

**Nutrición parenteral en el recién
nacido prematuro de muy bajo peso.
Propuesta de un protocolo de
actuación tras revisión de la
evidencia científica**

**Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal
Sociedad Española de Neonatología**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2017 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-16732-82-1
Depósito Legal: M-?????-2017

J. Uberos Fernández

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría.
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

E. Narbona López

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría.
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

M. Gormaz Moreno

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario
y Politécnico La Fe. Valencia.

M. Linés Palazón

Servicio Neonatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
Universitat Autònoma de Barcelona.

G. Rodríguez Martínez

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza. Universidad de Zaragoza. Red SAMID, IIS Aragón.

M. Sáenz de Pipaón Marcos

Servicio Neonatología. Hospital Universitario La Paz.
Red Samid, Instituto Carlos III. Departamento de Pediatría,
Universidad Autónoma de Madrid.

M.L. Couce Pico

Servicio de Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario
de Santiago de Compostela. IDIS, CIBERER, Red Samid.
Departamento de Pediatría, Universidad de Santiago de
Compostela.

	Prólogo	7
1.	Antecedentes	9
2.	Metodología.....	11
3.	Vías de acceso para nutrición parenteral.....	13
4.	Nutrición parenteral precoz. ¿Por qué es necesaria?.....	17
5.	Recomendaciones de macro y micronutrientes en nutrición parenteral	19
	Requerimientos energéticos	19
	Requerimientos de hidratos de carbono	19
	Requerimientos de nitrógeno.....	23
	Composición de las soluciones de aminoácidos en NP.....	26
	Requerimientos de lípidos.....	28
	¿Cuándo debe iniciarse la administración de lípidos?.....	30
	Tipos de soluciones lipídicas en NP	30
	Requerimientos de agua y electrolitos	32
	Calcio, fósforo, magnesio	36
	Oligoelementos	37
	Vitaminas.....	38
6.	Nutrición parenteral estandarizada en RNMBP	43
7.	Propuesta de algoritmo de nutrición parenteral para recién nacidos de muy bajo peso	47
8.	Bibliografía.....	49

No debiera sorprendernos que el grupo de recién nacidos prematuros de muy bajo peso sea el grupo de pacientes que recibe de forma sistemática nutrición parenteral con más frecuencia. En los recién nacidos que, por circunstancias relacionadas con su inmadurez, no toleran la nutrición enteral, el inicio precoz de la nutrición parenteral es esencial para prevenir la pérdida de peso posnatal, la cual se ha relacionado con la desnutrición extrauterina y se ha visto, además, se relaciona con efectos adversos en el neurodesarrollo futuro.

El objetivo de la nutrición parenteral en el recién nacido prematuro es suministrar las demandas energéticas basales y específicas debidas a su comorbilidad, manteniendo un balance de energía positivo que permita el crecimiento y el desarrollo adecuados. Algunos estudios han incidido en la alta variabilidad de las prácticas nutricionales en lo que a nutrición parenteral se refiere, relacionándose esta variabilidad con el desarrollo de retraso del crecimiento postnatal mayor del 10% del peso al nacer^[1].

Estudios de cohortes han observado que el conjunto de medidas contempladas en las recomendaciones nutricionales más recientes, consistentes en la introducción de la nutrición enteral precoz, utilización de fortificadores de leche materna, nutrición parenteral precoz con aminoácidos por encima de los 2 g/kg/día y lípidos desde las primeras 48 horas, mejoran la ganancia de peso y evitan la desnutrición del recién nacido prematuro de muy bajo peso en el momento de su alta hospitalaria^[2].

Estas razones han motivado la realización de esta revisión que, realizada con la sistemática que se detalla a continuación, sirva de puesta a punto de los principales avances que han tenido lugar en los últimos años, a la vez que permita la uniformidad en la nutrición parenteral del recién nacido prematuro de muy bajo peso.

Un momento clave en la justa valoración de los objetivos nutricionales para el recién nacido de muy bajo peso (RNMBP) fue la consideración de la necesaria yuxtaposición del crecimiento fetal y el crecimiento postnatal del recién nacido prematuro^[3]. Hasta ese momento no existía un consenso claro sobre cuáles eran los objetivos particulares de crecimiento de cada recién nacido, y en consecuencia cuáles eran los objetivos nutricionales que debíamos seguir en lo que a nutrición parenteral (NP) se refiere. En el momento actual podemos asumir que el objetivo nutricional en el manejo del RNMBP es igualar el crecimiento intrauterino y obtener resultados funcionales similares a los esperables en recién nacidos a término^[4], todo ello se puede resumir en la consecución de un crecimiento *extra útero* mayor de 15 g/kg/día. Como se irá desarrollando más adelante, especial importancia adquiere la consecución de estos objetivos nutricionales durante la primera semana de vida, ya que este periodo ofrece un momento crítico en la programación del metabolismo (*programming*) del neonato y su respuesta futura a los déficits nutricionales y energéticos postnatales^[5].

Los requerimientos energéticos pueden determinarse por dos métodos: el método empírico y el método factorial. En el método empírico se manipula la ingesta de energía, proteínas y demás nutrientes, y se evalúan sus efectos sobre el crecimiento. En el método factorial la acreción de nutrientes representa una proporción de las ingestas requeridas, lo que hace de este método el más adecuado para el estudio de los requerimientos energéticos en el recién nacido prematuro. De forma que, si el objetivo nutricional es conseguir un crecimiento del recién nacido prematuro superponible al del feto, esto no será posible si no se cumplen los requisitos de aporte suficiente de proteínas y energía. La composición química del feto está bien documentada en la literatura^[6], y en este sentido Fomon^[7], utilizando el

método factorial pudo documentar que las necesidades nutricionales del recién nacido prematuro son mucho mayores que las del recién nacido a término y no pueden satisfacerse únicamente con el aporte de leche materna. Como resultado de todos esos estudios previos, en la actualidad el cálculo de los requerimientos energéticos del recién nacido está estandarizado según las diferentes edades gestacionales.

Diversos estudios^[8-11], muestran como la ganancia de peso regular y el crecimiento cefálico postnatal pueden aproximarse a los fetales con la incorporación de pautas de nutrición precoz que contemplan un incremento en la oferta calórica desde el primer día. En este sentido, las guías de nutrición más recientes recomiendan la introducción muy precoz de nutrición parenteral (NP) en el RNMBP para evitar el catabolismo celular y promover el crecimiento extrauterino^[12]. En aquellos recién nacidos en los que por motivos de inmadurez gastrointestinal no es posible la introducción de una nutrición enteral (NE) completa desde el inicio, se recomienda instaurar NP tan pronto como sea posible, preferiblemente desde las primeras horas de vida. De esta forma, se minimiza la pérdida de peso y se corrige la restricción del crecimiento extrauterino^[8]. La NP precoz permite, además, cubrir las demandas energéticas incrementadas por morbilidades postnatales y parece mejorar los resultados en lo que a esas comorbilidades se refiere^[13]. En relación a la duración óptima de la NP, existe acuerdo en que debe mantenerse hasta que sea posible administrar al menos las necesidades basales calóricas mediante NE.

La búsqueda de la literatura se realizó a través de PubMed. Se trabajó con los documentos a los que se tuvo acceso a texto completo. La Tabla 1 muestra los niveles de evidencia y grados de recomendación. Se recopilaron artículos referentes a: "nutrición parenteral en recién nacidos de muy bajo peso". En primer lugar, se dio prioridad a los ensayos clínicos controlados aleatorizados, de no contar con ellos, a los estudios de cohorte, y luego al resto de publicaciones. Se realizaron aportaciones del panel cuando los documentos seleccionados se consideraron relevantes. Los artículos se agruparon para su revisión según las siguientes categorías composición de la NP, NP y morbilidad, NP y seguridad.

TABLA 1. Nivel de evidencia.

1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
1+	Meta-análisis bien realizados, ensayos clínicos aleatorizados y controlados con bajo riesgo de sesgo.
1-	Meta-análisis y revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y controlados con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte y caso control. Estudios de cohorte y caso control con muy bajo riesgo de sesgo y alta probabilidad de que la asociación se a causal.
2+	Estudios de cohorte y caso control con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de que la asociación sea causal.
2-	Estudios de cohorte y caso control con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios analíticos. Series de casos.
4	Opinión de expertos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Documentos escritos en idioma inglés.
- Publicados en los últimos 10 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Documentos escritos en idiomas distintos a inglés o español.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se utilizó el siguiente algoritmo de búsqueda: "Parenteral Nutrition"[Mesh] AND "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh].

Se recopilaron artículos referentes a: "Nutrición parenteral del recién nacido con peso inferior a 1.500 g". Como se muestra en el diagrama PRISMA (Fig. 1), se recuperaron 204 artículos de los que 30 resultaron ser ensayos clínicos, 16 meta-análisis, 8 estudios observacionales y 8 estudios multicéntricos.

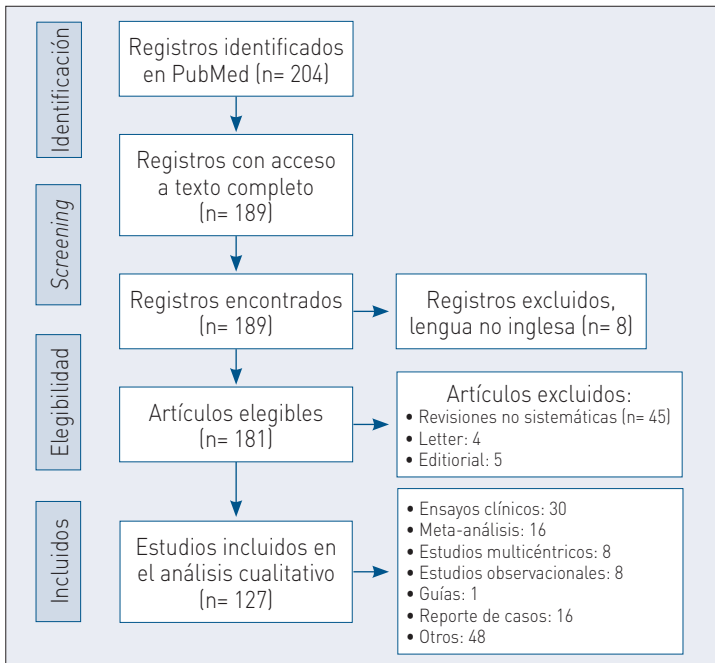


Figura 1. Diagrama PRISMA de los artículos revisados.

La NP se instaura a través de venas periféricas, centrales o vena umbilical. La elección dependerá del tiempo previsto de tratamiento, de los requerimientos nutricionales del paciente, de la osmolaridad de la solución parenteral que vayamos a administrar, de la enfermedad de base y de los accesos vasculares disponibles. Es recomendable que las osmolaridades de estas soluciones no superen los 800 mOsm/L si se administran por vía periférica, además el aporte de calcio por esta vía no debe superar 1,5 mEq/kg/día, por su efecto irritante.

Las venas umbilicales son de fácil acceso y utilizadas en algunas unidades neonatales para la administración de NP en los primeros días de vida^[14]. Existen muchas comunicaciones en relación a las complicaciones, y parece que su utilización prolongada (más de 14 días), ocasiona más complicaciones que los catéteres centrales de inserción periférica. Es por este motivo que el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda no superar periodos de 14 días para los catéteres umbilicales, aunque en la mayoría de las Unidades Neonatales se procura no superar los 7 días^[14]. Las evidencias existentes en la actualidad apoyan el uso preferente de los catéteres centrales de inserción periférica, al observarse menos complicaciones y mejor rendimiento^[15,16]. Las arterias no deben utilizarse para administrar NP; si es imprescindible utilizar la arteria umbilical, hay que añadir heparina (1 UI/mL) y retirar el calcio, que se administrará por otra vía^[17,18]. Muchas de las complicaciones comunicadas relativas al uso de catéteres para NP se refieren a la posición del catéter y a su manipulación. Se prefiere la localización alta en vena cava inferior, un poco por encima del diafragma, la heparinización y la utilización solo para nutrición, con estas premisas disminuyen las complicaciones clínicas referidas.

En la mayoría de las unidades neonatales, la administración de soluciones de NP se hace a través de catéteres siliconados o de

poliuretano percutáneos de localización central. Estos catéteres se comienzan a utilizar en la década de los 70 del siglo pasado y su utilización se generaliza por su fácil inserción, múltiples vías de acceso, procedimiento poco estresante, bien tolerado y buenos resultados clínicos^[19]. No obstante, no están exentos de riesgo, siendo los más importantes las infecciones, trombosis, extravasaciones, derrames pleurales, pericárdicos y peritoneales, entre otros^[19,20]. Estas complicaciones se pueden minimizar si el personal que realiza la técnica es experimentado, se extreman las medidas de asepsia y se asegura la localización adecuada de la punta del catéter^[21]. En lo que se refiere a las medidas de asepsia, se deben aplicar las mismas medidas que en cualquier intervención quirúrgica^[21] y se deben mantener tapados con materiales bio-oclusivos heparinizados y solo se deben utilizar para la administración de la NP. No hay evidencias concluyentes acerca de cuál es la localización más segura de la punta del catéter, aunque revisando las complicaciones más peligrosas, como el derrame pericárdico y/o taponamiento cardíaco y los derrames pulmonares y pleurales, es recomendable localizar la punta en un vaso central por fuera de la silueta cardíaca^[21]. Si bien, los catéteres que se utilizan en la mayoría de los centros son radiopacos y las radiografías digitales mejoran su visualización, es recomendable utilizar contrastes no iónicos iodados para asegurar su localización^[21]. También se debe controlar periódicamente su localización porque puede haber migraciones, inclusive con la movilización de las extremidades. Otra alternativa para localizar la punta y su control periódico es por ecografía.

La tabla 2 enumera un listado de principios básicos en la introducción y manejo de estos catéteres y que han demostrado disminuir las complicaciones.

En algunas unidades neonatales, como alternativa a estos catéteres, se utilizan catéteres percutáneos de inserción quirúrgica (Broviac), que suelen insertarse en aquellos prematuros en los que no se puede conseguir un catéter percutáneo. La introducción es más difícil y la evidencia muestra que tiene un riesgo un poco más elevado de complicaciones, sobre todo infecciosas^[22].

La osmolaridad máxima, si se utiliza vía central, es de 1.300-1.500 mOsm/L. El cálculo de la osmolaridad se detalla en la tabla 3.

TABLA 2. Principios básicos en la introducción y manejo de los catéteres percutáneos.

1. Inserción por parte de personal experimentado.
2. Introducir más de lo necesario y retirarlo ligeramente, para dejarlo separado de las paredes de los vasos.
3. Nunca alojar la punta del catéter donde no se extraiga sangre con facilidad.
4. Utilizar contraste radiopaco para localizar el extremo distal del catéter.
5. Inyectar el contraste durante la realización de la radiografía para poder ver el contraste saliendo de la punta del catéter.
6. Técnica estéril de inserción y durante el cambio de líneas (3 veces por semana).
7. No utilizar el catéter para la administración de otros medicamentos o drogas.
8. Cubrir la inserción con vendajes bio-oclusivos y no destapar.

TABLA 3. Cálculo de la osmolaridad de la solución de NP.

Proteínas	11 mOsm/g
Hidratos de carbono	5,5 mOsm/g
Lípidos	3 mOsm/g
Iones	1 mOsm por cada 1 mEq de Na, K, Cl, P. 2 mOsm por cada 1 mEq Mg y Ca.
$\text{mOsm/L} = \frac{\sum \text{osmoles} \times 1.000}{\text{Vol. solución}}$	

Nutrición parenteral precoz. ¿Por qué es necesaria?

4

En el RNMBP, tras el parto, el aporte de nutrientes que soportan el crecimiento del feto se ve bruscamente interrumpido. La interrupción brusca del flujo continuo de aminoácidos y energía promueven el catabolismo celular y la liberación de iones intracelulares como son fósforo y potasio. Esta situación no suficientemente comprendida hasta no hace mucho da explicación a las frecuentes alteraciones metabólicas como la hiperfosforemia, hiperpotasemia e hipocalcemia observadas en los RNMBP al nacer tras periodos de ayuno variables. El aporte inmediato tras el nacimiento de nutrientes en el RNMBP, permite mantener las células en estado anabólico, se fomenta de esta forma el crecimiento postnatal a la vez que se incrementa la incorporación en la célula de fosfato y potasio. Esta observación está en el origen de alteraciones metabólicas, como la hipopotasemia, hipofosfatemia e hipercalcemia, frecuentemente observadas en el RNMBP sometido a NP del día 0 con composición no balanceada^[23].

Existen en la actualidad suficientes evidencias y consenso en relación a que el aporte de nutrientes se restaure lo antes posible y en cantidades y composición que permitan el crecimiento del recién nacido prematuro de forma similar a como lo haría el feto. Aunque la teoría y las evidencias parecen suficientemente claras, la consecución de unos aportes nutricionales similares a los fetales raramente se consigue en la práctica y el resultado es una situación de restricción al crecimiento postnatal, cuyas consecuencias trataremos seguidamente. Entre las razones que conducen a un bajo aporte energético postnatal figuran, en opinión de algunos autores^[24], considerar la nutrición al inicio de la vida postnatal, tanto enteral como parenteral, peligrosa. En consecuencia, los nutrientes se van incorporando muy lentamente y con cierta vacilación. Como resultado, una gran mayoría de los RNMBP acumulan en mayor o menor grado restricción al crecimiento postnatal.

Las consecuencias de la desnutrición postnatal sobre el crecimiento y el desarrollo neurológico se conocen desde la década de 1960 tras los trabajos publicados en el modelo animal de experimentación por E.M. Widdowson^[25]. Diversos estudios observacionales realizados con posterioridad en recién nacidos prematuros, han podido objetivar las graves repercusiones en el desarrollo neurológico que tiene la desnutrición postnatal y la restricción del crecimiento extrauterino^[26,27]. En esta línea, se ha observado como una ganancia ponderal adecuada en las primeras semanas de vida puede jugar un papel decisivo en el porcentaje de discapacidad^[28]. La línea de pensamiento actual va en el sentido de favorecer el neurodesarrollo, apoyando el crecimiento mediante nutrición precoz del RNMBP.

La perfusión precoz de aminoácidos (AA) se ha relacionado con una disminución del número de días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y por encima de 1 g/kg/día sus efectos sobre el crecimiento parecen claros^[29,30]. Las recomendaciones actuales en cuanto a composición de mínimos en NP del día 0 van en la línea de iniciar una perfusión de glucosa a 4-6 mg/kg/min y solución de AA a una concentración de al menos 2 g/kg/día. Aunque existen diversos trabajos que refieren la utilización de 0,5-1 g/kg/día de una solución de lípidos antes de las 6 horas de vida, no existen en el momento actual suficientes evidencias ni a favor, ni en contra, para recomendar o desestimar la utilización de lípidos en las primeras horas de vida^[31].

Existen suficientes evidencias sobre los efectos de la nutrición precoz sobre el crecimiento postnatal y neurodesarrollo. Izquierdo y cols.^[32], comunican que el incremento de los aportes nutricionales durante la primera semana de vida se asocia con menos restricción del crecimiento postnatal sin efectos adversos asociados.

REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

El metabolismo basal es la cantidad de energía necesaria para mantener los procesos vitales sin incluir la energía consumida en el ejercicio ni la alimentación. En la práctica la energía consumida en un ambiente térmico neutro en ausencia de actividad física y en ayuno se considera equivalente al metabolismo basal. Aspectos como la postura corporal se ha visto que pueden influir en la energía consumida, estimándose en un 10% menor cuando el recién nacido prematuro se coloca en decúbito prono^[33].

Se han propuesto diversas ecuaciones para el cálculo de los requerimientos basales de energía. El aporte de energía afecta al balance nitrogenado. En el recién nacido prematuro los requerimientos mínimos de energía son de 50-60 Kcal/kg/día, pero se precisan 100-120 Kcal/kg/día para favorecer la acreción proteica. Se considera que se precisan 4-5 Kcal por cada gramo de peso ganado. No obstante, un recién nacido que recibe NP precisa menos calorías (90-100 Kcal/kg/día) que un recién nacido con nutrición enteral ya que no hay pérdida de energía durante la digestión^[34].

En recién nacidos prematuros la distribución de energía habitualmente recomendada es de 45-55% para los carbohidratos, 35-40% para los lípidos y 10-15% para las proteínas.

Los requerimientos de energía para garantizar el crecimiento y garantizar el aumento de la masa corporal se han establecido tras el análisis de los datos procedentes de diversos estudios, que sean de 100 Kcal/kg/día^[35-37].

REQUERIMIENTOS DE HIDRATOS DE CARBONO

La glucosa es el principal sustrato energético para el funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso central. El paso transplacentario de glucosa en el último trimestre de gestación es de apro-

ximadamente 5 mg/kg/min y la producción de glucosa en RNMBP es de 8 mg/kg/min y en recién nacidos a término de 5,5 mg/kg/min. En consecuencia, los aportes iniciales de glucosa de 4-8 mg/kg/min son apropiados para la mayoría de los recién nacidos. En los RNMBP se recomienda inicialmente un aporte de glucosa de 4-6 mg/kg/min, con incremento progresivo hasta 8-11 mg/kg/min (máx. 13 mg/kg/min). La tasa máxima de metabolización es de aproximadamente 12 mg/kg/min, aportes mayores van a favorecer la formación de tejido adiposo^[38,39].

Debe tenerse en cuenta que cuando se administra un exceso de glucosa, se oxida directamente para la producción de energía y glucógeno. El exceso de glucosa promueve la lipogénesis y la aposición de grasa. Además, un aporte excesivo de glucosa puede alterar la función hepática, favoreciendo la esteatosis y colestasis. Las principales consecuencias de los aportes excesivos de glucosa e insuficientes de lípidos son:

- La hiperglucemia, con retención hídrica y diuresis osmótica.
- El aumento en la producción de CO₂ con incremento del cociente respiratorio (VCO₂/VO₂) y la retención hídrica que pueden inducir insuficiencia respiratoria en pacientes con función pulmonar comprometida.
- La esteatosis y la alteración de la función hepática.
- Aumento del riesgo de infección

El balance entre carbohidratos y lípidos es necesario para la acreción proteica y evitar la oxidación de proteínas que puede ocurrir cuando se aportan concentraciones muy altas de glucosa sin un aporte suficiente de lípidos. Esta circunstancia quedó demostrada en la década de los 90 en el estudio de Bresson^[40], tras administrar el aporte energético no proteico como glucosa sola o glucosa y lípidos a un 50% respectivamente. Las recomendaciones actuales indican un aporte de glucosa que cubra el 60-75% de los aportes calóricos no proteicos (50% Kcal totales)^[34]. La glucosa es responsable, en gran parte, de la osmolaridad de la solución de NP. 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 críticamente enfermos el ritmo de infusión de glucosa puede tener que limitarse. Además, en el gran prematuro hay que tener en cuenta la resistencia periférica y hepática a la insulina, la menor secreción de insulina por parte del páncreas y la interacción con hormonas contrarreguladoras, como el cortisol, glucagón y catecolaminas.

TABLA 4. Aportes de glucosa en nutrición parenteral^[34].

	Dosis inicial	Dosis máxima
Recién nacido prematuro (mg/kg/min)	4-8	11-12
(g/kg/día)	6-12	16-18
Recién nacido a término (mg/kg/min)	4-7	11-12

Frente a la administración de NP continua, algunos autores han propuesto la administración cíclica de macronutrientes para disminuir la prevalencia de colestasis. En la NP cíclica sobre la base de una perfusión de suero glucosado y electrolitos para 24 horas, se regula la administración de aminoácidos y/o lípidos en un periodo inferior a 24 horas. A. Salvador y cols.^[41], comparan la NP cíclica y continua, no observando reducción de los casos de colestasis tras el uso de NP cíclica.

Las actuales recomendaciones nutricionales con aportes calóricos precoces, así como la mayor supervivencia de los recién nacidos de extremado bajo peso (RNEBP) (< 1.000 g) se han acompañado de un incremento de la prevalencia de hiperglucemia. De forma general, podemos decir que el riesgo de hiperglucemia, definida como una glucosa en sangre > 150 mg/dl, es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacer y se incrementa con la gravedad de la enfermedad acompañante. Clásicamente se ha considerado que los efectos adversos que acompañan a la hiperglucemia incluyen hemorragia intraventricular grados 3 y 4, sepsis bacteriana tardía, sepsis fúngica, retinopatía de la prematuridad y enterocolitis necrosante; asociación, al parecer más intensa cuando la duración de la hiperglucemia es mayor. Sin embargo, a falta de estudios concluyentes, las evidencias actuales son insuficientes para poder establecer que la hiperglucemia *per se* o su tratamiento se relacionen con mayor morbilidad^[42].

El mecanismo de establecimiento de la hiperglucemia generalmente es multifactorial, aunque de forma general ocurre cuando los aportes de glucosa durante la NP superan la tasa de generación endógena de glucosa (4-7 mg/kg/min). A diferencia de lo que ocurre en el adulto, el RNMBP no suprime completamente la producción endógena de glucosa durante la infusión intravenosa (IV) de glucosa a una velocidad comparable a la tasa de producción endógena. Se ha

podido demostrar que a diferencia de lo que ocurre en el adulto, en el RNMBP que recibe NP, la gluconeogénesis no se ve activamente afectada por las concentraciones de glucosa o insulina^[43]. Además, el RNMBP puede tener una tolerancia reducida a la administración de glucosa IV debido a un déficit de tejido dependiente de insulina, en especial tejido adiposo, y una respuesta secretora de insulina limitada^[42]. En el momento actual existe unanimidad en que el aporte precoz de aminoácidos en NP mejora la tolerancia a la glucosa y disminuye la prevalencia de hiperglucemia^[44].

No se recomienda el uso rutinario de infusiones de insulina para prevenir la hiperglucemia en RNMBP^[45]. El tratamiento de la hiperglucemia ligada a NP ha recibido varios enfoques, el más simple pudiera consistir en disminuir los aportes de glucosa hasta una tasa de infusión de 8 mg/kg/min, que es habitualmente bien tolerada por la mayoría de los RNMBP; sin embargo, en recién nacidos con NP exclusiva, la reducción de la infusión de glucosa hasta esos niveles supone no poder aportar las 90-100 Kcal/kg/día requeridas para mantener patrones de crecimiento similares al crecimiento intrauterino. Snehag^[39], demostró que cuando en la NP los hidratos de carbono se reducían para mantener niveles de glucemia normales a expensas de un aporte calórico insuficiente, los requerimientos calóricos necesarios para mantener el crecimiento se obtendrían de otras vías metabólicas a expensas del glicerol o los aminoácidos. En los casos en los que el aporte exógeno de glucosa se reduce y el aporte calórico se mantiene a expensas de un rápido incremento de los aportes de proteínas y lípidos como puede ocurrir en gran parte de los RNMBP, se han descrito más efectos no deseados como son la intolerancia a lípidos con hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, trombopenia, alteraciones de la función pulmonar^[46].

La insulina actúa estimulando la captación, utilización y almacenamiento de glucosa; en particular estimula la captación y almacenamiento de glucosa en el hígado como glucógeno, facilitando la entrada de glucosa en el músculo y tejido adiposo. Sin embargo, existen importantes diferencias entre el metabolismo de un RNMBP y lo que acontece en el adulto tras administrar insulina. En relación al peso corporal el recién nacido prematuro tiene poco músculo y grasa, pero un cerebro proporcionalmente grande; por otro lado, la insulina facilita la entrada de glucosa en el músculo y tejido adiposo mediante el transportador GLUT 4, que no tiene un papel destacado

en el transporte de glucosa al cerebro. Dado que en el recién nacido prematuro el cerebro es el órgano que utiliza preferentemente más glucosa, se comprende que la insulina exógena deba tener un uso muy cuidadoso en el RNMBP y los niveles de glucemia deban monitorizarse cuidadosamente. En este sentido, algunos autores^[47], han documentado niveles de proinsulina elevados en el RNMBP, con niveles de insulina bajos, lo que hablaría de cierto grado de resistencia a la insulina. Revisiones sistemáticas^[42], de estudios observacionales concluyen que la administración de insulina puede ser segura en RNMBP con hiperglucemia, utilizándose habitualmente dosis que oscilan entre 0,02-0,1 UI/kg/h aunque su administración sistemática para prevenir la hiperglucemia en el RNMBP no se recomienda^[42].

REQUERIMIENTOS DE NITRÓGENO

La energía para el crecimiento fetal se obtiene principalmente del aporte materno de aminoácidos y glucosa, con menor contribución de los lípidos. En contraste, después del nacimiento, el aporte de calorías se obtiene fundamentalmente de la glucosa y los lípidos, con una relativa menor contribución de los aminoácidos. La insuficiente administración de aminoácidos en los primeros días de vida es un factor importante en el balance negativo de nitrógeno y el desarrollo de retraso del crecimiento extrauterino. Los requerimientos de proteínas para el crecimiento fetal oscilan entre 3,5-4 g/kg/día.

Como fuentes de nitrógeno en la nutrición del RNMBP se utilizaron en un principio los hidrolizados de caseína y fibrina, que además de aportar oligopéptidos no utilizables, aportaban aluminio en concentraciones poco recomendables. En la actualidad se utilizan mezclas de L-aminoácidos cristalinos. Se recomiendan aportes de aminoácidos de al menos 1,5-2 g/kg/día (desde el primer día), ya que previenen el catabolismo y balance nitrogenado negativo, inducen un balance nitrogenado positivo y acreción proteica y favorecen la ganancia de peso y del crecimiento^[48]. Un RNMBP que no recibe ningún aporte de aminoácidos, excreta por orina una cantidad de urea equivalente a 0,6-1,1 g/kg/día de proteína. Por otros estudios^[49], sabemos que se precisa un aporte proteico mínimo de 1,2 g/kg/día para prevenir el catabolismo y en consecuencia obtener un balance nitrogenado neutro. Para el cálculo del balance nitrogenado debemos saber que el aporte de 6,2 g de proteínas equivale al ingreso de 1 g de nitrógeno; para el cálculo de las pérdidas urinarias de nitrógeno

(en gramos) debemos multiplicar la urea urinaria excretada en 24 horas por 0,467.

Uno de los aspectos asociados con la elevada administración de proteínas en los primeros días de vida es el aumento de la urea plasmática, hiperamoniemia y la posibilidad de desarrollo de acidosis metabólica. Como ya se ha comentado, las formulaciones de aminoácidos utilizadas en la actualidad son soluciones de aminoácidos cristalinas, con menos efectos secundarios que los hidrolizados de caseína utilizados en otro tiempo. El catabolismo de los aminoácidos ocurre en su mayoría en el hígado, originándose la formación de glucosa, urea y CO_2 . El catabolismo de los aminoácidos en el intestino delgado interviene en la producción de amonio que es excretado por el riñón o pasa al ciclo de la urea para su detoxificación en el hígado. El aumento del aporte de aminoácidos puede en teoría originar un aumento de la producción de amonio, aunque sin alcanzar niveles patológicos^[46]. El estudio de Balakrishnan y cols.^[50], evalúa la relación del nitrógeno ureico y bicarbonato sérico con los aportes de aminoácidos en recién nacidos de < 1.000 g durante la primera semana de vida, los autores concluyen en la necesidad de evaluar de forma individualizada el estado de nutrición, función renal y estado clínico del paciente, sin que existan relaciones fijas entre la disminución del aporte proteico y la normalización de los valores de urea plasmática o bicarbonato.

Se consideran pérdidas inevitables de nitrógeno aquellas que se producen a través de piel (160 mg/kg/día), y a través de orina (133 mg/kg/día), serían las que se observan con una ingesta de 1 g/kg/día de proteínas (balance nitrogenado neutro).

La tolerancia de las proteínas puede medirse analizando el amonio en sangre. Se ha demostrado que los RNMBP toleran bien los aportes recomendados; si observamos los siguientes valores de amoniemia:

- 150-200 $\mu\text{mol/L}$ de amoniemia: disminuir el aporte.
- ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$ de amoniemia: suspender el aporte.

La uremia ha sido utilizada para medir la tolerancia a las proteínas, pero se eleva con frecuencia en los RNMBP en los primeros días si los aportes de líquidos son escasos, en presencia de un *ductus* arterioso con repercusión o con la utilización de furosemida. A partir del cierre del *ductus*, y situación de hidratación normal, la uremia debe mantenerse entre 19 y 38 mg/dl. Excepto en los primeros días de vida, valores inferiores de uremia con baja tasa de crecimiento

apoyan un aporte insuficiente de aminoácidos y valores superiores pueden indicar exceso de aportes de aminoácidos^[51].

Un estudio observacional prospectivo publicado por Dinerstein y cols.^[52], en una muestra de 115 RNMBP, observa que la restricción de crecimiento postnatal es menor cuando la NP se inicia en el primer día de vida con proteínas 1,5 g/kg/día y glucosa 5,6 mg/kg/minuto, con incrementos progresivos hasta 4 g/kg/día y 13 mg/kg/minuto, respectivamente. Los lípidos se iniciaban a las 24 horas de vida con 0,5 g/kg/día y se incrementan hasta 3,5 g/kg/día al final de la primera semana de vida. En este sentido, en el momento actual existen suficientes evidencias que demuestran que la administración precoz de aminoácidos (> 3 g/kg/día) en los primeros 5 días de vida se relacionan con mejores resultados en el neurodesarrollo y aposición de proteína corporal similar a la observada en el feto^[28,30]. Por su parte, los neonatos con NP con altos aportes de AA, aunque muestran mayores niveles en las cifras de urea plasmática, tienen en opinión de algunos autores^[53], mejor control glucémico que aquellos otros con NP con menores aportes proteicos. Las evidencias existentes en la actualidad, no son suficientemente sólidas como para recomendar aportes de AA en NP de 4 g/kg/día^[53-56].

Otro estudio publicado por Vlaardingerbroek y cols.^[57], relaciona la administración precoz de lípidos y altas concentraciones de AA durante los primeros 2 días de vida, con la síntesis endógena de albúmina. Los niveles de albúmina se han relacionado en el RNMBP con el estado nutricional y una menor mortalidad. Los autores comparan la administración precoz (siempre antes de 6 h de vida) de glucosa (> 4 mg/kg/min) y AA (2,4 g/kg/día) en un grupo control con 2 grupos experimentales en los que aportan AA a la misma dosis que el grupo control + lípidos (2 g/kg el primer día y 3 g/kg/día a partir del 2º día) en un grupo, y AA (3,6 g/kg/día desde el primer día y lípidos (2 g/kg/día el primer día y 3 g/kg/día desde el 2º día). Los autores concluyen que la síntesis endógena de albúmina es mayor en el grupo que recibe altas concentraciones de AA y lípidos desde el primer día de vida.

De entre las múltiples consecuencias del retraso del crecimiento extrauterino cabe resaltar, como ya se ha adelantado anteriormente, la alteración del neurodesarrollo como hallazgo común a gran parte de los estudios observacionales publicados^[58]. La incertidumbre generada por otros artículos en la misma línea ha planteado la necesidad de realizar un estudio experimental para valorar el impacto del aporte

proteico en la primera semana de vida sobre las comorbilidades y el desarrollo de recién nacidos de muy bajo peso (ProVIDE Study)^[59].

Uthaya^[56], en un estudio randomizado controlado doble ciego en < 31 SG compara la provisión de 3,6 g/kg/día de aminoácidos desde el nacimiento, con aporte inicial de 1,7 g/kg/día e incrementos progresivos, con dos subgrupos en cada rama comparando Intralipid y SMOFlipid. No encuentra diferencias en la masa no grasa a término o el contenido en lípidos intracelulares hepáticos, ni en ganancia de longitud, peso ni volumen cerebral, aunque detecta un menor crecimiento del perímetro cefálico en el primer grupo.

El aumento proteico es, en general, bien tolerado en los prematuros y no va asociado con elevación de los marcadores de sobrecarga de aminoácidos como acidosis, hiperamonemia, BUN o hiperaminoacidemia^[60]. Roelants^[61], en el seguimiento a los 2 años de los niños RNMBPN randomizados a 5 posibles nutriciones parenterales con 2,4 vs 3,6 g/kg/día de aminoácidos y lípidos derivados de soja o fórmulas mixtas, encuentra mejor crecimiento en el segundo grupo y no diferencias morbimortalidad o desarrollo neurológico; este estudio podría indicar que la administración de calorías y aminoácidos balanceados proporcionan ventajas.

COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES DE AMINOÁCIDOS EN NP

Las soluciones de AA parenterales deben contener una adecuada proporción de aminoácidos esenciales (valina, leucina, isoleucina, treonina, fenilalanina, metionina, lisina, histidina, triptófano) y no esenciales; con más baja concentración de los aminoácidos potencialmente tóxicos (tirosina, fenilalanina, metionina) y más elevada de otros como lisina y treonina, reguladores de la velocidad de síntesis proteica^[36]. Además, deben contener aminoácidos semiesenciales: tirosina, cisteína/cistina y taurina. Conviene recordar que los AA no esenciales pueden ser esenciales en determinadas circunstancias dependientes de la edad, estrés y enfermedad subyacente. La cisteína, tirosina y taurina son componentes semiesenciales en el RN a término (RNT) y NP total (NPT) lo que obliga a su inclusión en la NP.

Ornitina

Es un precursor de la glutamina, se presenta como ornitina alfa-cetoglutarato que contiene 2 moléculas de ornitina y una molécula de α -cetoglutarato. La administración de ornitina se relaciona con un



descenso del catabolismo proteico muscular, aumento de la síntesis proteica y facilitación de síntesis de hormonas anabolizantes.

Cisteína

Se considera un aminoácido semiesencial durante el periodo neonatal. Habitualmente sintetizada desde la metionina (S donante) y la serina (C donante). La cisteína es uno de los tres péptidos que constituyen el glutatión (ácido glutámico/cisteína/glicina), molécula importante en el sistema antioxidante manteniendo el potencial redox y en la homeostasis del calcio. Se estima que la suplementación con 72 mg/kg/día origina niveles normales de aminoácidos en plasma. La suplementación con cisteína repercute en los niveles plasmáticos de taurina^[34].

Taurina

Aunque es un compuesto nitrogenado, la taurina no es un aminoácido ya que carece del radical carboxilo que caracteriza a estos compuestos. La taurina se sintetiza desde la cisteína y metionina. La deficiencia de taurina puede aumentar los ácidos biliares glucoconjugados y producir colestasis. Aunque la causa de colestasis es multifactorial, la suplementación con taurina parece prevenir la presentación de colestasis. Además, la deficiencia de taurina puede originar alteración retiniana. Se ha podido observar que los niños sometidos a NP de larga evolución suplementada con cisteína y exenta de taurina, desarrollaban niveles plasmáticos bajos de taurina. La suplementación con 3 mg/g de AA normaliza los niveles plasmáticos de taurina en los recién nacidos a término, aunque en los RNMBP esta suplementación es insuficiente, observándose niveles plasmáticos normalizados tras suplementar con 50 a 100 mg/g de AA^[34]. Las recomendaciones actuales van en la línea de suplementar como mínimo con 2,8 mg/g AA, concentraciones similares a las observadas en leche materna.

Glutamina

Los trabajos de Novak y cols.^[62], en pacientes críticos muestran que la suplementación con glutamina puede reducir tanto la sepsis como la mortalidad. La glutamina previene el deterioro de la permeabilidad del intestino, contribuyendo a conservar la estructura mucosa del intestino. La glutamina es un componente importante

en la gluconeogénesis y de la síntesis de ARN y ADN. Estimula la maduración inmunitaria, favoreciendo el aumento del número total de linfocitos, linfocitos T, el total de CD₄ y el total de CD₈. No se admite en el momento actual que la suplementación con glutamina en la NP deba ser generalizada. Estudios de revisión sistemática realizada con posterioridad no han demostrado que la suplementación con glutamina durante 4 días modifique el balance de leucina y tras 10 días de suplementación se han observado escasos efectos sobre el balance nitrogenado y tampoco se afectó la mortalidad. Algunos autores^[63], observan que la suplementación con glutamina en NP disminuye el tiempo en alcanzar nutrición enteral completa y mejora la tolerancia hepática a la NP, efecto que se ha propuesto a través de una disminución de la apoptosis hepatocelular y reducción del daño hepático oxidativo. A pesar de todos estos trabajos hasta el momento las evidencias existentes son insuficientes para recomendar de forma generalizada la suplementación de la NP con glutamina^[34,64].

Tirosina

La tirosina se considera un AA semiesencial en el periodo neonatal. Son muchos los estudios que muestran bajos niveles de tirosina en recién nacidos prematuros no suplementados, al parecer el proceso de hidroxilación de fenilalanina para producir tirosina está limitado en RNMBP. Durante el periodo neonatal, debido a la inmadurez del sistema enzimático encargado del catabolismo de la tirosina y del conocido daño neurológico originado por situaciones de hipertirosinemia en el cerebro inmaduro, se recomiendan suplementaciones con tirosina que no superen los 18 mg/kg/día, inferiores a las recomendadas en recién nacidos a término (94 mg/kg/día)^[34].

Algunos autores han llamado la atención sobre la posibilidad de desarrollar falsos positivos en la prueba de cribado-neonatal para aminoacidopatías en pacientes que reciben NP, en estos casos se recomienda sustituir la NP durante las 3 horas previas al test de cribado, sustituyéndola por la perfusión de glucosa^[65].

REQUERIMIENTOS DE LÍPIDOS

Los lípidos proveen de energía y ácidos grasos esenciales, precisos para el crecimiento y neurodesarrollo. Los lípidos poseen una alta densidad energética importante para reducir el déficit energético precoz, aumentar la acreción proteica, el crecimiento y neuro-

desarrollo, y son del conjunto de macronutrientes los que menos contribuyen al incremento de la osmolaridad de la solución de NP. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga tienen un papel estructural en el desarrollo de membranas biológicas, retina y cerebro. El recién nacido prematuro, debido a su rápido crecimiento y bajas reservas en ácidos grasos, es especialmente vulnerable a la deficiencia de ácidos grasos esenciales, de forma que la omisión de un aporte de lípidos en NP puede manifestarse a los pocos días como una deficiencia de ácidos grasos esenciales. La utilización metabólica de los lípidos intravenosos varía con la edad gestacional, edad postnatal, gravedad de la enfermedad y otros factores. En recién nacidos a término la oxidación de las grasas alcanza el máximo con aportes de 4 g/kg/día, en tanto en recién nacidos prematuros este límite se alcanza con 3 g/kg/día. En recién nacidos prematuros puede ser deseable rebasar el límite máximo de oxidación de grasas para fomentar el depósito de grasas. A modo de recomendaciones generales, para evitar situaciones de deficiencia de ácidos grasos esenciales, se recomienda aportar 0,25 g/kg/día de ácido linoleico en recién nacidos prematuros y 0,1 g/kg/día en recién nacidos a término. El aporte de lípidos en NP debería limitarse a un máximo de 3 g/kg/día^[34].

El aclaramiento de las emulsiones de lípidos de la sangre depende de la actividad de la lipoproteína lipasa disminuida en los recién nacidos de muy bajo peso, por lo que la administración de lípidos parenterales no debe superar la capacidad de aclaramiento plasmático. Se ha estimado que la prevalencia de hipertrigliceridemia en este grupo de recién nacidos es próxima al 25%^[66]. Se considera que se debe reducir el aporte de lípidos si la cifra de triglicéridos en sangre supera los 250 mg/dl^[34].

La infusión de lípidos puede activar el sistema monocito-macrófago e inducir hemofagocitosis y trombopenia al disminuir la vida media plaquetaria. En estas situaciones se deben monitorizar los niveles de triglicéridos y considerar disminuir el aporte de lípidos si los triglicéridos plasmáticos están elevados.

Dosis inicial:

- < 1.000 g — 0,5 g/kg/día.
- > 1.000 g — 1-2 g/kg/día.

Máximos aportes:

- 3 g/kg/día*

Cada vez más se recomienda empezar en > 1.000 g a 2 g/kg/día en las primeras 48 horas de vida^[57,67]. En determinadas circunstancias, hay que tener precaución y reducir el aporte de lípidos garantizando la administración de ácidos grasos esenciales ($0,5-1$ g/kg/día):

- Infecciones graves.
- Hiperbilirrubinemia neonatal.
- Trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$.
- Insuficiencia hepática.
- Enfermedades pulmonares.

¿CUÁNDO DEBE INICIARSE LA ADMINISTRACIÓN DE LÍPIDOS?

A pesar de los beneficios teóricos, los beneficios clínicos de la introducción nutricional precoz de los lípidos no están del todo claros. El suministro de lípidos parenterales a los recién nacidos prematuros enfermos al inicio de la vida postnatal puede tener riesgos. Algunos estudios, han revelado que las infusiones de lípidos aumentan el estrés debido a radicales libres^[68]. Los ácidos grasos libres liberados tras la lipólisis de los lípidos parenterales pueden desplazar a la bilirrubina de los sitios de unión con la albúmina, lo que provoca mayores niveles de bilirrubina libre y un mayor riesgo de kernicterus.

Dos revisiones sistemáticas^[67,69], no observan beneficios netos en la introducción muy precoz de los lípidos en NP de RNMBP, en términos de morbilidad, mortalidad o crecimiento. En general se aconsejan iniciar en las primeras 48 horas.

En un estudio de cohortes Fischer y cols.^[31], observan que la introducción precoz de los lípidos y el aumento acumulado durante la primera semana de vida, se asocia con una ganancia significativa de peso desde el primer día de vida que persiste hasta la semana 36 de edad gestacional corregida. Así mismo, en este mismo estudio el retraso en la introducción de los lípidos se asocia con un retraso en la velocidad de crecimiento que se manifiesta incluso en la semana 36 de edad gestacional. Dichos hallazgos parecen ser independientes de las ingestas de aminoácidos y glucosa.

TIPOS DE SOLUCIONES LIPÍDICAS EN NP

Las emulsiones de lípidos habitualmente utilizadas contienen aceite de soja, con fosfolípidos de yema de huevo como emulsionante y glicerol para hacer la solución isotónica (Tabla 5). Son las infusiones que se han considerado de primera generación. Con posterioridad

TABLA 5. Características de las emulsiones de lípidos comerciales disponibles^[70].

	Intralipid 20%® (1960)	Clinoleic 20%® (1990)	Lipofundin 20%® (1980)	SMOFlipid 20%® (2000)	Omegaven 10%® (1990)
Aceite de soja	100%	20%	50%	30%	0%
MCT	0%	0%	50%	30%	0%
Aceite oliva	0%	80%	0%	25%	0%
Aceite pescado	0%	0%	0%	15%	100%

se desarrollaron emulsiones de segunda generación que combinan aceite de soja (50%) y triglicéridos de cadena media (MCT) (50%), se consigue de esta forma aumentar la solubilidad de la emulsión gracias a su contenido en MCT y disminuir la peroxidación y la generación de radicales libres, aunque también disminuye en un 50% su contenido en ácidos grasos poliinsaturados omega 6. Las infusiones lipídicas de tercera generación incluyen una combinación de aceite de oliva purificado y aceite de soja en una proporción 4:1, se consigue de esta forma mejorar el perfil de ácidos grasos y contenido en vitamina E, aproximándolo al que observamos en leche materna. La peroxidación lipídica y la generación de radicales libres es también menor con esta emulsión. Las últimas infusiones lipídicas para uso en NP autorizadas, incluyen una combinación de MCT (30%), aceite de soja (30%), aceite de oliva (25%) y aceite de pescado (15%), se consigue de esta forma un ratio óptimo de omega 6:omega 3 de 10:1, contienen ácido docohexanoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA) con demostrado efecto favorecedor del desarrollo cerebral y retiniano.

Un estudio experimental aleatorizado^[71], observa menor prevalencia de retinopatía en los RNMBP que reciben suspensiones lipídicas con ácidos grasos poliinsaturados con omega-3, así como menos casos de colestasis. En otro estudio^[72], se observa como la NP con soluciones lipídicas de MCT y omega-3 se asocia a menos casos de displasia broncopulmonar.

Estudios de seguimiento a 3 años han mostrado efecto beneficioso de las emulsiones lipídicas suplementadas con DHA sobre el desarrollo emocional y del lenguaje^[73]. Con el uso de estas emulsiones se ha comunicado menor incidencia de sepsis^[11,48] y una reducción de la frecuencia de colestasis entre los RNMBP del 24%^[74]. El Comité de Nutrición de la *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) refleja que no hay evidencia de una diferencia en las tasas de colestasis o niveles de bilirrubina en el uso de las diferentes emulsiones lipídicas a corto plazo en neonatos. El uso de componentes conteniendo aceite de pescado puede contribuir a una disminución de los niveles de bilirrubina total en niños con fallo intestinal y NP prolongada^[70].

CARNITINA

La carnitina favorece el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para sufrir β -oxidación. La carnitina se sintetiza en hígado y riñón a partir de metionina y lisina. Aunque la carnitina está presente en la leche humana, las soluciones de NP no contienen carnitina. Los depósitos de carnitina se relacionan con la edad gestacional, de forma que los depósitos en recién nacidos prematuros son hasta 10 veces más bajos que los observados en un adulto. Los depósitos se relacionan igualmente con la duración de la NP. Un meta-análisis aborda el problema de la suplementación con carnitina en recién nacidos de muy bajo peso con NP, no se observaron beneficios tras la suplementación con carnitina, ni en la tolerancia de lípidos, la cetogénesis o la ganancia de peso. La suplementación con carnitina puede considerarse en aquellos recién nacidos prematuros que reciben NP durante más de 4 semanas^[34].

El objetivo de la administración de carnitina es mejorar la capacidad de oxidación de los ácidos grasos. Las recomendaciones actuales admitidas en algunos protocolos, incluyen^[75,76]:

- RN < 1.000 g con NP > 7 días (> 50% de los aportes): 20 mg/kg/día.
- RN con NP exclusiva > 7 días e hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl): 10 mg/kg/día.

REQUERIMIENTOS DE AGUA Y ELECTROLITOS

Los requerimientos de agua para la NP se calculan en función de la edad, tamaño corporal, estado de hidratación, factores ambientales

y enfermedad subyacente. En el recién nacido a término y especialmente en el prematuro, los aportes hídricos deben ser muy cuidadosos y ajustados a su fase de adaptación postnatal. Los objetivos del apoyo hidroelectrolítico durante los primeros días de vida postnatal son la conservación del estado de líquidos, manteniendo la volemia, una osmolaridad plasmática entre 300-310 mOsm/L y una diuresis que oscile entre 0,5-1 ml/kg/h. Se debe permitir una contracción inicial del líquido extracelular (LEC) que permita una pérdida fisiológica de peso en los primeros 5-6 días. Los neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer con peso entre 1.000-1.500 g requieren 70 ml/kg/día, los de menor peso (750-1.000 g) tienen necesidades de líquidos mayores durante el primer día de vida (80 ml/kg/día). Una revisión de la librería Cochrane^[77], sugiere que la restricción de líquidos durante el primer día de vida mejora los resultados de morbilidad y mortalidad. Todo ello, debe permitir una pérdida de peso fisiológica del 5-15% en neonatos pretérmino durante la primera semana de vida (2-3%/día).

Se deben contemplar tres momentos especiales^[78].

- Fase de transición, inmediata al nacimiento (primeros 3-6 días), caracterizada por oliguria seguida de poliuria, horas o días después, que finaliza cuando se ocurre la máxima pérdida de peso. En el recién nacido prematuro el aporte de líquidos guarda relación inversa con el peso al nacer debido a las pérdidas insensibles transcutáneas muy elevadas.
- Fase intermedia, de duración 5-15 días, en la que disminuyen las pérdidas cutáneas, la diuresis se incrementa a 1-2 ml/kg/hora y disminuye la excreción de sodio.
- Fase de crecimiento estable que se caracteriza por un balance positivo de agua y sodio paralelo al incremento ponderal.

Debe vigilarse el peso, el estado de hidratación y las constantes hemodinámicas (frecuencia cardíaca, tensión arterial), la diuresis, la densidad urinaria y el balance hidroelectrolítico. Diversas condiciones pueden modificar estos cálculos:

- El exceso de líquidos en el RNMBP puede asociarse a persistencia del ductus arterioso, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular.
- Las necesidades se pueden incrementar en situaciones de: fiebre, fototerapia, diarrea, vómitos, aspiración gástrica, glucosuria, poliuria, deshidratación, hiperventilación y estados hipercatabólicos.

- Puede ser necesaria la restricción hídrica en: insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal oligo-anúrica, enfermedad respiratoria y situaciones que cursan con edema.

Se ha demostrado que la restricción de sodio afecta el crecimiento longitudinal y el aumento de peso en recién nacidos prematuros sanos. La producción de agua endógena, derivada del metabolismo de los diferentes principios inmediatos, es de 0,6 ml por cada gramo de hidratos de carbono, 1 ml por cada gramo de grasa y 0,4 ml por cada gramo de proteína oxidada. A efectos prácticos podríamos considerar que la producción endógena de agua se equilibra con las pérdidas fecales.

Gran parte de las alteraciones metabólicas observadas en el recién nacido se deben a la inmadurez renal que se traducen en una menor superficie de filtración glomerular e inmadurez de la nefrona distal con un asa de Henle más corta; ello origina incapacidad para concentrar la orina por encima de los 550 mOsm/L en el recién nacido prematuro y por encima de 700 mOsm/L en el recién nacido a término.

Las recomendaciones adoptadas por el Grupo de Nutrición y Metabolismo de la SENEo^[79], en consonancia con las recomendaciones de la ESPGHAN^[34] se recogen en la Tabla 6.

Recientemente se ha sugerido que, en el recién nacido de muy bajo peso el suministro de 2 g aminoácidos desde el primer día a más de 3,5 g/kg/día al final de la primera semana de vida, podría mejorar alteraciones electrolíticas como hipernatremia e hiperpotasemia no oligúrica. En contraste otras alteraciones metabólicas como la hipofosfatemia, hipercalcemia o hipopotasemia, descritas en el síndrome de realimentación, se han descrito tras la administración parenteral precoz de proteínas a las concentraciones recomendadas^[23]. Brener Dik, PH y cols.^[80], comunican una prevalencia de hipofosfatemia en la primera semana de vida del 91% cuando se aportan precozmente concentraciones de aminoácidos, siendo grave en el 34% de los casos. Desde hace más de 40 años, se sabe que la sepsis durante la hiperalimentación es más frecuente y puede ser el resultado de disfunción adquirida en la quimiotaxis y fagocitosis en los leucocitos. Ambas anomalías están relacionadas con hipofosfatemia y concomitante depleción del ATP leucocitario^[81]. Otros efectos adversos comunicados con más frecuencia en RNMBP que desarrollan hipofosfatemia grave incluyen bradicardia, distrés respiratorio e ictericia hemolítica^[82].

Un estudio de cohortes prospectivo realizado por Senterre y cols.^[83], sugiere que el uso de soluciones de NP estándar con conte-

TABLA 6. Aportes de líquidos en NP^[34,77].

Agua (ml/kg/día)			
	Fase de transición (1-5 días)	Fase intermedia (5-15 días)	Fase estable (> 15 días)
RNT	60-120	140	140-170
RNPT > 1.500 g	70-120	140-160	140-160
RNPT 1.000-1.500 g	70-120	140-180	140-180
RNPT 750-1.000 g	80-120	140-180	140-180
Electrolitos (mEq/kg/día)			
	Fase de transición (1-5 días)	Fase intermedia (5-15 días)	Fase estable (> 15 días)
Na ⁺	0-3 (5)*	2-3 (5)*	3-5 (7)
K ⁺	0-2**	1-2	2-5
Cl ⁻	0-5	2-3	3-5
*El ajuste cuidadoso de la administración de agua y electrolitos es necesario en los RNMBP al inicio de la diuresis y en pacientes poliúricos.			
**La suplementación con K ⁺ normalmente debe comenzar después del inicio de la diuresis.			

nido electrolítico bien balanceado y desde el primer día de vida puede ser de utilidad para evitar las alteraciones metabólicas descritas en el síndrome de realimentación. Estos autores recogen la conveniencia de aportar un contenido de sodio y potasio equivalente a los 0,8-1 mEq/kg/día con incrementos progresivos hasta el tercer día que den cobertura a las necesidades basales. Se hace necesario revisar las guías de práctica clínica para adecuar el contenido electrolítico a los nuevos aportes de proteínas recomendados; en concreto se recomiendan mayores aportes de fósforo en los primeros días de vida, con una ratio de calcio/fósforo < 1.

Además de los electrolitos sodio, cloro y potasio (ya comentados anteriormente), entre los minerales esenciales se incluyen: calcio, fósforo, magnesio. Las cantidades aportadas en las soluciones de NP se detallan en la Tabla 7.

TABLA 7. Aportes minerales en NP^[34].

	RNPT	RNT	< 1 año
Calcio (mg/kg/día)	40-90	40-60	20-25
Fósforo (mg/kg/día)	40-70	30-45	10-30
Magnesio (mg/kg/día)	3-7	3-6	3-6

En relación a los electrolitos, en la Tabla 6 se resumen las necesidades para cada edad. Los aportes a los recién nacidos y especialmente en los recién nacidos prematuros se harán adecuándose a sus cambios biológicos de adaptación postnatal. Es imprescindible tener en cuenta el ingreso de electrolitos por fármacos y por otras perfusiones; por ello se requiere la monitorización frecuente del balance hídrico^[84].

El cloro es el anión más abundante en el fluido extracelular, está involucrado en el equilibrio osmolar, hidratación y electroneutralidad. El balance de electrolitos, resultado de los aportes de cloro, sodio y potasio, puede diferir entre recién nacidos en NP o enteral. Altos aportes de cloro e hipercloremia se han asociado con acidosis metabólica y la acidosis en sí misma tiene efectos negativos en el desarrollo neurológico del recién nacido^[85]. En caso de acidosis metabólica, se debe disminuir el aporte de cloro. Los aniones no prescritos en forma de cloro se administrarán en forma de acetato, de esta forma se consigue no solamente disminuir el aporte de cloro, sino también fomentar el metabolismo de acetato a bicarbonato. En caso de tratamiento con furosemida o hiperaldosteronismo^[86], aumentan tanto las necesidades de potasio como de cloro (de 3 a 6 mEq/kg/día). Las pérdidas urinarias de bicarbonato pueden ser bajas en el RNMBP y no contribuyen de forma significativa a la acidosis metabólica que puede observarse en los primeros días de vida, representando solo el 13% de las pérdidas de bicarbonato^[87]. La acidosis metabólica por altos aportes de cloro atención se ha clarificado tras la publicación del modelo de Stewart en la fisiología del equilibrio ácido-base^[88].

CALCIO, FÓSFORO, MAGNESIO

- **Magnesio (Mg).** La homeostasis del calcio es controlada en parte por el magnesio. Tiene un papel importante en el mantenimiento del potencial eléctrico de nervios y membranas celulares. Es

conveniente descartar hipermagnesemia antes de iniciar su administración, especialmente en los prematuros cuyas madres hayan recibido sulfato de magnesio durante el parto.

- **Calcio (Ca⁺⁺).** La relación molar de Ca:P en el organismo es de 1,3. El calcio sérico existe en tres fracciones: calcio ionizado (50%), calcio unido a proteínas (40%) y una pequeña proporción unido a citrato e iones fosfato. Aunque puede variar en los diferentes ritmos de crecimiento, las necesidades de calcio diario pueden ser de hasta 400 mg al día. En NP su administración es limitada debido a su solubilidad.
- **Fósforo (P).** Es el principal componente mineral intracelular. En el riñón se reabsorbe el 85-90% del fósforo filtrado. La deficiencia de fosfato se asocia a hipercalcemia e hipercalciuria. La hipofosfatemia puede precipitarse en el síndrome de realimentación, observado en RNMBP en NP con contenido proteico alto.

En recién nacidos prematuros la retención de calcio y fósforo es proporcional al crecimiento. El aporte mineral de 75 a 90 mg/kg/día de calcio evita el riesgo de fracturas y síntomas clínicos de osteopenia. Son recomendados aportes de 60 a 75 mg/kg/día de fósforo (preparaciones de fosfato orgánico) y de 7,5-10,5 mg/kg/día de magnesio.

Las recomendaciones actuales de calcio y fósforo para garantizar el crecimiento son de 1,3-3 mMol/kg/día de calcio y 1-2,3 mMol/kg/día de fósforo con un cociente de Ca:P de 1,3-1,7^[34]. En los primeros días de vida con el uso de NP del día 0 con niveles de proteínas de 2 g/kg/día puede considerarse aportar un ratio Ca:P próximo a 1 a fin de evitar las situaciones de hipofosfatemia frecuentemente descritas^[83].

El uso prolongado de NP, de leche materna sin suplementar o de fórmulas estándar, están asociadas a una disminución de niveles séricos y urinarios de fósforo, hipercalciuria, elevación de la fosfatasa alcalina y disminución de 1,25 dihidroxivitamina D₃, así como desmineralización ósea, comparado con la mineralización que tiene lugar intraútero, en el tercer trimestre de la gestación

Las cantidades aportadas de calcio, fósforo y magnesio en las soluciones de NP se detallan en la Tabla 7.

OLIGOELEMENTOS

Existen soluciones de oligoelementos intravenosos (IV) específicos para pediatría. En pacientes con NP a largo plazo es importante que no haya exceso de manganeso.

TABLA 8. Aportes de oligoelementos en nutrición parenteral^[34,78].

Elemento	RNPT µg/kg/día	RNT-1 año µg/kg/día	Resto edades µg/kg/día
Fe	100	100	1 mg/día
Zn	400	250 < 3 meses 100 > 3 meses	50 (máx. 5.000 µg/día)
Cu	20	20	20 (máx. 300 µg/día)
Se	2	2	2 (máx. 30 µg/día)
Cr	0,2	0,2	0,2 (máx. 5 µg/día)
Mn	1	1	1 (máx. 50 µg/día)
Mo	0,25	0,25	0,25 (máx. 5 µg/día)
I	1	1	1 (máx. 50 µg/día)

Suelen administrarse de forma conjunta, aunque es posible proporcionar algún elemento aislado como el zinc. Es controvertida la adición de hierro a las fórmulas de NP y, aunque se ha administrado el hierro dextrano muy diluido sin complicaciones, se piensa que puede aumentar el riesgo de infección. Además, tanto el hierro como el cobre favorecen la peroxidación.

- Solución de multioligoelementos®. Composición por ml: Zn 200 µg, Cu 20 µg, Cr 0,2 µg, Mn 10 µg, Se 3 µg. No contiene hierro ni yodo.
- Oligo-Zinc®. Zinc: 1.000 µg/ml.

En general, se recomienda administrar 0,1 ml/kg de la solución de oligoelementos. Algunos pacientes pueden precisar más aporte de zinc pues los prematuros tienen unas necesidades de zinc de 400 µg/kg/día y a esta dosis la mayoría de las soluciones comerciales de oligoelementos aportan 100 µg/kg.

VITAMINAS

Un aporte suficiente de vitaminas es esencial para garantizar el crecimiento y el desarrollo. El RNMBP tiene una concentración de vitaminas en depósito disminuida en los tejidos. Se hace preciso el suplemento vitamínico desde los primeros días de vida.

TABLA 9. Aportes de vitaminas en la NP^[34,78].

Vitamina A	700-1.500 U/kg/día. 1 µg de vitamina A = 3,3 UI.
Vitamina E	3,5 - 10 mg/kg/día
Vitamina K	8-10 µg/kg/día
Vitamina D	40-160 UI/kg/día

Vitaminas liposolubles

De todas las vitaminas, la vitamina A es la más vulnerable a su degradación tras exposición a la luz, seguida de la vitamina E. La vitamina A juega un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de los epitelios y adecuada función inmune. Se desconoce cuál es la concentración plasmática adecuada de vitamina A en RNMBP. Para algunos autores niveles por debajo de 200 µg/L en RNMBP indican deficiencia de vitamina A. Se ha recomendado la suplementación de la NP con 1.000 UI/día de vitamina A durante 28 días y la suplementación de la nutrición enteral con 1.500 UI/día^[34]. Existe un nivel de evidencia 1 sobre la utilidad de la vitamina A en la prevención de la morbilidad y mortalidad en RNMBP. La mayoría de los ensayos hacen referencia al uso de 5.000 UI de vitamina A por vía IM, tres veces en semana durante los primeros 28 días de vida^[89].

La vitamina E protege los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares de la lesión oxidativa por radicales libres. Los niveles de vitamina E son bajos en RNMBP, por lo que la suplementación con 2,8-3,5 UI/kg son probablemente recomendables. La suplementación con vitamina E en RNMBP hasta conseguir niveles plasmáticos por encima de 3,5 mg/dl disminuye el riesgo de hemorragia intracraneal, aunque aumente el riesgo de sepsis^[90]. La evidencia actual no contempla la necesidad de suplementar la NP con vitamina E a altas dosis, que se corresponderían con niveles plasmáticos por encima de 3,5 mg/dl. Se recomienda un cociente entre vitamina E y lípidos totales en suero < 0,8.

La vitamina D mantiene la homeostasis del calcio y fósforo junto con la PTH. Los requerimientos parenterales de vitamina D pueden ser menores que los enterales. Se ha sugerido que 30 UI/kg/día pueden ser suficientes.

TABLA 10. Recomendaciones de suplemento parenteral de vitaminas hidrosolubles en recién nacidos^[89].

Ácido ascórbico (C)	15-25 mg/kg/día
Tiamina (B ₁)	200-350 µg/kg/día
Riboflavina (B ₂)	50-200 µg /kg/día
Piridoxina (B ₆)	150-200 µg /kg/día
Niacina	4-6,8 mg/kg/día
Ácido pantoténico	1-2 mg/kg/día
Biotina	5-8 µg /kg/día
Ácido fólico	56 µg /kg/día
Cianocobalamina (B ₁₂)	0,3 µg /kg/día

El papel fisiológico más importante de la vitamina K es intervenir en la carboxilación de los factores de coagulación (II, VII, IX y X). La proteína C y proteína S son también vitamina K dependientes. Los requerimientos diarios en recién nacidos prematuros pueden ser 100 µg/kg/día. La profilaxis con 1 mg de vitamina K, seguido con aportes de 60 µg/día en menores de 1.000 g y 130 µg/día en los mayores de 1.000 g pueden ser suficientes para mantener niveles plasmáticos suficientes de vitaminas.

Vitaminas hidrosolubles

Las recomendaciones diarias en recién nacidos de vitaminas hidrosolubles quedan consignadas en la Tabla 10.

La vitamina C es un cofactor en los procesos de hidroxilación y muchos procesos biosintéticos, su forma activa es el ácido ascórbico. Es especialmente importante en recién nacidos prematuros, al intervenir en el catabolismo de la tirosina, su deficiencia puede originar situaciones transitorias de hipertirosinemia. Tiene un rápido aclaramiento renal, por lo que las situaciones de toxicidad son infrecuentes, aun así, a altas dosis puede originar uricosuria, hipoglucemia, hiperoxaluria. En NP se recomiendan dosis de 15-25 mg/kg/día.

La tiamina (B₁) se relaciona con el metabolismo de los carbohidratos y la síntesis de lípidos. Los requerimientos se asocian con la ingesta de hidratos de carbono. La tiamina se excreta por vía renal,

su toxicidad raramente se produce. Su deficiencia origina el beriberi con síntomas neurológicos y cardiovasculares. En NP se recomienda una administración diaria de 200-350 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

La riboflavina (B_2) forma flavin-adenina-dinucleótidos que participan en el metabolismo energético. Sus requerimientos se asocian con la ingesta de proteínas. Las manifestaciones clínicas de su deficiencia incluyen hiperemia de mucosas, estomatitis, dermatitis y anemia. La riboflavina es muy fotosensible y rápidamente degradada tras su exposición a la luz. Las recomendaciones en NP para prematuros son de 150-200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

La piridoxina (B_6), piridoxal y pridoxamina son las tres piridinas naturales que fosforiladas intervienen en el metabolismo de los aminoácidos, prostaglandinas y carbohidratos. Su deficiencia origina síntomas neurológicos y anemia hipocrómica. La dosis óptima no ha sido definida, las recomendaciones actuales en NP son de 150-200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

La niacina es esencial en la síntesis de nicotinamida-adenin-dinucleotido y nicotinamida-adenin-dinucleotido fosfato, esenciales en el metabolismo energético. Su deficiencia origina la pelagra, caracterizada por síntomas cutáneos, gastrointestinales y neurológicos. Las recomendaciones actuales en NP son de 4-6,8 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$.

El ácido pantoténico es un precursor de la coenzima A que interviene en el metabolismo energético. La dosificación actual recomendada en NP es de 1-2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$.

La carencia de biotina en NP en tratamiento con antibioterapia de amplio espectro resulta en un síndrome clínico caracterizado por letargia, hipotonía irritable, alopecia y dermatitis. La dosis actual recomendada en NP es de 5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

El ácido fólico es preciso para la biosíntesis de las purinas y pirimidinas, las recomendaciones vigentes en la actualidad sobre dosificación diaria figuran en la Tabla 10.

Soluciones de multivitaminas empleadas en prematuros en parenteral:

- Infuvite Pediátrico®. RNPT < 1 kg peso: 1,5 ml; 1-3 kg peso: 3 ml, aporta todas las vitaminas necesarias.
- Soluvit® y Vitalipid®. 1,5 y 4 $\text{ml}/\text{kg}/\text{día}$ de cada uno de los preparados, aportan todas las vitaminas hidrosolubles y liposolubles respectivamente.
- Cernevit®. 1,3 $\text{ml}/\text{kg}/\text{día}$; suplementar la vitamina K.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, la placenta es la vía de nutrición del feto hasta el momento del parto, que cuando se produce antes de la 30 semana de gestación, interrumpe la nutrición en un momento en el que se está produciendo un crecimiento corporal y cerebral acelerado. Es por ello, que uno de los pilares sobre los que se desarrolla esta revisión es la vulnerabilidad del recién nacido prematuro a los déficits nutricionales y la necesidad de restablecer de forma precoz los aportes nutricionales mediante nutrición enteral o parenteral. En los recién nacidos de peso extremo la nutrición enteral se va a instaurar lentamente, por lo que durante este periodo parte de los requerimientos calóricos se van a suministrar mediante NP. Tradicionalmente los componentes de la nutrición parenteral de un RNMBP se han prescrito individualmente, siguiendo las diferentes guías y recomendaciones al respecto^[34]. Algunos estudios^[91,92], han demostrado que la mayoría de los RNMBP sufren pequeñas modificaciones en los aportes nutricionales en el transcurso de los primeros días de vida, la mayoría de ellas podrían ser manejadas con una formulación de NP estandarizada. La mayoría de los estudios comparativos entre NP estandarizada o individualizada en RNMBP, ofrecen resultados dispares en sus conclusiones^[96], la mayoría de los estudios coinciden en señalar mejor ratio calcio:fósforo y posibilitar el inicio de la NP a las pocas horas de vida del recién nacido^[93].

El balance de líquidos y electrolitos es afectado en el RNMBP después del parto por diversos sistemas extrarrenales, enfermedad o medicaciones. Aunque es cierto que el contenido fijo en electrolitos de la NP estandarizada, puede no ser bien tolerado en el recién nacido prematuro enfermo, en la mayoría de los casos la composición hidroelectrolítica de la NP estandarizada puede ser bien tolerada en el recién nacido estable^[93]. Debe tenerse en cuenta que, aunque una de las ventajas de la NP individualizada es realizar cambios en la

composición electrolítica en función de los resultados analíticos, las modificaciones en la composición de la NP tienen hasta 24 horas de intervalo entre la recepción de la analítica en sangre y la administración de la nueva NP con las modificaciones implementadas^[93]. En este sentido no faltan estudios que demuestran que la administración de NP individualizada está asociada con más errores médicos y desviaciones del protocolo, qué duda cabe que la NP individualizada depende del grado de formación en nutrición y actitudes del personal médico encargado de prescribir la nutrición.

En un estudio cuasiexperimental, T. Smolkin y cols.^[94] comparan los resultados clínicos tras utilizar NP individualizada o estandarizada en RNMBP. Los autores no observan complicaciones clínicas ni de laboratorio y concluyen que la NP estandarizada es adecuada para la nutrición de la mayoría de los RNMBP. Estudios recientes^[95], muestran que debe haber una relación entre ingesta calórica y proteica y eso sitúa en buena posición a la NP estándar.

TABLA 11. Evidencias y recomendaciones en NP de RNMBP.

	Evidencia/Recomendación	Nivel/ Grado
E	La introducción muy precoz de la NP en el RNMBP evita el catabolismo celular y promueve el crecimiento extrauterino.	2++ [3,12]
E	La nutrición precoz en el RNMBP tiene un impacto significativo sobre el neurodesarrollo futuro.	2++ [28]
E	En recién nacidos prematuros la distribución de energía habitualmente recomendada es de 45-55% para los carbohidratos, 35-40% para los lípidos y 10-15% para las proteínas	2+ [36,37]
E	La administración de insulina puede ser segura en RNMBP con hiperglucemia, aunque su administración sistemática para prevenir la hiperglucemia en el RNMBP no se recomienda.	1+ [42]
E	Aportes de aminoácidos de 1,5-2 g/kg/día en las primeras horas de vida previenen el catabolismo y balance nitrogenado negativo, inducen un balance nitrogenado positivo y acreción proteica.	1+ [48,96]

TABLA 11. (Cont.) Evidencias y recomendaciones en NP de RNMBP.

	Evidencia/Recomendación	Nivel/ Grado
E	Aportes de aminoácidos altos desde el primer día de vida en la nutrición parenteral del RNMBP se asocian con mejor control glucémico.	1+ [53]
R	Se recomienda una NP precoz de inicio en las primeras horas de vida con una perfusión de glucosa a 5-6 mg/kg/min y solución de AA a una concentración de 1,5-2 g/kg/día.	Punto de buena práctica clínica
E	Se recomienda aportar 0,25 g/kg/día de ácido linoleico en recién nacidos prematuros.	2+ [34]
E	No existen evidencias netas que demuestren los beneficios de la introducción muy precoz de lípidos en NP en términos de morbilidad, mortalidad o crecimiento.	2++ [11,68]
E	Existen evidencias que demuestran que las soluciones lipídicas para NP con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 asocian menos retinopatía y menos colestasis.	1- [48,71]
E	La NP cíclica no ha demostrado beneficios sobre la NP continua.	1- [41]
E	Las fórmulas de NP estandarizadas y bien balanceadas pueden ser una alternativa para uniformar el manejo nutricional del RNMBP.	2+ [83]
R	Para evitar situaciones de deficiencia de ácidos grasos esenciales, se recomienda iniciar la administración de lípidos a partir del 1 ^{er} -2 ^o día de vida.	Punto de buena práctica clínica

Propuesta de algoritmo de nutrición parenteral para recién nacidos de muy bajo peso

7

El grupo de Nutrición y Metabolismo de la SENEo recomienda comenzar con NP del día 0 antes de las 6 horas de vida; para ello es adecuada una perfusión de glucosa a 6 mg/kg/min y una solución de aminoácidos que garantice un aporte de 1,5-2,5 g/kg/día.

Si la perfusión de glucosa es bien tolerada, con las cifras de glucemia se mantienen entre 120 y 180 mg/dl se aumentará el ritmo de infusión de glucosa en 1-2 g/kg/día hasta un máximo de 12 g/kg/día.

En lo referente a los aminoácidos, incrementar valorando la relación caloría-proteína hasta un máximo de 3,5-4 g/kg/día antes de la semana de vida.

Se recomienda comenzar la infusión de lípidos en los primeros dos días de vida, comenzando con 0,5-2 g/kg/día e incrementando hasta un máximo de 3 g/kg/día antes de la semana de vida.

No debe olvidarse que el objetivo es aportar 100 Kcal/kg/día lo antes posible.

(Véase algoritmo en la página siguiente)

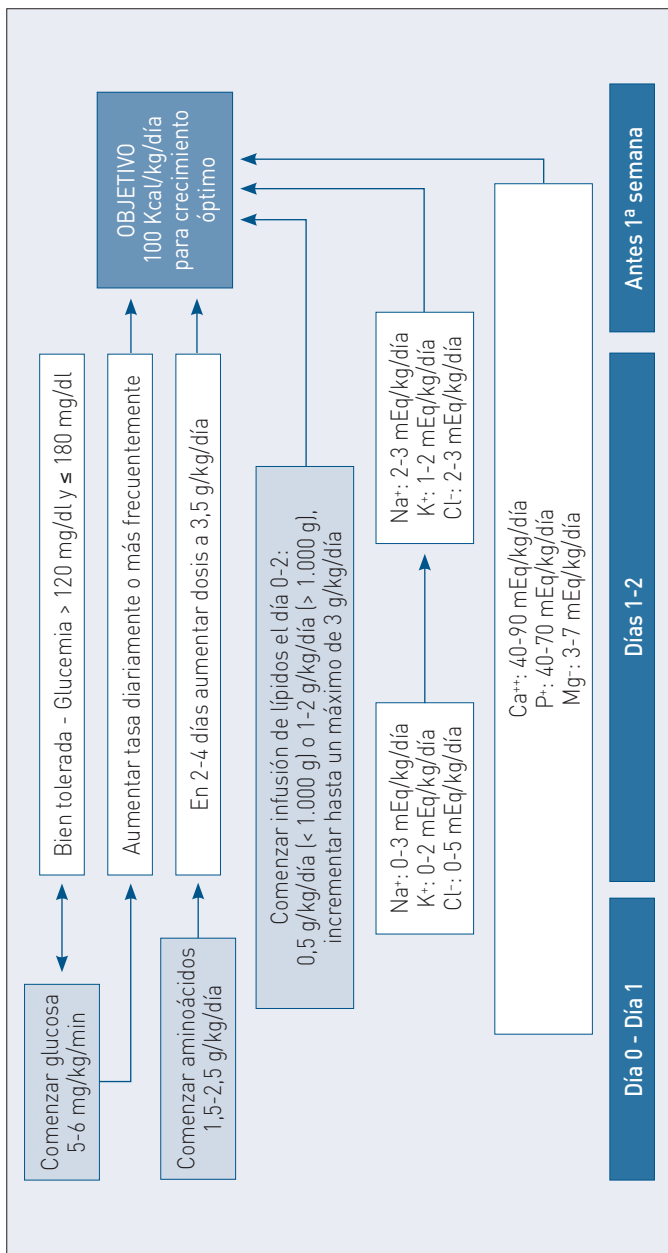


Figura 2. Propuesta de algoritmo del Grupo de Nutrición y Metabolismo de la SENeO para la NP en RNMBP.

1. Lima AM, Goulart AL, Bortoluzzo AB, Kopelman BI. Nutritional practices and postnatal growth restriction in preterm newborns. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2015; 61: 500-6.
2. Khanam S, Khan J, Sharma D, Chawla D, Murki S. Nutritional bundle to improve growth outcomes among very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28: 1851-5.
3. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999; 104: 280-9.
4. Gómis-Muñoz P, Gómez-López L, Martínez-Costa C, Moreno-Villares JM, Pedrón-Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica; 2007. p. 710-9.
5. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001; 107: 270-3.
6. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol*. 1984; 8: 74-93.
7. Fomon SJ, Ziegler EE, Vazquez HD. Human milk and the small premature infant. *Am J Dis Child*. 1977; 131: 463-7.
8. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53: 536-42.
9. Loys CM, Maucourt-Boulch D, Guy B, Putet G, Picaud JC, Hays S. Extremely low birthweight infants: how neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation. *Acta Paediatr*. 2013; 102: 242-8.
10. Maas C, Mathes M, Bleeker C, Vek J, Bernhard W, Wiechers C, et al. Effect of increased enteral protein intake on growth in human milk-fed preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2017; 171: 16-22.
11. Vlaardingbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 255-68.

12. De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012; 88 (Suppl. 1): S5-7.
13. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009; 124: 649-57.
14. Butler-O'Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, McDermott MP, DiGrazio W, D'Angio CT. A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams. *Pediatrics.* 2006; 118: E25-35.
15. Ainsworth S, McGuire W. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (10): CD004219.
16. Durand M, Ramanathan R, Martinelli B, Tolentino M. Prospective evaluation of percutaneous central venous silastic catheters in newborn infants with birth weights of 510 to 3,920 grams. *Pediatrics.* 1986; 78: 245-50.
17. Kanarek KS, Kuznicki MB, Blair RC. Infusion of total parenteral nutrition via the umbilical artery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991; 15: 71-4.
18. Chase MC. Feeding with an umbilical arterial line. *Neonatal Netw.* 1999; 18: 51-52.
19. Bulbul A, Okan F, Nuhoglu A. Percutaneously inserted central catheters in the newborns: A center's experience in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 529-35.
20. Warren M, Thompson KS, Popek EJ, Vogel H, Hicks J. Pericardial effusion and cardiac tamponade in neonates: sudden unexpected death associated with total parenteral nutrition via central venous catheterization. *Ann Clin Lab Sci.* 2013; 43: 163-71.
21. Beluffi G, Perotti G, Sileo C, Fiori P, Figar T, Stronati M. Central venous catheters in premature babies: radiological evaluation, malpositioning and complications. *Pediatr Radiol.* 2012; 42: 1000-8.
22. Chathas MK, Paton JB. Sepsis outcomes in infants and children with central venous catheters: percutaneous versus surgical insertion. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1996; 25: 500-6.
23. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, Gouyon JB. 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: e72880.
24. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58 (Suppl 1): 8-18.
25. Widdowson EM, McCance RA. The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1963; 158: 329-42.
26. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics.* 2003; 111: 986-90.

27. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 631-46.
28. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123: 1337-43.
29. Trintis J, Donohue P, Aucott S. Outcomes of early parenteral nutrition for premature infants. *J Perinatol.* 2010; 30: 403-7.
30. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol.* 2007; 31: 56-60.
31. Fischer CJ, Maucourt-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, Remontet L, Claris O. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. *Clin Nutr.* 2014; 33: 502-8.
32. Izquierdo M, Martinez-Monseny AF, Pociello N, Gonzalez P, Del Rio R, Iriondo M, et al. Changes in parenteral nutrition during the first week of life influence early but not late postnatal growth in very low-birth-weight infants. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31: 666-72.
33. Bell EF, Johnson KJ, Dove EL. Effect of body position on energy expenditure of preterm infants as determined by simultaneous direct and indirect calorimetry. *Am J Perinatol.* 2017; 34: 493-8.
34. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41(Suppl 2): S1-87.
35. Micheli JL, Pfister R, Junod S, Laubscher B, Tolsa JF, Schutz Y, et al. Water, energy and early postnatal growth in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 405: 35-42.
36. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol.* 2010; 51: 198-207.
37. Gianni ML, Roggero P, Liotto N, Amato O, Piemontese P, Morniroli D, et al. Postnatal catch-up fat after late preterm birth. *Pediatr Res.* 2012; 72: 637-40.
38. Bier DM, Brosnan JT, Flatt JP, Hanson RW, Heird W, Hellerstein MK, et al. Report of the IDECG Working Group on lower and upper limits of carbohydrate and fat intake. International Dietary Energy Consultative Group. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53(Suppl 1): S177-8.
39. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, Reeds PJ, Bier DM. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes.* 1999; 48: 791-800.
40. Bresson JL, Bader B, Rocchiccioli F, Mariotti A, Ricour C, Sachs C, et al. Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants

- fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 370-6.
41. Salvador A, Janeczko M, Porat R, Sekhon R, Moewes A, Schutzman D. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2012; 161: 229-33.
 42. Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (10): CD007453.
 43. Chacko SK, Ordonez J, Sauer PJ, Sunehag AL. Gluconeogenesis is not regulated by either glucose or insulin in extremely low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr.* 2011; 158: 891-6.
 44. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010; 157: 715-9.
 45. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (10): CD007615.
 46. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. *Pediatr Rev.* 1999; 20: e45-55.
 47. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2004; 113: 537-41.
 48. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral nutrition in very low birth weight preterm infants. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17: 310-5.
 49. Thureen PJ, Anderson AH, Baron KA, Melara DL, Hay WW Jr, Fennessey PV. Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 1128-35.
 50. Balakrishnan M, Tucker R, Stephens BE, Bliss JM. Blood urea nitrogen and serum bicarbonate in extremely low birth weight infants receiving higher protein intake in the first week after birth. *J Perinatol.* 2011; 31: 535-9.
 51. van GH, Kleinman RE, Guandalini S. Early nutrition: impact on short- and long-term health. Concluding remarks. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2011; 68: 251-7.
 52. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006; 26: 436-42.
 53. Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, D'Ascenzo R, Mazzoni N, Peretti A, et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2013; 163: 1278-82.

54. Balasubramanian H, Nanavati RN, Kabra NS. Effect of two different doses of parenteral amino acid supplementation on postnatal growth of very low birth weight neonates, a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2013; 50: 1131-6.
55. 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.
56. Uthaya S, Liu X, Babalis D, Dore CJ, Warwick J, Bell J, et al. Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates: a randomized, double-blind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 1443-52.
57. Vlaardingerbroek H, Schierbeek H, Rook D, Vermeulen MJ, Dorst K, Vermes A, et al. Albumin synthesis in very low birth weight infants is enhanced by early parenteral lipid and high-dose amino acid administration. *Clin Nutr.* 2016; 35: 344-50.
58. 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; 117: 1253-61.
59. Bloomfield FH, Crowther CA, Harding JE, Conlon CA, Jiang Y, Cormack BE. The ProVIDe study: the impact of protein intravenous nutrition on development in extremely low birthweight babies. *BMC Pediatr.* 2015; 15: 100.
60. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW, Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res.* 2003; 53: 24-32.
61. Roelants JA, Vlaardingerbroek H, van den Akker CH, de Jonge RC, van Goudoever JB, Vermeulen MJ. Two-year follow-up of a randomized controlled nutrition intervention trial in very low-birth-weight infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 2016.
62. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002; 30: 2022-9.
63. Wang Y, Tao YX, Cai W, Tang QY, Feng Y, Wu J. Protective effect of parenteral glutamine supplementation on hepatic function in very low birth weight infants. *Clin Nutr.* 2010; 29: 307-11.
64. Moe-Byrne T, Brown JV, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (4): CD001457.
65. Tim-Aroon T, Harmon HM, Nock ML, Viswanathan SK, McCandless SE. Stopping parenteral nutrition for 3 hours reduces false positives in newborn screening. *J Pediatr.* 2015; 167: 312-6.
66. Holtrop P, Swails T, Riggs T. Hypertriglyceridemia in extremely low birth weight infants receiving lipid emulsions. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015; 8: 133-6.

67. Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Intravenous lipids in preterm infants: impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences. *World Rev Nutr Diet.* 2015; 112: 71-80.
68. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr.* 1995; 126: 785-90.
69. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD005256.
70. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62: 776-92.
71. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkala J, Sherman MP. Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38: 711-6.
72. Skouroliakou M, Konstantinou D, Agakidis C, Delikou N, Koutri K, Antoniadis M, et al. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/omega-3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2012; 27: 817-24.
73. Bialecka-Pikul M, Lauterbach R, Pawlik D. May the supplementation of lipid emulsion containing DHA in VLBW infants influence their psychological development evaluated at three years of age? Preliminary study. *Dev Period Med.* 2014; 18: 432-8.
74. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol.* 2014; 20: 293-6.
75. Sulkers EJ, Lafeber HN, Degenhart HJ, Przyrembel H, Schlotzer E, Sauer PJ. Effects of high carnitine supplementation on substrate utilization in low-birth-weight infants receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52: 889-94.
76. Slicker J, Vermilyea S. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 481-6.
77. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1): CD000503.
78. Nutrition Committee CPS. Nutrient needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J.* 1995; 152: 1765-85.
79. Narbona-López E, Uberos-Fernandez J, Armada Maresca MI, Closa-Monasterolo R, Couce Pico ML, Rodríguez-Martínez G, et al. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos de muy bajo peso. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2013.

80. Brenner DK PH, Galletti MF, Fernandez Jonusas SA, Alonso G, Mariani GL, Fustinana CA. Early hypophosphatemia in preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. *J Perinatol.* 2015; 35: 712-5.
81. Moltu SJ, Strommen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Braekke K, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia--a randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2013; 32: 207-212.
82. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med.* 1974; 290: 1403-7.
83. Senterre T, Abu Z, I, Pieltain C, de H, V, Rigo J. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61: 491-8.
84. Rocha G, Ribeiro O, Guimaraes H. Fluid and electrolyte balance during the first week of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in the preterm neonate. *Clinics (Sao Paulo).* 2010; 65: 663-74.
85. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG.* 2012; 119: 824-31.
86. Kermorvant-Duchemin E, Iacobelli S, Eleni-Dit-Trolli S, Bonsante F, Kermorvant C, et al. Early chloride intake does not parallel that of sodium in extremely-low-birth-weight infants and may impair neonatal outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 613-9.
87. Ramiro-Tolentino SB, Markarian K, Kleinman LI. Renal bicarbonate excretion in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 1996; 98: 256-61.
88. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983; 61: 1444-61.
89. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1962-8.
90. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4): CD003665.
91. Beecroft C, Martin H, Puntis JW. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? *Clin Nutr.* 1999; 18: 83-5.
92. Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E. Use of standardized parenteral solutions in French neonatal departments: results of a national survey. *Arch Pediatr.* 2009; 16: 1329-36.
93. Simmer K, Rakshashbuvankar A, Deshpande G. Standardised parenteral nutrition. *Nutrients.* 2013; 5: 1058-70.

94. Smolkin T, Diab G, Shohat I, Jubran H, Blazer S, Rozen GS, et al. Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants: a comparative study. *Neonatology*. 2010; 98: 170-8.
95. Lapillonne A, Berleur MP, Brasseur Y, Calvez S. Safety of parenteral nutrition in newborns: Results from a nationwide prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2017 [En prensa]. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.002.
96. Te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, Huijmans JG, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr*. 2005; 147: 457-61.

