

LA NUTRICIÓN ENTERAL TEMPRANA DEBE INICIARSE EN TODOS LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SIN IMPORTAR SUS RIESGOS ASOCIADOS.

¹ López Sevilla Janeth, ² Orbe Montalvo Carmen, Ortiz Rubio Ana.

¹Servicio de Neonatología, Hospital Pediátrico Baca Ortiz,

² Servicio de Neonatología, Hospital General Docente de Calderón,

³Servicio de Neonatología, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora

RESUMEN

Contexto: El inicio temprano de la nutrición enteral en los recién nacidos prematuros contribuye a menor duración de la alimentación parenteral, menos días de uso de catéter venoso central, menor número de casos de sepsis y una estancia hospitalaria menor.

Propósito: Determinar las ventajas que tienen los prematuros que reciben nutrición enteral precoz sobre los prematuros que no reciben nutrición enteral precoz.

Sujetos y métodos: Estudio multicéntrico, epidemiológico, observacional, transversal de dos cohortes.

Población: prematuros hospitalizados en servicios de neonatología de la ciudad de Quito de mayo a octubre de 2018.

Muestra: 204 casos.

Resultados: se analizaron 204 casos, recién nacidos prematuros, la mitad de los cuales habían recibido nutrición enteral temprana; la mayoría de los recién nacidos pertenecieron al grupo de entre 32 y 36 semanas de edad gestacional con el 66.2% (n=135); pérdidas de peso superiores al 20% a los 7 días de vida predominó de manera significativa en el grupo de nutrición tardía (2.0 % vs. 12.7 %, p = 0.01); los pacientes que iniciaron nutrición tempranamente incrementaron de peso a los 14 días de seguimiento en el 77.5 % (n = 79/102) comparado con el grupo de nutrición tardía que incrementó de peso en el 48 % (n = 49/102), esto significó una diferencia absoluta del 29.4 % (IC 95 %: 15.8, 43 %; p < 0.001) entre grupos; se determinó una tendencia al uso más prolongado de catéter venoso central; en cuanto a los días de uso de nutrición parenteral las diferencias entre grupos fueron más pequeñas y no alcanzaron significancia estadística entre grupos (p = 0.15);

Conclusión: El inicio de la nutrición enteral sea temprana o tardía no se relaciona significativamente con la mortalidad; se estableció una relación entre la nutrición enteral tardía y la frecuencia de casos de sepsis, enterocolitis necrotizante, hiperbilirubinemia y tiempo de hospitalización más prolongado.

Palabras claves: Prematuro, nutrición enteral, alimentación, recién nacidos, nutrición.

ABSTRACT

Context: The early start of the enteral feeding in the premature newborns contribute to shorter duration of parenteral nutrition, less days of use of venous central catheter, fewer numbers of cases of sepsis, less frequent of hyperbilirubinemia and minor hospital stay.

Aim: To determine the advantage that have the premature newborns who receive early enteral feeding over the premature newborns who do not receive early enteral feeding.

Subjects and methods: This are a multicentric, epidemiological, observational, cross-sectional, of cohorts of patients comparing the early start of the enteral feeding in the premature newborns versus the late start of the enteral feeding.

Population: premature newborns admitted in Neonatology services of Quito from May to October 2018.

Sample: 204 cases.

Results: 204 cases were analyzed, premature newborns, half of which received early enteral feeding, most newborns belonged to the group of 32-36 weeks of gestational age with 66.2% (n=135); the weight loss of 20% or more at 7 days of life were predominated in the late enteral nutrition (2.0 % vs. 12.7 %, p = 0.01); the patients who started the enteral nutrition early gained weight to the 14 days of live in 77.5 % (n = 79/102) compared with the group of late nutrition who gain weight in 48 % (n = 49/102), this means absolute difference of 29.4 % (IC 95 %: 15.8, 43 %; p < 0.001) between groups; a trend was determined to the longer use of central venous catheter in the late enteral feeding ; the differences between groups of the days of use of parenteral nutrition were not significant (p = 0.15).

Conclusion: There is no significant relationship between the beginning of nutrition and the mortality; a direct relationship is established between the late enteral nutrition and the frequency of sepsis, necrotizing enterocolitis, hyperbilirubinemia and the longer hospitalization time.

Keywords: Premature, enteral nutrition, feeding, newborns, nutrition.

INTRODUCCIÓN

En Ecuador cada se estima que nacen un promedio de 330.000 niños cada año y según datos del INEC en nuestro país la incidencia de parto prematuro es 5,1%¹, es decir, en el país nacerán alrededor de 16830 recién nacidos prematuros cada año, de ellos los prematuros leves, es decir los nacidos entre las 32 a 36 semanas de edad gestacional representan más de la mitad, y los de muy bajo peso al nacimiento (menos de 1.500 gramos al nacer) representan el 1% del total de nacimientos, los nacimientos de prematuros moderados corresponden al 3,1% y los prematuros tardíos al 6,1% del total de nacidos vivos.^{1,2}

Por otro lado, a mayor edad gestacional menores son los índices de mortalidad fetal o neonatal, así como el riesgo de muerte neonatal se incrementa exponencialmente con la disminución de la edad gesta-

cional y el peso. Avances en el cuidado obstétrico y neonatal han contribuido para reducir los índices de mortalidad en los niños prematuros extremos, sin embargo, las tasas de morbilidad en estos niños siguen siendo elevadas. El nacimiento antes de término somete al recién nacido a situaciones de peligro al no contar con la madurez suficiente de sus órganos.²

Otro aspecto a tomar en cuenta en el crecimiento fetal son los factores que alteran el ambiente externo e interno del niño y factores que alteran el ambiente de la madre. En el primero actúan factores ecológicos, socioeconómicos y culturales en que habita la embarazada. En el segundo las características anatómicas del útero, anexos, carga genética del feto, infecciones intrauterinas, etc. Y en el tercero las patologías que presenta la embarazada. El crecimiento fetal, temprano y tardío tiene una tendencia lineal. Se inicia alrededor de las 20 semanas, se mantiene con un incremento constante de peso a lo largo del segundo trimestre, se acelera durante la mayor parte del tercero y culmina alrededor de las 38 semanas pues, a partir de este punto se desacelera y aplanan antes de caer a partir de las 42 semanas.³

Correspondencia: López Sevilla Janeth.
Hospital Pediátrico Baca Ortiz
janethlopezs22@hotmail.com / +593 997107740.
Rev. Ecuat. Pediatr. 2018; 19(2); 39-46

Se denomina retardo del crecimiento intrauterino al recién nacido de cualquier edad gestacional cuyo peso se encuentra bajo el percentil 10 de las curvas referenciales de crecimiento intrauterino, presentan una mortalidad superior antes y luego del parto; tras el nacimiento pueden presentar complicaciones inmediatas que requieren de tratamiento especializado.⁴

La utilización de un protocolo de nutrición enteral o la aplicación de prácticas basadas en la evidencia en los servicios de neonatología constituyen una estrategia que está demostrada ser útil en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante en los recién nacidos prematuros.⁵ Igualmente, la leche de la madre de un recién nacido prematuro presenta muchas ventajas para él, tiene más energía, nitrógeno total, proteínas totales y minerales que satisfacen las necesidades sin ocasionar estrés metabólico o renal, de allí la importancia de disponer de un banco de leche en el servicio de neonatología.

Ciertamente el cateterismo venoso central es una práctica común en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Los catéteres venosos centrales dan acceso vascular seguro al recién nacido, sin embargo, no son procedimientos inocuos, muchas veces están asociados a eventos adversos.⁶ El uso del catéter venoso central está relacionado con complicaciones como sangrado el momento de la inserción e infecciones y trombosis a posterior.

Los recién nacidos prematuros tienen altas necesidades nutricionales más que en cualquier otro período de la vida, la pérdida de peso fisiológica en los prematuros puede llegar hasta el 15% del peso al nacer durante los primeros 4 a 6 días de vida, luego de lo cual inicia un proceso de recuperación del peso al nacimiento entre los 7 a los 14 días de vida, se considera como un incremento de peso mínimo de 18g/kg por día.⁶

Diversas intervenciones nutricionales tempranas (nutrición enteral trófica, nutrición parenteral precoz, fortificación) tienen como objetivo evitar la subnutrición.⁷ Aunque la mayoría de los prematuros al nacer tienen un peso acorde con su edad gestacional, al abandonar el hospital suelen tener un peso inferior al percentil¹⁰ para su edad. En la mayoría de los pretérminos existe discrepancias entre la ingesta recomendada y la ingesta real resultando déficits nutricionales importantes.⁹

La nutrición parenteral es iniciada tan temprano como sea posible y se disminuye progresivamente mientras se incrementa la nutrición enteral.¹⁰ En neonatos prematuros, la alimentación enteral durante las primeras dos semanas de vida predice un mejor crecimiento y maduración cerebral, una óptima nutrición en prematuros puede representar una vía potencial para mitigar las consecuencias adversas de su estado crítico.¹¹

Con frecuencia el prematuro es sometido a ayunos prolongados, es decir no ingesta de alimentación por más de 2 días, por cualquier motivo, esta práctica lejos de favorecerle lo perjudica por la desnutrición acelerada que causa y ésta, a su vez, afecta la absorción de carbohidratos, grasas y proteínas por los siguientes mecanismos: lesión de la mucosa del intestino delgado por falta de sustrato para la síntesis de portadores de proteínas, receptores de membrana, enzimas y otros componentes estructurales fundamentales; por alteración de las secreciones pancreática y biliar; por deterioro de los mecanismos de defensa asentados en la mucosa por alteración de los IgA, de la producción de mucina y ruptura de la barrera; superpoblación de bacterias en el intestino delgado y absorción de macromoléculas a través de la mucosa lesionada y sensibilización a

las proteínas que podrían ser causante de una lesión adicional de la mucosa.

El tratamiento nutricional de los recién nacidos prematuros desempeña un papel importante en su supervivencia inmediata y en su crecimiento y desarrollo subsecuentes, es importante valorar su crecimiento de acuerdo a su edad gestacional y peso al nacer, tratar de alcanzar un crecimiento estándar a corto plazo, prevenir complicaciones relacionadas con la alimentación y enfatizar en la importancia de su seguimiento a largo plazo.

Los neonatos que reciben alimentación enteral temprana y en los cuales se avanza rápidamente hacia alimentación enteral total, reciben menos días de nutrición parenteral, requieren un más corto período de tiempo para recuperar su peso al nacimiento y tienen una estadía hospitalaria más corta, la incidencia de enterocolitis necrotizante no fue significativamente diferente con los prematuros que reciben nutrición enteral de lento avance, la incidencia de sepsis fue significativamente menor en niños que recibieron un rápido avance en la nutrición enteral.¹²

En una revisión Cochrane se determina que no hay suficiente evidencia que demuestre que la alimentación trófica temprana comparada con la alimentación de inicio tardío mejora la tolerancia oral o previene la enterocolitis necrotizante.¹³ La administración temprana de una nutrición óptima a los prematuros disminuye el riesgo de resultados de la salud adversos y mejora la cognición en la vida adulta, la alimentación enteral es segura y se la prefiere a la nutrición parenteral debido a las complicaciones que se presentan.¹³

Otra revisión Cochrane publicada en el año 2013 sugiere que la introducción progresiva de la alimentación enteral antes de los 4 días de vida y el avance de volúmenes de alimentación mayores a 24ml/kg/día no incrementa el riesgo de Enterocolitis Necrotizante en recién nacidos extremadamente pequeños para la edad gestacional, la introducción tardía y lenta de la nutrición enteral resulta en más días de hospitalización, más tiempo hasta llegar a recuperar el peso del nacimiento y más tiempo hasta establecer una nutrición enteral completa.¹⁴

Planteamiento del Problema.

La nutrición parenteral temprana y el inicio de la nutrición enteral trófica con leche humana dentro de las primeras 24 horas de vida y el posterior avance a la nutrición enteral completa dentro de las dos primeras semanas de vida es recomendado actualmente.^{15,16} Sin embargo, avanzar a la nutrición enteral completa en poco período de tiempo es difícil por las complicaciones de la prematuridad, por lo cual la alimentación es frecuentemente poco priorizada.^{17,18} Por lo tanto, hay variación de los protocolos entre las diferentes unidades de neonatología,^{19,20} debido a la limitación de los datos sobre los riesgos y beneficios de las prácticas agresivas de la alimentación. Como resultado muchos recién nacidos fallan en el crecimiento en los primeros días y semanas luego del nacimiento.²¹

Estudios realizados han determinado que la introducción de la nutrición enteral tardía o el avance lento en la alimentación de los recién nacidos prematuros resultan en un tiempo más largo hasta alcanzar la alimentación enteral completa.^{22,23} En lo que respecta al riesgo de enterocolitis necrotizante existen discrepancias en cuál protocolo de nutrición enteral debe utilizarse para disminuir la incidencia de esta patología. Comenzar con nutrición trófica con volúmenes de 10-20ml/kg/día es generalmente una práctica aceptada

un estudio randomizado de casos controles de recién nacidos prematuros, se los dividió en un grupo de alimentación mínima mantenida en 20ml/kg/día por los primeros 10 días de vida y el grupo de alimentación de avance que inician en 20ml/kg/día y avance de 20ml/kg/día. Se determinó que el grupo de avance tuvo un más alto riesgo de Enterocolitis Necrotizante, concluyendo que un rango lento de avance debería ser considerado en recién nacidos prematuros.²⁴ Sin embargo, el grupo de nutrición mínima tuvo un tiempo más prolongado de nutrición parenteral y de uso de catéter venoso central con los riesgos que esto conlleva.

En una revisión Cochrane, Morgan y colaboradores determinaron que hay insuficiente evidencia para concluir que la alimentación enteral trófica comparada con el inicio temprano o tardío de la alimentación mejore la tolerancia a la alimentación o prevenga la enterocolitis necrotizante.²⁵ La utilización de fortificantes de la leche materna sigue estando en debate,^{26,27} no se encuentra en la bibliografía pruebas que indiquen que un modo particular de fortificar la leche materna se relacione con la presentación de Enterocolitis Necrotizante.²⁴

El inicio de la nutrición enteral tardía o el incremento de la alimentación de forma lenta puede disminuir la adaptación funcional del tracto gastrointestinal y alterar los patrones de colonización microbiana.²⁸ La dismotilidad intestinal puede exacerbar la intolerancia a la alimentación llevando a la demora en establecer la nutrición enteral independientemente de la nutrición parenteral. La prolongación del uso de la nutrición parenteral puede asociarse con incremento de infecciones y complicaciones metabólicas que pueden incrementar la morbilidad, mortalidad, prolongar la permanencia en el hospital y producir efectos adversos en el crecimiento y en el desarrollo de los recién nacidos.^{29,30}

Estudios sugieren que la introducción progresiva de la alimentación antes de los 4 días de vida luego del nacimiento y el avance de los volúmenes de alimentación a más de 24ml/kg/día no incrementa el riesgo de Enterocolitis Necrotizante en prematuros de peso extremadamente bajo al nacer. En los países nórdicos donde se introduce la alimentación de manera muy temprana generalmente entre las 24 a 48 horas de vida, no ha sido asociada con una incidencia más elevada de Enterocolitis Necrotizante.^{31,32} La introducción tardía y de forma lenta de la alimentación en los recién nacidos resulta en más días que requiere el prematuro para recuperar su peso del nacimiento y en llegar a una nutrición enteral completa.³³

En cuanto a la hiperbilirrubinemia en recién nacidos prematuros, la propia prematuridad en sí misma es un factor predisponente para su presentación, además en el caso de ayuno, produce una disminución de la flora intestinal y de la motilidad con el consecuente incremento en la circulación enterohepática,³⁴ que por la acción de enzimas enterocíticas y de la flora intestinal la Bilirrubina pasa a urobilinógeno, una fracción de éste es reabsorbida a la circulación portal y captada por los hepatocitos para ser excretada a la vía biliar. Un pequeño porcentaje de reabsorbido pasa a la circulación sistémica excretándose por la orina. La fracción no reabsorbida del urobilinógeno es excretada por las heces.³⁵

Los beneficios de la nutrición trófica temprana en prematuros han sido demostrados en algunos estudios randomizados en los cuales se determinó beneficios como: mejor tolerancia a la alimentación permitiendo avances rápidos en los volúmenes de alimentación,^{36,37} más rápida maduración de patrones intestinales,³⁸ incremento de la actividad de la lactasa,³⁹ niveles más altos de hormonas intestinales incluyendo gastrina, polipéptido gástrico inhibitor y enteroglucagón,^{40,41,42} reduce la permeabilidad intestinal,⁴³ disminuye el riesgo de sepsis

tardía,⁴⁴ disminuye la incidencia de hiperbilirrubinemia conjugada,⁴⁴ aumenta la absorción de calcio y fósforo,⁴⁵ con niveles séricos más bajos de fosfatasa alcalina sugiriendo menos osteopenia de la prematuridad.⁴⁶

El objetivo de este estudio es determinar las diferencias en dos cohortes de recién nacidos prematuros, recién nacidos que reciben nutrición enteral precoz y recién nacidos prematuros que reciben nutrición enteral tardía, para establecer diferencias o similitudes entre sí.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Es un estudio multicéntrico, epidemiológico, observacional, transversal de dos cohortes.

Sujetos

Se analizaron 204 recién nacidos prematuros hospitalizados en servicios de neonatología de la ciudad de Quito, se evaluaron las ventajas que tiene el inicio temprano de la nutrición enteral en recién nacidos prematuros en dos cohortes, la primera cohorte 102 pacientes que recibieron nutrición enteral de inicio temprano y la segunda cohorte 102 pacientes que recibieron nutrición enteral de inicio tardío.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión generales.

1. Pacientes prematuros desde un día de edad hasta los 14 días de edad
2. Pacientes de ambos sexos.
3. De cualquier grupo étnico.
4. Pacientes que son atendidos en los servicios de neonatología de distintos hospitales de la ciudad de Quito.

Cohorte 1: pacientes con nutrición enteral de inicio temprano.

1. Pacientes neonatos desde su nacimiento.
2. Pacientes neonatos que inician nutrición enteral en las primeras 48 horas de vida.

Cohorte 2: pacientes con nutrición enteral de inicio tardío

1. Pacientes neonatos desde su nacimiento.
2. Pacientes neonatos que inician nutrición enteral después de las primeras 48 horas de vida.

Criterios de exclusión en todas las cohortes

1. Pacientes mayores de 15 días de edad.
2. Recién nacidos a término.
3. Pacientes con patología digestiva.

Criterios de eliminación en todas las cohortes

1. Padres de pacientes que rechacen participar en el estudio.

Criterios éticos

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos Universidad San Francisco de Quito, comité de revisión institucional, el día 29 de mayo 2018, con la clave 2018-093PG.

Previo a llenar la hoja de recolección de datos se solicitó a los padres de los pacientes firmar un consentimiento informado (ver anexo), basado en los principios de la Declaración de Helsinki. El documento fue leído y explicado por el encuestador a cada participante siendo incluidos en el estudio aquellos que firmaron la aceptación.

Análisis estadístico

Se creó una base de datos en el software Excel 2016, para depuración, análisis y transferencia al software SPSS para Windows versión 22.0.

Las variables cualitativas se reportan con sus frecuencias absolutas y relativas (Porcentajes). Se usó pruebas de independencia para proporciones con χ^2 , la prueba exacta de Fisher se usó en caso necesario, el reporte de riesgo se realizó con la Razón de Riesgo (RR), se realizó análisis multivariado con regresión logística para control de las variables de confusión identificadas, (edad gestacional y retardo del crecimiento intrauterino) la valoración de riesgo se reportó como Odds Ratios ajustados (ORadj), en ambos casos se reportaron sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Para todas las comparaciones se consideran significativos valores inferiores al 5% ($p < 0,05$).

Los análisis y gráficos se realizaron usando el programa estadístico "r".

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de las características de los recién nacidos prematuros en la muestra en estudio.

Variable	Nutrición Temprana (n = 102)		Nutrición Tardía (n = 102)		Valor p <0.05
	n	%	n	%	
Edad gestacional (n, %)	< 0.0001				
32 a 36 sem	81	79.4	54	52.9	
28 a 31 sem	16	15.7	24	23.5	
25 a 27 sem	5	4.9	16	15.7	
menor de 25 sem	8	7.8	
Retraso del crecimiento intrauterino	7	6.9	6	5.9	1.0
Protocolo de nutrición (n, %) a	102	100.0	92	90.2	< 0.01
Banco de leche (n, %) b	2	2.0	29	28.4	< 0.0001
Uso de catéter venoso central	43	42.2	87	85.3	< 0.0001

Fuente: Estudio de investigación
Elaborado por: Autora
a Disponibilidad de protocolos de nutrición enteral
b Disponibilidad de banco de leche

La tabla 1 muestra que la mayoría de los recién nacidos pertenecieron al grupo de entre 32 y 36 semanas de edad gestacional con el 66.2% (n=135), la frecuencia de prematuros con menor edad gestacional disminuyó progresivamente en los otros grupos, esta tendencia fue similar en los dos grupos; muy pocos pacientes presentaron retraso del crecimiento intrauterino 6.4% (n= 13/204); en la mayoría de niños se empleaba protocolos de nutrición enteral 95.1% (n=194). El 2% de niños del grupo de nutrición temprana cuentan con banco de leche, mientras que el 28.4% de niños del grupo de nutrición tardía. El uso del catéter venoso central en el grupo del inicio de la nutrición enteral tardía fue más frecuente 85.3% (n=87).

Tabla 2. Distribución de la relación entre el inicio de la nutrición enteral recibida y el cambio del peso de los recién nacidos.

Variable	Nutrición Temprana		Nutrición Tardía		Valor p <0.05
	n	%	n	%	
Incremento de peso, (%) a	79	77.5	49	48.0	<0.001
Incremento de peso, (g/día)	82	80.4	43	42.2	<0.001
Pérdida de peso, (%) b	< 0.01				
< 10%	68	66.7	65	63.7	
10 - 20%	31	30.4	24	23.5	
20 - 30%	2	2.0	13	12.7	
> 30%	1	1.0	
Percentil de peso a	0.02				
< p03	23	22.5	25	24.5	
p03 - p10	31	30.4	46	45.1	
p10 - p50	48	47.1	29	28.4	
p50 - p90	2	2.0	
Nutrición enteral completa c	< 0.0001				
< 7 días	62	60.8	22	21.6	
7 - 14 días	28	27.5	20	19.6	
> 14 días	12	11.8	60	58.8	
Nutrición trófica	43	42.2	79	79.0	< 0.0001

Fuente: Estudio de investigación
Elaborado por: Autora
a Evaluado a los 14 días, segunda semana
b Evaluado a los 7 días, primera semana
c Días hasta alcanzar nutrición enteral completa

La tabla 2 se muestra la relación entre la nutrición enteral recibida y los cambios de peso en los recién nacidos, de los pacientes que iniciaron nutrición tempranamente incrementaron de peso a los 14 días de seguimiento en el 77.5 % (n = 79/102) comparado con el grupo de nutrición tardía que incrementó de peso en el 48 % (n = 49/102), esto significó una diferencia absoluta del 29.4 % (IC 95 %: 15.8, 43 %; p < 0.001) entre grupos.

Tabla 3. Días de uso del catéter venoso central y de la nutrición parenteral de acuerdo a la nutrición recibida.

		Nutrición Temprana (n = 43)		Nutrición Tardía (n = 87)	
		n	%	n	%
Catéter venoso central a	Menos de 7 días	10	23.3	2	2.3
	De 7 a 14 días	19	44.2	21	24.1
	Más de 14 días	14	32.6	64	73.6

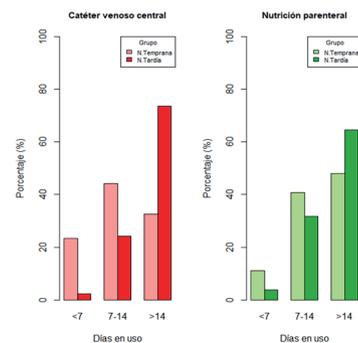
Fuente: Estudio de investigación
Elaborado por: Autora

a La diferencia entre grupos fue significativa, p < 0.0001; test exacto de Fisher
b La diferencia entre grupos fue no significativa, p = 0.15; test exacto de Fisher

La tabla 3 muestra 130 pacientes con uso de catéter venoso central (63.7 %; n = 130/204). La mayoría de estos procedimientos se realizaron en pacientes del grupo de nutrición tardía, ver figura 1; la diferencia entre grupos fue del 43.1 % (IC 95 %: 31.3, 54.9 %; p < 0.0001).

Considerando los 130 pacientes en uso de catéter venoso, se determinó una tendencia al uso más prolongado en los pacientes con nutrición tardía (p < 0.0001), la tendencia en este grupo también fue lineal con tasas de uso que se incrementaron desde el 2.3%, 24.1% y 73.6% para tiempos de uso menor a 7 días, entre 7 y 14 días y más de 14 días. En el grupo de nutrición temprana, el catéter venoso ventral se usó más frecuentemente en la categoría de entre 7 y 14 días, siendo menor en los otros períodos.

Figura 1. Distribución de los pacientes prematuros con catéter venoso central y nutrición parenteral de acuerdo al tipo de nutrición recibida.



Fuente: Estudio de investigación
Elaborado por: Autora

Porcentaje de pacientes en uso de catéter venoso central (CVC) en días (izq.) y en uso de nutrición parenteral (NPT) (der.), de acuerdo al grupo de nutrición enteral (Temprana vs. Tardía), en el CVC se nota tiempos de uso más prolongados (>14 días) en el grupo de nutrición tardía, esta diferencia fue significativa (p < 0.0001); en el tiempo de uso de NPT se nota el mismo patrón pero con diferencias menos marcadas que no alcanzaron significancia (p = 0.15).

Tabla 4. Eventos finales, muerte, Desarrollo de sepsis y otras complicaciones en pacientes de acuerdo al tipo de nutrición

Variable	Nutrición Temprana (n = 102)		Nutrición Tardía (n = 102)		Valor p <0.05
	n	%	n	%	
Muerte (n, %) a	1	1.0	5	4.9	0.21
Sepsis (n, %)	23	22.5	69	67.6	< 0.0001
Enterocolitis necrotizante (n, %)	3	2.9	18	17.6	0.001
Hiperbilirrubinemia (n, %)	57	55.9	84	82.4	< 0.0001
Hospitalización prolongada (n, %) b	27	26.5	82	80.4	< 0.0001

Fuente: Estudio de investigación
Elaborado por: Autora
a Test exacto de Fisher
b Hospitalización prolongada si es superior a los 14 días

La tabla 4 registra pocos eventos de muerte, la tasa general en la muestra fue del 2.9 (n = 6/204). No se encontró diferencias significativas entre grupos para este evento (p = 0.21). Los casos de sepsis fueron significativamente más frecuentes en el grupo de nutrición tardía. Se presentaron en el 22.5 % del grupo de nutrición temprana vs. el 67.6 % en el grupo de nutrición tardía. Los casos de enterocolitis necrotizante también fueron significativamente más frecuentes en el grupo de nutrición tardía. En el grupo de nutrición temprana se presentó apenas en el 2.9 % mientras que en el grupo de nutrición tardía la presencia de esta patología fue del 17.6 %. Aproximadamente el 69.1 % (n = 141) de todos los pacientes presentaron cuadro de hiperbilirrubinemia. Al igual que en los casos anteriores predominó de manera significativa en el grupo de nutrición tardía.

El tiempo de hospitalización fue más prolongado en el grupo con nutrición tardía, estancias superiores a los 14 días se presentaron en el 26.5 % de los pacientes en el grupo de nutrición temprana mientras que el 80.4 % presentaron estas estancias prolongadas en el grupo de nutrición tardía.

Tabla 5: Evaluación del protocolo de nutrición tardía como riesgo de los objetivos primarios con el análisis multivariado.

Evento final	ORadj	(IC 95%)	P <0.05
Sepsis	5.47	(2.87 - 10.71)	< 0.0001
Enterocolitis Necrotizante	3.93	(1.11 - 18.43)	0.048
Hiperbilirrubinemia	2.71	(1.38 - 5.46)	< 0.01
Hospitalización prolongada ^D	14.81	(6.42 - 37.56)	< 0.0001

Fuente: Estudio de investigación
Elaborado por: Autora
a Análisis multivariado con regresión logística, se ajustó como covariables la edad gestacional y retraso en el crecimiento uterino
b Hospitalización prolongada para estancias superiores a los 14 días.

La tabla 5 muestra los eventos finales con análisis multivariado, con excepción de muerte por el número de eventos que fue sólo un evento en el caso del inicio temprano de la nutrición. Se controló la edad gestacional y el retraso del crecimiento intrauterino como factores de confusión. En el análisis multivariado se determinó que la nutrición tardía incrementa el riesgo de Sepsis con un ORadj : 5,47 (IC 95%: 2.87, 10.71; p< 0.0001); para Enterocolitis Necrotizante el riesgo fue de ORadj : 3.93 (IC 95%: 1.11, 18.43; p= 0.048); para Hiperbilirrubinemia el riesgo fue de ORadj : 2.71 (IC 95%: 1.38, 5.46; P<0.01); el riesgo de hospitalización prolongada, es decir superior a los 14 días fue de ORadj : 14.81 (IC 95%: 6.42, 37.56; p<0.001).

DISCUSIÓN

De las características demográficas de la población

Sobre las características demográficas en esta investigación se encontró que la mayoría de los recién nacidos prematuros pertenecieron al grupo de entre 32 y 36 semanas con el 66.2 % (n = 135), lo que puede justificarse porque en las unidades de neonatología nacen con más frecuencia prematuros leves, debido al mejor control prenatal que existe en el país. El índice de prematuros con menor edad gestacional disminuyó progresivamente en los otros grupos, los recién nacidos de entre 28 a 31 semanas se presentaron en el 19.6 % (n = 40), los de entre 25 a 27 semanas en el 10.3 % (n = 21), y finalmente los recién nacidos menores de 25 semanas con un 3.9% (n = 8); esta tendencia fue similar en ambos grupos de observación, con la diferencia que no se presentaron prematuros extremos en el grupo de nutrición temprana, a pesar de mantener

esta tendencia en ambos grupos de nutrición, se evidenció una diferencia significativa entre ellos para cada grupo de edad gestacional; los prematuros de entre 32 a 36 semanas predominaron en el grupo de nutrición temprana mientras que los prematuros con edades inferiores lo hicieron en el grupo de nutrición tardía, debido probablemente a que los prematuros moderados y extremos presentan más complicaciones desde su nacimiento por su propia inmadurez, lo que ocasiona un retraso en el inicio de la nutrición enteral esto fue más evidente en el grupo de menores de 25 semanas todos los cuales pertenecieron al grupo de nutrición tardía (p < 0.001).

Muy pocos pacientes se registraron con retraso en el crecimiento intrauterino, esto tal vez se explique por una dificultad en la diferenciación de prematuros y recién nacidos con retardo en el crecimiento intrauterino, la tasa general fue del 6.4 % (n=13/204); las tasas por grupos fueron similares, para el grupo de nutrición temprana fue del 6.9 % (n = 7/102) mientras que en el grupo de nutrición tardía fue del 5.9 % (n = 6/102). En estudios realizados reportan que la tercera parte de prematuros tienen un retardo del crecimiento intrauterino.⁹

La mayoría de niños contaban con protocolos de nutrición enteral (95.1 %; n = 194) esto demuestra una mejor organización de los servicios de neonatología en la ciudad de Quito. Todos los pacientes en el grupo de nutrición temprana (n = 102) y el 90.2 % en el grupo de nutrición tardía, este hecho es muy favorable ya que se ha visto que en las unidades de neonatología que no cuentan con un protocolo de nutrición enteral los casos de enterocolitis necrotizante son más frecuentes. Apenas dos niños del grupo de nutrición temprana pudieron contar con banco de leche (2 %), mientras que 29 pacientes contaron con este soporte en el grupo de nutrición tardía (28.4), esto nos indica que en algunas unidades de neonatología aún no se dispone de bancos de leche, es necesario instaurar este servicio en las unidades de neonatología, porque se ha comprobado que existe una mejor tolerancia de los prematuros a la leche materna, su uso reduce la incidencia de enterocolitis necrotizante y sepsis a más de todos los beneficios ya conocidos.

Nutrición y cambios de peso en los recién nacidos prematuros

Los pacientes que iniciaron nutrición tempranamente incrementaron de peso a los 14 días de seguimiento en el 77.5 % (n = 79/102) comparado con el grupo de nutrición tardía que incrementó de peso en el 48 % (n = 49/102), esto significó una diferencia absoluta del 29.4 % (IC 95 %: 15.8, 43 %; p < 0.001) entre grupos, esto se debe a que el grupo que inició tempranamente la nutrición recibió un mejor aporte calórico. Hay investigaciones que plantean que el mejor incremento de peso de los recién nacidos prematuros está relacionado con un mejor crecimiento cerebral y un mejor desarrollo cognitivo a futuro. El riesgo de empeorar la valoración en porcentaje de peso a los 14 días con nutrición tardía representó un incremento de riesgo del RR: 1.61 (IC 95 %: 1.29, 2.02; p < 0.001).

Hallazgos concordantes con este resultado se presentaron al analizar la ganancia de peso en gramos al final de la segunda semana de vida, ganancias superiores a los 18 g/día se evidenciaron en el 80.4 % en el grupo de nutrición temprana versus el 42.2 % en el grupo de nutrición tardía, lo que significó una diferencia absoluta del 38.2 % (IC 95 %: 25, 51.5 %; p < 0.001), o el riesgo de no ganar un peso de al menos 18 g/d fue mayor para el grupo de nutrición tardía con un RR: 1.91 (IC 95 %: 1.51, 2.47; p < 0.001).

Evaluando los percentiles de peso alcanzados a los 14 días, los grupos de nutrición temprana y tardía presentaron porcentajes similares en los percentiles bajos (< p03) con el 22.5 % versus el

similares en los percentiles bajos ($< p03$) con el 22.5 % versus el 24.5 %, los pacientes del grupo de nutrición tardía alcanzaron mayores porcentajes en los percentiles $p03$ y $p10$ con el 30.4 % versus el 45.1 %, mientras que lo opuesto sucedió en los percentiles $p10$ a $p50$, donde predominó el grupo de nutrición temprana con el 47.1 % versus el 28.4 %. El 69.6% de prematuros que recibieron nutrición enteral tardía presentaron a los 14 días de vida un peso bajo el percentil 10 mientras que el 52.9% de los prematuros que recibieron nutrición enteral temprana se encontraron en el percentil 10 de peso a los 14 días de vida. Esta subnutrición puede ser consecuencia tanto de un aporte nutricional insuficiente como de complicaciones propias de la prematuridad que incrementaron los requerimientos nutricionales.

Se registró además el porcentaje de pérdida de peso a la primera semana de vida, una pérdida inferior al 10 % y del 10 al 20 % de su peso fue similar en ambos grupos (66.7 % vs. 63.7 % y 30.4 % vs. 23.5 %); sin embargo pérdidas superiores al 20 % predominó de manera significativa en el grupo de nutrición tardía (2.0 % vs. 12.7 %, $p = 0.01$) debido al poco aporte alimentario en este grupo. Se considera pérdidas de peso superiores al 20% en la primera semana de vida como excesivas, por ello resulta fundamental que la nutrición se inicie inmediatamente después del parto.

Catéter venoso central y nutrición parenteral

Se registraron 130 pacientes con uso de catéter venoso central (63.7 %; $n = 130/204$). La mayoría de estos procedimientos se realizaron en pacientes del grupo de nutrición tardía; la diferencia entre grupos fue del 43.1 % (IC 95 %: 31.3, 54.9 %; $p < 0.0001$). Considerando los 130 pacientes en uso de catéter venoso se determinó una tendencia al uso más prolongado en los pacientes con nutrición tardía ($p < 0.0001$) debido principalmente a los requerimientos de nutrición parenteral y de medicación por las complicaciones presentadas. La tendencia en este grupo también fue lineal con tasas de uso que se incrementaron desde el 2.3 %, 24.1 % y 73.6 % para tiempos de uso: menor de 7 días, entre 7 y 14 días y más de 14 días. Los recién nacidos prematuros que recibieron nutrición enteral tardía continuaban utilizando catéter venoso central luego de la segunda semana de vida, debido a los requerimientos de medicación y de calorías.

Los días de nutrición parenteral (NPT) tuvo una correlación moderada con los días de uso de catéter venoso central (k : 0.7; IC 95 %: 0.52 - 0.87); fue evidente que los catéteres pasaron colocados tiempos superiores a los usados para nutrición parenteral; las diferencias entre grupos fueron más pequeñas y no alcanzaron significancia estadística entre grupos ($p = 0.15$), ambos grupos presentaron una tendencia lineal siendo más frecuente la administración de NPT por más de 14 días.

Características asociadas a la nutrición enteral

Se observa que mientras más temprano se inició la nutrición más rápido se pudo alcanzar el objetivo de nutrición enteral completa, por la mejor tolerancia oral que tienen los recién nacidos que reciben alimentación temprana. En el grupo de nutrición temprana esta se alcanzó antes de los siete días en el 60.8 %, comparado con el grupo de nutrición tardía que alcanzó este objetivo en apenas el 21.6 % de los casos, en el periodo de los siete a catorce días un 27.5 % adicionales en el grupo de nutrición temprana habían completado ya la nutrición enteral completa mientras que un 19.6 % de pacientes lo habían conseguido en el grupo de nutrición tardía; finalmente solo un 11.8 % de pacientes en el grupo de nutrición temprana demoró más de 14 días en alcanzar el objetivo comparado con el 58.8 % de pacientes apenas lo completó en el grupo de nutrición tardía. Se demostró que al iniciar la nutrición enteral tempranamente se logra alcanzar el objetivo de llegar a una nutrición enteral completa en menos días de vida.

Los grupos fueron muy diferentes en la edad de inicio de la nutrición. Los pacientes en el esquema de nutrición temprana aproximadamente el 35.3 % ($n = 36/102$) iniciaron nutrición dentro de las primeras 24 horas de vida, y el 64.7 % ($n = 66/102$) restante lo hizo entre las 24 y 48 horas de vida. En el grupo de nutrición tardía la mayoría con el 65.7 % ($n = 67/102$) inició el protocolo entre las 48 y 72 horas, un 12.7 % ($n = 13/102$) restante inició entre las 72 a 96 horas, los porcentajes fueron disminuyendo hasta quienes iniciaron nutrición pasadas las 168 horas (7 días) que correspondió con el 2.9 % final.

Se notó cierta tendencia a que el inicio de la nutrición con volúmenes mayores predominó en edades más tempranas (primeras 24 a 48 horas); mientras que volúmenes de inicio menores (< 10 ml/kg/d) fueron más frecuente en pacientes con mayor edad al inicio de la nutrición, esto se debe a cierto temor en el personal de salud de usar volúmenes de alimentación elevados ante el riesgo de enterocolitis necrotizante.

En esta investigación los esquemas de nutrición trófica se administraron de manera predominante en el grupo de nutrición tardía con el 79 %, mientras que en el grupo de nutrición temprana alcanzó tasas del 42.2 %, la diferencia entre grupos alcanzó significancia estadística 36.8 % (IC 95 %: 23.4, 50.3 %; $p < 0.0001$). En el grupo de pacientes que recibieron nutrición trófica ($n = 43$ para nutrición temprana; $n = 79$ para nutrición tardía), el incremento de volumen hasta el día 7 fue significativamente distinto entre grupos ($p = 0.0001$) esto es debido a los diferentes protocolos de nutrición enteral utilizados en las unidades. La nutrición trófica no se asocia con mayor incidencia de enterocolitis necrotizante.

Al finalizar la primera semana, el 23.3 % de pacientes en el protocolo temprano habían alcanzado nutrición completa comparado con apenas el 5.1 % del grupo de nutrición tardía; en este mismo periodo el 46.5 % de pacientes con nutrición temprana alcanzaron incrementos de volúmenes de entre 10 - 20 ml/kg/día estos volúmenes fueron alcanzados en el 24.1 % de pacientes del grupo tardío. La mayoría de pacientes en el protocolo de nutrición tardía (51.9 %) al finalizar la primera semana solo alcanzaron incrementos de volúmenes de 10 ml/kg/día y recién al finalizar la segunda semana de vida el 32.4% de pacientes alcanzaron incrementos de volúmenes de entre 10 - 20 ml/kg/día. Al analizar estos hallazgos observamos una tendencia de las unidades de neonatología a utilizar protocolos de inicio de alimentación tardía con lentos incrementos de volúmenes alimentarios.

En este trabajo el 73.5 % de los pacientes ($n = 150$) se consideró que no ameritaban succión no nutritiva por la edad gestacional mayor a 34 semanas. En el grupo de nutrición temprana 29 recibieron succión no nutritiva (100.0 %) pues los restantes 73 pacientes no ameritaban este tipo de cuidado. En el grupo de nutrición tardía el 24.5 % se les consideró candidatos de succión no nutritiva ($n = 25/102$), en los restantes 77 pacientes se consideró que esta medida no fue necesaria. De estos 25 pacientes, 20 lo recibieron (80 %; 20/25), los cinco pacientes que no recibieron fueron del grupo de mayores de 34 semanas de gestación, los 49 pacientes que recibieron succión no nutritiva (20 del grupo de tardío y los 29 de nutrición temprana) todos pertenecían al grupo de menores de 34 semanas. La succión no nutritiva debe iniciarse a partir de la 32 semana de edad gestacional corregida.

Se registraron las causas de retraso de la nutrición enteral entre las que se encontró: Distensión abdominal con el 55.9 % ($n = 57/102$); seguido de inestabilidad hemodinámica 26.5 % ($n = 27/102$); asfisia perinatal con el 10.8 % ($n = 11/102$); con menos casos, la presencia de residuo gástrico con el 4.9 % ($n = 5/102$) y finalmente la espera hasta la eliminación de meconio con el 26.5 % ($n = 2/102$). El riesgo de intolerancia alimentaria es mayor en cada hora en que se retrasa el inicio de la nutrición enteral por la lesión que se produce en el intestino delgado por la falta de sustrato y por las alteraciones en las secreciones pancreática y biliar.

La nutrición enteral está contraindicada en los siguientes casos: Intolerancia digestiva franca dada por signos de distensión abdominal clínicamente importante, vómitos (especialmente si son biliosos o sanguinolentos), presencia de íleo paralítico, obstrucción intestinal, inestabilidad hemodinámica, definida por presencia de shock o hipotensión que requiere de Dopamina a dosis de 10 microgramos/kilo/minuto o superiores. En casos de sepsis o asfisia documentada es recomendable iniciar la alimentación luego de las 48 horas de vida complicaciones.

De los eventos finales

Se registraron pocos eventos de muerte, la tasa general en la muestra fue del 2.9 (n = 6/204). Apenas se registró un fallecimiento en el grupo de nutrición temprana (1.0 %; n = 1/102), mientras que en el grupo de nutrición tardía lo fueron los cinco pacientes restantes (4.5 %; n = 5/102). En este trabajo no se encontró diferencias significativas entre grupos para este evento (p = 0.21).

Los casos de sepsis fueron significativamente más frecuentes en el grupo de nutrición tardía. Se presentaron en el 22.5 % del grupo de nutrición temprana vs. el 67.6 % en el grupo de nutrición tardía, esto significó un incremento de riesgo absoluto de sepsis en el grupo de nutrición tardía de 45.1 % (IC 95 %: 31.9, 58.3 %; p < 0.0001); o un incremento de riesgo RR: 2.4 (IC 95 %: 1.8, 3.3; p < 0.0001). Estos datos pueden explicarse porque en este grupo de pacientes se requirieron más procedimientos invasivos que favorecen las infecciones, ayuno prolongado que favorece cambios en la barrera intestinal y como vimos anteriormente presencia de subnutrición que trae consigo complicaciones en el sistema inmune.

Los casos de enterocolitis necrotizante también fueron significativamente más frecuentes en el grupo de nutrición tardía. En el grupo de nutrición temprana se presentó apenas en el 2.9 % mientras que en el grupo de nutrición tardía la presencia de esta patología fue del 17.6 % esto significó un incremento de riesgo absoluto de enterocolitis necrotizante en el grupo de nutrición tardía de 14.7 % (IC 95 %: 5.6, 23.8 %; p = 0.001); o un incremento de riesgo RR: 1.2 (IC 95 %: 1.1, 1.3; p = 0.001).

Aproximadamente el 69.1 % (n = 141) de todos los pacientes presentaron cuadro de hiperbilirrubinemia. Al igual que en los casos anteriores predominó de manera significativa en el grupo de nutrición tardía. En el grupo de nutrición temprana se presentó hiperbilirrubinemia en el 55.9 % mientras que en el grupo de nutrición tardía se presentó en el 82.4 % esto significó un incremento del riesgo absoluto de hiperbilirrubinemia en el grupo de nutrición tardía de 26.5 % (IC 95 %: 13.3, 39.6 %; p < 0.0001); o un incremento de riesgo RR: 2.5 (IC 95 %: 1.6, 4; p < 0.0001). La nutrición enteral temprana se asocia con menor incidencia de hiperbilirrubinemia porque favorece una buena circulación enterohepática.

El tiempo de hospitalización fue más prolongado en el grupo con nutrición tardía, estancias superiores a los 14 días se presentaron en el 26.5 % de los pacientes en el grupo de nutrición temprana mientras que el 80.4 % presentaron estas estancias prolongadas en el grupo de nutrición tardía. Esto representó un incremento absoluto de riesgo del 53.9 % (IC 95 %: 41.4, 66.4 %; p < 0.0001); el riesgo de presentar hospitalizaciones prolongadas con nutrición tardía fue de RR: 3.04 (IC 95 %: 2.18, 4.24; p < 0.0001). La demora en el inicio y en el avance de la alimentación en prematuros produce hospitalizaciones más prolongadas que traen consigo complicaciones.

Se evaluó los eventos finales con análisis multivariado, con excepción de muerte por el número escasos de eventos en el grupo de nutrición temprana (un evento), se controló la edad gestacional y el retraso de crecimiento intrauterino como factores de confusión. En el análisis multivariado se determinó que la nutrición tardía incrementa el riesgo de Sepsis con un ORadj : 5.47 (IC 95 %: 2.87, 10.71; p < 0.0001); para Enterocolitis Necrotizante el riesgo fue de ORadj : 3.93 (IC 95 %: 1.11, 18.43; p = 0.048); para Hiperbilirrubinemia el riesgo fue de ORadj : 2.71 (IC 95 %: 1.38, 5.46; p < 0.01); el riesgo para hospitalización prolongada, es decir superior a los 14 días fue de ORadj : 14.81 (IC 95 %: 6.42, 37.56; p < 0.0001).

En este trabajo la edad gestacional difirió significativamente entre grupos, además tuvo fuerte influencia en los eventos finales (sepsis, enterocolitis necrotizante, hiperbilirrubinemia, días de hospitalización). La variable retardo de crecimiento intrauterino también presentó esta dificultad. La prematuridad y el crecimiento intrauterino retardado incrementan las complicaciones en los recién nacidos. Para valorar el verdadero efecto del protocolo de nutrición debió incluirse estas variables en el análisis de regresión logística, esto representa una fortaleza en el análisis pues logró controlarse estos importantes factores de confusión, el resultado es que,

efectivamente el protocolo de nutrición tardía incrementa el riesgo de: Sepsis, Enterocolitis necrotizante, Hiperbilirrubinemia, estancia hospitalaria prolongada (> 14 días). Para muerte no se pudo realizar análisis multivariados por la escasa cantidad de eventos, apenas un caso en el grupo de nutrición temprana.

CONCLUSION

Se concluye que, en esta investigación, el inicio de la nutrición enteral tardía no se relacionó de forma significativa con la mortalidad (p = 0.21). Que el inicio tardío de la nutrición enteral en prematuros se relaciona con un incremento en el riesgo de presentar pérdida de peso mayor al 20% en la primera semana de vida RR: 1.61 (IC 95 %: 1.29, 2.02; p < 0.001), mayor riesgo de no ganar al menos 18g/día en la segunda semana de vida RR: 1.91 (IC 95 %: 1.51, 2.47; p < 0.001) y alto riesgo de peso bajo el percentil 10 a los 14 días de vida (69.6% de los prematuros que recibieron nutrición tardía). El inicio tardío de la nutrición enteral en prematuros se relaciona con más días de uso de catéter venoso central (p < 0.0001) y los días de nutrición parenteral tuvo una correlación moderada con los días de uso de catéter venoso central (κ : 0.7; IC 95 %: 0.52- 0.87). El protocolo de nutrición tardía incrementa el riesgo de: Sepsis ORadj : 5.47 (IC 95 %: 2.87, 10.71; p < 0.0001), Enterocolitis necrotizante ORadj : 3.93 (IC 95 %: 1.11, 18.43; p = 0.048), Hiperbilirrubinemia de ORadj : 2.71 (IC 95 %: 1.38, 5.46; p < 0.01) y estancia hospitalaria prolongada (> 14 días) ORadj : 14.81 (IC 95 %: 6.42, 37.56; p < 0.0001) en recién nacidos prematuros.

Declaraciones

Contribución del autor

Janeth López Sevilla concibió y diseñó esta investigación, analizó e interpretó los datos y escribió el paper.

Conflictos de interés

La autora declara no tener ningún conflicto de interés.

Información adicional

No hay ninguna información adicional en este paper.

Financiamiento

Este estudio ha sido financiado por la autora.

BIBLIOGRAFÍA

1. *NEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, Estadísticas Vitales y Egresos Hospitalarios. Ecuador 2010. Quito. Disponible en: www.ecuadorencifras.gob.ec.*
2. *Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de Práctica Clínica (GPC). Recién nacido prematuro. Primera edición. Quito. Dirección Nacional de Normatización; 2014.*
3. *Eichenwald E, Stark A. Management and Outcomes of Very Low Birth Weight. Engl J.2008; 358:1700-11.*
4. *Stylianou-Riga P, Kouis P, Kinni P, et al. Maternal socioeconomic factors and the risk of premature birth and low birth weight in Cyprus: a case-control study. Reprod health. 2018 Sep;15(1):157.*
5. *Ohuma EO, et al. Current Issues in the Development of Fetal Growth References and Standards. Curr Epidemiol. 2018 Sep;5(4):388-398.*
6. *Silva NR, et al Morbidity in Prematurity Associate with fetal Growth Restriction. Experience of a Tertiary Care Center. Acta Med Port. 2018 Nov; 31(11):648-655.*
7. *Alessandra Tomazi Franceschi, Maria Luzia Chollopetz da Cunha. Eventos adversos relacionados con el uso de catéteres venosos centrales en recién nacidos hospitalizados. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2010 Abr;18(2):1-7.*
8. *Schanler RJ, In time: human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis. Rev Paul Pediatr. 2015 Apr-Jun;33(2):131-3.*
9. *Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics [Internet]. 1999 Ago;104(2):280-289.*
10. *Emblenton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants. Pediatrics. 2001 Feb;107:270-273.*

11. Grupo de Nutrición de la SENEo. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neonatología sobre Nutrición Enteral y parenteral en recién nacidos prematuros. Barcelona. 2013. Disponible en www.se-neonatal.es
12. An J Griffin. Parenteral nutrition in premature infants. *MB ChB*. 2018 Ago;78(1):1-5.
13. Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, Guo T, Foong J, et al. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2018 Mar;141(3).
14. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Sys Rev*. 2014 Dic;12(1):102-6.
15. Karagol BS et al. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infants with birth weight 750-1250 g. *JPEN*. 2013 Mar;37(2):223-8.
16. Abbott J, Berrington JE, Boyle E, Dorling JS, Embleton NE, et al. Early enteral feeding strategies for very preterm infants: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2013 Nov;98(6):F470-2.
17. Hay WW, Jr. Aggressive nutrition of the preterm infant. *Cur Pediatr Rep* [Internet]. 2013 Dic;1(4):120-28.
18. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional care of preterm infants. *Ann Nutr Metab*. 2014;64:183-342.
19. Brennan AM, Murphy BP, Kiely ME. Optimising preterm nutrition: present and future. *Proc Nut Soc*. 2016 May;75(2):154-61.
20. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 2016 Feb;103(2):648S-78S.
21. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *Journal of Perinatology*. 2005 Jul;25(7):478-85.
22. Lee J, Richardson D, Clark R. Postnatal growth of infants 30-34 weeks gestational age: A comparison of 63 neonatal intensive care units (NICUs). *Pediatr Res*. 2001;49(3):90-94.
23. Briar L, McKenzie, MDiet1, Liza Edmonds, MMed FRACP2, Ruth Thomson, et al. Nutrition practices and predictors of postnatal growth in preterm infants during hospitalization: a longitudinal study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb;66(2):312-317.
24. Brittany Michelle Reid, Alecia Thompson-Branch. Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review of Updated Therapeutic and Preventive Interventions. *J Pediatr Rev*. 2016 Jul; 4(2):e6093.
25. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Sys Rev*. 2015 Ago;30(8):CD00124.
26. De Waard M, Li Y, Zhu Y, Ayede AI, Berrington J, Bloomfield FH, et al. Time to Full Enteral Feeding for Very Low-Birth-Weight Infants Varies Markedly Among Hospitals Worldwide But May Not Be Associated With Incidence of Necrotizing Enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Nov; 10(7): 39-43.
27. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar;28(3):504.
28. Maas C, Mitt S, Full A, Arand J, Bernhard W, Poets CF, et al. A historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants. *Neonatology*. 2013;103(1):67-73.
29. Kumar RK, Singhal A, Vaidya U, Banerjee S, Anwar F, Rao S. Optimizing nutrition in preterm low birth weight infants-consensus summary. *Front Nutr*. 2017 May;26(4):20.
30. Stewart CJ, Nelson A, Scribbins D, et al. Bacterial and fungal viability in the preterm gut: NEC and sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Jul;98(4):F298-F303.
31. Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, et al. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Jul;98(4):F286-90.
32. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, et al. Late-Onset septicemia in a Norwegian National Cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):269-76.
33. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, et al. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Ene;97(1):56-61.
34. Fellman V, Hellström-Westas. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009 Jun;301(21):2225-33.
35. The SIFT Investigators Group. Early enteral feeding strategies for very preterm infants: current evidence from Cochrane reviews. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Nov;98(6):470-472.
36. Eduardo Messi Gonzalez. Hiperbilirrubinemia neonatal. *RV Soc Bol Ped*. 2005 ene;44(1):26-35.
37. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):297-316.
38. Meetze WH, Valentine C, McGuigan JE, et al. Gastrointestinal priming prior to full enteral nutrition in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr Ped*. 1992 Ago;15(2):163-70.
39. Slagle TA, Gross SJ. Effect of early low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1988 Sep;113(3):526-31.
40. Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr*. 1992 Jun;120(6):947-53.
41. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, et al. Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *J Pediatr*. 1998; 133(5):645-9.
42. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and 'minimal enteral feeding'. *Acta Paediatr Scand*. 1986 Sep;75(5):719-23.
43. Meetze WH, Valentine C, McGuigan JE, et al. Gastrointestinal priming prior to full enteral nutrition in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992 Sep; 15(2):163-70.
44. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, et al. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr Res*. 1998 Oct;44(4):519-23.
45. Terrin G, Passariello A, Canani RB, et al. Minimal enteral feeding reduces the risk of sepsis in feed-intolerant very low birth weight newborns. *Acta Paediatr*. 2009 Ene;98(1):31-5.
46. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, et al. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics*. 1999 Feb; 103(2):434-9.
47. Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr*. 1988 Abr; 112(4):622-9.
48. Hay WW Jr, Lucas A, Heird WC, et al. Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*. 1999 Dic;104(6):1360-8.