURAS	211
18. ARTÍCULOS RELACIONADOS PUBLICADOS	213

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La alimentación con leche humana (LH) se ha asociado con múltiples ventajas en el recién nacido de muy bajo peso (RNMBP). No obstante, diversos estudios efectuados antes de extenderse la práctica de la fortificación demostraron pobre crecimiento en recién nacidos (RN) alimentados con LH comparado con los alimentados con fórmula. El papel que juega el crecimiento posnatal en los resultados del RNMBP es crucial y puede ser un factor independiente para su mala evolución.

El objetivo del presente estudio fue comparar la evolución durante el ingreso de los RNMBP alimentados con “algo de fórmula” versus los alimentados con “leche humana exclusiva”, antes y después de la introducción de una política de leche donada (LD) en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Específicamente, analizar el impacto de la alimentación inicial de los RNMBP con “leche humana exclusiva” en el crecimiento posnatal y en la tasa de lactancia materna al alta.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se efectuó un estudio de intervención no aleatorizado con grupo control histórico. Considerando intervención la disponibilidad de LD a partir de abril de 2009.

Se incluyeron un total de 186 RNMBP atendidos en nuestra UCIN, 72 RN en el grupo histórico, recibieron “algo de fórmula” (grupo FP) cuando la leche de su madre fue insuficiente para su alimentación, y 114 en el grupo con disponibilidad de LD, recibieron “leche humana exclusiva” (grupo LH), la de su propia madre y/o LD.

RESULTADOS: No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en las variables perinatales ni características de los pacientes al nacimiento.

Los RN del grupo LH tuvieron un peso significativamente mayor que los del grupo FP a las 36 semanas de edad posmenstrual (168 gramos más, $p=0,022$) y al alta (231 gramos más, $p=0,018$).

La desviación negativa del índice Z de peso fue máxima a las 36 semanas de edad posmenstrual en ambos grupos y significativamente más negativa en el grupo FP que en el grupo LH (-2,13 versus -1,67, $p=0,018$).

El retraso de crecimiento posnatal medido por el cambio del índice Z de peso desde el nacimiento hasta los 28 días de vida y las 36 semanas posmenstruales, fue significativamente menor en los RN del grupo LH que en los del grupo FP (-0,74 versus -1,00, $p<0,001$ y -1,07 versus -1,38, $p=0,027$, respectivamente)

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la evolución de la longitud ni del perímetro cefálico entre el nacimiento y el alta y tampoco en la evolución de sus índices Z.

La tasa de lactancia materna al alta fue superior en el grupo LH respecto al grupo FP (77,8% versus 69,1%). Aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0,218$), cabe destacar que fue a expensas de la lactancia materna exclusiva al alta (49,1% versus 39,7%).

La alimentación con “leche humana exclusiva” se asoció con menor probabilidad de grados 2 y 3 de retinopatía ($p=0,009$. OR=0,254. IC 95%=0,091-0,705). Dicha asociación se confirmó en el análisis multivariante ajustando por diferentes variables de confusión (p ajustada=0,002. OR ajustada=0,174. IC 95%=0,056-0,537).

Comparado con la alimentación con “algo de fórmula”, la alimentación con “leche humana exclusiva” se asoció significativamente a menor probabilidad de insuficiencia renal aguda durante el ingreso ($p=0,028$. OR=0,255. IC 95%=0,075-0,860). Este efecto protector de la LH se mantuvo en el análisis multivariante (p ajustada=0,016. OR ajustada=0,213. IC 95%=0,060-0,752).

CONCLUSIONES: Una dieta precoz con “leche humana exclusiva” en los RNMBP puede ser una estrategia preventiva para reducir la retinopatía grave, se asocia con menor morbilidad renal y mejora el crecimiento, sin disminuir el aporte de leche de la propia madre. Debería ser considerada la atención nutricional estándar para estos bebés.

2. SUMMARY

INTRODUCTION: The feeding of human milk (HM) conveys substantial benefits to very low birth weight (VLBW) infants. Nevertheless, previous research reports slow growth among preterm infants fed unfortified human donor milk (DM). Postnatal growth predicts health outcomes of VLBW infants, therefore promoting growth is an important aspect of the management of preterm infants in the neonatal intensive care unit (NICU).

The aim of our study was to compare hospital outcomes of any formula-fed (PF) infants with those of only human milk-fed (HM) infants. We have examined growth and breastfeeding rate at discharge before and after gaining access to banked donor human milk.

PATIENTS AND METHOD: Non-randomized historically controlled study. Banked donor milk was available from April the 1st, 2009. 186 VLBW infants admitted to our NICU were enrolled. We compared outcomes of 72 VLBW infants who received any formula (pre DM policy) with those of 114 VLBW infants who received only human milk (post DM policy).

RESULTS: HM and PF infants had similar baseline characteristics. Receipt of an exclusive diet of human milk was associated with significantly higher weight by 36 weeks postmenstrual age and at discharge (168 and 231 grams, respectively). Weight z-score reached its nadir by 36 weeks postmenstrual age, and it was lower among formula-fed infants (-2.13 versus -1.67, $p=0.018$). Loss of weight z-score was significantly lower among HM-fed infants than among those formula-fed by day 28 of life and by 36 weeks postmenstrual age (-0.74 versus -1.00, $p<0.001$; -1.07 versus -1.38, $p=0.027$, respectively). Change in length or head circumference from birth to discharge did not differ significantly by feeding type.

A non-significant difference of any breastfeeding and exclusive breastfeeding rates at discharge in favor of HM-fed infants was observed (77.8% versus 69.1% and 49.1% versus 39.7%, respectively).

Our multivariate analysis confirmed that proportions of retinopathy of prematurity grades 2 and 3 (aOR=0.174. IC 95%=0.056-0.537, p=0.002) and of acute kidney injury were significantly higher among formula infants (aOR=0.213. IC 95%=0.060-0.752, p=0.016).

CONCLUSIONS: Early exclusive human milk feeding of the VLBW infant has decreased rates of acute kidney injury and severe retinopathy of prematurity. Human milk was shown to enhance the growth of VLBW infants, compared with formula. Presence of a human milk bank does not decrease breastfeeding rates at discharge. VLBW infants have the right to be fed only human milk.

3. ABREVIATURAS

AAP: Academia Americana de Pediatría

AEBLH: Asociación Española de Bancos de Leche Humana

AUC-ROC: Área bajo la curva-ROC (siglas en inglés)

CCDF: Cuidados centrados en el desarrollo y la familia

CIR: Crecimiento intrauterino restringido

CMV: Citomegalovirus

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea (siglas en inglés)

DBP: Displasia broncopulmonar

ddv: Días de vida

DE: Desviación estándar

DZ: Cambio del índice Z entre dos períodos

EG: Edad gestacional

EPM: Edad posmenstrual

EPO: Eritropoyetina

FP: Fórmula de prematuro

HPIV: Hemorragia peri-intraventricular

HTLV I y II: Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo I y II (siglas en inglés)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

IFN: Interferón

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (siglas en inglés)

IHAN: Iniciativa Hospital Amigo del Niño

IL 1 β : Interleucina 1 β

IL 8: Interleucina 8

IL 10: Interleucina 10

IMV: Ventilación mandatoria intermitente (siglas en inglés)

IP: Índice ponderal

IRA: Insuficiencia renal aguda

LCPUFAs: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

LD: Leche donada

LH: Leche humana

LPV: Leucomalacia periventricular

M \pm DE: Media \pm Desviación estándar

NEC: Enterocolitis necrosante (siglas en inglés)

Neo-IHAN: Iniciativa Hospital Amigo del Niño para Neonatología

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio: Razón de probabilidades (siglas en inglés)

PC: Perímetro cefálico

PDA: Persistencia ductus arteriosus

PEG: Pequeño para edad gestacional

RN: Recién nacido

RNMBP: Recién nacido de muy bajo peso

ROP: Retinopatía de la prematuridad

SENeo: Sociedad Española de Neonatología

SG: Semanas gestacionales

sIMV: Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (siglas en inglés)

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNC: Sistema nervioso central

TNF: Factor de necrosis tumoral (siglas en inglés)

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

UNICEF: Estados Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (siglas en inglés)

VAF: Ventilación de alta frecuencia

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (siglas en inglés)

VIH 1 y 2: Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y 2

4. INTRODUCCIÓN

4.1. ANTECEDENTES

La prematuridad es uno de los problemas de salud más prevalentes en la población infantil.

El crecimiento y la nutrición son aspectos de máxima importancia en la atención del recién nacido (RN) prematuro.

La leche de madre proporciona múltiples beneficios a los RN prematuros, especialmente a los más inmaduros y más pequeños.

4.1.1. PREMATURIDAD

Definimos la prematuridad como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación. La morbilidad y mortalidad son más frecuentes en el grupo de RN muy prematuros (nacidos antes de las 32 semanas gestacionales), y especialmente en los prematuros extremos (nacidos antes de las 28 semanas gestacionales). Existe una relación entre peso al nacimiento y edad gestacional; sin embargo, ambos parámetros no son siempre intercambiables.

Se conoce como recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) a aquellos nacidos con un peso inferior a los 1.500 gramos. Esta población de alto riesgo, en su mayoría prematuros, presenta una insuficiente maduración de órganos y sistemas, condición que explica la patología específica que presentan y la alta morbimortalidad en la estratificación por peso al nacimiento.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 15 millones de bebés nacen demasiado pronto cada año. Y más de 1 millón de niños mueren cada año debido a complicaciones del nacimiento prematuro. Las tasas de nacimientos prematuros están aumentando en casi todos los países, el nacimiento prematuro es la causa principal de muertes en el período neonatal y actualmente es la segunda causa de muerte después de la neumonía en niños menores de 5 años (1).

Las posibilidades de supervivencia para los 15 millones de bebés prematuros nacidos cada año varían considerablemente dependiendo de dónde nacen. La mitad de los bebés nacidos a las 24 semanas gestacionales sobreviven en países de altos ingresos, mientras que en países de bajos ingresos la mitad de los bebés nacidos a las 32 semanas gestacionales siguen muriendo por falta de atención. Más del 60% de los nacimientos prematuros se producen en África y Asia meridional. El riesgo de muerte neonatal debido a complicaciones por nacimiento prematuro es al menos 12 veces superior para un bebé africano que para un bebé europeo (1).

El nacimiento prematuro se produce por una diversidad de razones. Algunos de los factores que contribuyen al aumento de la prematuridad en las últimas décadas son: las técnicas de reproducción asistida en relación con las gestaciones múltiples, el aumento de la edad de las madres y ciertas condiciones laborales y situaciones de estrés en la mujer gestante. Por otro lado, los mejores resultados en cuanto a supervivencia de los niños prematuros han incrementado las indicaciones obstétricas para finalizar la gestación antes de término, ya sea por interés materno o fetal. No obstante, aun considerando todos los factores anteriormente citados, no se explica totalmente el aumento en el número de nacimientos prematuros. A menudo la causa de la prematuridad no puede identificarse.

Entre un 8 y un 10% de los nacimientos en los países desarrollados ocurren antes de la 37ª semana de gestación. La prematuridad es uno de los problemas de salud más prevalentes en la población infantil de estos países, y justifica el 75% de la mortalidad perinatal y el 50% de la discapacidad en la infancia. Actualmente, para el grupo de prematuros con una edad gestacional inferior a 32 semanas o un peso inferior a 1.500 gramos se han conseguido unas cifras de supervivencia que eran inimaginables hace unos años. La disminución de la mortalidad no se ha acompañado de aumento de discapacidad. La evolución de la discapacidad ha mejorado en los niños con peso entre 1.000 y 1.500 gramos, y en los menores de 1.000 gramos la frecuencia de discapacidad se mantiene, pero no se ha incrementado con el aumento de la supervivencia (2).

Las tasas de prematuridad en Cataluña se han mantenido estables durante los últimos años. La tasa de prematuridad global (< 37 semanas gestacionales sobre

el total de nacimientos) fue del 7,3% en el año 2010 y 7,1% en el 2013. La tasa de prematuridad extrema (< 32 semanas gestacionales sobre el total de RN prematuros) del 11,5% en el 2010 y del 10,8% en el 2013, y la tasa de RNMBP (< 1.500 gramos al nacer sobre el total de RN con bajo peso) del 9,9% en el 2010 y del 10% en el 2013 (3).

La patología más prevalente del RN prematuro es la derivada de la inmadurez por el acortamiento del período gestacional y la ineficacia de la adaptación respiratoria posnatal (4).

4.1.1.1. MORBILIDAD DEL RN PREMATURO

Escuetamente y por aparatos, la patología más frecuente en el RN prematuro es la siguiente.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA:

La función pulmonar del RN prematuro está comprometida por diversos factores entre los que se encuentran la inmadurez neurológica central y debilidad de la musculatura respiratoria, asociadas a un pulmón con escaso desarrollo alveolar, déficit de síntesis de surfactante y aumento del grosor de la membrana alveolo-capilar. También la vascularización pulmonar tiene un desarrollo incompleto con una capa muscular arteriolar de menor grosor y disminución del número de capilares alveolares. Y además existe una probable hiposensibilidad de quimiorreceptores responsables del servocontrol.

La patología respiratoria es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el RN prematuro. Las presentaciones clínicas más frecuentes, según la secuencia cronológica de su aparición, son: el distrés respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de la membrana hialina, seguida de las apneas del pretérmino y la displasia broncopulmonar (DBP).

La administración de corticoides antenatales (5,6) y el uso de surfactante exógeno (7,8) en el RN son dos terapias de eficacia probada, que han cambiado el pronóstico de los RN prematuros.

El uso de cafeína no solo mejora las apneas de los RN pretérmino, sino además se ha mostrado eficaz para reducir la tasa de DBP y mejorar la supervivencia libre de secuelas neurológicas (9).

La optimización en la utilización del oxígeno ha contribuido a una reducción significativa en la incidencia de retinopatía de la prematuridad y a la integridad de mecanismos antioxidantes (10–13).

PATOLOGÍA NEUROLÓGICA:

La estructura anatómica del sistema nervioso central (SNC) del RN prematuro está caracterizada por la fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal, escasa migración neuronal, pobre mielinización de la sustancia blanca y crecimiento exponencial de la sustancia gris. La susceptibilidad a la hipoxia, los cambios tensionales y de la osmolaridad, hacen que el sangrado a nivel subependimario sea frecuente con la producción de la hemorragia periventricular (HPIV) y su forma más grave de infarto hemorrágico.

La leucomalacia periventricular (LPV) representa el daño hipóxico de la sustancia blanca, y su extensión y localización condicionarán secuelas motoras y cognitivas más o menos graves en el niño.

El cerebro de los recién nacidos prematuros se encuentra en pleno proceso de organización y sinaptogénesis. La exposición del bebé a un medio estresante y hostil como es una Unidad de Cuidados Intensivos, fuera del cálido entorno intrauterino, dificulta la organización del cerebro en desarrollo. La experiencia sensorial (visual, auditiva,...) no esperada, los estímulos dolorosos repetidos y la separación de la madre, van a tener un impacto en el desarrollo de las estructuras cerebrales.

Estos efectos no deseados que la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) provoca en los bebés prematuros y en sus familias pueden reducirse con la implantación de los denominados Cuidados Centrados en el Desarrollo y la Familia (CCDF) (14). Los CCDF reúnen todas aquellas prácticas que tienen como objeto favorecer el desarrollo neurológico y emocional del recién nacido enfermo y también disminuir el estrés y la carga de sufrimiento que conlleva

el ingreso para los bebés y sus familias. En este modelo de atención, los padres participan activamente en el cuidado de su hijo y son una parte básica de los cuidados de excelencia que se proporcionan al recién nacido enfermo.

PATOLOGÍA OFTALMOLÓGICA:

La detención de la vascularización de la retina secundaria al nacimiento pretérmino, y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, son el origen de la retinopatía de la prematuridad (ROP).

Actualmente la ROP se divide en 5 estadios. El estadio 5 es el desprendimiento completo de la retina.

La tasa de ROP es más alta cuanto menor es la edad gestacional. Las formas severas de la enfermedad aparecen en los RN prematuros extremos (por debajo de las 28 semanas gestacionales y peso < 1.000 gramos).

El seguimiento oftalmológico está protocolizado en las UCIN. Gracias a los avances en el cuidado intensivo neonatal, al riguroso cribado y la adherencia a las guías de tratamiento, los estadios avanzados son excepcionales en los países desarrollados (15–17).

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR:

La hipotensión arterial precoz está relacionada con la incapacidad del sistema nervioso autónomo (SNA) para mantener un adecuado tono vascular y/o con factores como la hipovolemia, la sepsis y la disfunción cardíaca. La hipotensión es un signo que se encuentra con frecuencia sobre todo en el prematuro extremo y que en muchas de las ocasiones precisa de tratamiento. Es más frecuente cuanto menor es el peso al nacimiento (18).

La persistencia del ductus arteriosus (PDA) es una patología prevalente en los RN prematuros, debido en parte a la insensibilidad al aumento de la presión parcial de oxígeno y, por otra parte, a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda derecha se establezca precozmente. Continúa siendo una causa importante de morbimortalidad en los RN prematuros en la actualidad. Por ello, hoy por hoy, se siguen analizando todas las estrategias que favorezcan su

cierre. La intensidad de la repercusión hemodinámica del cortocircuito es la que determinará la necesidad o no de tratamiento (19).

La tendencia actual en la mayoría de las Unidades Neonatales es utilizar medidas conservadoras y sólo en los casos en los que se aprecia PDA hemodinámicamente significativo se realiza cierre mediante inhibidores de la ciclooxigenasa. En este sentido, el ibuprofeno ha ido desplazando a la indometacina ante la misma eficacia y la menor tasa de afectación renal e intestinal. En la última revisión Cochrane (20) los autores consideran que, debido a la reducción de la enterocolitis necrosante, el ibuprofeno parece ser el fármaco de elección.

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL:

La enterocolitis necrosante (NEC) es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal.

La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de NEC, en cuya patogenia se mezclan factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos.

El resultado final de la enfermedad es la necrosis del intestino, con o sin perforación. La gravedad de esta entidad hace necesario su diagnóstico y tratamiento precoz.

PATOLOGÍA INFECCIOSA:

El sistema inmune del RN pretérmino, es incompetente respecto al nacido a término. La incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico hace que la infección neonatal sea sinónimo de sepsis, con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico, como es el caso de la meningitis neonatal.

La predisposición a infecciones es debida, entre otras causas, a la insuficiencia de su sistema inmunológico, con disminución de las inmunoglobulinas séricas, complemento y pobre actividad de los macrófagos y linfocitos (21).

PATOLOGÍA METABÓLICA:

La termorregulación está afectada por un metabolismo basal bajo con escasa producción de calor, disminución de la reserva grasa corporal, un aumento de la superficie cutánea relativa y deficiente control vasomotor, que condicionan una mayor tendencia a la hipotermia que a la hipertermia.

Los escasos depósitos de glucógeno junto a la interrupción de los aportes de glucosa transplacentarios, hacen que se produzca un descenso de la glucemia en el período posnatal inmediato (22).

El agua representa más del 80% del peso corporal del RN prematuro, y la inmadurez renal le impide la correcta reabsorción de sodio y agua filtrada. Las necesidades hídricas son elevadas y debe hacerse un aporte controlado, porque las sobrecargas se encuentran implicadas en la patología de PDA, NEC y DBP.

El metabolismo calcio fosfórico debe ser regulado con aportes adecuados no sólo de vitamina D, sino con aportes suplementarios de ambos electrolitos acordes con las pérdidas renales detectadas, para conseguir una adecuada mineralización ósea y evitar la osteopenia del RN prematuro.

PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA:

El RN prematuro sufre un descenso de los hematíes desde los primeros días de vida como resultado de la hemólisis fisiológica sumada a las extracciones hemáticas repetidas.

La anemia tardía del pretérmino, más allá de los 15 días de vida, es resultado de la anemia fisiológica, la iatrogénica por las extracciones y un componente hiporregenerativo medular. La reducción de las transfusiones es una prioridad en la seguridad de los RN prematuros. En este sentido se han planteado varios métodos con este objetivo: retraso en el pinzamiento del cordón umbilical, un nuevo enfoque del manejo clínico limitando la frecuencia y el volumen de las extracciones sanguíneas en los primeros días de vida, uso de monitores intravasculares de gases y bioquímica, guías de uso restrictivo de las transfusiones, uso de

eritropoyetina, etc. (23). El uso de eritropoyetina y los suplementos férricos son una práctica habitual en las Unidades Neonatales.

La serie blanca es muy variable y sus alteraciones poco específicas. Una leucocitosis importante puede estar relacionada con la administración de corticoides prenatales, o una leucopenia con la involución placentaria precoz de las gestantes hipertensas y la disminución de los factores estimulantes de colonias de granulocitos de origen placentario. Ambos trastornos también pueden ser secundarios a infección neonatal.

Las plaquetas al nacimiento están en el rango de la normalidad. La plaquetopenia evolutiva se asocia a sepsis y puede ser signo precoz de candidemia en el RN prematuro.

PATOLOGÍA ENDOCRINA:

Existen diferencias respecto al nacido a término en diversas glándulas endocrinas: tiroides, suprarrenal, hipófisis, etc. que se encuentran en estadios madurativos incompletos. La trascendencia clínica es variable.

Aunque siguen preocupando las tasas de supervivencia, actualmente se es consciente de que la mortalidad asociada es solo una parte del efecto de la prematuridad. Los riesgos de parálisis cerebral, ceguera, retraso mental y sordera están aumentados en los niños prematuros cuando se comparan con los nacidos a término (24). También tienen mayores dificultades en el aprendizaje con peor rendimiento escolar, problemas de atención, de coordinación visomotora, problemas emocionales y de integración social (25).

Se ha publicado recientemente que la prematuridad se asocia a una disminución en la supervivencia a largo plazo y a una limitación en la capacidad reproductiva. Las mujeres que fueron prematuras presentaron también un mayor riesgo de tener hijos prematuros (26).

La prematuridad es uno de los problemas de salud más prevalentes en la población infantil de los países desarrollados y uno de sus principales problemas sanitarios,

aunque, por motivos no conocidos, tiene menos visibilidad que otros problemas de salud.

4.1.1.2. DEFINICIONES EN EL PERÍODO PERINATAL

Clasificación actual de los RN según las semanas gestacionales (SG) (27,28):

RN prematuro extremo o RN de extremo bajo peso: < 28 SG, < 1.000 g

RN muy prematuro o RN de muy bajo peso: 28⁺⁰ – 31⁺⁶ SG, 1.000 – 1.499 g

RN prematuro moderado o RN de bajo peso: 32⁺⁰ – 33⁺⁶ SG, 1.500 – 2.499 g

RN prematuro tardío: de 34⁺⁰ a 36⁺⁶ SG

RN a término precoz: de 37⁺⁰ a 38⁺⁶ SG

RN a término completo: de 39⁺⁰ a 40⁺⁶ SG

RN a término tardío: de 41⁺⁰ a 41⁺⁶ SG

RN post-término: > 42 SG

Frecuentemente se comparten los conceptos de peso y semanas de gestación al nacer para los RN prematuros. La dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional, justifica el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia.

Además, el peso al nacimiento es una de las variables reconocidas entre las de mayor importancia por su asociación al mayor riesgo de mortalidad en el período perinatal.

Definiciones importantes en el período neonatal:

Edad gestacional: tiempo que transcurre entre el primer día de la última regla y el día del parto. Se define en semanas.

Edad cronológica o edad posnatal: tiempo transcurrido después del nacimiento, en semanas, meses, y /o años.

Edad posmenstrual (EPM): es la suma de la edad gestacional y la edad cronológica.

Edad corregida: es la que tendría el niño si hubiera nacido el día que cumpliera 40 semanas de gestación. [Edad corregida = Edad cronológica – (40 semanas – Edad gestacional)]. Si se valora a los niños prematuros según su edad cronológica, se estará viendo a cada uno de ellos en un momento diferente del desarrollo. La única forma de normalizar las valoraciones del desarrollo es utilizar la edad corregida. Se utiliza la edad corregida para la valoración del peso, talla, perímetro cefálico, cociente de desarrollo y adquisiciones motoras hasta la edad de los 2 años cumplidos de edad corregida, posteriormente se pasa a valorar al niño con su edad cronológica.

Durante el período de hospitalización neonatal es preferible utilizar la edad posmenstrual para describir la edad de los RN prematuros. Después del período perinatal la edad corregida es el término más adecuado (29).



Figura 1. Bebé prematuro en la UCIN.

4.1.2. CRECIMIENTO DEL RNMBP (< 1.500 GRAMOS) EN EL PERÍODO POSNATAL

El crecimiento humano es el resultado de la expresión fenotípica de una potencialidad genética modulada por agentes propios del individuo y por agentes externos, entre los que la nutrición y el estado de salud desempeñan un papel importante, y que abarca tanto el desarrollo intrauterino como extrauterino hasta la edad adulta.

El crecimiento es, asimismo, un parámetro indicador del estado de salud no sólo del individuo sino también de la población en general.

La nutrición en el período posnatal es un aspecto importante de los cuidados del RN hospitalizado. Un crecimiento posnatal óptimo se asocia con un mejor estado de salud y mejor desarrollo neurológico.

La nutrición y el crecimiento son dos procesos muy relacionados. La nutrición adecuada es imprescindible para un crecimiento adecuado (30). Se cree que esta interrelación entre nutrición y crecimiento está mediada por modificaciones en el eje de la hormona y los factores de crecimiento.

La influencia de la nutrición sobre el crecimiento será más importante en los períodos en que la velocidad de crecimiento es mayor, especialmente en el período fetal y en los primeros meses de la vida posnatal.

La evaluación del crecimiento en el RNMBP es un tema de gran interés. Los niños con una ganancia de peso insuficiente en los primeros años de la vida presentan un peor desarrollo cognitivo, los que, por el contrario, ganan peso excesivamente, tienen un riesgo mayor de presentar en la edad adulta obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes. Tanto la infra- como la sobre-nutrición tienen efectos negativos en el RN prematuro.

Las alteraciones nutricionales durante la época intrauterina y posnatal precoz pueden modular el crecimiento y la composición corporal a corto y largo plazo, bien por la propia restricción de nutrientes, bien por experimentar una etapa de crecimiento recuperador posnatal.

Cuando un bebé nace prematuramente, el aporte de nutrientes que sustenta su crecimiento durante su vida intrauterina se ve bruscamente interrumpido. Dicho aporte debe restaurarse lo más pronto posible para conseguir un crecimiento lo más cercano posible al crecimiento fetal. Durante el período hospitalario, el objetivo será una ingesta de nutrientes adecuada para mantener o lograr la recuperación del crecimiento (“*catch up*”) que hubiese alcanzado dentro del útero.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) sugiere que, con un cuidado y soporte nutricional óptimos, los recién nacidos prematuros extremos deberían crecer en las Unidades de Neonatología como lo hacen los fetos de la misma edad de gestación intrauterina (31). Sin embargo, en el momento actual, a pesar de los avances de la medicina perinatal y de protocolos nutricionales más agresivos, la restricción posnatal de crecimiento es la morbilidad más frecuente en los RNMBP, especialmente en los prematuros extremos más graves (32–34).

Existe una gran controversia sobre cómo debe alimentarse al RNMBP. Este grupo de RN tiene características diferenciadas según la edad gestacional, el grado de restricción del crecimiento intrauterino, las complicaciones neonatales, y el grado de desnutrición acumulado durante el ingreso neonatal.

La definición de *pequeño para edad gestacional (PEG)* no se ha establecido aun de modo unánime (35). La definición más aceptada en la actualidad considera PEG al RN cuyas principales medidas antropométricas (peso y/o longitud) se sitúan 2 o más desviaciones estándar por debajo de la media de su población de referencia por sexo y por edad gestacional (36); aunque otras definiciones establecen el punto de corte en el percentil 10 o el percentil 3. Su etiología es diversa, influyendo en ella: factores fetales (cromosomopatías, embarazo múltiple, infección congénita, etc.), factores placentarios (infartos y defectos en la implantación), factores maternos (edad, paridad, infecciones, estado nutricional) y factores ambientales (exposición a tóxicos).

En general se recomienda utilizar el término *crecimiento intrauterino restringido (CIR)* para referirnos a la etapa fetal, y *pequeño para edad gestacional (PEG)* una vez se ha producido el nacimiento. Este último es equivalente al SGA (“*small for gestational age*”) de la literatura anglosajona.

Una nutrición deficiente durante períodos críticos del desarrollo (ya sea en la época fetal o en la infancia precoz) tiene efectos permanentes, favoreciendo la aparición de una vulnerabilidad a padecer enfermedades en el futuro. La nutrición fetal inadecuada por bajo aporte de nutrientes (insuficiencia placentaria o deficiente nutrición materna) o por aumento de las necesidades fetales, produce cambios fisiológicos en el feto para conseguir adaptarse a esta situación. Se mantiene el flujo sanguíneo cerebral adecuado a expensas de otros tejidos, y ello comporta un retraso del crecimiento. La teoría del origen fetal de enfermedades del adulto sugiere que estos cambios persisten posnatalmente y resultan en alteraciones permanentes de la composición corporal, la estructura tisular y la fisiología del organismo (37).

Después de la publicación de 1989 en la que Barker lanzó la hipótesis de la existencia de una posible relación entre el tamaño al nacimiento y la enfermedad isquémica cardíaca en la vida adulta, muchos investigadores han tratado de encontrar la relación entre el crecimiento fetal y las enfermedades del adulto. Se investiga sobre la existencia de una programación temprana, durante el período fetal. Esta programación se ha asociado con un crecimiento fetal restringido y el hecho de nacer PEG más que con el hecho de ser prematuro o no.

Actualmente se conoce que la exposición a condiciones ambientales desfavorables, en un período crítico, perjudica la interrelación entre los sistemas endocrino, metabólico y mecanismos de homeostasis cardiovascular. Dicha afectación tiene consecuencias en el feto y posnatalmente a largo plazo. Este proceso recibe el nombre de “*programming*” (38) y sus consecuencias determinarán un posible fallo de crecimiento posnatal, y predisposición a desarrollar enfermedad hipertensiva (HTA), enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 en edad adulta.

El crecimiento posnatal también es importante. Un “*catch-up*” rápido en los primeros años de la vida puede ser responsable de las posteriores alteraciones metabólicas que presenta esta población. La adquisición de grasa posnatal es un hito de gran importancia para el desarrollo de resistencia a la insulina y tiene gran impacto en la futura nutrición infantil.

El *síndrome metabólico* es un conjunto de alteraciones caracterizadas por resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, anomalías en el metabolismo de la glucosa, dislipemia, hipertensión arterial y obesidad.

Publicaciones recientes demuestran que siguiendo la hipótesis de Barker del “fenotipo ahorrador”, existe una relación directa entre bajo peso al nacer, incremento rápido de peso durante el primer año de vida y desarrollo de determinadas enfermedades en la edad adulta como son la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la enfermedad coronaria. Es por ello que los niños PEG constituyen una población con riesgo de obesidad, diabetes tipo 2 y patología cardiovascular en la edad adulta.

Aunque la mayoría de los RNMBP tienen al nacer un peso adecuado para su edad gestacional, con frecuencia presentan una restricción del crecimiento inmediato al nacimiento. Muchos de estos RN prematuros acumulan un déficit de peso durante su estancia en la UCIN. Al abandonar el hospital suelen tener un peso inferior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media poblacional. La causa de este déficit acumulado de peso es multifactorial, está condicionado no solamente por la enfermedad neonatal y las dificultades inherentes a la inmadurez, sino también por la posibilidad de ofrecer una nutrición adecuada. De hecho, se estima que la nutrición es responsable de al menos el 50% de esta variabilidad.

Los eventos prenatales tienen efectos a lo largo de la vida del individuo, tanto en su composición corporal como en la salud en general. El parto prematuro y la creciente sobrevida en los RNMBP, han generado interés por investigar la dinámica del crecimiento durante el ingreso y luego del alta, y sus consecuencias a largo plazo.

Después del parto prematuro, la mayoría de los RNMBP presentan un patrón de crecimiento posnatal trifásico, de características bastante homogéneas: pérdida de peso inicial, recuperación del peso de nacimiento, y posterior incremento de peso (39).

La pérdida de peso tras el nacimiento resulta esperable en cualquier RN, sea cual sea su edad gestacional. Esta pérdida de peso se debe fundamentalmente a la pérdida de agua. Este fenómeno es aún más marcado en los niños más inmaduros,

con edades gestacionales más bajas, y sus consecuencias son significativas, porque condiciona no solo el tiempo de recuperación del peso de nacimiento, sino también el carril de crecimiento posterior.

El retraso de crecimiento posnatal es una situación que afecta a la gran mayoría de RN prematuros y que puede tener importantes consecuencias a largo plazo, como son el retraso del neurodesarrollo, menor rendimiento escolar, talla baja, diabetes mellitus tipo 1 y, ya en la edad adulta, enfermedades cardiovasculares. Es por ello que uno de los principales objetivos de las UCINs es optimizar el soporte nutricional de estos pacientes.

Se ha visto que los principales condicionantes de la aparición del retraso de crecimiento posnatal son el bajo peso al nacimiento (reservas energéticas limitadas) y la inmadurez (capacidad anabólica reducida).

Por otra parte, aspectos relacionados con problemas médicos, como la NEC o con el tratamiento (soporte respiratorio o exposición a corticoides posnatales entre otros), son también factores limitantes a la hora de establecer e incrementar el aporte nutricional a lo largo de la estancia hospitalaria, en situaciones que además suponen requerimientos metabólicos mayores.

Así pues, los RNMBP presentan con alta frecuencia una restricción del crecimiento posnatal inmediato al nacimiento. Esta restricción posnatal de crecimiento evidencia la dificultad que tienen los RN prematuros para adaptarse al medio extrauterino. Y como resultado de ello, las curvas de peso posnatal de los RNMBP se alejan indefectiblemente de las de crecimiento intrauterino. Las curvas de crecimiento intrauterino se han aceptado como objetivo nutricional razonable, a pesar de que existen discrepancias respecto a lo apropiado de las mismas como estándar de crecimiento posnatal.

En el período neonatal el aumento de peso posnatal está fuertemente relacionado con la ingesta diaria de proteínas. La administración precoz de proteínas en la nutrición de los RNMBP parece mejorar el crecimiento extrauterino y las comorbilidades asociadas.

La expectativa de crecimiento óptimo de los RNMBP no se conoce totalmente. Lo que sí está claro es que no crecen de forma homogénea. Después del período inicial de retraso del crecimiento en las primeras 3 semanas de vida posnatal, muchos pretérminos alcanzan 15 g por día en ganancia de peso y 0,5 – 1,0 cm por semana en longitud, ritmo considerado como un objetivo establecido para el crecimiento intraútero (40).

El ritmo de crecimiento está en estrecha relación con la salud en general y el estado nutricional en particular.

Existen en el momento actual suficientes evidencias sobre la relación de un crecimiento posnatal deficiente y alteraciones del desarrollo en RN prematuros (41,42).

Los RNMBP al nacer tienen un doble reto en su crecimiento durante el primer año de vida, porque tienen escasas reservas energéticas, disminución de la capacidad para tolerar grandes ingestas y elevadas necesidades de energía y macronutrientes para asegurar un crecimiento acelerado.

Un adecuado patrón de crecimiento en los primeros años de vida es fundamental para garantizar un adecuado desarrollo neurosensorial en este período crítico del crecimiento cerebral. Esto adquiere una dimensión especial en RNMBP.

La nutrición inadecuada no sólo puede resultar en daño cerebral, sino que interfiere en la salud en general, reduce la inmunocompetencia, la resistencia a la infección, dificulta la recuperación del bebé con DBP y dificulta el adecuado crecimiento.

El papel que juega el crecimiento posnatal en los resultados del RNMBP es crucial. Los niños cuyo crecimiento posnatal se aleja de la normalidad, están expuestos a una mayor morbilidad en su desarrollo. Todo ello plantea la necesidad de un adecuado manejo nutricional antes y después del alta. No obstante, se desconoce cuál es la velocidad deseable para la recuperación ponderal de los RN prematuros.

Recientemente se han publicado los resultados de un potente estudio finlandés (43) que demuestran que el crecimiento del perímetro cefálico (PC) hasta alcanzar las 40 semanas de EPM resulta el mejor predictor a muy largo plazo no sólo del coeficiente intelectual (como ya se sabía), sino también de habilidades como la

fluidez verbal, el razonamiento, la memoria, la recuperación de información y el procesamiento visoespacial y que las habilidades neurocognitivas acaban siendo mejores a mayor tamaño corporal en la 40 semana de EPM y a los 12 meses de vida.

En todo caso, el que las habilidades neurocognitivas del adulto exprematuro sean mejores a mayor tamaño corporal en sus primeros 12 meses de vida, se contraponen a la recomendación actual sobre la manera óptima en que deben crecer los RNMBP para evitar el síndrome metabólico (lenta y progresivamente).

Todavía no conocemos qué patrón de crecimiento recuperador (*“catch-up”*) es el mejor para los RNMBP. Un *“catch-up”* insuficiente se ha relacionado con problemas de desarrollo neurológico, mientras que un *“catch-up”* excesivo se ha asociado a síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 1 en la edad adulta.

Quedan pues muchos aspectos por conocer sobre los efectos de la malnutrición intrauterina, la manera en que el feto se adapta a ella, y sus posibles repercusiones a largo plazo. Se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para determinar los patrones de crecimiento asociados con una mejor evolución y conocer el impacto real de este fenómeno en el desarrollo de los RNMBP hasta la vida adulta.

4.1.2.1. VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO DEL RNMBP

El peso y la longitud son los parámetros antropométricos más corrientemente utilizados para valorar el crecimiento fetal. Estas mediciones y su relación con la edad gestacional han permitido clasificar a los RN en recién nacidos prematuros, a término y posttérmino con peso adecuado, con peso bajo o con peso elevado para su edad gestacional, así como en RN con crecimiento fetal normal y con retraso de crecimiento intrauterino. Esta clasificación es útil porque permite identificar no sólo a aquellos RN que pueden presentar mayores tasas de morbilidad y mortalidad en el período neonatal, sino también aquellos RN con riesgo para desarrollar trastornos del crecimiento y enfermedades metabólicas y cardiovasculares en edades medias de la vida.

La definición de crecimiento normal precisa criterios estadísticos que concreten la definición de “normalidad” en curvas poblacionales específicas (36). Así pues, como estándares para la valoración del crecimiento prenatal y posnatal se utilizan curvas de crecimiento intrauterino y de crecimiento posnatal respectivamente.

Los estudios transversales resultan más útiles en general para la evaluación de los RN al nacimiento, mientras que para el seguimiento del crecimiento de un niño de forma individualizada son preferibles los estudios longitudinales.

La variabilidad que muestran los parámetros antropométricos neonatales en relación con factores raciales, genéticos, sociales, ambientales y estilos de vida maternos, implica que sea aconsejable que cada comunidad disponga de sus propias tablas de crecimiento intrauterino, así como la necesidad de revisarlas periódicamente (44).

Las tablas de Lubchenco, elaboradas en Denver (EEUU), fueron pioneras y su uso se generalizó (45). Sin embargo, estudios posteriores en Estados Unidos, Canadá, Europa y España mostraron que sus datos no eran extrapolables a otras poblaciones y enfatizaron la necesidad de que cada comunidad dispusiera de sus propios patrones de referencia y de que éstos sean actualizados periódicamente.

Actualmente disponemos de diversas curvas de crecimiento: nacionales, regionales, e internacionales (46–50).

Las curvas de crecimiento de la OMS (51) realizadas a partir de una muestra de 6 países diferentes, plantean la posibilidad de obviar las diferencias genéticas entre distintos países respecto a longitud y talla, pero presentan también limitaciones. Aunque están recomendadas para valorar el crecimiento de prematuros, empiezan en la edad de término y, por tanto, no pueden informar del crecimiento del prematuro por debajo de esta edad. Son curvas longitudinales sólo hasta los 5 años de vida, y la muestra es de una población altamente seleccionada, de niños criados en condiciones socioeconómicas y nutricionales óptimas, con una importante pérdida de casos respecto a la muestra inicial y por todo ello con posibles sesgos. Hay que decir en su favor, que valoran mejor a los niños con lactancia materna (son niños que reciben lactancia materna al menos 6 meses).

Las curvas de crecimiento posnatal se desarrollan en base a datos de crecimiento posnatal en prematuros sin complicaciones y reflejan la pérdida de peso que normalmente ocurre en la primera semana de vida. Las curvas de Fenton (49) son las más usadas ya que reflejan esta pérdida de peso fisiológica, lo cual no ocurre en las curvas de crecimiento intrauterino que se usaban como referencia en el pasado. Se recomienda usar estas curvas hasta las 50 semanas de edad posmenstrual.

La antropometría es un método barato y eficaz, muy utilizado para la valoración del crecimiento intrauterino; las variables antropométricas: peso, talla, perímetro cefálico (PC) y los diferentes índices derivados de la combinación de estas variables cuando se relacionan con la edad gestacional, proporcionan mucha información. No obstante, existen otras medidas estadísticas del crecimiento. Entre ellas, el Índice Ponderal (IP):

$$IP = (\text{peso nacimiento (g)} \times 100) / \text{longitud} \times \text{longitud} \times \text{longitud (cm)}$$

El IP parece ser más sensible que el peso al nacimiento en identificar riesgos neonatales de morbilidad relacionada con alteraciones del crecimiento intrauterino. El IP describe las proporciones corporales al nacimiento, permite diferenciar entre CIR simétrico y asimétrico y mide la severidad de la asimetría. Es sobretodo útil para valorar el crecimiento intrauterino restringido asimétrico. En los CIR asimétricos el IP es bajo (52).

El IP no se utiliza rutinariamente, y en cambio su utilidad en la evaluación de la masa grasa es clara.

Los RN prematuros a la edad corregida de término tienen un porcentaje de masa grasa aumentado comparado con los RN a término, aunque el peso, la longitud y el PC sean significativamente menores que los de los RN a término. Algunos autores sugieren que la prematuridad “per se” podría asociarse a mayor acúmulo de masa grasa al alta hospitalaria (53).

Un reciente estudio multicéntrico del grupo de crecimiento de prematuros liderado por Fenton (PreM Growth. Grupo de crecimiento del prematuro) (50) reveló que la velocidad de crecimiento del RN prematuro no es constante, desciende en un patrón similar al que desciende la velocidad de crecimiento del feto y los RN a

término, desde un máximo de 17-18 g/kg/día entre las 31-34 semanas a 4-5 g/kg/día hacia las 50 semanas. La mayor discrepancia en la velocidad de ganancia de peso entre el RN prematuro y la estimada fetal es alrededor de las 37-40 semanas. En estas semanas los RN prematuros crecen más rápidamente que los fetos. Concluyen que la ganancia ponderal de los RN pretérmino difiere de la estimada para el feto, en parte porque los RN prematuros no experimentan las fluctuaciones del crecimiento del RN a término alrededor del término, particularmente no experimentan la desaceleración de crecimiento que presenta el feto justo antes de las 40 semanas.

El cálculo de la velocidad de aumento de peso se hace en g/kg/día, mediante la fórmula: $(\text{peso final en g} - \text{peso inicial en g}) / \text{promedio de peso en kg} / \text{días de ingreso}$.

Los resultados del citado estudio, confirman que una velocidad de crecimiento ≥ 15 g/kg/día es razonable para RNMBP entre el nacimiento y las 36 semanas de EPM, que es aproximadamente el tiempo de hospitalización en la UCIN para la mayoría de RNMBP. No obstante, después de las 36 semanas posmenstruales, la velocidad de ganancia ponderal cae por debajo de los 15 g/kg/día, y a las 44 semanas de EPM, la velocidad de crecimiento del RN a término es < 10 g/kg/día.

El crecimiento ideal para los RN prematuros no está definido.

Se ha publicado recientemente un indicador compuesto de calidad de cuidado de los RNMBP en las UCINs (54). Es un indicador basado en 9 medidas de calidad. Una de las medidas que valora la calidad del cuidado ofrecido al RNMBP en la UCIN es la velocidad de crecimiento durante el ingreso, valorando si es $>$ o $<$ a 12.4 g/kg/día.

La restricción posnatal de crecimiento en RNMBP evidencia la dificultad que tienen los prematuros para adaptarse al medio extrauterino. Su cuantificación es sencilla, pero no existe consenso en su definición ni se utiliza de forma sistemática como indicador de gravedad o pronóstico de riesgo.

Para estandarizar las medidas antropométricas se calcula el Índice Z, que cuantifica el grado de desviación de cada parámetro somático de su correspondiente media.

Durante el período hospitalario este índice Z resulta adecuado y de utilidad en el seguimiento. El *score standard deviation*, o índice Z, expresa el múltiplo o fracción de desviaciones estándar que el individuo se separa de la media de la población. La fórmula que se utiliza para hacer este cálculo es la siguiente: $Z = \frac{X - \bar{X}}{DE}$, en la que X es el valor de la variable que se desea calcular, \bar{X} es la media de dicha variable para edad y sexo y DE la desviación típica o estándar.

Actualmente no existe consenso en la forma de definir ni de medir la restricción posnatal de crecimiento. La variación secuencial de la puntuación de Z entre el nacimiento, los 28 días de vida, las 36 semanas de EPM y/o el alta parece la forma adecuada (34).

Se sabe que el crecimiento de recuperación posnatal (“*catch-up*”) es más importante cuanto menor sea el peso al nacimiento (55). Esto explica una relación inversa entre peso al nacimiento y velocidad de aumento de peso.

Los RN que han sufrido una situación de malnutrición uterina, durante las primeras fases de recuperación de la malnutrición presentan un incremento rápido de peso que obedece a un aumento de grasa, mientras que la recuperación de la masa muscular se produce más lentamente.

Los RNMBP tienen un ritmo de crecimiento acelerado durante el 1er año de vida. Este crecimiento recuperador está relacionado con factores prenatales, posnatales y nutricionales.

La valoración del crecimiento de un niño es una herramienta de gran sensibilidad para la evaluación del estado nutricional, el acelerado ritmo de crecimiento en el primer año de la vida es el mejor índice de salud. La valoración antropométrica es la manera más común de poder evaluar el estado nutricional, tanto de grandes poblaciones como de individuos, y nos informa de la situación final de una historia nutricional adecuada o deficiente.

La velocidad con que se produce el crecimiento físico en el lactante normal durante los 3 o 4 primeros meses de la vida es extraordinaria e incomparable, incluso con la observada en la adolescencia. Los cambios fisiológicos y del desarrollo son tan notables como la propia velocidad del crecimiento físico. El RN prematuro tiene el

reto de crecer a una velocidad mayor, cuando el propósito fundamental es alcanzar en corto tiempo los percentiles considerados normales para esta etapa.

4.1.3. NUTRICIÓN DEL RNMBP

La falta de crecimiento de los RNMBP durante su hospitalización posnatal se asocia con peor neurodesarrollo, mayor riesgo de ROP, déficits persistentes de crecimiento y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta (56).

El manejo nutricional del RN pretérmino afecta a su morbilidad a corto, medio y largo plazo, y constituye un desafío para el neonatólogo desde el nacimiento hasta bien avanzada la infancia. La infranutrición durante períodos críticos al inicio de la vida tiene efectos irreversibles en el tamaño, la estructura y la función del SNC.

Aunque la etiología del escaso crecimiento posnatal en los RNMBP es multifactorial, el aporte inadecuado de nutrientes, particularmente durante las primeras semanas de vida, juega un papel crucial.

Se ha demostrado asociación entre el aporte proteico y energético posnatal y algunos resultados del desarrollo, tales como el volumen cerebral.

El inicio de nutrición parenteral inmediato al nacimiento y la utilización de nutrición enteral precoz parecen ser fundamentales. No obstante, persiste el reto de intentar reducir la caída inicial en el índice Z de peso y PC, mejorar la composición corporal y el crecimiento lineal.

A pesar de que la mayoría de autores en la actualidad se adhieren a la hipótesis no probada de que el crecimiento posnatal se debe aproximar al del feto sano en la tasa y composición corporal, no hay evidencia sobre cuál es el patrón de crecimiento ideal para los RNMBP. Debería de ser un patrón protector de la enfermedad metabólica del adulto, pero al tiempo que permita un óptimo neurodesarrollo (56).

Un metaanálisis reciente (57) ha evidenciado que la nutrición parenteral temprana en los RNMBP reduce la pérdida de peso posnatal y acorta el tiempo transcurrido hasta la recuperación del peso de nacimiento.

Otro ensayo clínico aleatorizado reciente (58), ha demostrado que hay un mejor crecimiento de la cabeza en RN muy prematuros cuando reciben un mayor aporte proteico y calórico durante el primer mes de vida.

La mayoría de estudios sobre la nutrición en bebés prematuros, tienen en común la introducción de nutrición parenteral “mejorada” inmediatamente después del nacimiento y el inicio de lípidos en el primer día después del parto.

A pesar de la heterogeneidad en la progresión del aporte de nutrición parenteral, todos los estudios alcanzan un aporte energético entre 70 - 113 Kcal/kg/día y un aporte proteico entre 3 – 3,8 g/kg/día al final de la primera semana.

Además de las diferencias en el aporte de nutrición parenteral, la disparidad en las políticas de nutrición enteral es especialmente llamativo.

El aporte enteral al final de la primera semana varía entre 41 y > 140 ml/kg/día en los diferentes estudios.

Cada día existen más evidencias de que los requerimientos nutricionales de los RN de peso adecuado pueden no ser equivalentes a los nacidos con bajo peso. También existe evidencia respecto a la falta de crecimiento posnatal de los RNMBP, cuyos índices de peso, longitud y PC caen 1 o 2 DE entre el nacimiento y el alta hospitalaria. La falta de crecimiento en este período crítico se asocia con peor resultado en el neurodesarrollo.

Para hacer frente a la extendida falta de crecimiento posnatal de los RNMBP, las recomendaciones internacionales en la ingesta de proteínas se han incrementado progresivamente en los últimos años (59).

Sin embargo, una reciente revisión Cochrane, informó sobre la falta de evidencia para los beneficios de la administración temprana de aminoácidos sobre la mortalidad, el crecimiento y el neurodesarrollo (60).

Las actuales recomendaciones internacionales de aportes de proteínas para los RNMBP parecen disminuir la falta de crecimiento posnatal, sin embargo, desconocemos si el aumento en el aporte de proteínas mejora el resultado de desarrollo neurológico.

Cester y cols han publicado recientemente (61) los resultados de un estudio de cohortes prospectivo en RN < 1.000 g en el que el aumento intravenoso y enteral del aporte de proteínas, ajustado a las recomendaciones actuales en el primer mes de vida, no se ha asociado a mejor desarrollo cognitivo, mejor resultado en el test de lenguaje o test motor, ni ha disminuido las secuelas sensoriales a los 2 años de edad corregida, a pesar de mejorar significativamente el crecimiento precoz y reducir la pérdida de peso posnatal.

La nutrición con aportes proteicos altos y su efecto sobre el neurodesarrollo sigue siendo un tema de controversia, los resultados descritos en la bibliografía no son homogéneos. Se precisan ensayos clínicos aleatorizados que puedan contestar definitivamente acerca del impacto del aporte proteico precoz en el neurodesarrollo.

Por otro lado, el esfuerzo por mejorar la nutrición de los bebés prematuros nos ha llevado a centrarnos principalmente en la cantidad de proteínas administradas y la ingesta de energía, subestimando en parte, el papel fundamental del fosfato y el potasio en el crecimiento. La nutrición parenteral agresiva, con aporte precoz de aminoácidos poco después del nacimiento, se ha asociado a alteraciones en las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato. El denominado “síndrome de realimentación con restauración incompleta de la alimentación placentaria”, se ha descrito como un síndrome asociado al aporte precoz de proteínas pero con aporte deficiente de otros nutrientes tras la interrupción del flujo placentario (62).

Se han publicado múltiples estudios confirmando la fuerte influencia de las prácticas nutricionales (“*feeding policy*”) en el crecimiento del RN prematuro. Se ha constatado que los RN que han recibido nutrición parenteral por cortos periodos de tiempo, que han empezado la nutrición enteral de forma precoz, o que han conseguido la alimentación enteral completa más pronto, han tenido un aumento ponderal más rápido (63).

El nacimiento prematuro debe considerarse una urgencia nutricional, y deben enfocarse en este sentido la práctica clínica y la investigación.

4.1.3.1. NUTRICIÓN ENTERAL DEL RNMBP

Las intervenciones para mejorar la alimentación se traducen en mejoras en la salud a corto y largo plazo, y tienen un impacto significativo en las tasas de mortalidad neonatal e infantil.

Existe una fuerte y consistente evidencia de que alimentar a los RN prematuros de cualquier edad gestacional con leche de la propia madre se asocia con: menor incidencia de infecciones y NEC y mejor neurodesarrollo comparado con la alimentación con fórmula (51).

Para minimizar la interrupción de nutrientes que ocurre tras el parto y reducir la interrupción del crecimiento y desarrollo que ocurre tras el nacimiento prematuro, se han propuesto estrategias de nutrición precoz que pretenden evitar el estado catabólico que acontece en los primeros días de vida.

La ausencia de alimento en el tracto gastrointestinal produce atrofia de la mucosa y vellosidades y reduce las enzimas necesarias para la digestión y absorción de sustratos. Diversos estudios (64) han establecido que la nutrición enteral mínima puede estimular el desarrollo gastrointestinal y mejorar la tolerancia alimentaria.

El inicio precoz de la nutrición enteral puede disminuir la atrofia intestinal y promover la maduración gastrointestinal mediante la liberación de hormonas que estimulan el crecimiento de las vellosidades intestinales y la función motora en los RN prematuro, especialmente cuando se utiliza leche humana. Los RN desarrollan un tránsito intestinal más rápido y patrones de motilidad intestinal normales en menor tiempo, lo que se traduce en mejor tolerancia digestiva y un menor tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa, sin que se haya podido demostrar un aumento del riesgo en el desarrollo de NEC (64,65).

Un metaanálisis reciente (66) concluye que no hay evidencia de que el retrasar la alimentación enteral en los RNMBP reduzca el riesgo de NEC.

Cada vez existe menos controversia sobre el inicio de la nutrición enteral precoz en los RN con peso < 1.500 g. La alimentación enteral mínima es un término que refleja el intento de facilitar la maduración estructural, funcional y microbiana de un

intestino inmaduro mediante la administración de pequeñas cantidades de leche, además de la nutrición parenteral suministrada rutinariamente.

Los pequeños volúmenes de leche administrados con la denominada alimentación enteral trófica o alimentación enteral mínima, son insignificantes desde el punto de vista nutricional, pero se cree que estimulan la maduración del intestino en desarrollo.

No hay contraindicaciones para la alimentación enteral trófica en presencia de soporte ventilatorio y/o cardiovascular, PDA y catéteres umbilicales, siempre y cuando el niño se encuentre libre de shock o cualquiera otra condición que comprometa la perfusión gastrointestinal.

Los RN prematuros que se alimentan con leche de su propia madre toleran mejor y llegan antes a la alimentación enteral completa comparado con los que reciben fórmula. Algunos factores presentes en la leche humana y ausentes en la fórmula, tales como los factores de crecimiento insulina-like 1 y 2, y el factor de crecimiento endotelial, se cree que estimulan la maduración del intestino prematuro. Se ha demostrado que la leche de donante ejerce efectos similares en el intestino prematuro.

Los datos disponibles indican que la alimentación con leche humana de donante disminuye la incidencia de NEC en los prematuros < 32 semanas gestacionales comparado con la alimentación con fórmula. Aunque son insuficientes para concluir mejoras en el neurodesarrollo. El crecimiento a corto plazo es lento en los niños alimentados con leche humana de donante, pero no tenemos suficientes datos para evaluar los efectos en la evolución a largo plazo (65).

Los beneficios potenciales de la transición a alimentación enteral completa de forma precoz incluyen: la reducción del riesgo de infección nosocomial, de las complicaciones tromboembólicas y de la hepatopatía asociada a nutrición parenteral (67). La alimentación enteral progresiva acelerada puede incluso mejorar la ganancia de peso durante la hospitalización.

La lactancia materna es la primera opción para todos los niños, incluidos los prematuros, en quienes sus beneficios emocionales, anti-infecciosos, del

neurodesarrollo y económicos adquieren especial relevancia. No obstante, puede ser inadecuada como única fuente de nutrientes en algunos de ellos.

La “leche materna del pretérmino” en las primeras 4 semanas posnatales es más densa en nutrientes y está más cerca de aportar los requerimientos nutricionales de las primeras semanas que la “leche materna madura”.

Los beneficios a largo plazo de la leche materna sobre las cifras de tensión arterial, hiperlipemia y niveles de proinsulina en suero referidos para los RN a término, son igualmente aplicables para los RN prematuros (65).

La progresión del RN prematuro hacia el ideal de alimentarse completamente a través del pecho de su propia madre pasa por una serie de pasos antes de que sea capaz de buscar, encontrar y agarrar correctamente el pezón y coordinar la succión con la deglución. Durante esta progresión se deben utilizar diferentes formas de nutrición enteral y oral.

La succión no nutritiva, a través de chupetes o tetinas durante la nutrición por sonda y en los momentos de vigilia, es recomendable ya que parece que ayuda a madurar la succión y la deglución y hay evidencia que disminuye la estancia hospitalaria (68).

Los prematuros alimentados en forma intermitente por bolo alcanzan la nutrición enteral completa antes que los alimentados de forma continua, aunque sin diferencia en los días totales de ingreso ni en el crecimiento somático u otras complicaciones intestinales. Se recomienda realizar en cuanto sea posible aumentos de 20 – 30 ml/kg/día de leche, mejor que lentos avances de 10 ml/kg/día (69). Si no hay circunstancias clínicas que lo contraindiquen y toleran estos aumentos progresivos, se puede conseguir nutrición enteral completa en la segunda semana de vida (entre el 8º – 10º día).

Los cuidados centrados en el desarrollo con la participación de la familia y la práctica del método canguro, son medidas que mejoran el desarrollo general y afectivo del niño, favorecen la lactancia materna exclusiva, disminuyen las infecciones, mejoran la ganancia de peso y acortan el tiempo de hospitalización (65).

FORTIFICACIÓN DE LA LECHE HUMANA

Alimentar a los RN prematuros de < 1.500 gramos al nacer con leche de su propia madre no suplementada resulta en una ganancia de peso y longitud más lenta comparado con la fórmula.

La cantidad de proteínas y energía de la leche de madre o la leche de donante, no es adecuada para proporcionar al RNMBP sustratos suficientes para su crecimiento y desarrollo.

Aunque la leche pretérmino puede tener alto contenido en proteínas durante las primeras semanas de lactancia, este contenido disminuye en unas pocas semanas hasta llegar al contenido de proteínas propio de la leche a término, 1,2 g/100ml.

El contenido de proteínas en la leche de donante es menos variable pero más bajo (0,8 – 0,9 g/dl) que en la leche de madre.

Existe evidencia que en RN prematuros < 32 semanas gestacionales la fortificación de la leche materna aumenta la ganancia de peso a corto plazo, el crecimiento lineal, el crecimiento del PC y la mineralización ósea (65).

La fortificación de la leche humana es necesaria para que ésta pueda aportar las proteínas, energía, minerales, y vitaminas necesarias a estos RN (70). Desafortunadamente, la cantidad de proteína que contienen los fortificantes es insuficiente para cubrir las necesidades del RN prematuro, excepto cuando la concentración de proteína en la leche de madre es alta (durante las 2 primeras semanas de lactancia). Como el contenido de proteínas en la leche humana desciende a medida que avanza la lactancia, el aporte de proteínas con la leche humana fortificada progresivamente va siendo más inadecuado. Y los niños prematuros crecen peor con leche humana fortificada que con fórmula de prematuro.

La duda es si estamos fortificando lo suficiente o de la forma adecuada.

Parece razonable iniciar la fortificación cuando se ha alcanzado un aporte enteral de 80 - 100 ml/kg/día, y seguir las recomendaciones de aporte nutricional y proteico de 110 - 140 Kcal/kg/día y 3,5 - 4,5 g/kg/día para la alimentación enteral completa.

La “*fortificación estándar*” de la leche humana supone la suplementación de 1 g de proteína por cada 100 ml de leche.

Dada la variabilidad intra- e interindividual de la composición de la leche humana, la “*fortificación estándar*” actual puede resultar en déficits en macro y micronutrientes, que en determinados prematuros pueden suponer un déficit de crecimiento a corto plazo (71).

En definitiva, los RN prematuros alimentados con leche humana fortificada según el método estándar crecen más lentamente que los alimentados con fórmula de prematuro.

Recientemente se ha demostrado que el bajo aporte proteico es el principal factor responsable de este fallo de crecimiento. La principal razón de la infranutrición proteica a pesar de la fortificación es que la fortificación estándar se basa en suposiciones predeterminadas sobre la composición de la leche humana. Sin embargo, como he comentado antes, la concentración de proteínas de la leche humana pretérmino es variable y desciende con la duración de la lactancia. Así mismo, la concentración de proteínas en la leche de donante, la cual proviene en su mayor parte de madres de RN a término, es con toda probabilidad más baja. Por lo tanto, la mayoría de RN pretérmino alimentados con leche humana durante el período de fortificación es probable que reciban un aporte inadecuadamente bajo de proteínas.

Se han desarrollado nuevas estrategias de fortificación para tratar de evitar el problema de la infranutrición proteica. La “*fortificación individualizada*” es un nuevo concepto de fortificación recomendado actualmente para optimizar la fortificación de la leche humana (72). Existen 2 modelos de fortificación individualizada, la *fortificación dirigida*, y la *fortificación ajustable*.

La fortificación dirigida: es una fortificación personalizada e individualizada, y se basa en el análisis a tiempo real de los macronutrientes de la leche humana recibida y administración de proteínas de acuerdo con el análisis efectuado.

La fortificación ajustable: se centra en la respuesta metabólica del RN prematuro a la ingesta enteral de proteínas, valorada a través de la urea plasmática. Este último método es efectivo y práctico y es el más recomendado en la práctica clínica.

A modo de resumen, sabemos que la leche humana tiene múltiples ventajas comparada con la leche de fórmula en la alimentación del RNMBP. Favorece la tolerancia digestiva, disminuye la incidencia de infecciones, de NEC, la estancia hospitalaria y mejora el neurodesarrollo. No obstante, el aporte energético y los nutrientes esenciales de la leche humana no son suficientes para las necesidades de los RNMBP, y los RN prematuros alimentados con leche humana aparentemente tienen una tasa de crecimiento más lenta que la de los niños alimentados con fórmula. La fortificación de la leche humana aporta energía, proteínas y minerales, se asocia con una mayor ganancia ponderal y mejora de la longitud y el PC. Sin embargo, el óptimo suplemento de energía y nutrientes en este grupo poblacional tan vulnerable no está bien establecido. Todavía deben dedicarse esfuerzos en el campo de la investigación para encontrar la composición óptima de los fortificantes de la leche humana (73).



Figura 2. Recién nacido prematuro con su madre en la UCIN.

4.1.3.2. NUTRICIÓN PARENTERAL DEL RNMBP

Un RN prematuro no puede sobrevivir más allá de 4 días en ausencia de sustratos exógenos. El nacimiento prematuro debe considerarse una urgencia nutricional, y la nutrición parenteral debe iniciarse rápido después del nacimiento en las 2 primeras horas de vida.

El objetivo de la nutrición parenteral en el RN prematuro es suministrar las demandas nutricionales específicas, manteniendo un balance de energía positivo que permita un crecimiento y desarrollo adecuados, en un momento en el que el tracto digestivo todavía es inmaduro.

Actualmente existen diferencias importantes entre las Unidades Neonatales respecto al momento de inicio de la nutrición parenteral y la cantidad administrada. Incluso dentro de la misma UCIN existen diferencias entre los neonatólogos respecto al “*timing*” y la cantidad de nutrientes administrados bajo un mismo protocolo nutricional.

Actualmente se sabe que la administración precoz de aminoácidos es segura y favorece un estado anabólico en el RN prematuro (74).

Entre los efectos beneficiosos del aporte proteico se encuentran: la prevención del catabolismo, la promoción del anabolismo y el aumento en la secreción de IgF. Efectos todos ellos favorecedores del crecimiento.

Los aminoácidos estimulan la secreción de insulina endógena y disminuyen los niveles de glucagón, previniendo la hiperglucemia. Y son esenciales para mantener la masa corporal magra.

Actualmente en el RN pretérmino se tiende a comenzar con aportes proteicos de 2,5 – 3 g/kg/día incluso desde el primer día, siendo necesarios aportes de hasta 4 g/kg/día para favorecer la retención proteica (69).

La glucosa es el principal sustrato energético para el funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso central. La tasa máxima de metabolización es de aproximadamente 12 mg/kg/min, aportes mayores van a favorecer la formación de tejido adiposo.

La glucosa es en gran parte responsable de la osmolaridad de la solución parenteral. Su concentración en la solución por vía periférica no debe sobrepasar el 10% – 12%; sin embargo, por vía central se puede incrementar en función del aporte de líquido. El ritmo de infusión (mg/kg/min) debe ser progresivo y dependiente de la edad, con el fin de evitar la hiperglucemia y la diuresis osmótica. En pacientes críticos el ritmo de infusión de glucosa puede tener que limitarse a 5 mg/kg/min. En la práctica, 6 g/kg/día de glucosa endovenosa inicial suele ser bien tolerada (4 – 5 mg/kg/min), y se puede aumentar progresivamente en 2 g/kg/día a 8, 10, 12 y hasta un máximo de 16 – 18 g/kg/día (10 -12 mg/kg/min) (69).

Los lípidos tienen una alta densidad energética (9 kcal/g) comparado con la glucosa (4 Kcal/g), y ayudan a aumentar el aporte energético evitando la sobrecarga hídrica. Sin embargo, los datos sobre eficacia y seguridad de la administración precoz de lípidos son contradictorios. La administración precoz de lípidos se ha relacionado con DBP, mientras que en otros estudios esto no se ha demostrado e incluso se han encontrado beneficios. También se ha relacionado la administración precoz de lípidos con hiperbilirrubinemia (los ácidos grasos compiten con la bilirrubina para su unión con la albumina). No obstante, estudios recientes han demostrado que la administración precoz de lípidos es segura y bien tolerada (74).

Las emulsiones de lípidos pueden comenzarse el primer día de vida, inicialmente con 0,5 – 1 g/kg/día, e incrementando en 1 g/kg/día hasta los 3 g/kg/día, realizándose en infusión separada de la nutrición parenteral (69).

Se recomienda el uso de emulsiones al 20% por producir menor elevación de lípidos plasmáticos y tener una relación triglicéridos/fosfolípidos más adecuada.

Durante la administración endovenosa de nutrientes suelen hacerse controles serios rutinarios de determinados parámetros serológicos, para monitorizar la tolerancia a la nutrición parenteral, y para prevenir el desarrollo de alteraciones metabólicas.

Los parámetros habitualmente controlados son: urea, y eventualmente amonio (en relación a la tolerancia a los aminoácidos), colesterol, triglicéridos, bilirrubina (en relación a la tolerancia de los lípidos), glucemia (en relación a la tolerancia a los hidratos de carbono), electrolitos y equilibrio ácido-base.

Sin embargo, ninguno de estos parámetros es específico, ya que se ven afectados por los estados fisiológicos y patológicos no nutricionales. Además, no se conocen cuáles son los valores de seguridad para cada molécula en el RN prematuro.

La hiperamoniemia y acidosis como complicaciones del inicio de la nutrición parenteral están relacionadas con una subóptima composición de la nutrición parenteral, no con la intolerancia a los aminoácidos o a los lípidos.

Maas y cols, en un artículo recientemente publicado (56), efectúan unas observaciones en referencia a la nutrición del RNMBP que resumen algunos de los aspectos más importantes de este tema:

- Recuperar el ritmo de crecimiento para el peso y el PC antes de la edad de término, simulando el crecimiento fetal, es factible en la mayoría de RNMBP, aunque no tenemos evidencia de cómo afecta este resultado a la salud metabólica y al desarrollo neurológico a largo plazo.
- El inicio de la nutrición parenteral inmediatamente después del nacimiento y la nutrición enteral precoz parecen fundamentales.
- Sin embargo, sigue resultando difícil reducir la caída inicial del peso y del PC y mejorar la composición corporal y el crecimiento lineal.
- La fortificación individualizada de la leche humana puede mejorar más rápidamente el crecimiento posnatal.
- Los beneficios a largo plazo de una mayor nutrición y la transición temprana a la alimentación enteral, todavía no se han demostrado de forma adecuada, sobre todo en lo que respecta al desarrollo neurológico. Deben efectuarse ensayos clínicos aleatorizados.

4.2. LA LACTANCIA MATERNA EN LA ALIMENTACIÓN DEL RNMBP

La alimentación con leche materna durante la estancia en la Unidad Neonatal reduce el riesgo de morbilidad a corto y largo plazo en los bebés prematuros, disminuyendo: la intolerancia digestiva a la alimentación, las infecciones nosocomiales, la NEC, la DBP, la ROP, el retraso cognitivo y la rehospitalización tras el alta.

Los mecanismos por los que la lactancia materna proporciona esta protección son variados (75,76) e incluyen componentes específicos de la leche, como la cantidad y calidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y proteínas digeribles y el extraordinario número de polisacáridos.

Los potentes beneficios de la leche humana son tales que todos los RN prematuros deberían recibir leche humana. La leche de la propia madre, fresca o congelada, debe ser la dieta principal, y debe ser fortificada para los bebés que pesan menos de 1.500 g (77). Si la leche de la propia madre no está disponible a pesar de un significativo apoyo a la lactancia, se debe de utilizar leche donada pasteurizada (78,79).

Por el contrario, la alimentación con fórmula es la causa más frecuente de inmunodeficiencia adquirida en la infancia y se asocia con un alto riesgo de infecciones de la vía respiratoria, enfermedades gastrointestinales, así como a un riesgo más alto de muerte súbita (80–82).

También existe evidencia de que la alimentación con fórmula se asocia a peor neurodesarrollo y peor resultado cognitivo a largo plazo (83,84). Y las madres que alimentan a su bebé con fórmula en vez de alimentarlo al pecho tienen más riesgo de desarrollar cáncer de ovario y de mama (80).

La OMS recomienda que los bebés se alimenten exclusivamente con leche materna los primeros 6 meses de la vida, y continuar junto a alimentación complementaria hasta al menos los 2 años (85).

La leche materna ha evolucionado a través de los años de evolución del ser humano. Sus factores protectores se han ido adaptando al clima, al ambiente y a la flora intestinal del ser humano. La sincronización de los beneficios biológicos que otorga la leche de la propia madre coincide en el tiempo con el desarrollo del propio sistema inmune del lactante. Para todas las especies, la leche cambia cualitativa y cuantitativamente a lo largo del período de la lactancia, toma tras toma, día tras día, mes a mes, año tras año. El retraso en el desarrollo del sistema inmune del niño se compensa con lo que le proporciona la leche.

La leche humana de mujeres que dan a luz prematuramente tiene más proteína y niveles más altos de muchas moléculas bioactivas en comparación con la leche de las mujeres que dan a luz a término. La leche humana proporciona la nutrición óptima a los RN a término. La leche humana está también recomendada para los RN prematuros, pero por sí sola no proporciona una nutrición óptima en estos bebés. El crecimiento y el desarrollo neurológico de los RNMBP se alcanzan adecuadamente con la leche humana fortificada.

La leche de la propia madre fortificada mejora el crecimiento y el neurodesarrollo, disminuye el riesgo de NEC y sepsis de aparición tardía y, por lo tanto, debe ser la principal dieta de los niños prematuros.

La leche de donante es un valioso recurso para los RN prematuros cuyas madres son incapaces de proporcionar una cantidad adecuada de leche; pero presenta importantes desafíos, incluyendo la necesidad de pasteurización, las deficiencias nutricionales y bioquímicas y un suministro limitado.

Los bebés prematuros son una población muy heterogénea, con requerimientos nutricionales diversos y etapas de inmunocompetencia diferentes. Un RN de 2,5 kg de peso al nacimiento y 34 semanas gestacionales difiere de otro de 500 gramos al nacer y 24 semanas de edad gestacional, esencialmente por las capacidades de su sistema gastrointestinal y su sistema inmunológico. El conocimiento actual sobre la nutrición y la capacidad inmunitaria de los bebés prematuros tiene muchas lagunas. Los estudios realizados en bebés prematuros de mayor edad gestacional pueden no ser aplicables a los RN con peso extremadamente bajo al nacer (< 1.000 g).

4.2.1. LÍQUIDO AMNIÓTICO, LECHE HUMANA PREMATURA Y LECHE HUMANA A TÉRMINO

Para explorar el papel de la leche humana en el cuidado de los bebés prematuros, es apropiado comenzar con una comparación del líquido amniótico (la bebida óptima para el feto) con la leche de las madres con parto prematuro y la leche de las madres con parto a término.

El líquido amniótico contiene aminoácidos, proteínas, vitaminas, minerales, hormonas y factores de crecimiento. A pesar de que la concentración de estos nutrientes en el líquido amniótico es mucho menor que en la leche humana, la gran cantidad de líquido amniótico que deglute el feto in útero (más de 1 litro al día al final de la gestación, mucho más de lo que el bebé consume de leche humana después del nacimiento) tiene un gran impacto en el crecimiento del feto y la maduración del intestino fetal. Estudios en animales y algunas observaciones en humanos, sugieren que el líquido amniótico deglutido es responsable del 15% del crecimiento fetal (86).

La leche de madres que han tenido un parto prematuro difiere de la de las madres que han dado a luz a término. La leche pretérmino inicialmente contiene mayores cantidades de proteínas, grasas, aminoácidos libres y sodio, pero en las semanas siguientes al parto los niveles de estos nutrientes descienden. El contenido en minerales de la leche pretérmino es similar al de la leche a término, con las siguientes excepciones: el contenido en calcio es significativamente menor en la leche prematura que en la de término, y no parece aumentar con el paso del tiempo después del parto; mientras que el cobre y el zinc son tanto o más altos en la leche pretérmino que en la leche a término y descienden a medida que avanza la lactancia.

La lactosa es el principal carbohidrato en la leche humana. Este disacárido es una importante fuente de energía, es relativamente escaso en el calostro, y aumenta con el tiempo con el tiempo de lactancia, con incrementos más importantes en la leche pretérmino.

Los oligosacáridos complejos son los segundos carbohidratos más abundantes en la leche humana. Estos oligosacáridos parecen tener tres funciones importantes: función prebiótica (estimulan bacterias comensales que consumen oligosacáridos complejos), señuelo (su similitud estructural con los glicanos en los enterocitos les permite unirse competitivamente a los patógenos) y provisión de fucosa y ácido siálico (importantes en la defensa del huésped y el desarrollo neurológico respectivamente).

Las moléculas bioactivas en la leche humana son componentes importantes del sistema inmune innato. Las diferencias en las citoquinas, factores de crecimiento, y lactoferrina entre la leche prematura y la leche a término son más importantes en el calostro y la leche temprana, y en su mayoría desaparecen a las 4 semanas posparto.

La leptina es producida por las glándulas mamarias, secretada en la leche humana, y puede ser importante en el crecimiento posnatal. La leptina de la leche humana no parece ser diferente en la leche pretérmino y en la leche a término.

4.2.2. BENEFICIOS DE LA LECHE HUMANA PARA LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

La más reciente declaración de política sobre lactancia materna de la Academia Americana de Pediatría (87) representa un cambio significativo respecto a las declaraciones anteriores en cuanto a que recomienda que todos los RN prematuros deben alimentarse con leche humana, de la propia madre y/o leche donada pasteurizada cuando la de la madre no está disponible o no es suficiente.

La recomendación actual se basa en una serie de beneficios que la leche humana proporciona a esta población altamente vulnerable, incluyendo disminución de las tasas de sepsis tardía (88), NEC (89,90), ROP (91,92), un menor número de reingresos en el primer año de vida y mejora en los resultados del desarrollo neurológico (93–95).

Además, los bebés prematuros que reciben leche humana tienen menores tasas de síndrome metabólico, presión arterial más baja (96), menores niveles de lipoproteína de baja densidad (97) y menos resistencia a la insulina y la leptina

cuando alcanzan la adolescencia (98), en comparación con los bebés prematuros que reciben fórmula.

Entre estos beneficios de la alimentación con leche humana, tal vez el más convincente es la disminución en la NEC, dada la alta prevalencia de esta patología (5% - 10% de todos los RN con peso al nacer < 1.500 g), su alta letalidad y morbilidad a largo plazo debido a complicaciones como: estenosis intestinales, colestasis, síndrome de intestino corto y el pobre crecimiento y desarrollo neurológico.

Además, parece que para algunos de estos resultados hay un efecto dosis dependiente de la alimentación con leche humana. Por ejemplo, una dosis de leche de la propia madre > 50 ml/kg/día disminuye el riesgo de aparición de sepsis tardía y NEC en comparación con dosis < 50 ml/kg/día (90,99) y por cada 10 ml/kg/día en aumento de leche materna en la dieta hay una reducción del 5% en la tasa de reingreso hospitalario (95).

El mecanismo por el que la leche materna protege al bebé prematuro contra la NEC probablemente es multifactorial. La IgA secretora, lactoferrina, lisozima, la lipasa estimulada por sales biliares, los factores de crecimiento y los oligosacáridos complejos de la leche humana, proporcionan beneficios de protección que podrían contribuir a la reducción de la NEC. En un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico, el tratamiento con lactoferrina bovina disminuyó la sepsis de inicio tardío pero no la NEC en los bebés prematuros (100).

Se cree que la colonización microbiana juega un papel importante en el riesgo de NEC (101). La lactancia materna es uno de los muchos factores que influyen en la microbiota intestinal en el RN a término. Algunos estudios sugieren que la dieta puede tener menor efecto sobre la composición de la microbiota intestinal en el RN prematuro, en el que intervienen otros factores como podría ser la administración de antibióticos (102).

Las nuevas herramientas bioinformáticas, que permiten correlacionar la extensa gama de metabolitos fecales y la microbiota fecal, ofrecen una gran promesa en la comprensión de los factores que influyen en la microbiota del bebé prematuro. Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que los metabolitos que difieren entre

los lactantes alimentados con leche humana y los alimentados con fórmula, que están más estrechamente relacionados con la composición de la microbiota, incluyen los azúcares y los ácidos grasos (103).

Se han estudiado otros posibles beneficios de la leche materna para los bebés prematuros con resultados ambivalentes. No existen resultados consistentes sobre la leche materna en los bebés prematuros en relación con la tolerancia alimentaria (88), el tiempo para conseguir la alimentación enteral completa (93), o con los resultados de alergia / atopia (104).

Los estudios sobre los beneficios de la leche materna en los bebés prematuros se han efectuado, hasta la fecha, predominantemente con leche de la propia madre versus leche de fórmula. No está claro si la leche de donante pasteurizada (que generalmente proviene de mujeres que han dado a luz a término) ofrece una protección similar a la de la propia madre. En los bebés prematuros que recibieron sólo leche de la propia madre o leche de donante pasteurizada (sin nada de fórmula), las cantidades crecientes de leche de la propia madre correlacionan con una mejor ganancia de peso y menos NEC (105).

Debemos tener en cuenta al valorar la información, que muchos de los estudios anteriores al 1990 no utilizaron fórmula de prematuro ni fortificantes de la leche materna en el diseño del estudio de las comparaciones nutricionales (79).

4.2.3. RETOS DE LA ALIMENTACIÓN DE LOS BEBÉS PREMATUROS CON LECHE MATERNA

Alimentar con leche materna a los bebés muy prematuros presenta una serie de retos. Para maximizar la producción de la leche, las madres deben iniciar la extracción frecuente poco después del parto. Las madres cuyos bebés están en la UCIN deben ser animadas a comenzar la estimulación dentro de las 6-12 horas después del parto y entre 8 y 12 veces al día, asegurando el vaciado completo de ambas mamas cada vez. Estas intervenciones aumentan significativamente la probabilidad de que un bebé prematuro pueda recibir leche de su propia madre (106).

Tal vez la mayor preocupación de la lactancia materna en los bebés prematuros es el crecimiento. Los bebés a término experimentan un rápido crecimiento durante el tercer trimestre del embarazo al recibir la nutrición a través de la placenta y la ingesta del líquido amniótico, sin necesidad de consumir calorías para mantener la termorregulación o el intercambio de gases. Los bebés prematuros pierden todo o una gran parte del tercer trimestre de la gestación, y por tanto, tienen mayores necesidades nutricionales por kilogramo de peso que los RN a término. La leche humana diseñada para nutrir al RN a término, que puede tolerar volúmenes grandes de fluido, debe evolucionar para nutrir al RN prematuro, que tolera volúmenes de leche más pequeños.

Por estas razones, generalmente la leche humana se fortifica para los RNMBP. Los polvos fortificantes de leche humana se desarrollan a partir de leche bovina y se complementan con nutrientes clave, con especial énfasis en proteínas, calcio, fósforo y vitamina D. La fortificación de la leche materna mejora el crecimiento en peso, longitud y perímetro craneal del RN (107). Sin embargo, las mejoras en la mineralización ósea y los resultados del desarrollo neurológico no están claras.

Estudios recientes sugieren que el aumento de la ingesta de proteínas es beneficiosa para los bebés prematuros (79,108). Hay una gran variación en el contenido en proteínas y energía de la leche humana entre las diferentes madres y en una misma madre dependiendo de la toma del día y entre el principio y el final de la toma (109).

El contenido de proteínas disminuye con el tiempo de la lactancia y es probable que sea mucho menor en la leche humana donada que en la leche de las madres con parto prematuro. Las prácticas nutricionales en la UCIN a menudo se basan en la suposición claramente engañosa de que la leche humana tiene aproximadamente 0,67 kcal/ml con contenido de proteína estable. Esto comporta que los RN prematuros alimentados con leche humana fortificada a menudo reciban menos proteína de la que necesitan (110).

Estas observaciones han condicionado ensayos clínicos de fortificación individualizada, es decir, el ajuste de proteínas añadido se basa en mediciones reales de muestras de la leche administrada o en parámetros metabólicos

indicativos de la acreción de proteínas en el RN, como el nitrógeno ureico en sangre. Ambos métodos han conducido a un aumento de la ingesta de proteínas y la mejora del crecimiento (111).

El uso de fortificantes comerciales de la leche humana no está exento de complicaciones, como se ha demostrado por la observación de un marcado aumento en la acidosis metabólica asociada con la introducción de un nuevo fortificante (112).

La fortificación de la leche humana también se ha asociado con un aumento de los marcadores de estrés oxidativo en comparación con la leche humana sin fortificar y con la leche de prematuro (113).

Además, la contaminación bacteriana de los fortificantes en polvo y la sepsis es una asociación bien documentada, sobre todo por el *Enterobacter sakazakii*, con altas tasas de mortalidad (114,115). Esta asociación de los fortificantes en polvo con la sepsis ha llevado a desarrollar nuevos fortificantes de leche humana líquidos. Por desgracia, uno de los inconvenientes más importantes de estos fortificantes líquidos es el desplazamiento del volumen de leche de la propia madre que el bebé acaba recibiendo.

La leche materna no es un producto predecible y, a diferencia de otros alimentos y productos farmacéuticos, no podemos asegurar su calidad de forma fácil.

Muchos de los procesos que intervienen en el manejo de la lactancia materna afectan el aporte nutricional que recibe el bebé. Estos procesos incluyen la posición, refrigeración, congelación – descongelación. Además, la alimentación continua por sonda reduce la entrega de grasa en comparación con la alimentación intermitente debido a las pérdidas en las tubuladuras (116,117).

La fortificación de la leche materna permite suministrar una nutrición adecuada sin evidencia clara de riesgo. El déficit de nutrientes de la leche humana puede corregirse parcialmente añadiendo un fortificador. Se ha demostrado que fortificar la leche materna mejora el crecimiento a corto plazo, pero no hay evidencia de ningún efecto a largo plazo (107).

Sin embargo, una de las paradojas de la alimentación con leche materna no fortificada es que se asocia con mejores resultados que la alimentación con fórmula en todas las áreas, incluyendo el desarrollo neurológico, a pesar de que el crecimiento es más pobre, lo cual evidencia las propiedades bioactivas de la leche materna (118).

4.2.4. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA TASA DE LACTANCIA MATERNA EN LOS BEBÉS PREMATUROS

La lactancia materna aporta beneficios para la madre y el niño en países en desarrollo y países industrializados. La Asociación Española de Pediatría, Academia Americana de Pediatría, OMS/ UNICEF, y muchos otros organismos nacionales e internacionales de salud, reafirman tras la evidencia científica acumulada, la recomendación de lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses seguido de lactancia materna como base de la alimentación pero acompañada de alimentos complementarios hasta el primer año de vida o más de acuerdo a los deseos de la madre y del niño (85,87,119).

Es difícil estar preparado para sobrellevar el nacimiento de un hijo prematuro. Las mujeres dudan de su capacidad para producir leche, de la capacidad del bebé para tomarla e incluso de los beneficios que para su hijo y para ella puede ofrecer la lactancia materna. Para que las madres se sientan preparadas es imprescindible que reciban una información precoz y clara sobre estas dudas. La información prenatal sobre los beneficios de la lactancia materna y aspectos prácticos sobre extracción de la leche se asocia a mayor duración de la lactancia en partos prematuros. Esta información prenatal debe continuar durante el parto y posparto para apoyar a las madres y facilitar su lactancia. La información escrita o visual (folletos o vídeos) facilita mucho el aprendizaje y unifica los mensajes de los profesionales.

El cuidado en lo que respecta al apoyo a la lactancia materna durante cada fase de la atención sanitaria debe ser coherente: atención prenatal ante el nacimiento de un bebé que va a necesitar cuidados médicos, el inicio de la lactancia con el ingreso agudo/ crítico del bebé, fase de mantenimiento o estabilidad tanto de la lactancia (LM exclusiva idealmente) como del niño, el alta hospitalaria y un seguimiento o

atención continuada con métodos de alimentación y políticas nutricionales que apoyen la lactancia materna.

En el año 2009 el “Health Technology Assessment Programme” publicó una revisión sistemática y análisis económico sobre los métodos de promoción de la lactancia materna en las Unidades Neonatales. La evidencia clínica demuestra que el cuidado canguro, el contacto piel con piel, el apoyo a las madres, la extracción simultánea de leche (doble bomba), el entrenamiento multidisciplinario del personal y la consecución de la acreditación como maternidad amiga de los niños, son métodos efectivos para impulsar la lactancia materna en una Unidad Neonatal (120).

MÉTODO MADRE CANGURO

Para facilitar la extracción y producción de leche, las madres necesitan el contacto físico con sus hijos. El método de cuidado madre canguro, consistente en el contacto piel con piel del bebé con su madre, se establece en base al calor y la leche materna. Los estudios realizados demuestran que este método madre canguro incrementa el volumen de leche y el inicio de la lactancia materna, al igual que su exclusividad y duración (Figura 3).

El método madre canguro facilita el bienestar de la diada madre - hijo y facilita las eyecciones de leche por producir picos frecuentes de oxitocina. En los estudios se muestra cómo los niveles de ansiedad y de estrés de las madres que hicieron método madre canguro con sus hijos son menores. Las madres que realizan método madre canguro se sienten más competentes y tienen más confianza en su capacidad como cuidadoras y tienen una duración de lactancia mayor. El método madre canguro prolonga la lactancia hasta 3 meses e incrementa la frecuencia de niños que están con lactancia materna exclusiva al alta (121).

El método madre canguro debería iniciarse tan pronto exista una mínima estabilización del bebé. Está siendo utilizado no sólo para mejorar la lactancia materna, sino para estabilizar desde el punto de vista metabólico y hemodinámico al RN, al igual que para mejorar su desarrollo neurológico.

Evolución durante el ingreso de RNMBP alimentados al inicio exclusivamente con leche humana.

Los profesionales deben recibir la formación adecuada para llevar a cabo estas estrategias. Los programas de educación para que los profesionales desarrollen habilidades, llevan a un incremento de la lactancia materna en la Unidad Neonatal.



Figura 3. Método madre canguro.

OPTIMIZACIÓN DE LA EXTRACCIÓN DE LECHE MATERNA

La extracción precoz (primeros 30 minutos posparto o al menos en < 6 horas), frecuente y efectiva es crucial en la fase inicial. Hay una relación positiva entre el volumen de leche, la frecuencia y la duración del uso del extractor. Las madres que se extraen leche más de 6 veces al día tienen una adecuada producción de leche, y alcanzan los 750 ml/día alrededor del final de la segunda semana, lo que motiva mucho a las madres a continuar con una extracción regular diaria (Figura 4). Así mismo, la extracción durante o inmediatamente después del cuidado canguro se asocia con mayor volumen de leche extraída (122).

La estimulación con doble bomba en las dos primeras semanas es más efectiva que la secuencial (mayor eyección de leche, mayor extracción de volumen con mayor contenido calórico). Si se añade masaje de la mama durante la extracción, la producción se incrementa.

Los padres deben ser instruidos en el etiquetado (Figura 5), almacenamiento y transporte de leche para que la leche extraída en casa llegue congelada a la UCIN. El etiquetado con código de colores del calostro para asegurar su uso temprano / inmediato es de gran ayuda. Estudios recientes demuestran que la leche humana descongelada es estable en un refrigerador a 4 °C durante 96 horas, y no necesita ser desechada después de 24 o 72 horas como se hacía anteriormente (123) (Figura 6).

Las diferencias en el contenido de nutrientes entre la leche del inicio o del final de la toma están bien establecidas. La leche del final de la toma de mujeres con parto prematuro tiene un contenido más alto en proteínas, ácidos grasos, energía y vitaminas liposolubles que la leche inicial.

La práctica de descartar la leche inicial y alimentar a los bebés prematuros predominantemente con leche final se ha demostrado que aumenta la ganancia de peso. La leche final tiene una viscosidad más alta y puede ser más difícil de obtener con un extractor eléctrico. La combinación de la extracción manual y el extractor eléctrico se ha demostrado que aumenta la producción de leche y el contenido de grasa de la leche extraída (124).

Evolución durante el ingreso de RNMBP alimentados al inicio exclusivamente con leche humana.



Figura 4. Extracción eléctrica de leche (doble bomba).



Figura 5. Madre etiquetando leche en la UCIN.



Figura 6. Leche materna en la nevera de la UCIN.

LA IMPORTANCIA DEL CALOSTRO

La leche de madre interfiere con la adhesión de bacterias en la cavidad bucal, hecho que se relaciona con la flora gastrointestinal y respiratoria. La cavidad bucal se considera la primera línea de defensa frente a la entrada de patógenos, que en el caso del neonato ingresado son casi siempre virulentos. Estudios en animales y humanos apoyan el concepto de que pequeñas cantidades de calostro (0,2 - 0,5 cc) administrado en la boca (mucosa yugal) interactúan con el sistema linfático orofaríngeo e intestinal, proporcionando protección contra la infección (125). Estas pequeñas cantidades deberían ser administradas independientemente del estado clínico del bebé (Figura 7). El calostro no es simplemente una alimentación, sino una terapia inmune potencial y un complemento de la alimentación trófica.



Figura 7. Administración de pequeñas cantidades de calostro.

El calostro, la primera leche producida en pequeña cantidad después del nacimiento del bebé, tiene una alta concentración de factores bioactivos, muchos de los cuales escapan de la digestión y algunos otros son absorbidos intactos. Esto puede tener efectos importantes en el desarrollo de la barrera intestinal así como en el sistema inmune (126).

FORMACIÓN DE LOS PROFESIONALES

Es imprescindible que los profesionales tengan conocimientos sobre la capacidad del bebé prematuro para amamantarse, que manejen y enseñen a las madres las técnicas de extracción de leche, tanto de forma manual (técnica muy necesaria para la extracción de calostro desde el mismo momento del nacimiento) como con sacaleches eléctrico. Deben de saber apreciar los cambios madurativos en la succión del bebé prematuro (inmaduro/transicional/maduro).

Es necesario que los profesionales enseñen a las madres el masaje y la extracción de leche para que ellas sepan y entiendan los conceptos básicos y adopten una postura de independencia, autogestión de la extracción de leche y responsabilidad materna.

Recientemente se han publicado 10 intervenciones de mejora de calidad cuya aplicación ha conseguido más disponibilidad de leche de madre en la Unidad Neonatal (127).

AMAMANTAR A UN BEBÉ PREMATURO

Habitualmente los bebés prematuros se alimentan por sonda gástrica; la suplementación con este método y no con el biberón, incrementa la tasa de lactancia materna al alta. Sin embargo, prolongar su uso se asocia a poca habilidad de succión y dificultad para mamar.

Siempre que sea posible, la sonda deberá ser colocada en la nariz para que no interfiera con la lactancia ya que, al ser un cuerpo extraño, puede provocar movimientos anómalos de la lengua. Además, la sonda orogástrica podría distorsionar la anatomía del paladar, labios, encías e incluso producir traumatismos laríngeos y estenosis subglóticas.

La postura semitumbada de la madre facilita el enganche. La extracción de algo de leche al principio de la toma, evita el reflejo de eyección, reblandece la areola, facilita el enganche y permite una adecuada transferencia de leche.

La política de lactancia materna debe permitir que el proceso de transición al pecho esté guiado exclusivamente por las competencias y la estabilidad del prematuro o niño enfermo, y no en relación con su edad postnatal y/o peso (Figura 8).

Existen muchos factores y comorbilidades además de la propia inmadurez que dificultan el que el bebé prematuro pueda mamar del pecho. Los bebés necesitan coordinar la succión, deglución y respiración. La expresión de algunas gotas de leche facilita el reflejo de búsqueda y el enganche.

Algunos prematuros muestran de forma inmadura enganche al pecho, deglución de pequeñas cantidades y salvas de succión desde las 30 semanas. Estos son pasos importantes para el establecimiento precoz de la lactancia y deberán favorecerse en los momentos de contacto piel con piel.

Los prematuros de 32 semanas son capaces de coordinar el amamantamiento por períodos cortos de tiempo, algunos lo pueden hacer antes pero no de forma segura y no se puede acelerar la maduración, sólo facilitar el aprendizaje. Por supuesto existen grandes diferencias entre los niños.

Los profesionales en la UCIN deben conocer las habilidades del bebé y de su madre para facilitar de manera individualizada el amamantamiento placentero como estímulo positivo para el desarrollo.

NEO-IHAN: ESTRATEGIA PARA LA PROTECCIÓN, PROMOCIÓN Y APOYO DE LA LACTANCIA MATERNA EN LAS UNIDADES NEONATALES

La Iniciativa Hospital Amigo del Niño (IHAN) se puso en marcha por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Estados Fondo de las Naciones para la Infancia (UNICEF) como un esfuerzo global para implementar prácticas que protejan, promuevan y apoyen la lactancia materna.

En respuesta a la sugerencia de la OMS / UNICEF (2009) de que el programa Iniciativa Hospital Amigo del Niño debe adaptarse a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, profesionales sanitarios de los países nórdicos y de Canadá han formulado la Iniciativa Hospital Amigo del Niño para neonatología (Neo-IHAN) (128).

Las pruebas estándar, criterios y herramientas de evaluación de los “Diez pasos para una lactancia exitosa” se han modificado para cumplir con las necesidades especiales de las madres y los bebés, y se han añadido tres principios básicos.

Iniciativa Hospital Amigo de los Niños. Cuidado de los recién nacidos ingresados en la Unidad Neonatal:

1. Disponer de una política escrita sobre lactancia materna y cuidados centrados en el desarrollo del niño y su familia adaptada a RN ingresados.
2. Tratar a las madres con sensibilidad, empatía y respeto hacia su maternidad. Permitir una elección informada del tipo de alimentación que quieren ofrecer a su hijo.
3. Mantener la capacitación de todos los profesionales para llevar a cabo la política sobre lactancia materna.
4. Informar a la embarazada sobre cómo iniciar la lactancia materna en caso de parto prematuro.
5. Facilitar el contacto temprano piel con piel sin restricciones salvo las que estén justificadas médicamente.
6. Ayudar a la madre a que comience la extracción de leche de forma precoz y a que se mantenga en el tiempo.
7. Iniciar precozmente la succión si la estabilidad del niño lo permite, apoyando de forma individualizada a cada madre.
8. Dar a cada bebé la leche de su madre como primera opción, y leche donada como segunda opción.
9. Fomentar la lactancia a demanda tan pronto como sea posible. En los RN prematuros durante el paso de la sonda naso-gástrica al pecho, se favorecerá que mamen a demanda según su madurez.
10. Ofrecer chupetes para reducir el dolor, el estrés y para acompañar la nutrición por sonda si no está la madre. Dar biberón cuando exista una justificación, previa información a los padres.
11. Ofrecer un ambiente propicio de apoyo a la familia.
12. Facilitar la presencia del padre sin restricciones, ya que él será el apoyo fundamental para la madre y el niño.
13. Informar en el momento del alta sobre como contactar con los grupos de apoyo a la lactancia para facilitar el que las madres que lo deseen puedan recibir su ayuda.

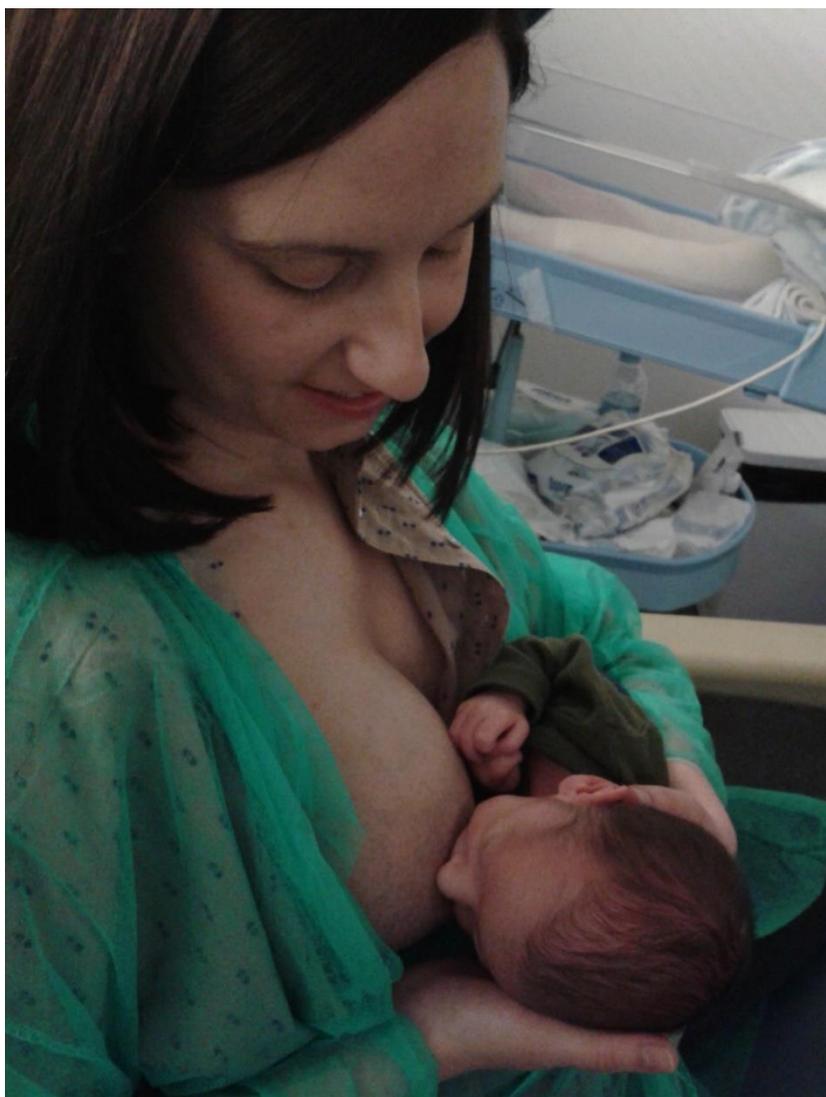


Figura 8. Bebé prematuro amamantando.

4.2.5. “DIETA HUMANA EXCLUSIVA” PARA LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

El desarrollo de un fortificante de leche humana, formulado mediante la concentración de leche de donantes pasteurizada a la que después se ha añadido vitaminas y minerales, ha creado la posibilidad de proporcionar a los RN prematuros una dieta de productos exclusivamente humanos (129).

Varias densidades calóricas de este fortificante permiten el ajuste individual basado en el crecimiento o el nitrógeno ureico en sangre. Un pequeño estudio demostró

una reducción de la incidencia de NEC moderada y grave en RN prematuros con peso al nacer < 1.250 g que reciben una dieta exclusivamente humana (78). Desafortunadamente, este estudio no tuvo la potencia adecuada para estudiar NEC como resultado, y además, el grupo de comparación recibió fórmula si la leche de la madre no fue suficiente, mientras que el grupo que recibió dieta exclusivamente humana recibieron leche humana de donante en la misma situación. Es decir, el aumento de la NEC en el grupo de comparación podría estar relacionado con el polvo de leche bovina del fortificante o con la fórmula de prematuro.

Este estudio pone de relieve la cuestión fundamental de si los componentes de la leche materna son protectores frente a la NEC o si los componentes de la leche bovina inducen la NEC. Estas dos posibilidades no se excluyen mutuamente. El coste de proporcionar un fortificante a partir de leche humana donada es significativo. Un análisis reciente de coste-beneficio sugiere que los ahorros obtenidos con la prevención de la NEC son mayores que los costes de la estrategia de una dieta exclusivamente humana. Sin embargo, este análisis se basó en supuestos generados a partir del ensayo clínico descrito anteriormente y puede sobreestimar el efecto protector de este enfoque (130).

La alimentación del RN prematuro con leche humana exclusiva es un nuevo enfoque que está demostrando ser el más beneficioso en la reducción de la morbimortalidad neonatal (131).

Si hacemos una valoración un poco más allá del ingreso en la UCIN, la alimentación del RN prematuro con leche humana exclusiva confiere la posibilidad de evitar los mayores costes sociales y educativos para los RNMBP con trastornos del neurodesarrollo que sobreviven a la sepsis y/o NEC (130,132).

Abrams confirma en sus conclusiones que las tasas de crecimiento fueron similares con la leche humana fortificada y con la leche de vaca (131). En muchos artículos recientemente se están publicando tasas de crecimiento adecuadas con leche humana fortificada. La revisión de la evidencia actual indica claramente que una dieta con leche humana exclusiva se asocia con una menor mortalidad y morbilidad en los RNMBP sin comprometer el crecimiento y debe ser considerada como la atención nutricional adecuada para estos bebés.

Se necesitan más estudios para conocer hasta qué punto el uso de dietas de leche humana exclusiva pueden reducir los costes generales de salud a través de la mejora de los resultados a corto y largo plazo de estos RNMBP. Hasta la fecha únicamente se ha explorado el impacto financiero para los primeros años de vida, por lo que los verdaderos costes de la morbilidad grave de estos niños se han subestimado.

Hay muchos estudios no publicados y resúmenes que están actualmente en proceso que probablemente fortalecerán el cambio hacia dietas con leche humana exclusiva.

Los efectos biológicos de la leche humana parecen conferir un beneficio significativo que justifica que la leche humana sea el estándar de alimentación del RN prematuro.

4.3. LA LECHE HUMANA DONADA EN LA ALIMENTACIÓN DEL RNMBP

La aparición de los bancos de leche humana en el mundo es relativamente reciente y ha ido paralela al interés creciente por la lactancia materna, como un elemento de promoción de la salud entre los neonatos enfermos y sobre todo entre los prematuros.

La alimentación enteral con fórmula artificial se ha relacionado con un aumento del riesgo de NEC en los RN de riesgo, especialmente en los prematuros de muy bajo peso, si se compara con la alimentación con leche materna (78,79,133–135).

Ya en el año 1990 Lucas demostró que la NEC era de 6 a 10 veces más frecuente en los pacientes alimentados con fórmula artificial exclusiva, comparados con los que eran alimentados exclusivamente con leche materna, y 3 veces más frecuente en los que tomaron lactancia mixta (136). Con una evidencia científica menos sólida, también se ha demostrado que la leche materna confiere protección frente a la infección nosocomial, reduciendo el número de eventos infecciosos (134).

A largo plazo se han encontrado otros beneficios, como un mejor desarrollo psicomotor (93,95) y la disminución de los factores de riesgo cardiovascular (96,97).

Se han descrito unos periodos en los que la exposición a la leche es especialmente crítica (76). El primero es el inicio de la alimentación, cuando cumple sus funciones el calostro.

La restricción del uso precoz de las fórmulas artificiales es importante en esta población de RNMBP. Se ha encontrado una relación dosis-respuesta entre la cantidad de leche materna ingerida en las primeras 4 semanas y la disminución de patologías propias de los prematuros como la intolerancia digestiva, la infección nosocomial, la enterocolitis necrosante, la retinopatía de la prematuridad y la displasia broncopulmonar (76).

Hay pruebas suficientes que demuestran que la alimentación con leche materna, comparada con la leche de fórmula, posee importantes ventajas para los neonatos prematuros o de muy bajo peso al nacer. Sin embargo, no siempre hay suficiente leche disponible de la propia madre, en estos casos la leche materna donada es la mejor alternativa (85).

Todas las Unidades de Neonatología de nuestros días realizan esfuerzos para disponer de leche de la propia madre para los RN prematuros durante su etapa de estancia hospitalaria. Pese a ello, son muchas las madres que no disponen de suficiente leche para la alimentación de sus hijos o bien que precisan de algunos días para empezar la producción de la misma. Esto último supone la necesidad de retrasar el inicio de la alimentación enteral en el recién nacido prematuro, en espera de que su propia madre sea la que proporcione leche, cuando en los últimos años se ha demostrado la importancia del inicio precoz de la alimentación en estos bebés.

La leche humana donada y pasteurizada en los bancos de leche, es la alternativa que permite disponer de leche materna desde los primeros momentos de la vida del neonato prematuro, hasta el momento en que la propia madre es capaz de proporcionársela ella misma.

Cuando se ha comparado la evolución de los niños alimentados con leche materna donada o con leche de fórmula, se ha visto que la alimentación con leche donada también protege frente a la enterocolitis necrosante, o la infección en el periodo neonatal (79,133). También se han demostrado beneficios a largo plazo, entre otros, un mejor desarrollo psicomotor (137) y la disminución de factores de riesgo cardiovascular (96,97).

4.3.1. BANCOS DE LECHE HUMANA

La donación de leche ha existido durante toda la historia. A principios del siglo XX ante la dificultad creciente de encontrar mujeres adecuadas que quisieran ser nodrizas para hospitales e instituciones en las que atendían a los niños y con las mejoras en las condiciones tecnológicas de conservación de la leche, surgieron los primeros bancos de leche. El primero se abrió en 1909 en Viena y otros 2 lo siguieron en esa década: uno en Boston y otro en Alemania. Sin embargo, durante el siglo XX, debido a múltiples causas, como la inserción de la mujer en el mundo laboral, la medicalización del embarazo y el parto y, sobre todo, el desarrollo de las fórmulas artificiales, la lactancia materna pasó a un segundo plano, por lo que se consideró un avance y un signo de poder económico la lactancia artificial. Por otro lado, la epidemia de sida hizo que muchos bancos de leche cerraran sus puertas ante el miedo a la transmisión de la infección a través de la leche (138).

El concepto actual de banco de leche humana es un centro especializado, responsable de la promoción y apoyo a la lactancia materna, y de la recolección, procesamiento, control de calidad y dispensación de la leche de madre donada a cualquier niño que la precise.

En los últimos años, según se ha ido avanzando en el cuidado de los niños prematuros y enfermos, se han ido abriendo nuevos bancos de leche por todo el mundo. En los países nórdicos hay numerosos bancos de leche, la mayoría de éstos vinculados directamente a Unidades Neonatales, de tal forma que prácticamente todos los prematuros o los recién nacidos enfermos toman leche de su madre o leche materna donada. Por otro lado, tanto en Gran Bretaña como en Estados Unidos, se han creado potentes redes de bancos de leche que intentan promocionar la creación de nuevos centros y unificar criterios en la selección y el

procesamiento de la leche. Una mención aparte merece la Red Brasileña de Bancos de Leche que está constituida por 256 centros con criterios comunes y unos estándares de calidad bien establecidos. A partir de la Red Brasileña se ha constituido la Red Iberoamericana de Bancos de Leche, que incluye bancos de Argentina, Brasil, Paraguay, Venezuela, Bolivia y Uruguay, y a la que se adhirió el Banco de Leche del Hospital 12 de Octubre de Madrid desde su apertura.

4.3.1.1. BANCOS DE LECHE HUMANA EN ESPAÑA

El primer banco de leche en España fue el Banco de Leche de Palma de Mallorca (2001), que depende del Banco de Sangre y Tejidos de las Islas Baleares.

En España, existen actualmente siete bancos en activo, que se encuentran agrupados en la Asociación Española de Bancos de Leche Humana (AEBLH).

En la actualidad en nuestro país funcionan dos modelos de bancos de leche:

Los *bancos comunitarios*: están integrados en los Centros de Donación de Órganos y Tejidos. Estos bancos tienen como principal ventaja que toda la actividad se realiza en lugares donde se dispone de una infraestructura técnica y un personal altamente cualificado para la manipulación de productos biológicos.

Bancos de leche comunitarios en España: Palma de Mallorca, que entró en funcionamiento en 2001, Barcelona (2011), Zaragoza (2011) y Mérida (2012).

Los *bancos hospitalarios*: están ubicados en los hospitales, habitualmente en las Unidades de Neonatología, y su principal ventaja es que la donación y procesamiento de la leche se produce en el mismo sitio donde están los receptores, lo cual confiere accesibilidad a leche donada en cualquier momento para el paciente que lo necesite. Por otra parte, las madres que tienen a sus hijos ingresados en la Unidad Neonatal, conocen el banco y se hacen donantes. No es raro que madres, cuyos hijos recibieron leche donada en los primeros días de vida, después se hagan donantes. Estas donaciones permiten disponer de leche de tipo prematuro y calostro que no es la que habitualmente dispone un banco de leche humana, y que tiene gran valor dado los pacientes a los que va dirigida.

Bancos de leche hospitalarios en España: Hospital 12 de Octubre de Madrid funcionando desde 2007, Hospital La Fe de Valencia funcionando desde 2010, Hospital Virgen de las Nieves de Granada también funcionando desde el año 2010.

El Banco de leche del Hospital 12 de Octubre de Madrid está ubicado en el Servicio de Neonatología del hospital, pero su objetivo es abastecer a todos los RN prematuros o enfermos de la Comunidad de Madrid que precisen leche donada, independientemente del hospital en el que estén ingresados.

4.3.1.2. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE BANCOS DE LECHE HUMANA (AEBLH)

La Asociación Española de Bancos de Leche Humana (AEBLH) es una entidad no lucrativa que tiene como finalidad genérica la de fomentar todas las actividades relacionadas con la obtención, conservación, manipulación y distribución de leche humana para su administración en seres humanos. Además, promover actividades que favorezcan la lactancia materna.

4.3.1.3. FUNCIONAMIENTO DE LOS BANCOS DE LECHE HUMANA

La leche materna donada no está considerada dentro de la Ley de Trasplantes de Órganos y Tejidos (Real Decreto 1301/2006), tampoco se considera un medicamento ni un producto sanitario. No hay legislación internacional al respecto y sólo se dispone de las guías de actuación propias editadas por las distintas asociaciones de bancos de leche.

La metodología de trabajo en lo que se refiere al procesamiento de la leche en todos los bancos de nuestro país, es prácticamente la misma, siguen el modelo propuesto por la Red de Bancos de Leche de Brasil: la red que procesa mayor cantidad de leche en el mundo. En la red brasileña se introducen parámetros de calidad y seguridad comunes en la industria alimentaria que no se incluyen en otros modelos de banco; no sólo importa que la leche sea segura, sino que desde el punto de vista nutricional llegue en las mejores condiciones, sobre todo al considerar que se va a proporcionar a recién nacidos enfermos.

El funcionamiento de cualquier modelo de bancos de leche humana se basa en tres áreas de trabajo:

- La selección de donantes
- El procesamiento de la leche
- La dispensación a receptores

SELECCIÓN DE DONANTES

Uno de los objetivos de los bancos de leche humana es garantizar la seguridad de la leche materna donada. El primer paso para ello es una adecuada selección de donantes.

La selección de donantes tiene la finalidad de identificar aquellas situaciones que contraindican la donación en beneficio del receptor y de la propia donante y/o su hijo.

Se requiere para la donación: que la mujer donante esté sana, tenga hábitos de vida saludables y consienta en la realización de estudio serológico. Debe estar garantizado que el hijo propio está adecuadamente nutrido antes de proporcionar leche materna a otros niños.

Son criterios de exclusión absolutos para la donación de leche, comunes en todos los bancos de leche que funcionan en la actualidad: serología positiva para VIH 1 y 2, HTLV I y II, hepatitis B y C o sífilis, que la donante o su pareja sexual tengan prácticas de riesgo para la adquisición de la infección por VIH, el uso y consumo de drogas (incluido el hábito tabáquico), haber sido trasplantada o transfundida en los últimos 6 meses, ingesta de alcohol (limitar consumo diario a 30 - 40 cc de licor, 100 cc de vino o 200 cc de cerveza) o cafeína (limitar consumo a tres bebidas con cafeína al día).

El riesgo de transmisión de citomegalovirus (CMV) a través de la leche, del que hay evidencias, se controla a través de una adecuada pasteurización y almacenamiento en congelador, y no mediante el cribado para CMV de las potenciales donantes. Ha sido demostrado que la congelación destruye en gran parte al CMV, mientras que la pasteurización provoca su eliminación.

La transmisión del CMV sucede más frecuentemente en relación con reactivaciones en madres previamente infectadas. El bajo peso al nacer y la transmisión posnatal temprana son factores de riesgo para la infección sintomática; cerca de la mitad de los RN prematuros nacidos de madres seropositivas resultan afectados. El proceso de congelación - descongelación de la leche reduce, pero no elimina, la infectividad. Las manifestaciones clínicas son similares a la sepsis con neutropenia, trombopenia, y a veces disfunción hepática, neumonía y NEC. La infección neonatal por CMV no parece aumentar el riesgo de morbilidad a largo plazo relacionada con la prematuridad en cuanto a desarrollo neurológico o déficit de audición (139).

Una vez que la mujer ha sido aceptada como donante, el banco de leche humana le proporciona información sobre los métodos de extracción de la leche en su domicilio, conservación congelada (a - 20 °C) y posterior traslado de la leche también congelada hasta el banco, de manera que todo el procedimiento se realice con las máximas garantías de seguridad. Las donantes deben comprometerse a informar de los posibles cambios en su salud o en la de su hijo así como de la ingesta de medicación durante el período de donación.

PROCESAMIENTO DE LA LECHE

El procesamiento de la leche se inicia con la extracción, conservación y transporte. Para mantener al máximo la calidad de la leche humana extraída, se ha de cuidar la higiene en la extracción, la idoneidad de los recipientes y el manteniendo de la cadena de frío. En todas las fases del procesamiento se evita escrupulosamente la contaminación microbiana y las oscilaciones en la temperatura de conservación.

La presencia de microorganismos en la leche facilita la degradación de sus componentes básicos y conlleva la pérdida de calidad. El banco de leche humana facilita a la donante los recipientes estériles y etiquetas identificativas para rotular cada bote. Algunos bancos realizan recogida domiciliaria de la leche.

La leche materna donada se recibe en el banco de leche congelada, y debe ser sometida a controles microbiológicos así como tratamientos de higienización y conservación. Cualquier manipulación de la leche debe efectuarse de manera que se asegure la calidad biológica nutricional y la seguridad del procedimiento.

A su llegada al banco de leche humana, la leche cruda donada congelada se etiqueta, se efectúa un registro de entrada y se clasifica (leche pretérmino o leche a término y calostro, intermedia o madura). Seguidamente se almacena a - 20 °C hasta su pasteurización.

Para iniciar su procesamiento la leche se descongela y se agrupa en lotes que pueden ser de la misma donante o mezcla de varias. Este aspecto varía de unos bancos a otros. Estos lotes son analizados, desde el punto de vista nutricional y fraccionados en alícuotas de diferentes volúmenes para su posterior dispensación.

Los controles y tratamientos a los que se somete la leche donada, durante su procesamiento son:

- Análisis microbiológico y valoración nutricional prepasteurización.
- Pasteurización.
- Análisis microbiológico postpasteurización.

Se descarta, previa a su pasteurización, aquella leche con presencia de cuerpos extraños y se realiza valoración de las características organolépticas de la leche (inspección del color y aroma de la leche previo al procesamiento). Se rechaza la leche con color rojo ladrillo (sospecha de contaminación por *Serratia Marcenses*) verde (*Pseudomonas*), marrón-rojizo (sangre). Y se descarta la leche con olor a rancio (lipolisis), pescado (proteólisis), o huevos podridos (proteólisis/lipolisis).

1. Análisis microbiológico y valoración nutricional prepasteurización:

Un reto importante al administrar leche de donante es reducir al mínimo la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Por esta razón, los bancos de leche tienen estrictas normas de pasteurización y controles microbiológicos antes de la distribución de la leche. La pasteurización es altamente efectiva en disminuir el riesgo de transmisión de VIH, CMV, Hepatitis B y Hepatitis C. Los costes involucrados en el establecimiento y mantenimiento de un banco de leche son considerables, sin embargo, se ha demostrado la posibilidad de proporcionar la leche de donantes pasteurizada en los países en desarrollo (140).

Una adecuada pasteurización reducirá los niveles normales de contaminación a niveles mínimos sin riesgo para el receptor. No obstante, muestras de leche que

presenten altos niveles de contaminación microbiana a su ingreso en el banco se descartarán, ya que esta leche con alta carga microbiana inicial tendrá alterada su calidad.

Los dos métodos de utilidad reconocida para valorar la calidad y seguridad de la leche antes de la pasteurización en los bancos de leche humana son: los cultivos microbiológicos (información cuantitativa y cualitativa de las bacterias contaminantes de la leche) y la acidez titulable Dornic (información del grado de contaminación y calidad de la misma).

La leche de banco va dirigida principalmente a niños prematuros o de muy bajo peso, por este motivo los bancos de leche humana controlan los valores nutricionales de la leche que reciben. La valoración nutricional incluye la determinación de la concentración de proteínas, lípidos y carbohidratos presentes en la leche. A partir de la concentración de estos componentes es posible calcular las calorías de la leche.

Actualmente se dispone de equipos basados en la tecnología infrarroja para determinar los macronutrientes en la leche de manera rápida y sencilla (Espectroscopia de transmisión de infrarrojos).

También es posible disponer de información sobre la capacidad calórica de la leche mediante la determinación del crematocrito. El crematocrito es un método sencillo y barato para calcular el contenido lipídico y calórico de la leche materna. Es una técnica para la determinación del valor energético de la leche estableciendo el contenido en grasas de la leche humana. La crema de la leche es la porción superficial obtenida a partir de la centrifugación de la misma. Varios autores han encontrado una buena correlación entre el valor calórico de la leche y el crematocrito. Se mide, con una regla milimetrada, las columnas de crema y suero. El crematocrito se expresa como el porcentaje de crema con respecto a la longitud total de la columna. Se calcula mediante la fórmula de Lucas, el contenido graso $[(\% \text{ crema} - 0,59) / 0,146 = \text{g/l}]$ y energético $(\% \text{ crema} \times 66,8 \times 290 = \text{Kcal/l})$.

Dado que la ingesta proteica tiene una gran importancia en el crecimiento de los niños prematuros, se recomienda seleccionar aquellas muestras de leche donada

con una mayor concentración proteica (> 1,2 g/dl) para su administración selectiva a prematuros de muy bajo peso.

2. Pasteurización:

El punto fundamental del procesamiento de la leche donada es la pasteurización. La pasteurización se realiza mediante el método HOLDER. La pasteurización dura 30 min a 62,5 °C y el enfriamiento posterior debe ser lo más rápido posible para evitar la pérdida de propiedades.

Con la pasteurización se asegura la eliminación de los agentes infecciosos potencialmente transmisibles a través de la leche humana, pero se pierden algunas de las propiedades biológicas de la leche de madre. Destruye flora patógena de la leche y los virus HIV, HTLV, herpes simple y rubeola. La pasteurización inactiva completamente el CMV.

La pasteurización mediante el método Holder (62,5 °C durante 30 minutos), resulta en disminuciones significativas en IgA secretora, lactoferrina, lisozima, factores de crecimiento similares a la insulina, hepatocitos, factor de crecimiento, vitaminas hidrosolubles, lipasa estimulada por sales biliares, lipoproteínlipasa, y la actividad anti-oxidante, pero no disminuye los oligosacáridos, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, gangliósidos, vitaminas liposolubles, lactosa y factor de crecimiento epidérmico (141). La pasteurización con el método Holder aumenta algunos ácidos grasos saturados de cadena media, disminuye un poco algunas citoquinas (TNF, IFN, IL1 β , IL10) y aumenta otras (IL8) (142).

Algunos bancos de leche, para preservar el valor biológico de la leche, sobre todo en los países nórdicos, no pasteurizan la leche y sustituyen este procedimiento por un control aún más riguroso de las donantes y una congelación con características específicas. Esto no se realiza en nuestro país.

3. Análisis microbiológico postpasteurización:

Se recomienda realizar controles microbiológicos de la leche pasteurizada, para confirmar que el proceso de pasteurización ha sido efectivo y ha eliminado la contaminación presente en la leche con lo cual se garantiza la seguridad de la leche

desde el punto de vista infeccioso. Se descarta la leche con cualquier presencia de microorganismo tras la pasteurización.

La leche pasteurizada, tras control microbiológico, se congela y se almacena pendiente de su dispensación entre neonatos enfermos, fundamentalmente prematuros.

El tiempo máximo de almacenamiento postpasteurización es de 3 meses (138).

DISPENSACIÓN A LOS RECEPTORES

Los receptores habituales de leche donada son los niños prematuros menores de 32 semanas de gestación o menores de 1.500 g, cuyas madres no pueden proporcionar suficiente leche por diferentes razones.

Otros receptores son niños con enfermedad quirúrgica abdominal, cardiopatías con bajo gasto cardíaco y otras enfermedades con riesgo de enterocolitis necrosante.

Si las reservas del banco lo permiten, cualquier niño amamantado cuya madre no pueda administrarle transitoriamente su leche puede ser receptor de leche donada pasteurizada.

El centro hospitalario donde se dispensa la leche pasteurizada, deberá registrar la presencia de un documento de consentimiento Informado firmado por los padres/tutores legales del receptor y los datos del mismo.

Objetivo de todos los bancos es asegurar la trazabilidad de todo el procedimiento para lo cual todos los bancos de leche humana disponen de sistemas de registro de datos y etiquetado de la leche donada.

4.3.2. BENEFICIOS DE LA LECHE HUMANA DONADA EN LA ALIMENTACIÓN DEL RN PREMATURO

La evidencia sobre los beneficios de la leche donada pasteurizada ha sido muy limitada hasta fechas recientes. Sin embargo, hoy sabemos que la leche donada pasteurizada ofrece importantes ventajas para la salud del recién nacido prematuro cuando se la compara con las fórmulas artificiales.

La lactancia materna es la primera opción para la alimentación de todos los recién nacidos, incluyendo los recién nacidos prematuros, y cuando no está disponible o no es suficiente, a pesar de un importante apoyo a la lactancia, la leche humana de donantes es la mejor opción (77,87).

Durante las últimas décadas, cada vez tenemos más pruebas que confirman que hay importantes beneficios con el uso de la leche materna en los bebés enfermos y prematuros en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Sin embargo, debemos evaluar con atención las necesidades nutricionales para el adecuado crecimiento y desarrollo neurológico de este grupo poblacional, considerando imprescindible la fortificación de la leche humana (86).

Existe evidencia de la protección ejercida por la leche humana donada sobre la enterocolitis necrosante, mientras que se requieren más estudios para evaluar los posibles efectos beneficiosos con respecto a las infecciones, displasia broncopulmonar, factores de riesgo cardiovascular a largo plazo, la tolerancia alimentaria, el resultado neurológico y la alergia (143).

El argumento de que el uso de leche humana donada durante el ingreso podría disminuir la lactancia materna del bebé prematuro está siendo rebatido actualmente. Existe cierta evidencia que sugiere que el uso de leche donada en realidad se asocia con mayores tasas de lactancia materna exclusiva al alta (144,145).

Además de su uso en la alimentación del lactante prematuro, la leche donada se ha utilizado en una variedad de condiciones clínicas como en la alimentación durante el postoperatorio después de resección intestinal, alergias graves de alimentos, enfermedades metabólicas, deficiencias inmunitarias, insuficiencia renal crónica y cardiopatías con retraso del crecimiento debido a la intolerancia alimentaria (146–148).

4.3.2.1. ASPECTOS BIOLÓGICOS

La leche humana contiene muchos factores con funciones biológicas específicas, tales como hormonas, factores de crecimiento, enzimas, inmunoglobulinas,

lactoferrina, lisozima, oligosacáridos, nucleótidos, antioxidantes, y componentes celulares con un activo papel protector contra las infecciones, y una acción inmunomoduladora que selecciona una beneficiosa flora bacteriana intestinal (149).

La técnica más comúnmente utilizada en el proceso de pasteurización de la leche humana es el método Holder. La pasteurización tiene por objeto garantizar la seguridad microbiológica de la leche pero también afecta a las características nutricionales e inmunológicas de la misma; Sin embargo, es bien conocido que la leche humana pasteurizada mantiene algunas de sus propiedades protectoras.

Entre los factores de la leche humana que ejercen un efecto protector, los oligosacáridos tienen un papel demostrado y relevante. Originalmente fueron considerados prebióticos, sustrato metabólico que sirve para seleccionar la microbiota intestinal deseada y beneficiosa para el lactante. Hoy en día, los oligosacáridos se reconocen como algo más que prebióticos. Entre los efectos directos de la leche humana, se atribuye a los oligosacáridos el de evitar la adhesión del patógeno a las superficies mucosas, se ha descrito que modulan la respuesta de la célula inmune y epitelial, y todo ello comporta como resultado el descenso de la tasa de infecciones (150).

Centrándose en leche humana donada, el grupo de Turín ha investigado los efectos de la pasteurización Holder en la concentración y el patrón de oligosacáridos en la leche humana prematura. Sus resultados indican que la pasteurización no afecta a la concentración o patrón de oligosacáridos analizados (151).

El efecto de la pasteurización y el almacenamiento congelado en el contenido y biodisponibilidad de otros componentes de la leche humana, tales como la grasa, la lipasa estimulada por sales biliares y la lipoproteínlipasa, ha sido investigado en muchos estudios. La pasteurización reduce la grasa y el contenido energético de la leche así como la absorción grasa. Y el almacenamiento de la leche pasteurizada congelada a - 20 °C parece disminuir la grasa, la lactosa, y el contenido energético de la leche (152).

Con el fin de minimizar el impacto en la nutrición y la calidad inmunológica de la leche humana, están investigándose métodos alternativos a la pasteurización.

En la actualidad el objetivo de los bancos es establecer métodos de procesamiento de la leche, que manteniendo su seguridad, preserven mejor su valor nutricional y biológico.

Por ejemplo, una alternativa a la pasteurización Holder es la pasteurización de corta duración a altas temperaturas. El procesamiento SHTH (pasteurización a alta temperatura, 72 °C y corto periodo de tiempo, 15 segundos), se propone como una alternativa a la pasteurización con el método Holder. Un estudio reciente mostró una mejor conservación de la lipasa estimulada por sales biliares, lactoferrina, y componentes del sistema inmune después de esta pasteurización cuando se comparó con la pasteurización Holder (153). Se precisan nuevos estudios para investigar la seguridad microbiológica de los métodos alternativos a la pasteurización.

4.3.2.2. ASPECTOS NUTRICIONALES

La leche humana está universalmente aceptada como el mejor alimento para todos los RN, principalmente por sus ventajas nutricionales y sus características inmunológicas.

Sin embargo, en los RN prematuros, se sugiere que para cubrir sus mayores necesidades nutricionales, manteniendo al mismo tiempo el beneficio de la lactancia materna exclusiva, la leche humana debe fortificarse. Sobre todo para garantizar el crecimiento adecuado y la mineralización ósea (59,154).

Existen dos revisiones Cochrane que informan de mejores resultados a corto plazo en peso y crecimiento de la cabeza en los lactantes cuya leche se enriquece con un fortificante (107,155).

Incluso a sabiendas de que los resultados a largo plazo aún no se han investigado en profundidad, no debemos esperar más estudios de evaluación de leche materna fortificada versus no fortificada. Por el contrario, se necesitan futuros estudios que comparen diferentes composiciones de los fortificantes para conseguir un fortificante con el que obtengamos los mejores resultados a corto y largo plazo.

Además de la composición del fortificante, todavía está en debate cuál es el mejor método de fortificación. Actualmente se utilizan diferentes métodos en las distintas Unidades Neonatales. Si fortificamos con el método estándar, en la mitad de los casos la leche materna no consigue satisfacer los aportes de proteínas recomendados para los RN prematuros (156) y una ingesta insuficiente de proteínas es el principal factor asociado a la falta de crecimiento en recién nacidos prematuros.

En el caso de la leche humana donada, que suele proceder de madres de RN a término, y transcurrido un mes después del parto, es muy probable que tenga un contenido en proteínas mucho menor que la leche de madre de RN prematuro, y el problema es mucho más relevante. La mayoría de leche donada procede de madres que han dado a luz a término y que tienen una lactancia establecida. La leche de las madres de bebés prematuros tiene una mayor concentración de componentes que la leche a término (157). Por lo tanto, la leche donada suele tener una composición más baja en nutrientes (particularmente en proteína) comparada con la leche materna de prematuro. También se sabe que existe variación entre las leches producida por distintas madres, incluyendo un rango de 0,6 a 1,4 g / dl de proteína total, 1,8 a 8,9 g / dl de grasa, 6,4 a 7,6 g / dl de lactosa y 50 a 115 kcal / dl de energía (158).

Además, los procedimientos que sigue la leche donada durante su procesamiento (congelación, descongelación, pasteurización y nueva congelación), modifican algunos de los nutrientes fundamentales. Se han descrito algunos tan significativos como una pérdida en el contenido calórico y de grasas por efecto de la congelación (159).

Los datos disponibles muestran que los neonatos prematuros o de bajo peso al nacer que reciben leche de fórmula recuperan el peso al nacer antes y tienen mayores tasas de aumento de peso, crecimiento lineal y crecimiento cefálico a corto plazo que los neonatos que reciben leche materna de donante. Sin embargo, el seguimiento de los neonatos no muestra un efecto significativo sobre los parámetros de crecimiento a largo plazo o las medidas de resultado del desarrollo nervioso (160).

Conviene señalar que la mayoría de los estudios disponibles hasta la fecha están hechos comparando fórmula de prematuros con leche humana donada sin fortificar, cuando en la actualidad la fortificación de la leche materna es una práctica habitual en la alimentación del neonato prematuro.

La fortificación individualizada se ha comunicado recientemente como un medio eficaz para resolver el problema de la variabilidad de la composición de la leche humana donada, principalmente con respecto a su contenido en proteína. La fortificación puede ser individualizada de dos maneras: La "fortificación ajustable" que tiene en cuenta la respuesta metabólica del lactante. La "fortificación dirigida" que se basa en el análisis bioquímico de la leche. A continuación, se efectúa la adaptación de la fortificación para garantizar que cada niño siempre obtiene la cantidad de nutrientes correctos (161).

Además, según Quigley y colaboradores, se necesitan nuevos estudios para investigar los efectos de la alimentación con fórmula versus la alimentación con leche humana donada fortificada como suplementos de la leche de la propia madre (79).

4.3.2.3. ASPECTOS CLÍNICOS

Cuando la leche de la madre no está disponible o es escasa, la leche humana de donantes representa la segunda mejor opción y, aunque algo modificada por el proceso de pasteurización Holder, conserva muchas ventajas en comparación con la fórmula, según lo documentado por múltiples ensayos clínicos aleatorizados y controlados y metaanálisis publicados en los últimos años (143).

ENTEROCOLITIS NECROSANTE

La enterocolitis necrosante (NEC) es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad en los RN pretérmino. Los estudios individuales no han sido capaces de demostrar un efecto protector de la leche humana hacia la NEC, pero tres metaanálisis muestran una reducción en la incidencia de NEC en neonatos alimentados con leche donada versus fórmula. Casi no hay estudios que comparen

el efecto de la leche donada fortificada frente a la alimentación con fórmula en la incidencia de NEC (79,133,135).

Extrapolando datos de los costes de NEC, un estudio reciente sugiere que la leche de donante puede ser clínica y económicamente eficaz (130).

INFECCIONES

Existen muchos estudios que investigan los efectos de la alimentación con leche humana en la incidencia de infección, pero se centran principalmente en la leche de la propia madre o leche de la propia madre asociada a leche donada. En 2004, de Silva y colaboradores publicaron una revisión sistemática incluyendo tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados y seis estudios observacionales con respecto a la relación entre la nutrición, infección y la leche humana en RN prematuros de muy bajo peso al nacer (162). Los estudios incluidos presentaron defectos metodológicos, pero los autores podían concluir que la leche humana, en comparación con la fórmula, ejerce un efecto protector hacia las infecciones.

El año siguiente, Ronnestad y colaboradores publicaron un estudio prospectivo a gran escala realizado con una población de prematuros extremos (< 28 semanas de edad gestacional), para los que la alimentación enteral temprana con la leche humana resultó ser beneficiosa, y redujo significativamente el riesgo de sepsis de aparición tardía (163).

Finalmente, en 2012, Corpeleijn publicó resultados que muestran que la nutrición precoz (primeros 10 días de vida) con leche de la propia materna y/o leche donada versus fórmula disminuye el riesgo de NEC, sepsis y / o muerte durante los primeros 2 meses de vida (164).

Sin embargo, ninguno de estos estudios se refiere específicamente a la utilización de leche donada como una dieta exclusiva.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Se ha observado una reducción en la incidencia de DBP en un ensayo clínico aleatorizado (165), pero son necesarios más estudios para confirmar dicha observación.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR A LARGO PLAZO

Encontramos evidencia acumulada de tasas más bajas de síndrome metabólico y presiones sanguíneas más bajas en la adolescencia, menores concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, así como un menor riesgo de resistencia a la insulina, al analizar la evolución a largo plazo de los neonatos prematuros alimentados con leche de la propia madre y/o leche humana donada (96,97,166).

Sin embargo, la significancia de dichas observaciones es incierta, principalmente porque los estudios citados comparan leche humana donada no fortificada con fórmula, mientras que ahora la práctica estándar es fortificar la leche donada.

TOLERANCIA ALIMENTARIA

Se han realizado pocos estudios experimentales sobre lactancia materna y tolerancia a la alimentación.

En comparación con la leche donada, la fórmula parece asociarse a más episodios de intolerancia alimentaria en recién nacidos prematuros (133,135).

Hay varios estudios observacionales que describen mejor tolerancia alimentaria y alimentación enteral completa más precoz cuando la dieta es con leche humana exclusiva. En 2012 se publicaron los resultados de una encuesta internacional sobre las prácticas de alimentación en RNMBP. Los autores afirman que la falta de disponibilidad de leche de la propia madre o de leche donada juega un papel muy importante en el retraso de la adquisición de la alimentación enteral completa. La gran variabilidad comunicada en las prácticas de alimentación dentro de las Unidades Neonatales y entre las distintas regiones geográficas se explica, al menos parcialmente, por la diferente accesibilidad a la leche donada. Por ejemplo, cuando la leche de donante estuvo disponible, la alimentación enteral se inició más a

menudo en el primer día de vida, incluso en los RN más prematuros, que no tuvieron que esperar a que la leche de la propia madre estuviera disponible (167). Todos estos datos apoyan los efectos beneficiosos de la leche humana en la mejora de la tolerancia alimentaria.

NEURODESARROLLO

El resultado del desarrollo neurológico de los recién nacidos prematuros es mejor cuando son alimentados con leche materna. Los estudios a largo plazo que describen resultados del seguimiento a los 8 años de edad y hasta la adolescencia, sugieren mejores resultados en las pruebas de inteligencia, más sustancia blanca y mejores volúmenes cerebrales totales, en bebés prematuros que habían sido alimentados con leche materna durante la estancia hospitalaria (168).

Estos resultados se confirman para RN extremadamente prematuros alimentados con leche materna durante su estancia en la UCIN. Se comunican resultados significativamente mejores en las evaluaciones mentales y motoras a los 18 y 30 meses de edad. Los resultados son todavía más significativos después de corregir por factores tales como la educación, edad, estado civil, raza materna y la morbilidad infantil (93,95).

La tasa de crecimiento más lenta observada en los bebés de muy bajo peso al nacer alimentados con leche humana fortificada no afecta a los resultados del desarrollo neurológico y motor alcanzado durante el primer año de edad corregida (169). Esta observación ya había sido efectuada por Lucas y colaboradores (170) que no encontraron diferencias en los logros neurológicos entre los bebés prematuros alimentados con fórmula versus los alimentados con leche materna, a pesar de tener un crecimiento más rápido el grupo de RN alimentados con fórmula.

Centrándose en leche humana donada como dieta única, sólo existe un ensayo clínico (137) y no evidencia efecto beneficioso de la fórmula versus a la leche donada fortificada. Se deben seguir investigando los efectos potenciales de la leche donada fortificada.

ALERGIA

El período neonatal es una ventana crítica para la adaptación inmunológica, y la alimentación enteral juega un papel importante en el desarrollo inmune a través de sus factores inmunoactivos (171). Sólo existe un ensayo clínico que estudie el efecto de la leche donada sobre el riesgo de alergia, no reportando ningún efecto protector de la leche donada en el desarrollo de alergia en etapas más avanzadas de la vida, incluso habiendo señalado un efecto protector contra el eczema en los bebés prematuros de alto riesgo (126).

5. JUSTIFICACIÓN

Según la OMS, el alimento de elección, tanto en los niños sanos como en los enfermos, es la leche de la propia madre, cuyos beneficios están demostrados sobre las fórmulas artificiales. En caso de que no se disponga de leche de la propia madre, en los RNMBP la siguiente alternativa recomendada es la leche humana donada pasteurizada (65).

Está bien documentado que la leche materna aporta beneficios para el desarrollo y la salud de los RNMBP. Sin embargo, el inicio de la lactancia a menudo está retrasado en las madres que han tenido un parto prematuro. Históricamente a los RN prematuros hospitalizados en la UCIN cuando la leche de la madre no era suficiente se les ofrecía fórmula artificial, actualmente la LD es una buena alternativa, y es una opción para ofrecer exclusivamente leche humana al inicio de la alimentación.

La AAP ha manifestado recientemente en su declaración de política sobre el uso de leche materna, que los RN prematuros deben recibir exclusivamente leche humana de su propia madre, y si esto no es posible, leche humana de donante pasteurizada (87).

La alimentación con leche de la propia madre se ha asociado con múltiples ventajas en el RN de extremo bajo peso. Los RN de extremo bajo peso alimentados con leche materna tienen menor incidencia de NEC (78,88,165), menor incidencia de asociación NEC y muerte (90), menos sepsis tardías (88,172,173) y mejor neurodesarrollo comparado con los alimentados con fórmula (95,174).

Sin embargo, las dietas con leche materna se han asociado a un menor crecimiento durante la estancia hospitalaria comparado con las dietas con fórmula. Diversos estudios efectuados antes de extenderse la práctica de la fortificación de la leche humana, demostraron pobre crecimiento en RN alimentados con leche materna comparado con los alimentados con fórmula, aunque se asociaron ventajas en cuanto a menor incidencia de NEC (79) y mejor neurodesarrollo (174) con la alimentación con leche humana. Los resultados de estudios posteriores a la era de

la introducción de los fortificantes de leche humana son contradictorios (88,165,169,175).

El lento crecimiento de los RNMBP en el hospital asociado a la dieta con leche humana es un tema que sigue preocupando, porque el pobre crecimiento durante el ingreso sigue siendo frecuente (30) y se ha asociado con peor resultado en el neurodesarrollo a los 18 - 22 meses (176).

La relación entre alimentación con leche humana y crecimiento todavía es más incierta cuando se utiliza leche de donante para la alimentación de los RN de extremo bajo peso. Habitualmente la LD es pasteurizada, lo cual, combinado con los cambios de recipiente y los procesos de congelación y descongelación a los que se somete a la leche, puede afectar a la composición de nutrientes.

Los primeros estudios con leche de donante no fortificada mostraron déficits de crecimiento comparado con la alimentación con leche de fórmula o leche de la propia madre. Y existen datos muy limitados que comparen fórmula artificial con LD fortificada como suplemento de la leche de la propia madre (165).

Dado que la fortificación de la leche humana es una práctica común actualmente en las Unidades Neonatales, se considera necesario efectuar estudios que comparen crecimiento, desarrollo y resultados adversos en RN que reciben fórmula con RN que reciben leche de la propia madre fortificada sola o suplementada con LD también fortificada (79).

Al mismo tiempo, algunos profesionales argumentan que la introducción de una política de LD en la Unidad Neonatal puede tener como resultado una disminución de los esfuerzos maternos por conseguir leche propia, y conducir a una relajación de las prácticas de fomento de la lactancia materna en las unidades.

Así pues, a pesar de la creciente utilización de la LD, se mantiene un cierto escepticismo entre algunos profesionales acerca de su seguridad. La incerteza respecto al crecimiento posnatal y la posible disminución de la tasa de lactancia materna al alta, han sido los dos motivos aducidos por los neonatólogos para retrasar la introducción de la LD en la UCIN.

Evolución durante el ingreso de RNMBP alimentados al inicio exclusivamente con leche humana.

Por consiguiente, parece adecuado efectuar estudios que aporten conocimiento acerca del balance entre riesgos y beneficios de la alimentación de los RNMBP con LD y clarifiquen estos dos aspectos.

6. HIPÓTESIS

- ✚ Los RNMBP pueden crecer posnatalmente de una forma apropiada cuando se alimentan exclusivamente con leche humana fortificada.
- ✚ La tasa de lactancia materna al alta en los RN alimentados inicialmente con “leche humana exclusiva”, no es inferior a la de los RN alimentados con “algo de fórmula” en nuestra UCIN.

Si las hipótesis se confirman pueden sentar las bases para estudios futuros y contribuir a mejorar las prácticas asistenciales en los RNMBP.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

- ✚ Comparar la evolución durante el ingreso de los RNMBP alimentados al inicio con “algo de fórmula” versus a los alimentados con “leche humana exclusiva”, antes y después de un cambio en la política nutricional en nuestra UCIN.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✚ Analizar el impacto de la alimentación inicial de los RNMBP con “leche humana exclusiva” en el crecimiento posnatal.
- ✚ Determinar si el grupo alimentado al inicio con “leche humana exclusiva” tiene, en el momento del alta, diferente tasa de lactancia materna comparado con el grupo alimentado con “algo de fórmula”.

8. PACIENTES Y MÉTODOS

8.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de intervención no aleatorizado con grupo control histórico.

8.2. DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Históricamente a los bebés prematuros hospitalizados en nuestra UCIN se les ofrecía fórmula de prematuro cuando la leche de madre no era suficiente para cubrir sus necesidades nutricionales.

El 1 de abril de 2009 se implementó un cambio en la política de alimentación de los RNMBP en la UCIN. A todos los RN \leq 1.500 gramos de peso al nacimiento y/o $<$ 32 semanas de EG se les ofreció leche de donante pasteurizada cuando no se disponía de leche de la propia madre.

Se considera intervención la disponibilidad de leche donada en el segundo periodo.

8.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

8.3.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La población de estudio son los RNMBP (\leq 1.500 gramos al nacimiento) atendidos en la UCIN del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona en dos períodos de tiempo, antes y después de implementar una política de alimentación con leche humana donada (N=241).

Primer período: octubre 2005 - marzo 2009 (N=116). *Grupo FP:* dieta con “algo de fórmula”.

Segundo período: enero 2010 - mayo 2014 (N=125). *Grupo LH:* dieta con “leche humana exclusiva”.

8.3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✚ RNMBP (≤ 1.500 gramos al nacer) atendidos en la UCIN del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona durante los períodos de estudio.
- ✚ Para el grupo FP: Haber recibido en mayor o menor cantidad “algo de fórmula” de prematuro al inicio de la alimentación enteral. Se revisaron las historias clínicas de todos los RN de este grupo, y se incluyeron en el estudio solamente aquellos RN en los que constaba administración de fórmula de prematuro en mayor o menor cantidad en las primeras semanas de vida (N=84).
- ✚ Para el grupo LH: Haber recibido “exclusivamente leche humana” al inicio de la alimentación enteral y hasta la alimentación enteral completa. En este segundo período, a los bebés que no tenían suficiente leche materna para su alimentación se les ofrecía la opción de administrarles leche donada. Todos los padres a los que se les ofreció administrar leche donada a su bebé para suplementar la leche de la propia madre accedieron a la administración y firmaron el consentimiento informado, por lo que todos los RN de este grupo recibieron “leche humana exclusiva” (N=125).
Se contempló un paréntesis de tiempo (abril 2009 – diciembre 2009) entre los 2 períodos del estudio para asegurar la estandarización del cambio.

8.3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA AMBOS GRUPOS

- ✚ RN con malformaciones congénitas mayores:
En el grupo FP se excluyeron 5 pacientes con malformaciones congénitas (2 pacientes con atresia esofágica, 1 RN con atresia ileal, 1 RN con atresia duodenal y 1 paciente con atresia anorrectal).
En el grupo LH se excluyeron 3 pacientes con malformaciones congénitas (malrotación intestinal con vólvulo, atresia esofágica y onfalocele).
- ✚ Nacidos en otro hospital que ingresan en la UCIN del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau más allá de las 48 horas de vida:
1 paciente en el grupo FP.
1 paciente en el grupo LH.

✚ Muerte en los primeros 3 días de vida:

En el grupo FP fallecieron 6 RN en los primeros 3 días de vida.

En el grupo LH fallecieron 7 RN en los primeros 3 días de vida.

8.3.4. GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo FP: dieta con “algo de fórmula”: los niños recibieron leche de su propia madre suplementada con fórmula de prematuro o fórmula de prematuro solamente. Todos recibieron en mayor o menor cantidad algo de fórmula de prematuro (N=84).

Se excluyeron en este grupo 5 bebés con malformaciones congénitas, 1 por ingreso pasadas las 48 horas de vida y 6 por muerte en los primeros 3 días de vida (N=72).

Grupo LH: dieta con “leche humana exclusiva”: los bebés recibieron leche de la propia madre suplementada con leche donada o exclusivamente leche de su madre. Todos los RNMBP se alimentaron inicialmente con leche humana exclusiva (N=125).

En el grupo LH se excluyeron 3 RN por malformaciones congénitas, 1 por ingreso pasadas las 48 horas de vida y 7 por muerte en los primeros 3 días de vida (N=114).

Adicionalmente, se consideró que en este período de tiempo el número de casos tendría potencia suficiente para confirmar o descartar las hipótesis.

Se incluyeron finalmente en el estudio 186 RNMBP, 72 en el grupo FP: dieta con “algo de fórmula” y 114 en el grupo LH: dieta con “leche humana exclusiva” (Figura 9).

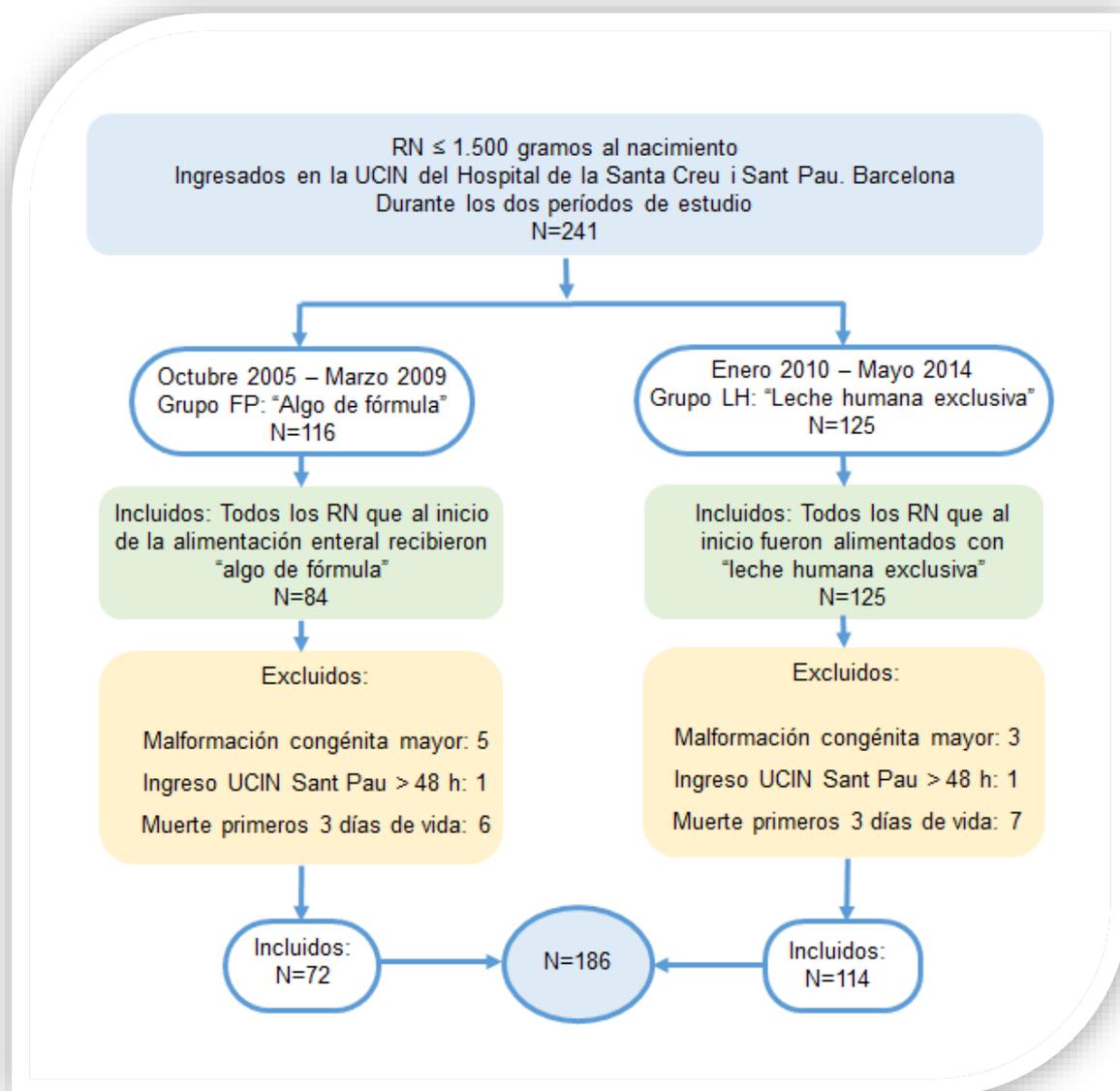


Figura 9. Diagrama de flujo de la población de estudio.

8.4. DESCRIPCIÓN DE LA POLÍTICA NUTRICIONAL

La *alimentación enteral trófica* (< 20 ml/kg/día) con leche humana no fortificada o con fórmula de prematuro y la *nutrición parenteral* se inician tan pronto como es posible, normalmente en las primeras 24 – 48 horas de vida.

En el segundo período, después del cambio en la política de alimentación, si no se disponía de leche de la propia madre o no se tenía todavía el consentimiento informado para administrar LD, se retrasaba el inicio de la alimentación. Cabe decir que ésta fue una situación excepcional.

Se anima a las madres a proporcionar su propia leche iniciando la estimulación de la lactancia en las primeras 12 horas después del parto.

A partir del tercer o cuarto día de vida, se inicia la *alimentación enteral progresiva*, aumentando entre 15 y 30 ml/kg/día el aporte de leche dependiendo del peso, la madurez y la tolerancia digestiva del bebé.

Cuando se alcanza un 50% del aporte nutricional por vía enteral (aproximadamente 80 ml/kg/día) se inicia la *fortificación de la leche humana*, la de la propia madre y la LD.

Se considera *alimentación enteral completa* cuando el RN recibe 140 – 150 ml/kg/día de leche, y en ese momento se suspende la nutrición parenteral.

El paso de LD a fórmula de prematuro para suplementar la leche de la propia madre se contempla cuando el RN pesa > 1.500 gramos y ha alcanzado la alimentación enteral completa.

La leche materna se almacena congelada y se descongela previamente a la alimentación, aunque se utiliza leche fresca cuando ésta está disponible.

Las prácticas nutricionales están muy estandarizadas en la UCIN, y se siguen con la máxima sistemática, sin embargo, la progresión en la alimentación puede ser variable según el estado clínico del bebé.

8.4.1. FORTIFICACIÓN DE LA LECHE HUMANA

La fortificación de la leche humana (leche materna y LD), se inicia cuando el RN recibe aproximadamente un 50% del aporte nutricional por vía enteral (80 ml/kg/día).

Nuestra estrategia de fortificación es mixta, entre estándar e individualizada.

La fortificación se inicia según el modelo estándar (5 gramos fortificante / 100 ml de leche = 1 gramo de proteína / 100 ml de leche).

La dosis de fortificante se aumenta por encima de la dosificación estándar cuando el RN presenta falta de crecimiento (velocidad de crecimiento < 12 g/kg/día), y se individualiza en función de las determinaciones periódicas (7 – 10 días) de la urea plasmática. Valores bajos de urea con baja tasa de crecimiento sugieren aporte insuficiente de aminoácidos y ponen de manifiesto la necesidad de aumentar la fortificación.

Los dos fortificantes utilizados durante los años del estudio son fortificantes en polvo de proteína bovina (Tabla 1):

- Octubre 2005 – junio 2012: EHMF® de Mead Johnson.
- Julio 2012 – mayo 2014: FM85® de Nestlé.

Tabla 1. Composición de los fortificantes de leche humana utilizados durante los años del estudio.

Componentes	FM85® (1 g)	EHMF® (1 g)
Energía (Kcal)	3,5	3,5
Proteínas (g)	0,2	0,275
Grasas (g)	0,004	0,16
Carbohidratos (g)	0,66	0,25
Sodio (mg)	4	4
Potasio (mg)	8,4	7,25
Calcio (mg)	15	22,5
Fosforo (mg)	9	12,5
Magnesio (mg)	0,48	0,25
Hierro (mg)	0,26	0,36
Zinc (mg)	0,16	0,18
Cobre (µg)	8	11
Yodo (µg)	3	0
Selenio (µg)	0,3	0
Manganeso (µg)	1	2,5
Vitamina A (µg)	30	72,5
Vitamina D (µg)	0,5	0,95

Vitamina E (mg)	0,4	0,775
Vitamina K (µg)	0,8	1,1
Vitamina C (mg)	2	3
Vitamina B1 (µg)	10	37
Vitamina B2 (µg)	20	55
Vitamina B6 (µg)	10	28
Vitamina B12 (µg)	0,02	0,045
Niacina (mg)	0,16	0,75
Ácido fólico (µg)	8	6,25
Biotina (µg)	0,6	0,67
A Pantoténico (mg)	0,08	0,18
Colina (mg)	0,13	0

8.4.2. OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA LECHE DONADA

Inicialmente, desde el 1 de abril de 2009 al 1 de abril de 2011, la LD en nuestra UCIN era proporcionada por el Banco de Leche de Baleares (el primer Banco de Leche de España). En el año 2011 se inauguró el Banco de Leche Materna de Barcelona, integrado en el “Banc de Sang i Teixits” (BST) de la misma ciudad, y ha sido el abastecedor de la LD a partir del 1 de abril del mismo año hasta la actualidad.

Los bancos de leche en España no están regulados, excepto por la adopción voluntaria de prácticas estandarizadas establecidas por la Asociación de Bancos de Leche Españoles (www.aeblh.org). El Banco de Leche de Baleares y el de Barcelona siguen los mismos protocolos estándar.

La preparación de la leche donada en los Bancos de Leche Españoles se ha explicitado en el apartado “Bancos de leche” de la introducción (4.3.1.3).

Sólo se administró LD cuando no se dispuso de leche de la propia madre.

8.4.3. FÓRMULA DE PREMATURO

Durante los años de estudio las dos fórmulas de prematuro disponibles en la Unidad Neonatal se han administrado por períodos rotatorios de 6 meses (Alprem® de Nestle y Preterm® de Sanutri).

8.4.4. NUTRICIÓN PARENTERAL Y LÍPIDOS

Desde los inicios en nuestra UCIN se ha utilizado una nutrición parenteral estándar. Una “solución madre” de aminoácidos y glucosa preparada en el Servicio de Farmacia del hospital y de la que se dispone siempre en stock en la propia Unidad Neonatal (Anexo 1).

La nutrición parenteral se inicia lo antes posible, siempre dentro de las primeras 48 horas de vida. Se administra habitualmente a través de catéter venoso umbilical los primeros 2 días de vida, y posteriormente a través de catéter percutáneo de localización central (epicutáneo – cava). Excepcionalmente se ha administrado por vía venosa periférica.

Los lípidos se inician a partir del segundo día de vida, y se administran en infusión en “Y” con la nutrición parenteral.

No ha habido cambios en la solución madre de nutrición parenteral durante los años del estudio. Sí los ha habido en las emulsiones de lípidos (Tabla 2):

- Octubre 2005 – marzo 2011: Intralipid®
- Abril 2011 – actualidad: SMOFlipid®

Tabla 2. Composición de las emulsiones lipídicas utilizadas durante los años del estudio.

Nombre comercial	Intralipid	SMOFlipid
Tipo de emulsión	Soja/LCT	Soja/MCT/Pescado/Oliva
Aceite de soja (g/l)	200	60
Aceite de oliva (g/l)	0	50
Aceite de pescado (g/l)	0	30
Fosfolípidos (g/l)	12	---
LCT (%)	100	70
MCT (%)	0	30
Ac. Linoleico (%)	53	19
Ac. Oleico (%)	24	28
Ac. Palmítico (%)	11	9
Ac. Linolénico (%)	8	2

Se ha considerado que el manejo nutricional durante los períodos de estudio fue uniforme excepto en la introducción de LD.

8.5. VARIABLES DE MEDIDA

8.5.1. VARIABLES DE LAS CARACTERÍSTICAS PERINATALES

Se recogen de todos los pacientes unas variables basales perinatales: sexo, parto múltiple, fecundación in vitro, lugar de nacimiento (interno – externo), cuidados prenatales, esteroides antenatales, antibióticos maternos preparto, tipo de parto, intubación en sala de partos, surfactante en sala de partos, peso al nacimiento, longitud al nacimiento, perímetro cefálico al nacimiento, edad gestacional, horas de rotura de membranas, edad al ingreso (en horas), Apgar 1 minuto, Apgar 5 minutos, índice de CRIB a las 12 horas de vida.

Se consideró oportuno calcular los índices Z de peso, longitud y PC al nacimiento, para valorar desde el ingreso y de una forma estandarizada la desviación del crecimiento respecto a un patrón intrauterino teórico.

Peso, longitud y PC fueron convertidos en desviación estándar (índice Z) y corregidos por edad posmenstrual mediante una escala ampliamente reconocida y validada, las curvas de crecimiento de Fenton (49,50).

Los RN fueron clasificados como PEG si el peso al nacer estaba 2 o más DE por debajo de la media para su edad gestacional y sexo.

Se calculó también el Índice Ponderal (IP) al nacimiento como el valor del peso natal en gramos por 100 dividido por la longitud en centímetros elevada al cubo. El IP sirve como instrumento de medida de las proporciones corporales al nacimiento.

Los RN PEG pueden ser simétrica o asimétricamente pequeños. El IP describe las proporciones corporales al nacimiento que permiten distinguir los RN con crecimiento restringido simétrico de los asimétricos, y mide la severidad de la asimetría.

8.5.2. VARIABLES PRINCIPALES

VARIABLES DE CRECIMIENTO POSNATAL

Las variables de crecimiento posnatal recogidas/calculadas fueron las siguientes: peso a los 28 días de vida, índice Z de peso a los 28 días de vida, cambio del índice Z (DZ) de peso desde el nacimiento hasta los 28 días de vida, peso a las 36 semanas de EPM, índice Z de peso a las 36 semanas de EPM, cambio del índice Z (DZ) de peso desde el nacimiento hasta las 36 semanas de EPM, peso al alta, índice Z de peso al alta, cambio del índice Z (DZ) de peso desde el nacimiento hasta el momento del alta, longitud al alta, índice Z de longitud al alta, cambio del índice Z (DZ) de longitud desde el nacimiento hasta el momento del alta, PC al alta, índice Z del PC al alta, cambio del índice Z (DZ) del PC desde el nacimiento hasta el momento del alta.

La desviación del crecimiento respecto al patrón intrauterino se evaluó mediante la puntuación de los índices Z de peso, longitud y PC al nacimiento, a los 28 días de vida (sólo para peso), a las 36 semanas de edad posmenstrual (sólo para peso) y al alta.

Para el cálculo de los índices Z según edad posmenstrual se han utilizado las curvas de crecimiento de Fenton (49) para peso (al nacimiento, a los 28 días de vida, a las 36 semanas posmenstruales y al alta), para longitud y para PC (al nacimiento y al alta).

Se ha optado por utilizar las puntuaciones Z porque esto permite, a diferencia de los valores de peso, utilizar los 28 días de vida, las 36 semanas posmenstruales y/o el alta hospitalaria como el punto de resultado de tiempo, que varía de un sujeto a otro. Y también posibilita la estandarización por una escala ampliamente reconocida y validada como son las curvas de crecimiento de Fenton (50).

El cambio del índice Z desde el nacimiento hasta el alta nos informa de la desviación del crecimiento respecto al patrón intrauterino.

El cambio negativo en el índice Z para peso desde el nacimiento hasta el alta representa un crecimiento durante el ingreso inferior al teórico intrauterino

esperado, mientras que un cambio positivo representa una velocidad de crecimiento superior a la teórica esperada.

Además se calcularon para cada niño otras variables de crecimiento:

- Velocidad de crecimiento en peso (g/día): calculada a partir del peso al nacer, peso al alta y días de estancia hospitalaria.
- Velocidad de crecimiento según la fórmula de Fenton (g/kg/día): El cálculo de la velocidad de aumento de peso se hace en g/kg/día, mediante la fórmula: $[(\text{peso final en g} - \text{peso inicial en g}) / \text{promedio de peso en kg} (\text{peso inicio} + \text{peso final}/2) / \text{días de ingreso}]$.
- Velocidad de crecimiento longitudinal (cm/semana): calculada a partir de la longitud al nacer, longitud al alta y semanas de estancia hospitalaria.
- Velocidad de crecimiento del PC (cm/semana): calculada a partir del PC al nacimiento, PC al alta y semanas de estancia hospitalaria.
- Índice ponderal (IP) al alta y
- Porcentaje de RN PEG al alta (peso al alta 2 o más DE por debajo de la media para la edad posmenstrual y sexo).

VARIABLE TASA DE LACTANCIA MATERNA AL ALTA

La variable tasa de lactancia materna al alta se define como el porcentaje de RN que recibe lactancia materna en el momento del alta hospitalaria.

Además se recogió si la lactancia materna al alta era exclusiva o mixta (materna más fórmula).

8.5.3. VARIABLES SECUNDARIAS DE MORBIMORTALIDAD

Se han recogido las siguientes variables de morbimortalidad: enfermedad de la membrana hialina, neumotórax, hipotensión arterial, PDA, NEC, perforación gastrointestinal focal, sepsis precoz (hemocultivo positivo antes de las 72 horas de vida), apneas primarias graves, anemia que requiere transfusión, insuficiencia renal aguda (IRA), sepsis y/o meningitis tardía (cultivos positivos pasadas las 72 horas de vida), hemorragia peri-intraventricular, grado de hemorragia peri-intraventricular

(0-4), leucomalacia periventricular, ROP, grado de ROP (0-5), oxígeno a los 28 días de vida, oxígeno a las 36 semanas posmenstruales y exitus.

Y las siguientes variables de intervenciones terapéuticas: oxigenoterapia, CPAP nasal, ventilación mecánica convencional, IMV/sIMV nasal, VAF oscilatoria, surfactante, inotrópicos, esteroides para tratamiento de la DBP, óxido nítrico inhalado, cierre farmacológico de PDA, ligadura de PDA, cirugía para ROP, cirugía para NEC, cirugía para hidrocefalia, otra cirugía mayor, CPAP/IMV nasal a los 28 días de vida, ventilación mecánica a los 28 días de vida, nutrición parenteral a los 28 días de vida, oxígeno al alta.

8.6. MÉTODO DE RECOGIDA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS

Investigación realizada a partir de la base de datos SEN1500.

SEN1500 es una red nacional neonatal que nació en el año 2002 bajo el auspicio de la Sociedad Española de Neonatología, y a la que actualmente pertenecen 62 centros que asisten RNMBP.

Se creó una base de datos de RN \leq 1.500 gramos al nacer en la que se registran de forma estructurada los datos perinatales, características de salud, complicaciones y tratamientos más significativos de los RN. Los datos se recogen de las historias clínicas de los pacientes, los obtienen los neonatólogos de las Unidades Neonatales participantes en el proyecto mediante protocolo consensuado, y son objeto de un proceso sistemático de revisión y validación.

SEN1500 tiene como objetivos principales conocer y contrastar la calidad de la asistencia neonatal a los RNMBP y promover la investigación epidemiológica perinatal.

La Unidad de Neonatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es miembro de la red SEN1500 desde sus inicios en el año 2002.

Los datos de los formularios de morbimortalidad que recogen todas las variables incluidas en el presente estudio se recogieron de modo prospectivo desde el nacimiento del RN, y se completaron en el momento del alta al domicilio, traslado a otro centro o fallecimiento, por el neonatólogo responsable. Todos estos datos han sido introducidos en la base de datos SEN1500 por la doctoranda durante todos estos años.

8.7. ASPECTOS ÉTICOS

8.7.1. BASE DE DATOS SEN1500. CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA VIGENTE EN MATERIA DE PROTECCIÓN DE DATOS

La base de datos SEN1500 está registrada en la Agencia Española de Protección de Datos según ordena la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre de 1999, de Protección de Datos de Carácter Personal. (BOE 298, del 14 de diciembre de 1999).

En ningún caso se han introducido datos que permitan identificar directa o indirectamente a los pacientes, respetando las normas internacionales de protección de datos y la legislación española vigente.



8.7.2. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CENTRO. (ANEXO 2)

El estudio fue aprobado por el CEIC del hospital.



8.7.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LECHE DONADA. (ANEXO 3)

En todos los casos, antes de administrar la LD al bebé, uno de los padres o tutores legales del RN firmó un consentimiento informado, tras recibir información verbal y escrita sobre riesgos y beneficios de la administración de leche humana donada.

8.7.4. FOTOGRAFÍAS. CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA VIGENTE EN MATERIA DE PROTECCIÓN DE DATOS. (ANEXO 4)

Todas las fotografías mostradas en este documento pertenecen a RN (y sus padres) atendidos en la UCIN del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

En todos los casos uno de los padres del RN firmó un consentimiento informado para autorizar su difusión según ordena la regulación del derecho a la propia imagen, reconocido en el artículo 18.1 de la Constitución y desarrollada por la Ley 5/1982, de 5 de mayo, sobre el derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen, así como en las disposiciones de la Ley Orgánica 15/1999, 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

8.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

8.8.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las variables categóricas y variables ordinales se presentan mediante distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría así como el número de casos. Las variables cuantitativas se presentan mediante indicadores de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar).

8.8.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

Las características perinatales, características de los pacientes y los resultados clínicos se compararon entre los dos grupos utilizando: el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas, el test de la U de Mann-Whitney (test no paramétrico) para las variables ordinales, y el test de “t” de datos independientes (sin asumir varianzas iguales) para las variables cuantitativas.

8.8.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Los resultados clínicos más interesantes y que además mostraron una relación significativa en el estudio bivalente con la pertenencia al grupo fueron:

- ✚ Las variables de crecimiento posnatal
- ✚ Grado de ROP
- ✚ Insuficiencia renal aguda

Las covariables empleadas en el análisis multivariante para explicar la relación con las variables dependientes arriba mencionadas fueron: el grupo (referencia “leche humana exclusiva”), el peso al nacimiento y la edad gestacional para las tres variables dependientes, y además, la necesidad de transfusión sanguínea y el peso a las 36 semanas EPM, en el análisis del grado de ROP.

La aproximación multivariante para las variables de crecimiento posnatal (variables cuantitativas) fue un análisis de la covarianza ANCOVA, evaluando la igualdad de varianza mediante el test de Levene.

La aproximación multivariante para Grado de ROP e IRA (variables dicotómicas) fue un análisis de REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA. El método empleado para la elección de variables fue el Forward, con el test de máxima verosimilitud. Los test de validación empleados para el modelo final fueron: el test de Hosmer and Lemeshow de bondad y ajuste, y el AUC-ROC como test de discriminación.

8.8.4. SOFTWARE UTILIZADO EN EL PROCEDIMIENTO

El análisis estadístico de los datos se ha realizado mediante el paquete estadístico IBM-SPSS (V22.0).

8.8.5. NIVEL DE SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

Se consideró un error de tipo I del 5%, por tanto $\alpha = 0,05$, aproximación bilateral.

9. RESULTADOS

9.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se han estudiado 2 grupos de pacientes con un total de 186 RNMBP (Figura 9) atendidos en la UCIN del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau durante un período de 7 años y 11 meses. Se excluyeron del estudio los RN con malformaciones congénitas mayores, los nacidos en otro hospital e ingresados en la UCIN de Sant Pau más allá de las 48 horas de vida y los bebés fallecidos dentro de los primeros 3 días de vida.

Grupo FP: dieta con “algo de fórmula”: constituido por 72 RNMBP alimentados en mayor o menor cantidad con fórmula de prematuro durante las primeras semanas de vida y nacidos en el período comprendido entre octubre 2005 y marzo 2009.

Grupo LH: dieta con “leche humana exclusiva”: constituido por 114 RNMBP alimentados al inicio exclusivamente con leche humana, de su propia madre o donada, y nacidos entre enero 2010 y mayo 2104.

Las características perinatales de ambos grupos se resumen en la tabla 3.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables perinatales estudiadas (parto múltiple, reproducción asistida, ingreso externo, cuidados prenatales, esteroides antenatales, antibióticos maternos, cesárea, intubación en paritorio, surfactante en paritorio).

Tampoco hubo diferencias significativas en las características de los pacientes (sexo, edad gestacional, peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento, edad al ingreso, horas de amniorrexis, Apgar al minuto < 6, Apgar a los 5 minutos < 8 y índice de CRIB) (Tabla 4).

Tabla 3: Características perinatales de la población de estudio.

Variable	Grupo FP	Grupo LH	Valor de p
	“Algo de fórmula” (N = 72)	“Leche humana exclusiva” (N=114)	
Parto múltiple, n (%)	29 (40,3)	32 (28,1)	0,109
Reproducción asistida, n (%)	15 (20,8)	19 (16,7)	0,560
Ingreso externo, n (%)	12 (16,7)	11 (9,6)	0,175
Cuidados prenatales, n (%)	67 (97,1)	110 (98,2)	0,636
Esteroides antenatales, n (%)	57 (79,2)	99 (86,8)	0,219
Antibióticos maternos, n (%)	29 (41,4)	56 (50,0)	0,287
Cesárea, n (%)	46 (63,9)	76 (66,7)	0,752
Intubación en paritorio, n (%)	28 (38,9)	39 (34,2)	0,534
Surfactante en paritorio, n (%)	24 (33,3)	31 (27,2)	0,411

Tabla 4. Características de los pacientes.

Variable	Grupo FP	Grupo LH	Valor de p
	“Algo de fórmula” (N = 72)	“Leche humana exclusiva” (N=114)	
Sexo varón, n (%)	33 (45,8)	55 (48,2)	0,765
EG (s), M±DE	29 ⁺⁴ ± 2 ⁺⁶	29 ⁺¹ ± 2 ⁺⁶	0,306
Peso N (g), M±DE	1.108 ± 273	1.079 ± 289	0,486
Longitud N (cm), M±DE	36,5 ± 3,2	36 ± 3,6	0,274
PC N (cm), M±DE	26,2 ± 2,4	25,8 ± 2,7	0,331
Edad al ingreso (h), M±DE	1,51 ± 2,35	1,76 ± 5,47	0,670
Amniorrexia (h), M±DE	23,95 ± 72,07	41,40 ± 144,50	0,297
Apgar 1 min < 6, n (%)	20 (28,2)	32 (28,1)	1,000
Apgar 5 min < 8, n (%)	11 (15,5)	17 (14,9)	1,000
Índice CRIB, M±DE	2,21 ± 2,29	2,20 ± 2,47	0,989

EG (s): Edad Gestacional en semanas

Peso N (g): Peso al nacimiento en gramos

Longitud N (cm): Longitud al nacimiento en cm

PC N (cm): Perímetro cefálico al nacimiento en cm

M±DE: Media ± Desviación estándar

El porcentaje de varones fue similar en ambos grupos (45,8% grupo FP versus 48,2% grupo LH), los neonatos del grupo FP fueron mayores en EG (29⁺⁴ versus 29⁺¹semanas), en peso (1.108 versus 1.079 gramos), longitud (36,5 versus 36 cm) y perímetro cefálico (26,2 versus 25,8 cm) que los del grupo LH, pero las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a puntuación del test de Apgar al minuto < 6 (28,2% versus 28,1%) y a los 5 minutos < 8 (15,5% versus 14,9%), tampoco en el índice de CRIB (2,21 versus 2,20). Por lo que podemos asumir que no hay diferencias entre ambos grupos en los índices de gravedad al nacimiento.

Dado que el primero de los objetivos específicos del estudio era "analizar el impacto de la alimentación inicial de los RNMBP con leche humana exclusiva en el crecimiento posnatal", se calcularon una serie de variables somatométricas al nacimiento (Tabla 5).

Tabla 5. Variables somatométricas calculadas al nacimiento.

Variable	Grupo FP	Grupo LH	Valor de p
	"Algo de fórmula" (N = 72)	"Leche humana exclusiva" (N=114)	
Z peso N, M±DE	-0,68 ± 1,26	-0,50 ± 1,14	0,317
Z longitud N, M±DE	-0,67 ± 1,33	-0,66 ± 1,41	0,951
Z PC N, M±DE	-0,44 ± 1,32	-0,43 ± 1,31	0,971
Índice ponderal, M±DE	2,23 ± 0,28	2,27 ± 0,33	0,319
PEG N, n (%)	8 (11,1)	12 (10,5)	1,000

Índices Z calculados mediante las curvas de crecimiento de Fenton (49)

Z peso N: Índice Z de peso al nacimiento

Z longitud N: Índice Z de longitud al nacimiento

Z PC N: Índice Z de perímetro cefálico al nacimiento

PEG N: Pequeño para edad gestacional al nacimiento

M±DE: Media ± Desviación estándar

Hubo un 11,1% de RN PEG en el grupo FP y un 10,5% de RN PEG en el grupo LH. La media del índice ponderal para el grupo FP fue de 2,23 y para el grupo LH de 2,27.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos al nacimiento para ninguna de las variables somatométricas calculadas.

Como resumen del análisis descriptivo, no se han encontrado diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, por lo que se asume que los dos grupos de RN son homogéneos y comparables.

9.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

9.2.1. VARIABLES DE CRECIMIENTO POSNATAL COMPARADAS ENTRE AMBOS GRUPOS

Los resultados del análisis bivalente de todas las variables de crecimiento posnatal quedan resumidos en la tabla 6.

La evolución del peso, longitud y PC desde el nacimiento hasta el momento del alta para ambos grupos se muestra en las figuras 10, 11 y 12.

La evolución de las puntuaciones del índice Z para peso, longitud y PC desde el nacimiento hasta el alta se muestra en las figuras 13, 14 y 15.

La figura 16 representa el cambio del índice Z de peso a los 28 días de vida, a las 36 semanas de edad posmenstrual y al alta respecto al nacimiento.

Tabla 6. Análisis bivariante. Variables de crecimiento posnatal comparadas entre los dos grupos.

Variable	Grupo FP “Algo de fórmula” (N=72)	Grupo LH “Leche humana exclusiva” (N=114)	Valor de p
Peso 28 ddv (g), M±DE	1.438 ± 387	1.485 ± 424	0,474
Z Peso 28 ddv, M±DE	-1,58 ± 1,21	-1,26 ± 0,96	0,078
DZ Peso 28 ddv-N, M±DE	-1,00 ± 0,41	-0,74 ± 0,50	< 0,001
Peso 36 s EPM (g), M±DE	1.804 ± 418	1.972 ± 388	0,022
Z Peso 36 s EPM, M±DE	-2,13 ± 1,12	-1,67 ± 1,01	0,018
DZ Peso 36 s EPM-N, M±DE	-1,38 ± 0,78	-1,07 ± 0,76	0,027
Peso alta (g), M±DE	2.253 ± 615	2.484 ± 684	0,018
Z Peso alta, M±DE	-1,84 ± 1,48	-1,60 ± 1,34	0,264
DZ Peso alta-N, M±DE	-1,15 ± 0,94	-1,09 ± 1,15	0,707
Longitud alta (cm), M±DE	44,2 ± 2,9	44,7 ± 3,5	0,397
Z Longitud alta, M±DE	-2,04 ± 1,78	-1,95 ± 1,39	0,735
DZ Longitud alta-N, M±DE	-1,40 ± 1,20	-1,28 ± 1,20	0,531
PC alta (cm), M±DE	32,8 ± 2,0	33,1 ± 2,8	0,285
Z PC alta, M±DE	-0,74 ± 1,71	-0,46 ± 1,24	0,235
DZ PC alta-N, M±DE	-0,33 ± 1,17	0,02 ± 1,27	0,052
Índice Ponderal alta, M±DE	2,65 ± 0,33	2,72 ± 0,32	0,149
Vel. Crec. Peso (g/día), M±DE	20,18 ± 8,06	21,11 ± 9,87	0,487
Vel. Crec. FENTON (g/kg/día), M±DE	12,15 ± 6,15	11,58 ± 6,56	0,552
Vel. Crec. Longitud (cm/s), M±DE	0,87 ± 0,27	0,93 ± 0,35	0,190
Vel. Crec. PC (cm/s), M±DE	0,77 ± 0,21	0,78 ± 0,27	0,801
PEG alta, n (%)	33 (45,8)	37 (32,5)	0,087

Índices Z calculados mediante las curvas de crecimiento de Fenton (49)

Z Peso 28 ddv: Índice Z de peso a los 28 días de vida

DZ Peso 28 ddv-N: Cambio del índice Z de peso desde el nacimiento hasta los 28 días de vida

Z Peso 36 s EPM: Índice Z de peso a las 36 semanas de edad posmenstrual

DZ Peso 36 s EPM-N: Cambio del índice Z de peso desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad posmenstrual

Z (Peso/Longitud/PC) alta: Índice Z de peso, longitud y perímetro cefálico al alta

DZ (Peso/Longitud/PC) alta-N: Cambio del índice Z de peso, longitud y perímetro cefálico desde el nacimiento hasta el momento del alta

Vel. Crec.: Velocidad de crecimiento

M±DE: Media ± Desviación estándar

Los RN del grupo LH tuvieron un peso significativamente mayor que los del grupo FP a las 36 semanas de edad posmenstrual (168 gramos más, $p=0,022$) y al alta (231 gramos más, $p=0,018$) (Figura 10).

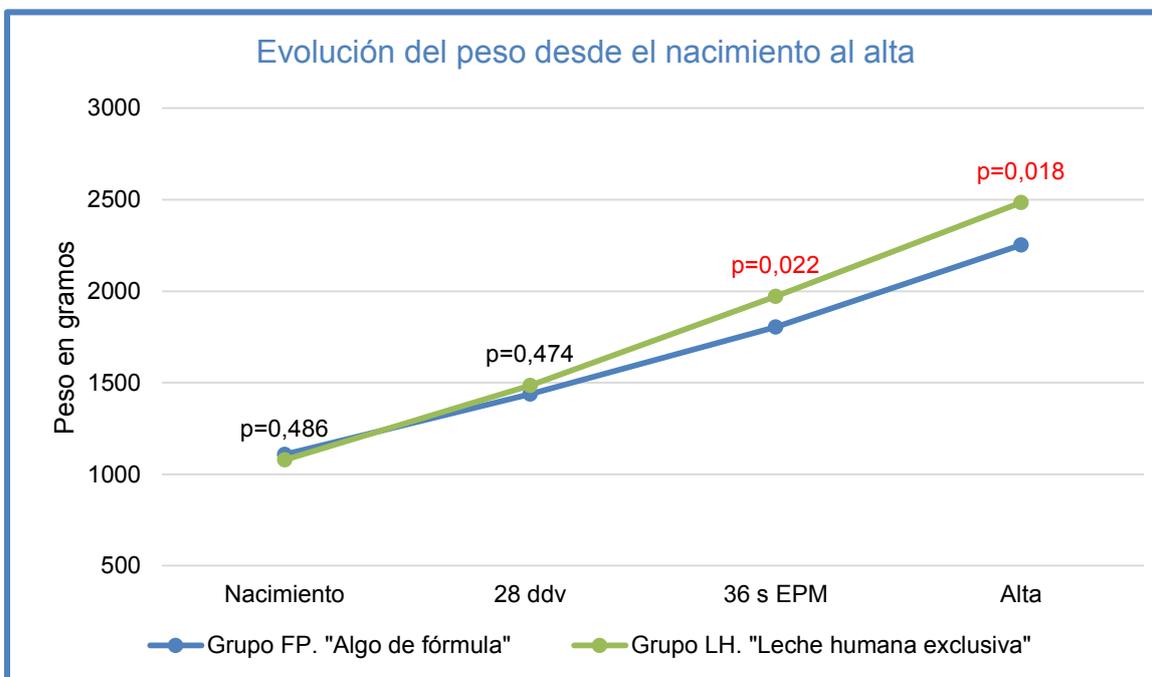


Figura 10. Evolución del peso desde el nacimiento al alta.

28 ddv: 28 días de vida

36 s EPM: 36 semanas de edad posmenstrual

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la evolución de la longitud ni del PC entre el nacimiento y el alta (Figuras 11 y 12).

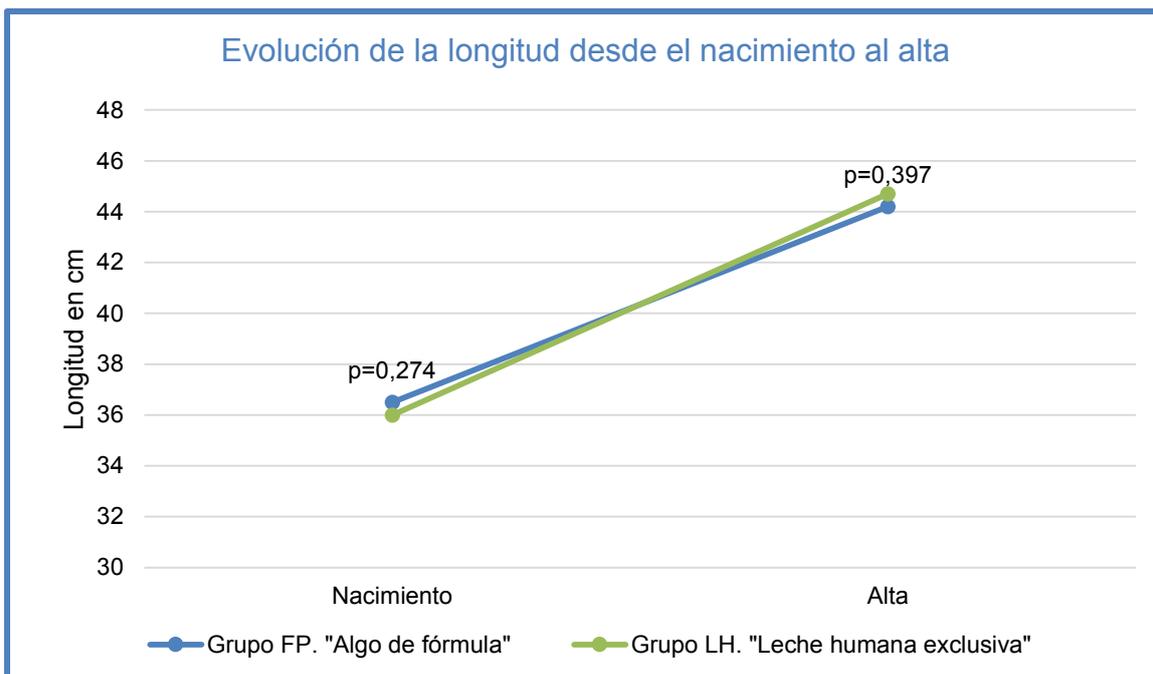


Figura 11. Evolución de la longitud desde el nacimiento al alta.

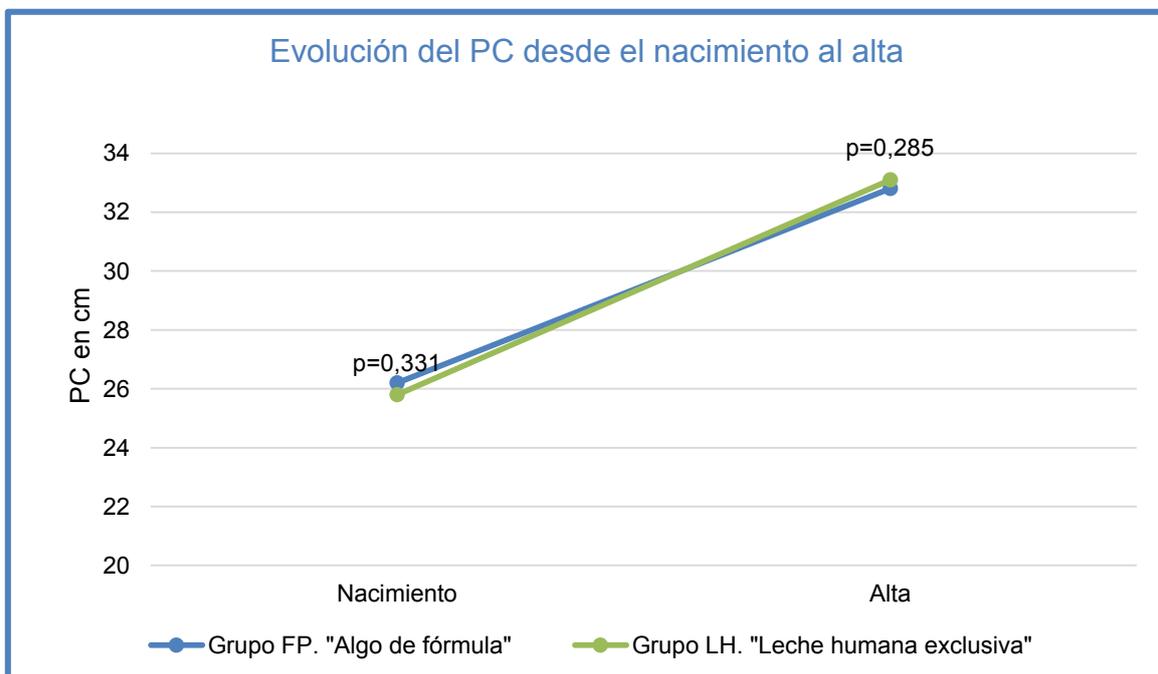


Figura 12. Evolución del PC desde el nacimiento al alta.

PC: Perímetro cefálico

En la figura 13 se presenta la evolución del índice Z de peso desde el nacimiento al alta; esta evolución nos muestra la desviación de la ganancia de peso respecto al teórico patrón intrauterino. La desviación negativa del índice Z de peso es máxima a las 36 semanas de edad posmenstrual en ambos grupos, y es significativamente más negativa en el grupo FP que en el grupo LH (-2,13 versus -1,67, $p=0,018$).

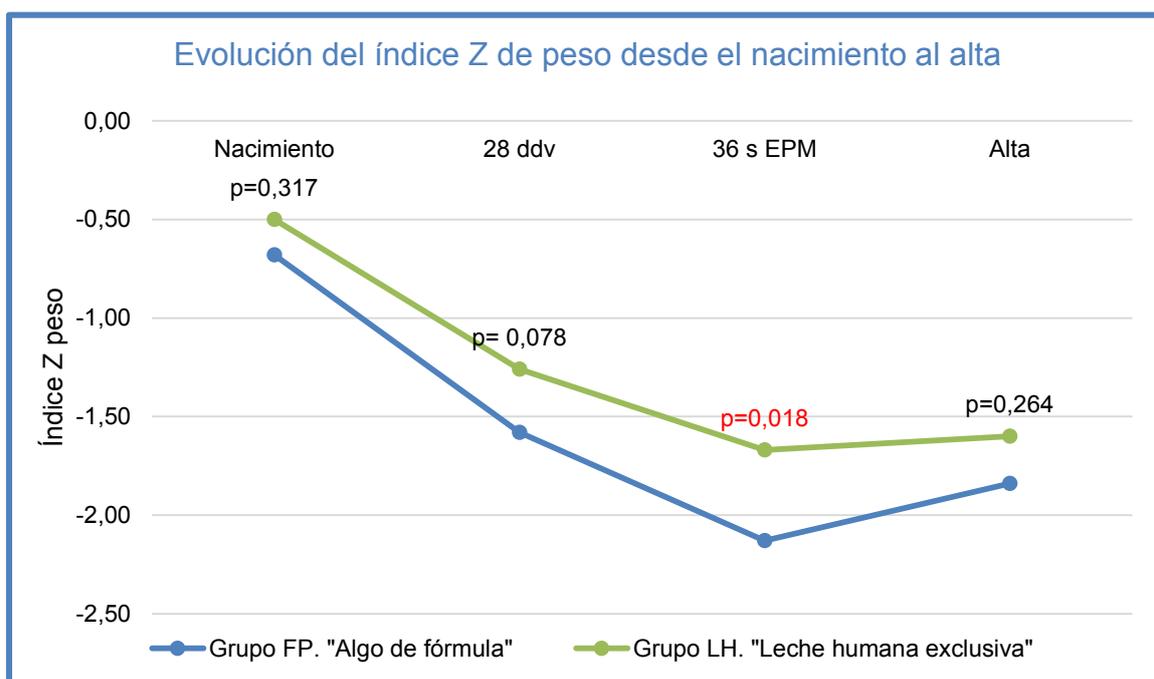


Figura 13. Evolución del índice Z de peso desde el nacimiento al alta.

Índices Z calculados mediante las curvas de crecimiento de Fenton (49)

28 ddv: 28 días de vida

36 s EPM: 36 semanas de edad posmenstrual

La evolución del índice Z de longitud desde el nacimiento al alta no presentó diferencias significativas entre los dos grupos (Figura 14). La desviación negativa en crecimiento longitudinal fue mayor en el grupo FP, pero la diferencia con el grupo LH no fue significativa (-2,04 versus -1,95, $p=0,735$).

Lo mismo, aunque más acentuado, ocurre para la evolución del índice Z de PC (Figura 15). La desviación negativa en crecimiento del PC fue mayor en el grupo FP, pero la diferencia con el grupo LH no fue significativa (-0,74 versus -0,46, $p=0,235$).

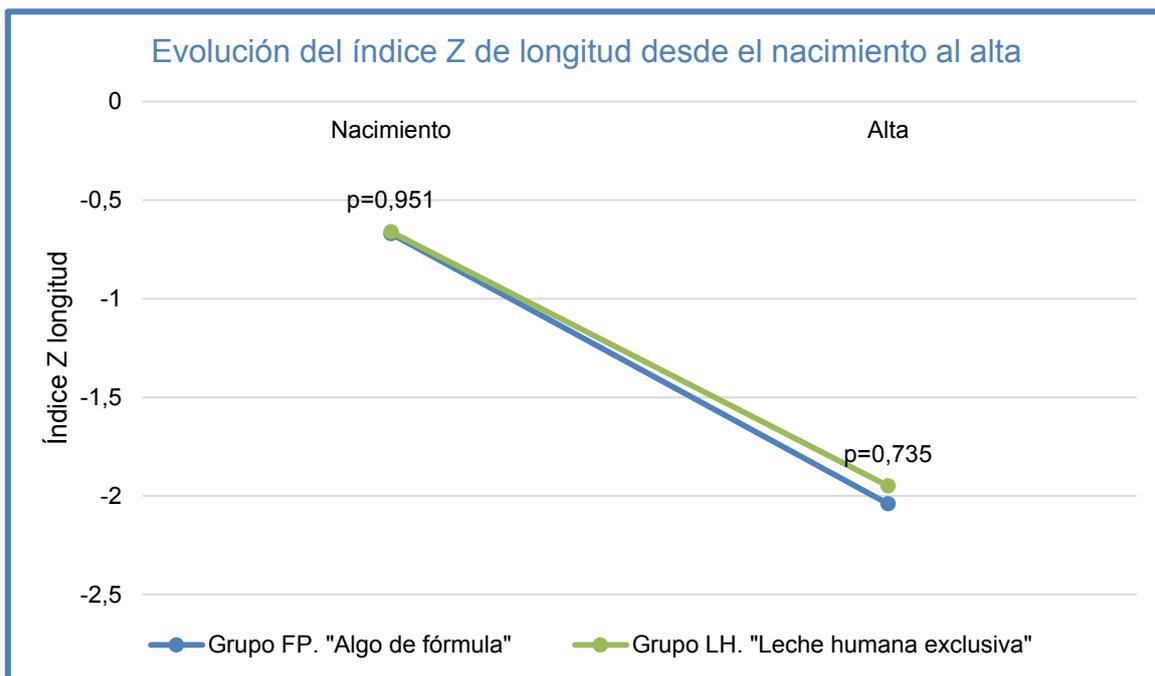


Figura 14. Evolución del índice Z de longitud desde el nacimiento al alta.

Índices Z calculados mediante las curvas de crecimiento de Fenton (49)

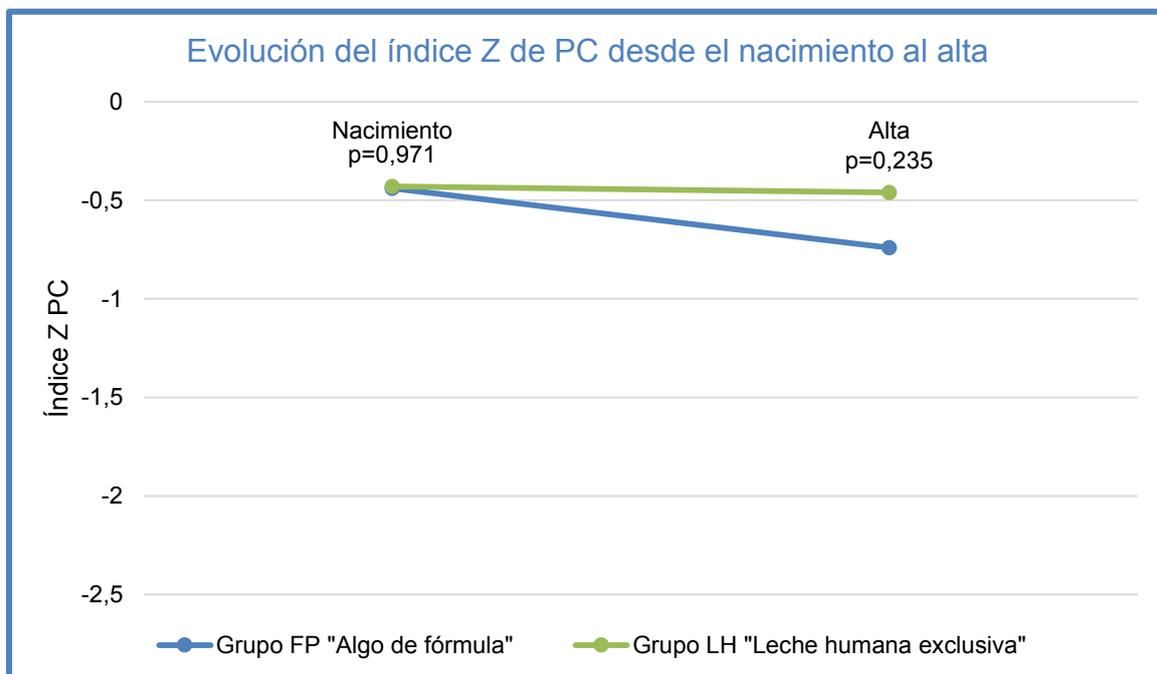


Figura 15. Evolución del índice Z de PC desde el nacimiento al alta.

Índices Z calculados mediante las curvas de crecimiento de Fenton (49)

PC: Perímetro cefálico

El retraso de crecimiento posnatal medido por el cambio del índice Z de peso desde el nacimiento hasta los 28 días de vida, es significativamente menor en los RN del grupo LH que en los del grupo FP (-0,74 versus -1,00, $p < 0,001$).

Esta diferencia entre los dos grupos en el retraso de crecimiento posnatal se mantiene significativa a las 36 semanas de edad posmenstrual (-1,07 versus -1,38, $p = 0,027$) y pierde la significancia en el momento del alta (-1,09 versus -1,15, $p = 0,707$) (Figura 16).

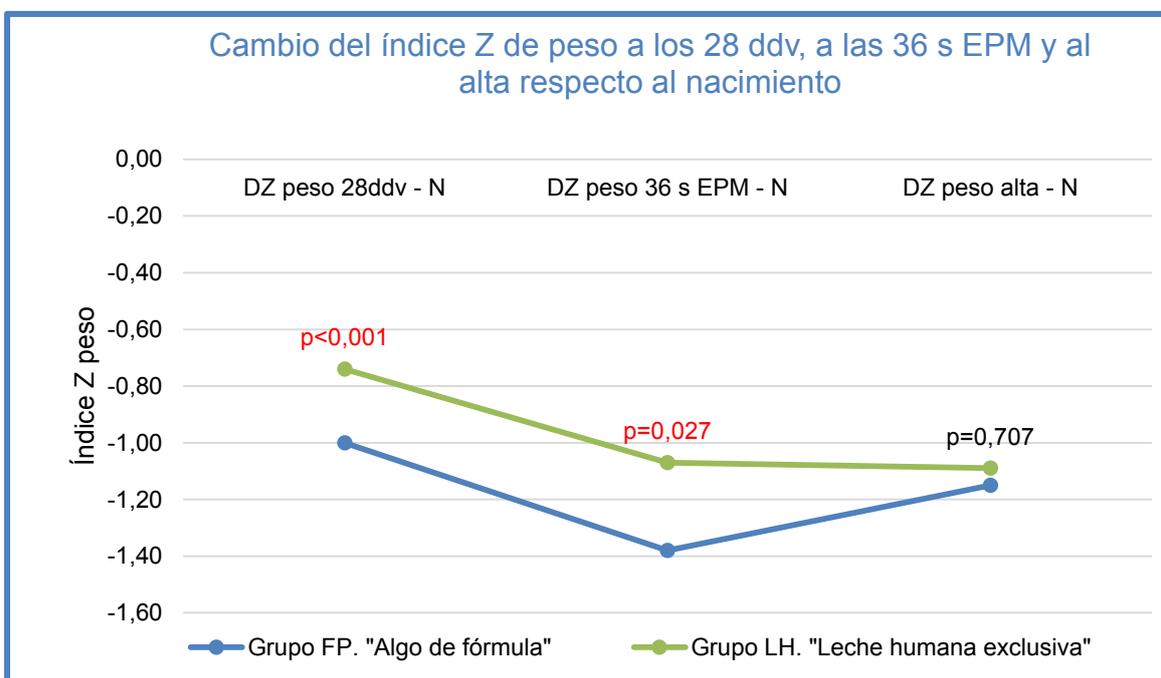


Figura 16. Cambio del índice Z de peso a los 28 días de vida, a las 36 semanas de EPM y al alta respecto al nacimiento.

Índices Z calculados mediante las curvas de crecimiento de Fenton (49)

28 ddv: 28 días de vida

36 s EPM: 36 semanas de edad posmenstrual

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la velocidad de crecimiento en peso, longitud o PC.

El porcentaje de RN PEG al alta fue superior en el grupo FP respecto al grupo LH, aunque las diferencias no llegaron a ser significativas (45,8% versus 32,5%, $p = 0,087$).

No hubo diferencias significativas en el índice ponderal al alta entre ambos grupos (2,65 en el grupo FP versus 2,72 en el grupo LH, $p=0,149$).

9.2.2. TASA DE LACTANCIA MATERNA AL ALTA COMPARADA ENTRE AMBOS GRUPOS

La figura 17 representa el tipo de lactancia en el momento del alta para ambos grupos.

La lactancia materna exclusiva al alta es mayor en el grupo LH que en el grupo FP (49,1% versus 39,7%), aunque la diferencia entre ambos grupos no es significativa ($p=0,363$).

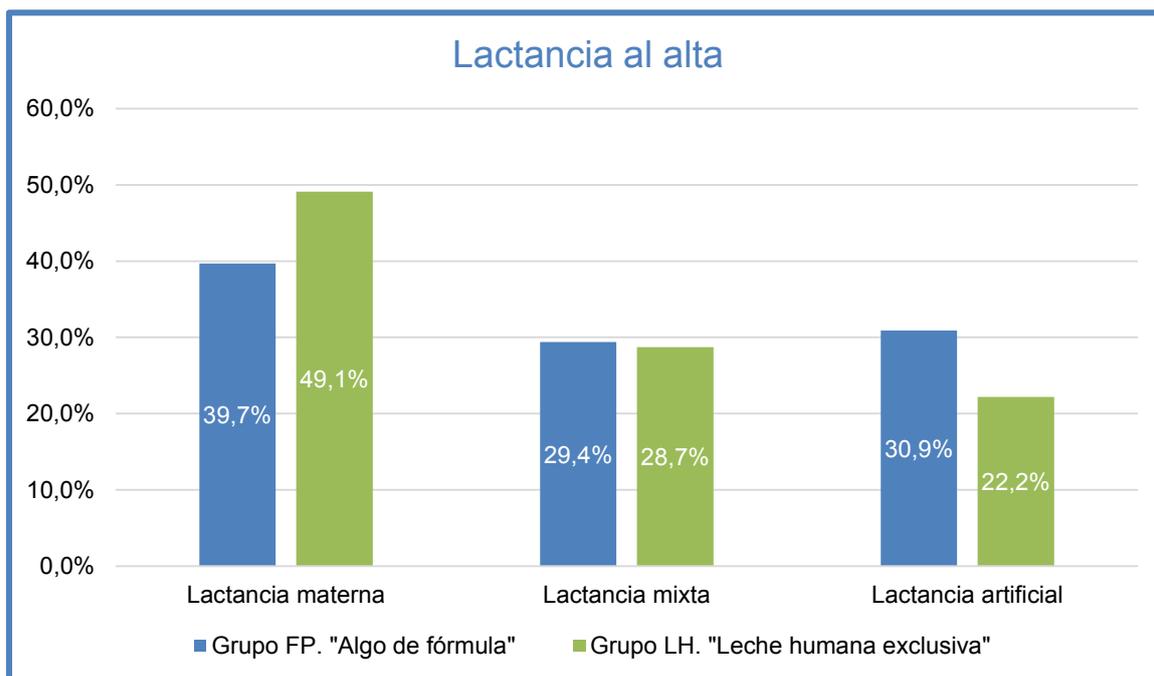


Figura 17. Tipo de lactancia al alta. Valor de $p=0,363$.

La tasa de lactancia materna al alta (tabla 7) es superior en el grupo LH que en el grupo FP (77,8% versus 69,1%), aunque esta diferencia no es significativa ($p=0,218$).

Tabla 7. Tasa de lactancia materna al alta comparada entre los dos grupos.

Variable	Grupo FP	Grupo LH	Valor de p
	"Algo de fórmula" (N=68)	"Leche humana exclusiva" (N=108)	
Leche materna al alta, n (%)	47 (69,1)	84 (77,8)	0,218

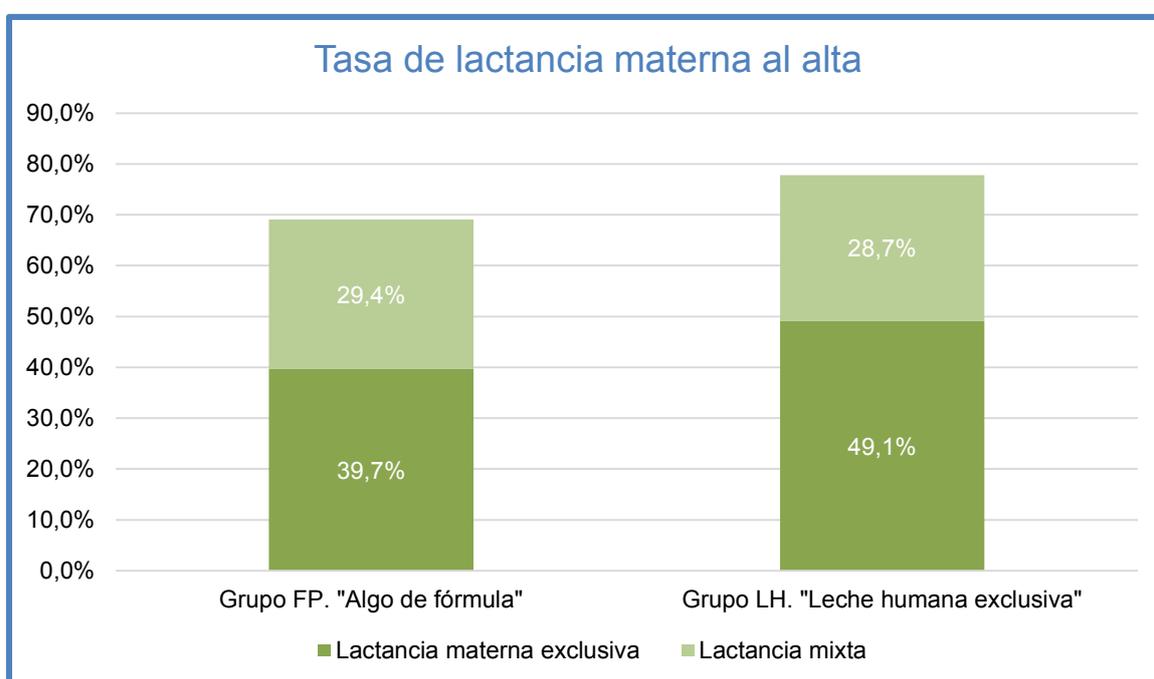


Figura 18. Tasa de lactancia materna al alta. Valor de p=0,218.

Cabe destacar, que la diferencia entre ambos grupos en la tasa de lactancia materna al alta es a expensas de la lactancia materna exclusiva (Figura 18).

9.2.3. VARIABLES DE MORBILIDAD COMPARADAS ENTRE AMBOS GRUPOS

Se efectuó un análisis bivalente comparando las variables de morbilidad durante el ingreso entre ambos grupos.

Para una mejor comprensión, se presenta el análisis de las variables con posible relación con la alimentación, o lo que es lo mismo, con posible relación a la pertenencia al grupo, separadas del resto de variables.

Los resultados del análisis bivalente de las variables de morbilidad con posible relación con la alimentación, según la evidencia existente, se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Análisis bivalente de las variables de morbilidad con posible relación con la alimentación.

Variable	Grupo FP	Grupo LH	Valor de p
	“Algo de fórmula” (N=72)	“Leche humana exclusiva” (N=114)	
NEC, n (%)	6 (8,3)	11 (9,6)	1,000
Sepsis tardía, n (%)	19 (26,4)	29 (25,4)	1,000
ROP, n (%)	24 (35,3)	27 (25,5)	0,176
O ₂ a los 28 ddv, n (%)	15 (23,1)	28 (27,7)	0,588
O ₂ a las 36 s EPM, n (%)	3 (5,9)	7 (7,3)	1,000

NEC: Enterocolitis necrosante

ROP: Retinopatía de la prematuridad

O₂ a los 28 ddv: oxigenoterapia a los 28 días de vida

O₂ a las 36 s EPM: oxigenoterapia a las 36 semanas de edad posmenstrual

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de NEC (8,3% en el grupo FP versus 9,6% en el grupo LH, $p=1,000$), sepsis tardía (26,4% en el grupo FP versus 25,4% en el grupo LH, $p=1,000$), ni ROP (35,3% en el grupo FP versus 25,5% en el grupo LH, $p=0,176$).

Tampoco hubo diferencias significativas en la necesidad de oxigenoterapia a los 28 días de vida (23,1% en el grupo FP versus 27,7% en el grupo LH, $p=0,588$), ni a las 36 semanas de edad posmenstrual (5,9% en el grupo FP versus 7,3% en el grupo LH, $p=1,000$)

La revisión de la bibliografía evidencia que la alimentación con leche humana en la UCIN se asocia con menores tasas de ROP grave en el RN prematuro (91,173,177–179). Por ello, se consideró analizar la variable “Grado de ROP”.

La variable “Grado de ROP” se trató como una variable ordinal y se efectuó un test no paramétrico (Test de Mann-Whitney) (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis bivariante de la variable “Grado de ROP”.

Grado de ROP	Grupo FP	Grupo LH
	“Algo de fórmula” (N=68)	“Leche humana exclusiva” (N=106)
Grado 0, n (%)	44 (64,7)	79 (74,5)
Grado 1, n (%)	11 (16,2)	21 (19,8)
Grado 2, n (%)	10 (14,7)	5 (4,7)
Grado 3, n (%)	3 (4,4)	1 (0,9)

Test de Mann-Whitney. Valor de $p=0,076$.

Se efectuó estudio de fondo de ojo para valorar ROP en 68 de los 72 pacientes que constituyen el grupo FP. Tres fueron exitus previo a la edad adecuada para el estudio de retinopatía y el cuarto fue trasladado de retorno a su hospital de nacimiento previo a la fecha de cribado.

En el grupo LH se cribó ROP en 106 de los 114 pacientes. Cinco fueron exitus y tres traslados de retorno al hospital de origen previo a la fecha de cribado de ROP.

Ninguno de los RN de la población de estudio presentó grados 4 o 5 de ROP.

En el análisis bivariante del grado de ROP no se alcanza una diferencia con significación estadística entre los grupos, pero sí que se observa una tendencia

($p=0,076$) a presentar mayores grados de ROP (grados 2 y 3) los RN del grupo FP respecto a los del grupo LH (14,7% versus 4,7% y 4,4% versus 0,9% respectivamente).

Como sea que la prevalencia de los grados 2 y 3 de ROP en nuestra muestra es pequeña, y clínicamente consideramos los grados 0 y 1 de bajo riesgo de ROP evolutiva y los grados 2 y 3 de riesgo moderado-alto, se consideró efectuar un análisis adicional tratando la variable “Grado de ROP” como una variable dicotómica. Se definieron 2 grupos: grados 0 – 1 de ROP y grados 2 – 3 de ROP. De tal forma que conseguimos una variable que aporta información clínica y con un número de casos suficiente para efectuar el análisis.

El análisis bivalente de esta variable dicotómica demostró diferencias significativas ($p=0,011$) entre ambos grupos (Tabla 10). Los RN del grupo LH tienen significativamente menor grado de ROP que los del grupo FP.

El 19,1% de los RN del grupo FP presentaron grados 2 – 3 de ROP, versus el 5,7% del grupo LH.

Tabla 10. Análisis bivalente de la variable “Grado de ROP” convertida en una variable dicotómica.

Grado de ROP	Grupo FP	Grupo LH
	“Algo de fórmula” (N=68)	“Leche humana exclusiva” (N=106)
Grados 0 y 1, n (%)	55 (80,9)	100 (94,3)
Grados 2 y 3, n (%)	13 (19,1)	6 (5,7)

Test exacto de Fisher. Valor de $p=0,011$.

En la tabla 11 se resumen los resultados del análisis bivalente de las variables de morbilidad a las que “a priori” no se atribuye relación con la alimentación.

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para ninguna de las variables, excepto para la insuficiencia renal aguda (IRA). El porcentaje de RN con insuficiencia renal aguda fue significativamente superior en el grupo FP respecto al grupo LH (12,5% versus 3,5%, $p=0,035$).

La hipotensión arterial en el período neonatal suele manifestarse al inicio de la vida, por lo que no puede atribuírsele causalidad al tipo de alimentación.

Tabla 11. Análisis bivariante de las variables de morbilidad a las que no se atribuye relación con la alimentación.

Variable	Grupo FP “Algo de fórmula” (N=72)	Grupo LH “Leche humana exclusiva” (N=114)	Valor de p
Enfermedad membrana hialina, n (%)	29 (40,3)	41 (36,0)	0,641
Neumotórax, n (%)	0 (0,0)	2 (1,8)	0,523
Hipotensión arterial, n (%)	16 (22,2)	42 (36,8)	0,051
Persistencia ductus arteriosus, n (%)	24 (33,3)	29 (25,4)	0,249
Perforación GI focal, n (%)	1 (1,4)	3 (2,6)	1,000
Sepsis precoz, n (%)	0 (0,0)	5 (4,4)	0,158
IRA, n (%)	9 (12,5)	4 (3,5)	0,035
Apneas primarias graves, n (%)	41 (57,7)	80 (70,2)	0,112
Anemia requiere transfusión, n (%)	28 (38,9)	41 (36,0)	0,756
HPIV, n (%)	8 (11,1)	23 (20,2)	0,156
Leucomalacia periventricular, n (%)	1 (1,4)	7 (6,1)	0,154
Exitus, n (%)	5 (6,9)	9 (7,9)	1,000

GI: Gastrointestinal

IRA: Insuficiencia renal aguda

HPIV: Hemorragia peri-intraventricular

Catorce pacientes fallecieron antes del alta, 5 en el grupo FP y 9 en el grupo LH. No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los dos grupos ($p=1,000$).

Los resultados del análisis bivariante de las intervenciones terapéuticas efectuadas durante el ingreso se resumen en la tabla 12.

La diferencia significativa ($p < 0,001$) en la ventilación nasal entre los dos grupos, viene determinada por la adquisición de equipamientos médicos para ventilación no invasiva en el año 2009, coincidiendo con el cambio de ubicación de la UCIN desde el hospital modernista al Nuevo Sant Pau.

La diferencia apenas significativa ($p = 0,052$) en la utilización de inotrópicos para tratamiento de la hipotensión arterial tampoco puede atribuirse a la pertenencia al grupo, dado que la hipotensión arterial en el RN, suele manifestarse en las primeras horas / días de la vida, cuando la alimentación todavía no se ha iniciado.

Tabla 12. Análisis bivalente de las variables de intervención terapéutica.

Variable	Grupo FP	Grupo LH	Valor de p
	“Algo de fórmula” (N=72)	“Leche humana exclusiva” (N=114)	
Oxigenoterapia, n (%)	54 (76,1)	76 (66,7)	0,190
CPAP nasal, n (%)	55 (76,4)	97 (85,1)	0,173
Ventilación convencional, n (%)	38 (52,8)	53 (46,5)	0,453
Ventilación nasal, n (%)	4 (5,6)	60 (52,6)	< 0,001
Ventilación alta frecuencia, n (%)	7 (9,7)	9 (7,9)	0,789
CPAP/V nasal a los 28 ddv, n (%)	12 (17,9)	26 (24,8)	0,348
Ventilación mecánica 28 ddv, n (%)	5 (7,6)	9 (8,6)	1,000
Surfactante, n (%)	36 (50,0)	46 (40,4)	0,226
Óxido nítrico inhalado, n (%)	0 (0,0)	3 (97,4)	0,284
Esteroides para DBP, n (%)	0 (0,0)	3 (2,6)	0,284
Inotrópicos para hipotensión, n (%)	16 (22,2)	41 (36,0)	0,052
Cierre farmacológico PDA, n (%)	23 (31,9)	23 (20,2)	0,082
Ligadura PDA, n (%)	3 (4,2)	6 (5,3)	1,000
Cirugía ROP, n (%)	3 (4,2)	1 (0,9)	0,300
Cirugía NEC, n (%)	4 (6,1)	7 (6,1)	1,000
Cirugía hidrocefalia, n (%)	0 (0,0)	2 (1,8)	0,523
Otra cirugía mayor, n (%)	6 (8,3)	3 (2,6)	0,091
Nutrición parenteral 28 ddv, n (%)	5 (7,5)	9 (8,6)	1,000
Días de ingreso, M±DE	58,49 ± 32,96	65,00 ± 34,47	0,199

CPAP/V nasal a los 28 ddv: CPAP o ventilación nasal a los 28 días de vida

DBP: Displasia broncopulmonar

PDA: Persistencia ductus arteriosus

ROP: Retinopatía de la prematuridad

NEC: Enterocolitis necrosante

Nutrición parenteral 28 ddv: Nutrición parenteral a los 28 días de vida

M±DE: Media ± Desviación estándar

9.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

9.3.1. APROXIMACIÓN MULTIVARIANTE PARA LAS “VARIABLES DE CRECIMIENTO POSNATAL”. ANÁLISIS DE LA COVARIANZA (ANCOVA)

Con el análisis de la covarianza, queremos estimar el efecto del grupo (referencia “leche humana exclusiva”) sobre las variables de crecimiento posnatal ajustado por dos covariables: el peso al nacimiento y la edad gestacional.

En los histogramas de las variables de crecimiento posnatal, la inspección visual de la distribución de frecuencias no mostraba claras anomalías.

Después de ajustar por el peso al nacimiento y la edad gestacional, variables ambas asociadas significativamente a las variables de crecimiento posnatal (Tabla 13), el grupo (referencia “leche humana exclusiva”) sigue manteniendo un efecto estadísticamente significativo sobre las siguientes variables dependientes: peso a los 28 días de vida, Z peso a los 28 días de vida, DZ peso 28 días de vida – nacimiento, peso a las 36 semanas de EPM, Z peso a las 36 semanas de EPM, DZ peso 36 semanas EPM – nacimiento, peso al alta, DZ PC alta – nacimiento (Tabla 14).

Las variables: DZ peso 28 días de vida – nacimiento, peso a las 36 semanas de EPM, Z peso a las 36 semanas de EPM, DZ peso 36 semanas EPM – nacimiento y peso al alta, que ya estaban relacionadas significativamente con el grupo en el análisis bivariante, mantienen su significancia estadística en el multivariante tras ajustar por el peso al nacimiento y la edad gestacional (Tabla 14).

Las variables: peso a los 28 días de vida, Z peso a los 28 días de vida y DZ PC alta – nacimiento, no relacionadas significativamente con el grupo en el análisis bivariante, pasan a relacionarse significativamente en el análisis multivariante cuando ajustamos por el peso al nacimiento y la edad gestacional (Tabla 14).

Tabla 13. Relación de las variables de crecimiento posnatal con la pertenencia al grupo, el peso al nacimiento y la edad gestacional.

Variables Crecimiento Posnatal	Valor de p
Peso 28 ddv	
Grupo (Leche humana exclusiva)	<0,001
Peso nacimiento	<0,001
Edad Gestacional	<0,001
Z Peso 28 ddv	
Grupo (Leche humana exclusiva)	<0,001
Peso nacimiento	<0,001
Edad Gestacional	<0,001
DZ Peso 28 ddv-N	
Grupo (Leche humana exclusiva)	0,001
Peso nacimiento	<0,001
Edad Gestacional	0,001
Peso 36 s EPM	
Grupo (Leche humana exclusiva)	0,001
Peso nacimiento	<0,001
Edad Gestacional	<0,001
Z Peso 36 s EPM	
Grupo (Leche humana exclusiva)	0,001
Peso nacimiento	<0,001
Edad Gestacional	<0,001
DZ Peso 36 s EPM-N	
Grupo (Leche humana exclusiva)	<0,001
Peso nacimiento	0,778
Edad Gestacional	<0,001
Peso Alta	
Grupo (Leche humana exclusiva)	0,018
Peso nacimiento	<0,001
Edad Gestacional	0,012
DZ PC alta-N	
Grupo (Leche humana exclusiva)	0,026
Peso nacimiento	0,362
Edad Gestacional	0,002

Peso 28 ddv: Peso a los 28 días de vida

Z Peso 28 ddv: Índice Z de peso a los 28 días de vida

DZ Peso 28 ddv-N: Cambio del índice Z de peso desde el nacimiento hasta los 28 días de vida

Peso 36 s EPM: Peso a las 36 semanas de edad posmenstrual

Z Peso 36 s EPM: Índice Z de peso a las 36 semanas de edad posmenstrual

DZ Peso 36 s EPM-N: Cambio del índice Z de peso desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad posmenstrual

DZ PC alta-N: Cambio del índice Z de perímetro cefálico desde el nacimiento al alta

Tabla 14. Aproximación multivariante para las “Variables de crecimiento posnatal”. Análisis de la covarianza. ANCOVA. Efecto del grupo (referencia “leche humana exclusiva”) en las variables de crecimiento posnatal corregido por el peso al nacimiento y la edad gestacional.

Variables Crecimiento Posnatal	Análisis BIVARIANTE			Análisis MULTIVARIANTE *		
	Valor de p	Diferencia de medias	IC 95%	Valor de p ajustada	Diferencia de medias ajustada	IC 95%
Peso 28 ddv (g)	0,474	46	(-83) - 175	<0,001	89	45 - 134
Z Peso 28 ddv	0,078	0,31	(-0,03) - 0,67	<0,001	0,26	0,12 - 0,40
DZ Peso 28 ddv-N	<0,001	0,25	0,11 - 0,40	0,001	0,25	0,11 - 0,40
Peso 36 s EPM (g)	0,022	167	24 - 310	0,001	137	53 - 220
Z Peso 36 s EPM	0,018	0,46	0,08 - 0,84	0,001	0,38	0,16 - 0,60
DZ Peso 36 s EPM-N	0,027	0,30	0,03 - 0,57	<0,001	0,41	0,19 - 0,62
Peso Alta (g)	0,018	231	40 - 422	0,018	230	39 - 420
DZ PC alta-N	0,052	0,36	(-0,00) - 0,73	0,026	0,41	0,04 - 0,78

* **Variable independiente: Grupo (referencia “leche humana exclusiva”)**
Covariables: Peso al nacimiento y Edad Gestacional

Peso 28 ddv: Peso a los 28 días de vida

Z Peso 28 ddv: Índice Z de peso a los 28 días de vida

DZ Peso 28 ddv-N: Cambio del índice Z de peso desde el nacimiento hasta los 28 días de vida

Peso 36 s EPM: Peso a las 36 semanas de edad posmenstrual

Z Peso 36 s EPM: Índice Z de peso a las 36 semanas de edad posmenstrual

DZ Peso 36 s EPM-N: Cambio del índice Z de peso desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad posmenstrual

DZ PC alta-N: Cambio del índice Z de perímetro cefálico desde el nacimiento al alta

IC 95%: Intervalo de confianza de la diferencia de medias del 95%

9.3.2. APROXIMACIÓN MULTIVARIANTE PARA LA VARIABLE “GRADO DE ROP”. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

Se efectuó una aproximación multivariante para la variable “Grado de ROP” como una variable dicotómica (grados 0 – 1 de ROP y grados 2 – 3 de ROP) mediante un análisis de regresión logística binaria (Tabla 15).

Las covariables o variables explicativas que se introdujeron en el análisis fueron: el grupo (referencia “leche humana exclusiva”), el peso al nacimiento, la edad gestacional, la necesidad de transfusión sanguínea durante el ingreso hospitalario y el peso a las 36 semanas EPM.

Todas las covariables se asociaron significativamente al “Grado de ROP” en el análisis bivalente. La leche humana exclusiva ($p=0,009$. $OR=0,254$), el peso al nacimiento ($p=0,001$. $OR=0,997$), la edad gestacional ($p=0,005$. $OR=0,959$) y el peso a las 36 semanas EPM ($p=0,007$. $OR=0,998$) con un efecto protector de la ROP, y la necesidad de transfusión sanguínea ($p=0,007$. $OR=3,939$) como un factor de riesgo de ROP.

El procedimiento de regresión escogió el modelo con las variables independientes más explicativas, compuesto por: el peso al nacimiento (p ajustada= $0,001$. OR ajustada= $0,996$) y la leche humana exclusiva (p ajustada= $0,002$. OR ajustada= $0,174$).

Así pues, tras ajustar por el peso al nacimiento, los RN del grupo LH (“leche humana exclusiva”) tienen casi 6 veces ($1/0,174=5,74$) menos riesgo de tener grados 2 – 3 de ROP que los del grupo FP (“algo de fórmula”).

Tabla 15. Aproximación multivariante para la variable “Grado de ROP”. Análisis de regresión logística binaria de los factores de riesgo para los grados 2 - 3 de ROP.

Covariables	Análisis BIVARIANTE “Grado de ROP”			Análisis MULTIVARIANTE * “Grado de ROP”		
	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p ajustada	OR ajustada	IC 95%
Grupo (Leche humana exclusiva)	0,009	0,254	0,091 - 0,705	0,002	0,174	0,056 - 0,537
Peso nacimiento	0,001	0,997	0,995 - 0,999	0,001	0,996	0,994 - 0,998
Edad Gestacional	0,005	0,959	0,931 - 0,987	---	---	---
Transfusión sanguínea	0,007	3,939	1,459 - 10,634	---	---	---
Peso 36 s EPM	0,007	0,998	0,997 - 0,999	---	---	---

* Test de HOSMER and LEMESHOW. Valor de p=0,231.
AUC ROC 0,811 (Valor de p<0,001).

OR: ODDS RATIO
IC 95%: Intervalo de confianza de la Odds Ratio del 95%
AUC ROC: Área bajo la curva ROC

9.3.3. APROXIMACIÓN MULTIVARIANTE PARA LA VARIABLE “INSUFICIENCIA RENAL AGUDA” (“IRA”). ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

La aproximación multivariante de la variable “IRA” se efectuó también mediante un análisis de regresión logística binaria (Tabla 16).

Las covariables o variables explicativas que se introdujeron en el análisis fueron: el grupo (referencia “leche humana exclusiva”), el peso al nacimiento y la edad gestacional.

Las variables leche humana exclusiva y peso al nacimiento tienen una asociación significativamente protectora de la “IRA” en el análisis bivariante ($p=0,028$. $OR=0,255$ y $p=0,017$. $OR=0,998$ respectivamente) y mantienen dicha asociación en el análisis multivariante (p ajustada= $0,016$. OR ajustada= $0,213$ y p ajustada= $0,011$. OR ajustada= $0,997$ respectivamente).

La edad gestacional con una asociación protectora apenas significativa ($P=0,055$. $OR=0,970$) con la IRA en el análisis bivariante queda excluida por el modelo en el análisis multivariante.

Así pues, los RN pertenecientes al grupo LH (“leche humana exclusiva”), después de ajustar por el peso al nacimiento, tienen casi 5 veces ($1/0,213=4,7$) menos riesgo de insuficiencia renal aguda que los del grupo FP (“algo de fórmula”).

Tabla 16. Aproximación multivariante para la variable “IRA”. Análisis de regresión logística binaria de los factores de riesgo de insuficiencia renal aguda.

Covariables	Análisis BIVARIANTE “IRA”			Análisis MULTIVARIANTE * “IRA”		
	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p ajustada	OR ajustada	IC 95%
Grupo (Leche humana exclusiva)	0,028	0,255	0,075 - 0,860	0,016	0,213	0,060 - 0,752
Peso nacimiento	0,017	0,998	0,996 - 1,000	0,011	0,997	0,995 - 0,999
Edad Gestacional	0,055	0,970	0,939 - 1,001	---	---	---

* Test de HOSMER and LEMESHOW. Valor de p=0,347.
AUC ROC 0,764 (Valor de p=0,002).

OR: ODDS RATIO

IC 95%: Intervalo de confianza de la Odds Ratio del 95%

AUC ROC: Área bajo la curva ROC

10. DISCUSIÓN

En abril de 2009 implementamos en la UCIN del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona un cambio en la política de alimentación de los RNMBP. Coincidiendo con la disponibilidad de LD de banco, se introdujo la estrategia de suplementar con LD a los RN prematuros cuyas madres no tenían suficiente leche para su alimentación. Ello nos ha permitido alimentar a los RNMBP de forma precoz y exclusivamente con leche humana.

En la actualidad, dada la fuerte evidencia de los beneficios de la leche humana para la alimentación de los RN prematuros, resulta inaceptable desde el punto de vista ético plantear un estudio aleatorizado alrededor de este tema. Es por ello que se planteó un “estudio de intervención no aleatorizado con un grupo control histórico” para analizar los posibles beneficios de una política de alimentación con “leche humana exclusiva” en nuestra población de RNMBP.

En el presente estudio se ha comparado la evolución durante el ingreso de un grupo de RNMBP nacidos posteriormente a la introducción de la política de LD en nuestra UCIN, compuesto por bebés alimentados al inicio de la vida con “leche humana exclusiva” (N=114), con otro grupo de RNMBP de un período anterior, constituido por bebés que durante las primeras semanas posnatales recibieron “algo de fórmula” (N=72).

Como resultados principales, se han evaluado el crecimiento posnatal y la tasa de lactancia materna al alta comparados entre ambos grupos.

Como resultados secundarios, se han comparado los resultados de morbimortalidad durante el ingreso.

La “leche humana exclusiva” en nuestros RNMBP ha resultado ser un factor estimulante del crecimiento, se ha asociado a tasas más bajas de ROP grave y ha sido un factor protector de la IRA.

Las prácticas nutricionales influyen en la supervivencia inmediata, el crecimiento y el desarrollo de los RNMBP.

En el momento actual, la restricción posnatal de crecimiento es la morbilidad más frecuente en los RNMBP, especialmente en los prematuros extremos más graves (32–34,180).

El retraso de crecimiento posnatal es una situación que afecta a la gran mayoría de RN prematuros y que puede tener importantes consecuencias a largo plazo, como son el retraso en el neurodesarrollo, menor rendimiento escolar, talla baja y, ya en la edad adulta, enfermedades cardiovasculares. Es por ello que uno de los objetivos principales en la UCIN es optimizar el soporte nutricional de estos pacientes (181).

La lactancia materna es la primera opción para todos los RN, incluidos los prematuros, en quienes los beneficios emocionales, anti-infecciosos, del neurodesarrollo y económicos adquieren especial relevancia (65).

En los últimos 50 años se ha generado mucha evidencia científica que demuestra un mejor neurodesarrollo asociado a la lactancia materna temprana. Incluso una relación dosis dependiente entre la proporción de leche materna de la dieta y el coeficiente intelectual desarrollado. Se ha observado que incluso bebés que reciben leche donada no fortificada tienen mejor neurodesarrollo que los que reciben fórmula. Esto indica que existen en la leche donada factores específicos capaces de contrarrestar los efectos adversos de un bajo contenido en nutrientes (182).

Cuando no se dispone de leche de la propia madre, las dos alternativas de nutrición enteral para los RNMBP son la leche donada (LD) o la fórmula de prematuro (FP). La LD puede retener y aportar algunos de los beneficios no nutricionales de la leche materna para los bebés prematuros. Sin embargo, la alimentación con fórmula parece garantizar un suministro más constante de las cantidades óptimas de nutrientes. Sigue existiendo incertidumbre entre los profesionales acerca del balance entre riesgos y beneficios de la alimentación con LD versus FP para los RNMBP.

La LD ha emergido como una alternativa a la leche de la propia madre, porque no todas las madres de RN prematuros producen suficiente leche para cubrir las

necesidades de sus bebés y en extraordinarias ocasiones pueden existir contraindicaciones médicas para la misma. Además, el inicio de la lactancia a menudo está retrasado en las madres que han tenido un parto prematuro. Históricamente a los bebés prematuros hospitalizados en la UCIN cuando la leche de la propia madre no era suficiente se les ofrecía FP, actualmente la LD es una buena alternativa, y es una opción para ofrecer exclusivamente leche humana al inicio de la alimentación (183).

A pesar de la creciente utilización de la LD, sigue existiendo preocupación por la creencia de que la LD resulta en un peor crecimiento del bebé y el hecho de que introducir LD pueda disminuir el esfuerzo de las madres dirigido a producir su propia leche. El presente estudio aborda ambos aspectos.

A continuación, se presenta la discusión detallada por apartados en referencia a los resultados obtenidos.

10.1. RESULTADOS PRINCIPALES

10.1.1. DIETA CON LECHE HUMANA EXCLUSIVA Y CRECIMIENTO POSNATAL

El papel que juega el crecimiento posnatal en la evolución del RNMBP es crucial y puede ser un factor independiente para su mala evolución (43,182).

Se han publicado múltiples estudios confirmando la fuerte influencia de las prácticas nutricionales en el crecimiento del RN prematuro. Se ha constatado que los RN que han recibido nutrición parenteral por cortos períodos de tiempo, que han empezado la alimentación enteral de forma precoz, o que han conseguido la nutrición enteral completa más pronto, han tenido un aumento ponderal más rápido (63).

El crecimiento es un proceso complejo. La expectativa de crecimiento óptimo para los RNMBP no se conoce totalmente y la razón del pobre crecimiento evidenciado en esta población de RN es multifactorial. Sin embargo, sabemos que uno de los factores importante en estos niños es que reciben una nutrición inadecuada, particularmente al inicio de la vida, en las primeras semanas posnatales, fallan en

la adquisición de los objetivos nutricionales y la falta de crecimiento posnatal es frecuente (57).

La alimentación con leche humana reduce el riesgo de NEC (79) y se asocia con un mejor neurodesarrollo en RN muy prematuros (118).

No obstante, por otro lado, varios trabajos han demostrado una asociación entre alimentación con leche materna y restricción del crecimiento posnatal en RNMBP (165,169). La composición de la leche humana varía de una madre a otra, y en una misma madre entre una toma y otra, esta gran variabilidad inter e intraindividual de la leche justifica que algunos bebés suplementados de forma estándar tengan déficits de macro y micronutrientes, y explica la restricción del crecimiento posnatal. Pero la gran variación entre las prácticas nutricionales entre los diferentes centros y grupos hace difícil la evaluación.

En el presente estudio se analiza el impacto en el crecimiento posnatal de la alimentación de los RNMBP con leche humana exclusiva después de implementar una política de LD en nuestra UCIN. Se ha comparado un grupo de RNMBP alimentados exclusivamente con leche humana, posterior al cambio en la política de alimentación, con un grupo control histórico en el que todos los RN recibieron “algo de fórmula”.

Los RN del grupo LH pesaron 29 gramos menos que los RN del grupo FP, midieron 0,5 cm menos y tuvieron un PC 0,4 cm más pequeño al nacimiento, pero las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

La ganancia de peso durante el ingreso hospitalario fue mejor en el grupo LH, y fue significativamente mayor a la del grupo FP a las 36 semanas de edad posmenstrual (168 gramos más, $p=0,022$) y en el momento del alta (231 gramos más, $p=0,018$). Estos hallazgos son contrarios a los publicados en los estudios históricos acerca de la ganancia ponderal en RNMBP alimentados con leche humana donada no fortificada (184,185), en los que los RN alimentados con fórmula tenían mejor ganancia ponderal.

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la evolución de la longitud ni del PC entre el nacimiento y el alta.

Existen escasos datos publicados que permitan la comparación del efecto de la leche humana fortificada versus la leche de fórmula de prematuro en el crecimiento de los RNMBP.

Recientemente la Colaboración Cochrane ha publicado una revisión sistemática cuyo objetivo era: determinar el efecto de la alimentación con FP comparado con LD, como suplementos de la leche de la propia madre, en el crecimiento y desarrollo de RN prematuros o de bajo peso al nacer (79). En el metaanálisis se incorporan nueve estudios en los que participan 1070 RN. Cuatro estudios comparan fórmula estándar (de RN a término) con LD, y los otros cinco comparan fórmula de prematuro versus LD. Cabe destacar que sólo los dos más recientes de estos cinco estudios utilizan LD fortificada (165,186). Los niños alimentados con fórmula aumentaron mejor de peso, longitud y PC durante la estancia hospitalaria, pero tuvieron mayor riesgo de NEC. No encontraron efectos sobre el crecimiento posterior ni sobre el neurodesarrollo. Los autores de la revisión concluyen que en los RN pretérmino o de bajo peso al nacer, la alimentación con fórmula comparado con la LD resulta en una mayor tasa de crecimiento a corto plazo aunque también en mayor riesgo de NEC. Pero consideran los resultados de la revisión escasamente aplicables a la práctica clínica ya que la fortificación de la leche humana es una práctica común actualmente en las Unidades Neonatales. Por lo que señalan la necesidad de efectuar nuevos estudios en los que se comparen crecimiento, desarrollo y resultados adversos en RN que reciban fórmula versus leche humana fortificada.

La evolución del índice Z de peso desde el nacimiento al alta representa la desviación de la ganancia de peso respecto al teórico patrón intrauterino. En el presente estudio, los RN de los dos grupos mostraron la clásica desviación negativa del índice Z posnatal, siendo máxima a las 36 semanas de edad posmenstrual en ambos, y significativamente más negativa en el grupo FP (-1,67 grupo LH versus -2,13 grupo FP, $p=0,018$).

Los índices Z de longitud y PC también se desviaron negativamente desde el nacimiento hasta el momento del alta como era de esperar, pero la evolución de dicho índice no presentó diferencias significativas entre los dos grupos.

La cuantificación del retraso de crecimiento posnatal es sencilla, pero no existe consenso en su definición, ni se utiliza de forma sistemática como indicador de gravedad o pronóstico de riesgo (34). Se han utilizado múltiples definiciones de restricción del crecimiento posnatal, incluyendo un peso por debajo del percentil 10 a la edad postnatal de 28 días, a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta hospitalaria; o una caída en el índice Z de peso entre el nacimiento y el alta $> 2,0$, $> 1,0$ o $> 0,67$. No se sabe si los factores de riesgo para la restricción de crecimiento posnatal son similares utilizando una u otra definición (187).

La mayoría de autores escogen el cambio en el índice Z de peso desde el nacimiento hasta las 36 semanas EPM o hasta el momento del alta como resultado principal del crecimiento posnatal durante el ingreso hospitalario (175,188). En el 2008, Krauel demostró que el retraso de crecimiento posnatal es un fenómeno general y grave en las UCINs españolas (34).

En el presente estudio existen diferencias significativas en el retraso de crecimiento posnatal entre los dos grupos. Concretamente en el cambio del índice Z desde el nacimiento a los 28 días de vida y a las 36 semanas de EPM, los RN del grupo LH tienen significativamente menos retraso de crecimiento posnatal que los del grupo FP (-0,74 versus -1,00, $p < 0,001$ a los 28 ddv y -1,07 versus -1,38, $p = 0,027$ a las 36 s EPM). El cambio del índice Z desde el nacimiento hasta el momento del alta sigue siendo menor en el grupo LH, pero sin diferencias significativas respecto al grupo FP (-1,09 versus -1,15, $p = 0,707$ al alta).

En concordancia con nuestros resultados, Colaizy y colaboradores, en un estudio en el que incluyeron 171 RNMBP y en el que evaluaron el crecimiento durante el ingreso hospitalario, definido por el cambio en el índice Z de peso entre el nacimiento y el alta hospitalaria, demuestran que los RNMBP crecen apropiadamente cuando son alimentados predominantemente con leche humana fortificada (175).

Se ha publicado recientemente un estudio finlandés (43) en el que, en un grupo de RNMBP con alta variabilidad del crecimiento precoz, el mejor crecimiento desde el nacimiento hasta el término se asocia con un mejor neurodesarrollo en la edad de adulto joven. El resultado neurocognitivo se puede predecir, particularmente, por el

crecimiento precoz posnatal del PC. Previamente otros trabajos habían publicado resultados en el mismo sentido (189).

El mejor crecimiento del PC en contraste con la escasa ganancia ponderal en los RN prematuros alimentados predominantemente con leche humana es un hallazgo consistente que determina la denominada “paradoja de la lactancia materna” en los RN muy prematuros que presentan un mejor neurodesarrollo a pesar de una ganancia ponderal inicial subóptima (71).

En nuestro estudio, los RN alimentados con LH no han tenido un crecimiento del PC significativamente mejor que los del grupo FP, aunque la desviación respecto al patrón teórico intrauterino (índice Z) fue menor en el grupo LH que en el grupo FP y la diferencia en el cambio en el índice Z de PC desde el nacimiento hasta el momento del alta entre los dos grupos fue casi significativa ($p=0,052$).

Para estimar mejor el efecto del tipo de leche recibido sobre las variables de crecimiento posnatal, se efectuó un análisis de la covarianza ajustando por dos covariables asociadas significativamente a dicho crecimiento, el peso al nacimiento y la edad gestacional.

Después de ajustar por el peso al nacimiento y la edad gestacional, el haber recibido “leche humana exclusiva” se asocia significativamente a un mejor peso a los 28 días de vida (89 gramos más, $p < 0,001$), a las 36 semanas de EPM (137 gramos más, $p=0,001$) y en el momento del alta (230 gramos más, $p= 0,018$).

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de RN PEG al nacimiento entre nuestros grupos (10,5% en el grupo LH y 11,1% en el grupo FP, $p=1,000$). En cambio, los resultados al final del ingreso demuestran un menor fallo de crecimiento posnatal en el grupo de LH con un porcentaje de RN PEG al alta del 32,5% versus un porcentaje de 45,8% en el grupo FP ($p=0,087$).

De nuevo nuestros datos son acordes a los publicados recientemente por Colaizy y colaboradores que presentan un porcentaje de RN PEG al nacimiento del 16% y del 34% al alta en una población de RN < 1.250 gramos al nacer alimentados con dietas predominantemente de leche humana fortificada (175).

En cambio, Krauel y colaboradores (34) publicaron en el año 2008 un estudio sobre restricción posnatal de crecimiento en el que se incluyeron 2.317 RNMBP de 55 UCINs españolas. El 27% de los RN estudiados fueron PEG al nacimiento, y el peso al alta se encontraba por debajo del percentil 10 para la EPM en el 77% de los RNMBP. En dicho estudio no se aportan datos sobre la ingesta de nutrientes. Asumimos diferencias en las prácticas nutricionales entre los diferentes centros.

El bajo peso al nacer, por sí solo, es insuficiente para definir el crecimiento intrauterino restringido, porque el peso por sí sólo no incluye información de la composición corporal. El índice ponderal (IP) parece ser más sensible que el peso al nacer en identificar riesgos neonatales de morbilidad relacionada con alteraciones del crecimiento intrauterino. No hubo diferencias significativas en el IP al nacimiento entre los dos grupos de nuestro estudio ($2,27 \pm 0,33$ en el grupo LH y $2,23 \pm 0,28$ en el grupo FP, $p=1,000$), y los valores de IP en ambos grupos se encontraron dentro de un rango de normalidad, descartando alteraciones en la composición corporal al nacimiento.

Publicaciones recientes (53,190) sugieren que los RN prematuros desarrollan patrones de crecimiento alterados, con mayor acúmulo de masa grasa en las primeras semanas de la vida y alteración del IP al alta hospitalaria. Los RNMBP de nuestro estudio mantuvieron IP normales al alta y sin diferencias significativas entre ambos grupos ($2,72 \pm 0,32$ en el grupo LH y $2,65 \pm 0,33$ en el grupo FP, $p=0,149$).

No se han encontrado diferencias significativas entre los RN de los dos grupos en la velocidad de crecimiento en peso en g/día ($p=0,487$), en g/kg/día ($p=0,552$), en longitud ($p=0,190$) ni en PC ($p=0,801$). Ninguno de los dos grupos llega a alcanzar la velocidad de crecimiento de 12,4 g/kg/día (11,58 g/kg/día el grupo LH, 12,15 g/kg/día el grupo FP), propuesta recientemente como una de las medidas de calidad de cuidado de los RNMBP en la UCIN (54).

En resumen, nuestros RNMBP alimentados con “leche humana exclusiva” tienen un peso significativamente mayor respecto a los alimentados con “algo de fórmula” en el momento del alta hospitalaria, han presentado menor fallo de crecimiento

posnatal a los 28 días de vida y a las 36 semanas de EPM y tasas más bajas de RN PEG al alta.

Existe cada vez más evidencia de que la ganancia ponderal de los RN pretérmino difiere de la estimada para el feto (50), y los trabajos publicados en los últimos años, comparando alimentación con leche humana fortificada versus fórmula de prematuro en relación al crecimiento posnatal, son acordes a nuestros resultados y comunican que el crecimiento de los RNMBP durante el ingreso puede ser adecuado con dietas en las que predomina la leche humana fortificada (175,183,186,191).

10.1.2. POLÍTICA DE LECHE DONADA EN LA UCIN Y TASA DE LACTANCIA MATERNA AL ALTA

La leche materna es el mejor alimento para todos los RN, incluidos los RN prematuros (87). Alimentar a los RN prematuros con leche humana se asocia a mejor desarrollo mental y motor, menores tasas de NEC, sepsis, ROP y menos re-hospitalizaciones después del alta (78,79,88,134,177).

Las tasas de lactancia materna varían entre los distintos países. La OMS estima que sólo el 35% de los bebés de todo el mundo reciben lactancia materna exclusiva durante los primeros cuatro meses de vida (85).

No obstante, la lactancia materna en recién nacidos pretérmino es más difícil, los bebés prematuros no pueden lactar directamente al pecho (192) y las madres que han dado a luz prematuramente tienen mayor dificultad en iniciar y mantener la lactancia (193,194). En un estudio de 243 RN menores de 30 semanas de EG, Schanler describe que sólo una cuarta parte de las madres proporcionan leche suficiente para cubrir las necesidades de su bebé durante el ingreso (165).

Por otro lado, la alimentación con fórmula artificial se ha relacionado con aumento del riesgo de NEC, especialmente en los RNMBP; Como he comentado previamente, ya en el año 1990 Lucas demostró que la NEC era de 6 a 10 veces más frecuente en bebés alimentados con fórmula artificial exclusiva, comparados con los que eran alimentados exclusivamente con leche materna, y 3 veces más

frecuente en los que tomaron lactancia mixta (136). Y varios estudios encuentran asociación con otros riesgos a corto y largo plazo (78,79,81,89,133,135,171).

Se han descrito unos períodos en los que la exposición a la fórmula es especialmente crítica (76). El primero de estos períodos es el inicio de la alimentación. Por ello la restricción del uso precoz de las fórmulas artificiales es muy importante en esta población (145). Se ha encontrado una relación dosis-dependiente entre la cantidad de leche materna ingerida en las primeras semanas de la vida y la disminución de patologías propias de los RN prematuros como la intolerancia digestiva, la infección nosocomial, la NEC, la ROP y la DBP (76,195–197).

Cuando no se dispone de leche de la propia madre, la alternativa recomendada para la alimentación de los RNMBP es la leche humana pasteurizada de donantes sanas seleccionadas (85,87).

Se han establecido programas de leche donada en muchas UCINs dentro y fuera de nuestro país, pero existen escasas publicaciones al respecto.

El Hospital 12 de Octubre de Madrid, ha publicado recientemente los resultados en las prácticas de alimentación de los RNMBP tras la apertura de un banco de leche en su servicio (145,198). Disponer de LD les ha permitido avanzar más rápidamente en la introducción de la nutrición enteral y retirar antes la nutrición parenteral. La exposición de los RN a fórmula artificial ha sido menor, mayor el consumo de leche de la propia madre y mayor la tasa de lactancia materna al alta.

Delfosse, en un estudio de 650 RN prematuros de dos hospitales de Cincinnati (Ohio, USA), también ha notificado un importante incremento en la alimentación con leche humana y descenso de la administración de fórmula, tras implementar un programa que ofrece 14 días de LD para suplementar la leche de la propia madre en las primeras dos semanas de vida (199).

La posibilidad de disponer de leche donada en nuestra UCIN a partir del 1 de abril de 2009, nos ha permitido suplementar la leche de la propia madre, cuando ésta no ha sido suficiente o no estaba disponible, administrando leche humana exclusiva a

todos los RNMBP durante los primeros días de la vida y evitando la exposición precoz a fórmula.

Se ha comparado un grupo de RNMBP alimentados exclusivamente con leche humana, posterior al cambio en la política de alimentación, con un grupo control histórico en el que todos los RN recibieron “algo de fórmula”.

Aunque la lactancia materna exclusiva al alta fue mayor en el grupo LH que en el grupo FP (49,1% versus 39,7%), no hubo diferencias significativas en el tipo de lactancia al alta entre ambos grupos ($p=0,363$). El porcentaje de RN con lactancia mixta fue muy similar (28,7% grupo LH versus 29,4% grupo FP), y los RN del grupo FP tuvieron un porcentaje mayor de lactancia artificial al alta comparado a los del grupo LH (30,9% versus 22,2%).

La tasa de lactancia materna al alta en el grupo LH fue superior a la del grupo FP (77,8% versus 69,1%). Cabe destacar, que a pesar de que la diferencia entre ambos grupos no es significativa ($p=0,218$), ésta fue a expensas del mayor porcentaje de lactancia materna exclusiva en el grupo LH.

Nuestros resultados son muy acordes con los publicados por Vazquez-Román (145), que notificaron una tasa de lactancia materna al alta, después de la apertura de su banco de leche, del 73% (54% de lactancia materna exclusiva y 19% mixta).

Coincidiendo con la disponibilidad de leche donada y el cambio en la política de alimentación en la UCIN (abril 2009), se efectuó el traslado de la Unidad de Neonatología desde el antiguo hospital modernista al Nuevo Hospital Sant Pau (julio 2009). Ello comportó una mayor proximidad de la sala de maternidad a la UCIN respecto al antiguo hospital multi-pabellonar, y por tanto mayor facilidad para que las madres pudieran amamantar a sus hijos.

Así pues, no podemos atribuir el aumento en la tasa de lactancia materna al alta de forma exclusiva a la política de LD, aunque consideramos que ha contribuido en gran parte a ello.

El aumento en la lactancia materna exclusiva al alta (grupo LH versus grupo FP) no ha sido significativo estadísticamente, pero sí suficiente para desmentir uno de los argumentos de los detractores de la utilización de LD: disponer de LD no ha

conducido a una relajación de las prácticas de fomento de la lactancia materna en la UCIN, ni a la relajación de las madres en su intento de abastecer con leche propia la alimentación de su hijo.

10.2. RESULTADOS SECUNDARIOS

La NEC es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad en los RN pretérmino. Nuestro estudio no ha tenido suficiente potencia para encontrar diferencias en cuanto a NEC ($p=1,000$). En su mayoría, los estudios individuales no han sido capaces de demostrar en efecto protector de la leche humana hacia la NEC, pero 3 metaanálisis muestran una reducción en la incidencia de NEC en neonatos alimentados con leche donada versus fórmula (79,133,135).

Tampoco hemos encontrado diferencias en la tasa de sepsis tardía en relación al tipo de lactancia ($p=1,000$).

Sin embargo, nuestro estudio ha demostrado diferencias entre ambos grupos en cuanto a gravedad de retinopatía (ROP) ($p=0,011$) e insuficiencia renal aguda (IRA) ($p=0,035$).

No ha habido diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre los dos grupos ($p=1,000$).

10.2.1. ALIMENTACIÓN PRECOZ CON LECHE HUMANA EXCLUSIVA Y GRAVEDAD DE LA ROP

La retinopatía del prematuro (ROP) es una complicación común del prematuro extremo (< 28 semanas de EG) y puede conducir al déficit visual severo. La incidencia de ROP severa (grados 3-5) en RN prematuros extremos nacidos en países desarrollados con cuidados intensivos neonatales se encuentra entre el 10% y el 35%, y continúa siendo causa de ceguera en el mundo (17).

El término retinopatía de la prematuridad fue acuñado por primera vez a finales de los años 40. Este término reemplazó al concepto previo de fibroplasia retrolental, que fue descrito como un desprendimiento completo de la retina visible como una

masa fibrótica. Es una enfermedad que puede llegar a causar la ceguera, especialmente en los RN ≤ 1.250 gramos al nacimiento, y que es más importante y prevalente en los países en desarrollo.

Actualmente la ROP se clasifica en 5 estadios y se localiza por extensiones horarias y zonas (200,201). El estadio 5 es el desprendimiento completo de la retina. Gracias a los avances en el cuidado intensivo neonatal, a un riguroso cribado oftalmológico y la adherencia a las guías de tratamiento, el estadio 5 es muy raro de encontrar así como el estadio 4, desprendimiento parcial de la retina.

Los estadios de ROP que se encuentran actualmente con más frecuencia en países desarrollados son estadio 1 (línea de demarcación entre la retina vascularizada y no vascularizada), estadio 2 (cresta de demarcación prominente entre la retina vascularizada y no vascularizada) y el estadio 3 (cresta de demarcación con proliferación extraretiniana).

La enfermedad “plus” es un término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior de la retina e indica que hay enfermedad activa. Puede acompañar a cualquier estadio de retinopatía.

Hay 2 razones que justifican la menor presencia de desprendimientos totales de retina en la actualidad. Por un lado, las mejoras en la práctica clínica de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, como el control del oxígeno, han reducido la aparición de esta enfermedad, así como la necesidad de su tratamiento. Y por otro lado, muchos RN con ROP han sido identificados precozmente por el cribado oftalmológico al que son sometidos, lo que ha permitido iniciar el tratamiento a tiempo para evitar la progresión a estadios 4 y 5 (202).

La prematuridad y la exposición al oxígeno son los dos factores de riesgo de desarrollo de ROP mejor conocidos (203).

Fisiológicamente, la vascularización de la retina se desarrolla de forma centrífuga desde la papila con una progresión radial hacia la periferia. La vascularización de la retina se inicia alrededor de la semana 14 de gestación y se realiza en dos etapas: una fase precoz de *vasculogénesis*, donde células precursoras de origen

mesenquimal penetran en la retina desde el nervio óptico; estas células son responsables de la formación de los principales vasos retinianos. Y una fase tardía de *angiogénesis*, que sería la responsable de completar la vascularización retiniana, en esta fase el número de vasos capilares aumenta y de esta manera la retina periférica llega a vascularizarse.

Algunos factores de crecimiento tienen un papel regulador en la vascularización de la retina mediante estimulación o inhibición de la formación de vasos tanto en condiciones normales como patológicas. Se han identificado dos factores angiogénicos que participan en la vascularización de la retina, el VEGF (“Vascular Endotelial Growth Factor”) y el IGF-1 (“Insulin-like Growth Factor”).

El VEGF es secretado por células de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia; el IGF-1 procede principalmente de aporte exógeno (placenta y líquido amniótico) pero, a diferencia del anterior, es un factor independiente del oxígeno y es permisivo de la acción del VEGF. Si los niveles de IGF-1 están disminuidos no se lleva a cabo la vascularización normal de la retina a pesar de niveles normales de VEGF.

Cuando el niño nace de forma prematura se encuentra en un ambiente hiperóxico respecto al intrauterino, acentuado en muchas ocasiones por el aporte extra de oxígeno que precisa por su inmadurez pulmonar. Debido a este ambiente hiperóxico cesa la producción de VEGF, ya que este factor se secreta en respuesta a la hipoxia. Por otro lado, también disminuyen los niveles de IGF-1, porque se interrumpe su aporte exógeno. Todo ello provoca que se detenga la vascularización de la retina y algunos de los vasos ya formados se obliteren.

Posteriormente, al madurar los diferentes órganos del recién nacido y aumentar el metabolismo retiniano, se vuelve a una situación de hipoxia que estimulará la producción de VEGF y además el niño es capaz de sintetizar IGF-1. Todo esto condicionará que se complete la vascularización de la retina de forma diferida pero normal, o que por el contrario, los factores angiogénicos actúen de forma incorrecta provocando una vascularización anómala.

Los factores más importantes para el desarrollo de la ROP son la prematuridad y el peso al nacimiento, y sobre ellos actúan otros factores, entre los cuales el oxígeno parece ser el más importante, pero no imprescindible.

Se ha observado una relación entre niveles bajos de IGF-1 y pobre ganancia ponderal con un mayor riesgo de desarrollo de ROP severa. El IGF-1, es un factor de crecimiento que es crucial para el desarrollo normal de la retina vascular. Cuanto más prematuro es un RN, presenta más retina avascular que necesita ser vascularizada posnatalmente con riesgo de desarrollo de ROP. Si un RN prematuro carece de niveles óptimos de IGF-1 posnatalmente, será más difícil que logre un desarrollo normal de la retina vascular durante las primeras semanas de vida, antes de que la isquemia se establezca y promueva la aparición de niveles elevados de factores angiogénicos que conduzcan a los estadios proliferativos de ROP (204).

El RN prematuro presenta niveles bajos de IGF-1 al nacer por desaparición del aporte materno. Además, existen situaciones propias de la prematuridad que pueden favorecer aún más el descenso de estos niveles como una nutrición pobre, acidosis, hipotiroxinemia y sepsis. Basándose en esto, Hellström et al. (205) realizaron un estudio prospectivo longitudinal para examinar la relación entre los niveles de IGF-1 y los hallazgos oftalmológicos en RN < 32 semanas gestacionales, en el cual encontraron que cuanto menores eran los valores de IGF-1 mayor era la severidad de la ROP, y que la duración de esos niveles bajos se correlacionaba con la severidad de la ROP. De esta manera, sugerían que el aumentar los niveles de IGF-1 podría prevenir la ROP. Para ello un adecuado aporte nutricional sería muy importante. Teniendo en cuenta además, que el inicio precoz de lactancia materna supone una fuente importante de IGF-1, comparado con la fórmula artificial.

Los RN prematuros extremos tienen un alto riesgo de malnutrición durante su estancia en la UCIN, y frecuentemente presentan un severo retraso de crecimiento posnatal durante las primeras 4 semanas de vida. Se sabe que una escasa ganancia ponderal durante las primeras semanas de vida en los RN prematuros se asocia íntimamente con el riesgo de desarrollar ROP (206), lo cual sugiere que una nutrición insuficiente puede ser un factor que contribuye de manera importante en

el desarrollo de la retinopatía. Sin embargo, existen pocos estudios que observen el posible impacto de la nutrición precoz en la incidencia de ROP en el prematuro extremo.

La ROP se asocia a muchos factores de riesgo conocidos (207), pero poco es lo que se conoce de su relación con las políticas de alimentación.

La leche humana es el alimento de elección para todos los RN prematuros desde el nacimiento, incluso para aquellos con alto riesgo de ROP, ya que proporciona beneficios nutricionales e inmunológicos comparado con la leche de fórmula. Además, sabemos que la leche materna fresca proporciona más de estos beneficios comparado con la leche donada de banco.

La leche humana contiene un número de componentes antioxidantes, de los que se ha especulado ofrecen protección frente a determinadas morbilidades neonatales inducidas por estrés oxidativo. La alimentación con leche humana se ha asociado con disminución de las tasas de sepsis, NEC y DBP en RNMBP (165) y algunos estudios apuntan también un papel protector frente a ROP (208). Sin embargo, este dato ha sido cuestionado, ya que se derivaba inicialmente de estudios retrospectivos observacionales o de análisis secundarios de ensayos clínicos aleatorizados con otros objetivos principales (209).

En los últimos años se han efectuado algunos estudios con el objetivo de investigar si la nutrición neonatal, la alimentación con leche humana o con fórmula, puede estar relacionada con el inicio y la severidad de la ROP en los RNMBP (177–179,182,210). Todos ellos han adjudicado a la leche humana precoz un efecto protector de la retinopatía grave.

La leche humana contiene grandes cantidades de inositol, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFAs), vitamina E, carotenoides (luteína, β -caroteno, zeaxantina), lactoferrina, y enzimas antioxidantes (211–214). Todos estos componentes protegen del desarrollo de ROP a través de sus propiedades antioxidantes. Protegen contra el daño inducido por la luz en la retina y contra el daño que produce el metabolismo oxidativo en la retina y en otros órganos en desarrollo. Además, algunos de estos componentes de la leche humana tienen también acciones anti-infecciosas (como la lactoferrina) que protegen frente a la

sepsis (100), la cual a menudo se asocia a la progresión de la ROP a sus grados más severos (215). La mayoría de estas sustancias se encuentran en la leche materna pero no en la leche de fórmula, y su contenido es incluso más alto en la leche de madres de RN prematuros, ya que sus necesidades son más altas (216).

Así pues, en la actualidad se aceptan dos vías por las que la alimentación precoz con leche humana podría tener un efecto protector de la ROP. La vía nutricional con el aumento en la IGF-1 aportada por la leche, y la vía del metabolismo oxidativo, mediante el aporte de sustancias con propiedades antioxidantes (Figura 19). De todos modos, hay que tener en cuenta que la ROP, al igual que otras complicaciones de la prematuridad, es multifactorial, y éstos probablemente no son los únicos factores relacionados (217).

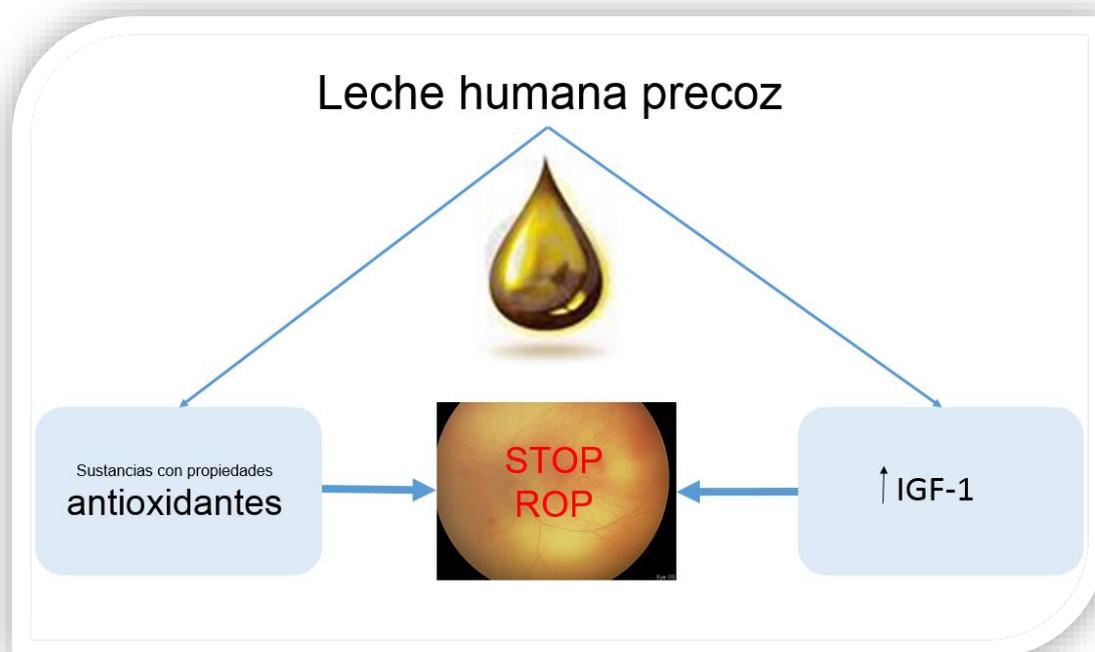


Figura 19. Leche humana como elemento protector de la ROP. Mecanismos de actuación.

En el marco del presente estudio, y comparando la evolución durante el ingreso hospitalario de dos grupos de RNMBP, se analiza la posibilidad de que el tipo de alimentación proporcionado al inicio de la vida tenga alguna contribución con el desarrollo de retinopatía de la prematuridad. La posibilidad de disponer de LD nos permite alimentar a los RN de forma precoz con “leche humana exclusiva” y comparar la evolución de estos RN con un grupo control histórico alimentado con “algo de fórmula”.

En el presente estudio, al igual que en muchos otros estudios unicéntricos (99), no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de ROP entre ambos grupos ($p=0,176$).

Como sea que, de acuerdo a la evidencia existente (177–179), la hipótesis que se pone en prueba es que la alimentación precoz con leche humana reduce la gravedad de la ROP, se planteó un análisis de la variable “Grado de ROP”.

Al analizar la variable “Grado de ROP” se observa una tendencia ($p=0,076$) a presentar mayores grados de ROP (grados 2 y 3) los RN del grupo FP respecto a los del grupo LH.

En la población de RNMBP de nuestro estudio la incidencia de ROP severa (grados 3-5) es baja comparada a la descrita en los países desarrollados (10%-35%) (17). Ningún RN presentó grados 4 o 5 de ROP y la incidencia de grado 3 fue muy baja, aunque mayor en el grupo FP (4,4%) que en el grupo LH (0,9%).

Como he comentado en la descripción de los resultados (apartado 9.2.3), dado que la prevalencia de los grados 2 y 3 de ROP en nuestra muestra es pequeña, y clínicamente consideramos los grados 0 y 1 de bajo riesgo de ROP evolutiva y los grados 2 y 3 de riesgo moderado-alto, se consideró efectuar un análisis adicional tratando la variable “Grado de ROP” como una variable dicotómica. Se definieron 2 grupos: grados 0 – 1 de ROP, y grados 2 – 3 de ROP.

El análisis bivariante de esta variable dicotómica demostró diferencias significativas ($p=0,011$) entre ambos grupos. Los RN del grupo FP tienen significativamente mayor grado de ROP que los del grupo LH (19,1% versus 5,7%). Presentaron grados 2-3 de ROP 19 pacientes, 13 en el grupo FP y 6 en el grupo LH.

Adicionalmente, en el análisis multivariante tras ajustar por el peso al nacimiento, el tipo de leche administrada se sigue relacionando significativamente con el grado de retinopatía, y se aprecia que los RN del grupo LH tienen casi 6 veces ($1/0,174=5,74$) menos riesgo de tener grados 2-3 de ROP que los del grupo FP.

Así pues podemos confirmar que en el presente estudio en RNMBP, la alimentación precoz con leche materna exclusiva se ha asociado a una menor tasa de ROP grados 2 y 3.

No se han publicado estudios similares que comparen “leche humana exclusiva” con “algo de fórmula” en relación con el desarrollo de ROP. Manzoni ha divulgado recientemente el resultado de un análisis secundario de los datos recogidos en dos ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos, efectuados consecutivamente los años 2004 y 2008 por una red de UCINs italianas (216). En dicho análisis se ha comparado un grupo de 314 RNMBP alimentados con “leche humana exclusiva” con otro grupo de 184 RNMBP alimentados con “fórmula exclusivamente”. La incidencia de ROP (cualquier estadio) fue significativamente menor en bebés alimentados con leche materna comparado con los alimentados con fórmula. En el análisis de regresión logística multivariante, controlado por posibles variables de confusión que se asociaron significativamente a ROP en el análisis univariante (peso al nacimiento, edad gestacional, días de suplemento de oxígeno, infección fúngica sistémica, nacidos en otro hospital, hiperglicemia), el tipo de leche mantenía la significancia, siendo la leche materna protectora del desarrollo de ROP. Resultados en concordancia con los obtenidos en el presente estudio.

La mayoría de estudios recientes buscan la relación entre la ganancia ponderal durante las primeras semanas de vida y el riesgo de ROP severa en el RN prematuro, valorando el impacto de la nutrición precoz en el desarrollo de la retinopatía (178,206). En todos ellos la mayor ganancia de peso se asocia a menor riesgo de ROP. También los RNMBP del grupo LH del presente estudio tuvieron un mejor crecimiento posnatal respecto a los del grupo FP, como se describe en el apartado 10.1.1.

La pobre ganancia ponderal posnatal es un predictor de ROP severa. Los bebés que desarrollan ROP proliferativa, a menudo sufren co-morbilidades como la NEC

y la DBP, las cuales pueden limitar la nutrición y la ganancia ponderal. A la luz de las asociaciones entre concentraciones sanguíneas de IGF-1 y ganancia de peso así como el riesgo de ROP, es posible que la escasa ganancia de peso no sea el factor clave de la cadena causal de la ROP, pero puede ser un mero indicador de la concentración de IGF-1, la cual sí se encuentra en la cadena causal (179).

La decisión de tratamiento de la ROP se basa en el estadio en el que se encuentra así como en la tortuosidad y dilatación de los vasos retinianos y la zona de la retina afectada.

Aunque inicialmente las bases del tratamiento de la ROP se sentaron sobre la crioterapia, en los años 90 la fotocoagulación con láser de la retina avascular fue introducida como un tratamiento alternativo a la crioterapia, y actualmente la ha reemplazado en muchos países. Tanto la crioterapia como la laserterapia se basan en el mismo principio: la retina avascular es destruida para de esta manera disminuir la producción de factores de crecimiento angiogénico desde las células hipóxicas de la retina. El tratamiento es seguro, y cuando se realiza en el momento adecuado, en la mayoría de los casos frena la progresión de la enfermedad antes de llegar a los estadios 4 y 5 de ROP. El objetivo es identificar y tratar a los niños antes de los estadios 4 y 5. El inconveniente del tratamiento, sin embargo, es que potencialmente el tejido retiniano viable es reemplazado por un tejido cicatricial no funcional, con pérdida del campo visual periférico y con frecuencia induce miopía.

En definitiva, el actual tratamiento de la ROP con láser o crioterapia puede prevenir la ceguera al involucionar los vasos patológicos, pero es destructivo y no permite el desarrollo de la retina. El tratamiento preventivo de la ROP es claramente preferible.

Sabemos que una estricta monitorización y un menor objetivo de saturación para el aporte de oxígeno durante las primeras semanas de vida reducen el riesgo de desarrollar ROP severa. Las mejoras en los protocolos de utilización del oxígeno en los últimos años han reducido las tasas de ROP en los RN prematuros (10–13). Sin embargo, también en los últimos años ha aumentado la supervivencia de los RN de extremo bajo peso, por lo que el número de bebés con ROP también ha aumentado.

Recientemente se han identificado nuevos factores preventivos en el desarrollo de la ROP (202). El ritmo de crecimiento posnatal se ha asociado de forma significativa al riesgo de ROP. Se ha observado una relación entre niveles bajos de IGF-1 y pobre ganancia ponderal con un mayor riesgo de desarrollo de retinopatía severa. De esta manera la ganancia de peso posnatal puede ayudar a identificar precozmente los neonatos con alto riesgo de ROP que requieren tratamiento (210). Y ofrece la posibilidad de intervenir con una nutrición adecuada reduciendo dicho riesgo (178).

El evidenciar que la alimentación con leche humana se ha asociado en nuestros RNMBP a una reducción de la tasa de ROP grave nos anima todavía más a establecer programas de lactancia materna específicos para los RN prematuros durante el período neonatal.

10.2.2. LA LECHE HUMANA PROTECTORA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL RNMBP

Los estudios para determinar si el tipo de alimentación temprana (leche materna versus fórmula) afecta el equilibrio renal en el recién nacido son escasos. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y urea son elevadas en RN alimentados con fórmula en comparación con los valores en bebés alimentados con leche humana (218–220) y el crecimiento del riñón se incrementa en los bebés alimentados con fórmula (221). Hasta la fecha, no se ha llevado a cabo ningún estudio para determinar específicamente el efecto del tipo de alimentación en la función renal de los recién nacidos prematuros.

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una alteración repentina de la función renal que se traduce en la incapacidad para mantener el equilibrio hidroelectrolítico y la homeostasis de los productos de desecho. La IRA en un recién nacido críticamente enfermo es a menudo multifactorial, y el riesgo de IRA aumenta a medida que el número de factores de riesgo prevalentes aumenta (222).

El fallo pre-renal, debido a hipoperfusión renal o isquemia, es la forma más frecuente de IRA. El fallo pre-renal puede conducir a un fallo renal intrínseco si no se trata precozmente.

Los riñones neonatales son particularmente susceptibles a la hipoperfusión debido a sus características fisiológicas, que incluyen: una resistencia vascular renal elevada, actividad de renina plasmática elevada, filtración glomerular baja, baja perfusión intra-cortical y baja reabsorción de sodio en los túbulos proximales en los primeros días de la vida.

Las causas más frecuentes de hipoperfusión renal en la UCIN son: el aumento de las pérdidas insensibles de líquidos, el uso excesivo de diuréticos, la insuficiencia cardíaca, la pérdida de sangre y los medicamentos tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antiinflamatorios no esteroideos que causan reducción del flujo sanguíneo renal.

En la mayoría de los RN, la IRA está asociada con condiciones primarias tales como prematuridad, bajo peso al nacimiento, sepsis, enfermedades metabólicas, o asfixia perinatal. Además, el curso de la enfermedad (hipotensión, hipoxia, hemorragia, etc.) y una serie de intervenciones terapéuticas (fármacos nefrotóxicos, etc.) son los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la misma en el período neonatal (223).

La IRA tradicionalmente se ha definido como un aumento en la creatinina sérica y/o disminución de la producción de orina, aunque ambos marcadores tienen limitaciones. Por ejemplo, después del nacimiento la creatinina sérica en el recién nacido refleja los niveles de creatinina maternas. En lugar de mantener un estado de equilibrio, la creatinina sérica disminuye después del nacimiento a diferentes velocidades durante días o semanas, dependiendo de la edad gestacional. Por otra parte, los recién nacidos, especialmente los prematuros, pueden tener niveles más altos de creatinina que sus madres; los valores de creatinina para estos bebés incluso pueden aumentar después del nacimiento como resultado de la reabsorción de la creatinina en los túbulos renales y la disminución del fluido corporal total. Por lo tanto, la creatinina sérica es difícil de interpretar en este período de la vida. Además, la creatinina sérica es un indicador tardío que aparece cuando el daño renal ya está establecido.

El actual enfoque de las líneas de investigación se centra en el desarrollo de biomarcadores más informativos y oportunos que permitan la detección temprana

de la IRA, y ayuden a dilucidar la naturaleza de la lesión (cambio funcional vs daños estructurales). Entre los biomarcadores funcionales mejor estudiados se encuentra la Cistatina sérica, un inhibidor de la proteinasa endógena que se produce a una tasa constante por el cuerpo, se filtra libremente por el glomérulo y no es secretada ni reabsorbida por los túbulos renales. Los nuevos biomarcadores de IRA son una gran promesa, pero todavía no están listos para su uso rutinario en la cabecera del enfermo.

Por ello, por ahora, la creatinina sérica y la producción de orina siguen siendo el estándar para la identificación de eventos de IRA en recién nacidos en la UCIN.

Los recién nacidos que están críticamente enfermos están en alto riesgo de lesión renal aguda. La IRA es frecuente en la UCIN, y datos recientes sugieren asociación entre IRA y morbilidad de los RN. El daño renal es un factor de riesgo independiente de mala evolución del RN enfermo (222,224).

En la presente investigación, los habituales marcadores biológicos de lesión renal aguda se recogieron en los RN de ambos grupos desde el nacimiento hasta el alta. La definición de IRA aplicada a los RNMBP fue: creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl ($> 132,6$ $\mu\text{mol/L}$) y oligoanuria, es decir, diuresis $< 0,5$ ml/kg/h. Nuestra definición de IRA coincide con la definición de IRA etapa 2 propuesta por Jetton (222).

Se comparó el diagnóstico de IRA en RNMBP alimentados con “leche humana exclusiva” versus los alimentados con “algo de fórmula”, en el contexto del estudio de las morbilidades durante el ingreso hospitalario.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, LH y FP, en cuanto a características perinatales y neonatales. Las modalidades terapéuticas neonatales no variaron significativamente entre los grupos. No difirieron tampoco en cuanto a las morbilidades neonatales más comunes, a excepción de la insuficiencia renal aguda, y las ya comentadas previamente, peso en el momento del alta y gravedad de ROP.

Se diagnosticaron de insuficiencia renal aguda 13 RNMBP (9 en el grupo FP y 4 en el grupo LH). El porcentaje de RN con IRA fue significativamente superior en el grupo FP respecto al grupo LH (12,5% versus 3,5%, respectivamente, $p=0,035$).

La asociación entre IRA y el tipo de alimentación se confirmó en el análisis de regresión logística, demostrando un efecto protector de la LH (OR=0,255. IC 95%=0,075-0,860). Este efecto protector se mantuvo en el análisis multivariante al ajustar por el peso al nacimiento como variable independiente (OR ajustada=0,213. IC 95%=0,060-0,752).

Así pues, los RN pertenecientes al grupo LH, después de ajustar por el peso al nacimiento, tienen casi 5 veces ($1/0,213=4,7$) menos riesgo de IRA que los del grupo FP.

Dicho de otro modo, en nuestra población de RNMBP, la FP es un factor de riesgo independiente asociado a IRA, incluso después de ajustar por peso al nacimiento.

No se han efectuado estudios para determinar el efecto desencadenado por el tipo de alimentación en la función renal de los recién nacidos prematuros.

Pero sí se han diseñado estudios para comparar biomarcadores séricos de los recién nacidos alimentados con leche materna con los de RN alimentados con fórmula. La urea en sangre (218–220) y los niveles de ácido úrico (220) fueron significativamente menores en el grupo alimentado con leche materna en comparación con el grupo alimentado con fórmula en varios estudios. Se ha visto que pequeñas diferencias en la ingesta de sodio no modifican la natremia en neonatos muy prematuros (225). Por lo tanto, la concentración de sodio elevada en la leche de madre no se considera responsable de los niveles de sodio en plasma elevados en el RN. Por el contrario, la evidencia reciente sugiere que la alimentación artificial parece ejercer un efecto perjudicial cuando reemplaza a la leche materna en la nutrición postnatal inicial (226). Kalhoff et al. (227) encontraron que la concentración urinaria de sodio en neonatos prematuros alimentados con leche humana fue significativamente baja en comparación con la de los RN alimentados con fórmula. Incluso volúmenes insignificantes de leche nutricionalmente diseñados para estimular el sistema digestivo en desarrollo (alimentación trófica) se reflejan en diferentes bioquímicas en suero (228). También se ha comunicado que el crecimiento del riñón es significativamente mayor en los niños de 3 meses de edad alimentados parcial o totalmente con fórmula. Queda por

ver si la alimentación precoz con fórmula tiene efectos a largo plazo en la función renal (221).

Actualmente no hay terapias específicas para el tratamiento de la IRA en el RN. Seguimos utilizando únicamente una terapia de apoyo. Las claves para el manejo de la IRA incluyen identificar y corregir los factores de riesgo modificables y minimizar adicionales insultos renales.

En una reciente revisión sobre lesión renal aguda en el período neonatal (224), se citan todos los factores de riesgo de IRA publicados hasta la actualidad. El tipo de alimentación al inicio de la vida no se ha evaluado como un factor de riesgo.

En la misma revisión, Selewski y colaboradores comentan que existen escasos datos sobre intervenciones que puedan prevenir la IRA en los pacientes de alto riesgo como son los RNMBP.

El presente estudio ha demostrado que, en nuestra UCIN, la insuficiencia renal aguda en el período neonatal se asocia frecuentemente con una condición prevenible, la alimentación con fórmula. Este dato nos reafirma en la importancia de establecer programas de lactancia materna específicos para los RN prematuros durante el ingreso.

No obstante, hay que tener presente que existen factores no controlados en el estudio efectuado. Un factor muy importante no controlado son los fármacos nefrotóxicos, y entre ellos la indometacina, utilizada para el cierre farmacológico del ductus arteriosus. Por problemas de suministro, en abril de 2010 la indometacina fue sustituida por ibuprofeno en nuestro hospital. La indometacina se administró para cierre del ductus a 4 de los 9 pacientes con IRA del grupo FP y a 1 de los 4 pacientes con IRA del grupo LH. Hubo 1 sólo paciente de los 13, perteneciente al grupo LH, que recibió ibuprofeno como tratamiento farmacológico del ductus persistente.

Además, dado que éste es un hallazgo nuevo y no publicado, nos compromete en la necesidad de efectuar nuevos estudios, multicéntricos y prospectivos, que puedan ayudar a determinar si esta asociación existe.

11. LIMITACIONES

- Podríamos considerar una limitación del estudio el no haber aleatorizado la intervención. No obstante, dada la amplia evidencia en la actualidad de los efectos beneficiosos de la leche humana en la alimentación de los RN prematuros, se consideró poco ético realizar un ensayo aleatorizado y no administrar LD a todo los posibles receptores desde su disponibilidad.
- Con el fin de obtener un número de RNMBP adecuado para el análisis se han comparado dos grupos de pacientes en períodos de tiempo relativamente alejados entre sí, por lo que no se puede excluir que los resultados que se han observado estén relacionados con otros cambios en la práctica clínica asistencial más allá del cambio en la política nutricional.
- Incluso alejados en el tiempo, la muestra de RNMBP es relativamente pequeña y no ha permitido observar resultados en incidencia de NEC o sepsis tardía.
- Los datos sobre la ingesta real de nutrientes no se registran en la base de datos SEN1500, y tampoco se han recogido los datos relativos al tiempo de alimentación con “leche humana exclusiva”, por lo que, no se conoce cuánta leche humana fortificada es necesaria para lograr los resultados que se han encontrado.
- El estudio del crecimiento no debería limitarse al período entre el nacimiento y el alta. Se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para determinar los patrones de crecimiento asociados con una mejor evolución y conocer el impacto real de este fenómeno en el desarrollo de los RNMBP hasta la vida adulta.
- Dada la naturaleza multifactorial de la ROP, los resultados obtenidos pueden estar influenciados por otras posibles variables de confusión desconocidas. Además, como el resultado protector de retinopatía ha sido un resultado secundario en el estudio, no se introdujeron al inicio los datos de exposición al oxígeno y no se han podido analizar.

- ✚ Hasta la fecha, no se ha llevado a cabo ningún estudio para determinar específicamente el efecto del tipo de alimentación en la función renal de los RN prematuros. La hipótesis surgida del presente estudio: “la alimentación con leche humana en los primeros días de la vida es suficiente para cambiar la respuesta renal de los RNMBP”, debe responderse con estudios multicéntricos prospectivos, y determinar si ciertamente esta asociación existe.
- ✚ Por último, otra limitación del presente estudio se refiere a la generalización de los hallazgos. El marco en el que se han obtenido es una UCIN de tercer nivel con disponibilidad de leche donada de banco.

12. CONCLUSIONES

- ✚ Nuestros RNMBP alimentados con “leche humana exclusiva” han tenido un peso significativamente mayor respecto a los alimentados con “algo de fórmula” en el momento del alta hospitalaria y han presentado menor fallo de crecimiento posnatal.
- ✚ Disponer de LD no ha conducido a una distensión de las prácticas de fomento de la lactancia materna en nuestra UCIN, ni a la relajación de las madres en su intento de abastecer con leche propia la alimentación de su hijo.
- ✚ La alimentación con leche humana precoz ha tenido en nuestros RNMBP un efecto protector de la retinopatía grave.
- ✚ En nuestros RNMBP la “leche humana exclusiva” ha sido un factor protector de la IRA.
- ✚ La introducción de una política de LD en nuestra UCIN ha permitido alimentar precozmente a todos los RNMBP con “leche humana exclusiva”.
- ✚ La disponibilidad de LD en la UCIN ha evitado la exposición precoz a fórmula en un período crítico del desarrollo de los RNMBP.

13. PROPUESTAS DE MEJORA EN LA UCIN

1. Aunque sigue habiendo controversia acerca de la tasa óptima de crecimiento posnatal de los RN prematuros y todavía no está bien definido cuál es el crecimiento posnatal apropiado, se asume que la falta de crecimiento es muy común en estos bebés y se asocia significativamente con trastornos del neurodesarrollo.

Recientemente se ha desarrollado un indicador compuesto de la calidad de cuidado de los RNMBP basado en nueve medidas de calidad (54). La velocidad de crecimiento $< o > 12,4$ g/kg/día es una de estas medidas de calidad de cuidado.

- ✚ La propuesta de mejora sería adecuar la nutrición parenteral para estos RNMBP, y efectuar una fortificación de la leche humana individualizada, con el objetivo de optimizar el aporte proteico y conseguir una velocidad de crecimiento $> 12,4$ g/kg/día en estos bebés.

2. El haber constatado el papel protector de la leche humana en la morbilidad del RNMBP nos compromete todavía más en la necesidad de velar por los programas de lactancia materna específicos para los RN prematuros durante el período neonatal.

Asociado al programa de LD, debemos esforzarnos en mejorar la provisión de leche de la propia madre.

- ✚ La propuesta de mejora sería unirse al programa Iniciativa Hospital Amigo de los Niños en Neonatología (Neo-IHAN).

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Nacidos Demasiado Pronto. Inf Acción Glob sobre Nacimientos Prematuros. Ginebra: OMS; 2012;12.
2. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet*. 2007;369(9555):43–50.
3. Jané M, Vidal MJ, Tomas Z. Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Any 2012. Informe executiu. Generalitat de Catalunya. 2013;1–10.
4. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2012;39(4):769–83.
5. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan;(3):CD004454.
6. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of Antenatal Corticosteroids With Mortality and Neurodevelopmental Outcomes Among Infants Born at 22 to 25 Weeks' Gestation. *JAMA*. 2011;306(21):2348–58.
7. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan;(3):CD000510.
8. Polin RA, Carlo WA, and Committee on Fetus and Newborn (AAP). Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics*. 2014;133:156–63.
9. Köroğlu OA, MacFarlane PM, Balan KV, Zenebe WJ, Jafri A, Martin RJ, et al. Anti-inflammatory effect of caffeine is associated with improved lung function after lipopolysaccharide-induced amnionitis. *Neonatology*. 2014 Jan;106(3):235–40.
10. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1959–69.
11. Zealand N, Groups C. Oxygen Saturation and Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2013;368:2094-104.
12. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or

- disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 22;309(20):2111–20.
13. Samiee-Zafarghandy S, Saugstad OD, Fusch C. Do we have an answer when it comes to providing extremely preterm infants with optimal target oxygen saturation? *Acta Paediatr*. 2015 Mar;104(3):e130–3.
 14. López Maestro M, Melgar Bonis a., de la Cruz-Bertolo J, Perapoch López J, Mosqueda Peña R, Pallás Alonso C. Cuidados centrados en el desarrollo. Situación en las Unidades de Neonatología de España. *An Pediatr*. 2014;81:232-40.
 15. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008 Feb 2;84(2):77–82.
 16. Statement P (AAP). Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2012;131(1):189–95.
 17. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445–57.
 18. Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al. Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): A randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology*. 2014;105:275–81.
 19. Demauro SB, Wright CJ. Acetaminophen: A possible alternative to ibuprofen in patent ductus arteriosus closure. *J Pediatr*. 2014;165:209–10.
 20. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and / or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD003481.
 21. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012;129:1006–15.
 22. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:27–32.
 23. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology*. 2014 Jan;106(3):245–53.
 24. Sutton L, Bajuk B. Population-based study of infants born at less than 28 weeks' gestation in New South Wales, Australia, in 1992-3. New South Wales Neonatal Intensive Care Unit Study Group. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999 Jul;13(3):288–301.

25. Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim MM, Boyle M. Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):969–75.
26. Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of Preterm Birth. *JAMA*. 2008;299(12):1429–36.
27. Pallás Alonso C. Actividades preventivas y de promoción de la salud para niños prematuros con una edad gestacional menor de 32 semanas o un peso inferior a 1500 g. *Rev Pediatr y Aten Primaria*. 2012;14:153–66.
28. Definition of term pregnancy. Committee Opinion. No. 579. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1139–40.
29. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362–4.
30. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol*. 2003 Aug;27(4):302–10.
31. Nutritional Needs of Low-Birth-Weight Infants. Committee on Nutrition (AAP). *Pediatrics*. 1985;75(5):976–86.
32. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):270–3.
33. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F428–30.
34. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernández Pérez C, et al. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. *An Pediatr*. 2008;68(3):206–12.
35. Biosca Pàmies M, Rodríguez Martínez G, Samper Villagrasa MP, Odriozola Grijalba M, Cuadrón Andrés L, Álvarez Sauras ML, et al. Aspectos perinatales, crecimiento y tipo de lactancia de los nacidos pequeños para su edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(1):14–20.
36. Grupo de Trabajo sobre PEG de la SEEP. Niño pequeño para la edad gestacional (PEG). *Rev Española Endocrinol Pediátrica*. 2012;3(2):87–128.
37. Barker DJ, Osmond C, Winter P, Margetts B, Simmonds S. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989 Sep 9;334(8663):577–80.

38. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ*. 1993;307(December):1524–7.
39. Fustiñana C. Patrón de crecimiento de niños con bajo peso de nacimiento, para asegurar un buen futuro en cuanto a la salud y la nutrición. En: Uauy R, Carmuega E, Barker D. Impacto del crecimiento y desarrollo temprano sobre la salud y bienestar de la población. Perspectivas y reflexiones desde el Cono Sur. Instituto Danone. 2009;85–101.
40. Espinosa Reyes TM, Ladrón de Guevara Casals A, Carvajal Martínez F, Domínguez Alonso E. Crecimiento en recién nacidos prematuros de muy bajo peso natal. *Rev Cuba Endocrinol*. 2013;24(1):18–34.
41. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, Orsi A, Amato O, Taroni F, et al. Body composition in newborn infants: 5-year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev*. 2012;88:S13–7.
42. Savino F, Lupica MM, Liguori SA, Fissore MF, Silvestro L. Ghrelin and feeding behaviour in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012;88:S51–5.
43. Sammallahhti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, Pesonen A-K, Heinonen K, et al. Infant Growth after Preterm Birth and Neurocognitive Abilities in Young Adulthood. *J Pediatr*. 2014;165:1109–15.
44. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatría*. 2008 Jun;68(6):544–51.
45. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963 Nov;32:793–800.
46. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol y Nutr*. 2008;55(10):484–506.
47. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatría*. 2008;68(6):552–69.
48. Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya. 2008. canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal.../corbesdef3.pdf.

49. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
50. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):92.
51. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
52. Landmann E, Reiss I, Misselwitz B, Gortner L. Ponderal index for discrimination between symmetric and asymmetric growth restriction: percentiles for neonates from 30 weeks to 43 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(March):157–60.
53. Stokes TA, Holston A, Olsen C, Choi Y, Curtis J, Higginson J, et al. Preterm infants of lower gestational age at birth have greater waist circumference-length ratio and ponderal index at term age than preterm infants of higher gestational ages. *J Pediatr.* 2012;161(4):735–41.
54. Profit J, Kowalkowski MA, Zupancic JAF, Pietz K, Richardson P, Draper D, et al. Baby-MONITOR: A Composite Indicator of NICU Quality. *Pediatrics.* 2014;134:74–82.
55. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Youdim MB, et al. The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism.* 1992 Jan;41(1):106–12.
56. Maas C, Poets CF, Franz AR. Avoiding postnatal undernutrition of VLBW infants during neonatal intensive care: evidence and personal view in the absence of evidence. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F76–81.
57. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;(3):816–26.
58. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal Head Growth in Preterm Infants: A Randomized Controlled Parenteral Nutrition Study. *Pediatrics.* 2014;133:e120–8.
59. De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012 Mar 3;88 Suppl 1:S5–7.
60. Trivedi A, Sinn JKH. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD008771.

61. Cester EA, Bloomfield FH, Taylor J, Smith S, Cormack BE. Do recommended protein intakes improve neurodevelopment in extremely preterm babies? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015;0:F1-F5.
62. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, de Felice C, Robillard PY, et al. Initial Amino Acid Intake Influences Phosphorus and Calcium Homeostasis in Preterm Infants - It Is Time to Change the Composition of the Early Parenteral Nutrition. *PLoS One.* 2013;8(8):1–9.
63. Ehrenkranz RA. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. *Early Hum Dev.* 2010;86(1):21–5.
64. Mosqueda E, Sapieniene L, Glynn L, Wilson-Costello D, Weiss M. The early use of minimal enteral nutrition in extremely low birth weight newborns. *J Perinatol.* 2008;28:264–9.
65. Edmond, K. Bahl R. Optimal feeding of low-birth-weight infants. Technical review. Geneva: World Health Organization, 2006;1–99.
66. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD001970.
67. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, et al. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics.* 2012;129:e1260-e1268.
68. Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan;(4):CD001071.
69. Narbona López E, Uberos Fernández J, Armadá Maresca MI, et al. Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal, Sociedad Española de Neonatología: Recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. *An Pediatr.* 2014;81(6):397.e1-8.
70. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58:8–18.
71. Maas C, Wiechers C, Bernhard W, Poets CF, Franz AR. Early feeding of fortified breast milk and in-hospital-growth in very premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):178.
72. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr.* 2013;163(4):1001–7.

73. Henriksen C, Westerberg AC, Rønnestad A, Nakstad B, Veierød MB, Drevon CA, et al. Growth and nutrient intake among very-low-birth-weight infants fed fortified human milk during hospitalisation. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1179–86.
74. Corpeleijn WE, Vermeulen MJ, Van Den Akker CH, Van Goudoever JB. Feeding very-low-birth-weight infants: Our aspirations versus the reality in practice. *Ann Nutr Metab.* 2011;58:20–9.
75. Meier PP, Patel AL, Bigger HR, Rossman B, Engstrom JL. Supporting Breastfeeding in the Neonatal Intensive Care Unit. Rush Mother's Milk Club as a Case Study of Evidence-Based Care. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):209–26.
76. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the use of human milk during and after the NICU stay. *Clin Perinatol.* 2010 Mar;37(1):217–45.
77. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91.
78. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An Exclusively Human Milk-Based Diet Is Associated with a Lower Rate of Necrotizing Enterocolitis than a Diet of Human Milk and Bovine Milk-Based Products. *J Pediatr.* 2010;156:562-7.
79. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD002971.
80. Renfrew MJ, Pokhrel S, Quigley M, McCormick F, Fox-Rushby J, Dodds R, et al. Preventing disease and saving resources: the potential contribution of increasing breastfeeding rates in the UK. *UNICEF UK.* 2012;1–104.
81. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics.* 2007 Apr;119(4):e837–42.
82. Hauck FR, Thompson JMD, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128(1):103–10.
83. Quigley MA, Hockley C, Carson C, Kelly Y, Renfrew MJ, Sacker A. Breastfeeding is associated with improved child cognitive development: a population-based cohort study. *J Pediatr.* 2012 Jan;160(1):25–32.

84. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Guthrie LB, Bellinger DC, Taveras EM, et al. Infant Feeding and Childhood Cognition at Ages 3 and 7 Years. *JAMA Pediatr.* 2013 Sep 1;167(9):836.
85. WHO. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: World Health Organization; 2003.
86. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):189–207.
87. Statement P (AAP). Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics.* 2012;129(3):e827–41.
88. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics.* 1999;103(6):1150–7.
89. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007 Jul;27(7):428–33.
90. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009;29(1):57–62.
91. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M, Takahashi S, Kajino M, Takase M, et al. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2007 Dec;49(6):894–7.
92. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol.* 2012 Feb;29(2):121–6.
93. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, et al. Beneficial Effects of Breast Milk in the Neonatal Intensive Care Unit on the Developmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants at 18 Months of Age. *Pediatrics.* 2006 Jul 3;118(1):e115–23.
94. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A, et al. Impact of Breast Milk on Intelligence Quotient , Brain Size , and White Matter Development. *Pediatr Res.* 2010;67(4):357–62.
95. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics.* 2007;120:e953–9.
96. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: Two cohorts after randomised trials. *Lancet.* 2001;357:413–9.

97. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet (London, England)*. 2004 May 15;363(9421):1571–8.
98. Singhal A, Farooqi IS, O’Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun;75(6):993–9.
99. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Jan;157(1):66–71.
100. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Oct 7;302(13):1421–8.
101. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2011;6(6):1–7.
102. Cillieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev*. 2012 Mar;88(Suppl 1):S41–9.
103. Poroyko V, Morowitz M, Bell T, Ulanov A, Wang M, Donovan S, et al. Diet creates metabolic niches in the “ immature gut ” that shape microbial communities. *Nutr Hosp*. 2011;26(6):1283–95.
104. Zachariassen G, Faerk J, Esberg BH, Fenger-Gron J, Mortensen S, Christesen HT, et al. Allergic diseases among very preterm infants according to nutrition after hospital discharge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Aug 20;22(5):515–20.
105. Montjoux-Régis N, Cristini C, Arnaud C, Glorieux I, Vanpee M, Casper C. Improved growth of preterm infants receiving mother’s own raw milk compared with pasteurized donor milk. *Acta Paediatr*. 2011 Dec;100(12):1548–54.
106. Spatz DL. Ten steps for promoting and protecting breastfeeding for vulnerable infants. *J Perinat Neonatal Nurs*. Jan;18(4):385–96.
107. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan;(1):CD000343.
108. Premji SS, Fenton TR, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan;(1):CD003959.

109. Weber A, Loui A, Jochum F, Bühner C, Obladen M. Breast milk from mothers of very low birthweight infants: variability in fat and protein content. *Acta Paediatr.* 2001 Jul;90(7):772–5.
110. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol.* 2009 Jul;29(7):489–92.
111. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol.* 2006 Aug 3;26(10):614–21.
112. Rochow N, Jochum F, Redlich A, Korinekova Z, Linnemann K, Weitmann K, et al. Fortification of breast milk in VLBW infants: Metabolic acidosis is linked to the composition of fortifiers and alters weight gain and bone mineralization. *Clin Nutr.* 2011 Feb;30(1):99–105.
113. Friel JK, Diehl-Jones B, Cockell KA, Chiu A, Rabanni R, Davies SS, et al. Evidence of oxidative stress in relation to feeding type during early life in premature infants. *Pediatr Res.* 2011 Feb;69(2):160–4.
114. Reich F, König R, von Wiese W, Klein G. Prevalence of *Cronobacter* spp. in a powdered infant formula processing environment. *Int J Food Microbiol.* 2010 Jun 15;140(2-3):214–7.
115. Friedemann M. Epidemiology of invasive neonatal *Cronobacter* (*Enterobacter sakazakii*) infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Nov;28(11):1297–304.
116. Heiman H, Schanler RJ. Benefits of maternal and donor human milk for premature infants. *Early Hum Dev.* 2006 Dec;82(12):781–7.
117. García-Lara NR, Escuder-Vieco D, Alonso Díaz C, Vázquez Román S, De la Cruz-Bértolo J, Pallás-Alonso CR. Type of Homogenization and Fat Loss during Continuous Infusion of Human Milk. *J Hum Lact.* 2014 Nov;30(4):436–41.
118. Roze J-C, Darmaun D, Boquien C-Y, Flamant C, Picaud J-C, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open.* 2012;2(2):e000834–e000834.
119. Comité de lactancia materna (CLM) de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Recomendaciones sobre lactancia materna. 2012. www.aeped.es/comite-lactancia-materna.
120. Cleminson J, Oddie S, Renfrew MJ, McGuire W. Being baby friendly: evidence-based breastfeeding support. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F173-78.

121. Asociación Colombiana de Neonatología. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para la óptima utilización del método madre canguro de cuidados del recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer. UCIN. 2008;8(1):15-30.
122. Acuña-Muga J, Ureta-Velasco N, de la Cruz-Bértolo J, Ballesteros-López R, Sánchez-Martínez R, Miranda-Casabona E, et al. Volume of milk obtained in relation to location and circumstances of expression in mothers of very low birth weight infants. *J Hum Lact*. 2014;30(1):41–6.
123. Slutzah M, Codipilly CN, Potak D, Clark RM, Schanler RJ. Refrigerator storage of expressed human milk in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2010;156(1):26–8.
124. Morton J, Wong RJ, Hall JY, Pang WW, Lai CT, Lui J, et al. Combining hand techniques with electric pumping increases the caloric content of milk in mothers of preterm infants. *J Perinatol*. 2012 Oct;32(10):791–6.
125. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol*. 2009 Jan;29(1):1–7.
126. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ*. 1990;300(6728):837–40.
127. Smith H, Embleton ND. Improving expressed breast milk (EBM) provision in the neonatal unit: A rapid and effective quality improvement (QI) intervention. *J Neonatal Nurs*. 2013;19(4):149–53.
128. Nyqvist KH, Haggkvist AP, Hansen MN, Kylberg E, Frandsen AL, Maastrup R, et al. Expansion of the Baby-Friendly Hospital Initiative Ten Steps to Successful Breastfeeding into Neonatal Intensive Care: Expert Group Recommendations. *J Hum Lact*. 2013;29(3):300–9.
129. Menon G, Williams TC. Human milk for preterm infants: why, what, when and how? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Nov;98(6):F559–62.
130. Ganapathy V, Hay JW, Kim JH. Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. *Breastfeed Med*. 2012 Feb;7(1):29–37.
131. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed Med*. 2014;9(6):281–5.
132. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, Fogg LF, Jegier BJ, Bigger HR, et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2013;33(7):514–9.

133. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F169–75.
134. Schanler RJ. Mother's Own Milk, Donor Human Milk, and Preterm Formulas in the Feeding of Extremely Premature Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Dec;45(Suppl 3):S175–7.
135. McGuire W. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003 Jan 1;88(1):F11 – 14.
136. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990 Jan;336(8730):1519–23.
137. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994 Mar;70(2):F141–6.
138. Vázquez Román S, Alonso Díaz C, Medina López C, Bustos Lozano G, Martínez Hidalgo MV, Pallás Alonso CR. Puesta en marcha del banco de leche materna donada en una Unidad Neonatal. *An Pediatr.* 2009;71(4):343–8.
139. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol.* 2008 Mar;41(3):198–205.
140. Coutsoudis I, Adhikari M, Nair N, Coutsoudis A. Feasibility and safety of setting up a donor breastmilk bank in a neonatal prem unit in a resource limited setting: An observational, longitudinal cohort study. *BMC Public Health.* 2011 May 20;11:356.
141. Ewaschuk JB, Unger S, Harvey S, O'Connor DL, Field CJ. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011 Apr;36(2):175–82.
142. Ewaschuk JB, Unger S, O'Connor DL, Stone D, Harvey S, Clandinin MT, et al. Effect of pasteurization on selected immune components of donated human breast milk. *J Perinatol.* 2011 Sep;31(9):593–8.
143. Giuliani Francesca. Donor milk: current-perspectives. *Res Reports Neonatol.* 2014;4:125–30.
144. Arslanoglu S, Moro GE, Bellù R, Turolì D, De Nisi G, Tonetto P, et al. Presence of human milk bank is associated with elevated rate of exclusive breastfeeding in VLBW infants. *J Perinat Med.* 2013 Mar;41(2):129–31.

145. Vázquez-Román S, Bustos-Lozano G, López-Maestro M, Rodríguez-López J, Orbea-Gallardo C, Samaniego-Fernández M, et al. Impacto en la práctica clínica de la apertura de un banco de leche en una Unidad Neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2014 sep;81(3):155-60.
146. Anderson A, Arnold LD. Use of donor breastmilk in the nutrition management of chronic renal failure: three case histories. *J Hum Lact*. 1993 Dec;9(4):263-4.
147. Arnold LD. Use of donor human milk in the management of failure to thrive: case histories. *J Hum Lact*. 1995 Jun;11(2):137-40.
148. Tully MR, Lockhart-Borman L, Updegrove K. Stories of success: the use of donor milk is increasing in North America. *J Hum Lact*. 2004;20(1):75-7.
149. Picciano MF. Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin North Am*. 2001 Feb;48(1):53-67.
150. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012 Sep;22(9):1147-62.
151. Bertino E, Giuliani F, Baricco M, Di Nicola P, Peila C, Vassia C, et al. Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013 Oct;89(Suppl 2):S3-6.
152. García-Lara NR, Vieco DE, De la Cruz-Bértolo J, Lora-Pablos D, Velasco NU, Pallás-Alonso CR. Effect of Holder pasteurization and frozen storage on macronutrients and energy content of breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Sep;57(3):377-82.
153. Baro C, Giribaldi M, Arslanoglu S, Giuffrida MG, Dellavalle G, Conti A, et al. Effect of two pasteurization methods on the protein content of human milk. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011 Jan;3:818-29.
154. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone*. 2009 Jul;45(1):142-9.
155. McCormick FM, Henderson G, Fahey T, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan;(7):CD004866.
156. Corvaglia L, Aceti A, Paoletti V, Mariani E, Patrono D, Ancora G, et al. Standard fortification of preterm human milk fails to meet recommended protein intake: Bedside evaluation by Near-Infrared-Reflectance-Analysis. *Early Hum Dev*. 2010;86(4):237-40.
157. Gross SJ, David RJ, Bauman L, Tomarelli RM. Nutritional composition of milk produced by mothers delivering preterm. *J Pediatr*. 1980 Apr;96(4):641-4.

158. Michaelsen KF, Skaftø L, Badsberg JH, Jørgensen M. Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990 Aug;11(2):229–39.
159. García-Lara NR, Escuder-Vieco D, García-Algar O, De la Cruz J, Lora D, Pallás-Alonso C. Effect of freezing time on macronutrients and energy content of breastmilk. *Breastfeed Med.* 2012 Aug;7:295–301.
160. Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr.* 2000 Mar;71(3):822–8.
161. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group On Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med.* 2010 May;38(3):233–8.
162. De Silva A, Jones PW, Spencer SA. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Nov;89(6):F509–13.
163. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics.* 2005 Mar;115(3):e269–76.
164. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SMP, Paap MC, van Vliet I, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology.* 2012 Jan;102(4):276–81.
165. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005;116(2):400–6.
166. Lucas A, Gore SM, Cole TJ, Bamford MF, Dossetor JF, Barr I, et al. Multicentre trial on feeding low birthweight infants: effects of diet on early growth. *Arch Dis Child.* 1984 Aug;59(8):722–30.
167. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LAF, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(1):F56–61.
168. Smith MM, Durkin M, Hinton VJ, Bellinger D, Kuhn L. Influence of breastfeeding on cognitive outcomes at age 6-8 years: follow-up of very low birth weight infants. *Am J Epidemiol.* 2003 Dec 1;158(11):1075–82.
169. O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk,

- predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(4):437–46.
170. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ.* 1998 Nov 28;317(7171):1481–7.
 171. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:535–42.
 172. el-Mohandes AE, Picard MB, Simmens SJ, Keiser JF. Use of human milk in the intensive care nursery decreases the incidence of nosocomial sepsis. *J Perinatol.* 1997 Jan;17(2):130–4.
 173. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among VLBW infants. *Pediatrics.* 1998;102(3):1-6.
 174. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet.* 1992 Feb 1;339(8788):261–4.
 175. Colaizy TT, Carlson S, Saftlas AF, Morriss Jr FH. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2012 Jan;12(1):124.
 176. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):1253–61.
 177. Porcelli PJ, Weaver Jr RG. The influence of early postnatal nutrition on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2010;86:391–6.
 178. Stoltz Sjöstrom E, Lundgren P, Ohlund I, Holmstrom G, Hellstrom A, Domellof M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015 Feb 12;0:F1-6.
 179. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A, et al. Early Nutrition and Weight Gain in Preterm Newborns and the Risk of Retinopathy of Prematurity. *PLoS One.* 2013;8(5):1–7.
 180. Jiménez Martín AM, Servera Ginard C, Roca Jaume A, Frontera Juan G, Pérez Rodríguez J. Seguimiento de recién nacidos de peso menor o igual a 1.000g durante los tres primeros años de vida. *An Pediatría.* 2008;68(4):320–8.

181. Vázquez García L, Oulego Erroz I, Maneiro Freire M, Pérez Muñuzuri A, Baña Souto A, Couce Pico ML, et al. Mejora el aporte proteico precoz el crecimiento extrauterino en recién nacidos pretérmino de bajo peso? *An Pediatr.* 2012;76(3):127–32.
182. Agostoni C, Manzoni P. Nutrition and neurocognitive development. *Early Hum Dev.* 2013 Jun;89(Suppl 1):S1–3.
183. Verd S, Porta R, Botet F, Gutiérrez A, Ginovart G, Herranz Barbero A, et al. Hospital Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Introduction of Donor Milk to Supplement Mother's Milk. *Breastfeed Med.* 2015 Apr;10(3):150-5.
184. Stein H, Cohen D, Herman AA, Rissik J, Ellis U, Bolton K, et al. Pooled pasteurized breast milk and untreated own mother's milk in the feeding of very low birth weight babies: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986 Jan;5(2):242–7.
185. Gross SJ. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *N Engl J Med.* 1983 Feb 3;308(5):237-41.
186. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-kohlendorfer U, et al. Randomized Trial of Exclusive Human Milk versus Preterm Formula Diets in Extremely Premature Infants. *J Pediatr.* 2013;163(6):1592–5.
187. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jul 22;0:F1–6.
188. Loys CM, Maucort-Boulch D, Guy B, Putet G, Picaud JC, Haÿs S. Extremely low birthweight infants: how neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation. *Acta Paediatr.* 2012 Mar;102(3):242–8.
189. Cockerill J, Uthaya S, Doré CJ, Modi N. Accelerated postnatal head growth follows preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(3):F184–7.
190. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology.* 2012;102(1):19–24.
191. Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, Polychronopoulos E, Skouroliakou M. Improved outcomes of feeding low birth weight infants with predominantly raw human milk versus donor banked milk and formula. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Apr 24;1–8.
192. Merewood A, Brooks D, Bauchner H, MacAuley L, Mehta SD. Maternal birthplace and breastfeeding initiation among term and preterm infants: a

- statewide assessment for Massachusetts. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):e1048–54.
193. Cregan MD, De Mello TR, Kershaw D, McDougall K, Hartmann PE. Initiation of lactation in women after preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep;81(9):870–7.
 194. Örün E, Yalçın SS, Madendağ Y, Üstünyurt-Eras Z, Kutluk Ş, Yurdakök K. Factors associated with breastfeeding initiation time in a Baby-Friendly Hospital. *Turk J Pediatr*. 2010;52(1):10–6.
 195. King C. What's new in enterally feeding the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Jul 1;95(4):F304–8.
 196. Sisk PM, Lovelady CA, Gruber KJ, Dillard RG, O'Shea TM. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh \leq 1250 grams. *Pediatrics*. 2008 Jun 1;121(6):e1528–33.
 197. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Jul 1;89(4):F289–92.
 198. Utrera Torres MI, Medina López C, Vázquez Román S, Alonso Díaz C, Cruz-Rojo J, Fernández Cooke E, et al. Does opening a milk bank in a neonatal unit change infant feeding practices? A before and after study. *Int Breastfeed J*. 2010;5:4.
 199. Delfosse NM, Ward L, Lagomarcino AJ, Auer C, Smith C, Meinzen-Derr J, et al. Donor human milk largely replaces formula-feeding of preterm infants in two urban hospitals. *J Perinatol*. 2013;33(6):1–13.
 200. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1984;68:690–7.
 201. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991–9.
 202. Stahl A, Hellstrom A, Smith LEH. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come? *Neonatology*. 2014 Jan;106(3):254–60.
 203. Askie LM, Henderson-Smart DJ. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1(3):CD001077.
 204. Smith LEH. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005 Jan;88(3):237–44.

205. Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016–20.
206. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity--importance of early weight gain. *Acta Paediatr*. 2010 Apr;99(4):502–8.
207. Manzoni P, Farina D, Maestri A, Giovannozzi C, Leonessa ML, Arisio R, et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(2):221–6.
208. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol*. 2001;356–62.
209. Heller CD, O'Shea M, Yao Q, Langer J, Ehrenkranz RA, Phelps DL, et al. Human milk intake and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2007 Jul;120(1):1–9.
210. Wu C, Löfqvist C, Smith LEH, VanderVeen DK, Hellström A. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012 Aug;130(8):992–9.
211. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A, Selek S, Demirkol MR. Breast milk provides better antioxidant power than does formula. *Nutrition*. 2006 Jun;22(6):616–9.
212. Friel JK, Martin SM, Langdon M, Herzberg GR, Buettner GR. Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infant formula. *Pediatr Res*. 2002;51(5):612–8.
213. Ledo A, Arduini A, Asensi MA, Sastre J, Escrig R, Brugada M, et al. Human milk enhances antioxidant defenses against hydroxyl radical aggression in preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):210–5.
214. Tijerina-Sáenz A, Innis SM, Kitts DD. Antioxidant capacity of human milk and its association with vitamins A and E and fatty acid composition. *Acta Paediatr*. 2009;98(11):1793–8.
215. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006;26(1):23–30.
216. Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, Vagnarelli F, Mosca F, Pugni L, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev*. 2013 Jun;89(Suppl 1):S64–8.

217. Kao JS, Dawson JD, Murray JC, Dagle JM, Berends SK, Gillen SB. Possible roles of bilirubin and breast milk in protection against retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2011;100(3):347–51.
218. Janas LM, Picciano MF, Hatch TF. Indices of protein metabolism in term infants fed human milk, whey-predominant formula, or cow's milk formula. *Pediatrics.* 1985 Apr;75(4):775–84.
219. Davies DP, Saunders R. Blood urea. Normal values in early infancy related to feeding practices. *Arch Dis Child.* 1973;48:563–5.
220. Wu TC, Huang IF, Chen YC, Chen PH, Yang LY. Differences in serum biochemistry between breast-fed and formula-fed infants. *J Chin Med Assoc.* 2011 Nov;74(11):511–5.
221. Schmidt IM, Damgaard IN, Boisen KA, Mau C, Chellakooty M, Olgaard K, et al. Increased kidney growth in formula-fed versus breast-fed healthy infants. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(10):1137–44.
222. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol.* 2014 Sep;41(3):487–502.
223. Youssef D, Abd-Elrahman H, Shehab MM, Abd-Elrheem M. Incidence of Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(1):67–72.
224. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2015 Jul 13;136(2):e463–73.
225. Al-Dahhan J, Jannoun L, Haycock GB. Effect of salt supplementation of newborn premature infants on neurodevelopmental outcome at 10-13 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(2):F120–3.
226. Hoban R, Bigger H, Patel AL, Rossman B, Fogg LF, Meier P. Goals for Human Milk Feeding in Mothers of Very Low Birth Weight Infants: How Do Goals Change and Are They Achieved During the NICU Hospitalization? *Breastfeed Med.* 2015 Jul-Aug;10:305-11.
227. Kalhoff H, Manz F, Kiwull P, Kiwull-Schöne H. Food mineral composition and acid–base balance in preterm infants. *Eur J Nutr.* 2007 May 3;46(4):188–95.
228. Verd S, García M, Gutiérrez A, Moliner E, López E, Ginovart G. Blood biochemical profile of very preterm infants before and after trophic feeding with exclusive human milk or with formula milk. *Clin Biochem.* 2014 May;47(7-8):584–7.

15. ANEXOS

ANEXO 1. NUTRICIÓ PARENTERAL ESTÁNDAR

Solució madre estándar

COMPOSICIÓ POR MATERIAL	COMPOSICIÓ POR NUTRIENTES		
Trophamine® 6% (9,3 g N/L) 900 ml	8,37 g N	4,5 mmol Na	Total electrolitos
		2,7 mmol Cl	
Glucosa 20% 1000 ml	300 g glucosa	49,5 mmol acetato	44,5 mmol Na
Glucosa 10% 1000 ml			
Solució polielectrolítica Braun 50 ml	40 mmol Na	5 mmol Mg	90 mmol K
	60 mmol K	60 mmol Cl	20,7 mmol Ca
	4,6 mmol Ca	50 mmol acetato	5 mmol Mg
Fosfato monopotásico 1 M 30 ml	30 mmol fosfato		62,7 mmol Cl
	30 mmol K		99,5 mmol acetato
Gluconato cálcico 0,23 mmol Ca/ml 70 ml	16,1 mmol Ca		30 mmol fosfato
Vitaminas: Infuvite® Pediatric 25 ml	Vit C 400 mg	Vit B2 7 mg	Vit E 35 UI
	Vit A 11500 UI	Vit B6 5 mg	Vit K1 1 mg
	Vit D3 2000 UI	Niacinamida 85 mg	Ácido fólico 70 µg
	Vit B1 6 mg	Ácido pantoténico 25 mg	Biotina 10 µg
			Vitamina B12 0,5 mg
Oligoelementos: Peditrace® 20 ml	76,4 µmol Zn	506 nmol Se	
	6,3 µmol Cu	60 µmol F	
	364 nmol Mn	157,6 nmol I	
L-carnitina 1 g/5 ml 5 ml	1 g carnitina		
VOLUMEN: 3100 ml			

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Solució madre Neonatos

Solució madre estándar

NUTRICIÓ PARENTERAL NEONATS

Nom _____ Box: _____
 Velocitat _____ gotes/minut. Duració _____ Comença _____ Acaba _____

FORMULA PER A 100 ml.

mg. N ₂ 270	Gr. Lípids 0	Gr. Glucosa 9,67
Na + 1,44 mmol	K + 2,90 mmol	Cl ⁻ 2,02 mmol
Ca + + 0,67 mmol	Mg + + 0,16 mmol	PO ₄ ⁼ 0,97 mmol
	Acetat 3,21 mmol	
Osmolaritat _____ mOs/l	Multivitamínic. <input type="checkbox"/> Si	Calories 45
Caducitat _____	Oligoelements <input type="checkbox"/> Si	Volum 100 ml.
Conservació: NEVER A 4-8°C	Farmac. (Zn ⁺⁺ , Cu ⁺⁺ , Cr ⁺⁺⁺)	Carnitina 32 mg

NO AFEGIU MEDICAMENTS A LA SOLUCIÓ
 NO AÑADIR MEDICAMENTOS A LA SOLUCIÓ

VOLUM BOSSA _____

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Solució madre Neonatos

Solución madre estándar Prematuros (unidades/kg/día)

*Suponiendo
dieta absoluta

Días vida	Solución madre (ml)	Amino-ácidos (g)	Carbohidratos (g)	Energía (kcal no proteicas)	Lípidos SMOF 20%		Volumen total (ml)
					(ml)	(g)	
1	80	1,4	7,7	37	0	0	80
2	95	1,6	9,2	43	5	1	100
3	100	1,7	9,7	45	10	2	110
4	110	1,9	10,7	50	10	2	120
5	120	2,0	11,6	55	10	2	130
6	130	2,2	12,6	59	10	2	140
7	140	2,4	13,6	64	10	2	150

ANEXO 2. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TÍTULO: Evolución de los primeros prematuros con leche humana de banco en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo

CÓDIGO: 05/2012	IP: Dr. S. Verd y Dra. G. Ginovart	SERVICIO: Pediatría
-----------------	------------------------------------	---------------------

Doña **Milagros Alonso Martínez**, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo,

CERTIFICA:

Que en su reunión de fecha 26 de Junio de 2012 este Comité ha analizado el proyecto de investigación de referencia y considera que se ajusta a las disposiciones vigentes.

Por ello, ha acordado informar favorablemente sobre su realización.

Y para que así conste, firma el presente en Barcelona, a 27 de Junio de 2012.


FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
Dra. Milagros Alonso Martínez

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LECHE DONADA



ETIQUETA

CONSENTIMIENTO INFORMADO ADMINISTRACIÓN DE LECHE HUMANA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

1. DESCRIPCIÓN Y OBJETIVOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LECHE HUMANA

La **ADMINISTRACIÓN DE LECHE HUMANA** procedente de donante forma parte del procedimiento terapéutico al que está sometido su hijo/a. Será alimentado con leche humana de donante procedente de banco de leche, sólo en el caso de que no se disponga de suficiente leche materna.

La leche humana procedente de banco supone un beneficio respecto a la alimentación con fórmula adaptada. Disminuye la incidencia de infecciones nosocomiales, enterocolitis necrotizante, colitis por intolerancia a proteínas de leche de vaca, y otros.

Debe saber que en este procedimiento pueden participar médicos especialistas en formación, que actuarán siempre bajo la supervisión del médico especialista responsable.

Durante el procedimiento, también es posible que se hagan fotografías o se obtengan imágenes con fines científicos o de formación. Le garantizamos que su intimidad será estrictamente respetada y que las imágenes obtenidas de este procedimiento nunca irán acompañadas de datos o informaciones que puedan revelar su identidad a terceros.

2. ALTERNATIVAS RAZONABLES A LA ADMINISTRACIÓN DE LECHE HUMANA

La única alternativa razonable a la administración de leche humana procedente de donante sería administrar a su hijo/a alimentación con leche artificial (fórmula adaptada), comportando esta última una menor protección frente a alteraciones digestivas (intolerancias, enterocolitis,...) y enfermedades infecciosas.

3. RIESGOS GENERALES Y/O ESPECÍFICOS

La administración de leche humana puede ser vehículo de enfermedades infecciosas desconocidas en la actualidad. La leche humana de donante es sometida a análisis rigurosos en el banco de leche para descartar infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C, sífilis, citomegalovirus e infecciones bacterianas.

4. RIESGOS PERSONALIZADOS

Y en su caso concreto, los riesgos son:

.....

.....

ETIQUETA



DECLARACIÓN DEL PADRE / MADRE O REPRESENTANTE LEGAL

Don/Doña..... DNI

De años de edad, con domicilio en

Don/Doña

De años de edad, con domicilio en

En calidad de representante legal, familiar o allegado, con DNI

Que el Dr/Dra. me ha explicado que en la situación del/de la recién nacido/a es conveniente/necesario la administración de **LECHE HUMANA** y declaro que:

- He recibido información clara y sencilla, oral y escrita, sobre el procedimiento que se me practicará.
- He entendido las explicaciones del equipo médico sobre el procedimiento y porqué se hace.
- Me han explicado los riesgos y los beneficios, teniendo en cuenta mis circunstancias personales.
- Me han explicado las alternativas y las consecuencias de no someterme al procedimiento.
- Puedo retirar este consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones, comunicando esta decisión al equipo médico.

Por lo cual autorizo de forma libre y voluntaria que se me realice el procedimiento propuesto.

.....,d.....de 2.....

Sr/Sra.
Firmado

Dr./Dra.(Nombre, Apellidos, N° colegiado)
Firmado

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Revoco el consentimiento prestado en fecha de de 2 y no deseo que se administre **LECHE HUMANA** al/a la recién nacido/a.

....., d de 2

Fdo. El Médico y N° Colegiado

Fdo. El/la Paciente o quien lo represente

En cumplimiento de la "Ley 41/2002 básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica".

CI: Administración de leche humana-CAS-V01-2012-06

2/2

ANEXO 4. FOTOGRAFÍAS. CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA VIGENTE EN MATERIA DE PROTECCIÓN DE DATOS.



Àrea de Comunicació i Imatge
Tel 93 291 99 07
Fax 93 556 55 49
comunicacio@santpau.cat

AUTORITZACIÓ

En/Na, _____,

Després d'haver rebut informació en relació al projecte de l'Àrea de Comunicació de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau per a realitzar un reportatge fotogràfic de l'activitat que desenvolupa la institució, amb la finalitat de :

-
-

Atesa la regulació del dret a la pròpia imatge, reconegut en l'article 18.1 de la Constitució i desenvolupada per la Llei 5/1982, de 5 de maig, sobre el dret a l'honor, a la intimitat personal i familiar i a la pròpia imatge, així com en les disposicions de la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de Protecció de Dades de Caràcter Personal (LOPD),

Dona el seu consentiment i autoritza l'Àrea de Comunicació i Imatge de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau per a realitzar fotografies de la seva persona, i per a procedir a la difusió de les mateixes

Al mateix temps, faig constar que he estat informat per l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau que les fotografies, en tant son dades de caràcter personal, s'incorporaran a un fitxer propietat de l'Hospital denominat "Banc d'imatges" i que seran tractades exclusivament amb la finalitat abans esmentada, i que em puc dirigir al Servei d'Atenció a l'Usuari de La Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau per a exercitar el drets reconeguts en la Llei Orgànica de Protecció de Dades.

Barcelona, _____

Signatura

DNI

16. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Composición de los fortificantes de leche humana utilizados durante los años del estudio.....	114
Tabla 2. Composición de las emulsiones lipídicas utilizadas durante los años del estudio.....	116
Tabla 3: Características perinatales de la población de estudio.....	126
Tabla 4. Características de los pacientes.....	126
Tabla 5. Variables somatométricas calculadas al nacimiento.....	127
Tabla 6. Análisis bivalente. Variables de crecimiento posnatal comparadas entre los dos grupos.....	129
Tabla 7. Tasa de lactancia materna al alta comparada entre los dos grupos.....	136
Tabla 8. Análisis bivalente de las variables de morbilidad con posible relación con la alimentación.....	137
Tabla 9. Análisis bivalente de la variable “Grado de ROP”.....	138
Tabla 10. Análisis bivalente de la variable “Grado de ROP” convertida en una variable dicotómica.....	139
Tabla 11. Análisis bivalente de las variables de morbilidad a las que no se atribuye relación con la alimentación.....	140
Tabla 12. Análisis bivalente de las variables de intervención terapéutica.....	142
Tabla 13. Relación de las variables de crecimiento posnatal con la pertenencia al grupo, el peso al nacimiento y la edad gestacional.....	144
Tabla 14. Aproximación multivariante para las “Variables de crecimiento posnatal”. Análisis de la covarianza. ANCOVA. Efecto del grupo (referencia “leche humana exclusiva”) en las variables de crecimiento posnatal (variables dependientes) corregido por el peso al nacimiento y la edad gestacional (covariables).....	145

Tabla 15. Aproximación multivariante para la variable “Grado de ROP”. Análisis de regresión logística binaria.....147

Tabla 16. Aproximación multivariante para la variable “IRA”. Análisis de regresión logística binaria.....149

17. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Bebé prematuro en la UCIN.....	36
Figura 2. Recién nacido prematuro con su madre en la UCIN.....	56
Figura 3. Método madre canguro.....	70
Figura 4. Extracción eléctrica de leche (doble bomba).....	72
Figura 5. Madre etiquetando leche en la UCIN.....	72
Figura 6. Leche materna en la nevera de la UCIN.....	73
Figura 7. Administración de pequeñas cantidades de calostro.....	74
Figura 8. Bebé prematuro amamantando.....	78
Figura 9. Diagrama de flujo de la población de estudio.....	112
Figura 10. Evolución del peso desde el nacimiento al alta.....	130
Figura 11. Evolución de la longitud desde el nacimiento al alta.....	131
Figura 12. Evolución del PC desde el nacimiento al alta.....	131
Figura 13. Evolución del índice Z de peso desde el nacimiento al alta.....	132
Figura 14. Evolución del índice Z de longitud desde el nacimiento al alta.....	133
Figura 15. Evolución del índice Z de PC desde el nacimiento al alta.....	133
Figura 16. Cambio del índice Z de peso a los 28 días de vida, a las 36 semanas de EPM y al alta respecto al nacimiento.....	134
Figura 17. Tipo de lactancia al alta.....	135
Figura 18. Tasa de lactancia materna al alta.....	136
Figura 19. Leche humana como elemento protector de la ROP. Mecanismos de actuación.....	167

18. ARTÍCULOS RELACIONADOS PUBLICADOS

- ✚ Verd S, Ginovart G. Feeding amount, type and pathogenesis of Retinopathy of Prematurity. [Letter]. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2015; pendiente de publicar.
- ✚ Verd S, Porta R, Botet F, Gutiérrez A, Ginovart G, Herranz A, Ciurana A, Iglesias I. Hospital outcomes of extremely low birth weight infants after introduction of donor milk to supplement mother's milk. [Original Article]. Breastfeed Med. 2015 Apr;10(3):150-5.
- ✚ Verd S, García MJ, Gutierrez A, Moliner E, López E, Ginovart G. Blood biochemical profile of very preterm infants before and after trophic feeding with exclusive human milk or with formula milk. [Original Article]. Clin Biochem. 2014 May;47(7-8):584-587.
- ✚ Verd S, Porta R, Ginovart G. Human milk feeding. [Letter]. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2014 Mar;99(2):F172-173.
- ✚ Verd S, Ginovart G. Breastfeeding and bigger brains. What comes first? [Letter]. Matern Child Nutr. 2013 Jul;9(3):431-432.
- ✚ Verd S, Ginovart G, García MJ, Capdevila E, Sánchez L, Porta R, Botet F. [Treball Original]. Evolució dels prematurs alimentats amb llet humana de donant. Pediatr Catalana. 2011;71:96-99.

Hospital Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Introduction of Donor Milk to Supplement Mother's Milk

Sergio Verd,¹ Roser Porta,² Francesc Botet,^{3,4} Antonio Gutiérrez,⁵ Gemma Ginovart,^{1,6}
Ana Herranz Barbero,⁷ Anna Ciurana,³ and Isabel Iglesias Plata⁷

Abstract

Aim: This study evaluated the impact of an exclusive human milk diet to nourish extremely low birth weight infants in the neonatal intensive care unit.

Materials and Methods: This multicenter pre–post retrospective study included all inborn infants < 1,000 g admitted to four Level IV neonatal intensive care units either before or after implementing a donor human milk policy. The feeding protocol was unchanged in both periods. Collected data included maternal/infant demographics, infant clinical data, and enteral intake as mother's own milk, donor milk, and formula.

Results: Two hundred one infants were enrolled. Infant growth and other clinical outcomes were similar in both groups. Exposure to mother's own milk at discharge was not different. Median time in oxygen and duration of mechanical ventilation were significantly higher among formula-fed infants (63 versus 192 hours [$p=0.046$] and 24 versus 60 hours [$p=0.016$], respectively).

Conclusions: Our results add evidence supporting the safety of donor milk. This study also found an association between exposure to formula in preterm infants and the requirement for respiratory support, a finding that warrants further investigation.

Introduction

THE HEALTH AND DEVELOPMENTAL benefits of human milk for very low birth weight (VLBW) (< 1,500 g) infants are well documented and continue to be reported.^{1–3} To date, every study has shown beneficial effects of human milk feedings on clinical outcomes of preterm infants.⁴ In the preterm infant population, key factors influencing breastfeeding include infant health complications,^{5,6} concerns about breastmilk insufficiency,⁷ poor infant latch, and lack of effective pumping.⁸ Because not all mothers of preterm infants produce sufficient milk to meet their infants' needs⁹ and some have medical contraindications,¹⁰ donor human milk (DM) has emerged as an alternative to mother's own milk (MOM).¹¹

Usually, DM is pasteurized, which, in combination with container changes and freeze/thaw cycle, can affect nutrient composition.^{12,13} For this reason, the safety of DM must be

considered separately from that of MOM when reviewing the literature. Despite the recent increase in DM utilization,¹⁴ there may be skepticism among healthcare workers around safety of DM. A speculative concern has been voiced among neonatologists that introducing DM may discourage efforts of mothers to produce their own milk,¹⁵ and a big concern in providing human milk to premature infants is suboptimal growth. We did not seek to investigate whether infants fed on DM had a better outcome than those fed on formula milk, as this has already been established as concluded in a Cochrane Review.¹⁶ This meta-analysis found that feeding with DM compared with formula is associated with a halving of the risk of developing necrotizing enterocolitis (NEC) but may decrease rates of short-term growth in low birth weight infants. Paradoxically, the poor postnatal weight gain of preterm infants may be protective against adverse long-term metabolic consequences.¹⁷ At present, there are two multicenter

¹Department of Paediatrics and ⁶Neonatal Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

²Neonatal Unit, Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, Spain.

³Neonatal Unit, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain.

⁴Department of Paediatrics, Medical School, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁵Division of Hematology, Molecular Biology Unit, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

⁷Neonatal Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

randomized control trials underway whose aim is to assess the impact of receiving DM as compared with formula when MOM is not available for VLBW infants: the American Milk Trial¹⁸ and the Canadian Donor Milk for Improved Neurodevelopmental Outcomes Trial.¹⁹

In our neonatal intensive care units (NICUs), we recently implemented the strategy to use DM for preterm infants whose mothers suffered from breastmilk shortage. We decided to analyze our data in order to verify the safety of providing DM.

Materials and Methods

Overview

We conducted a retrospective analysis of available data from all extremely low birth weight (ELBW) infants (weighing <1,000 g) admitted to the NICUs of four university hospitals in Barcelona—Sant Joan, Clinic, Dexeus, and Sant Pau—before and after the introduction of a policy of providing DM if MOM was not available in sufficient quantity to meet her infant's need. Neonates with congenital malformation were excluded. DM supplementation is standard of care for Sant Pau and Dexeus because it has become a routine process of health care. We use the term “preferred alternative” for Sant Joan and Clinic, as these units require informed consent for DM supplementation. We reviewed infants over a 6-year period and compared infants with any DM with those with formula.

We defined “exclusive diet of human milk” (HM) as feeding babies with no other milk, apart from DM alone or DM plus MOM. In addition, we defined “any formula” (PF) as feeding infants with any amount of preterm formula that is an addition of nutritional supplements for MOM (MOM plus preterm formula).

We compared outcomes of ELBW infants who received HM with those who received PF. DM has been available in the Sant Pau and Clinic NICUs since April 2009, in the Dexeus NICU since January 2010, and in the Sant Joan NICU since July 2011. Before the introduction of DM, feedings consisted of PF when there was an insufficient MOM supply. We arbitrarily chose the interval 2006–2012, as it is wide enough for us to be sure that we collect a convenience sample, but close enough to ensure that minimal changes in unit policies had occurred. Inclusion of standardized common variables allowed the four databases to be merged to prepare a common file for analysis of hospital outcomes that included infants in Sant Pau and Clinic from 2006 to 2012. No infants were found common in these databases. Institutional review boards at each study site reviewed and approved the consent process and the study protocol. Permission was obtained from at least one of the child's parents or the child's guardian so that data for research could be used.

Feeding policy

Trophic feeding (unfortified HM or PF) was introduced as soon as possible, usually within the first 24–48 hours of life. If human milk was not available or consent was not obtained, feeds were not held. Mothers were also encouraged to provide their own milk by initiation of breastmilk pumping in the first 12 hours. After a period of a few days of priming the infant's intestine, feedings were advanced at a rate of 15–30 mL/kg/day depending on the size, maturity, and feeding tolerance of

the infant. When enteral feeds reached 120 mL/kg/day, all HM was fortified, and parenteral nutrition was discontinued. When infants tolerated 150 mL/kg/day of enteral feeds, replacement of fortified DM with PF was considered.

Preparation of DM

Initially, pasteurized DM was supplied to our four NICUs by the milk bank of the Balearic Islands (the first one to be opened in Spain). The milk bank of Barcelona was opened in 2011. Thereafter, it supplied our four NICUs with pasteurized DM. Milk banks in Spain are unregulated, except for the voluntary adoption of standards of practice laid down by the Spanish Association of Milk Banks (www.aebllh.org). The same guidelines apply for the Balearic milk bank and the milk bank of Barcelona. All donor mothers donate their milk for altruistic reasons. All mothers must undergo rigorous screening before donation, including an interview, medical approval, and serology. Once accepted as a donor, a mother is taught the techniques for safe collection and storage of her milk. She may express multiple feeds per day. This milk is then frozen, stored, and transported to the milk bank. At the milk bank, the milk is batched from up to four different mothers. The milk is then thawed, and a bacterial culture is taken. The milk then undergoes Holder pasteurization (62.5°C for 30 minutes) in an industrial-grade pasteurizer and is recultured. The milk is again frozen while awaiting final culture results. When an order for DM is received at the milk bank, the milk is transported, thawed, and dispensed as required.²⁰ These processes are consistent with published guidelines such as those from the United Kingdom Association of Human Milk Banks.²¹

Preterm infant formula

The same type was used in Sant Joan and Sant Pau Hospitals (Alprem[®]; Nestlé Spain, Esplugues de Llobregat, Spain). Dexeus' ELBW infants received Nenatal[®] (Nutricia Spain, Madrid, Spain). Clinic's ELBW infants received a mixture of Alprem[®] and Prematura[®] (Sandoz Spain, Madrid).

Data collection

All data were extracted from the Spanish medical and nutritional prospective VLBW network database, SEN1500 (which includes all infants weighing less than 1,500 g at birth), by a single investigator at each study site. Major morbidities were collected²²: proven early or late-onset sepsis (positive blood culture), bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, NEC, patent ductus arteriosus, respiratory status, oliguria, parenteral nutrition and any serious adverse event. Weight, head circumference (HC), and length were converted to standard deviation (*z*-scores) and corrected for postnatal age, using a recognized scale, the widely used and validated Fenton growth chart. Changes in *z*-scores were calculated by subtracting the current *z*-score from that at birth.

Statistics

Two sets of analyses were undertaken. First, descriptive characteristics of those children and their mothers who took part in the study were reported. The Kolmogorov–Smirnov test was used to decide if the sample belongs to a population with a normal distribution. All data except birth weight were

HOSPITAL OUTCOMES TIED TO HUMAN MILK FEEDS

3

highly skewed and not normally distributed. The only variables with $p < 0.10$ in the univariate model were duration of mechanical ventilation and time in oxygen (which are not independent variables); therefore, parametric multivariate analysis was not performed. Nonparametric regression requires larger sample sizes than regression based on parametric models because the data must supply the model structure; one branch of our sample (PF) contained only 53 subjects, so therefore nonparametric analysis was not performed. Second, occurrence of major morbidities was analyzed. Results were considered significant at $p < 0.05$. The Mann-Whitney U test was used for comparison of continuous data to avoid assumption of normal distribution. It was used because there are two groups for comparison: HM versus PF diets. Quantitative parameters are reported as medians with interquartile range (25th and 75th percentiles); qualitative parameters are reported as percentages.

Results

In the present study, 148 HM and 53 PF ELBW infants were enrolled, and 166 infants survived to discharge (119 HM and 47 PF). Neonatal survival was not affected by diet ($p = 0.2$).

The HM and PF groups had similar baseline characteristics (Table 1). There were no differences in neonatal variables (gestational age, twin pregnancy, gender, or type of delivery) or in postnatal variables (Apgar score, patent ductus arteriosus, and use of cardiotoxic agents or exogenous surfactant therapy). Growth parameters did not differ between the groups. Our incidence of cesarean section (CS) ranged from 59% to 61%.

Outcomes at hospital discharge are shown in Table 2, grouped by feeding type. No difference was detected between

the two groups with respect to breastfeeding rate at discharge (69.5% versus 66.7% [$p = 0.74$]). Median time in oxygen and duration of mechanical ventilation were significantly higher among formula-fed infants (63 versus 192 hours [$p = 0.046$] and 24 versus 60 hours [$p = 0.016$], respectively). Receipt of an exclusive diet of HM was not associated with lower rates of NEC ($p = 0.36$) or infections ($p = 0.67$). Common neonatal morbidities or change in weight, length, or HC z-score from birth to discharge did not differ significantly by milk type.

Discussion

CS rates

Our incidence of CS is approximately 60%. It is double that reported in most countries for term births. The CS delivery rate has risen dramatically over the past two decades, but it is particularly elevated in preterm deliveries. Approximately 50% of neonates born before 34 weeks of gestation in the United States or Japan and 80% of growth-restricted fetuses in European countries are delivered by CS.²³

Although the changes in behavioral factors may contribute to the rise in the proportion of CS, obstetricians may also be prone to conduct CS in a more proactive manner. Overall, the optimal mode of delivery for women thought to be in preterm labor is controversial, but CS does seem to provide survival advantages for the most immature infants.²⁴ Accordingly, it can be inferred that obstetricians may intervene appropriately (i.e., conduct necessary interventions at appropriate periods).

Formula replacement

The onset of copious milk production (lactogenesis stage II) is often delayed in mothers who deliver ELBW infants.²⁵ Historically, many NICUs have provided PF early in

TABLE 1. PATIENTS' CHARACTERISTICS

Variable	HM (n = 148)	PF (n = 53)	p value
Prenatal			
In vitro fertilization	17.1%	15.7%	0.82
No maternal antenatal steroids	9.2%	8.6%	0.2
Neonatal			
Gestational age (days)	185 (161–236)	190 (166–239)	0.19
Twin pregnancy	32.2%	31%	0.88
Birth weight (g)	800 (410–995)	830 (440–998)	0.43
Birth weight z-score	-0.4 (-3.2 to 1.9)	-0.8 (-3.6 to 1.3)	0.06
Birth length (cm)	33.5 (31.5–35.0)	34.0 (32.0–36.0)	0.42
Birth length z-score	-0.66 (-1.93 to 0.13)	-0.60 (-1.69, 0.20)	0.52
Birth HC (cm)	23.5 (22.0–25.0)	23.75 (22.0–25.0)	0.45
Birth HC z-score	-1.1 (-2.1, -0.1)	-1.4 (-2.0, -0.7)	0.62
Gender (male/female)	58%/42%	50%/50%	0.3
Delivery type (vaginal/CS)	38%/61%	41%/59%	0.7
Postnatal			
Apgar score			
1-minute	5 (0–10)	6 (1–9)	0.39
5-minute	8 (1–10)	9 (4–10)	0.24
Epinephrine	3%	5%	0.4
Chest compressions	3%	5%	0.58
Cardiotonic agents	37%	28%	0.19
Surfactant use	26.6%	31%	0.48

Data are percentages or median (interquartile range) values, as indicated.

CS, cesarean section; HC, head circumference; HM, mother's milk and/or donor milk; PF, any formula.

TABLE 2. HOSPITAL OUTCOMES

Variable	HM (n=148)	PF (n=53)	p value
Breastfeeding rate at discharge	69.5%	66.7%	0.74
Parenteral nutrition on Day 28	21.8%	14.8%	0.28
No ROP	48.7%	40.4%	0.53
ROP surgery	7.7%	10.3%	0.58
Any NEC	15.4%	20.7%	0.36
NEC surgery	7%	10.3%	0.4
Intestinal perforation	5.6%	8.6%	0.53
Early-onset sepsis	3.5%	1.7%	0.67
Blood red cell transfusion	75%	70.2%	0.49
Acute renal failure	9.8%	15.8%	0.23
Late-onset sepsis	42.3%	41.4%	0.91
Blood culture positive for CoNS	31.7%	27.6%	0.57
IVH grades 3–4	17.6%	7.1%	0.17
Weight (g) on			
Day 28	999 (625–1980)	1,063 (456–1580)	0.41
Gestational Week 36	1,655 (1,007–2,320)	1,745 (853–2,550)	0.61
Change in z-score from birth to discharge			
Weight	–1.6 (–2.4 to 0.8)	–1.4 (–2.0 to –0.9)	0.54
Length	–1.7 (–2.3 to –0.9)	–2.0 (–2.8 to –1.5)	0.84
HC	–0.2 (–0.8 to 0.9)	–0.01 (–0.9 to 1.0)	0.90
Length of stay (days) in			
Intensive care	32 (3–158)	31.5 (4–118)	0.47
Hospital	73 (2–183)	72.5 (6–177)	0.63
Postconceptional age (days) at discharge	268 (170–379)	266 (180–359)	0.64
Medication use in PDA			0.053
Indomethacin	12%	24%	
Ibuprofen	49%	50%	
None	39%	26%	
Surgical ligation of PDA	18.3%	19%	0.91
CPAP on Day 28	36.1%	31.5%	0.55
Nitric oxide	8.6%	1.7%	0.11
Duration (hours) of mechanical ventilation	24 (0–2400)	60 (0–1,248)	0.016 ^a
Time (hours) in oxygen	63 (0–4,200)	192 (0–2,040)	0.046 ^a
Death	19.6%	12.1%	0.2

Data are percentages or median (interquartile range) values, as indicated.

^aRepresents a significant difference.

CoNS, coagulase-negative staphylococci; CPAP, continuous positive airway pressure; HC, head circumference; HM, mother's milk and/or donor milk; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; PF, any formula; ROP, retinopathy of prematurity.

hospitalization to infants whose mothers intend to exclusively breastfeed but whose milk supply is delayed; offering DM provides these mothers with another HM option. With the initiation of DM programs in Level IV NICUs in Barcelona, there has been a significant increase in the use of DM and a proportionate decrease in PF feedings. Provision of PF early in hospitalization has largely disappeared with the advent of DM trophic feeds. But as this program provided DM only until full enteral feeds, by the third week of hospitalization, infants not receiving MOM transitioned to PF.

Breastfeeding rate at discharge

Pasteurized DM is a dietary intervention that is increasing in usage in the VLBW population.¹⁴ Concerns have been expressed prior to the DM policy implementation that the use of DM might undermine breastfeeding.²⁶ Our four-center pre–post observational study is in line with recent reports that have not observed decrease in use of MOM.^{27,28} We found that despite the increase in DM from 2006 to 2012, provision

of MOM remained constant, indicating that offering DM did not negatively influence mothers to provide their own milk to their preterm infants in our NICUs.

Respiratory support

This study found an association between exposure to PF in ELBW infants and the requirement for respiratory support. This is in agreement with data from a recent study by Marinelli et al.²⁷ The aim of their work was to establish whether the introduction of DM discouraged maternal efforts to produce MOM; within the data presented in their report, they provide the evidence for less oxygen requirements associated with introduction of DM as a supplement.

NEC

Our study was not sufficiently powered to detect differences in NEC. Three meta-analyses have shown a reduction in NEC incidence in neonates fed DM versus formula.^{16,29,30} The most recent Cochrane Review of formula-fed versus

HOSPITAL OUTCOMES TIED TO HUMAN MILK FEEDS

5

DM-fed preterm infants¹⁶ concluded that there was a decreased rate of NEC in infants who were supported with DM, with the number needed to treat to benefit of 25.

Infections

Our study did not show significant differences in rate of sepsis by feeding type. de Silva et al.³¹ published a systematic review including nine studies regarding the relationship between infection and human milk in VLBW infants. The authors' conclusions from all nine studies indicated that HM had a protective effect in reducing infection when compared with formula milk. According to their data, in order to detect this difference in a future study, 64 patients are required in each group with an addition for dropout. The population of our formula group is below this number.

In-hospital growth

Accelerated postnatal head growth is enhanced by exposure to breastmilk. This contrasts with the slower weight gain of breastfed infants than formula-fed infants. Colaizy et al.³² reported that infants fed >75% human milk experience significantly larger decreases in weight z-score from birth to discharge compared with infants fed <75%. In addition, the study of Schanler et al.³³ showed a weight z-score change of -1.86 for the human milk group compared with a weight z-score change of -1.34 for the formula group. O'Connor et al.³⁴ also found a negative dose-response relationship between human milk intake and in-hospital growth, with the largest decline seen among those fed the most human milk (-1.62) and the least decline seen with exclusive formula feeding (-0.64). The Cochrane Review¹⁶ of formula-fed versus DM-fed preterm infants concluded that formula-fed infants had higher in-hospital rates of increase in weight, length, and head circumference. Conversely, Cockerill et al.³⁵ reported a significant positive impact of breastmilk on HC z-score change from birth to discharge in a contemporary cohort of infants ≤32 weeks of gestation. Here we report no difference of weight, length or HC z-score from birth to discharge for HM versus PF infants. We also report that the decline in HC z-score between birth and discharge (-0.2 for HM infants and -0.01 for PF infants) is less significant than the weight or length decline. This is in agreement with previous reports on failure in weight and length gain among VLBW infants,^{36,37} with greater variation in head growth.³⁸

Limitations

The primary use of our data is to support establishing a new DM program and to generate baseline data for future research. The pre-post design of this study reflects this. We were able to eliminate the possibility of reverse causality as neonatal complications were similar and were not the reason for the receipt of DM.

Our study's weaknesses include the limited sample size and observational nature. Our small sample size prohibited us from detecting any differences in relevant clinical outcomes such as rates of sepsis or NEC. This study was limited to time to achieve full enteral feeds. Accordingly, we could not assess any effect on length of hospitalization. In addition, we collected growth z-score data only at birth and discharge and were not able to assess the timing of the lowest growth z-

score experienced by the infants or how the trajectory of growth may have changed from day to day or week to week during hospitalization.

Nonparametric methods have been used to analyze skewed data. The principal limitation of nonparametric methods is that they are not as powerful as parametric methods, which are based on a known underlying distribution: in cases where a parametric test would be appropriate, a larger sample size can be required to draw conclusions from nonparametric tests with the same degree of confidence.^{39,40}

Because this is a purely observational cohort on neonatal morbidities, it is not possible at this stage to identify specific changes in management that potentially could have led to improved outcomes over time. Further study is needed to determine whether these results generalize to other settings.

Conclusions

We demonstrate that in-hospital growth of ELBW infants can be adequate with predominant HM diets, both MOM and DM derived.

In addition, the use of DM did not decrease the provision of MOM, but replaced formula in the first 2 weeks of life.

Finally, our study supports findings from a previous study²⁷ suggesting that oxygen requirements can be decreased in ELBW infants when they are fed an HM diet versus a diet that contains PF.

Acknowledgments

We thank the families of patients who agreed to participate in the study. The authors would like to acknowledge the nurses and pediatricians working at the NICUs. We thank Dr. Toni Gayà and Dr. Gemma Valeta for running the breastmilk banks during the period of the study. We thank Berta Verd, MSc, for editing the manuscript and Dr. Jane Hawdon for helpful comments on the draft manuscript.

Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- Morales Y, Schanler RJ. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: How compelling is the evidence of benefit? *Semin Perinatol* 2007;31:83-88.
- Rozé J-C, Darmaun D, Boquien C-Y, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: Relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:e000834.
- Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156:562-567.
- American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129:e827-e841.
- Lee HC, Gould JB. Factors influencing breast milk versus formula feeding at discharge for very low birth weight infants in California. *J Pediatr* 2009;155:657-662, e651-e652.
- McInnes RJ, Shepherd AJ, Cheyne H, et al. Infant feeding in the neonatal unit. *Matern Child Nutr* 2010;6:306-317.

7. Mathur NB, Dhingra D. Perceived breast milk insufficiency in mothers of neonates hospitalized in neonatal intensive care unit. *Indian J Pediatr* 2009;76:1003–1006.
8. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, et al. Improving the use of human milk during and after the NICU stay. *Clin Perinatol* 2010;37:217–245.
9. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, et al. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116:400–406.
10. Lawrence RM. Circumstances when breastfeeding is contraindicated. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:295–318.
11. Kim J, Unger S. Human milk banking. *Paediatr Child Health* 2010;15:595–602.
12. Christen L, Lai CT, Hartmann B, et al. The effect of UV-C pasteurization on bacteriostatic properties and immunological proteins of donor human milk. *PLoS One* 2013;8:e85867.
13. García-Lara NR, Vieco DE, De la Cruz-Bértolo J, et al. Effect of Holder pasteurization and frozen storage on macronutrients and energy content of breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:377–382.
14. Perrine CG, Scanlon KS. Prevalence of use of human milk in US advanced care neonatal units. *Pediatrics* 2013;131:1066–1071.
15. Delfosse NM, Ward L, Lagomarcino AJ, et al. Donor human milk largely replaces formula-feeding of preterm infants in two urban hospitals. *J Perinatol* 2013;33:1–6.
16. Quigley M, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD002971.
17. Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational age infants at age 1 year: Results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3645–3650.
18. Donor Milk vs. Formula in Extremely Low Birth Weight (ELBW) Infants Trial. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534481?term=donor+milk+trial&rank=1> (accessed September 18, 2014).
19. Donor Milk for Improved Neurodevelopmental Outcomes Trial. Available at www.controlled-trials.com/isrctn/pf/35317141 (accessed September 18, 2014).
20. Estandares de la Asociación Española de Bancos de Leche. Available at http://aebhl.org/area-socios/estandares_aebhl/index.html (accessed December 19, 2014).
21. Baumer JH. Guidelines for the establishment and operation of human milk banks in the UK. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2004;89:ep27–ep28.
22. Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, et al. SEN1500: Design and implementation of a registry of infants weighing less than 1,500 g at birth in Spain [in Spanish]. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:181–188.
23. Uehara R, Miura F, Itabashi K, et al. Distribution of birth weight for gestational age in Japanese infants delivered by caesarean section. *J Epidemiol* 2011;21:217–222.
24. Malloy MH. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000–2003. *Pediatrics* 2008;122:285–292.
25. Cregan MD, De Mello TR, Kershaw D, et al. Initiation of lactation in women after preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:870–877.
26. Arslanoglu S, Moro GE, Bellù R, et al. Presence of human milk bank is associated with elevated rate of exclusive breastfeeding in VLBW infants. *J Perinat Med* 2013;41:129–131.
27. Marinelli KA, Lussier MM, Brownell E, et al. The effect of a donor milk policy on the diet of very low birth weight infants. *J Hum Lact* 2014;30:310–316.
28. Utrera Torres MI, Medina López C, Vázquez Román S, et al. Does opening a milk bank in a neonatal unit change infant feeding practices? A before and after study. *Int Breastfeed J* 2010;5:4.
29. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD002971.
30. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: Systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F169–F75.
31. de Silva A, Jones PW, Spencer SA. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F509–F513.
32. Colaizy TT, Carlson S, Saftlas AF, et al. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2012;12:124.
33. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: Beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999;103:1150–1157.
34. O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:437–446.
35. Cockerill J, Uthaya S, Doré CJ, et al. Accelerated postnatal head growth follows preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F184–F187.
36. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986–990.
37. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al. The EPICure study: Growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F492–F500.
38. Hack M, Breslau N. Very low birth weight infants: Effects of brain growth during infancy on intelligence quotient at 3 years of age. *Pediatrics* 1986;77:196–202.
39. Frömke C, Hothorn LA, Kropf S. Nonparametric relevance-shifted multiple testing procedures for the analysis of high-dimensional multivariate data with small sample sizes. *BMC Bioinformatics* 2008;9:54.
40. Zhao H, Virkler K, Sun J. Nonparametric comparison for multivariate panel count data. *Commun Stat Theory Methods* 2014;43:644–655.

Address correspondence to:
 Sergio Verd, MD
 Department of Paediatrics
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
 90 Mas Casanovas Street
 08041 Barcelona, Spain
 E-mail: drsverd@gmail.com



Blood biochemical profile of very preterm infants before and after trophic feeding with exclusive human milk or with formula milk



Sergio Verd ^{a,*}, MaríaJosé García ^b, Antonio Gutiérrez ^c, Eli Moliner ^b, Esther López ^b, Gemma Ginovart ^b

^a Department of Paediatrics, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, 90 Mas Casanovas St., 08041 Barcelona, Spain

^b Neonatal Unit, Department of Paediatrics, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, 90 Mas Casanovas St., 08041 Barcelona, Spain

^c Division of Hematology, Molecular Biology Unit, Hospital Son Espases, Valldemossa Road 79, 07010 Palma de Mallorca, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 December 2013

Received in revised form 10 February 2014

Accepted 14 February 2014

Available online 24 February 2014

Keywords:

Breast milk
Minimal enteral nutrition
Preterm infant
Acidosis
Ions

ABSTRACT

Objectives: To determine whether feeding type of trophic feeds affect haematological and biochemical markers in the very preterm infant.

Design and methods: Fifty-six very preterm infants were enrolled in this retrospective study (30 infants were included in the only human milk-fed group and 26 in the formula-fed group). Routine haematological and biochemical variables were collected in both groups on days 1 and 4 of life and fourteen serum markers were measured.

Results: There were no significant differences between the two groups before starting trophic feeds. After starting trophic feeds, sodium and lactate levels were significantly higher in the human milk-fed group compared with those measured in the formula-fed group.

Conclusion: The study demonstrates that supplementation of minimal enteral feeding with human milk does affect biochemical profiles in very preterm infants. Small amounts of enteral feedings of formula and/or human milk may result in different metabolic responses; these differences are reflected by different serum biochemistries.

© 2014 The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

In the first postnatal days disturbances in the fluid and electrolyte balance occur frequently in very preterm infants. This imbalance can lead to neurological impairment, amongst others [1,2]. Previous studies have been designed to compare the biochemical status of newborn infants fed human milk (HM) with that of similar infants fed formula.

No differences have been found in mean serum concentrations of potassium, chloride, calcium, urea nitrogen, blood glucose, lactate or pyruvate concentrations between feeding groups [3,4]. However, the values for serum total proteins, albumin, gamma-globulins, serum cholesterol, triglyceride, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, total bilirubin, direct bilirubin, methionine, threonine, ketone body and sodium levels were significantly higher in the breast-fed group compared with those measured in the formula-fed group [4–8].

The milk amount required for this metabolic effect is not known. These studies were carried out on full term neonates at or beyond day 5 of life, involving infants on nutritive milk feeds [9]. To date, no study

has been carried out to determine specifically the effect on very preterm neonates of nutritionally insignificant volumes designed to stimulate the developing gastrointestinal system (gut priming or trophic feeding). We hypothesise that a very small amount of human milk in the first days of life is enough to change the metabolic response of very preterm infants.

In our neonatal intensive care unit (NICU), we recently implemented the strategy to use pasteurized human donor breast milk (DM) on preterm infants whose mothers suffered from breastmilk shortage. Motivated by the scarce data available in the literature, we decided to analyse our data in order to verify that our shift to exclusive human milk trophic feeding during the first four days of life was associated with changes of biochemical and haematological markers in the premature baby.

Method

DM has been available in our NICU since April 2009. Thereafter, trophic feeds consisted of non-fortified DM when there was an insufficient mother's breastmilk supply. Until April 1, 2009, the nutrition regimen consisted of preterm formula when there was an insufficient mother's breastmilk supply.

This is a preliminary report that compares laboratory results of infants who received only-HM with a historical cohort that received any

Abbreviations: DM, pasteurized human donor breast milk; HM, human milk; NICU, neonatal intensive care unit.

* Corresponding author.

E-mail address: dsvverd@gmail.com (S. Verd).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.02.017>

0009-9120/© 2014 The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

amount of formula. We performed a retrospective search for laboratory results for the first four days of postnatal life from eligible infants (<30 weeks of gestational age admitted to our NICU between 1st January 2007 and 31st December 2012). Day 1 sample was taken before starting feeds from every infant's first available blood test result on day 1 of life. Day 4 sample was taken after starting feeds from every infant's last available blood test result on day 4 of life. The following exclusion criteria were the same for both groups: death on day 1 of life, admission to the NICU after day 1 of life and fasting until day 5 of life. There was one additional exclusion criterion for the historical cohort: exclusively breastfed infants. Finally, 30 infants made up the experimental group and 26 infants, the historical group.

Clinical features and laboratory parameters were collected from the hospital charts. Infant growth was classified as small for gestational age using the Fenton chart. Table 1 presents the variables considered to assess the comparability of the two groups. The study was approved by the Institutional Review Boards of our Hospital and informed consent was obtained from parents of all infants.

Standard care

Enteral feeding was usually initiated on the second day of life. Every infant received 1 mL every 3 h, with daily increments <10 mL/kg/day according to clinical condition. Whenever possible, parenteral nutrition was initiated on the second day of life. All infants received standard management in the NICU. None of these practices changed over the course of the study periods.

Evaluation of biochemical and haematological parameters

Electrolyte levels were measured by indirect Ion Selective Electrode on the Abbott Architect CI16000 laboratory analyser. Conventional laboratory analyses of pH and blood gases were performed with bench-top analysers (GEM 3500 Premier).

Table 1

Premature newborn characteristics and postnatal outcome in the first six days of life according to type of feeding.

Baseline characteristics	Formula ^a N = 26	Human milk ^a N = 30	P
<i>Demographics</i>			
Gender (M/F), n	11/15	13/17	1.000
Primiparous, n (%)	10 (42%)	19 (63%)	0.11
Gestational age (wk), mean ± SD	27.36 ± 1.52	26.88 ± 1.54	0.67
Multiple births, n (%)	8 (32%)	8 (27%)	0.66
NI from another hospital, n (%)	4 (16%)	2 (7%)	0.27
Birth weight (g), mean ± SD	1000 ± 221	899 ± 237	0.55
Small for gestational age, n (%)	3 (12%)	5 (17%)	0.62
<i>Perinatal care</i>			
Prenatal steroids, n (%)	20 (83%)	29 (97%)	0.093
Mode of delivery (V/CS), n	11/13	18/12	0.30
Apgar 5th minute, mean ± SD	8.13 ± 1.55	8.48 ± 1.05	0.10
<i>Respiratory interventions</i>			
Exogenous surfactant, n (%)	18 (72%)	20 (67%)	0.67
<i>Other interventions</i>			
Age at onset of enteral feeds (days), mean ± SD	2.24 ± 0.83	1.97 ± 0.32	0.002*
<i>Postnatal outcomes</i>			
Early onset sepsis, n (%)	6 (24%)	3 (10%)	0.16
IVH grades 3–4, n (%)	2 (8%)	2 (7%)	0.42

Abbreviations: CPAP – continuous positive airway pressure; CS – Caesarean section; F – female; g – grams; IPPV – intermittent positive pressure ventilation; IVH – intraventricular haemorrhage; M – male; n – number; NI – newborn infant; SD – standard deviation; V – vaginal delivery; wk – weeks.

^a Given as a supplement to mother's own breast milk.

* Significant at the 0.05 level.

Biochemical parameters were also measured by the Abbott Architect CI16000 laboratory analyser. Complete blood count and the differential leukocyte count were carried out on blood samples by a cell counter (Sysmex XE-500, USA).

Statistical analysis

The data were analysed using the SPSS statistical package. Categorical variables were compared by means of the χ^2 test or, when appropriate, Fisher's exact test. Continuous variables were compared by means of the *t*-test. Multivariate analysis was not performed because it is not recommended for small samples.

Results

As shown in Table 1, only-HM and formula groups were comparable in terms of maternal and infant characteristics, except in the case of age at the onset of enteral feeds. Table 2 shows that there were no statistically significant differences in laboratory results between the two groups before starting the feeds.

After starting trophic feeds

Serum sodium levels (mean 141 versus 142 mmol/L; *p* = 0.026) and serum lactate levels (mean 1.4 versus 1.6 mmol/L; *p* = 0.049) were significantly decreased in the formula group compared to the only-HM group.

Glycaemia levels were close to significantly decreased in the formula group compared to the only-HM group (mean 5.8 versus 7.6 mmol/L; *p* = 0.065).

There were no statistical differences in any other biochemical or haematological markers between groups.

Multiple births: surfactant therapy

There were considerable numbers of multiple births and of infants requiring an exogenous surfactant. Hence, we have analysed if there are any significant differences in baseline biochemical parameters between these groups and if they respond similarly to trophic feeds.

Single births compared to multiple births. Baseline levels of sodium (136 versus 134; *p* = 0.019), haemoglobin (14.6 versus 15.5; *p* = 0.03) and leukocyte count (13,320 versus 8260; *p* = 0.008) were significantly different. On day 4, levels of sodium (142 versus 137; *p* = 0.035), haemoglobin (13 versus 13.8; *p* = 0.005) and potassium (4.3 versus 5.5; *p* = 0.033) were significantly different.

Effect of exogenous surfactant. Baseline aspartate aminotransferase levels were significantly decreased in the 'without exogenous surfactant' group (25.5 vs 35.5; *p* = 0.017). On day 4, platelet count was significantly increased in the 'without exogenous surfactant' group (272,500 vs 161,000; *p* = 0.016).

There were no statistical differences in any other biochemical or haematological markers between these groups.

Discussion

Comparison with other studies.

A recent international survey observed that most of the units with access to DM start enteral feeding on the first day of life and advance more rapidly than units without access to DM [10]. These data are in line with our findings, where DM recipients exhibit an earlier onset of enteral feeds.

Slight differences in sodium intake do not change sodium levels in adults and supplemented diets (4–5 mmol sodium/day versus 1–1.5

Table 2
Comparison of serum biochemical values and hematologic characteristics in preterm infants fed with supplements of donor milk or formula.

Variable Median (interquartile range)	Formula ^a Number of patients = 26	Human donor milk ^a Number of patients = 30	P
<i>DOL 1, before initiation of enteral feeds</i>			
Platelets, × 10 ⁹ /L	252 (207–288)	214 (170–284)	0.24
Haemoglobin, g/dL	15.2 (13.8–16.2)	15 (13.2–17.05)	0.83
WBCs, × 10 ⁹ /L	10,000 (6225–15,750)	11,590 (6020–19,100)	0.82
Sodium, mmol/L	135 (133.5–137)	136 (134–137)	0.66
Potassium, mmol/L	4.1 (3.7–4.4)	4.2 (4–4.5)	0.35
Chloride, mmol/L	108 (104.7–110.2)	108 (104.7–112.5)	0.69
Ionised calcium, mmol/L	1.28 (1.18–1.34)	1.27 (1.19–1.41)	0.76
Glycemia, mmol/L	3.1 (1.8–4.3)	3.3 (2.4–5.3)	0.40
AST, IU/L	31 (19.2–41.7)	30 (24–44.5)	0.89
Creatine kinase, IU/L	268 (143–410)	217 (131.5–391)	0.64
pH	7.27 (7.23–7.33)	7.26 (7.20–7.33)	0.46
Base excess, mEq/L	−3.6 (−5.75; −0.95)	−3.7 (−6.32; −2.07)	0.40
Bicarbonate, mEq/L	19.9 (18.3–22.55)	19.7 (19.07–22.1)	0.60
Lactic acid mmol/L	1.85 (1.35–4.45)	2 (1.42–3.45)	0.50
<i>DOL 4, after initiation of enteral feeds</i>			
Platelets, × 10 ⁹ /L	201 (129–244)	161 (115–311)	0.72
Haemoglobin, g/dL	13 (11.8–14.6)	13.5 (11.6–16.3)	0.65
WBCs, × 10 ⁹ /L	10,100 (7200–15,500)	8010 (4500–26,370)	0.21
Sodium, mmol/L	141 (136–142.5)	142 (140.7–151)	0.026*
Potassium, mmol/L	4.7 (4.2–5.5)	4.8 (4.2–5)	0.77
Chloride, mmol/L	115 (111–118)	121 (113–135)	0.21
Ionised calcium, mmol/L	1.27 (1.16–1.31)	1.23 (1.12–1.29)	0.35
Glycemia, mmol/L	5.8 (3.0–7.0)	7.6 (5.8–11.1)	0.065
AST, IU/L	20 (17.2–27)	33 (17–51)	0.24
Creatine kinase, IU/L	69 (57.5–155.5)	238 (30–246)	0.31
pH	7.28 (7.25–7.35)	7.31 (7.21–7.39)	0.27
Base excess, mEq/L	−4.5 (−6.2; −2.7)	−5 (−7; −3.95)	0.26
Bicarbonate, mEq/L	20 (18.6–20.7)	20 (19–20.8)	0.50
Lactic acid, mmol/L	1.4 (1.1–1.8)	1.6 (1.4–2.7)	0.049*

Abbreviations: AST – aspartate aminotransferase; DOL – day of life; IU – international units; mEq – milliequivalents; mmol – millimols; L – litre; WBCs – white blood cells.

^a Given as a supplement to mother's own breast milk.

* Significant at the 0.05 level.

mmol sodium/day) have been seen not to change sodium levels in very preterm neonates from the 5th to the 11th postnatal day [11]. Therefore, elevated breast milk sodium concentration is not regarded as responsible for elevated plasma sodium levels. Conversely, recent evidence suggests that artificial feedings appear to exert a separate detrimental effect when they replace breast milk as initial postnatal nutrition [12].

Our data are in agreement with those of Anctil et al. [13]. They have unequivocally shown that mean blood sodium concentration was significantly higher in exclusively breastfed infants, when compared to formula-fed infants. It is worthy to note that as the volume of breast milk supplied increases, the sodium blood level gap between exclusively breastfed infants and non-exclusively breastfed infants widens (from 1 mmol/L in our study to 6 mmol/L in Anctil's study).

Mean lactate levels in our sample are close to hyperlactataemia (≥2 mmol/L) on day 1, whereas on day 4 they are well below this figure. This is at odds with previous analyses which have noted that lactic acid levels decline rapidly in the first postnatal week [14]. This decline can be explained in part by the metabolic effects of feeding practices in the preterm infant. Lucas et al. [15] measured blood levels of several metabolites and hormones before and after the first feed of breastmilk in a group of neonates. They found that the mean fasting lactate blood level was 2.0 mmol/L and the mean lactate blood level after an infusion of 2.5 mL of breastmilk/kg/h was 1.67 mmol/L.

Our study has several limitations owing to its retrospective design, including the risk of confirmation bias. Hence, the comparison of groups according to feeding type could not be controlled. To minimise these limitations, we have adjusted for prenatal and postnatal characteristics to reduce confounding, but there is a potential confounding impact of age at start of enteral feeds. It is unlikely that by day 4 the babies received different cumulative volumes of milk because of cautious advances of <10 ml/kg/day. Our data are particularly robust thanks to

the lack of variability of objective standardised laboratory results. The descriptive design of this study yields enlightening conclusions, avoiding unethical experimental trials.

Conclusion

This study demonstrates that trophic feeding with human milk is reflected by different serum biochemistries. It appears that a very small amount of human milk in the first days of life affect metabolic response of very preterm infants.

Acknowledgments

We thank the families of patients who agreed to participate in the study. The authors would like to acknowledge nurses and paediatricians working at the nursery section and, Cecilia Martínez-Brú, M.D. and the technical staff who have performed the analyses. We thank Berta Verd, M.Sc., for editing the manuscript and Prof. Micah Leshem for proof reading and thoughtful contributions.

References

- [1] Baraton L, Ancel PY, Flamant C, Orsonneau JL, Darmaun D, Rozé JC. Impact of changes in serum sodium levels on 2-year neurologic outcomes for very preterm neonates. *Pediatrics* 2009;124:e655–61.
- [2] Mandel D, Littner Y, Mimouni FB, Stavarovsky Z, Dollberg S. Increased serum potassium and intraventricular hemorrhage revisited. *Isr Med Assoc J* 2004;6:91–4.
- [3] Gross SJ. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *N Engl J Med* 1983;308:237–41.
- [4] Calvert SA, Soltesz G, Jenkins PA, Harris D, Newman C, Adrian TE, et al. Feeding premature infants with human milk or preterm milk formula. Effects on postnatal growth and on circulating concentrations of intermediary metabolites, amino acids, and regulatory peptides. *Biol Neonate* 1985;47:189–98.

- [5] El-Hawary MFS, Soliman AA, Nosseir SA, Kholief TS. Biochemical studies on the effect of breast and artificial feeding in newborn Egyptian infants I. Serum proteins and immunoglobulins in 1–4-day-old newborn. *Z Ernährungswiss* 1981;20:283–90.
- [6] Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116:400–6.
- [7] Wu T-Z, Huang I-F, Chen Y-C, Chen P-H, Yang L-Y. Differences in serum biochemistry between breast-fed and formula-fed infants. *J Chin Med Assoc* 2011;74:511–5.
- [8] de Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics* 2002;109:E42.
- [9] McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled trial of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F29–33.
- [10] Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LA, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F56–61.
- [11] Al-Dahhan J, Jannoun L, Haycock GB. Effect of salt supplementation of newborn premature infants on neurodevelopmental outcome at 10–13 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86 [F120–F123].
- [12] Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the use of human milk during and after the NICU stay. *Clin Perinatol* 2010;37:217–45.
- [13] Ancil S, Carceller A, Chevalier I, Gonthier M, Bernard-Bonnin AC, Cousineau J, et al. Natrema of healthy term newborns at 48 h of life: influence of feeding patterns. *Clin Biochem* 2006;39:992–6.
- [14] Nadeem M, Clarke A, Dempsey EM. Day 1 serum lactate values in preterm infants less than 32 weeks gestation. *Eur J Pediatr* 2010;169:667–70.
- [15] Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine events at the time of the first feed of human milk in preterm and term infants. *Arch Dis Child* 1978;53:731–6.

Human milk feeding

We read with interest the review by Menon and Williams.¹ They summarise what is known and what is unknown about the use of human milk (HM) in the preterm infant. Although we commend the authors for their comprehensive review, they have overlooked two important issues that may have the unintended consequence of discouraging clinicians from prescribing donor milk (DM) when the mother's own milk is unavailable.

Our first concern is that the protective effect of DM against neonatal infections has not been given sufficient consideration. They mention in their abstract that DM has a role in reducing the risk of sepsis in preterm infants. We were then surprised to find that this advantage was omitted altogether from the main body of the paper. In our opinion, the authors failed to highlight trials central to the literature on this topic. Narayanan *et al*² randomised preterm infants to raw or pasteurised DM and demonstrated that pasteurisation reduced the protective effects of HM (14.3% infection vs 10.5%) but infants fed pasteurised DM had lower infection rates than those fed formula (33.3%). Rønnestad *et al*³ reported that the incidence of late onset septicaemia of preterm infants (19.7%) was lower than values in comparable studies, and their data suggest that feeds with raw donor and mother's own milk significantly reduce the risk of septicaemia among preterm infants.

Finally, in the study by Schanler *et al*⁴ significantly less chronic lung disease was observed in groups fed DM compared to formula (18.5% vs 30%) although this study was not designed to evaluate these observations as primary outcomes.

Sergio Verd,¹ Roser Porta,² Gemma Ginovart³

¹Department of Paediatrics, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

²Neonatal Unit, Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, Spain

³Neonatal Unit, Department of Paediatrics, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

Correspondence to Dr Sergio Verd, Department of Paediatrics, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 90 Mas Casanovas St, Barcelona 08041, Spain; drsverd@gmail.com

Acknowledgements We are grateful to Berta Verd, MSc for editorial assistance.

Contributors SV was responsible for the concept, drafting and final approval of the article. RP made a substantial contribution to the writing and final approval of the article. GG was responsible for editing and final approval of the article.

Competing interests SV has given support to establish a Majorcan human milk bank service for premature and sick babies.

Provenance and peer review Not commissioned; internally peer reviewed.

To cite Verd S, Porta R, Ginovart G. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;**99**:F172–F173.

Accepted 19 November 2013

Published Online First 5 December 2013

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;**99**:F172–F173.
doi:10.1136/archdischild-2013-305058

REFERENCES

- 1 Menon G, Williams TC. *Human milk for preterm infants: why, what, when and how?* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;**98**:F559–62.
- 2 Narayanan I, Prakash K, Murthy NS, *et al.* Randomised controlled trial of effect of raw and holder pasteurised human milk and of formula supplements on incidence of neonatal infection. *Lancet* 1984;**2**:1111–13.
- 3 Rønnestad A, Abrahamson TG, Medbø S, *et al.* Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005;**115**:e269–76.
- 4 Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, *et al.* Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;**116**:400–6.

Letter to the Editor

Breastfeeding and bigger brains. What comes first?

To the Editor,

Several agents may inhibit both lactation and fetal brain's growth. Classical observations in lactating women indicate that smoking decreases prolactin concentrations (Andersen *et al.* 1982) while prenatal smoking exposure is known to be associated with significantly smaller frontal lobe and cerebellar volumes in the brains of preterm infants (Ekblad *et al.* 2010). In utero exposure to synthetic glucocorticoids is associated with reduced head circumference at birth (Ali Khan *et al.* 2011) and has an adverse effect on the success of subsequent lactation (Henderson *et al.* 2008). *In vivo* and *in vitro* evidence exists to suggest that exposure to elevated testosterone concentrations can promote neuronal damage (Estrada *et al.* 2006; Whitehouse *et al.* 2010) and a number of papers report an association between high levels of androgens during gestation and subsequent poor breastfeeding outcomes (Carlsen *et al.* 2010). Moreover, we have reported that head circumference at birth ≥ 33 cm is an independent predictor of breastfeeding onset success and thereafter up to 28 days post-partum (Verd *et al.* 2013).

Herba *et al.* (2013) report positive associations between exclusive breastfeeding and infants' brain development at 2 months of age. They have also found larger head circumference among exclusively breastfed babies. They suggest that breastfeeding in the early post-natal period can influence early brain development. On the other hand, a careful reading of their work reveals that women who did not breastfeed rated significantly higher for smoking during pregnancy. And unfortunately, it is unknown whether differences in head circumference were present at birth. Therefore, we do not know whether inequalities in brain development in the first 2 months of life can be mainly explained by the intrauterine endocrine milieu to which the fetus is exposed or by breastfeeding-related factors, such as long-chain polyunsaturated fatty acids or maternal education factors. Although Herba's study does provide important data on breastfeeding practices and early brain development, there

is a need to further improve the understanding of the mechanisms through which brain development and breastfeeding mutually interact.

Acknowledgements

We thank Berta Verd, M. Res. for assistance with the translation of the manuscript.

Sergio Verd* and Gemma Ginovart[†]

Department of Paediatrics,

*Hospital de la Santa Cruz y San Pablo

Barcelona, Spain, and [†]Neonatal Unit, Department of Paediatrics, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo,

Barcelona, Spain

drsverd@terra.es

References

- Ali Khan A., Rodriguez A., Kaakinen M., Pouta A., Hartikainen A.-L. & Jarvelin M.-R. (2011) Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birth-weight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans. *Paediatric & Perinatal Epidemiology* **25**, 20–36.
- Andersen A.N., Lund-Ardensen C., Larsen J.F., Christensen N.J., Legros J.J., Louis F. *et al.* (1982) Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette smoking breastfeeding women. *Clinical Endocrinology* **17**, 363–368.
- Carlsen S.M., Jacobsen G. & Vanky E. (2010) Mid-pregnancy androgen levels are negatively associated with breastfeeding. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* **89**, 87–94.
- Ekblad M., Korkeila J., Parkkola R., Lapinleimu H., Ataja L. & Lehtonen L. (2010) Maternal smoking during pregnancy and regional brain volumes in preterm infants. *The Journal of Pediatrics* **156**, 185–90.e1.
- Estrada M., Varshney A. & Ehrlich B.E. (2006) Elevated testosterone induces apoptosis in neuronal cells. *The Journal of Biological Chemistry* **281**, 25492–25501.
- Henderson J.J., Hartmann P.E., Newnham J.P. & Simmer K. (2008) Effect of preterm birth and antenatal corticosteroid treatment on lactogenesis II in women. *Pediatrics* **121**, e92–e100.

Herba C.M., Roza S., Govaert P., Hofman A., Jaddoe V., Verhulst F.C. *et al.* (2013) Breastfeeding and early brain development: the Generation R study. *Maternal & Child Nutrition* **9**, 332–349.

Verd S., Barriuso L., Gich I., Gutiérrez A., Nadal-Amat J. & Carreras E. (2013) Risk of early breastfeeding cessation among symmetrical small for gestational

age infants. *Annals of Human Biology* **40**, 146–151.

Whitehouse A.J., Maybery M.T., Hart R., Sloboda D.M., Stanley F.J., Newnham J.P. *et al.* (2010) Free testosterone levels in umbilical-cord blood predict infant head circumference in females. *Developmental Medicine & Child Neurology* **52**, e73–e77.

Evolució dels prematurs alimentats amb llet humana de donant

Sergio Verd¹, Gemma Ginovart¹, Maria José García¹, Eva Capdevila², Lara Sánchez², Roser Porta², Francesc Botet³

¹ Unitat de Neonatologia. Servei de Pediatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ² Unitat de Neonatologia. IU Dexeus-USP. Barcelona. ³ Servei de Neonatologia. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona.

RESUM

Objectiu. L'objectiu d'aquest estudi pilot és presentar els resultats preliminars de la evolució clínica dintre la Unitat Neonatal dels nadons alimentats amb llet humana de donant, en general com a complement de la llet materna, i en dos casos com a substitut de la llet materna.

Mètode. La mostra estudiada està formada pels 33 nadons de menys de 1500 g. de pes al néixer de tres centres assistencials i docents de Barcelona, nascuts entre l'1 d'abril de 2009 i l'1 d'agost de 2010.

Resultats. Han estat èxits tres nadons. Entre els vius, n'hi ha un amb hemorràgia intraventricular greu i quatre amb una forma lleu. Entre els morts n'hi ha un amb hemorràgia intraventricular greu i un cas amb leucomalàcia periventricular.

Conclusions. La principal limitació d'aquest estudi és la mida de la mostra molt limitada. També el fet que els prematurs s'hagin atès a diferents centres. Però malgrat tot els resultats són esperançadors i justifiquen un estudi més ample.

Paraules clau: Nadons de molt baix pes. Llet humana.

EVOLUCIÓN DE LOS PREMATUROS ALIMENTADOS CON LECHE HUMANA DE DONANTE

Objetivo. El objetivo de este estudio piloto es presentar los resultados preliminares de la evolución clínica dentro de la Unidad Neonatal de los neonatos alimentados con leche humana de donante, en general como complemento de la leche materna, y ocasionalmente como sustituto de la leche materna.

Método. La muestra estudiada está formada por 33 neonatos de menos de 1500 gramos de peso de nacimiento, procedentes de tres centros asistenciales y docentes de Barcelona, nacidos entre el uno de Abril de 2009 y el uno de Agosto de 2010.

Resultados. Tres prematuros han sido éxitos. Entre los supervivientes, ha habido una hemorragia intraventricular grave y cuatro leves. Entre los éxitos ha habido una hemorragia intraventricular grave y una leucomalacia periventricular.

Conclusiones. La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra. De todas maneras los resultados son esperanzadores y justifican un estudio más amplio.

Palabras clave: Recién nacido de muy bajo peso. Leche humana.

COURSE OF PREMATURE INFANTS FED WITH DONOR HUMAN MILK

Objective. To report the course of premature infants fed with donor human milk as a supplement or, in some cases, as a substitute for maternal milk.

Method. Retrospective study of 33 very low weight infants (birth weight less than 1.500 g) attended at 3 maternity hospitals in Barcelona from April 2009 through August 2010.

Results. Three babies died, 1 with severe intraventricular hemorrhage (IVH) and 1 with periventricular leucomalacia (PVL). Among the 30 survivors, 1 developed severe IVH.

Conclusions. Results seem to be encouraging. However, considering the small sample size, further research is needed.

Key words: Very low birth weight infant. Human milk.

Introducció

El nadó prematur de molt baix pes, és millor alimentar-lo amb llet materna. Si no n'hi ha prou amb llet de la mare, una alternativa és emprar llet humana de donants¹⁻⁵. Aquesta recomanació en les pautes actuals de neonatologia es basa en les aportacions científiques dels darrers vint anys⁶. Recentment s'han identificat grups de prematurs amb una evolució més favorable, que no han pres mai proteïnes de llet de vaca, sinó que sempre han estat alimentats amb llet de la mare o bé amb llet humana de donant⁷. Aquests fets ja els coneixien fa cent anys els primers pediatres americans⁸ i, de fet, a Espanya ja hi havia bancs de llet fa més de cinquanta anys⁹.

Per diferents circumstàncies, aquests bancs van desaparèixer i avui dia als serveis de Neonatologia no n'hi ha. Darrerament, però, s'han tornat a engegar bancs de llet humana de donants a l'Hospital 12 de Octubre, a Madrid, a l'Hospital La Fe, a València i als hospitals de Mallorca. Només s'han publicat els resultats d'aquesta intervenció a l'Hospital 12 de Octubre¹⁰.

L'objectiu és comunicar els resultats en introduir aquesta alimentació en una nova població de prema-

Correspondència: Francesc Botet
Servei de Neonatologia. Hospital Clínic. Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona
fbotet@clinic.ub.es

Treball rebut: 24.11.2010
Treball acceptat: 22.06.2011

Verd S, Ginovart G, García MJ, Capdevila E, Sánchez L, Porta R, Botet F.
Evolució dels prematurs alimentats amb llet humana de donant.
Pediatr Catalana 2011; 71: 96-99.

turs, descriure'n la morbiditat i la mortalitat i compararla amb les dades esperades en altres grups de la mateixa edat de gestació i pes alimentats, en part o totalment, amb fórmules amb proteïnes de llet de vaca.

Material i mètode

S'han analitzat la mortalitat i la morbiditat precoç dels nadons que han estat alimentats amb llet humana de donant i amb alletament matern fins a l'alta hospitalària.

La mostra estudiada està formada pels nadons de menys de 1.500 g de pes en néixer de tres centres assistencials i docents de Barcelona (Hospital Clínic de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i l'Institut Universitari Dexeus): tots els prematurs de menys de 1.500 g nascuts entre l'1 d'abril de 2009 i l'1 d'agost de 2010 i alimentats amb llet humana de donant. La indicació general va ser com a complement de la llet materna i en casos de contraindicació absoluta per patologia materna o en absència de la mare biològica, com a substitut de la llet materna. La llet de donant va ser complement en 23 casos i substitutiu de la llet materna en els 10 casos restants. Després d'informar els pares, es va obtenir el consentiment per escrit en tots els casos abans d'administrar la llet de donant. Es va iniciar l'administració de llet de donant en la primera setmana de vida, com a alimentació tròfica, i s'ha emprat fortificant convencional en tots els casos quan el 75% del volum total de l'alimentació es feia amb llet humana. La llet procedeix del Banc de Sang, Teixits i Llet de les Illes Balears, i només s'utilitza llet amb més de 80 g/L de proteïnes.

A cada centre, un pediatre neonatòleg ha estat el responsable de la recollida de dades. Totes les dades s'han recollit de manera prospectiva: les maternes de les històries clíniques i les neonatals des del naixement fins als seixanta dies de vida, fins a l'alta hospitalària o fins a l'èxit, segons cada cas. En cap cas s'han introduït dades que permetin identificar directament o indirectament els pacients, respectant les normes internacionals de protecció de dades i la legislació espanyola vigent (Llei orgànica 15/1999 del 13/12/99 de protecció de dades de caràcter personal, BOE 298, de 14/12/99).

L'edat de gestació s'ha establert segons les dades ecogràfiques i clíniques, i es dona en setmanes i dies (expressats en decimals). El grau d'hemorràgia intraventricular (HIV) es classifica segons Papile¹¹, la leucomalàcia periventricular (LMPV) segons Vries¹², i l'enterocolitis necrosant (ECN) segons Bell¹³. La incidència de cada paràmetre s'ha calculat pel total de la mostra de nadons estudiats i per grups de pes en néixer de (501-750 g, 751-1.000 g, 1001-1250 g, 1251-1500 g).

Els resultats s'han comparat amb tres grans sèries internacionals: National Institut Child Health and Development (NICHD) (<http://www.nichd.nih.gov/health/>)¹⁴, Vermont Oxford Network (<http://www.vtoxford.org/>)¹⁵ i European Neonatal Network (<http://www.euroneostat.net/paginas/publicas/euroneo/euroNeoNet/index.html>)¹⁶.

Els resultats s'han comparat amb cada una de les sèries, si hi havia dades disponibles.

Resultats

Durant els 16 mesos de l'estudi van rebre llet humana de donant 33 prematurs. Les indicacions van ser: llet materna insuficient (23 casos); infecció activa durant l'embaràs per citomegalovirus (CMV) en 3 casos i en un cas per virus de la immunodeficiència humana (VIH); gestació múltiple amb part diferit del segon bessó (3 casos); nadons per a adopció per renúncia materna (2 casos) i malaltia materna greu tributària de cures intensives (1 cas).

L'edat gestacional està entre 23,5 i 34,1 setmanes i el pes està entre 520 i 1.340 g. Cinc nadons tenien un pes inferior al p10 per la seva edat de gestació (BPEG). Set són de gestacions múltiples (21%) i el 63,6% són nascuts per cesària. La distribució per gènere és equivalent. Les dades dels nadons es descriuen a la Taula I. El 60% han rebut surfactant. El 85% han necessitat suport respiratori amb pressió positiva contínua (PPC) i el 57% respiració assistida. El 54% han tingut clínica de persistència del ducte arteriós tractat mèdicament i en el 15% s'ha tancat quirúrgicament. Quatre (12%) han tingut enterocolitis necrosant (grau ≥ 2); quatre (12%) han tingut hemorràgia intraventricular lleu (grau I-II) i tres

TAULA I

Característiques dels nadons

Grups (segons pes)	501-750 g	751-1.000 g	1001-1.250 g	1251-1.500 g	Total
Nombre	9	14	7	3	33
Pes (g) mitjà (DE)	670,4 (84,3)	872,5 (68,3)	1.126,4 (100,6)	1.323,3 (20,8)	912,2 (220,5)
Edat de gestació (EG) en setmanes. Mitjana (DE)	26,1 (1,8)	27,1 (2,3)	29,3 (3,0)	30,7 (1,3)	27,6 (2,6)
Gènere (fem./masc.)	66/33	33/66	50/50	100/0	45/55
Cesària (%)	42	60	100	100	63,6
Baix pes EG (<p10)	1	2	2	0	5
Gestació múltiple	2	2	1	2	7

EG: setmanes de gestació; DE: desviació estàndard.

Verd S i col·ls.

TAULA II

Morbiditat dels nadons

Grups (segons pes)	501-750 g	751-1.000 g	1001-1.250 g	1251-1.500 g	Total
Surfactant (%)	88,8	57,1	14,2	33,3	60
Respiració assistida (%)	88,8	64,2	14,2	33,3	57
Indometacina profilàctica (%)	22,2	21,4	14,2	0	18
Ducte quirúrgic (%)	44,4	7,1	0	0	15
Enterocolitis necrosant ≥ 2 (%)	22,2	14,2	0	0	12,1
Hemorràgia intraventricular (grau I-II) (%)	33,3	7,1	0	0	12,1
Sèpsia tardana (%)	55,5	42,8	14,2	33,3	30,3
Dies de llet de donant (mitjana, DE)	33,0 (27,3)	19,5 (19,1)	27,3 (18,3)	11,3 (10,7)	24,1 (21,3)
Alletament matern a l'alta (%)	57,1	84,6	57,1	33,3	76,6

TAULA III

Percentatge de mortalitat i morbiditat greu

Grups (segons pes)	501-750 g	751-1.000 g	1001-1.250 g	1251-1.500 g
Hemorràgia intraventricular greu (III-IV)	11,1	14,2	0	0
Èxitus	22,2	7,1	0	0
Supervivència sense hemorràgia intraventricular greu (III-IV)	100	92,3	100	100

TAULA IV

Percentatge de morbiditat lleu i moderada i lactància materna a l'alta

Grups (segons pes)	501-750 g	751-1.000 g	1001-1.250 g	1251-1.500 g
Enterocolitis necrosant	22,2	14,2	0	0
Sèpsia tardana	55	43	14	33
Hemorràgia intraventricular (I-II)	33,3	7,1	0	0
Lactància materna a l'alta	57,1	84,6	57,1	33,3

greu (grau III-IV). El 30% dels nadons han estat diagnosticats de sèpsia tardana. Les dades de morbiditat es descriuen a la Taula II. Han estat èxits tres nadons, cosa que representa una supervivència de 30 de 33. Entre els vius, n'hi ha un amb hemorràgia intraventricular greu i quatre amb una forma lleu. Entre els morts n'hi ha un amb hemorràgia intraventricular greu i un cas amb leucomalàcia periventricular, una nena de 25 setmanes i 520 grams de pes en néixer que va morir als 34 dies de vida. Els resultats es descriuen a la Taula III. La morbiditat moderada i lleu i el tipus d'alletament a l'alta es descriuen a la Taula IV. El 23% van ser alimentats amb fórmula, i la resta amb llet materna de manera exclusiva (30%) o amb suplementes de fórmula (46%).

Discussió

El treball que es presenta correspon a una sèrie de casos seleccionats no aleatoritzats i, per tant, els resultats només permeten especular tendències amb relació a les sèries de referència.

Els resultats globals d'aquest grup es poden considerar molt bons per a una població de prematurs molt petits,

33 nadons amb menys de 1.500 g de pes en néixer. La patologia que han presentat està en relació amb l'edat de gestació i el pes. La mortalitat tampoc no és elevada, si considerem les característiques d'aquesta població de la qual viuen 30 dels 33 nadons. Probablement, en aquests bons resultats intervenen molts factors i no és només l'alimentació.

No hi ha diferències entre els resultats neonatals de morbiditat moderada en aquests nadons i els de la sèrie nord-americana en relació amb enterocolitis necrosant moderada o lleu, hemorràgia intraventricular de grau I-II o sèpsia tardana. La incidència d'hemorràgia intraventricular greu és inferior a la incidència europea i està un 50% per sota de les americanes, llevat del grup de pes entre 751-1.000 g, en què les dades són similars^{14,18}.

L'evidència dels beneficis de l'alletament matern i de l'alimentació amb llet humana de donant és en la disminució de l'enterocolitis necrosant, si bé la mostra és molt petita i no permet treure conclusions en aquest sentit^{19,24}.

Les taxes de mortalitat en la nostra població és inferior a la de les grans sèries de referència. Estan per sota del

límit inferior de l'interval de confiança de la sèrie europea i representen menys del 60% de la sèrie americana i mundial. Malgrat que en el nostre grup de nadons hi ha infants més petits, ja que el 69,6% són prematurs de molt baix pes, mentre que als altres grups només ho són el 45,7% del total de l'estudi de NICHD i el 42,5% en el cas de la Vermont-Oxford. La incidència de gestacions múltiples i de cesàries és similar a les altres publicades en nadons prematurs, 26% de múltiples i 58% de cesàries a la NICHD i 29% i 68%, respectivament a la Vermont-Oxford.

La llet humana de donant té un cost elevat. En aquest estudi el cost per nadó ha estat entre 268 i 720 € amb una mitjana de 500 € per nadó. La durada ha estat de 24 dies, cosa que representa que el cost mitjà de la llet que han rebut aquests nadons és d'uns 20€ per dia. Encara que habitualment es considera que la llet de mare no té cap cost, alguns autors²⁵ han calculat que l'esforç econòmic que representa per a una família alimentar un prematur mentre està a l'hospital, si s'inclou el cost d'un tirallets de compra o de lloguer, el material fungible necessari, i el temps que dedica la mare a les extraccions i desplaçaments, es pot estimar entre 12 i 30 € per dia. Per tant, el cost de la llet humana de donant és semblant al de l'alletament matern. D'altra banda el fet d'emprar llet humana de donant no disminueix l'alletament matern a l'alta. La majoria de nadons se'n van a casa amb alletament matern o amb suplementos de fórmula, amb taxes molt per sobre del que es descriu a la literatura.

Sempre s'informa els pares dels beneficis de la llet materna en el pronòstic dels prematurs i es fa especial èmfasi en la necessitat d'alimentar-los amb llet materna. Malgrat això, alguns pares opten per l'alimentació amb fórmula. Potser en aquesta situació els facultatius haurien de proposar l'alimentació amb llet humana de donant, abans que amb fórmula.

La principal limitació d'aquest estudi és que la mida de la mostra és molt limitada; a més, el fet que els prematurs s'hagin atès a diferents centres pot significar diferents criteris assistencials i, fins i tot, diferents indicacions per donar llet humana de donant. Però, malgrat tot, els resultats es poden considerar molt bons i esperançadors.

A manera de conclusió es pot dir que l'alimentació amb llet humana de donant pot ser una bona alternativa per alimentar els prematurs més extrems quan per diferents condicions no es pugui tenir llet de la pròpia mare.

Bibliografia

1. Simmer K, Hartmann B. The knowns and unknowns of human milk banking. *Early Hum Dev.* 2009; 85: 701-704.
2. Geraghty SR, List BA, Morrow GB. Guidelines for establishing a donor human milk depot. *J Hum Lact.* 2010; 26: 49-52.
3. Omarsdóttir S, Casper C, Akerman A, Polberger S, Vanpée M. Breast-milk handling routines for preterm infants in Sweden: a national cross-sectional study. *Breastfeed Med.* 2008; 3: 165-170.
4. Hartmann BT, Pang WW, Keil AD, Hartmann PE, Simmer K; Australian Neonatal Clinical Care Unit. Best practice guidelines for the operation of a donor human milk bank in an Australian NICU. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 667-673.
5. Ziegler EE. Nutritional support of the very low birth weight. En: Vento M, Moro M. *De Guardia en Neonatología.* Ergon. Madrid, 2008; 314.
6. Quigley M, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD002971. DOI: 10.1002/14651858
7. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr.* 2010; 156: 562-567.
8. Jacobi A. The Best Means of Combating Infant Mortality. *JAMA* 1912; 58:1735-1744. Accessible a la xarxa [data de consulta: 4-8-2011]. Disponible a: <http://www.neonatology.org/classics/jacobi.html>
9. Selfa J. El banco de leche de la Escuela de Puericultura de Valencia. *Med Esp* 1964; 52: 78-84.
10. Vázquez Román S, Alonso Díaz C, Medina López M.C. et al. Puesta en marcha del banco de leche materna donada en una unidad neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 343-348.
11. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978; 92: 529-534.
12. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992; 49: 1-6.
13. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978; 187: 1-7.
14. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Accessible a la xarxa [data de consulta: 4-8-2011]. Disponible a: <http://www.nichd.nih.gov/health/>
15. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology* 2010;97:329-38. Accessible a la xarxa [data de consulta: 4-8-2011]. Disponible a: <http://www.vtxoxford.org>
16. European Neonatal network. Euroneostat. General report for very low birth weight infants. Data from 2003 to 2007. Accessible a la xarxa [data de consulta: 4-8-2011]. Disponible a: <http://www.euroneonet.eu/paginas/publicas/euroneo/index.html>
17. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 147-148.
18. De Nisi G, Berti M, Malossi R, Pederzini F, Pedrotti A, Valente A. Comparison of neonatal intensive care: Trento area versus Vermont Oxford Network. *Italian Journal of Pediatrics* 2009; 35: 5.
19. Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, Upperman JS, Ford HR, Grikscheit TC. Necrotizing enterocolitis-bench to bedside: novel and emerging strategies. *Semin Pediatr Surg.* 2008; 17: 255-265.
20. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs.* 2008; 68: 1.227-1.238.
21. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res.* 2008; 63: 117-123.
22. Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F162-166.
23. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F169-175.
24. Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact.* 2004; 20: 335-239.
25. Jegier BJ, Meier P, Ångström JL, McBride T. The Initial Maternal Cost of Providing 100 mL of Human Milk for Very Low Birth Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Breastfeeding Medicine* 2010; 5: 71-77.

