



Original/*Pediatría*

Efecto de la nutrición sobre el crecimiento y el neurodesarrollo en el recién nacido prematuro; revisión sistemática

María José Aguilar Cordero¹, A. M. Sánchez López², N. Mur Villar³, E. Hermoso Rodríguez⁴ y J. Latorre García⁵

¹PhD. Coordinadora Grupo de Investigación CTS 367, Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía, España. Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Hospital Clínico San Cecilio de Granada, España. ²BSc. Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía (España). Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, España. ³PhD. Grupo de Investigación CTS 367, Plan Andaluz de Investigación, Junta de Andalucía, España. Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. ⁴PhD. Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, España. ⁵BSc. Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, España.

Resumen

Introducción: Las necesidades energéticas de los bebés pretérmino son elevadas y se incrementan en la medida en que el peso corporal es menor; para ello, es importante el aporte calórico óptimo, como garantía del desarrollo posterior.

Objetivo: Analizar los principales artículos relacionados con la nutrición del recién nacido pretérmino y los efectos en su crecimiento y desarrollo.

Método: Revisión sistemática, con etapas dirigidas a la selección de los estudios y estrategia de búsqueda y entre los meses de marzo y septiembre del año 2014. Para la búsqueda bibliográfica se siguieron los métodos: Análisis de documentos y síntesis de la información para hacer posible la ordenación y la combinación de la información extractada, así como una evaluación comparativa. La validez de los artículos seleccionados estuvo dada por el grado de evidencias demostrado, por las recomendaciones del artículo y por la aplicabilidad a nuestro contexto.

Resultados: El proceso de búsqueda permitió seleccionar 79 estudios que cumplieron con los criterios de selección. Se trata de un tema ampliamente tratado por la literatura y se constata su frecuencia en los estudios referidos a la nutrición del prematuro a corto plazo. Se evidencia la relación directa entre la ingesta nutricional y el crecimiento de la longitud de los recién nacidos prematuros.

Conclusiones: Una nutrición adecuada del recién nacido pretérmino tiene efectos positivos en su crecimiento y neurodesarrollo. Se constata que, a mayor ingesta de proteínas y lípidos, la altura de los bebés prematuros resulta favorecida, pero no el peso corporal. Los estudios denotan el efecto beneficioso de la leche materna

EFFECT OF NUTRITION ON GROWTH AND NEURODEVELOPMENT IN THE PRETERM INFANT: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Introduction: The energy needs of preterm infants are high and more so when the body weight is lower; for this reason, and to safeguard the infant's future development, it is important to ensure an optimal caloric intake is obtained.

Aim: To analyse leading research papers related to nutrition in the preterm newborn and its effects on growth and development.

Method: Systematic review of relevant studies, based on the application of a search strategy, from March to September 2014. The literature search was conducted using document analysis and information synthesis to classify and compile the information extracted, followed by a comparative evaluation. The validity of the articles obtained was corroborated by the weight of findings obtained, by the citations received by the articles and by their applicability to our healthcare environment.

Results: The search process produced 61 studies that met the selection criteria. The research question addressed has been widely examined and many studies have reported findings related to the nutrition of preterm infants. The direct relationship between nutritional intake and the growth rate of preterm infants is well documented.

Conclusions: Proper nutrition in the preterm infant has positive effects on its growth and neurodevelopment. It has been reported that a greater intake of proteins and lipids favours the growth of preterm infants, but not weight gain. Studies have demonstrated the beneficial effect

Correspondencia: Dra. María José Aguilar Cordero.
Departamento de Enfermería.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Av/ Madrid s/n - CP 18071.
Universidad de Granada.
E-mail: mariaaguilar@telefonica.net

Recibido: 21-X-2014.
Aceptado: 30-XI-2014.

sobre el cerebro, la retina y los vasos arteriales, pero una correlación negativa entre la adiposidad y el volumen cerebral.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:716-729)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.8266

Palabras claves: Prematuridad. Nutrición. Lactancia materna. Crecimiento. Neurodesarrollo.

Introducción

Según la OMS, en el mundo se producen anualmente más de 136 millones de partos. La incidencia de la prematuridad y de los recién nacidos de bajo peso es muy elevada, y se sitúa entre el 10-12% de todos ellos. La supervivencia depende del peso en el momento del nacimiento y de la edad gestacional. Esta organización define la prematuridad como aquellos bebés que pesan menos de 2500 gr y tienen una edad gestacional inferior a 37 semanas¹.

En los bebés prematuros radica el 50 % de la mortalidad neonatal y en el 40% de ellos el origen de todas las minusvalías de todos los períodos de la vida. La supervivencia depende del peso y de la edad gestacional. Más del 40% de todas las muertes en el grupo de niños menores de 5 años ocurre entre 0 y 28 días de nacidos, y esta proporción va en aumento. En 2012, 2,9 millones de recién nacidos murieron, y el 99% de estas muertes se produjeron en países de bajos y medianos ingresos^{2,3}.

Los países con las tasas de mortalidad neonatal más altas a nivel mundial dependen de las emergencias humanitarias complejas. En estos lugares existe una alto índice de morbilidad y mortalidad por la prematuridad y de los riesgos inherentes a estas situaciones de salud. Las inversiones de los gobiernos y las investigaciones no son proporcionales a la carga y poco se sabe sobre los factores contribuyentes y las mejores prácticas para lograr la supervivencia neonatal^{2,4}.

Teniendo en cuenta la compleja situación que genera la prematuridad en el presente y en el futuro se insiste a los países en la necesidad de contar con políticas de salud que atiendan de manera diferenciada esta problemática. Dentro de los programas de cuidados sanitarios en casi todos los países del mundo la prevención de la prematuridad y la atención integral y oportuna a estos bebés se destaca con particular atención. Las medidas utilizadas han minimizado la severidad de la morbilidad y han contribuido a disminuir la mortalidad por esta causa, haciendo notar entre otras, la utilización de aportes nutricionales más adecuados.

Se plantea que la cantidad de energía que necesitan los bebés prematuros no pueden utilizarla ante la inmadurez de los sistemas relacionados con la digestión, la absorción, el metabolismo y la excreción de los nutrientes ingeridos. La inmadurez anatómica y funcional del neonato prematuro da lugar a una función intestinal no adecuada^{1,5}. Es por ello que el apoyo

of breast milk on the brain, the retina and the blood vessels; however, there is a negative correlation between adiposity and brain volume.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:716-729)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.8266

Key words: Preterm. Nutrition. Breastfeeding. Growth. Neurodevelopment.

nutricional para los bebés pretérminos en la unidad de cuidados intensivos neonatales es compleja y requiere de un manejo del aporte calórico que dependerá de la tolerancia del bebé. Hay que tener en cuenta que la ingesta de nutrientes adecuada es imprescindible para el crecimiento y la maduración funcional del mismo⁶. Se ha podido comprobar que la leche materna es el compuesto que mejores niveles de tolerancia obtiene por parte del recién nacido.

Las necesidades energéticas de los bebés pretérminos son elevadas y estas se incrementan en la medida que el peso corporal es menor. En la actualidad, existe un incremento importante de la supervivencia de niños que son extremadamente inmaduros. Hay la necesidad de un mejor conocimiento de la alimentación adecuada para estos bebés. También es importante conocer el incremento de los costos económico y social para las familias y los gobiernos.

Los bebés pretérminos necesitan grandes dosis energéticas, así como de agua por su disposición en el espacio extracelular. La absorción de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos se ve disminuida por la baja concentración de los ácidos biliares y de la lipasa de ahí la importancia de introducir tempranamente la alimentación. La leche materna no calentada contiene lipasa para favorecer la absorción de las grasas sobre todo de los triglicéridos¹.

Otro aspecto a considerar está relacionado con la cantidad de proteínas, las cuales deben ser calculadas de forma precisa, teniendo en cuenta los aminoácidos esenciales, como la metionina, cisteína, taurina, fenilalanina, entre otras¹. El aporte de hidrato de carbono a los recién nacidos prematuros como fuente energética no proteica se debe valorar con cautela, ya que existe riesgo de una sobre carga metabólica, circulatoria y respiratoria. El carbohidrato fundamental para estos niños será la lactosa. Cuando se administra leche humana hay mayor absorción del calcio, magnesio y la amilasa mamaria compensa la disminución de la amilasa del neonato¹.

Es ampliamente divulgado en la literatura la importancia de la nutrición en los bebés prematuros y su influencia en el crecimiento posterior. La adecuada nutrición es fundamental para el desarrollo metabólico a largo plazo y la salud cognitiva. Existen datos sólidos que muestran que el prematuro es exquisitamente vulnerable a la desnutrición, y que la insuficiente ingesta de nutrientes óptimos pueden afectar permanentemente el logro cognitivo posterior^{7,8}.

Otro aspecto a considerar está relacionado con la dieta de la madre durante el embarazo como variable preponderante en la epidemiología de la prematuridad. Los estudios destacan que la dieta de tipo occidental, rica en carnes y grasas y baja en frutas y verduras, se asocia con un aumento de las probabilidades de parto prematuro inducido⁹. Los efectos de los desequilibrios nutricionales durante la gestación pueden ser irreversibles para el bebé o el embrión, incluido para la madre cuando esta recibe cantidades excesivas de ciertos nutrientes¹⁰.

Los comentarios anteriores evidencian la necesidad de profundizar en los efectos de la nutrición en el neonato pretermino y demuestran que el apoyo nutricional requiere atención especializada de todos los profesionales de la salud involucrados en sus cuidados. Para lograr este propósito el conocimiento del crecimiento y el desarrollo de estos bebés resultan fundamentales¹¹.

Objetivo

Analizar los principales artículos relacionados con la nutrición del recién nacido pretérmino y los efectos en su crecimiento y desarrollo.

Metodología

Diseño

Revisión sistemática.

Selección de los estudios y estrategia de búsqueda

Los artículos de la presente revisión se identificaron a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos de los sistemas referativos Scopus, PUBMED y Google Scholar. La revisión se efectuó entre los meses de marzo y septiembre del año 2014.

Los descriptores o palabras clave de búsqueda utilizados fueron los siguientes: nutrición, prematuro, alimentación y recién nacido. Estos términos también se

utilizaron en inglés: nutrition, preterm, feeding, newborn. Para la utilización correcta de la terminología se consultó la edición 2014 de los descriptores en ciencias de la salud en la siguiente página web: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>.

Para la búsqueda de bibliografía se siguió el siguiente criterio:

- Análisis de los documentos, lo que permite extraer la información más relevante y separarla en sus elementos constituyentes.
- Síntesis de la información; esto hace posible la ordenación y la combinación de la información extractada, así como una evaluación comparativa.
- Concluida la búsqueda, se seleccionan los artículos incluidos en la revisión. Para ello, fue preciso considerar la utilidad y la relevancia del tema estudiado y la credibilidad o experiencia de los autores de la temática. También se analiza y se incluye en el resumen la aplicabilidad de los resultados al tema de estudio.

El resultado del proceso de búsqueda permitió seleccionar 79 estudios que cumplieron con los criterios de selección. Seguidamente, tuvo lugar la lectura crítica de todo el documento, lo que permitió determinar los 18 artículos que aparecen en la tabla 1 y que asumieron como objetivo evaluar la relación entre la ingesta nutricional y el crecimiento de la longitud de los recién nacidos prematuros.

La validez de los artículos seleccionados estuvo dada por el grado de evidencias demostrado, por las recomendaciones del artículo y por la aplicabilidad a nuestro contexto. La búsqueda se llevó a cabo por los autores de la investigación.

Resultados

Es un tema que ha sido tratado ampliamente por la literatura. Se evaluaron 79 artículos que cumplieron los criterios de selección. Del total, 69 estaban en idioma inglés y 10 en español. En la tabla I se recogen los principales artículos relacionados con el tema.

Tabla I
Principales artículos relacionados con la nutrición de los recién nacidos prematuros

<i>Autor</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método/Objetivo</i>	<i>Conclusiones</i>
Akdag y col. 2014²¹	Ankara (Turquía)	Se recogieron muestras de calostro de 98 mujeres sanas dentro de los primeros 4 días después del parto.	Evaluar la capacidad antioxidante total (TAC) y el estado de oxidación total (TOS) de las muestras frescas y almacenadas por congelación (-80 ° C) de la leche humana pretérmino (HM).	Congelar el almacenamiento de HM prematuro a -80 ° C durante tres meses preserva la capacidad antioxidante sin cambiar el estado oxidativo, lo que podría ser significativo para la nutrición de los lactantes prematuros.

Tabla I (cont.)

Principales artículos relacionados con la nutrición de los recién nacidos prematuros

<i>Autor</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método/Objetivo</i>	<i>Conclusiones</i>
Can y col. 2012 ³³	Estambul (Turquía)	53 neonatos nacidos con menos de 34 semanas de gestación y hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) fueron los incluidos en este estudio prospectivo.	Probar la hipótesis de que la administración de mayores cantidades de aminoácidos y lípidos para recién nacidos con <34 SG puede mejorar el crecimiento en la 40 SG y tienen un efecto preventivo en el desarrollo de la retinopatía del prematuro (ROP).	La NP administrada parece afectar positivamente a la talla, pero no al peso de los neonatos en la 40 SG y previene el desarrollo de ROP. Estos efectos pueden estar relacionados con altos niveles séricos de factor de crecimiento I, similar a la insulina (IGF-I) y hormonas de proteínas de unión a IGF (IGFBP).
Choi y col. 2014 ⁷⁵	Seúl (Corea del Sur)	80 recién nacidos prematuros con peso al nacer inferior a 1.500 g.	Analizar los factores de riesgo para la intolerancia de lípidos en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer.	La intolerancia a los lípidos fue más frecuente en los recién nacidos con sepsis y aquellos con un peso al nacer inferior a 1000 g; se les administró por vía intravenosa emulsión grasa de más de 2,6 g / kg / día; y a aquellos cuya edad gestacional era de menos de 28 semanas. Se sugiere que los niveles de triglicéridos en suero deben ser estrechamente monitoreados para prevenir la intolerancia de lípidos en recién nacidos prematuros con las características mencionadas.
Christmann y col. 2014 ⁷⁷	Nijmegen (Holanda)	79 recién nacidos (edad gestacional media de 29,8 ± 2,2 semanas, con una media de peso al nacer de 1,248 ± 371 g)	Aumentar la cantidad de minerales en la nutrición parenteral (NP) para los recién nacidos prematuros y evaluar en la etapa postnatal los niveles de Ca, P y vitamina D (VitD) en relación con otros minerales.	La ingesta parenteral de fósforo parece ser demasiado baja, lo que lleva a desequilibrios minerales en el período postnatal temprano y la ingesta de VitD estuvo también por debajo de las recomendaciones. La mineralización ósea en los neonatos prematuros está relacionada con el suministro de calcio (Ca) y fósforo (P).
Cristofalo y col. 2013 ¹⁹	Baltimore (Estados Unidos)	53 neonatos extremadamente prematuros, cuyas madres no proporcionan su leche.	Comparar la duración de la nutrición parenteral, el crecimiento y la morbilidad de neonatos extremadamente prematuros y alimentados con leche de fórmula o leche materna de donantes enriquecida. Ensayo aleatorio con fórmula vs leche humana.	Se produjo mayor duración de la nutrición parenteral y una más alta tasa de enterocolitis necrotizante en los niños que recibieron la leche de fórmula para prematuros. Este ensayo recomienda el uso de leche materna para alimentar a los bebés extremadamente prematuros en la unidad de cuidados intensivos neonatales.
Fron-das-Chauty y col. 2014 ⁵¹	Nantes (Francia)	1.221 niños y 1.056 niñas nacidos entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre 2009, con una edad gestacional <33 semanas.	Evaluar el crecimiento durante la hospitalización neonatal hasta el alta. Posteriormente, se evaluó el neurodesarrollo a los 2 años, con edad corregida.	Los recién nacidos muy prematuros y los prematuros varones tienen más probabilidades de sufrir morbilidad neonatal y resultados neurológicos adversos.
Gianni y col. 2014 ⁴⁷	Milán (Italia)	181 prematuros con una edad gestacional <32 semanas o un peso al nacer <1500 g.	Evaluar si la leche de fórmula enriquecida para bebés prematuros después del alta hospitalaria puede mejorar su neurodesarrollo a los 24 meses de edad corregida.	Este estudio encontró que la alimentación de recién nacidos prematuros con fórmula enriquecida después del alta no afecta al mejor desarrollo neurológico a los 24 meses. No hubo diferencias con la leche de fórmula estándar.

Tabla I (cont.)

Principales artículos relacionados con la nutrición de los recién nacidos prematuros

<i>Autor</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método/Objetivo</i>	<i>Conclusiones</i>
Gnigler y col. 2014 ⁶⁹	Innsbruck (Austria)	56 niños de muy bajo peso al nacer (MBPN), nacidos antes de la introducción de un programa para calcular la nutrición parenteral por ordenador (CCP) (2001-2002) y 59 niños MBPN nacidos después de la introducción de la CCP (2004-2005).	Valorar la eficacia del CCP para el cálculo de la NP frente al cálculo tradicional. Se pretendió mejorar la ingesta nutricional de los recién nacidos prematuros.	En el grupo calculado por ordenador tenían un peso más adecuado para la edad gestacional en el momento del alta hospitalaria (44% vs 14%, p <0,05). En este grupo se les administró más proteínas y grasas en los primeros 5 días de vida (7,3 g/kg frente a 4,5 g/kg, p <0,05 y 5 g/kg frente a 0,5 g/kg, p <0,05) y la duración de la NP total fue más corta (16 días vs 24 días, p <0,05).
Joy y col. 2014 ⁷³	Pondicherry (India)	Se seleccionaron dos grupos de bebés prematuros de muy bajo peso a las 2 semanas postparto. Grupo 1: suplemento de hierro a las 2 semanas. Grupo 2: suplemento de hierro a las 6 semanas. Los dos grupos fueron evaluados a las 2, 6 y 12 semanas de edad postnatal.	Evaluar si los prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN) que recibieron suplemento de hierro temprano (EI) (2 mg/kg / día de hierro elemental) a las 2 semanas de edad postnatal han mejorado los niveles de ferritina sérica en comparación con el suplemento final de hierro (LI) a las 6 semanas de edad postnatal.	El suplemento a las dos semanas en prematuros recién nacidos de MBPN mejora la ferritina sérica y los niveles de hemoglobina, en comparación con el suplemento administrado a los 6 meses.
Mayes y col. 2012 ⁷⁶	Liverpool (Reino Unido)	142 recién nacidos de <29 SG fueron seleccionados de forma aleatoria en dos grupos. Un grupo recibió una hiperalimentación (30% más de macronutrientes de nutrición parenteral) en comparación con otro grupo que recibió una alimentación estándar.	Comparar los perfiles de plasma de aminoácidos en los días 8-10 de vida de los recién nacidos prematuros que recibieron una hiperalimentación frente a una alimentación estándar.	La optimización de la ingesta parenteral de aminoácidos es una parte clave de la estrategia para reducir el riesgo de retraso del crecimiento postnatal en recién nacidos muy prematuros. En este estudio, los bebés hiperalimentados tuvieron buenos niveles plasmáticos de aminoácidos aunque, paradójicamente, los niveles de tirosina fueron bajos, lo que se asocia a un aumento de la hiperglucemia tratada con insulina.
Morgan y col. 2013 ⁵²	Liverpool (Reino Unido)	150 bebés muy prematuros (peso al nacer <1200 g; gestación <29 semanas) fueron asignados al azar en dos grupos: uno con nutrición parenteral (NP) control (10% de glucosa, 2,8 g / kg por día de proteína/lípido) y otro estudio con nutrición parenteral PÍCARO (12% de glucosa, 3,8 g / kg por día de proteína/lípido).	Comparar el cambio en el perímetro cefálico alcanzado en el día 28 postparto de bebés muy prematuros asignados al azar al recibir una NP PÍCARO o una NP estandarizada.	La falta de crecimiento de la cabeza a los 28 días postnatal de los bebés muy prematuros se mejoró mediante la optimización de NP (PÍCARO).
Olsen y col. 2014 ⁶⁸	Philadelphia (Estados Unidos)	56 recién nacidos prematuros de <1250 gramos y <30 SG. Un grupo recibió leche materna fortificada y otro grupo leche humana sin fortificar, de la madre o de donante.	Se evaluó a los 28 días de vida la relación entre la ingesta nutricional (kilocalorías, proteínas) y el peso y la talla, y se describió su tolerancia digestiva y metabólica a las proteínas.	Un mayor consumo de proteínas fue bien tolerado por el recién nacido prematuro y, en general, aumentó la longitud, pero no el peso valorado a los 28 días de vida.

Tabla I (cont.)

Principales artículos relacionados con la nutrición de los recién nacidos prematuros

<i>Autor</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método/Objetivo</i>	<i>Conclusiones</i>
Quigley y col. 2014 ⁴⁰	Oxford (Reino Unido)	Revisión sistemática donde se incluyen los 16 estudios más importantes desde 1966 sobre el efecto de la alimentación con fórmula, en comparación con los donantes de leche materna, en el crecimiento y el desarrollo de prematuros recién nacidos o de bajo peso al nacer.		Con la lactancia de fórmula, el bebé tiene una mayor tasa de aumento de peso a corto plazo. También se ha demostrado una mayor tasa de enterocolitis necrotizante en los primeros días de vida. No existen muchos estudios que comparen la leche de fórmula con la leche humana fortificada y el neurodesarrollo a largo plazo.
Rozé y col. 2014 ⁴⁹	Nantes (Francia)	Se realizó un estudio con 2.925 bebés prematuros.	Estudio de cohorte observacional donde se evaluó la relación de la lactancia materna en el momento del alta, el aumento de peso durante la hospitalización y los resultados del neurodesarrollo.	La lactancia materna solo la sigue un 16% después del alta hospitalaria. Se recomienda el uso de la lactancia materna, ya que se mejora el desarrollo neurológico, aunque la ganancia de peso sea menor.
Szwarc y col. 2014 ¹⁷	Varsovia (Polonia)	Se realizó un estudio con dos grupos: uno con niños nacidos antes de las 33 SG (grupo 1) y otro con niños nacidos entre las 33 y las 37 SG (grupo 2)	Estudio observacional basado en un cuestionario sobre el uso de la leche materna en la nutrición de los lactantes prematuros.	En el grupo 1 durante la hospitalización, el 85% recibió leche materna mientras que el 15% de los neonatos recibieron sólo de fórmula. En el día del alta, el 59% de los niños recibieron lactancia materna exclusiva, el 21% lactancia mixta y el 20% no fueron amamantados. En el grupo 2, durante la hospitalización, el 84% fueron amamantados y el 16% restante recibió fórmula. En el día del alta el 95% de los niños recibió leche materna.
Vasu y col. 2014 ⁴⁸	Londres (Reino Unido)	En este estudio se compara un grupo de recién nacidos prematuros (<32 SG) (n = 22) y otro grupo de recién nacidos a término sanos (n = 39).	Se describieron (1) la relación entre la nutrición del prematuro y el niño a término sanos y (2) se compararon los resultados de las resonancias magnéticas del cerebro y la adiposidad de ambos grupos.	Nuestros datos preliminares sugieren que (1) la leche materna puede ejercer un efecto beneficioso sobre el cerebro y los vasos arteriales y (2) existe una correlación negativa entre la adiposidad y el volumen del cerebro de los bebés prematuros, en comparación con los bebés a término.
Verd y col. 2014 ³⁰	Barcelona (España)	56 recién nacidos muy prematuros se inscribieron en este estudio retrospectivo (30 niños fueron incluidos en el único grupo alimentados con leche humana y 26 en el grupo alimentado con fórmula)	Determinar si el tipo de alimentación afecta a los marcadores bioquímicos en el bebé muy prematuro.	Después de la alimentación, los niveles de sodio y lactato al 4º día de vida fueron significativamente mayores en el grupo alimentados con leche humana, en comparación con los medidos en el grupo alimentado con fórmula. El resto de marcadores bioquímicos no reflejaron diferencias significativas.
Young y col. 2013 ⁷⁸	York (Reino Unido)	Revisión sistemática para determinar el efecto de la alimentación de los neonatos prematuros después del alta hospitalaria con leche humana enriquecida, frente a la leche materna, en el crecimiento y el desarrollo del bebé.		No hay pruebas convincentes de que existan diferencias entre los dos tipos de alimentación, administradas a los bebés prematuros después del alta hospitalaria, con respecto al crecimiento y al desarrollo durante la infancia. Se necesitan más estudios para verificar los efectos de los distintos tipos de alimento en el neurodesarrollo del bebé a largo plazo.

En los aspectos relacionados con la nutrición infantil y el crecimiento, se hace indispensable comentar lo relacionado con la lactancia materna (LM) y las ventajas para el bebé, para la madre y para la relación materno-filial; esto ha sido altamente constatado, de forma que se ha convertido en uno de los objetivos de todos los organismos internacionales dedicados al estudio y a la protección del niño^{1,12}.

En la actualidad, el período crítico para el establecimiento de la lactancia materna es el primer día después del parto y el mejor momento para su inicio son los primeros 30 minutos de vida. En la actualidad, dar el pecho se considera un derecho de toda mujer que no tenga impedimentos anatómicos o funcionales, o alteraciones que contraindiquen la lactancia^{1,13}.

El alimento idóneo para todo recién nacido prematuro o a término es la leche materna. Suele ser suplementada y puede ser administrada por la boca, mediante sonda nasogástrica o con débito continuo a través de una bomba de infusión¹.

Proporcionar nutrición con leche materna exclusiva al bebé pretérmino favorece su crecimiento y desarrollo neurológicos, lo que se puede evaluar a los 18 meses de vida. Aunque algunos autores aconsejan un suplemento proteico adicional a dicha leche, aumentando la relación proteína/energía (3g/100Kcal)¹⁴. En los bebés con muy bajo peso al nacer se aconseja también la fortificación de la leche materna para cumplir las recomendaciones actuales en el adecuado desarrollo cerebral¹⁵. Es importante practicar un enfoque individualizado de la nutrición tras el alta de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, de modo que su crecimiento postnatal sea el adecuado¹⁶.

Swarzc y col., en un estudio realizado en Polonia, demostraron que, aunque la mayoría de los prematuros tuvieron lactancia materna en el postparto, en el momento del alta hospitalaria el seguimiento de esta lactancia dependía en gran medida de la edad gestacional (EG) al nacimiento. A menor EG, menos bebés seguían la lactancia materna exclusiva. El 95% de los niños con una EG entre 33 y 37 semanas fueron dados de alta recibiendo lactancia materna exclusiva, mientras que solo el 59% y con menos de 33 semanas de gestación siguieron recibiendo lactancia materna exclusiva¹⁷. Este estudio pone de manifiesto la importancia del apoyo y el asesoramiento a las madres para favorecer la lactancia en los primeros días postparto, sobre todo a aquellas cuyos bebés nacen con una EG inferior a 33 semanas¹⁸.

Un estudio llevado a cabo en Baltimore (EEUU) con bebés muy prematuros (<1000g al nacer) alimentados con leche humana, frente a los que recibían leche de fórmula se pudo comprobar una menor duración de la nutrición parenteral y un menor índice de enterocolitis necrotizante (EN) de los niños alimentados con leche humana^{19,20}.

La leche humana congelada, según un estudio realizado por Akdag y col, no pierde ninguna cualidad e

incluso conserva la capacidad antioxidante. Puede ser suministrada hasta pasados 3 meses de su congelación y se conserva en el mismo estado que una leche recién extraída de la mama²¹.

La alimentación de la madre, cuando el bebé es pretérmino, debe ser rica en los ácidos grasos docosahexaenoico (DHA) y araquinódico (ARA), que se encuentran en el pescado y en los suplementos dietéticos, lo que resulta fundamental para el crecimiento y el desarrollo neurológico del bebé^{22,23,24,25,26}.

En un reciente estudio llevado a cabo por Deoni se propone que la lactancia materna se asocia con un aumento de la capacidad cognitiva y de la materia blanca de los niños mayores (más de 26 meses). En las imágenes de la resonancia magnética se midió indirectamente la materia blanca de los niños que fueron amamantados, los alimentados con fórmula, o bien combinando la leche materna con fórmula (lactancia mixta)²⁷.

Los resultados que se obtuvieron en este estudio muestran que los bebés que recibieron leche de vaca durante el segundo año de vida se encontraban en una situación de desventaja, en comparación con los que fueron alimentados con leche materna; y ello con independencia de si fueron alimentados con fórmula o con leche materna, durante el primer año de vida. Esta evidencia sugiere que los bebés deben recibir lactancia materna o, en su defecto, leche de fórmula, en lugar de leche de vaca entera, cuando la leche materna no está disponible como fuente de productos lácteos, hasta aproximadamente los dos años de edad²⁷.

Durante los últimos años, los recién nacidos han sido sobreexpuestos al aluminio biológicamente reactivo, con posibles consecuencias relevantes sobre su salud futura y sobre su susceptibilidad a una serie de enfermedades. Los niños recién nacidos y, particularmente los prematuros, tienen un mayor riesgo de toxicidad frente al aluminio debido a su relativa inmadurez. Los sanitarios deben estar preocupados por la exposición a ese contenido y efectuar un atento seguimiento de las concentraciones de ese elemento en las fórmulas lácteas y en los suplementos, sobre los cuales y con los estudios recientes, al parecer todavía hay demasiado aluminio²⁸.

La lactoferrina es la segunda proteína de suero de la leche más abundante en la leche humana y es conocida por sus beneficios funcionales, en particular para las actividades antimicrobianas. Durante la lactancia materna, las concentraciones de lactoferrina aumentan, lo que representa un aporte proteico fundamental para los niños prematuros en su adecuado crecimiento²⁹.

Un estudio realizado por Verd y col. mostró las diferencias entre la ingesta de leche materna y de fórmula en 50 bebés muy prematuros. Después de iniciada la alimentación, los niveles de sodio y de lactato fueron significativamente mayores en el grupo alimentados con leche materna, en comparación con el grupo alimentado con leche de fórmula³⁰.

Otros estudios que investigan esta temática han demostrado que los valores para las proteínas séricas

totales, como albúmina, gamma-globulinas, colesterol en suero, triglicéridos, alaninaaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa, bilirrubina total, bilirrubina directa, metionina, treonina, cuerpos cetónicos y los niveles de sodio fueron significativamente mayores en el grupo alimentado con leche materna, frente a los medidos en el grupo alimentado con fórmula^{31,32,33,34,35}.

Hay importantes beneficios para los bebés prematuros con las defensas que les aporta la leche materna, incluso para los bebés extremadamente prematuros. No obstante, y a pesar de todo lo que se ha investigado sobre este tema, aún sigue por precisarse cuál es la cantidad de leche más adecuada para maximizar esos efectos protectores. Por otra parte, no está claro por qué algunos bebés prematuros alimentados con leche materna pueden sufrir algún tipo de infecciones mientras reciben esta dieta.

Parece conveniente incrementar los estudios que analicen la composición detallada de la leche obtenida de las mujeres con parto antes de las 30 semanas de gestación y así determinar si las leches “inmaduras” contienen los mismos factores bioactivos funcionales que las leches más maduras. Hay que constatar, por otro lado, que existen interacciones multifactoriales que afectan a los resultados obtenidos, por lo que convendría controlar cierta confusión en los estudios posteriores³⁶.

Los estudios revisados demuestran que la leche de la propia madre es nutricionalmente inadecuada en los primeros días de vida para satisfacer las necesidades de los bebés que pesan menos de 1.500 gramos al nacer, salvo que contenga nutrientes enriquecedores de la leche humana. Por ello, algunos autores consideran que los suplementos en estos casos puede ser necesarios. Se conoce, a través de los análisis realizados de los diferentes estudios, que el enriquecimiento de la leche humana ofrece una amplia gama de nutrientes.

Los datos son escasos sobre las recomendaciones para los bebés prematuros que pesan entre 1.500 y 2.000 gramos al nacer. En la actualidad, en muchos centros se proporciona alimentación materna sin suplementar, con un resultado adecuado para el crecimiento y el desarrollo. Por último, las estrategias de lactancia deben buscar que aumente la producción propia de la leche de la madre para un buen desarrollo sensorio-neural de los bebés prematuros; pero se necesitan más estudios para garantizar y entender el mecanismo de esa asociación³⁶.

Un estudio de cohortes efectuado por Pinto Cardoso y col. durante 10 años (2000, 2005 y 2010) mostró una mortalidad estable y una morbilidad neonatal algo disminuida. Se encontró una reducción de la displasia broncopulmonar debida a la mejor utilización del oxígeno. También relaciona una menor enterocolitis necrotizante con la práctica de la lactancia materna y una disminución de las prácticas invasivas³⁷.

Los principios clave que sustentan las normas de alimentación para los bebés prematuros incluyen el

apoyo a los cuidados del desarrollo, la lactancia materna, la extracción de leche y la creación de planes de alimentación. La alimentación temprana con el calostro y la leche de transición mejora la inmunidad y promueve la maduración intestinal. Aunque la leche humana pretérmino contiene mayor concentración de proteínas, sodio, zinc y calcio, en ocasiones no suministra cantidades adecuadas de nutrientes requeridos por los bebés muy prematuros. Por lo tanto, se recomienda complementarla con nutrientes para todos los nacidos antes de las 32 SG y para ciertos niños nacidos entre las 32 y las 36 SG. La leche humana pretérmino es el alimento que se debe administrar, aunque la fórmula para prematuros es una opción adecuada cuando existe poca leche humana. La leche de donante puede ser una solución alternativa en estos casos^{38,39}.

Un estudio de revisión fue llevado a cabo por Quigley y col. con prematuros y bebés de bajo peso alimentados con fórmula en comparación con leche humana de una donante. La leche de fórmula produce un mayor crecimiento a corto plazo pero un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante. No se encontraron diferencias en el crecimiento después del alta ni resultados en el desarrollo neurológico⁴⁰.

Después del alta hospitalaria, las madres deben dar lactancia materna a demanda, comprobando el tipo de succión y la cantidad de leche ingerida. Los padres deben ser instruidos para observar si hay signos de deshidratación, ictericia o succión insuficiente. También se debe valorar el peso semanalmente⁴¹.

En las últimas décadas se tiene una creciente evidencia de los beneficios de la leche materna en la alimentación de los bebés de muy bajo peso al nacer, lo que influye en los resultados de salud, no sólo a corto plazo, sino también a la larga en el desarrollo neurológico, metabólico y en el crecimiento. La leche de la propia madre es la primera opción para todos los recién nacidos, incluidos los prematuros; cuando no está disponible o es escasa, la leche de donante pasteurizada ofrece una alternativa segura y es considerada la segunda mejor opción⁴².

Neurodesarrollo de los bebés pretérmino

Los niños prematuros presentan un crecimiento desproporcionado, que se caracteriza por la disminución de la talla y la masa libre de grasa (FFM), así como por el retraso del neurodesarrollo. El crecimiento ya no debe ser definido solamente por el aumento de peso, pues a medida que se aumenta o se retrasa el crecimiento en otras medidas, se ven asociadas con efectos duraderos sobre el desarrollo neurológico. La maduración cerebral se caracteriza por períodos críticos del crecimiento, cada uno con necesidades nutricionales específicas. La ingesta de proteínas desempeña un papel importante en la acumulación de masa libre de grasa, la neurogénesis y la diferenciación neuronal. La inflamación temprana y las enfermedades

tienen una influencia negativa a largo plazo sobre el crecimiento lineal y en la ganancia de la misión exploratoria, así como sobre el desarrollo neurológico posterior. En los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer la intervención nutricional que optimiza el crecimiento y el desarrollo cerebral es la dieta rica en proteínas^{43,44}.

La lesión de la sustancia blanca en el niño prematuro conduce a problemas motores, conductuales y cognitivos, que se convierten en una enorme carga para la sociedad. Si bien se ha avanzado mucho en la comprensión de la vulnerabilidad única de desarrollo de los oligodendrocitos en los últimos 30 años, no existen terapias probadas para el bebé prematuro, más allá de la atención de apoyo. Se hace énfasis en la hipoxia-isquemia y en la infección/inflamación como etiologías, pero menos en la consideración de otros factores contribuyentes⁴⁵.

La etiología de la lesión de la sustancia blanca es probablemente multifactorial. Entre estos factores podrían encontrarse la privación nutricional y hormonal, lo que sugiere la necesidad de terapias con suplementos postnatales. Recrear el aporte hormonal del útero y el estado nutricional puede proporcionar nuevos conocimientos sobre el desarrollo del cerebro y los enfoques terapéuticos de este problema de larga duración. Es fundamental continuar e intensificar el diálogo entre los sanitarios en las unidades de cuidados intensivos neonatales y neurobiólogos para identificar y evaluar críticamente los factores extrauterinos que pueden estar jugando un papel importante en la patogénesis de la lesión de la sustancia blanca del recién nacido prematuro⁴⁵.

Los resultados de los estudios seleccionados evidencian que los bebés prematuros de muy bajo peso al nacer que reciben una mayor ingesta de proteínas durante períodos prolongados logran que su crecimiento se aproxime al de un feto normal, en cuanto a crecimiento y, a largo plazo, se mejoran los resultados del neurodesarrollo. Por ello, las fórmulas deben enriquecerse en proteínas. En las unidades de cuidados intensivos neonatales hay que poner énfasis en la cantidad y calidad de la prestación de proteínas enterales, así como en los riesgos de la administración insuficiente de las mismas⁴⁶.

En un estudio realizado por Gianni y col. no se encontraron diferencias significativas en el neurodesarrollo a los 24 meses, entre un grupo de prematuros (<32 SG, <1500 gr) alimentados durante 6 meses con una fórmula enriquecida y otro alimentado con una fórmula estándar. Esto puede ser debido a que el suplemento no fue el adecuado, a que 6 meses es poco tiempo o a que hay que esperar un período mayor a 24 meses para apreciar diferencias en el neurodesarrollo del bebé⁴⁷.

Una investigación llevada a cabo por Vasu y col. desarrolló la relación entre la nutrición en prematuros y los resultados cerebrales y somáticos a través de la resonancia magnética. Los datos sugieren que la leche

materna puede ejercer un efecto beneficioso sobre el cerebro y los vasos arteriales y que, por otro lado, existe una correlación negativa entre la adiposidad y el volumen del cerebro de los bebés prematuros a la 40 SG. La leche humana puede ser protectora, a pesar de la baja densidad de macronutrientes y se sugiere que los factores no nutritivos, como el factor de crecimiento endotelial vascular, pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo vascular cerebral⁴⁸.

Un estudio de cohortes fue llevado a cabo por Rozé y col. con 2.925 bebés muy prematuros y evaluados en el alta hospitalaria. Se concluyó que el desarrollo neurológico de los recién nacidos prematuros es probable que se beneficie de la alimentación con leche materna complementada durante la estancia hospitalaria y con la leche materna sin suplementos después del alta. Estos datos de dos cohortes son tranquilizadores, porque a pesar de un aumento de peso menor durante la hospitalización, se observó un mejor resultado del desarrollo neurológico en los grupos alimentados con leche materna⁴⁹.

La creatina puede tener importantes efectos moduladores sobre los sistemas receptores que elevan el umbral para el inicio de la excitotoxicidad del glutamato en el cerebro. La importancia de la creatina puede extenderse más allá de la protección del cerebro para prevenir daño a otros órganos. En el embarazo, la hipoxia, la inflamación y el estrés oxidativo son eventos frecuentes que llevan a un compromiso en el cerebro y en otros sistemas de órganos importantes, lo que los hace particularmente vulnerables al daño hipóxico-isquémico que puede ocurrir en el nacimiento, especialmente en los partos prematuros. Por consiguiente, el uso de la creatina en el embarazo humano y la práctica neonatal debe ser evaluado como una posible terapia profiláctica o como un complemento de los tratamientos convencionales⁵⁰.

Un estudio realizado por Frondas-Chauty y col. investigó sobre el impacto de género en el desarrollo neurológico de 2.277 bebés muy prematuros de muy bajo peso al nacer. Los resultados mostraron que las niñas obtienen mejores resultados neurológicos, a los dos años de edad corregida, que los niños⁵¹.

El retraso del crecimiento postnatal de la cabeza está bien estudiado en los bebés muy prematuros. Esto coincide con el déficit nutricional frecuente que se produce en el primer mes de vida. En numerosas ocasiones no pueden tolerar todas las necesidades energéticas que el bebé requiere. El perímetro cefálico está correlacionado con el volumen cerebral y el resultado del desarrollo neurológico posterior. Un estudio realizado por Morgan y col. examinó la hipótesis de que una dieta estandarizada concentrada con adición de macronutrientes mejoraría el crecimiento de la cabeza. En ese estudio, 74 bebés muy prematuros (<29 SG, <1200 gr) recibieron un 11% más de proteínas y un 7% más de energía que un grupo control de 76 niños que recibieron una dieta estándar. Los resultados demuestran que a los 28 días de ingesta, el grupo estudio había

obtenido mejores resultados respecto al crecimiento de la cabeza, medido por el perímetro cefálico, que el grupo control. Así pues, y según este estudio, con una nutrición adecuada se puede reducir el retraso del crecimiento postnatal de la cabeza⁵².

Un otro estudio realizado por Can y col. se demostró que una mayor ingesta de proteínas y lípidos en bebés prematuros favorece la altura, además del crecimiento de la cabeza⁵³.

Nutrición parenteral (NP)

La ingesta de nutrientes en bebés prematuros de muy bajo peso al nacer resulta con frecuencia insuficiente, por las necesidades energéticas elevadas que estos bebés requieren y la baja tolerancia que ellos presentan. Esta falta de nutrientes se asocia con un déficit en el desarrollo neurológico. Los recién nacidos prematuros necesitan tiempo para comenzar la ingesta enteral, por lo que la NP es ahora un componente básico en la atención a estos niños. Existe la incertidumbre sobre las cantidades iniciales y máximas seguras de macronutrientes, los aminoácidos óptimos y la composición de los lípidos que deben ingerir, para un correcto desarrollo y crecimiento. Los estudios se han centrado en las medidas de crecimiento a corto plazo y hay pocos estudios con seguimiento a largo plazo. Dada la importancia de una adecuada nutrición para el crecimiento y el desarrollo cognitivo a largo plazo, la optimización de la composición de la NP merece ser vista como una prioridad de la investigación en la medicina neonatal^{54,55}.

Las prácticas de nutrición con los bebés prematuros incluyen las fases de la nutrición parenteral (NP), la nutrición enteral total (EN), y la fase de transición en el medio. El crecimiento se ve comprometido durante la fase de transición, probablemente relacionada con la disminución de la ingesta de proteínas.

La optimización de la nutrición parenteral es una estrategia importante para prevenir la falta de crecimiento postnatal. Un pobre crecimiento en este período afecta al desarrollo cognitivo, mientras que si es rápido, puede tener efectos nocivos sobre los resultados metabólicos. Mantener constante la velocidad de crecimiento orientada a lo largo de la nutrición parenteral de los recién nacidos prematuros es esencial y presenta con frecuencia una gran complejidad^{6,56}.

Existe consenso en la Asociación Española de Pediatría, según el cual, se recomienda que la administración habitual de NP a los prematuros siga el siguiente criterio: pocos líquidos en la primera semana posnatal; inicio de la ingesta de aminoácidos desde el primer día posnatal con 1,5-3g/kg/día y aumento hasta 3-4g/kg/día; inicio de la ingesta de lípidos en los 3 días posnatales con 1g/kg/día y aumento hasta 3g/kg/día; administración de 40-70mg/kg/día de calcio y fósforo, con un ratio calcio-fósforo de 1,7:1 (mg:mg); por último, estimación de la osmolaridad de las soluciones y con-

trol semanal de la trigliceridemia, uremia, fosforemia y función hepática^{57,58}.

Otro aspecto a considerar en los estudios relacionados con la NP tienen que ver con el acceso vascular como componente importante del cuidado del neonato prematuro. Los sanitarios que atienden a los recién nacidos deben estar bien formados en la técnica de la colocación del catéter neonatal y sus cuidados. El catéter central de inserción periférica ofrece varias ventajas sobre otros dispositivos que se utilizan para proporcionar un acceso vascular central. Un catéter puede permanecer en su lugar durante varios días. Este tiene una punta que termina cerca del corazón o en uno de los grandes vasos, como la vena cava superior o la vena cava inferior. Esto conlleva un riesgo importante de infección, por lo que la NP debe ser lo más breve posible⁵⁹.

La relación entre la ingesta nutricional inadecuada y la falta de crecimiento postnatal está bien documentada. La práctica de una nutrición agresiva más novedosa, incluyendo mayor consumo de proteínas, ha tenido éxito en el crecimiento de los recién nacidos prematuros, en especial para la ganancia de peso. Estos avances se reflejan en tasas más altas de crecimiento extrauterino en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Sin embargo, en la actualidad la nutrición es inadecuada y la falta de crecimiento extrauterino sigue siendo alto. Teniendo en cuenta que el desarrollo neurocognitivo no es el adecuado, habría que optimizar la NP en la UCIN⁶⁰⁻⁶⁷.

Un estudio llevado a cabo por Olsen y col. con 56 recién nacidos prematuros evaluó la relación entre la ingesta nutricional (kilocalorías, proteínas) y el peso, la longitud y su tolerancia metabólica, con un enfoque a la alta ingesta de proteínas ($\geq 4,6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$). Los resultados mostraron que un mayor consumo de proteína acumulada fue tolerado por los prematuros y, en general, se aumenta la longitud pero no el peso a los 28 días de vida⁶⁸.

Gnigler y col. comprobaron que un programa de cálculo por ordenador preparado para optimizar la NP y la ingesta de nutrientes mejoró la ganancia de peso de los bebés prematuros de muy bajo peso al nacer. Esta medida puede ser muy efectiva para simplificar el cálculo de la NP en niños prematuros⁶⁹.

Los recién nacidos prematuros tienen alta necesidad de minerales, como calcio, fósforo y magnesio. Las directrices para la administración intravenosa de estos minerales hacen hincapié en la prevención de alteraciones del suero, del tipo calcio ionizado o fósforo total. Una cuestión que aún no está totalmente resuelta, es la frecuente escasez de minerales para el uso intravenoso, lo que obliga a tomar decisiones complejas, buscando lograr un mejor y más seguro uso de estos minerales en los recién nacidos de alto riesgo^{70,71,72}.

Un estudio realizado por Joy y col. evaluó a los prematuros de muy bajo peso al nacer y que recibieron un temprano suplemento de hierro (2 mg/kg/día de hierro elemental). Se observó a las 2 semanas postparto una

mejoría en los niveles de ferritina sérica, en comparación con un grupo de recién nacidos a los que ese suplemento se les administró a las 6 semanas postparto⁷³.

La colestasis es una enfermedad asociada a la nutrición parenteral a largo plazo en los niños prematuros. En un estudio realizado por Simić y col. se valoró el efecto del ácido ursodesoxicólico (UDCA) sobre la colestasis de los recién nacidos prematuros que recibieron una nutrición parenteral prolongada. Los resultados concluyeron que la colestasis se desarrolló significativamente más tarde en los grupos tratados, que en los controles. El UDCA parece ser efectivo en la reducción de los síntomas de la colestasis⁷⁴.

Con el fin de prevenir la deficiencia de ácidos grasos y para suministrar suficiente energía, la emulsión de grasa intravenosa es necesaria para la nutrición parenteral de los recién nacidos prematuros. Sin embargo, la administración parenteral de emulsión grasa intravenosa puede inducir la intolerancia de lípidos. Choi y col. realizaron un estudio con el propósito de analizar los factores de riesgo en la intolerancia de lípidos de 80 recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1500 g). La intolerancia a los lípidos fue más frecuente en los recién nacidos con sepsis; aquellos con un peso al nacer inferior a 1.000 gramos; a los que se administró por vía intravenosa emulsión grasa de más de 2,6 g/kg/día; y aquellos cuya edad gestacional era menor de 28 SG. Se sugiere que los niveles de triglicéridos en suero deben ser estrechamente monitorizados, como prevención de la intolerancia de lípidos de los recién nacidos prematuros y con las características antes mencionadas⁷⁵.

En un estudio realizado por Mayes y col. se evaluaron los perfiles de aminoácidos en plasma en los días 8-10 de la vida de los recién nacidos prematuros que recibieron una hiperalimentación (30% más de macronutrientes), frente a un régimen de control. Los resultados concluyeron que la optimización de la ingesta parenteral de aminoácidos es una parte clave de la estrategia para reducir el riesgo de retraso del crecimiento postnatal de los recién nacidos muy prematuros. Existen pocos datos sobre la formulación óptima de aminoácidos, por lo que ese estudio proporciona nuevos datos sobre esos niveles, a través de la hiperalimentación. Se demuestra que las intervenciones nutricionales complejas pueden tener consecuencias no deseadas: en este caso, una hiperglucemia tratada con insulina, así como altos niveles de tirosina. Esto tiene implicaciones clínicas para las estrategias de nutrición temprana y el uso de insulina en los neonatos muy prematuros⁷⁶.

El objetivo de la nutrición del recién nacido prematuro es lograr un crecimiento postnatal aproximado al crecimiento normal del feto. Durante el periodo postnatal temprano, la ingesta de proteínas debe ser suficiente para lograr un crecimiento postnatal normal de los bebés de muy bajo peso al nacer. El objetivo del estudio realizado por Can y col. fue probar la hipótesis de que la administración de mayores cantidades de

aminoácidos y lípidos para recién nacidos con menos de 34 semanas de gestación puede mejorar el crecimiento y tienen un efecto preventivo en el desarrollo de la retinopatía del prematuro. Los resultados confirmaron la hipótesis y, después de una nutrición parenteral importante, los prematuros se vieron favorecidos en su crecimiento y en la prevención de la retinopatía⁵³.

Los recién nacidos prematuros sufren riesgo de desmineralización¹⁷. Lo que se debe, principalmente, a un suministro insuficiente de calcio (Ca) y fósforo (P) en la etapa de desarrollo, durante la cual requieren una demanda de minerales mayor y una exigencia muy alta^{69,73}. Los minerales deben ser completados en los neonatos prematuros inmediatamente después del nacimiento, ya sea a través de la nutrición parenteral (NP), la alimentación con fórmula o como complemento de la leche materna¹⁴. Christmann y col. aumentaron la cantidad de minerales en la nutrición parenteral (NP) a 79 recién nacidos prematuros y evaluaron el metabolismo de Ca y P en relación con los minerales y la vitamina D (VitD) administrados. Los resultados mostraron que la ingesta parenteral de P y VitD es baja, lo que provoca desequilibrios en la primera semana de vida. De ello resulta la conveniencia de suplementar con esos minerales, para evitar la hipercalcemia, la hipercalcemia o la hipofosfatemia⁷⁷.

Conclusiones

Los estudios evaluados ponen de manifiesto que la nutrición adecuada del recién nacido pretérmino tiene efectos positivos para su crecimiento y desarrollo. Se corrobora que una mayor ingesta de proteínas y lípidos favorece el crecimiento y el desarrollo de los bebés prematuros.

La lactancia materna tiene múltiples ventajas para el bebé, para la madre y para la relación materno-filial. En la actualidad, dar el pecho se considera un derecho de toda mujer que no tenga impedimentos anatómicos o funcionales, o alteraciones que contraindiquen la lactancia. Se ha comprobado que los recién nacidos con menos de 33 SG tienen un mayor abandono de la lactancia materna en el momento del alta hospitalaria. Se hace hincapié en la importancia del apoyo y el asesoramiento a las madres para favorecer la lactancia en los primeros días postparto.

Administrar una nutrición adecuada con leche materna exclusiva al bebé pretérmino favorece el crecimiento y el desarrollo neurológico, cuando son evaluados a los 18 meses de vida. Se producen importantes beneficios en relación con las defensas de la leche materna para los bebés prematuros, incluso para los bebés extremadamente prematuros.

La lactancia materna se asocia con un aumento de la capacidad cognitiva y de la materia blanca a corto y medio plazo. Se constata la importancia de la leche materna y la influencia de su efecto beneficioso sobre el cerebro y los vasos arteriales, así como una correla-

ción negativa entre la adiposidad y el volumen del cerebro, por lo que continúa resultando el alimento ideal.

La leche humana puede ser protectora, a pesar de la baja densidad de macronutrientes; se sugiere que los factores no nutritivos, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular, pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo vascular cerebral. La ingesta de proteínas desempeña un papel importante en la acumulación de masa libre de grasa, la neurogénesis y la diferenciación neuronal. La leche humana aporta una proteína homóloga y adaptada a las necesidades del bebé.

La nutrición parenteral (NP) se presenta como un componente básico en la atención a estos niños, acortando las dudas que refleja la literatura sobre las cantidades iniciales y máximas seguras de macronutrientes, aminoácidos óptimos y la composición de los lípidos que se deben ingerir. En los bebés muy prematuros (<1000g al nacer) que fueron alimentados con leche humana se ha acortado la duración de la nutrición parenteral y se ha reducido el índice de enterocolitis necrotizante (EN).

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión sobre la alimentación de los recién nacidos prematuros evalúan los resultados a corto y medio plazo. Aquí mostramos la necesidad de incrementar los estudios que evalúen los resultados a largo plazo^{78,79}.

Referencias

1. Aguilar MJ. Tratado de enfermería del niño y el adolescente. Cuidados pediátricos. Ed. Elsevier 2012.
2. Morof DF, Kerber K, Tomczyk B, Lawn J, Blanton C, Sami S, Amsalu R. Neonatal survival in complex humanitarian emergencies: setting an evidence-based research agenda. *Conflict and Health* 2014;8(1):8.
3. Cortes Castell E, Rizo-Baeza MM, Aguilar Cordero MJ, Rizo-Baeza J, Gil Guillén V. Maternal age as risk factor of prematurity in Spain; Mediterranean area. *Nutr Hosp*. 2013; 28(5):1536-1540.
4. Aguilar Cordero MJ, Vieite Ravelo M, Padilla López CA, Mur Villar N, Rizo Baeza M, Gómez García CI. La estimulación prenatal. Resultados relevantes en el periparto. *Nutr Hosp*. 2012; 27(6):2102-2110.
5. Bourliou C, Ménard O, Bouzerzour K, Mandalari G, Macierzanka A, Mackie AR, Dupont D. Specificity of infant digestive conditions: some clues for developing relevant in vitro models. *Critical reviews in food science and nutrition* 2014;54(11):1427-1457.
6. Gruszfeld D, Socha P. Early nutrition and health: short- and long-term outcomes. *World Rev Nutr Diet*. 2013;108:32-9. doi: 10.1159/000351482. Epub 2013 Sep 6.
7. Ditzenberger G. Nutritional Support for Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2014 Jun;26(2):181-198. doi: 10.1016/j.ccell.2014.02.003.
8. Kalhan SC, Wilson-Costello D. Prematurity and programming: contribution of neonatal Intensive Care Unit interventions. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2013;4(2):121-133.
9. Rasmussen MA, Maslova E, Halldorsson TI, Olsen SF. Characterization of dietary patterns in the danish national birth cohort in relation to preterm birth. *PLoS One*. 2014 Apr 18;9(4):e93644. doi: 10.1371/journal.pone.0093644. eCollection 2014.
10. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Rodríguez Blanque R, Noack Segovia JP, Pozo Cano MD, López Contreras G, Mur Villar N. Physical activity by pregnant women and its influence on maternal and foetal parameters; a systematic review. *Nutr Hosp*. 2014;30(4):719-726.
11. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, et al. Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet* 2013;106:181-8.
12. Aguilar Cordero MJ, Batran Ahmed SM, Padilla López CA, Guisado Barrilao R, Gómez García CI. Lactancia materna en bebés pretérminos; cuidados centrados en el desarrollo en el contexto palestino. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):1940-1944.
13. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Mur Villar N, García López PA, Valenza Peña MC. Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. *Nutr Hosp*. 2010;25(6):954-958.
14. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2014 Feb;55(1):5-13. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.07.003. Epub 2013 Sep 16.
15. Adamkin DH, Radmacher PG. Fortification of Human Milk in Very Low Birth Weight Infants (VLBW <1500 g Birth Weight). *Clin Perinatol*. 2014 Jun;41(2):405-421. doi: 10.1016/j.clp.2014.02.010. Epub 2014 Apr 13.
16. Nzegwu NI, Ehrenkranz RA. Post-discharge Nutrition and the VLBW Infant: To Supplement or Not Supplement? *Clin Perinatol* 2014;41:463-474.
17. Szwarc M, Wesołowska A, Borszewska-Kornacka MK. The role of human breast milk in nutrition of preterm neonates. *Pediatrics Polska* 2014 (In press)
18. Aguilar Cordero MJ, Sáez Martín I, Menor Rodríguez MJ, Mur Villar N, Expósito Ruiz M, Hervás Pérez A. Valoración del nivel de satisfacción en un grupo de mujeres de Granada sobre atención al parto, acompañamiento y duración de la lactancia. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):920-926.
19. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Dudell G, Rechtman DJ, Lee ML, Lucas A, Abrams S. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1592-1595.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.011. Epub 2013 Aug 20.
20. Vegge A et al. Parenteral lipids and partial enteral nutrition affect hepatic lipid composition but have limited short term effects on formula-induced necrotizing enterocolitis in preterm piglets. *Clinical Nutrition* 2014 (In press) <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.03.004>.
21. Akdag A, Nur Sari F, Dizdar EA, Uras N, Isikoglu S, Erel O, Dilmen U. Storage at -80°C Preserves the Antioxidant Capacity of Preterm Human Milk. *J Clin Lab Anal*. 2014 Mar 20;00:1-4. doi: 10.1002/jcla.21703.
22. Berseth CL, Harris CL, Wampler JL, Hoffman DR, Diersen-Schade DA. Liquid human milk fortifier significantly improves docosahexaenoic and arachidonic acid status in preterm infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014 Mar 29. pii: S0952-3278(14)00047-7. doi: 10.1016/j.plefa.2014.03.002. [Epub ahead of print]
23. Makrides M1, Uauy R2. LCPUFAs as Conditionally Essential Nutrients for Very Low Birth Weight and Low Birth Weight Infants: Metabolic, Functional, and Clinical Outcomes-How Much is Enough? *Clin Perinatol*. 2014 Jun;41(2):451-461. doi: 10.1016/j.clp.2014.02.012.
24. Cortés E, Aguilar MJ, Rizo MM, Gil V, Hidalgo MJ. Ácidos grasos trans en la nutrición de niños con trastornos neurológicos. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):1140-1144.
25. Cortés E, Rizo-Baeza MM, Aguilar MJ, Hidalgo MJ, Gil V. Relación entre los ácidos grasos en suero y en los fosfolípidos de membrana en niños sanos. *Nutr Hosp*. 2013;28(5):1541-1545.
26. Cortés E, Hidalgo MJ, Rizo-Baeza MM, Aguilar MJ, Gil V. Índice elevado de ácidos grasos omega 6/omega 3 en niños con neuropatías causa o efecto. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):1165-1170.
27. Anderson A, Burggren A. Cognitive and neurodevelopmental benefits of extended formula-feeding in infants: Re: Deoni et al. 2013. *Neuroimage*. 2014 May 14. pii: S1053-8119(14)00376-0. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.011. [Epub ahead of print]

28. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, Nemolato S, Iacovidou N, Van Eyken P, Fanos V, Zaffanello M, Faa G. Aluminum exposure and toxicity in neonates: a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods. *World J Pediatr*. 2014 May;10(2):101-7. doi: 10.1007/s12519-014-0477-x. Epub 2014 May 7.
29. Rai D, Adelman AS, Zhuang W, Rai GP, Boettcher J, Lönnerdal B. Longitudinal Changes in Lactoferrin Concentrations in Human Milk: A Global Systematic Review. *Critical reviews in food science and nutrition* 2014;54(12):1539-1547.
30. Verd S, García M, Gutiérrez A, Moliner E, López E, Ginovart G. Blood biochemical profile of very preterm infants before and after trophic feeding with exclusive human milk or with formula milk. *Clin Biochem*. 2014 May;47(7-8):584-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.02.017. Epub 2014 Feb 24.
31. Calvert SA, Soltesz G, Jenkins PA, Harris D, Newman C, Adrian TE, et al. Feeding premature infants with human milk or preterm milk formula. Effects on postnatal growth and on circulating concentrations of intermediary metabolites, amino acids, and regulatory peptides. *Biol Neonate* 1985;47:189-98.
32. El-HawaryMFS, Soliman AA, Nosseir SA, KholiefTS. Biochemical studies on the effect of breast and artificial feeding in newborn Egyptian infants I. Serum proteins and immunoglobulins in 1-4-day-old newborn. *Z Ernährungswiss* 1981;20:283-90.
33. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus pretermformula as substitutesformothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116:400-6.
34. Wu T-Z, Huang I-F, Chen Y-C, Chen P-H, Yang L-Y. Differences in serum biochemistry between breast-fed and formula-fed infants. *J Chin Med Assoc* 2011;74:511-5.
35. de Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics* 2002;109: E42.
36. Morales Y, Schanler RJ. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: how compelling is the evidence of benefit? *Semin Perinatol*. 2007 Apr;31(2):83-8.
37. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot AM, Pinquier D, Marret S; Le réseau de périnatalité de Haute-Normandie. [Epidemiological study of very preterm infants at Rouen University Hospital: changes in mortality, morbidity, and care over 11 years]. *Arch Pediatr*. 2013 Feb;20(2):156-63. doi: 10.1016/j.arcped.2012.11.011. Epub 2012 Dec 21.
38. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S17-25. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.049.
39. Bertino E, Arslanoglu S, Martano C, Di Nicola P, Giuliani F, Peila C, Cester E, Pirra A, Coscia A, Moro G. Biological, nutritional and clinical aspects of feeding preterm infants with human milk. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Jul-Sep;26(3 Suppl):9-13.
40. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 22;4:CD002971. doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub3.
41. Hallowell SG, Spatz DL. The relationship of brain development and breastfeeding in the late-preterm infant. *J Pediatr Nurs*. 2012 Apr;27(2):154-62. doi: 10.1016/j.pedn.2010.12.018. Epub 2011 Mar 2.
42. Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Cresi F, Di Nicola P, Raia M, Sabatino G, Occhi L, Bertino E. Donor human milk versus mother's own milk in preterm VLBWIs: a case control study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Jul-Sep;26(3 Suppl):19-24.
43. Pfister KM, Ramel SE. Linear Growth and Neurodevelopmental Outcomes. *ClinPerinatol* 2014;41:309-321.
44. LafeberHN, van de Lagemaat M, Rotteveel J, van Weissenbruch M. Timing of nutritional interventions in very-low-birth-weight infants: optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome. *Am J ClinNutr* 2013;98(suppl):556S-60S.
45. Elitt CM, Rosenberg PA. The challenge of understanding cerebral white matter injury in the premature infant. *Neuroscience*. 2014 May 15. pii: S0306-4522(14)00341-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.038. [Epub ahead of print]
46. D Brown L, Hendrickson K, Masor ML, Hay WW Jr. High-Protein Formulas: Evidence for Use in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2014 Jun;41(2):383-403. doi: 10.1016/j.clp.2014.02.002. Epub 2014 Apr 14.
47. Gianni ML, Roggero P, Amato O, Picciolini O, Piemontese P, Liotto N, Taroni F, Mosca F. Randomized outcome trial of nutrient-enriched formula and neurodevelopment outcome in preterm infants. *BMC Pediatr* 2014 Mar 19;14:74. doi: 10.1186/1471-2431-14-74.
48. Vasu V, Durighel G, Thomas L, Malamateniou C, Bell JD, Rutherford MA, Modi N. Preterm nutritional intake and MRI phenotype at term age: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2014 May 23;4(5):e005390. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005390.
49. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, Claris O, Lapillonne A, Mitanchez D, Branger B, Simeoni U, Kaminski M, Ancel PY. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open*. 2012 Apr 5;2(2):e000834. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000834. Print 2012.
50. Dickinson H, Ellery S, Ireland Z, LaRosa D, Snow R, Walker DW. Creatine supplementation during pregnancy: summary of experimental studies suggesting a treatment to improve fetal and neonatal morbidity and reduce mortality in high-risk human pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth* 2014;14(1):150.
51. Frondas-Chauty A, Simon L, Branger B, Gascoïn G, Flamant C, AncelPY, RozéJC. Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, fetalneonatal-2013*. 2014.
52. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):e120-8. doi: 10.1542/peds.2013-2207. Epub 2013 Dec 30.
53. Can E, Bulbul A, Uslu S, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A: Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. *Pediatr Int* 2012, 54:869-874.
54. Embleton ND, Morgan C, King C. Balancing the risks and benefits of parenteral nutrition for preterm infants: can we define the optimal composition? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jun 12. pii: fetalneonatal-2013-304061. doi: 10.1136/archdischild-2013-304061.
55. Embleton ND. Early nutrition and later outcomes in preterm infants. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:26-32. doi: 10.1159/000342553. Epub 2013 Feb 11.
56. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 May;38(4):489-97. doi: 10.1177/0148607113487926. Epub 2013 May 14.
57. Neves A, Pereira-da-Silva L, Fernandez-Llimos F. Neonatal parenteral nutritionprescriptionpractices in Portugal. *An Pediatr (Barc)* 2014 Feb;80(2):98-105. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.05.026. Epub 2013 Jul 4.
58. BhuttaZA, Giuliani F, Haroon A, Knight HE, Albernaz E, Batra M, Bhat B, Bertino E, McCormick K, Ochieng R, Rajan V, Ruyan P, Cheikh Ismail L, Paul V; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Standardisation of neonatal clinical practice. *BJOG*. 2013 Sep;120Suppl 2:56-63, v. doi: 10.1111/1471-0528.12312. Epub 2013 Jul 11.
59. McCay AS, Elliott EC, Walden M. Videos in clinical medicine. PICC placement in the neonate. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):e17. doi: 10.1056/NEJMvcm1101914.
60. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101:e64-70.

61. Colaizy TT, Carlson S, Saftlas AF, et al. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2012;12:124.
62. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58(Suppl 1):8–18.
63. Fanaro S, Ballardini E, Vigi V. Different pre-term formulas for different pre-term infants. *Early Hum Dev* 2010;86(Suppl 1):27–31.
64. 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.
65. Hanson C, Sundermeier J, Dugick L, et al. Implementation, process, and outcomes of nutrition best practices for infants <1500 g. *Nutr Clin Pract* 2011;26:614–24.
66. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011;128:e899–906.
67. Miller J, Makrides M, Gibson RA, et al. Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at <31 wk gestation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:648–55.
68. Olsen IE, Harris CL, Lawson ML, Berseth CL. Higher protein intake improves length, not weight, z scores in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):409-16. doi: 10.1097/MPG.0000000000000237.
69. Gnigler M, Schlenz B, Kiechl-Kohlendorfer U, Rüdiger M, Navarro-Psihas S. Improved Weight Gain in Very Low-Birth Weight Infants after the Introduction of a Self-Created Computer Calculation Program for Individualized Parenteral Nutrition. *Pediatrics and Neonatology* 2014;55:41e47.
70. Abram SA, Hawthorne KM, Placencia JL, Dinh KL. Micronutrient Requirements of High-Risk Infants. *Clin Perinatol* 2014; 41:347–361.
71. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr* 2008;97:407–13.
72. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:87–92.
73. Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, Rajappa M, Ananthanarayanan PH, Bhat BV. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Mar;99(2):F105-9.
74. Simić D, Milojević I, Bogićević D, Milenović M, Radlović V, Drasković B, Benka AU, Sindjić S, Maksimović R. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *SrpArhCelokLek*. 2014 Mar-Apr;142(3-4):184-8.
75. Choi YJ, Bae HJ, Lee JY, Cho EJ, Lee YH, Lee HS, Kim HS. Analysis of risk factors for lipid intolerance of intravenous fat emulsion in very low birth weight infants. *Archives of pharmacal research*, 2014:1-7.
76. Mayes K, Tan M, Morgan C. Effect of hyperalimentation and insulin-treated hyperglycemia on tyrosine levels in very preterm infants receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Jan;38(1):92-8. doi: 10.1177/0148607112467036. Epub 2012 Nov 20.
77. Christmann V, de Grauw AM, Visser R, Matthijsse RP, van Goudoever JB, van Heijst AF. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):398-403. doi: 10.1097/MPG.0000000000000251.
78. Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD004866. doi: 10.1002/14651858.CD004866.pub4.
79. Lucas N. Preterm Nutrition. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 2014: 43(1): 41-52.