

Desafíos Nutricionales en Infantes Prematuros de Peso Muy Bajo (<1500g)

Jacinto A. Hernández, MD

Profesor de Pediatría

Sección de Neonatología

Escuela de Medicina, Universidad de Colorado
y Hospital de Niños, Denver, Colorado, USA

Septiembre 24, 1999

Aproximadamente el 1% de los nacimientos anuales en los E.E.U.U. tienen un peso menor a 1500 gramos. Actualmente, la supervivencia en infantes con peso muy bajo (PMB) al nacer se aproxima al 80% (Figura #1). Garantizarles una adecuada nutrición extrauterina, que cubra satisfactoriamente sus necesidades y demandas nutricionales, representa uno de los problemas más serios que confronta el clínico responsable de sus cuidados (Tabla #1). Muy preocupante es la posibilidad de que una nutrición deficiente, durante un período tan crítico en el crecimiento y desarrollo de múltiples órganos (particularmente del SNC), podría resultar en deficiencias neuroevolutivas irreversibles.

NUTRICION OPTIMA

En el manejo nutricional óptimo de estos infantes prematuros de PMB, la meta generalmente aceptada (AAP 1985) es: *“Proporcionarles suficientes nutrientes para sostener un ritmo de crecimiento comparable al alcanzado durante el tercer trimestre de la vida intrauterina, sin imponer estreses adicionales en sus funciones inmaduras metabólicas y excretorias.”* Recientemente, este concepto de nutrición óptima se ha expandido para incluir la necesidad de alcanzar resultados favorables en el crecimiento a largo plazo, el estado de su salud y su desarrollo neuroevolutivo.

CRECIMIENTO POSTNATAL RESTRINGIDO

En la práctica, esta meta aceptada como nutrición óptima es raramente alcanzada. A pesar de los avances recientes en nutrición neonatal, estos infantes muy prematuros continúan evidenciando haber alcanzado un crecimiento subnormal al momento del alta (Figura #2). Lo cierto es que, el ritmo de crecimiento postnatal en la mayoría de infantes con PMB al nacer, particularmente en aquellos con peso <1000 gramos, a pesar de nuestros esfuerzos, persiste muy por debajo del ritmo de crecimiento intrauterino esperado. Este hecho, adquiere gran valor si consideramos que una gran proporción de estos infantes de PMB al nacer muestran al nacimiento evidencia de crecimiento restringido (~30%), a menudo no alcanzan un crecimiento significativo postnatal por varias semanas, y muestran muy poca recuperación en su ritmo de crecimiento (catch-up growth) por varios meses. Como resultado, un mayor porcentaje de estos infantes evidencian crecimiento restringido al alta, que al momento de nacer (~55%). La magnitud cumulative de estas deficiencias nutricionales y su impacto en el crecimiento y desarrollo de estos infantes son enormes.

INADECUADA NUTRICION POSTNATAL

- **¿Cómo explicar la falla de las intervenciones nutricionales dirigidas a mejorar el crecimiento postnatal en estos infantes muy prematuros?**

¿Qué barreras limitan nuestro deseo de alcanzar una nutrición óptima?

Es posible que esta deficiente nutrición postnatal, es una consecuencia de la concurrencia de varios factores que, actuando individual o colectivamente, limitan o interfieren con nuestros esquemas y planes de proporcionar una nutrición postnatal adecuada:

1. Evidencia al nacer de un crecimiento fetal restringido en aproximadamente 1/3 de infantes con peso <1500 g al nacer.
2. Inmadurez fisiológica y bioquímica: prematuridad extrema, < 28 semanas y < 1000 gramos, ofrece ciertas características funcionales y de desarrollo muy especiales, que determinan sus requerimientos energéticos y nutricionales. Estas características muy singulares representan serias limitantes a todo intento de brindar una nutrición extrauterina óptima.
3. Incertidumbre acerca de los verdaderos requerimientos energéticos y nutricionales para infantes con peso < 1000 gramos.
4. Alta incidencia de situaciones estresantes como consecuencia de los numerosos problemas clínicos asociados a prematuridad extrema: acidosis, hipoxia, hipotensión, disturbios respiratorios y hemodinámicos, alteraciones metabólicas, infecciones, procedimientos neonatales, intervenciones quirúrgicas y tratamientos farmacológicos (esteroides).
5. Esquemas alimenticios y prácticas nutricionales inadecuadas:
 - 5.1 “Enfoque conservador”: Influenciado por temor de inducir complicaciones serias (enterocolitis necrotizante, concentraciones plasmáticas tóxicas de ciertos nutrientes): retardo en el inicio de nutrición deseada, restricción de volúmenes ofrecidos, progresión lenta.
 - 5.2 Gran variabilidad e inconsistencias en los protocolos de alimentación, en las diferentes unidades neonatales.
 - 5.3 Falta de continuidad en la aplicación de los esquemas establecidos.
 - 5.4 Insuficiente cantidad de nutrientes proporcionados para cubrir las necesidades energéticas y nutricionales.
 - 5.5 “Enfoque escalonado”: Incremento en volúmenes y contenido calórico ocurre solamente cuando la ganancia de peso se detiene o disminuye.

- **¿Qué podemos hacer?**

En base a la información actual disponible, es evidente que existen posibilidades de mejoría, tanto en el diseño de intervenciones nutricionales como en el refinamiento de la composición, calidad y tipo de nutrientes, volúmenes administrados, ruta y edad de inicio de los diferentes nutrientes. Asimismo, es importante que exista continuidad en la implementación de dichos protocolos. Estudios recientes por Lucas y colaboradores, y otros, demuestran resultados muy prometedores. Cuando las intervenciones nutricionales son suficientes, para estimular ganancias rápidas de peso y crecimiento adecuado de la circunferencia cefálica durante los primeros meses de vida, se producen mejorías sustanciales en el estado neuroevolutivo. Por lo cual, parece muy razonable continuar enfatizando que los infantes de muy bajo peso necesitan recibir mejor nutrición, en mayores volúmenes y especialmente más temprano durante su período postnatal inmediato, así como después del alta.

NECESIDADES ENERGETICAS Y NUTRICIONALES

- **Características Especiales:** Recién nacidos prematuros con peso al nacer < 1500 gramos poseen ciertas características maduracionales y del desarrollo muy especiales que modulan y determinan sus requerimientos energéticos y nutricionales.
 - (a) Reservas energéticas limitadas: al nacer tanto la grasa corporal como las reservas de glucógeno están marcadamente reducidos.
 - (b) Elevado índice metabólico: como resultado de poseer órganos de alta actividad metabólica – cerebro, corazón, hígado.
 - (c) Índice de recambio proteico elevado: especialmente durante crecimiento.
 - (d) Mayores necesidades de glucosa: para metabolismo cerebral y demandas energéticas.
 - (e) Mayores necesidades de lípidos: para cubrir el ritmo intrauterino de depósito de grasa, y proporcionar ácidos grasos esenciales para el desarrollo cerebral, neural y vascular.
 - (f) Pérdidas insesibles de agua excesivas y, ocasionalmente, pérdidas urinarias (agua y solutos) elevadas.
 - (g) Limitaciones fisiológicas gastrointestinales: inmadurez de la función motora y madurez enzimática.
 - (h) Incidencia elevada de situaciones estresantes.
- **Requerimientos Hídricos:** Los requerimientos hídricos para prematuros de PMB varían considerablemente. La Tabla #2 muestra estimados razonables en infantes con peso < 1000g. Como resultado de su inmadurez extrema, tanto las pérdidas renales como

las pérdidas evaporativas (insensibles) de agua, son bastante elevadas y, en conjunto, representan los componentes más importantes de estos requerimientos. Las necesidades de agua para soporte de crecimiento son bajas inicialmente, sin embargo, durante el crecimiento el 70-90% del peso ganado es agua. La Figura 3 muestra los requerimientos de líquidos en los 3 primeros días de vida de acuerdo al peso corporal y ambiente térmico. En las estimación de las necesidades hídricas de mantenimiento, es importante recordar la contribución del agua endógena producida. Se estima que el agua endógena en prematuros de PMB se aproxima a 12 ml/100 Kcal de sustrato energético no-proteico oxidado.

Desde un punto de vista práctico, el suministro de agua debe ser suficiente para producir un volumen uninario de 3 a 4 ml/hora/kg (72 a 96 ml/día/kg), una osmolaridad en la orina menor a 200 mOsm/Kg H₂O, y mantener un peso corporal relativamente constante.

- **Requerimientos Energéticos:** Como vimos anteriormente, los recién nacidos de PMB poseen un índice metabólico elevado y reservas energéticas limitadas. Por lo cual, es crítico el suministro temprano de sustratos energéticos (proteicos y no-proteicos) que cubran sus necesidades energéticas, a fin de mantener una termoregulación normal y alcanzar un crecimiento adecuado.

En prematuros de peso < 1500 gramos el *gasto energético mínimo* (basal), en un ambiente termoneutral, es de 45-60 Kcal/día/kg y sus necesidades energéticas para crecer (*costo energético de crecimiento*) se estima alrededor de 4 - 5 Kcal por gramo de peso ganado. Así, para sostener una ganancia de peso de 10 a 20 g/día/kg se necesitarán de 40-100 Kcal/día/kg además del gasto energético mínimo. Si bien, estos requerimientos energéticos pueden variar de infante a infante, una ganancia de peso adecuado de 10 a 20 g/día/kg, por lo general, puede alcanzarse con una provisión total de 100-120 Kcal/día/kg. Incrementos a ritmos menores se pueden conseguir con ingresos calóricos de 80-90 Kcal/día/kg.

- **Requerimientos de Glucosa:** En los RN prematuros de PMB, al igual que en el feto, la glucosa constituye su fuente energética primaria. Sin lugar a dudas, glucosa es el sustrato energético más importante para el metabolismo cerebral. Si tomamos en cuenta los requerimientos elevados de glucosa en estos infantes, y su limitada capacidad para sostener una producción endógena adecuada de glucosa, es fácil concluir to crítico que es mantener una administración exógena de glucosa, en cantidades adecuadas para cubrir sus

necesidades metabólicas. El ritmo de utilización de glucosa en los prematuros de PMB es de 6-8 mg/min/kg, exactamente el doble de la utilización en RN a término (3-4 mg/min/kg).

A fin de evitar complicaciones durante la administración de glucosa (hipoglicemia o hiperglicemia), se aconseja monitorear periódicamente los niveles plasmáticos alcanzados, con el objetivo de mantener valores entre 45-90 mg/dl.

- **Requerimientos Proteicos:** Estudios recientes muestran que infantes con PMB al nacer, particularmente aquellos menores de 28 semanas y con peso inferior a 1000 gramos, atraviesan por períodos variables (0 a 7-14 días) de retardo en crecimiento con balance nitrogenado y proteico negativo (*estado catabólico*). Con frecuencia, la causa principal de esta condición es falla en el suministro de suficientes calorías y proteínas.

La gran mayoría de estos prematuros extremos reciben, durante los primeros días de vida, solamente glucosa como única fuente de calorías, y pierden aproximadamente 1.2 g/d/kg de proteína corporal. Esta pérdida equivale al 1% del total de sus reservas proteicas corporales y son casi 40% mayores de las que ocurren en infantes de pesos entre 1500-2500 gramos. Usualmente estas pérdidas disminuyen significativamente a medida que avanza la edad gestacional.

Es importante señalar que este *estado catabólico* ocurre a pesar de un ritmo elevado en la *síntesis proteica*. Por lo general, la síntesis corporal proteica en prematuros de PEB al nacer es mucho más alta que en infantes a término, aún cuando reciben solamente glucosa. Como consecuencia de una falta de ingresos proteicos, e ingresos calóricos no-proteicos menores de los requeridos para prevenir el catabolismo proteico (< de 40 Kcal/d/kg), los *índices de proteolisis* (destrucción proteica) están elevados y exceden los índices de síntesis proteica, determinando un mayor ritmo de pérdida de la proteína corporal (Figura # 4). Además, durante este período, la presencia de hormonas inducidas por estrés promueven proteolisis y conversión de aminoácidos en glucosa, acentuando el balance nitrogenado negativo.

En base a lo expuesto, el suministro temprano de ingresos proteicos y calorías no-proteicas es indispensable para evitar este estado catabólico. Así, la administración temprana de aminoácidos endovenosos, aún en dosis pequeñas de 1.5-2.0 g/d/kg y 30-40 Kcal/d/kg de energía total, cambian el balance proteico de negativo a cero o ligeramente positivo, primariamente como resultado de incremento en la síntesis proteica ya elevada. Con un ingreso calórico no-proteico de 90 Kcal/d/kg, la proteolisis disminuye determinando un *anabolismo proteico* – de por lo menos 0.5 g/d/kg. Esta reducción en la

proteolisis, en respuesta a nutrición parenteral es evidente tanto en prematuros de PEB como en RN a término, con reducción mayor en infantes a término (Figura # 5).

En resumen, la mayoría de estudios recientes enfatizan la necesidad de iniciar el suministro temprano de proteínas, y soportan el concepto de que ingresos proteicos de 3 a 4 gramos/día/kg por vía oral o 2.5 a 3.5 g/d/kg por vía endovenosa, en asociación a ingresos calóricos no-proteicos alrededor de 30-40 Kcal por gramo de proteína (~ 140 Kcal/d/kg), son necesarios para sostener un crecimiento postnatal comparable al estimado en útero, en infantes prematuros de PEB sanos.

- **Requerimientos De Lípidos:** Prematuros con peso al nacer < 1500 gramos exhiben necesidades elevadas de lípidos, para cubrir el ritmo intrauterino de depósito de grasa y proporcionar ácidos grasos esenciales (AGE) muy necesarios para el desarrollo cerebral, neural y vascular. El suministro de AGE es sumamente crítico a fin de asegurar las condiciones óptimas de desarrollo neurológico y vascular. La deficiencia de AGE es nociva y puede producir consecuencias permanentes.

A menudo, la administración E.V. de lípidos en estos infantes se retarda como resultado de un temor a inducir efectos clínicos indeseables. Por un lado, prematuros de PEB al nacer aclaran los lípidos plasmáticos en forma lenta, debido a niveles bajos de lipasa lipoproteica. Por otro lado, hay reportes de incremento en bilirrubina libre, interferencia con la función inmune, impedimento en la oxigenación y acentuación de la enfermedad pulmonar, en asociación con la administración de lípidos E.V.

En la práctica clínica estos efectos indeseables no se evidencian con la frecuencia señalada. Infusión E.V. de lípidos hasta de 3 gramos/día/kg no aumentan las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres o de bilirrubina libre. Usualmente, el desplazamiento de bilirrubina por ácidos grasos libres ocurre cuando la relación AGL: Albumina es > 4.1. Sin una administración temprana de lípidos E.V., estos infantes prematuros desarrollan evidencia de deficiencia bioquímica de AGE en las primeras 72 horas de vida. Esto puede evitarse mediante el suministro E.V. de por lo menos 0.5 g/d/kg.

Otro aspecto a considerar es el rol importante de la *Carnitina* en la oxidación de los lípidos. La síntesis de carnitina está limitada en el feto y en el prematuro. El suministro de carnitina a los prematuros de PEB al nacer es recomendable. Dosis diarias de 2.5 a 3.0 mg/kg cubren los requerimientos diarios y evitarían la deficiencia de carnitina, favoreciendo la oxidación de lípidos (especialmente de los ácidos grasos de cadena larga) y el

balance energético y proteico. Carnitina se encuentra en concentraciones elevadas en la leche materna y ha sido agregada a la mayoría de fórmulas lácteas para prematuros.

CONCLUSIONES

En base a las consideraciones expuestas, es posible concluir de que la razón fundamental por la que infantes prematuros de PMB no experimentan un crecimiento postnatal muy comparable al intrauterino es: “*simplemente, no los alimentamos suficiente.*” Si aceptamos de que para alcanzar un crecimiento comparable al intrauterino, estos prematuros requieren de aproximadamente 140 Kcal no-proteicas/día/kg y 3-4 gramos/día/kg de proteína por vía enteral, luego, mientras no reciban estas cantidades, estos prematuros extremos no crecerán adecuadamente, y es muy posible que pierdan peso.

Es probable que por razones prácticas o técnicas resulte difícil proporcionarles cantidades mayores de nutrientes desde el nacimiento. Sin embargo, muchas veces, esta deficiente nutrición postnatal resulta de actitudes sumamente conservadoras por parte del médico. Lo cierto es que la provisión de cantidades mayores de nutrientes es posible, segura y eficaz en promover mejor crecimiento, preservación de la salud y, a la larga ,mejores resultados neuroevolutivos.

En resumen, los cuidados nutricionales de infantes prematuros de PEB incluyen una atención especial a la homeostasis de la glucosa y balance hidroelectrolítico en el período postnatal inmediato. Nutrición parenteral debe iniciarse rutinariamente al segundo o tercer día de vida, si el infante se encuentra metabólicamente estable, y continuarla hasta que el infante esté recibiendo suficiente alimentación enteral que promueva un crecimiento sostenido. Si no existen contraindicaciones clínicas, una alimentación enteral mínima debe iniciarse antes del fin de la primera semana de vida. La decisión de avanzar o mantener la alimentación enteral mínima a niveles constantes deben tomar en cuenta el estado clínico del infante.

BIBLIOGRAFIA

1. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al: Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 1990;335:1477-1481.
2. 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;70:F141-146.
3. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al: Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992;339:261-264.
4. Ziegler EE: Protein in premature feeding. *Nutrition* 1994;10:69-71.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985;75:976-986.
6. Fairey AK, Butte NF, Mehta N, et al: Nutrient accretion in preterm infants fed formula with different protein: energy ratios. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:37-45.
7. Hokken-Koelega ACS, DeRidder MAJ, Lemmen JR, et al: Children born small for gestational age: Do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-271.
8. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al: Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F4-11.
9. Wilson DC, Cairns P, Hoy EA, et al: Aggressive parenteral/enteral nutrition regimen in sick very low birthweight infants: II. Long term follow up. *Pediatr Res* 1995;27:323A.
10. Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, et al: Improved growth of very low birthweight infants. *Nutr Res* 1993;13:611-620.
11. Hack M, Weissman B, Borawski-Clark E: Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1122-1129.
12. Vrlenich LA, Bozynski MEA, Shyr Y, et al: The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age. *Pediatrics* 1995;95:855-859.
13. Ziegler EE: Protein in premature feeding. *Nutrition* 1994;10:69-71.
14. Kashyap S, Heird WC: Protein requirements of low birthweight, very low birthweight, and small for gestational age infants, in R  ih   N (ed): *Protein Metabolism During Infancy*. New York: Raven Press, 1994, pp 133-146.
15. Mitton SG, Calder AG, Garlick PJ: Protein turnover rates in sick, premature neonates during the first few days of life. *Pediatr Res* 1991;30:418-422.
16. Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM: Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993;33:106-111.

17. Denne SC, Karn CA, Ahlrichs JA, et al: Proteolysis and phenylalanine hydroxylation in response to parenteral nutrition in extremely premature and normal newborns. *J Clin Invest* 1996;97:746-754.
18. Van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, et al: Immediate commencement of amino acids supplementation in preterm infants: Effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995;127:458-465.
19. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC: Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998;132:948-953.
20. Keshen TH, Jaksic T, Jahoor F: Measurement of the protein metabolic response to surgical stress in extremely-low-birthweight (ELBW) neonates. *Pediatr Res* 1997;41:234A.
21. Schmeling DJ, Coran AG: Hormonal and metabolic response to operative stress in the neonate. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:215-238.
22. Wahlig TM, Georgieff MK: The effects of illness on neonatal metabolism and nutritional management. *Clin Perinatol* 1995;22:77-96.
23. Mrozek JD, Georgieff MK, Blazar BR, et al: Neonatal sepsis: Effect on protein and energy metabolism. *Pediatr Res* 1997;41:237A.
24. Hay, WW Jr: Nutritional requirements of extremely low birthweight infants. *Acta Pediatr Suppl* 1994;402:94-99.
25. Loo WWK and Tsang RC: Mineral requirements of low-birthweight infants. *J Am Coll Nutr* 1991;10:474-486.
26. Hay WW Jr: Nutritional needs of the Extremely Low-birth-weight Infants. *Seminars in Perinatology* 1991;15:482-492.
27. Pereira GR: Nutritional care of the extremely premature infant. *Clinches in Perinatology* 1995;22:61-75.
28. Berseth CL: Minimal enteral feedings. *Clinics in Perinatology* 1995;22:195-205.

TABLA 1

DESAFIOS NUTRICIONALES EN PREMATUROS CON PESO < 1500 g AL NACER

- Índice de Crecimiento Intrauterino Rápido
- Inmadurez Bioquímica y Funcional
- Incidencia Elevada de Problemas Médicos

TABLA 2

**REQUERIMIENTOS HIDRICOS DE
MANTENIMIENTO EN PREMATUROS DE PESO
<1000 g AL NACER
(ml/h/kg)**

Pérdidas renales	3 – 4
Pérdidas insensibles	4 – 5
Pérdidas gastrointestinales	0 – 0.5
Crecimiento	0 – 0.5

En incubadora, temperatura neutral normal y humedad relativa 80%.

Ref: Hay, Sem. Peri, 15:482,1991

Figura 1
SUPERVIVENCIA AL AÑO DE EDAD EN
INFANTE DE PESO MUY BAJO AL NACER
COLORADO, 1975-1995

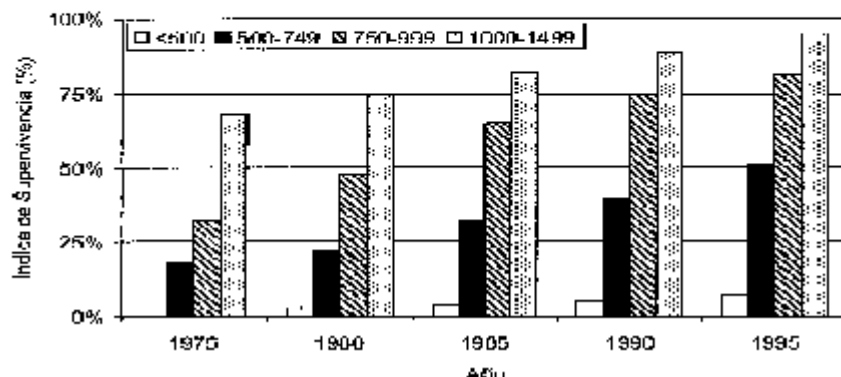


Figura 2

**CRECIMIENTO POSTNATAL DEL PREMATURO
CON PESO MUY BAJO (≤ 1500 g)**

"Retardo en el Crecimiento Extrauterino"

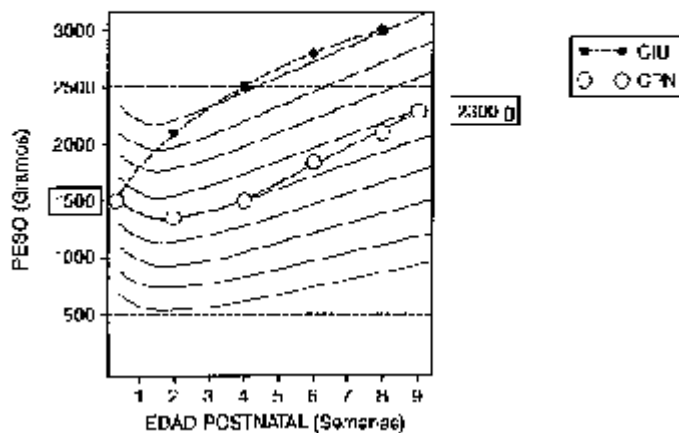


Figura 3

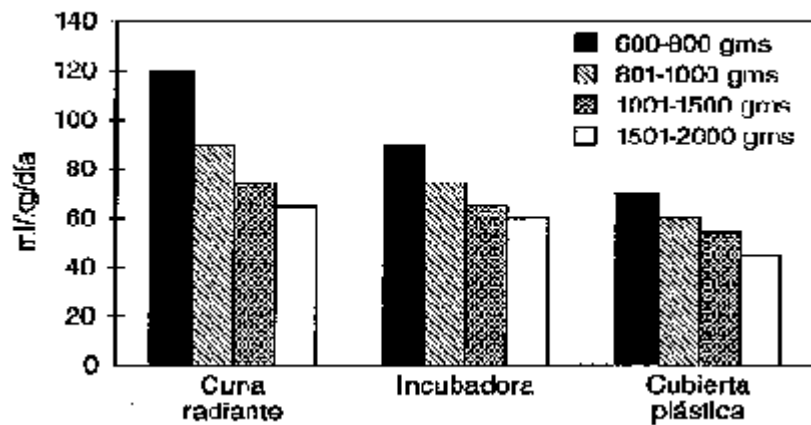


Figura 4

BALANCE PROTEICO DURANTE INFUSION DE GLUCOSA
Infantes Prematuros de Peso Extremadamente Bajo (PEB)
(Cinética de la Fenilalanina)

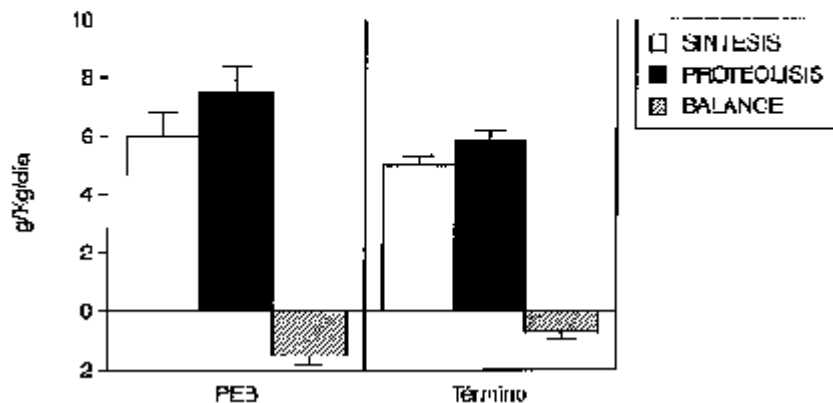


Figura 6

BALANCE PROTEICO DURANTE NUTRICION PARENTERAL
Infantes Prematuros de Peso Extremadamente Bajo (PEB)
(Cinética de la Fenilalanina)

